



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2009년05월14일  
 (11) 등록번호 10-0896667  
 (24) 등록일자 2009년04월30일

- (51) Int. Cl.  
*C07C 225/16* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2004-7003014  
 (22) 출원일자 2004년02월27일  
 심사청구일자 2007년08월23일  
 번역문제출일자 2004년02월27일
- (65) 공개번호 10-2004-0029455  
 (43) 공개일자 2004년04월06일  
 (86) 국제출원번호 PCT/DK2002/000557  
 국제출원일자 2002년08월26일  
 (87) 국제공개번호 WO 2003/018535  
 국제공개일자 2003년03월06일
- (30) 우선권주장  
 60/315,025 2001년08월28일 미국(US)  
 PA200200189 2002년02월08일 덴마크(DK)
- (56) 선행기술조사문헌  
 WO2001042189 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
**레오 파마 에이/에스**  
 덴마크 데카-2750 발레롭 인두스트리파르켄 55
- (72) 발명자  
**오토젠에릭리터**  
 덴마크데카-3650울스틱케로투스베이6  
**호르네만안네마리**  
 덴마크데카-3050홈레백1  
 테베이다테스도르프스베이4베  
**량시푸**  
 덴마크데카-1879프레데릭스베르크체1테하하체울스  
 테드스베이43아
- (74) 대리인  
**이병호, 장훈**

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 정세준

**(54) 신규한 아미노벤조페논 및 이를 포함하는 약제학적 조성물**

**(57) 요약**

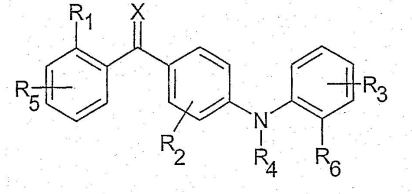
본 발명은 신규한 아미노벤조페논 유도체 부류, 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 제제, 이러한 제제의 용량 단위, 이러한 화합물을 투여함을 포함하여 환자를 치료하는 방법 및 약제학적 제제 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 산소이고,

R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고,

R<sub>2</sub>는 할로젠이고,

R<sub>3</sub>은 수소 또는 할로젠이고,

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 수소이고,

R<sub>6</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴, Y<sub>1</sub>R<sub>21</sub>, Y<sub>2</sub>R<sub>22</sub> 또는 Y<sub>4</sub>R<sub>24</sub>이거나, R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)올레핀 그룹이고,

R<sub>7</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H 또는 Y-R<sub>14</sub>이거나, R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub> 또는 Y-R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>8</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>이거나, R<sub>9</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>9</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>이거나, R<sub>10</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>10</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>이거나, R<sub>11</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 Y-R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>11</sub>은 R<sub>14</sub>이고,

R<sub>12</sub>는 브로모, 클로로, 요오도, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시카보닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)디알킬포스피노일, 디하이드록시포스피노일, -COOH 또는 -CONHR' 이고, 여기서, R'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고,

Y는 -O-, -S-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -C(Z)NR<sub>a</sub>-, -C(O)-, -C(Z)O-, -C(O)Z-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)O-, -OC(Z)Z-, -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O- 또는 -P(O)(OR<sub>a</sub>)O-이고,

Z는 산소 또는 황이고,

R<sub>14</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹 또는 헤테로사이클릴이고,

Y<sub>1</sub>은 -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-이고,

R<sub>21</sub>은 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹, 또는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

Y<sub>2</sub>는 -O-이고,

R<sub>22</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬-헤테로사이클릴, 또는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

Y<sub>4</sub>는 -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>CH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)- 또는 -NR<sub>a</sub>C(O)OCH(R<sub>c</sub>)-이고,

R<sub>24</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬-헤테로사이클릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹이거나, R<sub>15</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

R<sub>15</sub>는 R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>이고,

R<sub>12a</sub>는 -CONHR'이고, 여기서, R'는 R<sub>42</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 추가로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고,

R<sub>12b</sub>는 -CONHR'이고, 여기서, R'는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 추가로 치환된 (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

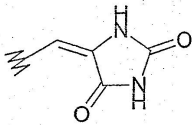
R<sub>12c</sub>는 -Y<sub>5</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬, -Y-아릴 또는 -Y-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)올레핀 그룹이고,

Y<sub>5</sub>는 -OC(Z)- 또는 -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O-이고,

R<sub>42</sub>는 -Y-H이고,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

상기 언급된 헤테로사이클릴은 테트라하이드로피라닐, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리딘-2-온, 이소인돌-1,3(2H)-디온, 1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소인돌릴, 피롤리딘-



2,5-디온, 이미다졸리딘-2,4-디온, 옥사졸린-2,4-디온, 모르폴린-3,5-디온, 피페리딘-2,6-디온, 2,4,5-트리옥소이미다졸리딘-1-일, 3,4-시스-디아세톡시피롤리딘-2,5-디온 및 티아졸린-2,4-디온으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

청구항 7

제1항에 있어서,

R<sub>6</sub>이 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴, Y<sub>1</sub>R<sub>21</sub>, Y<sub>2</sub>R<sub>22</sub> 또는 Y<sub>4</sub>R<sub>24</sub>이거나, R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)올레핀 그룹이고,

R<sub>7</sub>이 R<sub>12</sub>, Y-H 또는 Y-R<sub>14</sub>이거나, R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub> 또는 Y-R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>8</sub>이 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>이거나, R<sub>9</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>9</sub>가 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>이거나, R<sub>10</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>10</sub>이 R<sub>12</sub> 또는 R<sub>14</sub>이고,

R<sub>12</sub>가 브로모, 클로로, 요오도, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시카보닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)디알킬포스피노일, 디하이드록시포스피노일, -COOH 또는 -CONHR'이고, 여기서, R'가 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고,

Y가 -O-, -S-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -C(Z)NR<sub>a</sub>-, -C(O)-, -C(Z)O-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)Z-, -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O- 또는 -P(O)(OR<sub>a</sub>)O-이고,

Z가 산소이고,

R<sub>14</sub>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹 또는 헤테로사이클릴이고,

Y<sub>1</sub>이 -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-이고,

R<sub>21</sub>이 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹, 또는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

Y<sub>2</sub>가 -O-이고,

R<sub>22</sub>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-헤테로사이클릴, 또는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

Y<sub>4</sub>가 -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>CH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)- 또는 -NR<sub>a</sub>C(O)OCH(R<sub>c</sub>)-이고,

R<sub>24</sub>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-헤테로사이클릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹이거나, R<sub>15</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

R<sub>15</sub>가 R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>이고,

R<sub>12a</sub>가 -CONHR'이고, 여기서, R'가 R<sub>42</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고,

R<sub>12b</sub>가 -CONHR'이고, 여기서, R'가 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬이고,

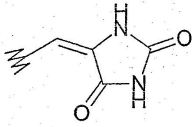
R<sub>12c</sub>가 -Y<sub>5</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -Y-아릴 또는 -Y-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)올레핀 그룹이고,

Y<sub>5</sub>가 -OC(Z)- 또는 -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O-이고,

R<sub>42</sub>가 -Y-H이고,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>가 독립적으로 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고,

상기 언급된 헤테로사이클릴이 테트라하이드로피라닐, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리딘-2-온, 이소인돌-1,3(2H)-디온, 1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소인돌릴, 피롤리딘-



2,5-디온, 이미다졸리딘-2,4-디온, 옥사졸린-2,4-디온, 모르폴린-3,5-디온, 피페리딘-2,6-디온, 2,4,5-트리옥소이미다졸리딘-1-일, 3,4-시스-디아세톡시피롤리딘-2,5-디온 및 티아졸린-2,4-디온으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제1항에 있어서,

R<sub>6</sub>이 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴, Y<sub>1</sub>R<sub>21</sub>, Y<sub>2</sub>R<sub>22</sub> 또는 Y<sub>4</sub>R<sub>24</sub>이거나, R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)올레핀 그룹이고,

R<sub>7</sub>이 R<sub>12</sub>, Y-H 또는 Y-R<sub>14</sub>이거나, R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub> 또는 Y-R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>8</sub>이 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>이거나, R<sub>9</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>9</sub>가 R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>이거나, R<sub>12</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub> 그룹이고,

R<sub>12</sub>가 브로모, 클로로, 요오도, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시카보닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)디알킬포스포노일, 디하이드록시포스포노일, -COOH 또는 -CONHR'이고, 여기서, R'가 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고,

Y가 -O-, -S-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -C(Z)NR<sub>a</sub>-, -C(O)-, -C(Z)O-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>- 또는 -OC(Z)Z-이고,

Z가 산소이고,

R<sub>14</sub>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹 또는 헤테로사이클릭이고,

Y<sub>1</sub>이 -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-이고,

R<sub>21</sub>이 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹, 또는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

Y<sub>2</sub>가 -O-이고,

R<sub>22</sub>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-헤테로사이클릭, 또는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

Y<sub>4</sub>가 -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>CH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)- 또는 -NR<sub>a</sub>C(O)OCH(R<sub>c</sub>)-이고,

R<sub>24</sub>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-헤테로사이클릭 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클릭 탄화수소 그룹이거나, R<sub>15</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

R<sub>15</sub>가 R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>이고,

R<sub>12a</sub>가 -CONHR'이고, 여기서, R'가 R<sub>42</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고,

R<sub>12b</sub>가 -CONHR'이고, 여기서, R'가 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬이고,

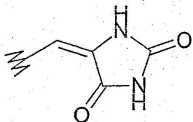
R<sub>12c</sub>가 -Y<sub>5</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -Y-아릴 또는 -Y-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)올레핀 그룹이고,

Y<sub>5</sub>가 -OC(Z)-이고,

R<sub>42</sub>가 -Y-H이고,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>가 독립적으로 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬이고,

상기 언급된 헤테로사이클릭이 테트라하이드로피라닐, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리딘-2-온, 이소인돌-1,3(2H)-디온, 1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소인돌릴, 피롤리딘-



2,5-디온, 이미다졸리딘-2,4-디온, 옥사졸린-2,4-디온, 모르폴린-3,5-디온, 피페리딘-2,6-디온, 2,4,5-트리옥소이미다졸리딘-1-일, 3,4-시스-디아세톡시피롤리딘-2,5-디온 및 티아졸린-2,4-디온으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

제1항에 있어서, 화합물의 분자량이 1500Da 이하인 화합물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 화합물의 분자량이 1200Da 이하인 화합물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 화합물의 분자량이 800Da 이하인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서,

[2-클로로-4-((2-[2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-((2-(2-하이드록시에틸)페닐)아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

2-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)에틸 아세테이트;

4-(2-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)에톡시)-4-옥소부탄산;

2-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)에틸 헥사노에이트;

2-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)-1-메틸에틸 아세테이트;

(2-클로로-4-((2-(2-하이드록시프로필)페닐)아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-((2-((1E)-3-하이드록시프로프-1-에닐]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-((2-(3-하이드록시프로필)페닐)아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-((2-((1E)-4-하이드록시부트-1-에닐]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;

[4-((2-((1E)-3-아미노프로프-1-에닐]페닐)아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온;

디에틸 (2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐포스포네이트;

[2-클로로-4-((2-((1E)-3-하이드록시-3-메틸부트-1-에닐]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;

에틸 (2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)아크릴레이트;

(2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)아크릴산;

{2-클로로-4-[(2-((1E)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)프로프-1-에닐]페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-((2-((1E)-3-(2,3-디하이드록시프로폭시)프로프-1-에닐]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;

3급-부틸 (1R)-3-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)아미노)-1-(하이드록시메틸)-2-옥소에틸일카바메이트;

메틸

0-(3급-부틸)-N-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)아미노)카보닐)-L-세리네이트;

N-(3급-부틸)-N'-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)티오우레아;

N-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)-4-옥소펜탄아미드;

N-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)-N'-에틸우레아;

에틸 4-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)아미노)-4-옥소부타노에이트;

N-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)-N'-사이클로헥실우레아;

N'-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)-N,N-디메틸석신아미드;

디메틸 [((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐]말로네이트;

[2-클로로-4-((2-((1E)-3-모르폴린-4-일프로프-1-에닐]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;

6-O-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)-1,2:3,4-디-O-(1-메틸에틸리덴)- $\alpha$ -D-갈락토피라노즈;

메틸 5-O-(((2E)-3-(2-((3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노)페닐)프로프-2-에닐)-2,3-O-(1-메틸에틸리덴)- $\beta$ -D-리보푸라노사이드;

메틸 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]-β-D-리보푸라노사이드;

메틸 (4E)-5-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)-2-(메틸설포닐)헵트-4-에노에이트;

에틸 {[ (2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]티오}아세테이트;

[2-클로로-4-{[2-((1E)-3-{비스[2-(아세틸옥시)에틸]아미노}프로프-1-에닐)페닐]아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-{[2-((1E)-3-{비스[2-(하이드록시)에틸]아미노}프로프-1-에닐)페닐]아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-{[2-((1E)-3-{4-[2-(아세틸옥시)에틸]피페리딘-1-일}프로프-1-에닐)페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

{2-클로로-4-[(2-((1E)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]프로프-1-에닐)페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

{2-클로로-4-[(2-2-[(테트라하이드로푸란-2-일메틸)아미노]에틸}페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-[(2-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

{2-클로로-4-[(2-2-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]에틸}페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-{[2-2-[(2-디메틸아미노)에틸]아미노}에틸]페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

{2-클로로-4-[(2-2-[(2-메톡시에틸)아미노]에틸}페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

1-[3-((2-2-[(3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노}페닐)에틸]아미노)프로필]피롤리딘-2-온;

{2-클로로-4-[(2-2-[메틸(테트라하이드로푸란-2-일메틸)아미노]에틸}페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-{[2-2-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸]아미노}에틸]페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

{2-클로로-4-[(2-2-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]에틸]페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-{[2-2-(모르폴린-4-일에틸)페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

{2-클로로-4-[(2-2-[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]에틸}페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

(4-{[2-(아미노메틸)페닐]아미노}-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-{[2-((2-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시)에톡시)메틸]페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

{2-클로로-4-[(2-2-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시]메틸}페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-[(2-2-[(2-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시]메틸]페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-[(2-2-[(3,3,3-트리플루오로프로폭시)메틸]페닐]아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온;

디에틸 2-((3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질포스포네이트;

2-[2-((3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온;

{2-클로로-4-[(2-2-[(2-2-하이드록시에톡시)에톡시]메틸]페닐]아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

[2-클로로-4-[(2-2-[(하이드록시에톡시)메틸]페닐]아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온;

(2-클로로-4-{[2-((2-2-[(2-2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시)메틸]페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

[4-((4-브로모-2-[(2-하이드록시에톡시)메틸]페닐]아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온;

(4-{[4-브로모-2-((2-2-[(2-2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시)메틸]페닐]아미노}-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

{4-[(4-브로모-2-[(2-2-하이드록시에톡시)에톡시]메틸]페닐]아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;

디에틸 5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질포스포네이트;  
 [4-({4-브로모-2-[(3,3,3-트리플루오로프로폭시)메틸]페닐}아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온;  
 2-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에틸 4-메틸벤젠설포네이트;  
 2-{{5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에틸 4-메틸벤젠설포네이트;  
 2-(2-{{5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트;  
 2-[2-(2-{{5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에톡시)에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트;  
 [4-({4-브로모-2-[(2-요오도에톡시)메틸]페닐}아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온;  
 {4-[(4-브로모-2-{{(2-요오도에톡시)에톡시}메틸}페닐}아미노)-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;  
 (4-{{4-브로모-2-[(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시}메틸}페닐}아미노)-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;  
 [2-클로로-4-{{2-[(2-요오도에톡시)메틸]페닐}아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온;  
 디에틸 2-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에틸포스포네이트;  
 디에틸 2-{{5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에틸포스포네이트;  
 디에틸 2-{{5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에톡시}에틸포스포네이트;  
 디에틸 2-{{2-({5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에톡시)에톡시}에틸포스포네이트;  
 디에틸 2-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}아미노)-2-옥소에틸포스포네이트;  
 디에틸 2-{{5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐}아미노)-2-옥소에틸포스포네이트;  
 {{2-({5-브로모-3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}에틸 (디에톡시포스포릴)아세테이트;  
 2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질포스포산;  
 N-[2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]-2,2,2-트리플루오로에탄설포나미드;  
 N-[5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]-2,2,2-트리플루오로에탄설포나미드;  
 {2-클로로-4-[(2-{{(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시}프로폭시}메틸}페닐}아미노)페닐}(2-메틸페닐)메탄온;  
 [2-클로로-4-{{2-[(하이드록시프로폭시)메틸]페닐}아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온;  
 디에틸 3-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}프로필포스포네이트;  
 디에틸 2-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐}에틸포스포네이트;  
 디에틸 2-{{5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐}에틸포스포네이트;  
 2-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}아미노)-2-옥소에틸포스포산;  
 (2-{{3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노}페닐)-카밤산 헐에틸 에스테르;  
 N-(2-{{3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노}페닐)-2-헐옥시-아세트아미드;  
 N-(2-{{3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노}페닐)-3-헐옥시-프로피온아미드;  
 N-(2-{{3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노}페닐)-2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-아세트아미드;  
 N-(2-{{3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노}페닐)-벤젠설포나미드;  
 아세트산 (2-{{3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노}페닐)카바모일)-메틸 에스테르;  
 1-(2-{{3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노}페닐)피롤리딘-2,5-디온;

- 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸 프로피오네이트;
- 2,2-디메틸-프로피온산 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸 에스테르;
- [2-클로로-4-([2-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로폭시]페닐]아미노)페닐(2-메틸페닐)메탄온;
- (2-클로로-4-([2-3-하이드록시프로폭시]페닐]아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;
- 3급-부틸 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸 카보네이트;
- 2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐]아미노)카보닐]아미노)에틸 2-메틸아크릴레이트;
- (4-([4-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐]아미노)-2-클로로-페닐)(2-메틸페닐)메탄온;
- 3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)펜옥시)프로필 아세테이트;
- [2-클로로-4-([2-3-(모르폴린-4-일)프로폭시]페닐]아미노)페닐(2-메틸페닐)메탄온;
- N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(4-펜옥시부틸)석신아미드;
- N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(6-하이드록시헥실)석신아미드;
- N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(2,3-디하이드록시프로필)석신아미드;
- 3급-부틸 (1R)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-1-(하이드록시메틸)프로필카바메이트;
- 디에틸 6-[3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐카바모일)프로피오닐아미노]-헥실 포스페이트;
- 에틸  
N-([2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]아미노)카보닐]글리시네이트;
- 3급-부틸 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸(메틸)카바메이트;
- N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(6-하이드록시헥실)석신아미드;
- N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(2,3-디하이드록시프로필)석신아미드;
- (2Z)-N-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-2-(2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일리덴)아세트아미드;
- 3-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온;
- 3-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)-5,5-디메틸옥사졸리딘-2,4-디온;
- 4-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)모르폴린-3,5-디온;
- 1-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)피페리딘-2,6-디온;
- 4-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시}에틸)모르폴린-3,5-디온;
- 1-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시}에틸)피롤리딘-2,5-디온;
- 에틸 2-[3-(2-[5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질옥시}에틸)-2,4,5-트리옥소이미다졸리딘-1-일]아세테이트;
- 3-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시}에틸)이미다졸리딘-2,4-디온;
- 1-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시}에틸)-3,4-시스-디아세톡시피롤리딘-2,5-디온;
- 3-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시}에틸)티아졸리딘-2,4-디온;
- 3-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시}에틸)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온;
- 1-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시}에틸)이미다졸리딘-2,4,5-트리온;

(2-클로로-4-[(2-하이드록시메틸)페닐]아미노)페닐(2-메틸페닐)메탄온; 및

2-[[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노]벤질 아세테이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

## 명세서

### 기술분야

<1> 본 발명은 신규한 화합물 부류인 아미노벤조페논 유도체, 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 제제, 이러한 제제의 용량 단위, 이러한 화합물을 투여함을 포함하여 환자를 치료하는 방법 및 약제학적 제제 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

<2> 이미 일련의 밀접하게 관련된 아미노벤조페논(예; 4-(2-아미노-4-니트로페닐아미노)벤조페논)은 발표되었다(참조문헌: Hussein, F. A. et al, Iraqi J. Sci., 22,54-66 (1981)). 그러나, 이의 용도에 대해서는 기술하고 있지 않다. WO 제98/32730호, WO 제01/05744호, WO 제01/05746호, WO 제01/05749호, WO 제01/05751호, WO 제01/05745호 및 WO 제01/42189호는 시험관내 인터루킨 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) 및 종양 괴사 인자  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 분비의 아미노벤조페논 억제제를 기술하고 있는데, 이들 화합물은 발병기전이 사이토카인 생성과 연루된 염증 질환, 예를 들어 천식, 류마티스성 관절염, 건선, 접촉성 피부염 및 아토피 피부염의 치료에 잠재적으로 유용하다. 또한, 상기한 특허원의 화합물은 12-O-테트라데카노일포볼-13-아세테이트(TPA) 유도된 쥐의 만성 피부염 모델에서 소염성에 대해 생체내 시험을 실시하였다(참조문헌: De Young, L. M. et al., Agents Actions, 26, 335-341

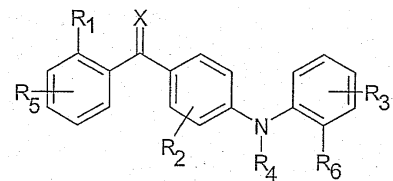
(1989); Carlson, R. P. et al., Agents Actions, 17,197-204 (1985); Alford, J. G. et al., Agents Action, 37, (1992); Stanley, P. L. et al., Skin Pharmacol, 4,262-271 (1991)). 만성 피부염 모델에서, 상기 화합물은 참조 화합물인 하이드로코티손과 유사한 효능을 갖는다.

- <3> 식물 염료로써 유용한 구조적으로 관련된 아미노벤조페논의 제조는 문헌(참조문헌: Man-Made Text. India (1987), 30 (6), 275-6, Man-Made Text. India (1986), 29 (5), 224-30; Man-Made Text. India (1985), 28 (11), 425,427-9, 431)에 기술되어 있으며, 플루오란 염료 전구체 제조시 반응물로써 구조적으로 관련된 아미노벤조페논은 일본 특허 제81-61259호에 기술되어 있다.
- <4> 본 발명의 목적은 뛰어난 물리 화학적 특성, 특히 개선된 생체이용성을 지닌 약제학적으로 활성인 벤조페논 유도체를 추가로 제공하는 것이다.

<5> 발명의 요약

- <6> 놀랍게도 본 발명에 이르러, 화학식 I의 신규한 아미노벤조페논 유도체가 시험관내 인터루킨 1β(IL-1β) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α) 분비의 효능있는 억제제인 것으로 밝혀졌는데, 이로 인해 사이토카인 또는 보다 특이적으로는 시험관내 인터루킨 1β(IL-1β) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)의 분비 및 조절이 발병기전과 연루된 염증 질환의 치료에 잠재적으로 이용할 수 있게 되었다. 사이토카인의 억제 또는 낮은 수준으로의 조절은 MAP 키나아제의 억제에 의할 수 있다.
- <7> 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물(예: 이의 수화물)에 관한 것이다.

**화학식 I**



- <8>
- <9> 상기 화학식 I에서,
- <10> X는 산소, 황 또는 N-ORc이고,
- <11> R1은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C1-C3) 알킬, (C2-C3) 올레핀 그룹, (C1-C3) 알콕시, (C1-C3) 알킬티오, (C1-C6) 알킬아미노, (C1-C3) 알콕시카보닐, 시아노, -CONH2, 페닐 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체이고,
- <12> R2는 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C1-C3) 알킬, (C2-C3) 올레핀 그룹, (C1-C3) 알콕시, (C1-C3) 알킬티오, (C1-C6) 알킬아미노, (C1-C3) 알콕시카보닐, 시아노, -CONH2, 페닐 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,
- <13> R3은 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 시아노, 카복시, 카바모일, 니트로, (C1-C10) 알킬, (C2-C10) 올레핀 그룹, (C3-C12) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C1-C10) 알콕시, (C1-C10) 알킬티오, (C1-C10) 알콕시카보닐 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,
- <14> R4는 수소, (C1-C6) 알킬, (C2-C6) 올레핀 그룹, (C3-C6) 사이클릭 탄화수소 그룹 또는 -C(O)O-C(Rd)(Re)(-O-C(O)-R14)(여기서, R14 그룹은 R8의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <15> R5는 수소 및 R1으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,
- <16> R6은 (C1-C10) 알킬-헤테로사이클릴, (C1-C10) 알킬-(C3-C12) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C1-C10) 알킬, (C2-C10) 올레핀 그룹, (C3-C12) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C2-C10) 알킬닐, Y1R21, Y2R22 또는

$Y_4R_{24}$ (여기서,  $(C_1-C_{10})$  알킬,  $(C_2-C_{10})$  올레핀 그룹 및  $(C_3-C_{12})$  사이클릭 탄화수소 그룹은  $R_7$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고,  $(C_1-C_{10})$  알킬-헤테로사이클릴,  $(C_1-C_{10})$  알킬- $(C_3-C_{12})$  사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 및  $(C_2-C_{10})$  알킬닐은  $R_7$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<17>  $R_7$ 은  $R_{12}$ , Y-H 또는 Y- $R_{14}$ (여기서,  $R_{12}$  및 Y- $R_{14}$  그룹은  $R_8$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<18>  $R_8$ 은  $R_{12}$ , Y-H, Y- $R_{14}$  또는  $R_{14}$ (여기서,  $R_{12}$ , Y- $R_{14}$  및  $R_{14}$  그룹은  $R_9$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<19>  $R_9$ 은  $R_{12}$ , Y-H, Y- $R_{14}$  또는  $R_{14}$ (여기서,  $R_{12}$ , Y- $R_{14}$  및  $R_{14}$  그룹은  $R_{10}$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<20>  $R_{10}$ 은  $R_{12}$ , Y-H, Y- $R_{14}$  또는  $R_{14}$ (여기서,  $R_{12}$ , Y- $R_{14}$  및  $R_{14}$  그룹은  $R_{11}$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<21>  $R_{11}$ 은  $R_{12}$  또는  $R_{14}$ (여기서,  $R_{12}$  및  $R_{14}$  그룹은  $R_{12}$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<22>  $R_{12}$ 는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노,  $(C_1-C_3)$  알콕시,  $(C_1-C_3)$  알킬티오,  $(C_1-C_6)$  알킬아미노,  $(C_1-C_3)$  알콕시카보닐, 음이온과 연관된  $(C_1-C_9)$  트리알킬암모늄,  $(C_2-C_{10})$  디알킬포스피노일,  $(C_1-C_5)$  알킬(하이드록시)포스피노일,  $(C_2-C_{10})$  디알킬포스피노일옥시,  $(C_1-C_5)$  알킬(하이드록시)포스피노일옥시, 디하이드록시포스피노일, 디하이드록시포스피노일옥시, 시아노, 아지도, 니트로, -CHO, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는  $(C_1-C_3)$  알킬이다)이고,

<23> Y는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -C(Z)NR<sub>a</sub>-, -C(O)-, -C(S)-, -C(Z)O-, -C(O)Z-, -C(S)S-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)O-, -OC(Z)Z-, -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -P(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -C(NR<sub>a</sub>)-, -C(NOR<sub>a</sub>)-, -N=C(R<sub>a</sub>)-, -N=C(OR<sub>a</sub>)-, -N(OR<sub>a</sub>)-, -ON(R<sub>a</sub>)-, -N(R<sub>a</sub>)O-, -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)NR<sub>c</sub>-, -C(=NR<sub>a</sub>)NR<sub>b</sub>- 또는 -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)-이고,

<24> Z는 산소 또는 황이고,

<25>  $R_{14}$ 는  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  올레핀 그룹,  $(C_3-C_{12})$  사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 또는  $(C_2-C_6)$  알킬닐이고,

<26>  $Y_1$ 은 -NR<sub>a</sub>C(S)NR<sub>b</sub>-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)O-, -C(O)S-, -C(S)S-, -OC(S)-, -OC(O)-, -NR<sub>a</sub>C(S)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)O-, -OC(Z)Z-, -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -P(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -C(NR<sub>a</sub>)-, -C(NOR<sub>a</sub>)-, -N=C(R<sub>a</sub>)-, -N=C(OR<sub>a</sub>)-, -N(OR<sub>a</sub>)-, -ON(R<sub>a</sub>)-, -N(R<sub>a</sub>)O-, -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)NR<sub>c</sub>-, -C(=NR<sub>a</sub>)NR<sub>b</sub>- 또는 -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)-이고,

<27>  $R_{21}$ 은  $R_7$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는  $(C_1-C_{10})$  알킬-헤테로사이클릴,  $(C_1-C_{10})$  알킬- $(C_3-C_{12})$  사이클릭 탄화수소 그룹,  $(C_1-C_{10})$  알킬,  $(C_2-C_{10})$  올레핀 그룹,  $(C_3-C_{12})$  사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 또는  $(C_2-C_{10})$  알킬닐이고,

<28>  $Y_2$ 는 -O-, -S-, -C(O)O- 또는 -C(O)NR<sub>a</sub>-이고,

<29>  $R_{22}$ 는  $(C_1-C_{10})$  알킬-헤테로사이클릴,  $(C_1-C_{10})$  알킬- $(C_3-C_{12})$  사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴,  $(C_2-C_{10})$  알킬닐,  $(C_1-C_{10})$  알킬,  $(C_2-C_{10})$  올레핀 그룹 또는  $(C_3-C_{12})$  모노사이클릭 탄화수소 그룹(여기서,  $(C_1-C_{10})$  알킬은  $R_7$ 의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고,  $(C_1-C_{10})$  알킬-헤테로사이클릴,  $(C_1-C_{10})$  알킬- $(C_3-C_{12})$  사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴,  $(C_2-C_{10})$  알킬닐,  $(C_2-C_{10})$  올레핀 그룹 및  $(C_3-C_{12})$  모노사이클릭 탄

화수소 그룹은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

- <30> Y<sub>4</sub>는 -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>CH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, NR<sub>a</sub>C(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(O)OCH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>C(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)-OC(O)- 또는 -NR<sub>a</sub>C(O)OC(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)-OC(O)-이고,
- <31> R<sub>24</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 올레핀 그룹 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹(여기서, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹은 R<sub>15</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 및 (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬닐은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <32> R<sub>15</sub>는 R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>(여기서, R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <33> R<sub>12a</sub>는 R<sub>42</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시카보닐, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이다)이고, 단 R<sub>42</sub>로 추가로 치환되는 경우, R<sub>12a</sub> 또는 R<sub>15</sub>는 -(Q-O)<sub>n</sub>-Q 또는 -CH<sub>2</sub>(Q-O)<sub>n</sub>-Q(여기서, Q는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이고 n은 1 이상의 정수이다)이어서 상기 그룹은 원소수가 16 이상인 원자의 연속적 선형 서열을 포함하고,
- <34> R<sub>12b</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) 알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬티오, (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>) 알킬아미노, (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) 알콕시카보닐, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬이다)이고,
- <35> R<sub>12c</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 -Y<sub>5</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬, -Y-아릴, -Y-헤테로사이클릴, -Y-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹 및 -Y-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 올레핀 그룹이고,
- <36> Y<sub>5</sub>는 -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -C(S)NR<sub>a</sub>-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)O-, -C(O)S-, -C(S)S-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)O-, -OC(Z)Z-, -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -P(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -C(NR<sub>a</sub>)-, -C(NOR<sub>a</sub>)-, -N=C(R<sub>a</sub>)-, -N=C(OR<sub>a</sub>)-, -N(OR<sub>a</sub>)-, -ON(R<sub>a</sub>)-, -N(R<sub>a</sub>)O-, -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)NR<sub>c</sub>-, -C(=NR<sub>a</sub>)NR<sub>b</sub>- 또는 -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)-이고,
- <37> R<sub>42</sub>는 -Y-H, Y-R<sub>14</sub>, R<sub>52</sub>, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도 또는 니트로(여기서, R<sub>52</sub> 및 -Y-R<sub>14</sub>는 R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <38> R<sub>52</sub>는 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐 또는 헤테로아릴이고,
- <39> R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 R<sub>12</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐이며,
- <40> R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 R<sub>12</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹이다.
- <41> 추가의 양태에서, 본 발명은 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 비히클과 함께 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적 제제에 관한 것이다.
- <42> 또다른 양태에서 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- <43> 또다른 양태에서, 본 발명은 염증 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 비히클과 함께 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

**발명의 상세한 설명**

- <44> 대부분은 아니지만 다수의 약물 개발 과정에서, 시험관내 선별 단계 동안에 유망한 것으로 나타난 후보를 생체 내에서 시험하면 일반적으로 치료 효과가 나타나지 않음을 경험하게 되는데, 이는 또한 충분히 공지되어 있다. 이러한 관찰 결과에 대해서는 신속한 약물 대사 또는 불충분한 혈장 안정성 등으로 설명할 수 있는데 가장 빈번한 요인은 불충분한 생체이용성이다. 약물의 생체이용성은 포괄적으로 물리화학적 특성으로써 언급되는 몇몇 인자에 의해 조절된다. 생체이용성에 주축이 되는 물리화학적 특성은, 예를 들어  $\log \frac{\text{옥탄에서의 용해성}}{\text{물에서의 용해성}}$  로써 정의되는 용해성 및 로그 P이다. 1과 5 사이의 로그 P값은 대부분의 약물에 최적의 생체이용성을 부여한다. 따라서, 생물학적 활성을 변화시키지 않으면서 치환시킴으로써 물리화학적 특성을 조작하여 결국에는 생체이용성을 조절할 수 있는, 분자 구조의 그룹을 하나 이상 확인할 수 있게 된다면, 어떠한 약물 개발 프로그램도 이익이 될 것이다. 놀랍게도 본 발명에 이르러, 치환체 R<sub>6</sub>을 조작하여 화학식 I의 화합물의 생물학적 활성은 거의 유지하면서 이 화합물의 물리화학적 특성을 조절할 수 있음이 밝혀졌다.
- <45> 따라서, 바람직한 본 발명의 화합물은 R<sub>1</sub>이 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물이다.
- <46> 다른 바람직한 양태에서, R<sub>2</sub>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이다.
- <47> 또다른 바람직한 양태에서, R<sub>3</sub>은 수소, 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 모노사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이다.
- <48> 다른 바람직한 양태에서, R<sub>4</sub>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹이다.
- <49> 바람직한 다른 양태에서, R<sub>5</sub>는 수소 및 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시카보닐 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이다.
- <50> 다른 바람직한 양태에서, X는 O 또는 N-OR<sub>c</sub>이다.
- <51> 또다른 바람직한 양태에서, R<sub>6</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐, Y<sub>1</sub>R<sub>21</sub>, Y<sub>2</sub>R<sub>22</sub> 또는 Y<sub>4</sub>R<sub>24</sub>(여기서, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 및 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <52> R<sub>7</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H 또는 Y-R<sub>14</sub>(여기서, R<sub>12</sub> 및 Y-R<sub>14</sub> 그룹은 R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <53> R<sub>8</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>(여기서, R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 및 R<sub>14</sub> 그룹은 R<sub>9</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <54> R<sub>9</sub>는 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>(여기서, R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 및 R<sub>14</sub> 그룹은 R<sub>10</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <55> R<sub>10</sub>은 R<sub>12</sub> 또는 R<sub>14</sub>(여기서, R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 및 R<sub>14</sub> 그룹은 R<sub>11</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

- <56> R<sub>12</sub>는 할로겐, 하이드록시, 머캡토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시카보닐, 음이온과 연관된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 트리알킬암모늄, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 디알킬포스포노일, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬(하이드록시)포스포노일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 디알킬포스포노일옥시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬(하이드록시)포스포노일옥시, 디하이드록시포스포노일, 디하이드록시포스포노일옥시, 시아노, 아지도, 니트로, -CHO, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이다)이고,
- <57> Y는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -C(Z)NR<sub>a</sub>-, -C(O)-, -C(Z)O-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)Z-, -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -P(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -C(NOR<sub>a</sub>)-, -N(OR<sub>a</sub>)-, -ON(R<sub>a</sub>)-, -N(R<sub>a</sub>)O-, -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)NR<sub>c</sub>-, -C(=NR<sub>a</sub>)NR<sub>b</sub>- 또는 -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)-이고,
- <58> Z는 산소이고,
- <59> R<sub>14</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릭 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐이고,
- <60> Y<sub>1</sub>은 -NR<sub>a</sub>C(S)NR<sub>b</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -NR<sub>a</sub>C(S)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)O-, -C(NR<sub>a</sub>)-, -C(NOR<sub>a</sub>)-, -N(OR<sub>a</sub>)-, -ON(R<sub>a</sub>)-, -N(R<sub>a</sub>)O-, -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)NR<sub>c</sub>-, -C(=NR<sub>a</sub>)NR<sub>b</sub>- 또는 -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)-이고,
- <61> R<sub>21</sub>은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-헤테로사이클릭, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릭 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐이고,
- <62> Y<sub>2</sub>는 -O-, -S-, -C(O)O- 또는 -C(O)NR<sub>a</sub>-이고,
- <63> R<sub>22</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-헤테로사이클릭, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릭, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 모노사이클릭 탄화수소 그룹(여기서, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-헤테로사이클릭, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릭, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 모노사이클릭 탄화수소 그룹은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)되고,
- <64> Y<sub>4</sub>는 -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>CH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, NR<sub>a</sub>C(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(O)OCH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>C(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)-OC(O)- 또는 -NR<sub>a</sub>C(O)OC(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)-OC(O)-이고,
- <65> R<sub>24</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-헤테로사이클릭, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릭, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹(여기서, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹은 R<sub>15</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-헤테로사이클릭, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릭 및 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <66> R<sub>15</sub>는 R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>(여기서, R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <67> R<sub>12a</sub>는 R<sub>42</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시카보닐, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이다)이고, 단 R<sub>42</sub>로 추가로 치환되는 경우, R<sub>12a</sub> 또는 R<sub>15</sub>는 -(Q-O)<sub>n</sub>-Q 또는 -CH<sub>2</sub>(Q-O)<sub>n</sub>-Q(여기서, Q는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이고 n은 1 이상의 정수이다)이어서 상기 그룹은 원소수가 16 이상인 원자의 연속적 선형 서열을 포함하고,
- <68> R<sub>12b</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬티오, (C<sub>7</sub>-

C<sub>12</sub>) 알킬아미노, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 알콕시카보닐, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 알킬이다)이고,

- <69> R<sub>12c</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 -Y<sub>5</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬, -Y-아틸, -Y-헤테로사이클릴, -Y-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹 및 -Y-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹이고,
- <70> Y<sub>5</sub>는 -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -C(O)-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)O-, -OP(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -P(O)(OR<sub>a</sub>)O-, -C(NR<sub>a</sub>)-, -C(NOR<sub>a</sub>)-, -N(OR<sub>a</sub>)-, -ON(R<sub>a</sub>)-, -N(R<sub>a</sub>)O-, -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)NR<sub>c</sub>-, -C(=NR<sub>a</sub>)NR<sub>b</sub>- 또는 -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)-이고,
- <71> R<sub>12</sub>는 -Y-H, -Y-R<sub>14</sub>, R<sub>52</sub>, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도 또는 니트로(여기서, R<sub>52</sub> 및 -Y-R<sub>14</sub>는 R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <72> R<sub>52</sub>는 (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐 또는 헤테로아틸이고,
- <73> R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 R<sub>12</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 아틸, 헤테로사이클릴 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐이며,
- <74> R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 독립적으로 R<sub>12</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹이다.
- <75> 또다른 바람직한 양태에서, R<sub>1</sub>은 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- <76> R<sub>2</sub>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고,
- <77> R<sub>3</sub>은 수소, 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 모노사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고,
- <78> R<sub>4</sub>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹이며,
- <79> R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시카보닐 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이다.
- <80> 보다 바람직한 양태에서, R<sub>1</sub>은 할로젠, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체이다.
- <81> 보다 바람직한 양태에서, R<sub>2</sub>는 수소, 할로젠, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이다.
- <82> 보다 바람직한 양태에서, R<sub>3</sub>은 수소, 할로젠, 하이드록시, 메틸, 메톡시 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이다.
- <83> 보다 바람직한 양태에서, R<sub>4</sub>는 수소, 메틸 또는 에틸이다.
- <84> 보다 바람직한 양태에서, R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이다.
- <85> 보다 바람직한 양태에서, X는 O이다.
- <86> 보다 바람직한 양태에서, R<sub>6</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐, Y<sub>1</sub>R<sub>21</sub>, Y<sub>2</sub>R<sub>22</sub> 또는 Y<sub>4</sub>R<sub>24</sub>(여기서, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

알킬 및 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 및 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<87> R<sub>7</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H 또는 Y-R<sub>14</sub>(여기서, R<sub>12</sub> 및 Y-R<sub>14</sub> 그룹은 R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 추가 치환된다)이고,

<88> R<sub>8</sub>은 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>(여기서, R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 및 R<sub>14</sub> 그룹은 R<sub>9</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 추가 치환된다)이고,

<89> R<sub>9</sub>는 R<sub>12</sub>, Y-H, Y-R<sub>14</sub> 또는 R<sub>14</sub>(여기서, R<sub>12</sub>, Y-R<sub>14</sub> 및 R<sub>14</sub> 그룹은 R<sub>10</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<90> R<sub>12</sub>는 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시카보닐, 음이온과 연관된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 트리알킬암모늄, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 디알킬포스피노일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 디알킬포스피노일옥시, 디하이드록시포스피노일, 디하이드록시포스피노일옥시, 시아노, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이다)이고,

<91> Y는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -C(Z)NR<sub>a</sub>-, -C(O)-, -C(Z)O-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -OC(Z)Z-, -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)NR<sub>c</sub>-, -C(=NR<sub>a</sub>)NR<sub>b</sub>- 또는 -N(R<sub>a</sub>)C(=NR<sub>b</sub>)-이고,

<92> Z는 산소이고,

<93> R<sub>14</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬닐이고,

<94> Y<sub>1</sub>은 -NR<sub>a</sub>C(S)NR<sub>b</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -NR<sub>a</sub>C(S)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>- 또는 -OC(Z)O-이고,

<95> R<sub>21</sub>은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬닐이고,

<96> Y<sub>2</sub>는 -O-, -S-, -C(O)O- 또는 -C(O)NR<sub>a</sub>-이고,

<97> R<sub>22</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 모노사이클릭 탄화수소 그룹(여기서, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 모노사이클릭 탄화수소 그룹은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

<98> Y<sub>4</sub>는 -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>CH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, NR<sub>a</sub>C(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(O)OCH(R<sub>c</sub>)-, -NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>b</sub>C(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)-OC(O)- 또는 -NR<sub>a</sub>C(O)OC(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)-OC(O)-이고,

<99> R<sub>24</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹(여기서, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹은 R<sub>15</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되고, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-헤테로사이클릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴 및 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐은 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,

- <100> R<sub>15</sub>는 R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>(여기서, R<sub>12a</sub>, R<sub>12b</sub> 또는 R<sub>12c</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <101> R<sub>12a</sub>는 R<sub>42</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환되는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시카보닐, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이다)이고, 단 R<sub>42</sub>로 추가로 치환되는 경우, R<sub>12a</sub> 또는 R<sub>15</sub>는 -(Q-O)<sub>n</sub>-Q 또는 -CH<sub>2</sub>(Q-O)<sub>n</sub>-Q(여기서, Q는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이고 n은 1 이상의 정수이다)이어서 상기 그룹은 원소수가 16 이상인 원자의 연속적 선형 서열을 포함하고,
- <102> R<sub>12b</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬티오, (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>) 알킬아미노, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 알콕시카보닐, -CONHR' 또는 -CONRR'(여기서, R 및 R'는 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 알킬이다)이고,
- <103> R<sub>12c</sub>는 R<sub>7</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 -Y<sub>5</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -Y-아틸, -Y-헤테로사이클릴, -Y-(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹 및 -Y-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 올레핀 그룹이고,
- <104> Y<sub>5</sub>는 -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)NR<sub>b</sub>-, -C(O)-, -OC(Z)-, -NR<sub>a</sub>C(Z)O-, -OC(Z)NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>2</sub>- 또는 -OC(Z)O-이고,
- <105> R<sub>42</sub>는 -Y-H, Y-R<sub>14</sub>, R<sub>52</sub>, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도 또는 니트로(여기서, R<sub>52</sub> 및 -Y-R<sub>14</sub>는 R<sub>8</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된다)이고,
- <106> R<sub>52</sub>는 (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클릭 탄화수소 그룹, 헤테로사이클릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬닐 또는 헤테로아틸이고,
- <107> R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 R<sub>12</sub>의 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬닐이며,
- <108> R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 알킬이다.
- <109> 보다 바람직한 양태에서, R<sub>1</sub>은 할로젠, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체이고,
- <110> R<sub>2</sub>는 수소, 할로젠, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고,
- <111> R<sub>3</sub>은 수소, 할로젠, 하이드록시, 메틸, 메톡시 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고,
- <112> R<sub>4</sub>는 수소, 메틸 또는 에틸이고,
- <113> R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며,
- <114> X는 0이다.
- <115> 특히 바람직한 양태에서, X는 0이고 R<sub>1</sub>은 메틸이고 R<sub>2</sub>는 2-Cl이고 R<sub>3</sub>은 수소 또는 4-Br이며 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소이다.
- <116> 약물의 생체이용성은 일반적으로 약물의 분자량에 반비례한다. 달리 말하면 임의의 생물학적 활성 구조는, 불충분한 용해성, 막 통과 불능, 약물-수용체 상호작용의 입체 장애 등과 같은 다수의 인자로 인해 활성이 중단되는 분자량 크기의 상한치를 갖는다. 따라서, 보다 바람직한 양태에서, 본 발명은 분자량이 1500Da 이하, 보다 바람직하게는 1200Da 이하, 심지어 보다 더 바람직하게는 800Da 이하인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <117> 보다 바람직한 양태에서, 화학식 I의 화합물은
- <118> [2-클로로-4-((2-[2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄은;
- <119> (2-클로로-4-([Z-(2-하이드록시에틸)페닐]아미노)페닐)(Z-메틸페닐)메탄은;

- <120> 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸 아세테이트;
- <121> 4-(2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에톡시)-4-옥소부탄산;
- <122> 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸 헥사노에이트;
- <123> 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-1-메틸에틸 아세테이트;
- <124> (2-클로로-4-([2-(2-하이드록시프로필)페닐]아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;
- <125> [2-클로로-4-([2-((1E)-3-하이드록시프로프-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <126> (2-클로로-4-([2-(3-하이드록시프로필)페닐]아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;
- <127> [2-클로로-4-([2-((1E)-4-하이드록시부트-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <128> [4-([2-((1E)-3-아미노프로프-1-에닐]페닐]아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <129> 디에틸 (2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐포스포네이트;
- <130> [2-클로로-4-([2-((1E)-3-하이드록시-3-메틸부트-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <131> 에틸 (2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)아크릴레이트;
- <132> (2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)아크릴산;
- <133> {2-클로로-4-([2-((1E)-3-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시]프로프-1-에닐]페닐]아미노)페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <134> [2-클로로-4-([2-((1E)-3-(2,3-디하이드록시프로폭시)프로프-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <135> 3급-부틸 (1R)-3-([(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]아미노)-1-(하이드록시메틸)-2-옥소에틸일카바메이트;
- <136> 메틸 0-(3급-부틸)-N-([(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]아미노)카보닐)-L-세리네이트;
- <137> N-(3급-부틸)-N'-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]티오우레아;
- <138> N-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-4-옥소펜탄아미드;
- <139> N-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-N'-에틸우레아;
- <140> 에틸 4-([(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]아미노)-4-옥소부타노에이트;
- <141> N-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-N'-사이클로헥실우레아;
- <142> N'-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-N,N-디메틸석신아미드;
- <143> 디메틸 [(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]말로네이트;
- <144> [2-클로로-4-([2-((1E)-3-모르폴린-4-일프로프-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <145> 6-O-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-1,2:3,4-디-O-(1-메틸에틸리덴)- $\alpha$ -D-갈락토피라노즈;
- <146> 메틸 5-O-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-2,3-O-(1-메틸에틸리덴)- $\beta$ -D-리보푸라노사이드;
- <147> 메틸 5-O-[(2E)-3-(2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]- $\beta$ -D-리보플라노사이드;
- <148> 메틸 (4E)-5-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-2-(메틸설포닐)펜트-4-에노에이트;
- <149> 에틸 [(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]티오}아세테이트;
- <150> [2-클로로-4-([2-((1E)-3-{비스[2-(아세틸옥시)에틸]아미노}프로프-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;

- <151> [2-클로로-4-{{2-((1E)-3-{bs[2-(하이드록시)에틸]아미노}프로프-1-에닐}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <152> (2-클로로-4-{{2-((1E)-3-{{4-{{2-(아세틸옥시)에틸}피페리딘-1-일}프로프-1-에닐}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <153> {{2-클로로-4-{{2-((1E)-3-{{4-{{2-(하이드록시에틸)피페리딘-1-일}프로프-1-에닐}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <154> {{2-클로로-4-{{2-{{2-{{(테트라하이드로푸란-2-일메틸)아미노}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <155> [2-클로로-4-{{2-{{2-{{4-{{메틸피페라진-1-일}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <156> {{2-클로로-4-{{2-{{2-{{3-{{모르폴린-4-일프로필}아미노}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <157> (2-클로로-4-{{2-{{2-{{2-{{(디메틸아미노)에틸}아미노}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <158> {{2-클로로-4-{{2-{{2-{{2-{{메톡시에틸}아미노}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <159> 1-{{3-{{2-{{2-{{3-{{클로로-4-{{2-{{메틸페닐}카보닐}페닐)아미노}페닐}에틸}아미노}프로필}피롤리딘-2-온;
- <160> {{2-클로로-4-{{2-{{2-{{메틸(테트라하이드로푸란-2-일메틸)아미노}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <161> (2-클로로-4-{{2-{{2-{{{{2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일}메틸}아미노}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <162> {{2-클로로-4-{{2-{{2-{{4-{{2-{{메톡시에틸}피페라진-1-일}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <163> (2-클로로-4-{{2-{{2-{{모르폴린-4-일에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <164> {{2-클로로-4-{{2-{{2-{{{{2,3-디하이드록시프로필}아미노}에틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <165> (4-{{2-{{(아미노메틸)페닐)아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <166> (2-클로로-4-{{2-{{2-{{2-{{(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시}에톡시}메틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <167> {{2-클로로-4-{{2-{{{{2-{{(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시}메틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <168> [2-클로로-4-{{2-{{2-{{2-{{2-{{(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시}에톡시}에톡시}메틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <169> [2-클로로-4-{{2-{{{{3,3,3-트리플루오로프로폭시}메틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <170> 디에틸 2-{{3-{{클로로-4-{{2-{{메틸페닐}카보닐}페닐)아미노}벤질}포스포네이트;
- <171> 2-{{2-{{3-{{클로로-4-{{2-{{메틸페닐}카보닐}페닐)아미노}벤질}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온;
- <172> {{2-클로로-4-{{2-{{2-{{2-{{(하이드록시에톡시)에톡시}메틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <173> [2-클로로-4-{{2-{{{{2-{{(하이드록시에톡시)메틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <174> (2-클로로-4-{{2-{{2-{{2-{{2-{{(하이드록시에톡시)에톡시}에톡시}메틸}페닐)아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <175> [4-{{4-{{브로모-2-{{2-{{(하이드록시에톡시)메틸}페닐)아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <176> (4-{{4-{{브로모-2-{{2-{{2-{{2-{{(하이드록시에톡시)에톡시}에톡시}메틸}페닐)아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <177> {{4-{{4-{{브로모-2-{{2-{{2-{{(하이드록시에톡시)에톡시}메틸}페닐)아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <178> 디에틸 5-브로모-2-{{3-{{클로로-4-{{2-{{메틸페닐}카보닐}페닐)아미노}벤질}포스포네이트;
- <179> [4-{{4-{{브로모-2-{{3,3,3-트리플루오로프로폭시}메틸}페닐)아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <180> 2-{{2-{{3-{{클로로-4-{{2-{{메틸페닐}카보닐}페닐)아미노}벤질}옥시}에틸 4-메틸벤젠설포네이트;
- <181> 2-{{5-{{브로모-2-{{3-{{클로로-4-{{2-{{메틸페닐}카보닐}페닐)아미노}벤질}옥시}에틸 4-메틸벤젠설포네이트;
- <182> 2-{{2-{{5-{{브로모-2-{{3-{{클로로-4-{{2-{{메틸페닐}카보닐}페닐)아미노}벤질}옥시}에톡시}에틸 4-메틸벤젠설포네이트;

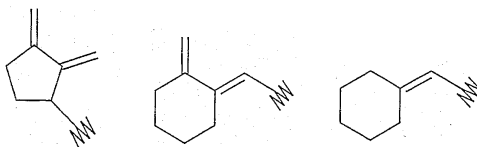
트;

- <183> 2-[2-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에톡시)에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트;
- <184> [4-([4-브로모-2-([2-요오도에톡시)메틸]페닐}페닐}아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <185> {4-([4-브로모-2-([2-(2-요오도에톡시)에톡시]메틸}페닐}아미노)-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <186> (4-([4-브로모-2-([2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]메틸}페닐}아미노)-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <187> [2-클로로-4-([2-([2-요오도에톡시)메틸]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <188> 디에틸 2-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸포스포네이트;
- <189> 디에틸 2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸 포스포네이트;
- <190> 디에틸 2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에톡시)에틸포스포네이트;
- <191> 디에틸 2-[2-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에톡시)에톡시]에틸포스포네이트;
- <192> 디에틸 2-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]아미노)-2-옥소에틸포스포네이트;
- <193> 디에틸 2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]아미노)-2-옥소에틸포스포네이트;
- <194> {[2-([5-브로모-3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시}에틸(디에톡시프로필)아세테이트;
- <195> 2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질포스포산;
- <196> N-[2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]-2,2,2-트리플루오로에탄설포나미드;
- <197> N-[5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]-2,2,2-트리플루오로에탄설포나미드;
- <198> {2-클로로-4-([2-([테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시]프로폭시]메틸}페닐}아미노)페닐}(2-메틸페닐)메탄온;
- <199> [2-클로로-4-([2-([하이드록시프로폭시]메틸}페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <200> 디에틸 3-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)프로필포스포네이트;
- <201> 디에틸 2-[2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]에틸포스포네이트;
- <202> 디에틸 2-[5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]에틸포스포네이트;
- <203> 2-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]아미노)-2-옥소에틸포스포산;
- <204> (2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)-카밤산 펜에틸 에스테르;
- <205> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)-2-펜옥시-아세트아미드;
- <206> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)-3-펜옥시-프로피온아미드;
- <207> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)-2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-아세트아미드;
- <208> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)-석신암산 2-(2-메톡시-에톡시)에틸 에스테르;
- <209> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)-벤젠설포나미드;
- <210> 아세트산 (2-([2-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐카바모일)-메틸 에스테르;
- <211> 1-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)피롤리딘-2,5-디온;
- <212> 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)에틸 프로피오네이트;
- <213> 2,2-디메틸-프로피온산 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일]페닐}아미노)페닐)에틸 에스테르;
- <214> [2-클로로-4-([2-([3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시]프로폭시]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온;
- <215> (2-클로로-4-([2-(3-하이드록시프로폭시]페닐}아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;

- <216> 3급-부틸 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸 카보네이트;
- <217> 2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐]아미노)에틸 2-메틸아크릴레이트;
- <218> (4-([4-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐]아미노)-2-클로로-페닐)(2-메틸페닐)메탄온;
- <219> 3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)펜옥시)프로필 아세테이트;
- <220> [2-클로로-4-([2-3-(모르폴린-4-일)프로폭시]페닐)아미노]페닐(2-메틸페닐)메탄온;
- <221> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(4-펜옥시부틸)석신아미드;
- <222> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(6-하이드록시헥실)석신아미드;
- <223> N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(2,3-디하이드록시프로필)석신아미드;
- <224> 3급-부틸 (1R)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-1-(하이드록시메틸)프로필카바메이트;
- <225> 디에틸 6-[3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐카바모일)프로피오닐아미노]-헥실 포스페이트;
- <226> 에틸  
N-([2E]-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]아미노)카보닐)글리시네이트;
- <227> 3급-부틸 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸(메틸)카바메이트;
- <228> N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(6-하이드록시헥실)석신아미드;
- <229> N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(2,3-디하이드록시프로필)석신아미드;
- <230> (2Z)-N-([2E]-3-(2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-2-(2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일리텐)아세트아미드;
- <231> (2-클로로-4-([2-(디플루오로메틸)페닐]아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;
- <232> 3-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온;
- <233> 3-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)-5,5-디메틸옥사졸린-2,4-디온;
- <234> 4-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)모르폴린-3,5-디온;
- <235> 1-([2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐]에틸)피페리딘-2,6-디온;
- <236> 4-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시)에틸)모르폴린-3,5-디온;
- <237> 1-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시)에틸)피롤리딘-2,5-디온;
- <238> 에틸 2-[3-(2-[5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질옥시]에틸)-2,4,5-트리옥소이미다졸리딘-1-일]아세테이트;
- <239> 3-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시)에틸)이미다졸리딘-2,4-디온;
- <240> 1-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시)에틸)-3,4-시스-디아세톡시피롤리딘-2,5-디온;
- <241> 3-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시)에틸)티아졸린-2,4-디온;
- <242> 3-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시)에틸)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온;
- <243> 1-(2-([5-브로모-2-([3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)벤질]옥시)에틸)이미다졸리딘-2,4,5-트리온;
- <244> (2-클로로-4-([2-하이드록시메틸]페닐]아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온;
- <245> 2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)벤질 아세테이트 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 예를 들면, 수화물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <246> 화학식 I의 화합물은 이중결합, 환 시스템, 및 이성체형을 허용하는 비대칭 탄소원자를 포함한다. 본 발명은

순수형 또는 이의 혼합물로서 화학식 I의 화합물의 모든 이성체형을 포함하는 것으로 이해해야 할 것이다.

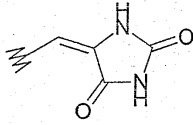
- <247> 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 화학식 I의 화합물을 적합한 무기산 또는 유기산, 예를 들어 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 질산, 아세트산, 인산, 락트산, 말레산, 프탈산, 시트르산, 프로피온산, 벤조산, 글루타르산, 글루코산, 메탄설폰산, 살리실산, 석신산, 타르타르산, 툴루엔설폰산, 설파산 또는 푸마르산과 반응시켜 제조한 염을 의미한다. 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아 등과 같은 적합한 염기와 반응시켜 제조할 수도 있다.
- <248> 용어 "용매화물"은 화학식 I의 화합물과 같은 화합물과 용매(예: 알콜, 글리세롤 및 물)를 상호작용시켜 형성된 고상형 종류를 의미한다. 물이 용매인 경우, 이러한 종류를 수화물이라고 한다.
- <249> 용어 "원자의 연속적 선형 서열"은 수소 원자를 제외한 일련의 원자를 의미한다. 따라서, 디에틸 에테르 및 디-1-프로필 케톤은 각각 원자수가 5 및 7인 원자의 연속적 선형 서열이다.
- <250> 용어 "할로젠"은 주기율표의 7족 원소, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.
- <251> 용어 "알킬"은 임의의 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거하여 직쇄 또는 측쇄 알칸으로부터 유도된 일가 그룹을 의미하며, 예를 들어 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 데카닐 등을 포함한 1급, 2급 및 3급 알킬 그룹의 아부류를 포함한다.
- <252> 용어 "올레핀 그룹"은 적절한 E 또는 Z 입체화학의 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄 비사이클릭 탄화수소를 의미한다. 이 용어는, 예를 들어 (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 올레핀 그룹, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 올레핀 그룹, 비닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐 및 2-메틸-2-프로페닐, 2,4-펜텐디에닐 등을 포함한다.
- <253> 용어 "알콕시"는 화학식 -OR의 라디칼(여기서, R은 상기한 바와 같은 알킬, 예를 들어 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, t-부톡시 등이다)의 라디칼을 의미한다.
- <254> 용어 "알킬티오"는 화학식 -SR의 라디칼(여기서, R은 상기한 바와 같은 알킬, 예를 들어 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬티오, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 2-프로필티오 등이다)을 의미한다.
- <255> 용어 "알킬아미노"는 화학식 -NHR 또는 -NR<sub>2</sub>의 라디칼(여기서, R은 상기한 바와 같은 알킬이고, 예를 들어 메틸아미노, 디메틸아미노, 디-(n-프로필)아미노, n-부틸(에틸)아미노 등을 포함한다)을 의미한다.
- <256> 용어 "알콕시카보닐"은 화학식 -COOR의 라디칼(여기서, R은 상기한 바와 같은 알킬이고, 예를 들어 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, n-프로폭시카보닐, i-프로폭시카보닐 등을 포함한다)을 의미한다.
- <257> 용어 "사이클릭 탄화수소 그룹"은 포화 및 불포화된 임의의 융합 비사이클릭 탄화수소 환, 예를 들어 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸), (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 사이클로알켄 그룹(예: 사이클로프로프-2-에닐, 사이클로부트-2-에틸, 사이클로펜트-2-에닐, 사이클로헥스-3-에닐, 사이클로옥타-4-에닐, 사이클로헥스-3,5-디에닐, 인다닐, 인테네일, 1,4-디하이드로나프틸, 페닐 및 나프틸)을 의미한다. 용어 "사이클로 탄화수소 그룹"은 또한 하나 이상의 환 -CH<sub>2</sub> 단편이 -C(O)- 단편 및/또는 엑소-사이클릭 탄소-탄소 이중결합에 의해 치환되는 상기한 화합물, 예를 들어 옥소사이클로헥실, 옥소사이클로펜틸, 4-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 2-옥소사이클로헥스-3-엔-1-일 및



2-옥소사이클로헥스-1-엔-1-일 및 , , 를 포함한다.

- <258> 용어 "알킬닐"은 임의의 탄소 원자로부터 수소를 제거한 직쇄 또는 측쇄 알킨으로부터 유도된 일가 그룹을 의미하며, 탄소수가 구체화된 1급, 2급 및 3급 알킬 그룹 각각의 아부류, 예를 들어 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬닐, 에틸닐, 프로피닐, 1,1-디메틸-3-부틸닐 등을 포함한다.
- <259> 용어 "헤테로사이클릴"은 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화된 임의의 융합 카보사이클릭 환을 의미하는데, 예를 들어 피롤, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 피롤리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸

라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 푸티닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2-디하이드로퀴놀리닐 등이 있다. 용어 "헤테로사이클릴"은 또한 하나 이상의 환 -CH<sub>2</sub> 단편이 -C(O)- 단편 및/또는 엑소-사이클릭 탄소-탄소 이중결합에 의해 치환되는 상기한 화합물, 예를 들어 디옥소피페리디닐, 1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-



2(1H)-일 및 을 포함한다.

- <260> 본 발명의 화합물은 질환 악화, 질환 증상 및/또는 항염 또는 사이토카인 조절 시스템의 기능부전과 관련된 질환 재발의 주기성의 예방, 치료 및/또는 완화를 위한 진신 또는 국소 치료제로써 의학 및 수의학 분야에서 유용하다. 이러한 질환 또는 상태에는 여드름, 천식, 알러지, 류마티스성 관절염 및 척추관절염을 포함한 관절염, 통풍, 아테롬성동맥경화증, 만성 염증 장병(크론병), 증식성 및 염증성 피부병(예: 건선, 아토피성 피부염, 포도막염, 패혈증성 쇼크, AIDS 및 골다공증)이 포함된다.
- <261> 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 약제학적 제형에 관한 것이다. 수의학 및 의학용으로써 본 발명의 제형은 임의의 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 다른 약제학적 성분들과 연관되어 있는 활성 성분을 함유한다. 담체는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있으며 수혜자에게 유해하지 않다는 측면에서 "허용"될 수 있어야 한다.
- <262> 편리하게, 제형은 활성 성분을 0.1 내지 100중량% 함유한다. 편리하게, 제형의 용량 단위는 화학식 I의 화합물을 0.07mg 내지 1g 함유한다.
- <263> 용어 "용량 단위"는 단일 용량, 즉 환자에게 투여할 수 있고 취급이 용이하며 포장할 수 있는 1회 용량을 의미하는데, 물리적 및 화학적으로 안정한 단위 용량은 상기한 활성 물질, 또는 고상 또는 액체 약제학적 희석제 또는 담체와 활성 물질과의 혼합물을 포함한다.
- <264> 제형에는, 예를 들어 경구(예: 서방성 또는 특정 시간에 방출), 직장, 비경구(예: 피하, 복강, 근육, 관절 및 정맥), 경피, 안과, 국소, 비강 또는 구강 투여에 적합한 형태가 포함된다.
- <265> 제형은 편리하게 용량 단위형으로 존재할 수 있으며, 약학 분야에서 익히 공지된 임의의 방법, 예를 들어 다음 문헌 등의 방법에 의해 제조할 수 있다(참조문헌: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> ed., 2000). 모든 방법은 하나 이상의 보조 성분으로 구성된 담체내에 활성 성분을 넣어 연관시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고상 담체, 또는 둘다에 넣어 균일하고 직접적으로 연관시킨 다음, 경우에 따라 생성물을 목적 제형으로 성형시켜 제조한다.
- <266> 경구 투여용으로 적합한 본 발명의 제형은 개별적인 단위형, 예를 들어 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 새웨이(sachet), 정제 또는 로젠지; 분말 또는 과립형; 수용성 액체 또는 비수용성 액체(예: 에탄올 또는 글리세롤) 중의 용액 또는 현탁액형; 또는 수증유 에멀전 또는 유증수 에멀전형일 수 있다. 상기한 오일은 식용 오일로, 예를 들어 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유이다. 수용성 현탁액용으로 적합한 분산제 또는 현탁제에는 합성 또는 천연 고무, 예를 들어 트라가칸트, 알기네이트, 아카시아, 텍스트란, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카보머 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 활성 성분은 또한 환약, 연질약(electuary) 또는 페이스트의 형태일 수도 있다.
- <267> 정제는, 활성 성분을 임의의 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착시키거나 성형시켜 제조할 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계에서, 결합제(예: 락토스, 글루코스, 전분, 젤라틴, 아카시아 고무, 트라가칸트 고무, 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등), 윤활제(예: 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등), 붕해제(예: 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크로스카멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 등) 또는 분산제(예: 폴리소르베이트 80)와 임의의 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동형의 활성 성분을 압착시켜 제조할 수 있다. 성형 정제는, 불활성 액체 희석제로 습윤화된 적합한 담체와 분말 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계상에서 성형시켜 제조할 수 있다.
- <268> 직장 투여용 제형은 본 발명의 화합물이 저용점 수용성 또는 수불용성 고체(예: 코코넛 버터, 수소화 식물유, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르)와 혼합된 좌제형일 수 있으며, 일컫서는 미리스틸 팔미테이트를 사용하여 제조할 수 있다.

- <269> 편리하게 비경구 투여용으로 적합한 제형은 바람직하게는 수혜자의 혈액과 등장성인 활성 성분의 수용성 또는 멸균 오일성 제제, 예를 들어, 등장성 염수, 등장성 글루코스 용액 또는 완충액을 함유한다. 제형은, 예를 들어 세균을 걸러내는 필터를 통해 여과시키고, 제형에 멸균제를 부가하고, 제형을 방사선 조사시키거나 가열하여 편리하게 멸균시킬 수 있다. 예를 들어 문헌(참조문헌: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 1994)에 기술된 바와 같은 리포솜 제형 또한 비경구 투여용으로 적합하다.
- <270> 또한, 화학식 I의 화합물은 사용 직전 멸균 용매에 용이하게 용해되는 멸균 고상 제제, 예를 들어 동결건조된 분말로써 존재할 수 있다.
- <271> 경피 제형은 페이스터 또는 패취의 형태일 수 있다.
- <272> 안과 투여용으로 적합한 제형은 미세결정형, 예를 들어 수용성 미세결정성 현탁액의 형태일 수 있는 활성 성분의 멸균 수용성 제제형일 수 있다. 예를 들어 다음 문헌에 기술되어 있는 리포솜 제형 또는 생분해성 중합체 시스템을 사용하여 안과 투여용 활성 성분 제제를 제조할 수 있다(참조문헌: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, 1989).
- <273> 국소 또는 안과 투여용으로 적합한 제형에는 액체 또는 반액체 제제, 예를 들어 도찰제, 로션, 젤, 국소적용제, 수중유 또는 유중수 에멀전(예: 크림, 연고 또는 페이스트) 또는 수용액 또는 현탁액(예: 점적제)이 포함된다.
- <274> 비강 또는 구강 투여용으로 적합한 제형에는 분말, 자체 추진 및 분무 제형, 예를 들어 에어로졸 및 오토마이저(atomiser)가 포함된다.
- <275> 본 발명의 전구약물은 또한 화합물 분자가 커플링된 개별적인 담체로써 모노클로날 항체를 사용하여 전달할 수 있다.
- <276> 상기한 성분 외에, 화학식 I의 화합물 제형은 하나 이상의 부가적인 성분, 예를 들어 희석제, 완충제, 향미제, 착색제, 계면활성제, 증점제, 방부제(예: 항산화제를 포함한 메틸 하이드록시벤조에이트), 유화제 등을 포함할 수 있다.
- <277> 본 발명을 이용하는 전신 치료에서, 체중 1kg당 화학식 I의 화합물 0.001 내지 500mg, 바람직하게는 0.002 내지 100mg, 예를 들어 0.003 내지 20mg의 1일 용량으로 투여하는데, 성인의 경우, 전형적으로 1일 용량은 체중 1kg당 0.01 내지 37000mg에 상응한다. 피부병의 국소 치료에서, 화학식 I의 화합물 0.1 내지 750mg/g, 바람직하게는 0.1 내지 500mg/g, 예를 들어 0.1 내지 200mg/g을 함유한 연고, 크림 또는 로션을 적용한다. 안과용 연고의 국소 사용시, 화학식 I의 화합물 0.1 내지 750mg/g, 바람직하게는 0.1 내지 500mg/g, 예를 들어 0.1 내지 200mg/g을 함유한 점적제를 투여한다. 경구 조성물은, 바람직하게는 용량 단위당 화학식 I의 화합물 0.07 내지 1000mg, 바람직하게는 0.1 내지 500mg을 함유한 정제, 캡슐 또는 점적제로써 제형화시킨다.
- <278> 본 발명은 또한 상기한 질환 상태의 치료에 일반적으로 사용되는 다른 약제학적 활성 성분을 본 발명의 제형에 혼입시킴을 포함한다. 상기한 다른 약제학적 활성 성분에는 제한이 없지만, 글루코코티코이드, 비타민 D 유사체, 항히스타민제, 혈소관 활성 인자(PAF) 길항제, 안티콜린제(anticholinergic agent), 메틸 크산틴,  $\beta$ -아드레날린 제제, COX-2 억제제, 살리실레이트, 인도메타신, 플루페나메이트, 나프록센, 티메가딘, 금염, 페니실리아민, 혈청 콜레스테롤 감소제, 레티노이드, 아연염 및 살리실아조설파피리딘일 수 있다.
- <279> 본 발명은 또한 특정 화합물 세트가 화학식 I의 화합물의 제조에 특히 적합하다는 것을 밝혀내었다.
- <280> 따라서, 본 발명은 또한
- <281> 2-(2-브로모페닐)-1-메틸에틸 아세테이트(화합물 402);
- <282> (3E)-2-메틸-4-(트리부틸스테닐)부트-3-엔-2-올(화합물 403);
- <283> 트리부틸 {(1E)-3-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시]프로프-1-에닐}스테난(화합물 404);
- <284> 디메틸 [(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-1-에닐]말로네이트(화합물 405);
- <285> 4-[(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]모르폴린(화합물 406);
- <286> 1,2:3,4-디-O-(1-메틸에틸리덴)-6-O-[(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]- $\alpha$ -D-갈락토피라노즈(화합물 407);
- <287> 메틸 2,3-O-(1-메틸에틸리덴)-5-O-[(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]- $\beta$ -D-리보푸라노사이드(화합물

408);

- <288> 메틸 (4E)-2-(메틸설포닐)-5-(트리부틸스테닐)펜트-4-에노에이트(화합물 409);
- <289> 에틸 [(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]티오}아세테이트(화합물 410);
- <290> 트리부틸{[(1E)-3-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]프로프-1-에닐]스테난(화합물 411);
- <291> 트리부틸 ((1E)-3-[비스[2-(아세틸옥시)에틸]아미노]프로프-1-에닐]스테난(화합물 412);
- <292> 트리부틸 {(1E)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]프로프-1-에닐]스테난(화합물 413);
- <293> 트리부틸 ((1E)-3-[4-[2-(아세틸옥시)에틸]피페리딘-1-일]프로프-1-에닐]스테난(화합물 414);
- <294> 2-(2-{(2-브로모벤질)옥시}에톡시)에탄올(화합물 415);
- <295> 2-(2-{2-[(2-브로모벤질)옥시]에톡시}에톡시)에탄올(화합물 416);
- <296> 2-브로모벤질 3,3,3-트리플루오로프로필 에테르(화합물 419);
- <297> 2-(2-{2-[(2-브로모벤질)옥시]에톡시}에톡시)테트라하이드로-2H-피란(화합물 420);
- <298> 2-[2-(2-{2-[(2-브로모벤질)옥시]에톡시}에톡시)에톡시]테트라하이드로-2H-피란(화합물 421);
- <299> 2-{2-[(2-브로모벤질)옥시]에톡시}테트라하이드로-2H-피란(화합물 422);
- <300> 2-{3-[(2-브로모벤질)옥시]프로폭시}테트라하이드로-2H-피란(화합물 425);
- <301> 3-[(2-브로모벤질)옥시]프로필 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 426);
- <302> 1-브로모-2-(3-요오도-프로폭시메틸)벤젠(화합물 427);
- <303> 디에틸 3-[(2-브로모벤질)옥시]프로필포스포네이트(화합물 428);
- <304> 디에틸 2-(2-브로모페닐)에틸포스포네이트(화합물 431);
- <305> (2-클로로-4-요오도페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 432);
- <306> 3급-부틸 (4R)-4-[2-(2-아미노페닐)에틸]-2,2-디메틸-1,3-옥사졸리딘-3-카복실레이트(화합물 433);
- <307> 3급-부틸 (4R)-4-[2-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)에틸]-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카복실레이트(화합물 434);
- <308> 3급-부틸 [2-(2-브로모페닐)에틸](메틸)카바메이트(화합물 435);
- <309> 3-[2-(2-브로모페닐)에틸]-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온(화합물 436);
- <310> 3-[2-(2-브로모페닐)에틸]-5,5-디메틸옥사졸리딘-2,4-디온(화합물 437);
- <311> 4-[2-(2-브로모페닐)에틸]모르폴린-3,5-디온(화합물 438);
- <312> 1-[2-(2-브로모페닐)에틸]피페리딘-2,6-디온(화합물 439);
- <313> 2-브로모벤질 (트리이소프로필)실릴 에테르(화합물 440) 및
- <314> {2-클로로-4-[(2-{[(트리이소프로필)실록시]메틸}페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 441)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 제공한다.

<315> 제조방법

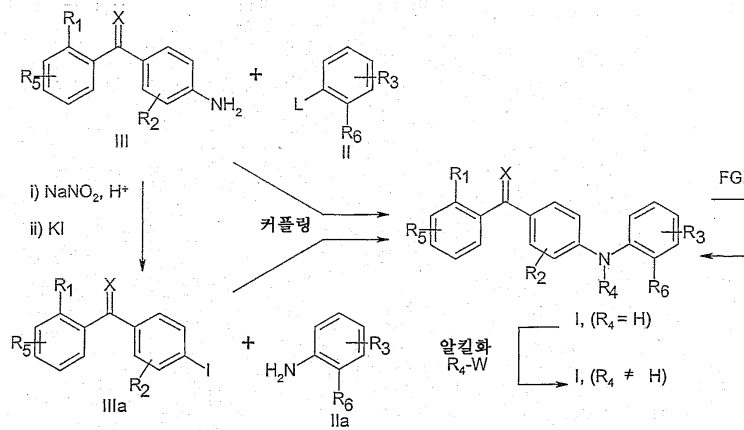
<316> 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 숙련자에게 익히 공지된 여러가지 방법에 따라 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 분야에서 공지된 방법 또는 당분야의 숙련가라면 인지할 수 있는 이의 변형법과 더불어 하기하는 방법을 사용하여 합성할 수 있다. 바람직한 방법은 하기의 것을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

<317> 화학식 I의 화합물은 본 부분에서 기술될 반응 및 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 반응은 사용하는 시약 및 재료에 적절하고 수행할 변형법에 적합한 용매중에서 실시한다. 또한 하기하는 합성 방법에서, 용매 선택, 반

응 대기, 반응 온도, 실험 기간 및 후처리 과정을 포함한 제안되는 모든 반응 조건은, 당분야의 숙련가라면 용이하게 인지할 수 있는 표준 반응 조건에 맞추어 선택한다. 당분야의 숙련가라면 유리체 분자의 여러 부분에 존재하는 관능기가 제안될 시약 및 반응물과 양립해야만 한다는 것을 이해할 것이다. 이러한 부류에 포함되는 화학식 I의 화합물 모두가 상기한 몇몇 방법에서 요구하는 몇몇 반응 조건과 양립하지는 않는다. 당분야의 숙련가라면 반응 조건과 양립할 수 있는 치환체에 대한 제한이 용이하게 명백할 것이며, 이에 대한 또다른 방법을 사용할 수 있을 것이다.

<318> 본 발명에 따른 화합물은, 반응식 1에 나타낸 바와 같이 화학식 III의 아민을 화학식 II의 브롬화물, 요오드화물, 불화물, 염화물 또는 트리플레이트와 커플링시킴을 포함하는 방법, 또는 반응식 1에 나타낸 바와 같이 화학식 IIa의 아민을 화학식 IIIa의 요오드화물과 커플링시킴을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

**반응식 1**



L: Br, I, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 또는 F 및 Cl(특별한 경우)  
 W: Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 또는 OTs  
 FGI: 작용성 그룹 상호전환

<319> <320> 상기식에서,

<321> R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 X는, 커플링 반응에서 임의의 치환체 또는 잠재적 반응성 관능기가 커플링 반응 실시 전에 보호된 다음, 후속적으로 제거되는 것을 제외하고는 상기한 바와 같다.

<322> 커플링 반응은 유기 합성 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 디페닐아민 형성방법을 사용하여 실시한다. 바람직한 방법은, 염기, 적합한 Pd 공급원 및 적합한 포스핀 리간드의 존재하에 불활성 용매중에서 아민과 아릴할로게나이드(또는 아릴트리플레이트)를 커플링시킴을 포함하는 팔라듐 촉매 아민화 방법이다. 본 방법에는 여러가지 팔라듐 화합물을 사용할 수 있는데, 이의 예로는 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 클로라이드, 팔라듐(II) 브로마이드, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이 있으며 이로써 제한되지는 않는다. 바람직한 포스핀 리간드에는 라세미 또는 비라세미 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(이후로는 BINAP로서 지칭함), 트리-O-톨릴포스핀, 트리-3급-부틸포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센, 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르(DPEphos), 2-디사이클로헥실포스파닐-2'-디메틸아미노비페닐, 2-(디-3급-부틸포스피노)비페닐 및 9,9-디메틸-4,6-비스(디페닐포스피노)잔텐(Xantphos)이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다. 본 방법에 사용되는 팔라듐 및 리간드는 전형적으로는 사용되는 방향족 할라이드(또는 트리플레이트)의 양에 대해 0.1 내지 10몰%의 범위이다.

<323> 특히 나트륨-3급-부톡사이드(NaOt-Bu) 및 탄산세슘(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)이 본 방법에서 바람직한 염기인 것으로 입증되었지만, 다른 염기를 또한 사용할 수도 있다.

<324> 반응은 전형적으로는 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기하에 1,4-디옥산, 톨루엔, 벤젠 및 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 용매중에서 승온(80 내지 120°C)하에 실시한다.

<325> R<sub>4</sub>가 수소가 아닌 본 발명에 따른 화합물은 반응식 1에 나타낸 바와 같이 화학식 I의 아민(여기서, R<sub>4</sub>는 H이고 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 X는, 커플링 반응에서 임의의 치환체 또는 잠재적 반응성 관능기가 커플링 반응 실시 전에 보호된 다음, 후속적으로 제거되는 것을 제외하고는 상기한 바와 같다)을 알킬화제와 커플링시킴을 포함한

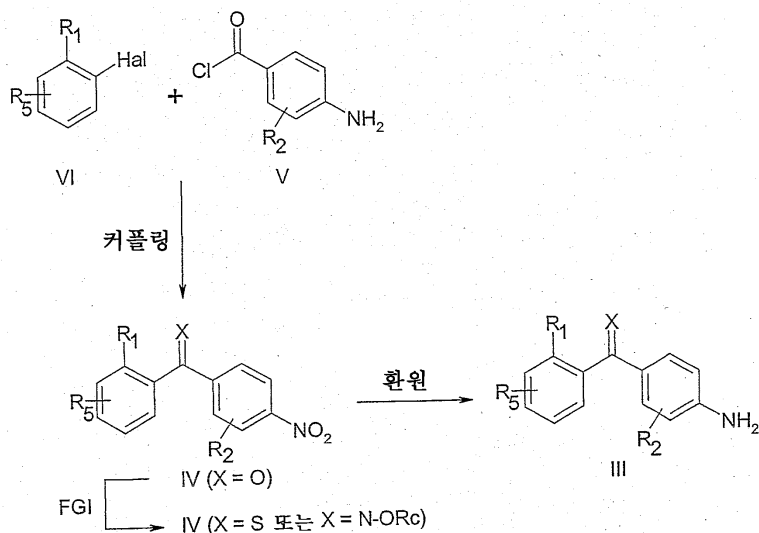
방법에 의해 제조할 수 있다. 전형적으로 화학식 R<sub>4</sub>-W의 알킬화제는 요오드화물(W=I), 브롬화물(W=Br), 염화물(W=Cl) 및 설포네이트[L=OSO<sub>2</sub>R'(여기서, R'는 메틸, 트리플루오로메틸 또는 4-메틸페닐이다)]가 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다.

<326> 특별한 경우, 본 발명에 따른 화합물은 유기 합성 분야의 숙련가에게는 익히 공지된 표준 방법을 의미하는 간단한 관능기 전환법(FGI)에 의해 제조할 수 있는데, 여기서 화학식 I의 화합물의 관능기는 하나 이상의 합성 단계에서 다른 관능기로 변형시켜, 화학식 I의 신규한 화합물을 생성한다. 이러한 방법의 예에는 염기 조건하에 산을 생성시키는 에스테르의 가수분해, 예를 들어 삼브롬화붕소(BBr<sub>3</sub>)로 처리하여 페놀을 생성시키는 메틸에테르의 탈보호 및 포화 탄화수소를 생성하는 올레핀의 촉매 수소화를 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다. X가 S인 화학식 I의 본 발명에 따른 화합물은 유기 합성 분야의 숙련가에게 공지된 다수의 티오카보닐화 시약중 하나를 사용하여 FGI 방법에 의해 케톤(X가 O인 화학식 I의 화합물)으로부터 제조할 수 있다. 이러한 티오카보닐화 시약의 예에는 오황화인, 로에슨 시약(Lawesson's reagent; 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아포스페탄-2,4-디설파이드) 등이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다.

<327> X가 N-ORc인 화학식 I의 본 발명에 따른 화합물은 케톤(X가 O인 화학식 I)을 H<sub>2</sub>N-ORc로 처리하여 제조하거나, 피리딘 또는 메탄올과 같은 적절한 용매중에서 이의 보호된 유도체를 탈보호시켜 제조할 수 있다.

<328> 화학식 III의 본 발명에 따른 화합물은 유기 합성 분야의 숙련가에게 공지된 몇몇 방법에 의해 제조할 수 있다. 한가지 유용한 서열은 반응식 2에 나타내었다. 화학식 VI의 브롬화물(또는 요오드화물)을 화학식 V의 산 염화물과 커플링시킴을 포함하는 중요 단계에 의해 화학식 IV의 벤조페놀을 수득할 수 있다. 그런 다음, 화학식 IV의 화합물을 표준 환원제로 처리하여 화학식 III의 상응하는 아민으로 환원시킬 수 있다. 이러한 환원제의 예에는 염화주석 이수화물, 수소, 암모늄 포르메이트 또는 하이드라진 수화물 및 촉매량의 탄소상 팔라듐이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다. 예를 들어 부틸리튬으로 처리하여 브롬화물(VI)을 반응성 유기금속성 중간산물로 변형시킴으로써 커플링 반응을 수행하여 리튬 유도체를 수득하거나, 마그네슘으로 처리하여 마그네슘 유도체를 수득한다.

**반응식 2**



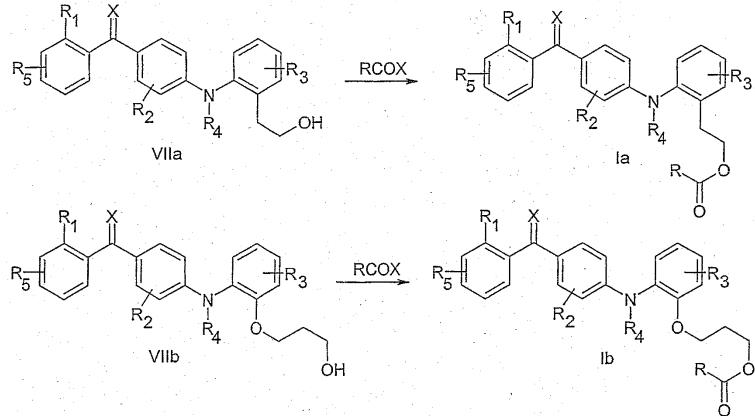
Hal: Br, I

<329> 그런 다음, 상기한 중간산물의 반응성을, ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub> 또는 ZnI<sub>2</sub>로 처리함으로써 아연으로 교환되는 금속교환반응에 의해 조절한다. 그런 다음, 촉매량의 팔라듐(0) 착화물의 영향하에 이러한 유기아연 화합물을 화학식 V의 산 염화물과 커플링시킨다. 상기한 촉매의 예에는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 테트라키스(트리페닐아르신)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 또는 벤질클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)가 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다.

<331> 반응식 2에 나타낸 바와 같이, X가 O인 화학식 IV의 화합물은 상기한 바와 같이 FGI 방법에 의해 변형시켜 X가

S 또는 N-OR<sub>c</sub>인 화학식 IV의 화합물을 수득한다. 이는 단지 합성법의 유연성을 예시하기 위한 것이며, 일반적으로 상기한 방법의 순서는 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 여러가지 가능한 방법들중 하나일 뿐이다. 즉, 몇몇 경우에는서는 상기한 방법의 순서를 변화시키는 것이 보다 유리할 수 있다. 상기한 방법의 순서가 본 발명의 화합물의 제조방법에 제한되는 것으로 간주해서는 안 되며, 유기 합성 분야의 숙련가라면 명백하게 반응 순서를 변화시킬 수 있을 것이다. 본 발명의 이러한 양태는 R<sub>6</sub> 그룹에 상이한 치환체를 갖는 화합물을 합성하는 경우에 특히 유리할 수 있다. 용이하게 입수할 수 있는 중간산물은 화학식 I에 포함되는 일련의 여러가지 화합물의 합성에 대한 출발점으로 작용할 수 있다. 이러한 화합물의 예는 화학식 I에 포함되는 화합물(화학식 Ia 내지 Ie)의 합성의 예인 반응식 3 및 4에 나타내었다.

**반응식 3**

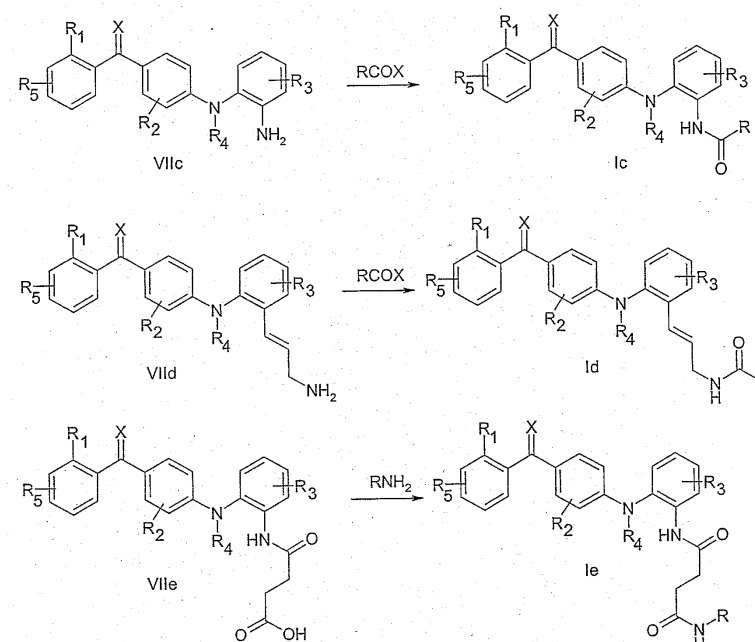


<332>

<333> 유리 하이드록실 그룹이 있는 화합물(화학식 VIIa 및 VIIb)은 유기 합성 분야의 숙련가에게 익히 공지된 방법에 의해 카복실산(R-COOH) 또는 이의 활성화된 유도체를 커플링시켜 화학식 Ia 및 Ib의 에스테르를 수득할 수 있다.

<334> 유리 아미노 그룹이 있는 화합물(화학식 VIIc 및 VIId)은 유기 합성 분야의 숙련가에게 익히 공지된 방법에 의해 카복실산(R-COOH) 또는 이의 활성화된 유도체를 커플링시켜 화학식 Ic 및 Id의 아마이드를 수득할 수 있다.

**반응식 4**



<335>

<336> 유리 카복실산 그룹이 있는 화합물(화학식 VIIe)은 유기 합성 분야의 숙련가에게 익히 공지된 방법에 의해 아민

(R-NH<sub>2</sub>) 또는 이의 활성화된 유도체를 커플링시켜 화학식 Ie의 아마이드를 수득할 수 있다.

<337> 적합한 반응성 카복실산 유도체는, 예를 들어 아실 클로라이드, 혼합된 무수물 또는 활성 에스테르이다. 반응은 전형적으로는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디클로로메탄과 같은 불활성 용매중 트리에틸아민, 탄산칼륨 또는 피리딘과 같은 적합한 염기하에 실시한다. 화학식 II, IIa, R-NH<sub>2</sub> 및 R-COOH의 화합물과 같이 필수적인 출발 물질은 문헌에 기술되어 있는 방법 또는 유기화학의 표준 방법에 의해 제조할 수 있다. 이러한 출발 물질은 수반되는 제조방법에 기술되어 있다.

<338> 일반적인 방법, 제조방법 및 실시예

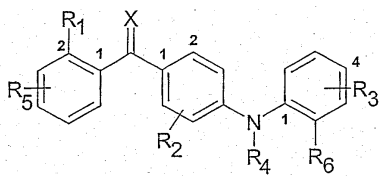
<339> 예시된 화합물은 표 1에 열거하였다. 모든 용점은 정확하지 않다. 특별히 명시하지 않는한 <sup>1</sup>H 핵자기공명(NMR) 스펙트럼(300MHz) 및 <sup>13</sup>C NMR(75.6MHz)의 경우, 내부 테트라메틸실란(δ=0.00) 또는 클로로포름(δ=7.25) 또는 이중클로로포름(<sup>13</sup>C NMR의 경우, δ=76.81) 표준에 대한 이중클로로포름 용액의 화학 이동 값(δ)(ppm)을 나타내었다. 만약 범위가 명시되어 있지 않으면, 대략적인 중앙점에서의 이중항(d), 삼중항(t), 사중항(q) 또는(m)으로 정의되는 다중항이 주어졌다. 사용되는 유기 용매는 무수물이다. 크로마토그래피는 플래쉬 기술을 이용하여 실리카 겔상에서 실시하였다.

<340> 전체적으로 하기의 약어를 사용하였다:

- <341> BOC 3급-부틸옥시카보닐
- <342> dba 디벤질리덴아세톤
- <343> DCM 디클로로메탄
- <344> DMF N,N-디메틸포름아미드
- <345> DMTMM 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드
- <346> MS 질량 분광계
- <347> NMM N-메틸모르폴린
- <348> NMR 핵자기공명
- <349> rac-BINAP 라세미 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- <350> RT 실온
- <351> TFA 트리플루오로아세트산
- <352> THF 테트라하이드로푸란
- <353> THP 테트라하이드로피란

<354> 표 1의 번호는 하기 화학식 I과 같다.

<355> 화학식 I



<356>

표 1a

화학식 I의 예시적인 화합물(별다른 언급이 없는한, X는 O이고 R<sub>1</sub>은 메틸이고 R<sub>2</sub>는 2-Cl이며 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>은 H이다)

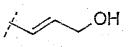
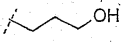
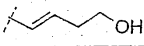
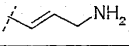
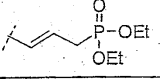
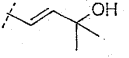
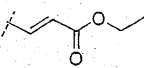
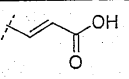
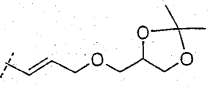
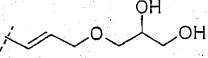
화합물	실시예 번호	R <sub>6</sub>	
101	1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTHP	1641
102	2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1644
103	3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OAc	1682
104	4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O(CO)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	1683
105	5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O(CO)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1686
106	6	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )OAc	
107	7	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )OH	
108	8		
109	9		
110	10		
111	11		
112	12		
113	13		
114	14		
115	15		
116	16		
117	17		

표 1b

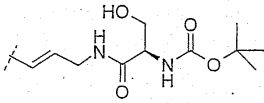
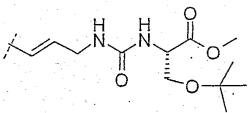
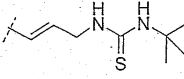
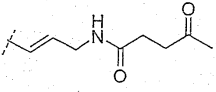
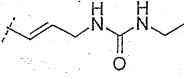
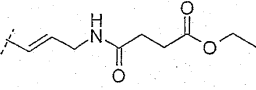
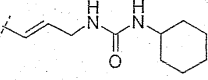
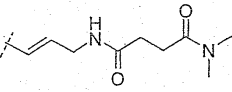
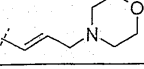
118	18	
119	19	
120	20	
121	21	
122	22	
123	23	
124	24	
125	25	
126	26	
127	27	

표 1c

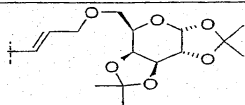
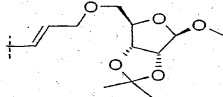
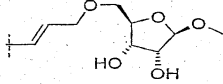
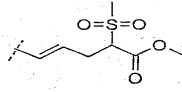
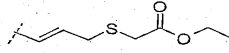
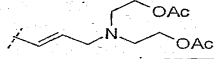
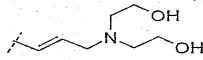
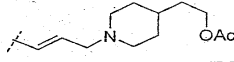
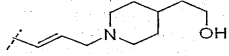
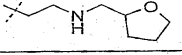
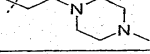

128	28	
129	29	
130	30	
131	31	
132	32	
133	33	
134	34	
135	35	
136	36	
137	37	
138	38	
139	39	

표 1d

140	40	
141	41	
142	42	
143	43	
144	44	
145	45	
146	46	
147	47	
148	48	
149	49	
150	50	
151	51	
152	52	
153	53	
154	54	
155	55	

표 1e

156	56		
157	57		
158	58		R <sub>3</sub> =4-Br
159	59		R <sub>3</sub> =4-Br
160	60		R <sub>3</sub> =4-Br
161	61		R <sub>3</sub> =4-Br
162	62		R <sub>3</sub> =4-Br
163	63		
164	64		R <sub>3</sub> =4-Br
165	65		R <sub>3</sub> =4-Br
166	66		R <sub>3</sub> =4-Br
167	67		R <sub>3</sub> =4-Br
168	68		R <sub>3</sub> =4-Br
169	69		R <sub>3</sub> =4-Br
170	70		
171	71		
172	72		R <sub>3</sub> =4-Br
173	73		R <sub>3</sub> =4-Br

표 1f

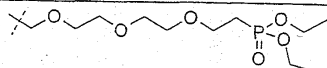
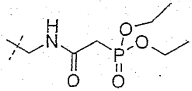
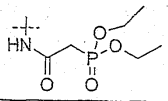
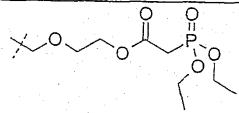
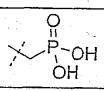
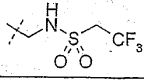
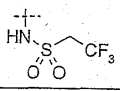
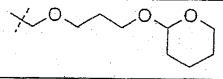

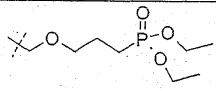
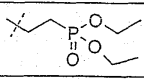
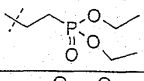
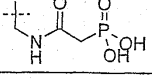
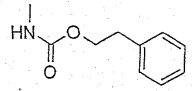
174	74		R <sub>3</sub> =4-Br
175	75		
176	76		R <sub>3</sub> =4-Br
177	77		R <sub>3</sub> =4-Br
178	78		
179	79		
180	80		R <sub>3</sub> =4-Br
181	81		
182	82		
183	83		
184	84		
185	85		R <sub>3</sub> =4-Br
186	86		
187	87		

표 1g

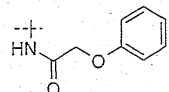
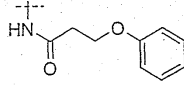
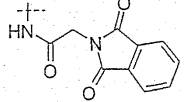
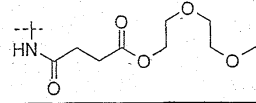
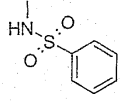
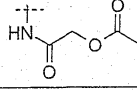
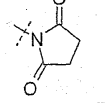
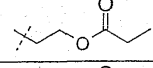
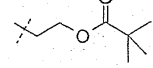
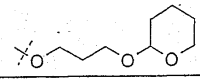
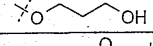
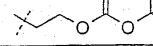
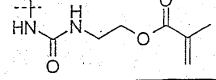
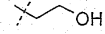
188	88		
189	89		
190	90		
191	91		
192	92		
193	93		
194	94		
195	95		
196	96		
197	97		
198	98		
199	99		
200	100		R <sub>3</sub> =4-Br
201	101		R <sub>3</sub> =4-Br

표 1h

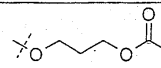
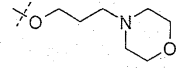
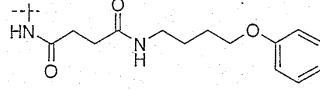
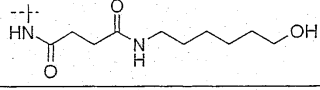
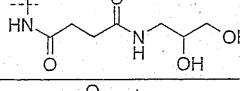
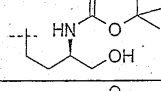
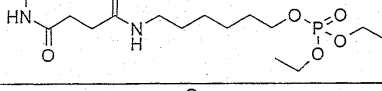
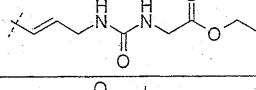
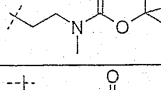
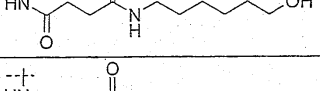
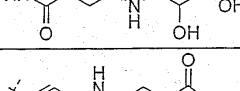
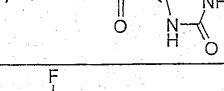

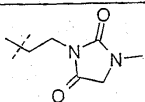
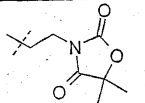
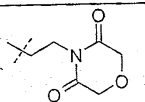
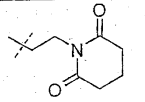
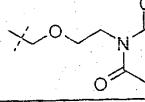
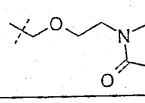
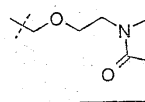
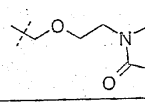
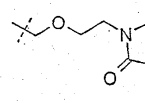
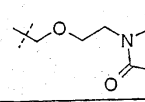
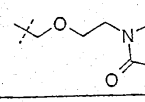
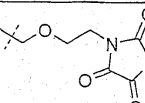
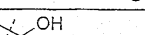
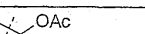
202	102		
203	103		
204	104		
205	105		
206	106		
207	107		
208	108		
209	109		
210	110		
211	111		R <sub>3</sub> =4-Br
212	112		R <sub>3</sub> =4-Br
213	113		
214	114		

표 1i

215	115		
216	116		
217	117		
218	118		
219	119		R <sub>3</sub> =4-Br
220	120		R <sub>3</sub> =4-Br
221	121		R <sub>3</sub> =4-Br
222	122		R <sub>3</sub> =4-Br
223	123		R <sub>3</sub> =4-Br
224	124		R <sub>3</sub> =4-Br
225	125		R <sub>3</sub> =4-Br

<365>

표 1j

226	126		R <sub>3</sub> =4-Br
227	127		
228	128		

<366>

<367> 제조방법 1: 2-[2-(2-브로모페닐)에톡시]테트라하이드로-2H-피란 (화합물 401)

<368> THF (20ml)중 2-브로모페닐 알콜(9.88g), 3,4-디하이드로-2H-피란(4.45ml) 및 4-톨루엔설폰산(0.20g)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 차가운 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수용액은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고

여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 석유 에테르/EtO<sub>2</sub> 4:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<369> 제조방법 2: 2-(2-브로모페닐)-1-메틸에틸 아세테이트(화합물 402)

<370> 20℃에서 교반하면서 피리딘(1.0ml) 중 아세트산 무수물(1.2ml)을 1-(2-브로모페닐)-2-프로판올 용액(529mg)에 가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 물(3회)로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시켜 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<371> 제조방법 3: (3E)-2-메틸-4-(트리부틸스테닐)부트-3-엔-2-올(화합물 403)

<372> 교반하면서 2-메틸부트-3-인-2-올(2.00g), 트리부틸틴하이드라이드(10.5g) 및 α α '-아조비스이소부티로니트릴(190mg)의 혼합물을 80℃로 가열한다. 4시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 조생성물은 석유 에테르/EtO<sub>2</sub> 7:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.

<373> 제조방법 4: 트리부틸((1E)-3-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시]프로프-1-에닐)스테난(화합물 404)

<374> 0℃에서 수산화나트륨(215mg)을 무수 DMF (25ml)중 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올 용액(644mg)에 가한다. 10분 후, [(1E)-3-브로모프로프-1-에닐](트리부틸)스테난(1.00g)을 반응 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 포화 NH<sub>4</sub>Cl(수성)로 퀴칭한다. EtOAc로 추출하고 유기상을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 진공 농축시킨 후 조생성물을 수득한다. 석유 에테르/EtOAc 10:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.

<375> 제조방법 5: 디메틸 [(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-1-에닐]말로네이트(화합물 405)

<376> 0℃에서 수산화나트륨(75mg)을 무수 DMF (5ml)중 디메틸 말로네이트 용액(387mg)에 가한다. 10분 후, [(1E)-3-브로모프로프-1-에닐](트리부틸)스테난 (600mg)을 반응 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 NH<sub>4</sub>Cl(수성)로 퀴칭한다. EtOAc로 추출하고 유기상을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 진공 농축시킨 후 조생성물을 수득한다. 석유 에테르/Et<sub>2</sub>O 12:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.

<377> 제조방법 6: 4-[(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]모르폴린(화합물 406)

<378> 20℃에서 무수 DMF (8.0ml)중 [(1E)-3-브로모프로프-1-에닐](트리부틸)스테난(1.00g) 및 모르폴린(637mg)의 용액을 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl(수성)로 퀴칭한다. Et<sub>2</sub>O로 추출하고 유기상을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 진공 농축시킨 후 조생성물을 수득한다. 석유 에테르/EtOAc 10:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.

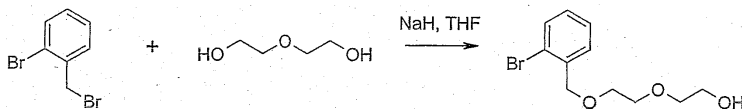
<379> 제조방법 7: 1,2:3,4-디-0-[(1-메틸에틸리덴)-6-0-[(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]-α-D-갈락토피라노스(화합물 407)

<380> 0℃에서 수산화나트륨(62mg)을 무수 DMF (8ml)중 1,2:3,4-디-0-(1-메틸에틸리덴)-α-D-갈락토피라노스 용액(635mg)에 가한다. 10분 후, [(1E)-3-브로모프로프-1-에닐](트리부틸)스테난(500mg)을 반응 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 포화 NH<sub>4</sub>Cl(수성)로 퀴칭한다. Et<sub>2</sub>O로 추출하고 유기상을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 진공 농축시킨 후 조생성물을 수득한다. 석유 에테르/Et<sub>2</sub>O 9:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.

<381> 제조방법 8: 메틸 2,3-0-(1-메틸에틸리덴)-5-0-[(2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]-β-D-리보푸라노사이드(화합물 408)

<382> 알콜로써 2,3-0-(1-메틸에틸리덴)-β-D-리보푸라노스(598mg)를 사용하여 화합물 407의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 30:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.

- <383> 제조방법 9: 메틸 (4E)-2-(메틸설포닐)-5-(트리부틸스테닐)펜트-4-에노에이트(화합물 409)
- <384> 친핵 성분으로써 메틸(메틸설포닐)아세테이트(446mg)를 사용하여 화합물 407의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/Et<sub>2</sub>O 5:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <385> 제조방법 10: 에틸 {[ (2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐]티오}아세테이트(화합물 410)
- <386> 친핵 성분으로써 에틸 머캡토아세테이트(550mg)를 사용하여 화합물 407의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/Et<sub>2</sub>O 100:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <387> 제조방법 11: 트리부틸{[(1E)-3-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]프로프-1-에닐]스테난(화합물 411)}
- <388> 0℃에서 N-에틸-N,N-디이소프로필아민(315mg)을 무수 DMF(5ml)중 디에탄올아민 용액(256mg)에 가한다. 10분 후, [(1E)-3-브로모프로프-1-에닐](트리부틸)스테난(600mg)을 반응 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 포화 NH<sub>4</sub>Cl(수성)로 퀀칭한다. Et<sub>2</sub>O로 추출하고 유기상을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 진공 농축시킨 후 조생성물을 수득한다. Et<sub>2</sub>O/MeOH 100:4로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 액체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <389> 제조방법 12: 트리부틸((1E)-3-{비스[2-(아세틸옥시)에틸]아미노}프로프-1-에닐)스테난(화합물 412)
- <390> 알콜로써 화합물 411(575mg)을 사용하여 화합물 402의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/Et<sub>2</sub>O 4:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.
- <391> 제조방법 13: 트리부틸{(1E)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]프로프-1-에닐}스테난(화합물 4123)
- <392> 아민으로써 화합물 2-피페리딘-4-일에탄올(504mg)을 사용하여 화합물 411의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. Et<sub>2</sub>O/MeOH 92:8의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.
- <393> 제조방법 14: 트리부틸((1E)-3-{4-[2-(아세틸옥시)에틸]피페리딘-1-일}프로프-1-에닐)스테난(화합물 414)
- <394> 알콜로써 화합물 413(510mg)을 사용하여 화합물 402의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/Et<sub>2</sub>O 1:2의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.



- <395>
- <396> 제조방법 15: 2-(2-{(2-브로모벤질)옥시}에톡시)에탄올(화합물 415)
- <397> NaH(0.53g 오일중 60%, 13mmol)는 아르곤 대기하에 무수 쉘렌크관(Schlenk tube)중 무수 THF (80ml)에 현탁시킨다. 교반하면서 디에틸렌글리콜(11.4ml, 120mmol)을 서서히 가한다. 현탁액은 실온에서 30분 동안 교반한다. 무수 THF 5ml에 용해되어 있는 2-브로모-벤질브로마이드(5.0g, 20mmol)를 가한 다음, 테트라부틸암모늄 요오다이드(74mg, 0.2mmol)를 가한다. H<sub>2</sub>O 50ml를 가한 다음, 반응 혼합물을 18시간 동안 환류시킨다. 수성상은 EtOAc로 2회 추출하고 합한 유기상은 물 및 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공하 중 발시킨다. 조생성물은 DCM/아세톤 3:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 요일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <398> 제조방법 16: 2-(2-{2-[ (2-브로모벤질)옥시]에톡시}에톡시)에탄올(화합물 416)

<399> 디에틸렌글리콜 대신에 트리에틸렌글리콜(16.0ml, 120mmol)을 사용하여 화합물 415의 제조방법에서 기술한 바와 같이 표제 화합물을 제조하고 후처리를 실시한다. 조생성물은 용출액으로써 DCM/아세톤 6:1 내지 3:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<400> 제조방법 17: 2-((2-브로모벤질)옥시)에탄올(화합물 417)

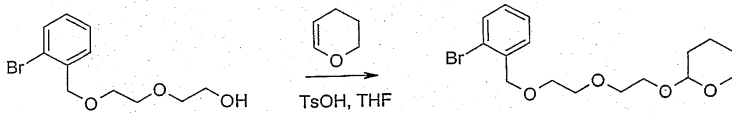
<401> 화합물 415의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 THF (160ml)중 NaH(오일중 60%, 1.8g, 44mmol), 에틸렌글리콜(13.4ml, 240mmol), 무수 THF 5ml에 용해시킨 2-브로모-벤질 브로마이드(10g, 40mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.15g, 0.4mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 DCM/아세톤 30:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<402> 제조방법 18: 디에틸 2-브로모벤질포스포네이트(화합물 418)

<403> 디에틸 포스파이트(0.77ml, 6.0mmol)는 아르곤 대기하에 무수 술펜크관중에서 무수 THF(10ml)에 용해시킨다. 용액은 빙욕에서 냉각시키고, NaH(0.24g, 오일중 60%, 6.0mmol)을 가하고 5분 동안 교반한다. 무수 THF 2ml에 용해시킨 2-브로모-벤질브로마이드(1.0g, 4.0mmol)을 가하고 반응 혼합물은 밤새 환류시킨다. H<sub>2</sub>O(20ml)를 가하고 수성상을 EtOAc(3 x 10ml)로 추출한다. 합한 유기상을 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키고 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<404> 제조방법 19: 2-브로모벤질 3,3,3-트리플루오로프로필 에테르(화합물 419)

<405> 화합물 415의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 THF(10ml)중 NaH(오일중 60%, 0.08g, 2mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올(0.23g, 2mmol), 2-브로모-벤질 브로마이드(0.50g, 2mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.74g, 0.2mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:35를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.



<406>

<407> 제조방법 20: 2-(2-(2-(2-(2-브로모벤질)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)테트라하이드로-2H-피란(화합물 420)

<408> 화합물 415(2.78g, 10.0mmol)은 아르곤 대기하에 무수 THF(6ml)에 용해시킨다. 3,4-디하이드로-2H-피란(1.03 ml, 11.3mmol)을 가한 다음, p-톨루엔설폰산(43mg, 0.23mmol)을 가한다. 수용성 NaHCO<sub>3</sub>(5%, 30ml)를 가한 다음, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반한다. 수성상을 EtOAc(3 x 15ml)로 추출하고 합한 유기상은 물로 세척하고 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 여과시키고 진공하 증발시킨다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:3으로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<409> 제조방법 21: 2-[2-(2-(2-(2-브로모벤질)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)테트라하이드로-2H-피란(화합물 421)

<410> 화합물 420의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 THF 6ml중 화합물 416(2.82g, 8.9mmol), 3,4-디하이드로-2H-피란(0.89ml, 9.8mmol) 및 p-톨루엔설폰산(37mg, 0.19mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:3을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

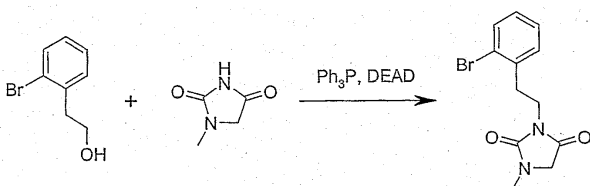
<411> 제조방법 22: 2-{2-[(2-브로모벤질)옥시]에톡시}테트라하이드로-2H-피란(화합물 422)

<412> 화합물 420의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 THF 20ml중 화합물 417(8.0g, 34.9mmol), 3,4-디하이드로-2H-피란(3.2ml, 34.9mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.14g, 0.76mmol)이고 반응 시간은 4시간 이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정

제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

- <413> 제조방법 23: 2-(2-브로모벤질)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(화합물 423)
- <414> 2-브로모벤질 브로마이드(5.25g, 21.0mmol)을 무수 DMF(200ml)에 용해시키고 칼륨 프탈리미드(3.89g, 21.0mmol)를 가한다. 현탁액을 70℃에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음물(200ml)에 붓는다. 30분 후, 혼합물을 여과시키고 결정성 화합물을 밤새 건조시킨다. DCM/석유 에테르로부터 재결정화하여 무색 결정으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <415> 제조방법 24: 3-[(2-브로모벤질)옥시]프로판올(화합물 424)
- <416> 화합물 415의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 THF(80ml)중 NaH(오일중 60%, 0.86g, 22mmol), 1,3-프로판디올(8.67ml, 120mmol), 무수 THF 4ml에 용해시킨 2-브로모벤질브로마이드(5.0g, 20mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.07g, 0.2mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:1 내지 2:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <417> 제조방법 25: 2-{3-[(2-브로모벤질)옥시]프로폭시}테트라하이드로-2H-피란(화합물 425)
- <418> 화합물 420의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 THF 7ml중 화합물 424(2.41g, 9.8mmol), 3,4-디하이드로-2H-피란(0.99ml, 10.8mmol) 및 p-톨루엔설폰산(37mg, 0.19mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:4를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <419> 제조방법 26: 3-[(2-브로모벤질)옥시]프로필 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 426)
- <420> 피리딘(3ml)중 화합물 424(2.50g, 10.2mmol) 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(2.14g, 11.2mmol)를 사용하여 화합물 420의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:3으로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 무색 결정성 화합물로서 표제 화합물을 수득한다.
- <421> 제조방법 27: 1-브로모-2-(3-요오도-프로폭시메틸)벤젠(화합물 427)
- <422> 아세톤 8ml 및 NaI(2.28g, 15.2mmol)중 화합물 426(3.04g, 7.6mmol)을 사용하여 화합물 420의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:2로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <423> 제조방법 28: 디에틸 3-[(2-브로모벤질)옥시]프로필포스포네이트(화합물 428)
- <424> 무수 THF(2ml)중 NaH(0.036g, 오일중 60%, 0.9mmol) 및 디에틸포스파이트(0.12ml, 0.9mmol)를 사용하여 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 무수 THF(1ml)에 용해시킨 화합물 427(0.20g, 0.6mmol)을 가한 후, 실온에서 48시간 동안 교반하고 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시한다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <425> 제조방법 29: 2-(2-브로모페닐)에틸 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 428)
- <426> 피리딘(12ml)중 2-브로모페닐 알콜(5g, 25mmol) 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(5.2g, 27.5mmol)를 사용하여 화합물 163의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:4로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 무색 결정성 화합물로서 표제 화합물을 수득한다.
- <427> 제조방법 30: 1-브로모-2-(2-요오도에틸)벤젠(화합물 430)
- <428> 아세톤 22ml중 화합물 429(7.98g, 22.5mmol) 및 NaI(6.7g, 44.9mmol)을 사용하여 화합물 167의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 조생성물은 용출액으로써 석유 에테르를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

- <429> 제조방법 31: 디에틸 2-(2-브로모페닐)에틸포스포네이트(화합물 431)
- <430> 무수 THF(10ml)중 NaH(0.19g, 오일중 60%, 4.8mmol) 및 디에틸포스파이트(0.62ml, 4.8mmol)를 사용하여 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 430(1.0g, 3.2mmol)을 가한 다음 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시한다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 0:1 내지 1:0을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <431> 제조방법 32: (2-클로로-4-요오도페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 432)
- <432> 0℃에서 HCl(37%, 150ml)중 4-(아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온의 교반된 현탁액(9.83g, 40mmol)(참조 문헌: WO 제01/42189 A1호)에 물(40ml)중 NaNO<sub>2</sub> 용액(5.52g, 80mmol)을 20분에 걸쳐 가한다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 물(100ml)중의 KI 용액(36g, 240mmol)을 교반하면서 가한다. 실온에서 2시간 경과 후 수성 상을 디에틸 에테르로 2회 추출한다. 합한 유기상은 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10%) 및 NaHSO<sub>3</sub>(40%)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조 시키고 진공 농축시킨다. 잔사는 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 40:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <433> 제조방법 33: 3급-부틸(4R)-4-[2-(2-아미노페닐)에틸]-2,2-디메틸-1,3-옥사졸리딘-3-카복실레이트(화합물 433)
- <434> 아르곤 대기하에 1,4-디옥산(10ml)중 (2-니트로벤질)트리페닐포스포늄 클로라이드의 용액(2.04g, 4.89mmol)에 칼륨 3급-부톡사이드(498mg, 4.44mmol)를 가한다. 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 80℃에서 40분 동안 교반한다. 1,4-디옥산(3.0ml)중 3급-부틸 (4S)-4-포밀-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카복실레이트 (510mg, 2.22mmol)를 주사기로 가한다. 수득한 혼합물은 4시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 밤새 방치한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(3회)로 추출한다. 유기상은 합하고 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 조생성물은 석유 에테르/EtOAc 9:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 3급-부틸 (4R)-2,2-디메틸-4-[2-(2-니트로페닐)비닐]-1,3-옥사졸리딘-3-카복실레이트를 수득한다. 수득한 생성물 288mg을 EtOAc(10ml)에 용해시키고 Pd/C(40mg, 10%)을 가한 다음, 수소 대기(1atm)하 4시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 데칼라이트 (decalite) 패드를 통해 여과시키고 진공 농축시킨다. 조생성물을 석유 에테르/EtOAc 2:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <435> 제조방법 34: 3급-부틸 (4R)-4-[2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸]-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카복실레이트(화합물 434)
- <436> 화합물 432(378mg, 1.06mmol) 및 화합물 433(340mg, 1.06mmol)을 사용하여 화합물 101의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 9:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <437> 제조방법 35: 3급-부틸 [2-(2-브로모페닐)에틸](메틸)카바메이트(화합물 435)
- <438> 무수 THF(2.0ml)중 3급-부틸 [2-(2-브로모페닐)에틸]카바메이트 용액(810mg, 2.7mmol)은 아르곤 대기하에 무수 THF(2.0ml)중 수소화나트륨 현탁액(65mg, 2.7mmol)이 있는 플라스크에 넣는다. 혼합물은 실온에서 15분 및 60℃에서 10분 동안 교반한다. 요오도메탄(0.19ml, 2.97mmol)을 주사기로 가한다. 4시간 후, 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(3회)로 추출한다. 유기상은 합하고 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 조생성물은 석유 에테르/EtOAc 10:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

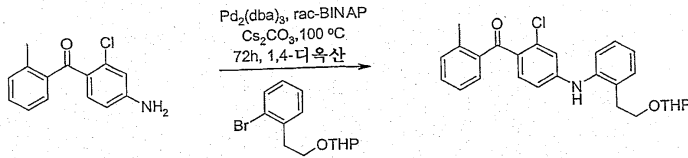


<439>

- <440> 제조방법 36: 3-[2-(2-브로모페닐)에틸]-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온(화합물 436)
- <441> THF (20ml)중 트리페닐포스핀(734mg, 2.8mmol), 2-브로모페네틸 알콜(402mg, 2.0mmol) 및 1-메틸하이단토인(320mg, 2.8mmol)의 용액에 실온에서 디에틸 아조디카복실레이트 용액(톨루엔중 40%, 1.22ml, 2.8mmol)을 가한다. 반응 용액을 동일 온도에서 3시간 동안 교반하고 진공 농축시킨다. 잔사는 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <442> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 169.6, 156.7, 137.6, 132.9, 130.9, 128.5, 127.6, 124.6, 51.6, 38.6, 34.4, 29.6
- <443> 제조방법 37: [3-[2-(2-브로모페닐)에틸]-5,5-디메틸옥사졸리딘-2,4-디온(화합물 437)
- <444> 2-브로모페네틸 알콜(402mg, 2mmol) 및 5,5-디메틸-옥사졸리딘-2,4-디온(361mg, 2.8mmol)은 화합물 436의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 4:1)로 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <445> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 175.7, 154.4, 136.6, 133.1, 131.1, 128.8, 127.5, 124.7, 83.6, 39.2, 33.7, 23.5
- <446> 제조방법 38: 4-[2-(2-브로모페닐)에틸]모르폴린-3,5-디온(화합물 438)
- <447> 2-브로모페네틸 알콜(402mg, 2mmol) 및 모르폴린-3,5-디온(322mg, 2.8mmol)은 화합물 436의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 4:1)로 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <448> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 168.9, 137.7, 132.9, 131.0, 128.5, 127.5, 124.7, 67.7, 38.2, 34.0
- <449> 제조방법 39: 1-[2-(2-브로모페닐)에틸]피페리딘-2,6-디온(화합물 439)
- <450> 2-브로모페네틸 알콜(402mg, 2mmol) 및 글루타르이미드(317mg, 2.8mmol)는 화합물 436의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 2:1)로 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <451> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 172.3, 138.3, 132.7, 131.0, 128.2, 127.4, 124.7, 39.0, 34.1, 32.8, 17.1
- <452> 제조방법 40: 2-브로모벤질(트리이소프로필)실릴 에테르(화합물 440)
- <453> H<sub>2</sub>C1<sub>2</sub>(20ml)중 이미다졸(1.36g, 20mmol) 및 0-브로모벤질 알콜(2.55g, 13.6mmol)의 용액에 실온에서 트리이소프로필실릴 클로라이드(2.6ml, 12mmol)를 가한다. 수득한 혼합물은 동일 온도에서 11시간 동안 교반하고 H<sub>2</sub>O에 포획시킨다. 상을 분리한 후, 수성상을 석유 에테르로 2회 추출한다. 합한 유기상은 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 진공 농축시킨다. 잔사는 짧은 실리카겔 칼럼을 통해 여과시킴으로써 정제하여 무색 액체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <454> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 140.3, 131.7, 127.8, 127.2, 127.1, 120.6, 64.6, 17.9, 11.8
- <455> 제조방법 41: {2-클로로-4-[(2-[(트리이소프로필)실록시]메틸)페닐]아미노}페닐(2-메틸페닐)메탄온(화합물 441)
- <456> 4-아미노-2-클로로페닐(2-메틸페닐)메탄온(2.15g, 8.74 mmol)(참조문헌: WO 제01/42189 A1호) 및 화합물

440(3.0g, 8.74mmol)의 혼합물을 화합물 215의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1)로 정제하여 적색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<457>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.2, 147.3, 140.3, 139.1, 137.6, 134.9, 133.4, 131.0, 130.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.5, 125.2, 122.4, 119.1, 116.5, 113.2, 65.2, 20.2, 17.8, 17.5



**실시예**

<459> 실시예 1: [2-클로로-4-({2-[2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 101)

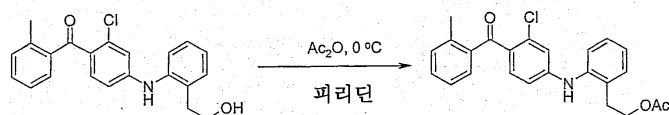
<460> 숄렌크관에 1,4-디옥산(60ml)중 (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온 (9.42g)(참조문헌: WO 제01/42189 A1호), 화합물 401(12.0g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (17.5g),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (440mg) 및 rac-BINAP(900mg)을 충전시킨다. 관을 고무 격막으로 봉하고 5분 동안 아르곤을 흘려보낸 다음, 100°C에서 72시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 방치하여 실온으로 냉각시킨 다음, 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 석유 에테르/에테르 2:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 반고체로서 표제 화합물을 수득한다.

<461>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.3, 149.0, 139.6, 139.5, 137.6, 135.3, 133.9, 133.5, 131.1, 130.6, 129.4, 127.8, 127.4, 125.3, 124.4, 122.3, 115.8, 112.1, 99.3, 70.2, 62.3, 32.8, 30.6, 25.2, 20.3, 19.6

<462> 실시예 2: (2-클로로-4-({2-[2-(하이드록시에틸)페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 102)

<463> 메탄올(25ml)중 4-톨루엔설폰산(2.54g) 및 화합물 101(4.00g)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 1N NaOH 및 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 석유 에테르/에테르 2:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<464>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.6, 149.0, 139.5, 137.6, 135.3, 133.8, 133.4, 131.2, 131.2, 130.6, 129.5, 127.8, 127.5, 125.3, 124.6, 122.7, 115.9, 112.2, 65.0, 34.6, 20.3



<466> 실시예 3: 2-(2-({3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐}아미노)페닐)에틸 아세테이트(화합물 103)

<467> 0°C에서 교반하면서 아세트산 무수물(0.12ml)을 피리딘(3.0ml)중 화합물 102(306mg)에 가한다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 방치한 다음, 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 석유 에테르/Et2O 1:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<468>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 171.4, 148.8, 139.3, 138.9, 137.8, 135.1, 133.6, 131.2, 131.1, 130.7, 129.6,

128.7, 128.1, 125.3, 124.8, 123.1, 116.1, 112.7, 64.6, 31.2, 21.0, 20.4

<469> 실시예 4: 4-(2-{2-[(3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노]페닐}에톡시)-4-옥소부탄산(화합물 104)

<470> 알콜로써 화합물 102(1.37g) 및 석신산 무수물(0.56g)을 사용하여 화합물 103의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 4:1 및 5% 아세트산의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<471> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.6, 176.3, 172.7, 149.0, 148.6, 139.3, 138.8, 137.8, 135.1, 133.6, 131.2, 131.0, 129.6, 128.4, 128.1, 125.3, 125.1, 123.8, 115.9, 112.5, 64.8, 31.0, 29.0, 28.8, 20.4

<472> 실시예 5: 2-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)에틸 헥사노에이트(화합물 105)

<473> 알콜로써 화합물 102(0.42g) 및 헥산 무수물(0.40ml)을 사용하여 화합물 103의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 합한 유기상은 또한 0.5N NaOH로 세척한다. 석유 에테르/EtOAc 9:1 및 석유 에테르/ EtOAc 4:1로 연속적으로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<474> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 174.3, 148.8, 139.3, 138.9, 137.8, 135.2, 133.6, 131.2, 133.1, 130.8, 130.7, 129.6, 128.6, 128.0, 125.3, 124.8, 123.2, 116.1, 112.6, 64.4, 34.3, 31.3, 24.6, 24.4, 22.3, 20.4, 13.9.

<475> 실시예 6: 2-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)-1-메틸에틸 아세테이트(화합물 106)

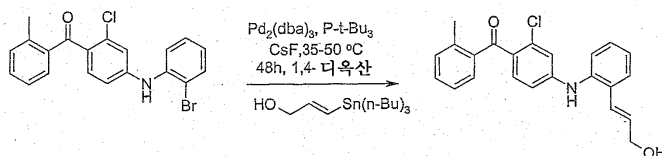
<476> 브롬화물로서 화합물 402(304mg)를 사용하여 화합물 101의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 4:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<477> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 171.7, 148.5, 139.4, 139.3, 137.8, 135.1, 133.6, 131.7, 131.2, 130.7, 129.6, 129.0, 128.8, 127.9, 125.3, 123.7, 121.5, 116.4, 113.2, 71.6, 39.0, 21.4, 20.4, 19.1

<478> 실시예 7: (2-클로로-4-{[2-(2-하이드록시프로필)페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 107)

<479> THF(1.0ml)중 화합물 106의 용액(49mg)을 메탄올중 나트륨 메톡사이드의 용액(3.0ml, 0.33M)에 가한 다음, 20℃에서 45분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시켜 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<480> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 148.9, 139.7, 139.6, 137.6, 135.3, 133.9, 132.0, 132.0, 131.1, 130.6, 129.4, 127.7, 127.5, 125.3, 124.1, 122.3, 116.0, 112.3, 70.6, 40.6, 23.8, 20.3



<481>

<482> 실시예 8: [2-클로로-4-((2-[(1E)-3-하이드록시프로프-1-에닐]페닐)아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 108)

<483> 아르곤 대기하에, 디옥산(1.5ml)중 {2-클로로-4-[(2-브로모페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(300mg)(참조문

현 WO 제01/42189호) 및 디옥산(1.0ml)중 P-t-Bu<sub>3</sub> 용액(18mg)을 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(21mg) 및 CsF(152mg)로 충전시킨 솔렌크관에 차례로 가한다. (2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-엔-1-올(273mg)을 주사기로 가한 다음, 솔렌크관을 밀봉하고 35 내지 50℃의 오일욕중에 넣은 후, 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 아세토니트릴로 희석시키고 셀라이트 패드를 통해 여과시킨다. 셀라이트를 아세토니트릴로 세척하고 합한 유기상은 석유 에테르로 전체적으로 세척하고 진공 농축시킨다. 생성물은 석유 에테르/EtOAc 4:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<484> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.8, 149.0, 139.2, 137.7, 137.2, 135.1, 133.6, 133.9, 131.5, 131.2, 130.8, 129.6, 128.6, 128.4, 127.4, 126.0, 125.4, 125.4, 124.0, 116.1, 112.5, 63.4, 20.4

<485> 실시예 9: (2-클로로-4-([2-(3-하이드록시프로필)페닐]아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 109)

<486> 화합물 108(50mg) 및 에탄올(1.0ml)중 10% Pd/C(7mg)의 혼합물을 수소 대기하 실온에서 8시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 진공 농축시키고 DCM/MeOH 97:3의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<487> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 149.4, 139.5, 138.7, 137.7, 135.2, 134.7, 133.8, 131.2, 130.7, 130.6, 129.5, 128.0, 127.1, 125.3, 124.9, 123.1, 115.8, 112.2, 60.9, 32.8, 26.6, 20.4

<488> 실시예 10: [2-클로로-4-([2-[(1E)-4-하이드록시부트-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 110)

<489> 스테난으로써 (2E)-4-(트리부틸스테닐)부트-3-엔-1-올(304mg)을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc의 8:1 혼합물로 용출시킨 다음, 1:1 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<490> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 149.0, 139.3, 137.8, 136.8, 135.1, 133.6, 131.2, 130.8, 129.8, 129.6, 128.3, 127.9, 127.3, 125.5, 125.3, 124.2, 116.0, 112.4, 61.9, 36.6, 20.4

<491> 실시예 11: [4-([2-[(1E)-3-아미노프로프-1-에닐]페닐]아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 111)

<492> 스테난으로써 (2E)-4-(트리부틸스테닐)부트-2-엔-1-아민(273mg)을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. DCM/MeOH/Et<sub>3</sub>N의 90:5:5 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

<493> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 149.0, 139.3, 137.8, 137.1, 135.1, 133.6, 132.2, 131.2, 130.8, 129.6, 128.5, 128.4, 127.4, 125.4, 125.3, 125.2, 123.9, 116.2, 112.5, 44.2, 20.4

<494> 실시예 12: 디에틸 (2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐포스포네이트(화합물 112)

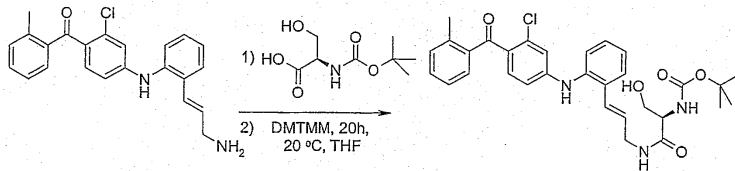
<495> 스테난으로써 (2E)-3-(트리부틸스테닐)프로프-2-에닐포스포네이트(219mg)를 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc의 1:1 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

<496> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 148.9, 139.3, 137.8, 137.1, 135.1, 133.6, 132.0, 131.2, 130.8, 130.3, 13.1, 129.6, 128.7, 127.4, 125.3, 123.9, 122.2, 122.0, 116.1, 112.5, 62.1, 31.3, 20.4, 16.5

<497> 실시예 13: [2-클로로-4-([2-[(1E)-3-하이드록시-3-메틸부트-1-에닐]페닐]아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 113)

물 113)

- <498> 스테난으로써 화합물 403을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc의 2:1 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <499> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 148.8, 140.5, 139.3, 137.8, 137.2, 135.0, 133.5, 132.1, 131.2, 130.8, 129.6, 128.7, 128.5, 127.4, 125.5, 125.3, 124.1, 121.8, 116.2, 112.7, 71.2, 30.0, 20.4
- <500> 실시예 14: 에틸 (2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)아크릴레이트(화합물 114)
- <501> 스테난으로써 디에틸 (2E)-3-(트리부틸스테닐)아크릴레이트(295mg)를 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc의 6:1 혼합물로 용출시킨 다음, 1:1 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <502> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 167.2, 148.2, 139.7, 139.3, 139.0, 138.0, 135.0, 133.4, 131.3, 130.9, 129.8, 129.6, 129.0, 128.0, 125.4, 125.3, 123.9, 119.9, 116.8, 113.3, 51.8, 20.5
- <503> 실시예 15: (2E)-3(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)아크릴산(화합물 115)
- <504> THF(2.0ml)중 화합물 114(190mg)를 MeOH/H<sub>2</sub>O(3:4; 3.5ml)의 혼합물중 수산화리튬 용액(22mg)에 가한 다음, 20℃에서 72시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 1N HCl(수성)과 DCM의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 DCM(3회)으로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 여과시키고 진공 농축시켜 고체로서 조생성물을 수득한다. EtOAc로부터 결정화시켜 황색 결정으로서 표적 화합물을 수득한다.
- <505> <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 195.2, 167.5, 149.8, 139.3, 139.2, 139.1, 136.5, 133.5, 131.2, 131.0, 130.7, 128.9, 128.9, 127.7, 126.7, 125.6, 125.2, 124.8, 120.0, 115.1, 112.1, 19.7
- <506> 실시예 16: {2-클로로-4-[(2-((1E)-3-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시]프로프-1-에닐)페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 116)
- <507> 스테난으로써 화합물 404(351mg)를 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 2:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <508> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 148.8, 139.3, 137.9, 137.2, 135.1, 133.5, 131.9, 131.3, 130.8, 129.6, 129.9, 128.8, 127.5, 125.5, 125.4, 124.1, 116.2, 112.6, 109.5, 74.8, 72.1, 71.4, 66.7, 26.8, 25.4, 20.4
- <509> 실시예 17: [2-클로로-4-({2-[(1E)-3-(2,3-디하이드록시프로폭시)프로프-1-에닐]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 117)
- <510> THF(1.0ml) 및 수용성 HCl(1.0ml, 1N)의 혼합물중 화합물 116의 용액(70mg)을 20℃에서 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 유기상은 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키고 진공 농축시킨다. 조생성물은 DCM/MeOH 95:5의 혼합물로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <511> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.9, 149.2, 139.1, 137.9, 137.3, 135.0, 133.5, 131.9, 131.3, 130.9, 129.7, 128.8, 128.4, 128.1, 127.9, 127.3, 125.6, 125.4, 124.5, 116.0, 112.4, 71.8, 71.7, 70.7, 63.9, 20.4



<512>

<513>

실시예 18: 3급-부틸 (1R)-2-[[ (2E)-3-(2-[[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노]페닐)프로프-2-에닐]아미노]-1-(하이드록시메틸)-2-옥소에틸카바메이트(화합물 118)

<514>

THF (1.0ml)중 N-(t-부톡시카보닐)-L-세린(30mg) 및 화합물 111(50mg)의 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반한다. DMTMM(40mg)을 혼합물에 가하고 20°C에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(x3)로 추출한다. 유기상을 합하고 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 조생성물은 EtOAc/트리플루오로아세트산 99:1로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

<515>

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.8, 171.4, 156.2, 149.0, 139.2, 137.9, 137.3, 135.0, 133.5, 131.3, 131.2, 130.9, 129.7, 128.7, 128.4, 127.6, 127.2, 126.8, 125.4, 125.1, 123.7, 116.2, 112.6, 80.7, 62.8, 55.5, 41.5, 28.3, 20.4

<516>

실시예 19: 메틸 O-(t-부틸)-N-([ (2E)-3-(2-[[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노]페닐)프로프-2-에닐]아미노)카보닐)-L-세리네이트(화합물 119)

<517>

DCM(3.0ml)중 화합물 111(50mg) 및 O-(t-부틸)-N-(옥소메틸렌)-L-세리네이트(40mg)를 20°C에서 1시간 동안 교반한다. 에틸아민(20mg)을 가하고 반응 혼합물은 2시간 동안 교반한다. 이를 진공 농축시킨 다음, 석유 에테르/EtOAc 2:1로 용출시키면서 크로마토그래피하여 황색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

<518>

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 172.9, 158.1, 149.3, 139.5, 137.7, 137.6, 134.9, 133.6, 131.2, 131.1, 130.6, 129.5, 129.0, 128.3, 127.9, 127.2, 126.3, 125.3, 124.5, 123.0, 116.6, 127.7, 73.5, 62.4, 54.0, 46.1, 27.3, 20.4

<519>

실시예 20: N-(t-부틸)-N'-[ (2E)-3-(2-[[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노]페닐)프로프-2-에닐]티오우레아(화합물 120)

<520>

DCM(3.0ml)중 t-부틸 이소티오시아네이트(19mg) 및 화합물 111(50mg)의 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반한다. 에틸아민(20mg)을 가하고 반응 혼합물을 24시간 동안 교반한다. 이를 진공 농축시킨 다음, 석유 에테르/EtOAc 3:1로 용출시키면서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다.

<521>

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.6, 181.4, 149.0, 139.2, 137.8, 137.2, 135.0, 133.6, 131.9, 131.3, 130.8, 129.6, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.4, 125.5, 125.4, 124.0, 116.1, 112.5, 53.0, 47.5, 29.5, 20.4

<522>

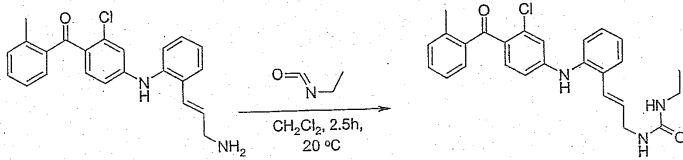
실시예 21: N-[ (2E)-3-(2-[[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노]페닐)프로프-2-에닐]-4-옥소펜탄아미드(화합물 121)

<523>

4-옥소펜탄산(25mg)을 사용하여 화합물 118의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 2:3의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

<524>

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 208.5, 196.5, 172.0, 149.1, 139.4, 137.8, 137.3, 135.0, 133.6, 131.2, 131.0, 130.7, 129.6, 128.4, 128.4, 128.2, 127.1, 125.7, 125.3, 124.9, 123.4, 116.5, 112.6, 41.3, 38.6, 29.9, 20.4



<525>

<526> 실시예 22: N-[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]-N'-에틸우레아(화합물 122)

<527> DCM(1.0ml)중 에틸 이소시아네이트(28mg) 및 화합물 111(100mg)의 혼합물을 20°C에서 2.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 DCM(3회)으로 추출한다. 유기상을 합하고 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 조 생성물은 석유 에테르/EtOAc 2:3으로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<528> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 197.0, 158.7, 149.5, 139.2, 137.7, 137.1, 134.9, 133.6, 132.1, 131.3, 130.9, 129.9, 129.6, 128.4, 127.8, 127.3, 126.5, 125.4, 125.4, 124.2, 116.2, 112.3, 42.5, 35.2, 20.4, 15.5

<529> 실시예 23: 에틸 4-[[[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]아미노]-4-옥소부타노에이트(화합물 123)

<530> 카복실산으로써 에틸 수소 석시네이트(32mg)를 사용하여 화합물 118의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. DCM/MeOH 95:5의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<531> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.6, 173.3, 171.7, 149.2, 139.3, 137.7, 137.3, 135.0, 133.6, 131.4, 131.2, 130.8, 129.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.2, 126.5, 125.4, 125.2, 123.8, 116.2, 112.5, 60.9, 41.6, 30.9, 29.5, 20.4, 14.1

<532> 실시예 24: N-[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]-N'-사이클로헥실우레아 (화합물 124)

<533> 사이클로헥실 이소시아네이트(40mg)를 사용하여 화합물 122의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 1:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<534> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.8, 157.8, 149.2, 139.2, 137.8, 137.1, 134.9, 133.5, 132.0, 131.3, 130.9, 130.0, 129.7, 128.5, 128.1, 127.4, 126.7, 125.4, 125.3, 124.0, 116.3, 112.5, 49.1, 42.6, 33.9, 25.6, 25.0, 20.4

<535> 실시예 25: N'-[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]-N,N-디메틸석신아미드 (화합물 125)

<536> 카복실산으로써 N,N-디메틸석신아민산(32mg)을 사용하여 화합물 118의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. EtOAc/MeOH 95:5의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.

<537> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 172.7, 172.1, 149.6, 139.6, 137.6, 137.5, 135.1, 133.7, 131.1, 130.6, 129.4, 128.2, 127.8, 126.9, 125.6, 125.3, 124.7, 123.5, 116.1, 112.3, 41.4, 37.1, 35.7, 31.2, 28.6, 20.3

- <538> 실시예 26: 디메틸 [(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]말로네이트(화합물 126)
- <539> 스테난으로써 화합물 405(300mg)를 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 6:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <540> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 169.2, 148.6, 139.3, 137.8, 137.1, 135.1, 133.6, 131.8, 131.2, 130.8, 129.6, 129.0, 128.7, 128.5, 127.7, 125.3, 125.0, 123.1, 116.2, 112.6, 52.6, 51.6, 32.4, 20.4
- <541> 실시예 27: [2-클로로-4-(2-[(1E)-3-모르폴린-4-일프로프-1-에닐]페닐)아미노]페닐(2-메틸페닐)메탄온(화합물 127)
- <542> 스테난으로써 화합물 406(466mg)을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. EtOAc로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <543> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 149.0, 139.3, 137.8, 136.9, 135.1, 133.5, 132.4, 131.3, 130.8, 129.6, 128.9, 128.7, 128.7, 127.3, 125.8, 125.4, 124.6, 115.9, 112.5, 66.9, 61.5, 53.7, 20.4
- <544> 실시예 28: 6-O-[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]-1,2:3,4-디-O-(1-메틸에틸리텐)-α-D-갈락토피라노즈(화합물 128)
- <545> 스테난으로써 화합물 407(400mg)을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 5:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <546> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 148.7, 139.3, 137.8, 137.3, 135.1, 133.6, 131.6, 131.2, 130.7, 129.6, 129.3, 128.7, 128.6, 127.6, 127.3, 125.3, 125.1, 123.5, 116.3, 112.6, 109.4, 108.6, 96.4, 71.8, 71.3, 70.7, 70.5, 69.4, 67.1, 26.1, 26.0, 24.9, 24.5, 20.4
- <547> 실시예 29: 메틸 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]-2,3-O-(1-메틸에틸리텐)-β-D-리보푸라노사이드(화합물 129)
- <548> 스테난으로써 화합물 408(427mg)을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 6:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <549> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 148.8, 139.3, 137.8, 137.2, 135.1, 133.6, 131.7, 131.2, 130.8, 129.6, 129.0, 128.8, 127.5, 127.4, 125.4, 125.3, 123.9, 116.2, 112.6, 112.5, 109.4, 85.2, 82.1, 71.8, 71.5, 54.9, 26.5, 25.0, 20.4
- <550> 실시예 30: 메틸 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)프로프-2-에닐]-β-D-리보푸라노사이드(화합물 130)
- <551> 화합물 129(50mg)를 80% 수용성 아세트산(1.0ml)에 용해시키고 혼합물은 50 °C에서 7일 동안 교반한다. 반응 혼합물은 포화 수용성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10ml)에 붓고 수성상은 EtOAc(3 x 10ml)로 추출한다. 합한 유기상은 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 여과시키고 진공하 증발시킨다. 석유 에테르/EtOAc 1:4의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

- <552>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.4, 149.2, 138.8, 138.2, 137.0, 134.9, 133.3, 132.4, 131.4, 131.1, 130.1, 128.8, 128.7, 127.4, 127.3, 125.9, 125.4, 124.8, 116.0, 112.4, 108.4, 81.7, 75.1, 72.4, 71.9, 71.7, 55.3, 20.6
- <553> 실시예 31: 메틸 (4E)-5-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-2-(메틸설포닐)펜트-4-에노에이트 (화합물 131)
- <554> 스테난으로써 화합물 409(250mg)를 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 3:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <555>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 166.5, 148.6, 139.2, 137.9, 137.3, 135.0, 133.5, 131.5, 131.3, 130.8, 130.2, 129.7, 128.9, 128.9, 127.6, 126.1, 125.4, 125.3, 123.8, 116.1, 112.6, 68.8, 53.5, 39.4, 30.4, 20.4
- <556> 실시예 32: 에틸 {[2(E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]티오}아세테이트(화합물 132)
- <557> 스테난으로써 화합물 410(300mg)을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 10:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <558>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 171.0, 148.6, 139.3, 137.8, 137.5, 135.1, 133.6, 131.2, 131.0, 130.7, 129.6, 129.3, 128.7, 127.5, 127.0, 125.3, 124.8, 122.9, 116.4, 112.6, 61.6, 35.2, 32.4, 20.4, 14.1
- <559> 실시예 33: [2-클로로-4-{[2-((1E)-3-{비스[2-(아세틸옥시)에틸]아미노)프로프-1-에닐]페닐]아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 133)
- <560> 스테난으로써 화합물 412(454mg)를 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 1:2의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <561>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 171.2, 149.0, 139.4, 137.8, 137.4, 135.1, 133.6, 131.9, 131.2, 130.7, 129.7, 129.6, 128.5, 128.3, 127.5, 125.3, 125.1, 123.5, 116.4, 112.6, 62.4, 57.6, 52.8, 21.0, 20.4
- <562> 실시예 34: [2-클로로-4-{[2-((1E)-3-{비스[2-(하이드록시)에틸]아미노)프로프-1-에닐]페닐]아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 134)
- <563> 에스테르로써 화합물 133(172mg)을 사용하여 화합물 107의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. DCM/MeOH 10:1의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 시럽으로서 표제 화합물을 수득한다.
- <564>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.6, 149.1, 139.2, 137.9, 137.1, 135.0, 133.5, 132.0, 131.3, 130.8, 129.7, 129.2, 128.6, 128.6, 128.5, 127.4, 125.4, 125.3, 124.0, 116.1, 112.6, 59.6, 57.0, 56.0, 20.4
- <565> 실시예 35: (2-클로로-4-{[2-((1E)-3-{4-[2-(아세틸옥시)에틸]피페리딘-1-일]프로프-1-에닐]페닐]아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 135)
- <566> 스테난으로써 화합물 413(280mg)을 사용하여 화합물 108의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다.

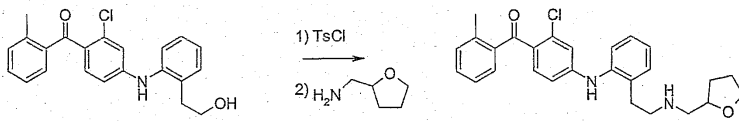
EtOAc로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

<567>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 171.1, 149.0, 139.3, 137.8, 1370.0, 135.1, 133.5, 132.3, 131.2, 130.8, 129.6, 129.1, 128.7, 128.6, 127.3, 125.6, 125.3, 124.4, 116.0, 112.5, 62.4, 61.3, 53.8, 35.1, 32.5, 31.9, 21.0, 20.4

<568> 실시예 36: {2-클로로-4-[(2-((1E)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]프로프-1-에닐)페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 136)

<569> 에스테르로써 화합물 135(170mg)를 사용하여 화합물 107의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. DCM/MeOH 17:3의 혼합물로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

<570>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.6, 149.0, 139.3, 137.8, 137.5, 135.0, 133.5, 131.4, 131.2, 130.8, 129.6, 128.9, 128.5, 127.3, 125.3, 125.2, 123.9, 116.1, 112.7, 60.6, 60.1, 53.5, 38.8, 31.7, 31.1, 20.4



<572> 실시예 37: {2-클로로-4-[(2-((2-[(테트라하이드로푸란-2-일)메틸]아미노)에틸)페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 137)

<573> 화합물 102(0.15g, 0.41mmol)를 0°C에서 피리딘(0.2ml)에 용해시키고 p-톨루엔설포닐 클로라이드(0.086g, 0.45mmol)를 가한다. 현탁액은 0°C에서 45분 동안 교반한 다음, 아민(테트라하이드로-푸르푸릴 아민, 0.127ml, 1.23mmol)을 가한다. 반응 혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반한다. H<sub>2</sub>O(10ml)를 가하고 수성상은 EtOAc(5 x 10ml)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 10:1:0.1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<574>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 149.3, 139.9, 137.5, 135.3, 134.4, 134.0, 131.2, 131.1, 130.4, 129.3, 127.3, 127.2, 125.3, 123.8, 121.8, 116.2, 112.1, 78.0, 68.0, 54.6, 51.7, 33.5, 29.4, 25.7, 20.3

<575> 실시예 38: [2-클로로-4-((2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]페닐)아미노)페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 138)

<576> 아민으로써 1-메틸피페라진(0.137ml, 1.23mmol)을 사용하여 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/EtOH/Et<sub>3</sub>N 7:1:0.5로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<577>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.3, 149.1, 139.8, 139.6, 137.7, 135.3, 134.7, 133.8, 131.2, 130.6, 129.4, 128.0, 127.2, 125.3, 123.8, 121.4, 116.8, 112.8, 60.8, 55.2, 54.0, 46.1, 30.9, 20.4

<578> 실시예 39: {2-클로로-4-[(2-((2-[(3-모르폴린-4-일)프로필]아미노)에틸)페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 139)

<579> 아민으로써 1-모르폴린-3-아미노프로판(0.18ml, 1.23mmol)을 사용하여 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/EtOH/Et<sub>3</sub>N 5:1:0.5로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 수득

한다.

<580>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.7, 149.6, 140.2, 140.0, 137.9, 135.7, 134.3, 133.9, 131.5, 131.4, 130.9, 129.8, 127.9, 127.8, 125.7, 124.4, 122.6, 116.4, 112.6, 67.2, 57.9, 54.2, 51.4, 49.5, 33.0, 26.1, 20.7

<581> 실시예 40: (2-클로로-4-[[2-(2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노)에틸]페닐]아미노]페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 140)

<582> 아민으로써 2-디메틸아미노-에틸아민(0.13ml, 1.23mmol)을 사용하여 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/EtOH/Et<sub>3</sub>N 4:1:0.5로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<583>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 149.4, 139.8, 139.8, 137.5, 135.3, 133.9, 131.1, 131.1, 130.5, 129.4, 127.4, 125.3, 123.9, 121.9, 116.2, 112.1, 58.2, 51.2, 47.0, 45.3, 33.0, 20.3

<584> 실시예 41: {2-클로로-4-[(2-{2-[(2-메톡시에틸]아미노)에틸]페닐}아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 141)

<585> 아민으로써 2-메톡시-에틸아민(0.11ml, 1.23mmol)을 사용하여 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 4:1:0.5로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<586>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 149.2, 13.8, 139.8, 137.5, 135.3, 134.2, 133.9, 131.2, 131.1, 130.5, 129.4, 127.4, 127.3, 125.3, 123.8, 121.7, 116.2, 112.1, 71.5, 58.9, 51.4, 49.4, 33.3, 20.3

<587> 실시예 42: 1-[3-({2-[(3-클로로-4-(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐)에틸]아미노]프로필]피롤리딘-2-온(화합물 142)

<588> 화합물 102(0.15g, 0.41mmol)를 3°C에서 피리딘(0.2ml)에 용해시키고 p-톨루엔설포닐 클로라이드(0.086g, 0.45mmol)를 가한다. 현탁액은 3°C에서 45분 동안 교반한 다음, 아민(1-(2-아미노프로필)-2-피롤리딘온(0.18ml, 1.23mmol)을 가한다. 반응 혼합물은 3°C에서 3일 동안 교반한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리하고, 조생성물은 EtOAc/EtOH/Et<sub>3</sub>N 4:1:0.5로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<589>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 175.5, 149.3, 139.7, 139.6, 137.5, 135.2, 134.0, 134.0, 131.2, 131.1, 130.5, 129.4, 127.4, 127.3, 125.3, 124.0, 122.0, 116.0, 112.2, 51.0, 47.2, 46.6, 39.9, 33.0, 30.9, 27.0, 20.3, 17.9

<590> 실시예 43: {2-클로로-4-[(2-{2-[메틸(테트라하이드로푸란-2-일메틸)아미노]에틸]페닐}아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 143)

<591> 아민으로써 N-메틸-테트라하이드로푸르푸릴아민(0.14g, 1.23mmol)을 사용하여 화합물 142의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 20:1:0.1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<592>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 155.8, 149.5, 140.0, 139.9, 137.5, 135.3, 134.7, 134.0, 131.2, 131.1, 130.4,

129.3, 127.1, 125.3, 123.6, 121.4, 116.4, 112.3, 76.8, 67.9, 63.2, 60.9, 42.9, 31.5, 30.2, 25.3, 20.3

- <593> 실시예 44: (2-클로로-4-{{2-(2-{{2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일}메틸}아미노)에틸}페닐}아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 144)
- <594> 아민으로써 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄아민(0.16ml, 1.23mmol)을 사용하여 화합물 142의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 15:1:0.1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <595> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 149.2, 139.7, 137.6, 135.3, 134.4, 133.9, 131.2, 131.1, 130.5, 129.4, 127.5, 127.3, 125.3, 124.1, 122.1, 116.1, 112.1, 109.5, 75.0, 67.3, 53.1, 51.8, 33.6, 26.9, 25.2, 20.3
- <596> 실시예 45: {2-클로로-4-[(2-{2-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]에틸}페닐}아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 145)
- <597> 아민으로써 1-(2-메톡시에틸)-피페라진(0.18ml, 1.23mmol)을 사용하여 화합물 142의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/EtOH/Et<sub>3</sub>N 15:1:0.1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <598> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.3, 149.1, 139.8, 139.6, 137.6, 135.3, 134.7, 133.8, 131.2, 130.6, 129.4, 127.9, 127.2, 125.3, 123.7, 121.3, 116.8, 112.8, 70.0, 60.9, 58.9, 57.9, 54.0, 53.6, 30.9, 20.3
- <599> 실시예 46: (2-클로로-4-{{(2-(2-모르폴린-4-일에틸}페닐}아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 146)
- <600> 반응은 화합물 142의 제조방법에서 기술한 바와 같이 실시한다. 출발 물질은 피리딘(2.7ml)중 화합물 102(2.0g) 5.45mmol), p-톨루엔설포닐 클로라이드(1.15g, 6.0mmol), 및 아민으로써 모르폴린(1.43ml, 16.4mmol)이다. 화합물 137의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하고, 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:2 내지 1:0으로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 결정성 화합물로서 표제 화합물을 수득한다.
- <601> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.3, 149.1, 139.5, 139.5, 137.7, 135.3, 134.7, 133.8, 131.2, 131.1, 130.6, 129.5, 128.1, 127.4, 125.3, 124.1, 122.0, 116.3, 112.7, 67.1, 61.3, 54.4, 30.4, 20.4
- <602> 실시예 47: {2-클로로-4-[(2-{2-[(2,3-디하이드록시프로필}아미노)에틸}페닐}아미노}페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 147)
- <603> 화합물 144를 1M HCl/THF 1:1(1.2ml)에 용해시키고 혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 10% 수용성 NaHCO<sub>3</sub>(10ml)에 붓고 수성상은 EtOAc(3 x 10ml)로 추출한다. 합한 유기상은 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <604> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.7, 149.6, 139.4, 139.0, 137.7, 135.2, 134.2, 133.8, 131.2, 131.0, 130.7, 129.5, 127.8, 127.6, 125.3, 125.1, 123.8, 115.8, 112.1, 70.1, 65.3, 52.1, 50.7, 32.3, 20.4
- <605> 실시예 48: (4-{{2-(아미노메틸}페닐}아미노}-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 148)
- <606> 화합물 154(2.17g, 4.51mmol)를 DCM(50ml) 및 EtOH(10ml)에 용해시킨다. 하이드라진 수화물(0.44ml, 9.0mmol)



20.4, 19.5

<618> 실시예 52: [2-클로로-4-({2-[(3,3,3-트리플루오로프로폭시)메틸]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 152)

<619> 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 1,4-디옥산 4ml중 (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온 (0.19g, 0.79mmol)(참조문헌 WO 제01/42189 A1호) 및 화합물 419(0.22g, 0.97mmol), rac-BINAP(20.0mg, 0.03mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(14mg, 0.016mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.36g, 1.1mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<620> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 147.3, 140.6, 139.2, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.8, 130.6, 129.7, 29.6, 129.4, 127.6, 126.3, 125.4, 122.9, 120.0, 117.0, 113.6, 72.3, 63.0, 34.4, 20.5

<621> 실시예 53: 디에틸 2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질포스포네이트(화합물 153)

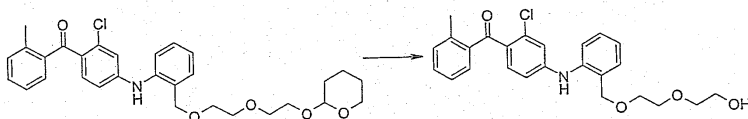
<622> 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 1,4-디옥산 15ml중 (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온 (0.44g, 1.79mmol)(참조문헌 WO 제01/42189 A1호) 및 화합물 418(0.55g, 1.97mmol), rac-BINAP(44mg, 0.07mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(33mg, 0.04mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.82g, 2.51mmol)이다. 약 100℃에서 16시간 후, rac-BINAP(44mg, 0.07mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(33mg, 0.04mmol)을 가하고 100℃에서 7시간 더 교반한다. 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시한다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<623> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 195.7, 148.0, 139.4, 138.8, 137.0, 134.5, 133.0, 131.4, 130.5, 129.9, 128.8, 127.4, 124.6, 124.0, 123.7, 122.3, 115.6, 112.1, 62.1, 30.4, 19.7, 15.7

<624> 실시예 54: 2-[2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(화합물 154)

<625> 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 톨루엔 125ml중 (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온 (3.1g, 12.7mmol)(참조문헌 WO 제01/42189 A1호) 및 화합물 423(4.0g, 12.65mmol), rac-BINAP(0.47g, 0.76mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.35g, 0.38mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.77g, 17.7mmol)이다. 100℃에서 18시간 동안 교반한 후, rac-BINAP(0.24g, 0.38mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.17g, 0.19mmol)을 가하고 반응 혼합물은 100℃에서 8시간 더 교반한다. 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시한다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:3을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 결정성 화합물로서 표제 화합물을 수득한다.

<626> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 168.9, 148.4, 139.4, 137.8, 135.2, 134.4, 133.6, 132.7, 131.9, 131.2, 130.7, 129.6, 129.5, 128.7, 128.2, 125.3, 124.2, 123.6, 122.2, 116.5, 112.9, 37.9, 20.4



<627>

<628> 실시예 55: {2-클로로-4-[(2-[(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)메틸]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 155)

<629> 화합물 149(5.68g, 10.8mmol)를 MeOH(100ml)에 가하고 p-톨루엔설폰산(3.09g, 16.3mmol)을 가한다. 용액은 실

온에서 2시간 동안 교반한다. 수용성 NaHCO<sub>3</sub>(5%, 100ml)를 가하고 수성상은 EtOAc(3 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기상은 염수(50ml)로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키며 진공하 증발시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:1 내지 3:2를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<630> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 147.7, 140.7, 139.3, 137.9, 135.0, 133.5, 131.2, 130.8, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 128.3, 125.4, 122.9, 120.1, 117.0, 113.3, 72.5, 72.2, 70.3, 69.2, 61.8, 20.4

<631> 실시예 56: [2-클로로-4-({2-[(하이드록시에톡시)메틸]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 156)

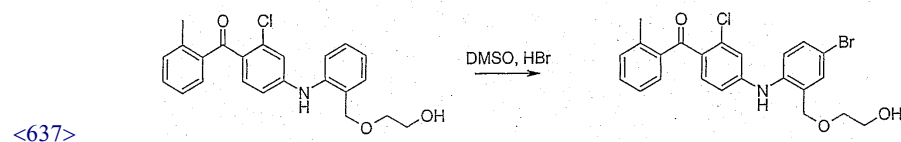
<632> 화합물 155의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 메탄올 290ml중 화합물 150(13g, 27mmol) 및 p-톨루엔설폰산(7.6g, 40.4mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2 내지 1:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<633> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.6, 147.7, 140.7, 139.3, 137.8, 135.0, 133.5, 131.2, 130.8, 130.5, 129.6, 129.4, 128.9, 128.3, 125.4, 122.9, 120.0, 117.0, 113.4, 72.1, 71.3, 61.7, 20.4

<634> 실시예 57: (2-클로로-4-{{2-[(2-[(2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시}메틸]페닐}아미노)페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 157)

<635> 화합물 155의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 MeOH 100ml중 화합물 151(4.4g, 7.75mmol) 및 p-톨루엔설폰산(2.2g, 11.6mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 3:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<636> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 148.1, 140.7, 139.4, 137.8, 135.0, 133.6, 131.2, 130.7, 130.7, 129.6, 129.4, 128.8, 128.6, 125.3, 123.1, 120.7, 116.9, 113.0, 72.5, 72.1, 70.5, 70.3, 70.3, 69.3, 61.7, 20.4



<638> 실시예 58: [4-{{4-브로모-2-[(2-하이드록시에톡시)메틸]페닐}아미노}-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 158)

<639> 화합물 156(3.8g, 9.6mmol)을 DMSO(115ml)에 용해시킨다. 용액은 빙욕에서 냉각시키고 48% 수용성 HBr(32ml, 285mmol)을 서서히 가한다. 실온에서 밀폐된 용기내에서 용액을 5일 동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고 27% 수용성 NaOH(30ml)을 가하여 염기용 용액을 수득한다. 수성상은 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 약간 착색된 결정성 화합물로서 표제 화합물을 수득한다.

<640> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 147.0, 140.0, 139.0, 138.0, 134.9, 133.3, 133.1, 132.1, 131.3, 130.9, 130.1, 129.8, 129.6, 125.4, 121.1, 117.4, 114.8, 113.8, 71.5, 71.4, 61.7, 20.5

<641> 실시예 59: (4-{{4-브로모-2-[(2-[(2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시}메틸]페닐}아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 159)

<642> 화합물 158의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 DMSO 36ml중 화합물

157(2.14g, 2.56mmol) 및 48% 수용성 HBr(8.6ml, 76.8mmol)이다. 반응 시간은 8일이다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 3:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<643>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (1H, bs), 7.24-7.45 (7H, m), 7.20 (1H, t), 7.04 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 4.51 (2H, s), 3.55-3.75 (12H, m), 2.45 (3H, s)

<644> 실시예 60: {4-[(4-브로모-2-[[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]메틸]페닐)아미노]-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 160)

<645> 화합물 158의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 DMSO 36ml중 화합물 155(1.19g, 2.70mmol) 및 48% 수용성 HBr(9.1ml, 81.1mmol)이다. 반응 시간은 8일이다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 3:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<646>  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 147.0, 140.0, 139.0, 138.0, 134.9, 133.4, 133.2, 132.2, 131.3, 130.9, 130.1, 129.8, 129.7, 125.4, 121.2, 117.4, 114.8, 113.6, 72.5, 71.6, 70.2, 69.3, 61.8, 20.5

<647> 실시예 61: 디에틸 5-브로모-2-((3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노)벤질포스포네이트(화합물 161)

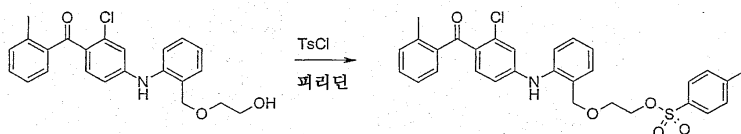
<648> DMSO(3ml)중 화합물 153(0.11g, 0.23mmol) 및 48% 수용성 HBr(0.77ml, 6.9mmol)을 사용하여 화합물 158의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 반응 시간은 11일이다. 반응물은 수용성  $\text{NaHCO}_3$ (10%, 10ml)로 퀀칭한다. 수성상은 EtOAc로 추출하고 합한 유기상은  $\text{H}_2\text{O}$  및 염수로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 약간 착색된 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<649>  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 148.0, 139.4, 139.3, 137.8, 135.1, 134.6, 133.5, 131.2, 130.8, 129.6, 128.8, 126.7, 125.3, 124.0, 124.0, 116.6, 116.4, 113.1, 63.0, 30.9, 20.4, 16.4

<650> 실시예 62: [4-((4-브로모-2-((3,3,3-트리플루오로프로폭시)메틸)페닐)아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)페탄온(화합물 162)

<651> DMSO(2.65ml)중 화합물 152(0.10g, 0.22mmol) 및 48% 수용성 HBr(0.75ml, 6.70mmol)을 사용하여 화합물 158의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 반응 시간은 6일이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:4로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<652>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5-7.25 (7H, m), 7.20 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.92 (1H, bs), 6.84 (1H, dd), 4.51 (2H, s), 3.71 (2H, t), 2.55-2.35 (2H, m), 2.46 (3H, s)



<653> 실시예 63: 2-[[2-((3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노)벤질]옥시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 163)

<655> 아르곤 대기하 화합물 156(1.0g, 2.55mmol)을 피리딘(1.3ml)에 용해시킨다. 용액을 빙욕에서 냉각시키고 p-톨루엔설포닐 클로라이드(0.56g, 2.9mmol)을 가한다. 현탁액은 실온에서 3일 동안 교반한다. 반응물은 물로 퀀칭하고 수성상은 EtOAc로 2회 세척한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고 여과시키며 진공하 증발시킨다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:2로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<656>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 147.4, 145.1, 140.7, 139.2, 137.9, 134.9, 133.5, 132.9, 131.3, 130.8, 130.6, 129.9, 129.7, 129.6, 129.2, 127.9, 127.6, 125.4, 122.8, 120.0, 117.0, 113.8, 72.2, 68.9, 67.5, 21.6, 20.5

<657> 실시예 64: 2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 164)

<658> 피리딘(4ml)중 화합물 158(1.99g, 4.19mmol) 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(0.92g, 4.19mmol)를 사용하여 화합물 158의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:2로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<659>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 146.7, 145.2, 140.0, 139.0, 138.1, 134.8, 133.3, 133.2, 132.8, 132.3, 131.3, 131.0, 130.0, 129.8, 129.5, 127.9, 125.4, 121.3, 117.4, 114.8, 114.2, 71.5, 68.8, 67.6, 21.7, 20.5

<660> 실시예 65: 2-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 165)

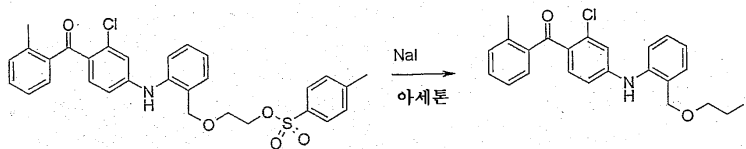
<661> 피리딘(2ml)중 화합물 160(1.10g, 2.12mmol) 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(0.47g, 2.44mmol)를 사용하여 화합물 163의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:2로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<662>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 146.9, 144.9, 140.0, 139.0, 138.0, 134.8, 133.4, 133.1, 132.9, 132.1, 131.3, 130.9, 130.1, 129.9, 129.8, 129.6, 127.9, 125.4, 121.0, 117.3, 114.7, 113.7, 71.5, 70.5, 69.2, 69.0, 68.8, 21.6, 20.5

<663> 실시예 66: 2-[2-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에톡시)에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 166)

<664> 피리딘(2ml)중 화합물 159(1.15g, 2.04mmol) 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(0.45g, 2.35mmol)를 사용하여 화합물 163의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 2:3으로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<665>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 149.5, 147.1, 144.8, 140.0, 139.1, 138.0, 134.8, 133.4, 133.1, 132.0, 131.3, 130.9, 130.3, 129.8, 129.7, 129.5, 127.9, 125.4, 121.2, 117.4, 114.8, 113.4, 71.5, 70.8, 70.4, 70.4, 69.4, 69.2, 68.7, 21.6, 20.5



<666> 실시예 67: [4-({4-브로모-2-[(2-요오도에톡시)메틸]페닐}아미노)-2-클로로페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 167)

<668> 화합물 164(1.72g, 2.73mmol)를 무수 아세톤(2.7ml) 및 무수 NaI(0.82g, 5.47mmol)에 가한다. 현탁액은 실온에서 광차단 플라스크내에서 20시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물로 물로 희석시키고 수성상은 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 이에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<669> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.8, 147.1, 140.4, 139.3, 138.5, 135.2, 133.7, 132.8, 131.7, 131.4, 130.4, 130.2, 130.0, 125.8, 121.6, 118.0, 115.2, 114.6, 71.6, 70.8, 20.9, 4.1

<670> 실시예 68: {4-[(4-브로모-2-{{2-(2-요오도에톡시)에톡시}메틸}페닐)아미노]-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온 (화합물 168)

<671> 아세톤 1.3ml중 화합물 165(0.87g, 1.29mmol) 및 NaI(0.39g, 2.59mmol)을 사용하여 화합물 167의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 후처리에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<672> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 146.9, 140.1, 139.0, 138.0, 134.9, 133.4, 133.1, 132.1, 131.3, 130.9, 130.0, 129.8, 129.7, 125.4, 121.0, 117.5, 114.7, 113.7, 72.0, 71.7, 69.9, 69.3, 20.5, 2.4

<673> 실시예 69: (4-{{4-브로모-2-({2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]메틸}페닐)아미노}-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온(화합물 169)

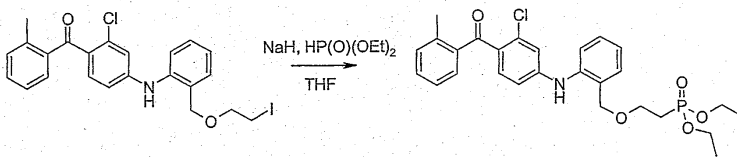
<674> 아세톤 1.5ml중 화합물 166(1.07g, 1.49mmol) 및 NaI(0.45g, 2.98mmol)을 사용하여 화합물 167의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 후처리에 의해 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<675> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 147.1, 140.1, 139.1, 138.0, 134.9, 133.4, 133.1, 132.0, 131.3, 130.9, 130.2, 129.7, 129.5, 125.4, 121.1, 117.4, 114.7, 113.5, 71.9, 71.6, 70.5, 70.4, 70.2, 69.4, 20.5, 2.7

<676> 실시예 70: [2-클로로-4-({2-[2-(2-요오도에톡시)메틸}페닐)아미노}페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 170)

<677> 아세톤 1.5ml중 화합물 163(0.26g, 0.48mmol) 및 NaI(0.14g, 0.96mmol)을 사용하여 화합물 167의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 조생성물은 EtOAc/석유 에테르 1:2로 용출시키는 섬광 크로마토 그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<678> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 147.4, 140.7, 139.2, 137.9, 135.0, 133.4, 131.3, 130.8, 130.7, 129.7, 129.6, 129.3, 127.8, 125.4, 122.9, 120.0, 117.2, 113.8, 71.9, 70.3, 20.5, 3.9



<679>

<680> 실시예 71: 디에틸 2-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노}벤질}옥시}에틸포스포네이트(화합물 171)

<681> 아르곤 대기하 무수 술펜크관에서 NaH(0.01g, 오일중 60%, 0.24mmol)을 무수 THF(0.2ml)에 현탁시키고 디에틸포스파이트(0.031ml, 0.24mmol)을 가한다. 10분 후, 무수 THF(0.3ml)에 용해시킨 화합물 170(0.10g, 0.20mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 15시간 동안 환류 온도에서 가열한다. 반응 혼합물은 H<sub>2</sub>O로 희석시키고 수성상은 EtOAc로 2회 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 약간 착색된 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<682> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.3, 148.7, 140.7, 139.4, 137.4, 134.8, 133.4, 130.9, 130.7, 130.3, 129.3, 129.2, 129.1, 127.9, 125.1, 123.1, 121.6, 116.5, 112.8, 71.6, 63.9, 61.6, 26.5, 20.1, 16.1

<683> 실시예 72: 디에틸 2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노)벤질]옥시)에틸포스포네이트 (화합물 172)

<684> 무수 THF(0.5ml)중 NaH(0.036g, 오일중 60%, 0.9mmol) 및 디에틸포스파이트(0.13ml, 1.0mmol)를 사용하여 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 무수 THF(0.8ml)에 용해되어 있는 화합물 167(0.48g, 0.82mmol)을 가하고 18시간 동안 환류시킨다. 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시한다. 조 생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2 내지 4:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<685> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 148.4, 140.2, 139.4, 137.8, 134.9, 133.6, 133.5, 132.2, 131.3, 131.2, 130.7, 129.6, 128.7, 125.3, 123.2, 117.1, 115.3, 113.3, 71.1, 64.3, 61.8, 26.6, 20.4, 16.4

<686> 실시예 73: 디에틸 2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노)벤질]옥시)에톡시)에틸포스포네이트(화합물 173)

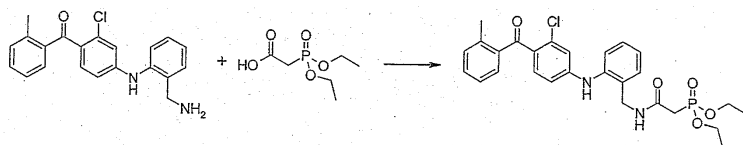
<687> 무수 THF(0.3ml)중 NaH(0.023g, 오일중 60%, 0.6mmol) 및 디에틸포스파이트(0.078ml, 0.6mmol)를 사용하여 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 무수 THF(1.0ml)에 용해되어 있는 화합물 168(0.34g, 0.55mmol)을 가하고 18시간 동안 환류시킨다. 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시한다. 조 생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2 내지 1:0을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<688> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.3, 147.2, 139.8, 139.1, 137.9, 134.9, 133.4, 132.9, 131.9, 131.3, 130.9, 130.4, 129.7, 129.5, 125.4, 121.2, 117.4, 114.9, 113.4, 71.4, 70.0, 69.3, 65.3, 61.7, 27.0, 20.5, 16.4

<689> 실시예 74: 디에틸 2-[2-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노)벤질]옥시)에톡시)에틸포스포네이트(화합물 174)

<690> 무수 THF(0.3ml)중 NaH(0.03g, 오일중 60%, 0.76mmol) 및 디에틸포스파이트(0.098ml, 0.76mmol)를 사용하여 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 무수 THF(1.0ml)에 용해되어 있는 화합물 169(0.47g, 0.69mmol)를 가하고 18시간 동안 환류시킨다. 화합물 171의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시한다. 조 생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:1 내지 EtOAc/MeOH 20:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<691> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.3, 147.3, 139.9, 139.1, 137.9, 134.9, 133.4, 133.0, 132.0, 131.3, 130.9, 130.6, 129.7, 129.3, 125.4, 121.5, 117.3, 114.9, 113.4, 71.4, 70.4, 70.3, 70.1, 69.4, 65.1, 61.6, 27.0, 20.4, 16.4



<692>

<693> 실시예 75: 디에틸 2-([2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노)벤질]아미노)-2-옥소에틸포스포네이트 (화합물 175)

<694> 아르곤 대기하 오븐 건조된 유리 용기에서 화합물 148(0.20g, 0.56mmol)을 무수 DCM(1ml)에 용해시킨다. 디에틸포스포노아세트산(0.09ml, 0.56mmol)을 가한 다음, 무수 DCM 1ml에 용해시킨 디사이클로헥실카보디이미드(0.13g, 0.61mmol)를 첨가한다. 현탁액은 실온에서 7시간 동안 교반한 다음, 여과시킨다. 여액은 DCM 5ml으로 희석시키고 10% 수용성 NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척한다. 유기상은 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시

킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 약간 착색된 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<695> <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 195.1, 164.5, 149.8, 139.3, 137.8, 136.4, 133.6, 132.8, 131.0, 130.6, 129.0, 128.7, 128.0, 126.3, 125.5, 124.6, 123.5, 114.9, 111.7, 61.6, 54.8, 34.5, 19.7, 16.1

<696> 실시예 76: 디에틸 2-{{[5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노]페닐}아미노}-2-옥소에틸포스포네이트(화합물 176)

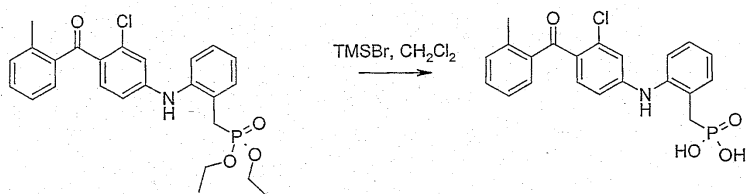
<697> 아르곤 대기하 오븐 건조된 유리 용기에서 반응을 실시한다. 디에틸포스포노아세트산(0.085ml, 0.53mmol)을 무수 톨루엔(1ml)에 용해시키고 티오닐클로라이드(0.044ml, 0.61mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류 시킨 다음, 진공 농축시킨다. {4-[(2-아미노-4-브로모페닐)아미노]-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온(0.28g, 0.48mmol)(참조문헌: WO 제01/05744호)을 무수 DCM(1ml)에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸 아민(0.16ml, 0.96mmol)을 가한 다음, 무수 DCM(2.5ml)에 용해시킨 상기한 산 염화물을 적가한다. 반응 혼합물은 실온에서 22시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석시킨다. 유기상은 10% 수용성 NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 3:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<698> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 163.2, 148.0, 139.0, 138.0, 134.9, 133.3, 131.9, 131.8, 131.3, 130.9, 129.7, 129.4, 129.2, 126.9, 125.4, 124.5, 117.2, 116.6, 113.0, 63.4, 36.1, 20.5, 16.3

<699> 실시예 77: {[5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노]벤질}옥시)에틸(디에톡시포스포릴)아세테이트(화합물 177)

<700> 아르곤 대기하 오븐 건조된 유리 용기에서 반응을 실시한다. 디에틸포스포노아세트산(0.053ml, 0.33mmol)을 무수 톨루엔(2ml)에 용해시키고 티오닐클로라이드(0.065ml, 0.9mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 시킨 다음, 진공 농축시킨다. 화합물 158(0.14g, 0.3mmol)을 무수 THF(1.5ml)에 용해시킨다. 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.073g, 0.6mmol)을 가한 다음, THF(1.5ml)에 용해시킨 상기한 산 염화물을 가한다. 반응 혼합물은 완류 온도에서 20시간 동안 가열한다. 반응 혼합물은 EtOAc 및 수용성 NaHCO<sub>3</sub>로 희석시키고, 유기상은 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하며 합한 수성상은 EtOAc로 추출한다. 합한 유기상은 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 2:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 약간 착색된 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<701> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 165.7, 147.5, 139.4, 139.1, 138.0, 134.9, 133.4, 133.0, 132.0, 131.3, 130.9, 129.7, 129.5, 125.4, 122.1, 117.3, 115.5, 113.4, 70.9, 68.1, 64.8, 62.9, 34.4, 20.5, 16.3



<702>

<703> 실시예 78: 2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐)아미노)벤질포스포산(화합물 178)

<704> 아르곤 대기하 화합물 153(0.27g, 0.56mmol)을 무수 DCM(5ml)에 용해시킨다. 트리메틸실릴 브로마이드(0.37ml, 2.8mmol)를 가하고 용액은 실온에서 20시간 동안 교반한다. 용액을 진공 농축시킨 다음, MeOH와 함께 3회 농축시킨다. 조생성물을 MeOH에 용해시키고 활성탄으로 처리하고 여과시키며 진공 농축시켜 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<705>  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  195.0, 149.2, 139.3, 138.9, 136.3, 133.8, 133.7, 132.0, 130.9, 130.6, 128.7, 127.8, 127.2, 126.2, 125.5, 124.3, 122.6, 114.7, 111.9, 32.3, 19.7



<706>

<707> 실시예 79: N-[2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]-2,2,2-트리플루오로에탄설포닐아미드(화합물 179)

<708> 화합물 178(0.18g, 0.71mmol)을 무수 피리딘(0.9ml)에 용해시키고 2,2,2-트리플루오로에탄설포닐 클로라이드(0.12ml, 1.1mmol)를 가한다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 농축시킨다. 오일은  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석시키고 수성상은 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기상은 10% 수용성  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<709>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.8, 148.1, 139.3, 139.0, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 131.0, 130.1, 129.8, 129.3, 128.5, 125.4, 124.8, 123.2, 121.5, 116.5, 113.2, 54.6, 44.5, 20.4

<710> 실시예 80: N-[5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]-2,2,2-트리플루오로에탄설포닐아미드(화합물 180)

<711> 피리딘(0.47ml)중 {4-[(2-아미노-4-브로모페닐)아미노]-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온(0.15g, 0.35mmol)(참조문헌: WO 제01/05744호) 및 트리플루오로에탄설포닐 클로라이드(0.059ml, 0.53mmol)를 사용하여 화합물 179의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응을 실시한다. 반응 시간은 4시간이다. 화합물 179의 제조방법에서 기술한 바와 같이 후처리를 실시하여 갈색 결정으로서 표제 화합물을 수득한다.

<712>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.8, 149.2, 147.3, 138.5, 138.3, 134.9, 134.0, 133.2, 131.5, 131.3, 131.0, 130.2, 130.0, 127.1, 125.7, 125.5, 121.3, 118.0, 117.1, 113.7, 53.1, 20.6.

<713> 실시예 81: {2-클로로-4-[(2-{{(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로폭시}메틸}페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(Compound 181)

<714> 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 1,4-디옥산 15ml 중 화합물 425(2.6g, 7.9mmol), (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(2.14g, 8.7mmol)(참조문헌 WO 제 01/42189 A1호), rac-BINAP(0.22g, 0.35mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.16g, 0.17mmol) 및  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (3.9g, 12.0mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:3을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<715>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 147.5, 140.6, 139.3, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.8, 130.5, 129.7, 129.2, 129.1, 128.5, 125.4, 122.8, 119.7, 117.0, 113.4, 99.1, 72.0, 67.4, 64.3, 62.6, 30.7, 30.0, 25.4, 20.4, 19.8

<716> 실시예 82: [2-클로로-4-({2-[(하이드록시프로폭시)메틸]페닐}아미노)페닐] (2-메틸페닐)메탄온 화합물 182)

<717> 화합물 155의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 MeOH 100ml중 화합물

181(3.89g, 7.9mmol) 및 p-톨루엔설포산(2.25g, 11.82mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<718>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 147.6, 140.5, 139.2, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.8, 130.6, 129.7, 129.3, 129.1, 128.4, 125.4, 123.0, 120.1, 116.9, 113.4, 72.0, 68.5, 61.1, 32.2, 20.4

<719> 실시예 83: 디에틸 3-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}옥시}프로필포스포네이트(화합물 183)

<720> 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 1,4-디옥산 3ml 중 화합물 428(0.14g, 0.4mmol), (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(0.098g, 0.4mmol)(참조문헌 WO 제 01/42189 A1호), rac-BINAP(0.01g, 0.016mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.008g, 0.009mmol) 및  $\text{CS}_2\text{CO}_3$ (0.18g, 0.56mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2에서 4:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<721>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 147.6, 140.5, 139.3, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.8, 130.7, 129.7, 129.3, 129.1, 128.4, 125.4, 122.9, 120.0, 117.1, 113.5, 71.8, 69.6, 61.6, 23.4, 23.0, 20.4, 16.5

<722> 실시예 84: 디에틸 2-[2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]에틸포스포네이트(화합물 183)

<723> 화합물 149의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 무수 1,4-디옥산 19ml 중 화합물 431(0.73g, 2.3mmol), (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(0.55g, 2.3mmol)(참조문헌 WO 제 01/42189 A1호), rac-BINAP(0.06g, 0.08mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.046g, 0.05mmol) 및  $\text{CS}_2\text{CO}_3$ (1.04g, 3.18mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<724>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 149.7, 139.7, 138.5, 137.6, 135.3, 134.9, 134.7, 133.8, 131.1, 130.6, 130.5, 129.4, 127.6, 125.3, 125.2, 124.4, 115.6, 112.2, 61.7, 26.6, 23.9, 20.3, 16.3

<725> 실시예 85: 디에틸 2-[5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐]에틸포스포네이트(화합물 185)

<726> 화합물 158의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 DMSO 11ml 중 화합물 184(0.37g, 0.8mmol) 및 48% 수용성 HBr(2.6ml, 23mmol)이다. 반응 시간은 5일이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:2에서 1:0을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 무색의 결정성 화합물로서 표제 화합물을 수득한다.

<727>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 149.0, 139.4, 138.0, 137.8, 136.7, 136.6, 135.2, 133.7, 133.4, 131.2, 130.7, 129.5, 128.3, 125.5, 125.3, 117.4, 115.9, 112.5, 61.9, 26.4, 23.7, 20.4, 16.3

<728> 실시예 86: 2-{{2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질}아미노}-2-옥소에틸포스포산(화합물 186)

<729> 아르곤 대기하 화합물 175(0.04g, 0.075mmol)를 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5ml)에 용해시킨다. 트리메틸실릴 브로마이드(0.1ml, 0.75mmol)를 가하고 용액을 실온에서 45분 동안 유지시킨다. 용액을 진공 농축시킨 다음, MeOH와 함께 3회 농축시킨다. 이에 의해 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<730>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  195.6, 166.3, 150.3, 139.7, 138.2, 136.7, 134.1, 133.9, 133.6, 131.4, 131.0,

129.6, 129.1, 128.3, 126.5, 126.0, 125.1, 124.0, 115.2, 112.1, 37.5, 20.1

- <731> 실시예 87: (2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-카복산 페네틸 에스테르(화합물 187)
- <732> 아르곤 대기하 반응을 실시한다. DCM(2.5ml, 0.90mmol)중 2-페닐에탄올 용액(0.108ml)을 0°C로 냉각시킨다. DCM (2.5ml)중 비스(트리클로로메틸)카보네이트(0.097g, 0.33mmol) 및 피리딘(0.07ml, 0.90mmol)의 혼합물을 교반하면서 서서히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과시키며 진공 농축시킨다. 잔사는 DCM(2.5ml)에 용해시키고, {2-클로로-4-[(2-아미노페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(0.150g, 0.45mmol)(참조문헌: WO 제98/32730호) 및 탄산칼륨(0.25g) 1.78mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 가열한 후, 물과 Et<sub>2</sub>O의 혼합물에 붓는다. 수성상을 보다 많은 EtO<sub>2</sub>로 추출한다. 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:3을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.
- <733> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.6, 154.0, 149.1, 139.1, 137.9, 137.5, 135.0, 133.5, 133.1, 131.3, 130.9, 130.6, 129.7, 129.0, 128.9, 128.6, 126.8, 126.7, 125.8, 125.4, 125.0, 121.9, 116.1, 112.4, 66.1, 35.3, 20.4
- <734> 실시예 88: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-2-페녹시-아세트아미드(화합물 188)
- <735> 톨루엔(2.0ml)중 2-페녹시아세트산(75mg, 0.49mmol), 티오닐클로라이드(72μl, 1.0mmol) 및 한방울의 DMF의 용액을 30분 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 진공 농축시키고, 수득한 조 산 염화물은 무수 DCM(2.0ml)에 용해시킨다. 용액은 DCM (5.0ml)중의 트리에틸아민(135mg, 1.33mmol) 및 {2-클로로-4-[(2-아미노페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄온(0.150g, 0.45mmol)(참조문헌: WO 제98/32730호)의 냉각(0°C)된 용액에 서서히 가한다. 용액을 방지하여 실온에 이르게 한다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, NaHCO<sub>3</sub>(수성) 및 EtOAc에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 DCM을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <736> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 166.9, 156.7, 148.8, 139.0, 137.8, 135.1, 133.6, 131.8, 131.4, 131.2, 130.8, 129.9, 129.6, 128.9, 126.6, 126.3, 125.7, 125.3, 122.9, 122.4, 116.0, 114.5, 112.1, 67.3, 20.4
- <737> 실시예 89: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-3-페녹시-프로피온아미드(화합물 189)
- <738> 카복실산으로써 3-페녹시프로피온산(81mg, 0.49mmol)을 사용하여 화합물 188의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 1:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <739> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.7, 170.0, 157.9, 148.8, 139.2, 137.7, 134.9, 133.5, 132.4, 132.0, 131.2, 130.8, 129.6, 129.5, 128.5, 126.1, 125.9, 125.4, 124.9, 123.8, 121.5, 116.2, 114.5, 112.4, 63.9, 37.2, 20.4
- <740> 실시예 90: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-아세트아미드(화합물 190)
- <741> 산 염화물으로써 (1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)아세트 클로라이드(219mg, 0.98mmol)를 사용하여 화합물 188의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 10:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <742> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 167.8, 165.2, 148.9, 139.1, 137.9, 134.9, 134.6, 133.5, 132.1, 131.7, 131.3, 130.9, 129.7, 128.9, 126.4, 126.2, 125.4, 123.8, 123.0, 116.1, 112.3, 41.6, 20.5

<743> 실시예 91: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산 2-(2-메톡시-에톡시)에틸 에스테르 (화합물 191)

<744> 디에틸아조디카복실레이트 용액(톨루엔중 40%, 229 $\mu$ l, 0.5mmol)을 무수 톨루엔(2.5ml)중 N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산(200mg, 0.46mmol)(참조문헌: WO 제01/05746호), 트리페닐포스핀(132 mg, 0.50mmol) 및 2-(2-메톡시에톡시)에탄올(55mg, 0.46mmol)의 혼합물에 서서히 가한다. 반응 혼합물을 48시간 동안 교반한 다음, 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<745> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.6, 173.0, 171.1, 148.7, 139.3, 137.7, 135.0, 133.6, 133.4, 131.2, 130.9, 130.8, 129.5, 128.4, 126.4, 125.4, 125.1, 124.7, 123.7, 116.4, 112.5, 71.8, 70.4, 68.9, 63.9, 59.0, 31.7, 29.7, 20.4

<746> 실시예 92: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-벤젠설포나미드(화합물 192)

<747> 피리딘(10ml)중 {2-클로로-4-[(2-아미노페닐)아미노]페닐}(2-메틸페닐)메탄올(0.67g, 2.0mmol)(참조문헌: WO 제 98/32730호)의 차가운(얼음/물) 용액에 벤젠설포닐 클로라이드(0.32ml, 2.5mmol)를 가한다. 반응 혼합물은 실온으로 가온한다. 48시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음물에 붓는다. 침전을 여과하고 물 및 디에틸 에테르로 세척하여 조생성물을 수득한다. 아세트산으로부터 결정화시켜 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

<748> 융점 : 211-215 $^{\circ}$ C.

<749> <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  195.2, 148.6, 139.4, 139.2, 136.4, 134.0, 133.2, 133.2, 132.3, 131.0, 130.6, 129.7, 128.7, 126.7, 126.6, 126.4, 126.2, 125.6, 124.6, 123.8, 114.6, 112.1, 19.7

<750> 실시예 93: 아세트산 (2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐카바모일)-메틸 에스테르(화합물 193)

<751> 산 염화물으로써 아세톡시아세틸 클로라이드(62 $\mu$ l, 0.58mmol)를 사용하여 화합물 188의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 1:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<752> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.5, 169.3, 165.8, 148.6, 138.9, 138.0, 135.0, 133.5, 131.7, 131.6, 131.4, 131.0, 129.7, 129.3, 126.6, 125.6, 125.4, 123.2, 116.0, 112.4, 63.2, 20.5

<753> 실시예 94: 1-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)피롤리딘-2,5-디온(화합물 194)

<754> 이소부틸클로로포르메이트(60 $\mu$ l, 0.46mmol)를 -15 $^{\circ}$ C에서 THF(5.0ml)중 N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산(200mg, 0.46mmol)(참조문헌: WO 제01/05746호) 및 4-메틸모르폴린(51 $\mu$ l, 0.46mmol)의 교반된 용액에 가한다. 0 $^{\circ}$ C에서 5분 후, 반응 혼합물을 -15 $^{\circ}$ C로 냉각시키고 THF(5.0ml)중 에틸 디이소프로필 아민 용액(65 $\mu$ l, 0.46mmol)을 가한다. 수득한 반응 혼합물은 1시간 동안 0 $^{\circ}$ C로 유지시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 1M HCl(수성)와 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 유기상은 보다 많은 HCl(수성)(2회)로 세척한다. 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 1:2를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<755> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.5, 176.2, 147.8, 138.9, 138.0, 137.0, 134.8, 133.3, 131.3, 131.0, 130.3, 129.7, 129.5, 129.1, 126.3, 125.6, 125.4, 125.2, 116.9, 113.1, 28.6, 20.5

- <756> 실시예 95: 2-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)에틸 프로피오네이트(화합물 195)
- <757> 산 염화물로써 프로피오닐 클로라이드(63mg, 0.68mmol)를 사용하여 화합물 188의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. DCM으로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <758> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 174.8, 148.8, 139.3, 138.9, 137.8, 135.1, 133.7, 131.2, 131.1, 130.9, 130.7, 129.6, 128.6, 128.0, 125.3, 124.8, 123.2, 116.0, 112.7, 64.5, 31.2, 27.6, 20.4, 9.0
- <759> 실시예 96: 2,2-디메틸-프로피온산 2-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)에틸 에스테르(화합물 196)
- <760> 산 염화물로써 피발로일 클로라이드(32mg, 0.27mmol)를 사용하여 화합물 188의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 10:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <761> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 179.2, 148.9, 139.4, 138.8, 137.8, 135.2, 133.6, 131.2, 131.1, 130.8, 130.7, 129.6, 128.6, 128.0, 125.3, 124.8, 123.3, 116.0, 112.6, 64.1, 38.8, 31.2, 27.2, 20.4
- <762> 실시예 97: [2-클로로-4-({2-[3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로폭시]페닐}아미노)페닐](2-메틸페닐)메탄온(화합물 197)
- <763> 브롬화물로써 2-[3-(2-브로모페녹시)프로폭시]테트라하이드로-2H-피란(4.10g)을 사용하여 화합물 101의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 석유 에테르/EtOAc 4:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <764> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 149.2, 147.4, 139.2, 137.9, 134.9, 133.4, 131.3, 130.8, 130.1, 129.7, 129.3, 125.4, 123.0, 120.9, 118.6, 117.1, 113.5, 112.4, 99.1, 65.8, 64.0, 62.6, 30.7, 29.6, 25.4, 20.4, 19.7
- <765> 실시예 98: (2-클로로-4-({2-(3-하이드록시프로폭시)페닐}아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 198)
- <766> 화합물 102의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 MeOH(5.0ml)중 화합물 197(2.56g) 및 4-톨루엔설폰산(1.52g)이다. 석유 에테르/EtOAc 4:1로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <767> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 149.5, 147.4, 139.2, 137.9, 134.9, 133.4, 131.3, 130.8, 130.1, 129.7, 129.3, 125.4, 123.3, 121.2, 119.1, 117.0, 113.5, 112.8, 66.4, 60.1, 32.0, 20.5
- <768> 실시예 99: 3급-부틸 2-(2-{[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노}페닐)에틸 카보네이트(화합물 199)
- <769> 화합물 102(200mg)를 무수 트리에틸아민(3.0ml) 및 {[3급-부톡시카보닐}옥시]아미노}(페닐)아세트니트릴(148mg)에 가한다. 용액을 70℃에서 5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조 생성물은 석유 에테르/디에틸 에테르 8:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.
- <770> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 153.5, 148.8, 139.4, 139.2, 137.8, 135.2, 133.7, 131.3, 131.2, 130.8, 129.6, 128.5, 128.0, 125.3, 124.6, 122.6, 116.4, 112.6, 82.9, 67.5, 31.7, 27.8, 20.4

- <771> 실시예 100: 2-({[(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노]페닐)아미노]카보닐}아미노)에틸 2-메틸아크릴레이트(화합물 200)
- <772> 2-이소시아네이트에틸 2-메틸아크릴레이트(0.31g, 2.2mmol)를 무수 피리딘(3.00ml)중 {4-[(2-아미노-4-브로모페닐)아미노]-2-클로로페닐}(2-메틸페닐)메탄온 용액(0.60g, 1.44mmol)(참조문헌: WO 제01/05744호)에 가한다. 용액을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 4:1를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 연갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <773> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 197.4, 167.6, 155.7, 149.0, 138.8, 137.8, 135.8, 135.0, 134.8, 133.6, 131.4, 131.2, 130.1, 129.8, 128.5, 127.3, 126.3, 126.1, 125.5, 125.4, 118.7, 116.3, 112.5, 63.7, 39.6, 20.5, 18.3
- <774> 실시예 101: (4-([4-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐)아미노]-2-클로로-페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 201)
- <775> DMSO(3ml)중 화합물 102(0.10g, 0.2mmol) 및 48% 수용성 HBr(0.4ml, 6.70mmol)을 사용하여 화합물 158의 제조 방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 반응 시간은 2일이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc/석유 에테르 1:4를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 화합물로서 표제 화합물을 수득한다.
- <776> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.6, 148.3, 139.3, 139.0, 137.8, 135.5, 135.2, 133.9, 133.7, 131.2, 130.8, 130.4, 129.6, 128.4, 125.3, 123.7, 116.7, 116.2, 112.5, 64.9, 34.4, 20.4
- <777> 실시예 102: 3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐)아미노]페녹시)프로필 아세테이트(화합물 202)
- <778> 20℃에서 아세트산 무수물(72μl, 0.77mmol)을 교반하면서 100% 아세트산(1.0ml)중 화합물 198의 용액(121mg, 0.31mmol)에 가한다. 반응 혼합물은 80℃에서 밤새 교반한 다음, 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상은 보다 많은 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 물로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 4:1를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.
- <779> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.8, 171.5, 149.5, 147.8, 139.6, 138.3, 135.3, 133.8, 131.7, 131.2, 130.5, 130.1, 129.6, 125.8, 123.5, 121.5, 119.3, 117.5, 114.0, 112.8, 65.4, 61.4, 29.0, 21.4, 20.8
- <780> 실시예 103: [2-클로로-4-({2-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]페닐)아미노}페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 203)
- <781> 아르곤 대기하 화합물 198(100mg, 0.25mmol)을 무수 피리딘(130μl)에 용해시킨다. 용액을 빙욕에서 냉각시키고 4-톨루엔설포닐 클로라이드(48mg, 0.25mmol)를 가한다. 실온에서 45분 경과 후, 반응 혼합물을 물로 퀴칭한다. 수성상은 EtOAc로 2회 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과한 다음 진공 농축시킨다. 조생성물을 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 4:1를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 토실레이트를 무수 DMF(2.0ml)에 용해시키고 모르폴린(17μl, 0.19mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음 물과 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 수성상을 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상을 물로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과한 다음 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 DCM/MeOH 100:4를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <782> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 149.4, 147.4, 139.2, 137.9, 134.9, 133.4, 131.3, 130.8, 129.9, 129.7, 129.3, 125.4, 123.2, 120.9, 119.0, 117.1, 113.6, 112.3, 66.9, 66.9, 55.5, 53.8, 26.4, 20.5

- <783> 실시예 104: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(4-페녹시부틸)석신아미드(화합물 204)
- <784> 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴린-4-이움 클로라이드(DMTMM)(69mg, 0.25mmol)를 메탄올(2.0ml)중 N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산(100mg, 0.23mmol)(참조문헌: WO 제 01/05746호)과 4-페녹시부틸아민(30mg, 0.25mmol)의 용액에 가한다. 반응 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 1N HCl(수성)에 붓고 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 물로 세척하고 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(수성) 95:5:0.5를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <785> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.6, 172.4, 171.8, 158.8, 148.6, 139.2, 137.8, 134.9, 133.5, 133.4, 131.2, 130.8, 130.6, 129.7, 129.5, 128.6, 126.3, 125.4, 124.9, 124.7, 123.2, 120.8, 116.6, 114.5, 112.4, 67.2, 39.5, 32.4, 31.5, 26.7, 26.3, 20.4
- <786> 실시예 105: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(6-하이드록시헥실)석신아미드(화합물 205)
- <787> 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴린-4-이움 클로라이드(DMTMM)(138mg, 0.50mmol)를 THF(4.0 ml)중 N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산(200mg, 0.46mmol)(참조문헌: WO 제 01/05746호)과 6-아미노헥산올(60mg, 0.51mmol)의 용액에 가한다. 반응 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 1N HCl(수성)에 붓고 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기상은 물로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(수성) 95:5:0.5를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <788> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.7, 172.5, 171.8, 148.6, 139.2, 137.8, 134.9, 133.5, 133.4, 131.3, 130.8, 130.5, 129.7, 128.6, 126.2, 125.4, 124.9, 124.7, 123.0, 116.6, 112.5, 62.4, 39.6, 32.5, 32.3, 31.5, 29.4, 26.2, 25.1, 20.4
- <789> 실시예 106: N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(2,3-디하이드록시프로필)석신아미드(화합물 206)
- <790> 화합물 204의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 N-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산(100mg, 0.46mmol)(참조문헌: WO 제01/05746호) 및 3-아미노프로판-1,2-디올(23mg, 0.25mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(수성) 90:10:0.5를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <791> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 197.1, 173.8, 172.2, 148.8, 138.9, 137.9, 134.7, 133.4, 133.3, 131.3, 131.1, 130.7, 129.8, 128.4, 126.4, 125.4, 124.9, 123.5, 70.9, 63.9, 42.3, 32.0, 31.0, 20.5
- <792> 실시예 107: 3급-부틸 (1R)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-1-(하이드록시메틸)프로필카바메이트(화합물 207)
- <793> 트리플루오로아세트산(78μl, 0.78mmol)을 MeOH(2.50ml)중 화합물 434의 용액(213mg, 0.39mmol)에 가한다. 반응 혼합물을 10시간 동안 환류시킨 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 EtOAc의 혼합물에 붓는다. 유기상을 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 2:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <794> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 156.7, 149.8, 139.5, 138.2, 137.7, 136.0, 135.2, 133.8, 131.2, 130.6, 130.5, 129.5, 127.9, 127.3, 125.5, 125.3, 124.6, 115.9, 112.1, 80.1, 65.4, 52.2, 32.6, 28.4, 27.5, 20.4

- <795> 실시예 108: 디에틸 6-[3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)카바모일]프로피오닐아미노]-헥실포스페이트(화합물 208)
- <796> 0℃에서 정량의 요오드(53mg, 0.21mmol)를 무수 DCM(0.50ml)중 트리에틸포스파이트 용액(36 $\mu$ l, 0.21mmol)에 가한다. 0℃에서 15분 및 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 캐놀라를 통해 이 용액을 무수 피리딘(61 $\mu$ l, 0.75mmol)중 화합물 205의 용액(101mg, 0.19mmol)에 가한다. 0℃에서 90분 동안 교반하고 실온에서 90분 더 교반한 다음, 반응 혼합물을 물 및 DCM에 붓는다. 유기상은 물로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조생성물은 용출액으로써 DCM/MeOH 97:3을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <797> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.6, 172.5, 171.9, 148.7, 139.3, 137.8, 134.9, 133.5, 133.4, 131.2, 130.8, 129.6, 128.5, 126.1, 125.4, 124.9, 124.6, 123.1, 116.6, 112.4, 67.3, 63.8, 39.3, 32.7, 31.6, 29.9, 29.2, 25.9, 24.7, 20.4, 16.1
- <798> 실시예 109: 에틸 N-([{(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]아미노)카보닐)글리시네이트(화합물 209)
- <799> 에틸 이소시아네이트아세테이트(45mg, 0.35mmol)를 무수 DCM(1.0ml)중 화합물 111의 용액(100mg, 0.27mmol)에 가한다. 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 후 물과 DCM의 혼합물에 붓는다. 수성상을 보다 많은 DCM(2회)으로 추출한다. 합한 유기상은 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 여과시키며 진공 농축시킨다. 조 생성물은 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 4:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.
- <800> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.8, 172.0, 158.6, 149.4, 139.4, 137.6, 137.5, 135.0, 133.6, 131.3, 131.2, 130.8, 129.5, 129.2, 128.4, 127.8, 127.2, 126.1, 125.4, 124.9, 123.4, 116.5, 112.5, 61.5, 42.6, 42.2, 20.4, 14.1
- <801> 실시예 110: 3급-부틸 2-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)에틸(메틸)카바메이트(화합물 210)
- <802> 화합물 101의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(211mg, 0.86mmol)(참조문헌: WO 제01/42189 A1호) 및 화합물 435(324mg, 1.03mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 6:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <803> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.5, 149.3, 139.7, 139.4, 137.7, 135.2, 133.7, 131.1, 130.5, 129.5, 127.5, 125.3, 123.5, 122.0, 116.4, 112.2, 80.4, 50.0, 35.1, 31.1, 28.5, 20.3
- <804> 실시예 111: N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(6-하이드록시헥실)석신아미드(화합물 211)
- <805> 화합물 205의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산(600mg, 1.16mmol)(WO 제01/05746호에 기술되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조) 및 6-아미노헥산올(151mg, 1.28mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <806> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.7, 172.6, 171.8, 148.2, 139.0, 138.0, 134.9, 133.3, 132.1, 131.4, 131.0, 129.8, 129.2, 128.9, 127.2, 125.4, 124.3, 117.0, 116.8, 112.7, 62.4, 39.7, 32.5, 32.3, 31.4, 29.4, 26.3, 25.1, 20.5

<807> 실시예 112: N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-N'-(2,3-디하이드록시프로필)석신아미드(화합물 212)

<808> 화합물 211의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 N-(5-브로모-2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)-석신아민산(600mg, 1.16mmol)(WO 제01/05746호에 기술되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조) 및 3-아미노-1,2-프로판-디올(117mg, 1.28mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 EtOAc를 사용한 후 EtOAc/MeOH 95:5를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

<809> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 197.2, 173.9, 172.2, 148.4, 138.7, 138.1, 134.6, 133.3, 132.3, 132.0, 131.4, 131.3, 130.0, 129.0, 127.2, 125.5, 124.9, 117.3, 116.8, 112.7, 70.9, 64.0, 42.4, 32.1, 31.6, 20.6

<810> 실시예 113: (2Z)-N-[(2E)-3-(2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)페닐)프로프-2-에닐]-2-(2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일리텐)아세트아미드(화합물 213)

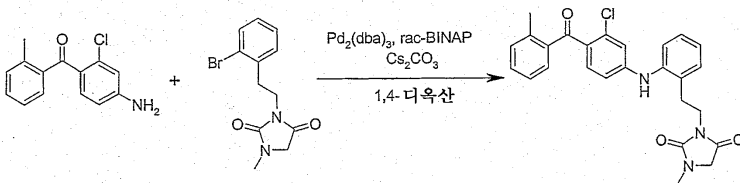
<811> THF(1.5ml)중 (2Z)-(2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일리텐)아세트산(35mg, 0.22mmol) 및 화합물 111(75mg, 0.20)의 혼합물은 20℃에서 10분 동안 교반한다. DMTMM(40mg)을 상기 혼합물에 가하고 20℃에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(3회)추출한다. 유기상을 합하고 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시킨다. 조생성물은 석유 에테르/EtOAc 2:3으로 용출시킨 후 EtOAc로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

<812> <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 195.1, 164.7, 164.4, 154.6, 150.4, 139.3, 137.3, 137.1, 136.3, 133.6, 131.8, 130.9, 130.5, 128.7, 128.5, 127.9, 126.5, 126.2, 125.9, 125.5, 125.4, 125.1, 114.7, 111.5, 97.6, 40.8, 19.7

<813> 실시예 114: (2-클로로-4-([2-(디플루오로메틸)페닐]아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 214)

<814> 화합물 101의 제조방법에서 기술한 바와 같이 반응 및 후처리를 실시한다. 출발 물질은 (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(270mg, 1.10mmol)(참조문헌: WO 제01/42189 A1호) 및 화합물 1-브로모-2-(디플루오로메톡시)벤젠(324mg, 1.03mmol)이다. 조생성물은 용출액으로써 석유 에테르/EtOAc 9:1을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<815> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.4, 146.2, 141.6, 138.8, 138.2, 134.8, 133.1, 132.9, 131.4, 131.1, 130.7, 130.0, 126.3, 125.4, 123.1, 120.3, 119.7, 117.8, 116.3, 114.4, 20.6



<816>

<817> 실시예 115: 3-([2-([3-클로로-4-(2-메틸페닐)카보닐]페닐]아미노)페닐)에틸]-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온(화합물 215)

<818> 1,4-디옥산(5ml)중 (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(61mg, 0.25mmol)(참조문헌: 제01/42189 A1호), 화합물 436(89mg, 0.30mmol), BINAP(5mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(5mg) 및 CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(114mg, 0.35mmol)의 혼합물을 3일 동안 교반하면서 120℃로 가열한다. 그런 다음 반응 혼합물을 여과한다. 수득한 용액은 진공 농축시킨다. 잔사는 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 불순한 목적 생성물을 수득한다. 불순한 생성물은 예비 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 2:1)로 추가 정제하여 갈색 오일로서 순수한 표제 화합물을 수득한다.

<819>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 9H), 6.95 (bs, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

<820> 실시예 116: 3-([2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐)에틸}-5,5-디메틸옥사졸린-2,4-디온(화합물 215)

<821> (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(31mg, 0.13mmol)(참조문헌: 제01/42189 A1호) 및 화합물 437(47mg, 0.15mmol)의 혼합물은 화합물 215의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 4:1)로 정제하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<822>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 176.1, 154.6, 149.0, 139.3, 139.0, 137.9, 135.1, 133.6, 131.4, 131.2, 131.0, 130.7, 129.6, 128.8, 128.6, 125.4, 125.3, 124.7, 116.0, 112.6, 84.0, 39.0, 29.8, 23.4, 20.4

<823> 실시예 117: 4-([2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐)에틸}모르폴린-3,5-디온(화합물 217)

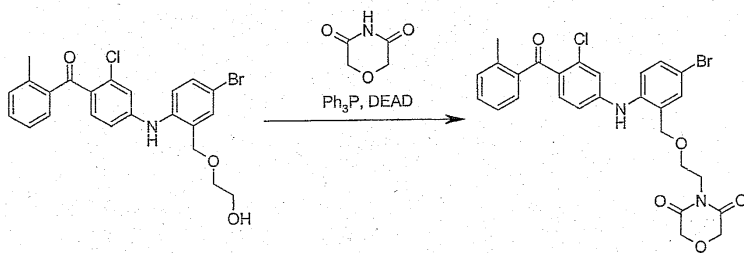
<824> (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(61mg, 0.25mmol)(참조문헌: 제01/42189 A1호) 및 화합물 438(89mg, 0.30mmol)의 혼합물은 화합물 215의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 4:1)로 정제하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<825>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 169.5, 148.5, 139.3, 139.0, 137.8, 135.1, 133.6, 131.2, 131.2, 130.7, 129.8, 129.6, 128.8, 128.2, 125.3, 124.1, 122.2, 116.3, 113.0, 77.2, 67.6, 38.6, 30.3, 20.4

<826> 실시예 118: 1-([2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)페닐)에틸}피페리딘-2,6-디온(화합물 218)

<827> (4-아미노-2-클로로페닐)(2-메틸페닐)메탄온(61mg, 0.25mmol)(참조문헌: 제01/42189 A1호) 및 화합물 439(89mg, 0.30mmol)의 혼합물은 화합물 215의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 2:1)로 정제하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<828>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 172.9, 148.6, 139.4, 139.1, 137.8, 135.0, 133.6, 131.2, 130.7, 130.2, 129.7, 129.6, 128.5, 127.9, 125.3, 123.6, 121.4, 116.4, 113.1, 39.6, 32.7, 30.6, 20.4, 17.1



<829>

<830> 실시예 119: 4-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸}모르폴린-3,5-디온(화합물 219)

<831> THF(5mℓ)중 화합물 158(47mg, 0.1mmol), 모르폴린-3,5-디온(16mg, 0.14mmol) 및 트리페닐포스핀(37mg, 0.14mmol)의 용액에 실온에서 디에틸 아조디카복실레이트 용액(톨루엔중 40%, 0.1mℓ, 0.23mmol)을 가한다. 동일 온도에서 반응 용액을 18시간 동안 교반하고 진공 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 불순한 표제 화합물을 수득한다. 생성물은 예비 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 추가 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<832>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 169.4, 147.0, 140.0, 139.1, 138.0, 134.9, 133.4, 132.2, 131.3, 130.9, 129.9,

129.8, 125.4, 121.4, 117.4, 114.8, 113.9, 71.1, 67.7, 66.8, 38.1, 20.5

- <833> 실시예 120: 1-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸)피롤리딘-2,5-디온(화합물 220)
- <834> 화합물 158(47mg, 0.1mmol) 및 석신이미드(14mg, 0.14mmol)를 화합물 219의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <835> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 177.4, 147.2, 139.9, 139.0, 138.0, 134.9, 133.5, 133.4, 132.2, 131.3, 130.9, 130.0, 129.8, 129.6, 125.4, 121.7, 117.3, 114.9, 113.8, 70.8, 66.6, 38.5, 28.2, 20.5
- <836> 실시예 121: 에틸 2-[3-(2-{5-브로모-[2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤조일옥시]에틸)-2,4,5-트리옥소이미다졸리딘-1-일]아세테이트(화합물 221)
- <837> 화합물 158(47mg, 0.1mmol) 및 에틸 2,4,5-트리옥소이미다졸리딘-1-아세테이트(28mg, 0.14mmol)를 화합물 219의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 불순한 표제 화합물을 수득한다. 생성물은 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/에틸 아세테이트 15:1)로 추가 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.
- <838> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 165.8, 153.1, 146.9, 139.9, 139.0, 138.1, 134.8, 133.4, 133.3, 132.4, 131.4, 131.0, 130.0, 129.8, 129.7, 125.4, 121.7, 117.4, 115.0, 114.0, 71.1, 66.1, 62.6, 39.8, 39.3, 20.5, 14.0
- <839> 실시예 122: 3-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸)이미다졸리딘-2,4-디온(화합물 222)
- <840> 화합물 158(47mg, 0.1mmol) 및 하이단토인(14mg, 0.14mmol)을 화합물 219의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 불순한 표제 화합물을 수득한다. 생성물을 예비 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 추가 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <841> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 171.3, 157.8, 147.4, 139.9, 139.1, 138.0, 134.9, 133.5, 133.4, 132.2, 131.3, 130.9, 130.2, 129.8, 129.5, 125.4, 121.9, 117.3, 115.0, 113.7, 70.9, 66.9, 46.4, 38.5, 20.5
- <842> 실시예 123: 1-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸)-3,4-시스-디아세톡시피롤리딘-2,5-디온(화합물 223)
- <843> 화합물 158(67mg, 0.1mmol) 및 2,3-시스-디아세톡시석신이미드(30mg, 0.14mmol)를 화합물 219의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl/에틸 아세테이트 1:20)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.
- <844> <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5, 169.9, 169.5, 147.1, 139.9, 139.0, 138.0, 134.8, 133.5, 133.3, 132.3, 131.3, 130.9, 130.0, 129.8, 125.4, 121.7, 117.5, 115.0, 113.9, 72.7, 71.0, 66.1, 39.2, 20.5, 20.3
- <845> 실시예 124: 3-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸)티아졸린-2,4-디온(화합물 224)
- <846> 화합물 158(47mg, 0.1mmol) 및 2,4-티아졸리디온(16mg, 0.14mmol)을 화합물 219의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1)로 정제하여 불순한 표제 화합물을 수득한다. 생성물을 예비 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1)로 추가 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을

수득한다.

<847>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 172.0, 171.6, 147.0, 139.9, 139.0, 138.0, 134.9, 133.4, 133.4, 132.3, 131.3, 130.9, 129.8, 125.4, 121.6, 117.4, 114.9, 114.0, 71.0, 66.3, 41.5, 33.8, 20.5

<848> 실시예 125: 3-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온(화합물 225)

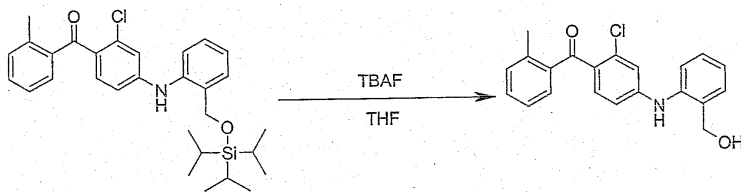
<849> 화합물 158(47mg, 0.1mmol) 및 메틸하이단토인(16mg, 0.14mmol)을 화합물 219의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 불순한 표제 화합물을 수득한다. 생성물은 예비 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 추가 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<850>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 170.0, 156.7, 147.4, 140.0, 139.1, 137.9, 134.9, 133.6, 133.4, 132.2, 131.3, 130, 130.3, 129.7, 129.5, 125.4, 121.9, 117.4, 115.0, 113.7, 70.8, 67.2, 51.7, 38.7, 29.7, 20.5

<851> 실시예 126: 1-(2-([5-브로모-2-({3-클로로-4-[(2-메틸페닐)카보닐]페닐}아미노)벤질]옥시)에틸)이미다졸리딘-2,4,5-트리온(화합물 226)

<852> 화합물 158(47mg, 0.1mmol) 및 파라반산(16mg, 0.14mmol)을 화합물 219의 제조방법에서 기술한 바와 같이 처리한다. 섬광 크로마토그래피( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /에틸 아세테이트 4:1)로 정제하여 불순한 표제 화합물을 수득한다. 생성물은 예비 TLC( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /에틸 아세테이트 20:1)로 추가 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

<853>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 156.4, 153.8, 146.8, 139.7, 138.9, 138.1, 134.8, 133.3, 132.4, 131.4, 131.0, 130.0, 129.9, 129.8, 125.4, 121.8, 117.4, 115.1, 113.9, 70.9, 66.1, 39.2, 20.5



<854>

<855> 실시예 127: (2-클로로-4-({2-(하이드록시메틸)페닐}아미노)페닐)(2-메틸페닐)메탄온(화합물 227)

<856> 화합물 441(3.21g, 6.32mmol) 및  $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.99g, 6.32mmol)를 THF(20ml)에 용해시킨다. 수득한 반응 용액은 실온에서 0.5시간 동안 교반한다. 반응 후, 용액을 진공 농축시킨다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 재용해시키고  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척한다. 수성상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출한다. 합한 유기상은  $\text{MgSO}_4$ 상에서 건조시키고 진공 농축시킨다. 조생성물은 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 2:1)로 정제하여 적색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

<857>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.7, 147.5, 140.4, 139.1, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.9, 130.8, 129.7, 129.7, 129.2, 129.0, 125.4, 123.1, 120.1, 117.0, 113.4, 64.3, 20.4

<858> 실시예 128: 2-([3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐]아미노)벤질 아세테이트(화합물 228)

<859> 실온에서 화합물 227(50mg, 0.14mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.1ml) 및 DMAP(3mg)의 용액에  $\text{Ac}_2\text{O}$ (0.05ml)를 가한다. 반응 용액을 동일 온도에서 1시간 동안 교반한다. 반응 후, 용액을 진공 농축시킨다. 잔사는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 재용해시키고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척한다. 수성상은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출한다. 합한 유기상은  $\text{MgSO}_4$ 상에서 건조시키고 진공 농축시킨다. 잔사는 짧은 실리카겔 칼럼(에틸 아세테이트/석유 에테르 1:2)을 통해 여과시켜 황색 오

일로서 표제 화합물을 수득한다.

<860>  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.4, 171.8, 148.1, 139.7, 139.2, 137.8, 135.1, 133.5, 132.3, 131.2, 130.8, 130.1, 129.6, 128.9, 128.0, 125.3, 124.2, 122.1, 116.5, 113.0, 63.6, 21.0, 20.4