



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0089249  
(43) 공개일자 2025년06월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 215/46 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 215/46 (2013.01)  
A61K 31/47 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-0178959  
(22) 출원일자 2023년12월11일  
심사청구일자 2023년12월11일
- (71) 출원인  
이화여자대학교 산학협력단  
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
- (72) 발명자  
강수성  
경기도 부천시 도약로 206, 208동 1802호(약대동, 부천위브트레지움2단지아파트)  
김우성  
경기도 성남시 분당구 성남대로 449, 비동 503호 (정자동, 로얄팰리스)  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
리엔목특허법인

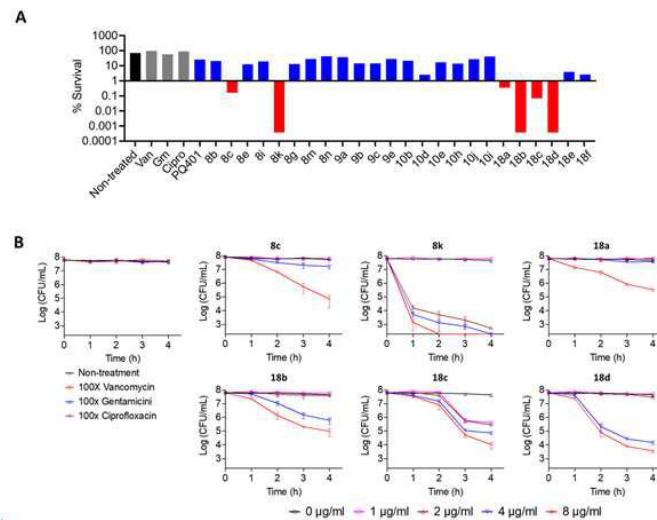
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 디아릴우레아 유도체 및 이를 포함하는 항생제 저항성 및 내성 황색포도상구균에 대한 항균용 조성물

### (57) 요약

본 발명은 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 항균용 조성물, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료 방법 등에 관한 것으로, 상기 디아릴우레아 유도체는 항생제 내성 황색포도상구균 및 황색포도상구균 퍼시스터에 대해 항균 활성을 나타내어 다양한 황색포도상구균 감염 질환에 대해 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

대표도 - 도9



(52) CPC특허분류

**A61P 31/04** (2018.01)

(72) 발명자

**김수민**

대전광역시 유성구 반석동로 33, 504동 502호 (반석동, 반석마을5단지아파트)

**이솔**

서울특별시 동대문구 사가정로 190, 5동 1007호 (전농동, 전농우성아파트)

**마성희**

경기도 구리시 장자대로111번길 11, 204동 502호 (토평동, 한일아파트)

**김태은**

서울특별시 마포구 광성로 34-6, 301호 (신수동)

**백성은**

서울특별시 구로구 경인로20나길 30, 1410호 (오류동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| 과제고유번호      | 1711183409              |
| 과제번호        | 2018R1A5A2025286        |
| 부처명         | 과학기술정보통신부               |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                  |
| 연구사업명       | 집단연구지원                  |
| 연구과제명       | 섬유화질환 제어 연구센터           |
| 기 여 율       | 30/100                  |
| 과제수행기관명     | 이화여자대학교                 |
| 연구기간        | 2023.03.01 ~ 2024.02.29 |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711200404                          |
| 과제번호        | 2022M3E5F3080873                    |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                           |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                              |
| 연구사업명       | 인공지능활용혁신신약발굴                        |
| 연구과제명       | 인공지능 기반 신약개발 플랫폼 고도화 및 혁신신약 후보물질 도출 |
| 기 여 율       | 20/100                              |
| 과제수행기관명     | 이화여자대학교                             |
| 연구기간        | 2023.01.01 ~ 2023.12.31             |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711169635                                       |
| 과제번호        | 2019R1A2C2004142                                 |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                                        |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                                           |
| 연구사업명       | 개인기초연구(과기정통부)                                    |
| 연구과제명       | 퇴행성 뇌질환 치료제 개발을 위한 L-type 칼슘 채널 CaV1.3 선택적 조절 연구 |
| 기 여 율       | 15/100                                           |
| 과제수행기관명     | 이화여자대학교                                          |
| 연구기간        | 2022.03.01 ~ 2023.02.28                          |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                             |
|-------------|-----------------------------|
| 과제고유번호      | 1711197136                  |
| 과제번호        | 00228746                    |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                   |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                      |
| 연구사업명       | 바이오의료기술개발                   |
| 연구과제명       | 호흡기 감염 다제내성균 제어 치료제 후보물질 개발 |
| 기 여 율       | 35/100                      |
| 과제수행기관명     | 이화여자대학교                     |
| 연구기간        | 2023.04.01 ~ 2023.12.31     |

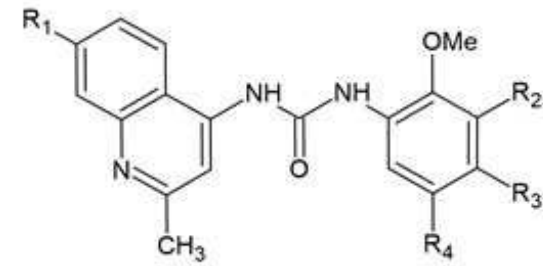
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 디아릴우레아 유도체:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R<sub>1</sub>은 F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이고,

R<sub>2</sub>는 H 또는 Cl이고,

R<sub>3</sub>는 H, Cl 또는 Br이고,

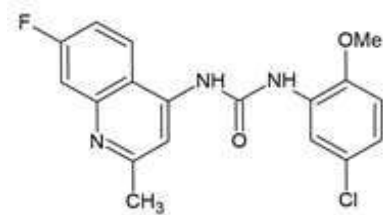
R<sub>4</sub>는 H, Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub>이다.

#### 청구항 2

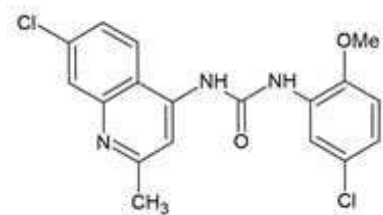
제1항에 있어서,

상기 디아릴우레아 유도체는 하기 화학식 2 내지 화학식 8로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 디아릴우레아 유도체:

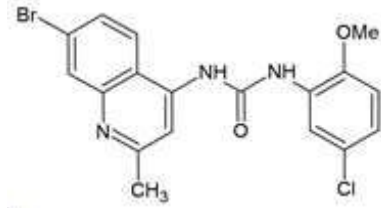
[화학식 2]



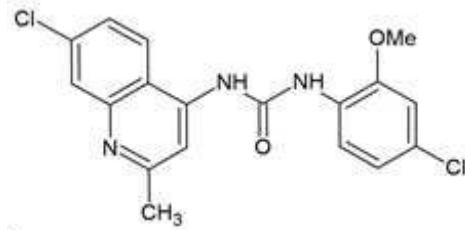
[화학식 3]



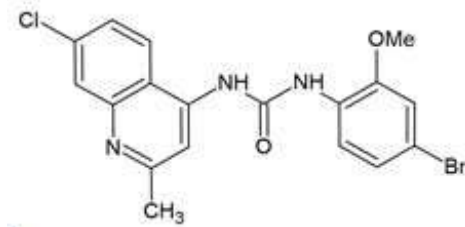
[화학식 4]



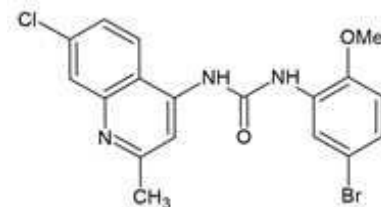
[화학식 5]



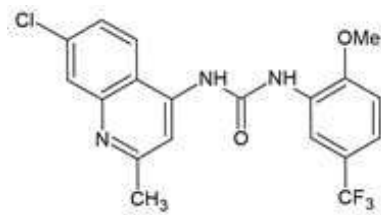
[화학식 6]



[화학식 7]



[화학식 8]

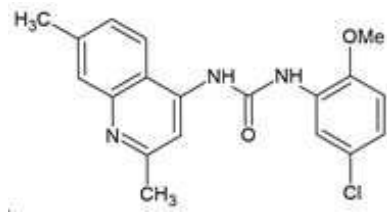


### 청구항 3

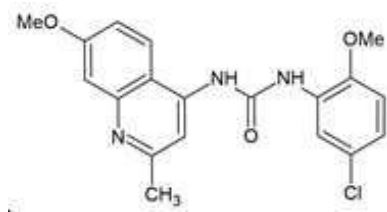
제1항에 있어서,

상기 디아릴우레아 유도체는 하기 화학식 9 내지 화학식 14로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 디아릴우레아 유도체:

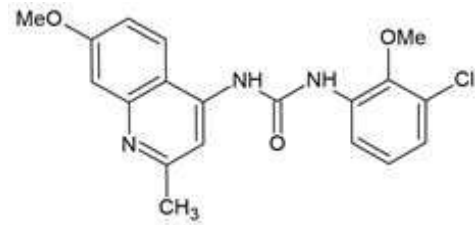
[화학식 9]



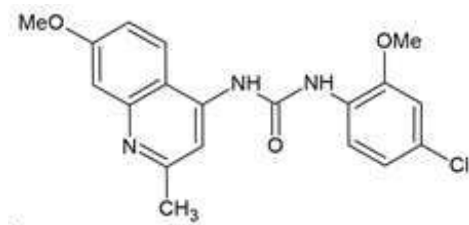
[화학식 10]



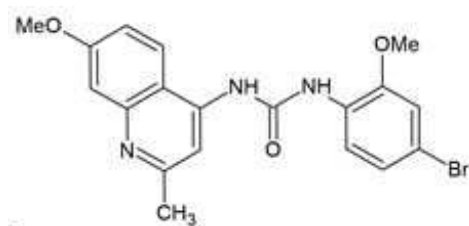
[화학식 11]



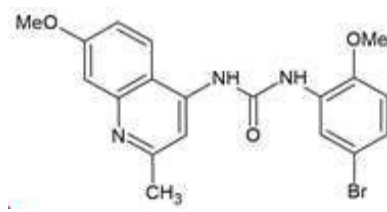
[화학식 12]



[화학식 13]



[화학식 14]



#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 항균용 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 조성물은 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)에 대한 항균 활성을 나타내는 것인, 항균용 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 황색포도상구균은 항생제 내성 황색포도상구균인 것인, 항균용 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 항생제 내성 황색포도상구균은 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 또는 반코마이신 내성 황색포도상구균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)인 것을 특징으로 하는, 항균용 조성물.

#### 청구항 8

제4항에 있어서, 상기 조성물은 항생제 내성 황색포도상구균 퍼시스터(persister)에 대해 사멸 효과를 나타내는 것을 특징으로 하는, 항균용 조성물.

#### 청구항 9

제4항에 있어서, 상기 조성물은 항생제를 추가로 포함하는 것인, 항균용 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 항생제는 메티실린(methicillin), 반코마이신(vancomycin), 리네졸리드(linezolid), 테디졸리드(tedizolid), 퀴누프리스틴(quinupristin), 달포프리스틴(dalfopristin), 세프트롤린(ceftaroline), 텔라반신(telavancin), 닙토마이신(daptomycin), 바시트라신(bacitracin), 네오마이신(neomycin), 폴리믹신 B(polymyxin B) 및 무피로신(mupirocin)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 항균용 조성물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 황색포도상구균 감염 질환은 봉와직염, 화농성 근육염, 화농성 관절염, 화농성 골수염, 중이염, 폐렴, 창상 감염, 균혈증, 패혈증, 심내막염 및 식중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나

이상인 것인, 약학적 조성물.

### 청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료 방법.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 황색포도상구균 감염 질환은 봉와직염, 화농성 근육염, 화농성 관절염, 화농성 골수염, 중이염, 폐렴, 창상 감염, 균혈증, 패혈증, 심내막염 및 식중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 항균용 조성물, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료 방법 등에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)은 건강한 인간의 피부와 비강에서 흔히 발견되는 그람 양성 박테리아로, 피부 상재균의 정상적인 구성 요소로 간주되며 일반적으로 양성(benign)이다. 그러나 손상된 피부나 점막을 통해 체내로 유입될 경우, 황색포도상구균은 경미한 피부 감염부터 패혈증, 폐렴, 심내막염 및 골수염과 같은 심각하고 잠재적으로는 생명을 위협할 수도 있는 질병에 이르기까지 다양한 감염을 일으킬 수 있다. 황색포도상구균의 감염은 병원에서의 획득 및 지역사회 획득 감염 모두의 주요 원인이며, 항생제의 존재에도 불구하고 황색포도상구균 감염은 치료에 있어 계속해서 중대한 과제를 제기하고 있다. 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention of the United States)에 따르면, 황색포도상구균은 약 119,000건의 혈류 감염을 일으켜 2017년 기준 약 20,000명의 사망에 기여한 바 있다(Kourtis et al., 2019).

[0004] 황색포도상구균 감염 치료의 높은 실패율은 전세계적으로 심각한 위협인 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)에서 나타나는 항생제 저항성(antibiotic resistance)을 획득하는 성질에 기인한다(Foster, 2017; Lee et al., 2018). 더욱이, 황색포도상구균은 유전자 변형 없이도 대사 활동의 감소를 통해 대부분의 항생제에 대한 감수성을 현저하게 감소시킬 수 있다(Conlon et al., 2016). 대사 활동이 최소인 세포에서 항생제에 대한 반응성이 낮아지는 것은 대부분의 항생제가 표적으로 삼는 생합성 과정의 불활성화로 인해 발생하는데, 이러한 현상은 항생제 내성(antibiotic tolerance)으로 알려져 있으며, 이러한 특징을 나타내는 박테리아를 박테리아 퍼시스터(bacterial persister)라고 한다(Gollan et al., 2019). 황색포도상구균은 정상기 플랑크톤 배양 또는 생물막에 자주 존재하는 항생제 저항 퍼시스터를 쉽게 형성하게 되고, 이는 세포외 고분자 물질의 자체 생성 매트릭스를 둘러싼 세포 집합체이다(Allison et al., 2011; Conlon et al., 2016; 김 외, 2018). 임상 연구에서는 황색포도상구균 퍼시스터가 생물막 관련 감염 심내막염 및 골수염과 같은 만성 재발 감염과 관련이 있는 것으로 알려졌다(Huemer et al., 2020). 이에 현재 항생제 저항성 및 내성 황색포도상구균에 대한 효과적인 항생제가 부족함에 따라 새로운 항균제 개발의 중요성이 보다 강조되고 있다. 한편 이와 관련하여 활용 가능한 해결책으로 막-활성 물질을 항균제로 사용하는 방법이 있으나, 이는 박테리아 및 포유류 막 사이의 특이성이 부족하기 때문에 과소평가 되어 왔다.

[0005] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 IGF-1R 저해제로 알려진 PQ401의 다양한 유도체 가운데 특정 유도체가 MRSA 및 VRSA(vancomycin-resistant *S. aureus*)에 대해 현저히 우수한 항균 활성을 나타냄을 확인하였고, 몇몇 유도체는 MRSA 퍼시스터에 대해서도 활성을 나타냄을 확인하였다. 특히 해당 유도체들은 포유류 막에는 손상을 일으

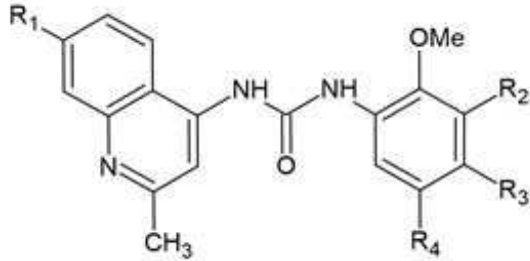
키지 않는 특이성 또한 나타내었는 바, 이로부터 선택적 막 활성을 갖는 항생제 저항성 및 내성 황색포도상구균 항생제로 활용될 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 디아릴우레아 유도체를 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R<sub>1</sub>은 F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이고,

R<sub>2</sub>는 H 또는 Cl이고,

R<sub>3</sub>는 H, Cl 또는 Br이고,

R<sub>4</sub>는 H, Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub>이다.

다른 양상은 상기 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 항균용 조성물을 제공한다.

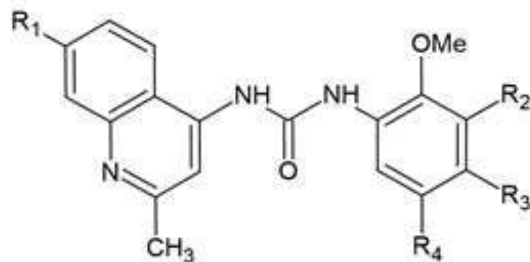
또 다른 양상은 상기 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

또 다른 양상은 상기 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

### 과제의 해결 수단

일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 디아릴우레아 유도체를 제공하는 것이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R<sub>1</sub>은 F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이고,

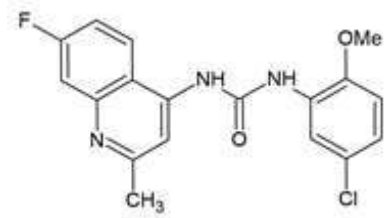
R<sub>2</sub>는 H 또는 Cl이고,

[0023] R<sub>3</sub>는 H, Cl 또는 Br이고,

[0024] R<sub>4</sub>는 H, Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub>이다.

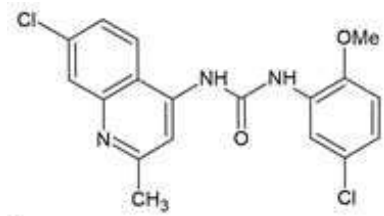
[0025] 구체적으로, 상기 디아릴우레아 유도체는 하기 화학식 2 내지 화학식 8로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0026] [화학식 2]



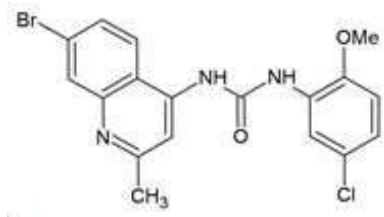
[0027]

[0028] [화학식 3]



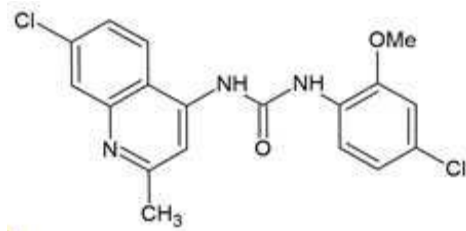
[0029]

[0030] [화학식 4]



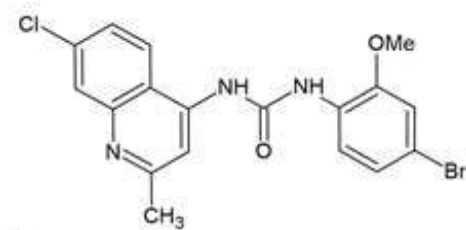
[0031]

[0032] [화학식 5]



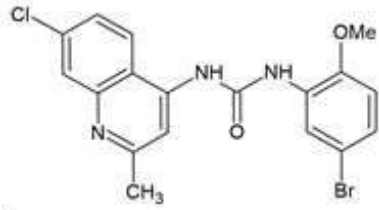
[0033]

[0034] [화학식 6]



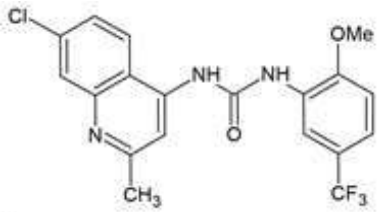
[0035]

[0036] [화학식 7]



[0037]

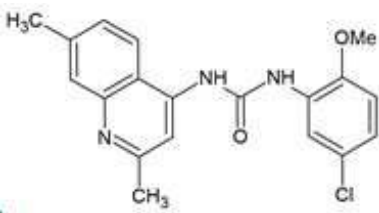
[0038] [화학식 8]



[0039]

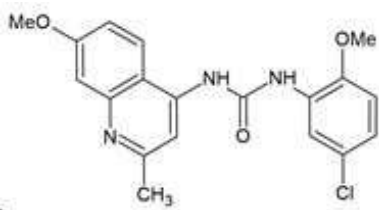
[0041] 또한, 상기 디아릴우레아 유도체는 하기 화학식 9 내지 화학식 14로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0042] [화학식 9]



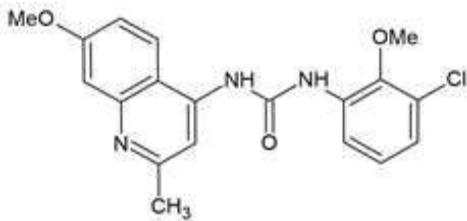
[0043]

[0044] [화학식 10]



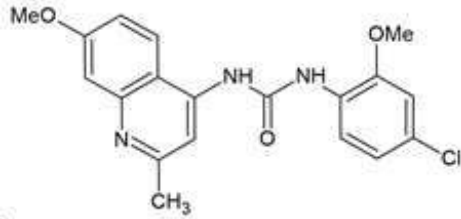
[0045]

[0046] [화학식 11]



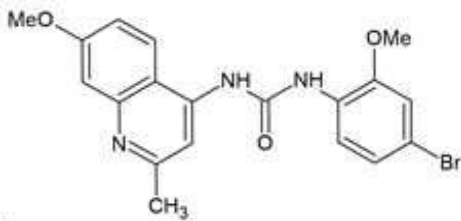
[0047]

[0048] [화학식 12]



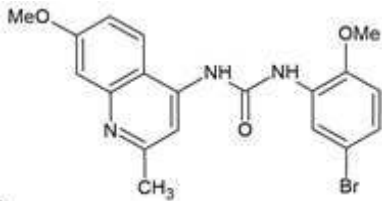
[0049]

[0050] [화학식 13]



[0051]

[0052] [화학식 14]



[0053]

[0055] 상기 화학식 1 내지 14로 표시되는 디아릴우레아 유도체는 IGF-1R 저해제인 PQ401(N-(quinoline-4-yl)-N'-aryl urea)의 유도체로서, PQ401 대비 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)에 대한 항균 활성이 현저히 향상된 것을 특징으로 한다. 특히, 항생제 내성 황색포도상구균으로서 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 및/또는 반코마이신 내성 황색포도상구균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRS A)에 우수한 항균 활성을 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0056] 구체적으로, 상기 화학식 2 내지 8로 표시되는 화합물은 1~2 µg/mL 범위의 MIC 값으로 MRSA 및 VRSA에 대해 현저히 향상된 항균 활성을 나타내는 것으로, 상기 디아릴우레아 유도체에서 2-메틸퀴놀린-4-일 고리의 7번 위치에 치환기가 존재하거나, 아릴 고리의 4- 또는 5- 위치에 -Cl, -Br 또는 -CF<sub>3</sub> 치환기가 존재할 경우 황색포도상구균의 세균막 교란 및 이에 따른 항균 활성이 향상됨을 확인하였다.

[0057] 또한, 상기 화학식 9 내지 화학식 14로 표시되는 화합물은 황색포도상구균 퍼시스터(persister) 또는 존속성 세균, 구체적으로 메티실린 내성 황색포도상구균(MRSA) 퍼시스터에 대해 사멸 효과를 나타내는 것을 특징으로 한다. 구체적으로, 상기 디아릴우레아 유도체에서 2-메틸퀴놀린의 7-위치에 있는 전자 공여 그룹, 특히 -MeO 치환기가 존재할 경우 MRSA 퍼시스터의 세균막을 교란 및 이에 따른 항균 활성이 향상됨을 확인하였다.

[0059] 다른 양상은 상기 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 항균용 조성물을 제공하는 것이다. 상기에서 설명한 내용과 동일한 부분은 상기 항균용 조성물에도 공히 적용된다. 구체적으로, 상기 디아릴우레아 유도체는 상기 화학식 1로 표시되는 것일 수 있으며, 보다 구체적으로 상기 디아릴우레아 유도체는 화학식 2 내지 14로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0060] 상기 항균용 조성물은 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)에 대해 항균 활성을 나타내는 것으로, 상기 황색포도상구균은 항생제 저항성(antibiotic-resistant) 및/또는 항생제 내성(antibiotic-tolerant) 황색포도상구균을 의미하는 것일 수 있으며, 본 명세서 용어 항생제 저항성 및 항생제 내성은 혼용될 수 있다.

[0061] 구체적으로, 상기 항생제 내성 황색포도상구균은 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *S.*

*aureus*, MRSA) 또는 반코마이신 내성 황색포도상구균(*vancomycin-resistant S. aureus*, VRSA)일 수 있다.

- [0062] 본 명세서에 있어서 용어 "항생제 저항성" 또는 "항생제 내성"은 박테리아가 유전자 돌연변이 또는 대사활동의 감소 등을 통해 항생제가 표적으로 삼는 생합성 과정을 불활성화시켜 항생제에 대한 감수성을 감소시키는 모두 행위 또는 현상을 의미할 수 있다. 또한, 본 명세서에 있어서 용어 "박테리아 퍼시스터(persister)", "퍼시스터" "존속성 세균" 또는 "존속균"은 혼용될 수 있으며, 이는 항생제 저항성 또는 내성을 나타내는 박테리아를 의미할 수 있다.
- [0063] 상기 항균용 조성물은 항생제 내성 황색포도상구균 퍼시스터(persister)에 대해 사멸 효과를 나타내는 것을 특징으로 하는 것으로, 상기 황색포도상구균 퍼시스터는 항생제 내성 황색포도상구균 퍼시스터 일 수 있으며, 구체적으로 MRSA 또는 VRSA 퍼시스터를 의미할 수 있다. 일 실험예에 있어서, 상기 화학식 9 내지 화학식 14로 표시되는 화합물은 메티실린 내성 황색포도상구균(MRSA) 퍼시스터에 대해 현저히 우수한 사멸 효과가 있음을 확인하였다.
- [0064] 상기 항균용 조성물은 항생제를 추가로 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로 상기 항생제는 메티실린(methicillin), 반코마이신(vancomycin), 리네졸리드(linezolid), 테디졸리드(tedizolid), 퀴누프리스틴(quinupristin), 달포프리스틴(dalfopristin), 세프트롤린(ceftaroline), 텔라반신(telavancin), 답토마이신(daptomycin), 바시트라신(bacitracin), 네오마이신(neomycin), 폴리믹신 B(polymyxin B) 및 무피로신(mupirocin)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0065] 또한, 상기 디아틸우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 항균용 조성물은 포유류 막에는 손상을 일으키지 않는 특이성을 나타내는 바, 이는 선택적 막 활성을 갖는, 항생제 저항성 및 내성 황색포도상구균 항생제로 활용될 수 있다.
- [0067] 또 다른 양상은 상기 디아틸우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다. 상기에서 설명한 내용과 동일한 부분은 상기 약학적 조성물에도 공히 적용된다.
- [0068] 상기 황색포도상구균 감염 질환은 봉와직염, 화농성 근육염, 화농성 관절염, 화농성 골수염, 중이염, 폐렴, 창상 감염, 균혈증, 패혈증, 심내막염 및 식중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.
- [0069] 본 명세서에서 용어 "예방"은 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 황색포도상구균 감염에 의한 질환의 발병을 억제하거나 또는 지연시키게 하는 모든 행위를 의미하며, 본 명세서에서 용어 "치료"는 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 황색포도상구균 감염에 의한 질환의 증세가 호전되거나 또는 이롭게 변경되게 하는 모든 행위를 의미한다.
- [0070] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에서 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 투여 대상인 개체를 자극하지 않고, 약학적 조성물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 의미한다. 액상 용액으로 제제화되는 조성물에 있어서 허용되는 약학적 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다.
- [0071] 상기 약학적 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 일반적으로 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오

일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테로 등이 사용될 수 있다.

[0072] 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 및 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으며, 보다 구체적으로는 환제 또는 주사제일 수 있다.

[0074] 또 다른 양상은 상기 디아릴우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다. 상기에서 설명한 내용과 동일한 부분은 예방 또는 치료 방법에도 공히 적용된다.

[0075] 상기 황색포도상구균 감염 질환의 예방 또는 치료 방법에 있어서, 상기 약학적 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여 방식은 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방식에 따를 수 있다. 상기 투여 방식의 비제한적인 예로, 조성물을 경구 투여 또는 비경구 투여 방식으로 투여할 수 있다.

[0076] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0077] 상기 개체는 황색포도상구균 감염에 의한 질환이 발병하였거나 발병할 가능성이 있는, 인간을 제외한 포유동물일 수 있으며, 구체적으로 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개, 고양이 등의 포유동물일 수 있으나, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.

## 발명의 효과

[0079] 본 발명의 디아릴우레아 유도체는 항생제 내성 황색포도상구균 및 황색포도상구균 퍼시스터에 대해 항균 활성을 나타내어 다양한 황색포도상구균 감염 질환에 대해 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0081] 도 1은 4-아미노퀴놀(4-aminoquinole) 화합물 4a-4f의 합성을 나타낸 것이다.

도 2는 아릴 퀴놀리닐 우레아(aryl quinolinylnyl urea) 화합물 7a-7o의 합성을 나타낸 것이다.

도 3은 아릴 퀴놀리닐 우레아(aryl quinolinylnyl urea) 화합물 8a-8n의 합성을 나타낸 것이다.

도 4는 1-아릴-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)우레아 (1-aryl-3-(2-methyl-quinolin-4-yl)urea) 9a-9g의 합성을 나타낸 것이다.

도 5는 1-아릴-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)우레아(1-aryl-3-(2-methyl-quinolin-4-yl) urea) 화합물 10a-10m의 합성을 나타낸 것이다.

도 6은 1-아릴-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일) 우레아 화합물 11a-11c 및 12a-12c의 합성을 나타낸 것이다.

도 7은 1-아릴-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일) 유도체(1-aryl-3-(2-methyl-quinolin-4-yl) derivative)화합물 15, 16 및 17의 합성을 나타낸 것이다.

도 8은 1-아릴-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일) 우레아(1-aryl-3-(2-methyl-quinolin-4-yl) urea)화합물 18a-18f의 합성을 나타낸 것이다.

도 9는 MRSA 퍼시스터(persister)에 효과적인 PQ401 유도체를 스크리닝한 결과를 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 이하 실험예 또는 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실험예 또는 실시예는 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

#### [0084] 실험예 1. PQ401 유도체 화합물들의 합성 및 구조

[0085] 1-(2-메틸퀴놀린-4-일)-3-페닐 우레아(1-(2-methylquinolin-4-yl)-3-phenyl urea) 유도체를 제조하기 위한 합성 경로는 도 1 내지 도 5에 요약되어 있다. 대부분의 출발 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine)은 구매를 통해 얻은 반면, 화합물 4a-4f는 도 1에 나타난 절차에 따라 합성하였다. 이 합성 경로에서 치환된 아닐린은 에틸 아세토아세테이트(ethyl acetoacetate)와 축합하여 엔아민 에스테르(enamine ester)를 형성하였다. 이후 이를 폴리인산(polyphosphoric acid)과 함께 130℃에서 가열하여 엔아민 에스테르의 고리 폐쇄를 시키고, 그 결과 퀴놀린은 유도체(화합물 1a-1c)가 형성되었다. 이를 POCl<sub>3</sub>와 함께 환류시켜 4-클로로-퀴놀린(4-chloro-quinoline, 화합물 2a-2c)으로 전환하였다. 클로로 중간체 화합물 2a-2c에서 아지드 화합물 3a-3e로의 전환은 DMF 중 나트륨 아지드를 사용하여 60℃에서 5시간 동안 수행하였다. 이어서, 메탄올 중의 10% Pd/C 또는 NaBH<sub>4</sub>를 용매로 사용하여 3a-3e의 아지드 그룹을 환원시켜 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 화합물 4a-4e)을 얻었다. N-메틸-2-메틸퀴놀린-4-아민(N-methyl-2-methylquinolin-4-amine, 화합물 4f)의 합성을 위해, 2-메틸퀴놀린-4-아민은 초기에 Boc(tert-부틸옥시카르보닐) 그룹으로 보호되었고, 이후 MeI(요오드화 메틸)을 사용하여 메틸화하고 이어서 수성 HCl 산성 조건 하에서 탈보호하여 원하는 화합물 4f를 생성하였다.

[0086] 또한 PQ401의 퀴놀린 영역의 구조-활성 관계(SAR)를 조사하기 위해 화합물 7a-7o 및 8a-8n을 합성하였다. 합성에는 4-아미노퀴놀린(4-aminoquinoline) 기질을 4-클로로-1-메톡시페닐이소시아네이트(4-chloro-1-methoxyphenylisocyanate)와 함께 실온에서 무수 DMF 용매 내에서 교반하는 것이 포함되었다.

[0087] 퀴놀린 부분이 4-아미노-2-메틸-퀴놀린(4-amino-2-methyl-quinoline) 또는 4-아미노-7-클로로-2-메틸퀴놀린(4-amino-7-chloro-2-methylquinoline)으로 고정된 페닐 고리에 대한 SAR를 조사하기 위해 화합물 9a-9g 및 10a-10m를 합성하였다. 이들 유도체를 합성하기 위해 아닐린을 N-(2-메틸퀴놀린-4-일)-1H-이미다졸-1-카르복사미드(N-(2-methylquinolin-4-yl)-1H-imidazole-1-carboxamide)와 축합시켰는데, 이는 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine) 또는 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine)을 무수 DMF 중 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, CDI)과 반응시켜 새로 제조하였다. 이 반응을 통해 목적하는 우레아 유도체 화합물 9a-9g 또는 10a-10m이 각각 생성되었다(도 4 및 도 5).

[0088] 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)아세트산(2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)acetic acid)과 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine) 또는 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine) 사이의 커플링 반응으로 각각 아마이드 화합물 11a 또는 11b가 형성되었다. 무수 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran)에서 LiAlH<sub>4</sub>를 사용한 후속 환원을 통해 이들 아마이드를 상응하는 아민인 화합물 12a 및 12b로 전환시켰다. 양전하를 띤 피리디늄 화합물 11c 및 12c를 얻기 위해 화합물 11b 및 12b에 대해 염기를 첨가하지 않고 아세토니트릴에서 과량의 MeI를 사용하여 추가로 N-메틸화를 수행하였다(도 6).

[0089] 화합물 13의 합성에는 Pfitzinger 반응이 사용되었는데, 여기에는 6-클로로인돌린-2,3-디온(6-chloroindoline-2,3-dione)을 수성 KOH 및 아세톤으로 처리하여 2-메틸퀴놀린-4-카르복실산(2-methylquinoline-4-carboxylic acid, 화합물 13)이 형성되었다. 이후 화합물 13의 카르복실산은 LiAlH<sub>4</sub>로 환원되어 알데히드로 전환되었고, 이어서 MnO<sub>2</sub>로 산화시켰다. 생성된 알데히드를 5-클로로-2-메톡시벤질아민(5-chloro-2-methoxybenzylamine)으로 환원성 아민화시켜 화합물 15를 생성하였다. 이어서 탄산칼륨 존재하에 요오도메탄을 첨가하여 3차 아민 화합물 16을 생성하였다. 마지막으로, 카르복실산 화합물 13과 5-클로로-2-메톡시벤질아민(5-chloro-2-methoxybenzylamine) 사이의 EDCI 매개 커플링 반응을 통해 아마이드 유도체 화합물 17을 얻었다.

[0090] 화합물 18a-18f를 합성하기 위해 2-메톡시 아닐린(2-methoxy aniline)을 트리포스젠과 반응시켜 이소시아네이트로 전환시켰다. 이어서, 이러한 이소시아네이트 중간체를 무수 DMF 및 트리에틸아민에서 7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-methoxy-2-methylquinolin-4-amine)과 결합하여 목적하는 우레아 유도체 화합물 18a-18f를 합성하였

다(도 8).

[0092] 실험예 2. 구조-활성 관계(Structure-Activity Relationship, SAR) 분석을 통한 각 화합물의 항균 활성 확인

[0093] PQ401, N-(퀴놀린-4-일)-N'-아릴 우레아(N-(quinoline-4-yl)-N'-aryl urea)는 세균막 교란 시약으로서 메티실린 내성 황색 포도상구균(MRSA)에 대한 항균 활성이 입증되었으며, 최소 억제 농도(MIC)는 4 µg/mL이다. 항균 특성을 담당하는 PQ401의 주요 약리단 특성을 확인하고 그 효능을 향상시키기 위한 유도체에 대해 조사하였다. 초기 조사에는 4-퀴놀리닐(4-quinoliny) 부분을 나프탈렌, 인돌 또는 대체 치환된 퀴놀린 및 이소퀴놀린과 같은 다양한 이환식 방향족 고리로 변형하는 한편, 아릴 고리는 5-클로로-2-메톡시페닐(5-chloro-2-methoxyphenyl)로 고정하는 것이 포함되었다(화합물 7a-7n). 그러나 합성된 이들 화합물 중 어느 것도 최대 64 µg/mL 농도에서 MRSA 또는 반코마이신 내성 황색 포도상구균(VRSA)에 대해 항균 활성을 나타내지 않았다. PQ401의 메틸기를 염소로 대체하거나(화합물 7m) 퀴놀린 고리의 3번 자리에 위치(화합물 7n)시키는 것조차도 MRSA 및 VRSA에 대한 항균 효과를 나타내지 못했다. 이를 통해 2-메틸퀴놀린-4-일(2-methylquinolin-4-yl) 잔기의 존재가 항균 활성에 결정적이라는 것을 확인하였다. N,N,N'-3차 치환된 우레아 구조로 인해 박테리아 막에서 뚜렷한 역학을 나타낼 것으로 예상되는 추가 N-메틸화 우레아 화합물 7o는 비활성인 것으로 밝혀졌다.

[0094] 이후 2-메틸퀴놀린-4-일(2-methylquinolin-4-yl) 부분에 추가 작용기를 도입하거나 PQ401의 아릴 고리에 대체 치환을 사용하여 항균 활성을 향상시킬 수 있는지 조사하였고, PQ401의 2-메틸퀴놀린-4-일 고리에 추가 치환체가 있는 화합물 8a-8n과 아릴 고리가 할로젠 또는 메톡시 그룹으로 대체된 9a-9g를 합성하였다. 합성된 화합물 8a-8n 중 8c, 8e, 8g, 8i, 8k 등 7번 위치에 치환기가 첨가된 화합물은 항균 활성이 유지되거나 강화된 것으로 나타났다. 특히, 7-할로젠 화합물인 화합물 8e(7-F), 8g(7-Cl) 및 8i(7-Br)는 1~2 µg/mL 범위의 MIC 값으로 MRSA 및 VRSA에 대해 상당히 향상된 항균 활성을 나타냈다. 6-치환 또는 6,8-이치환을 특징으로 하는 화합물 8b, 8h, 8m 및 8n은 MRSA 또는 VRSA에 대해 적당한 항균 활성(MIC: 2 ~ 16 µg/mL)을 나타낸 반면, 화합물 8a, 8f, 8j, 8l, 8m은 각각 5-메틸, 8-플루오로, 8-브로모, 8-메톡시 및 6,8-디플루오로 치환을 포함하고 있으며 최대 64 µg/mL 농도에서도 MRSA 또는 VRSA에 대해 항균 활성을 나타내지 않았다. 이는 2-메틸퀴놀린-4-일 고리의 7번 위치에 치환기가 존재하면 세균막을 교란시키고 이어서 항균 활성을 향상시키는 데 추가적인 영향을 미친다는 것을 의미한다. 모든 잠재적 치환이 조사된 것은 아니지만, 화합물 9a-9g의 SAR로부터 아릴의 4- 또는 5-위치에 있는 Cl 또는 Br과 결합된 2-위치의 메톡시 그룹의 존재가 항균 활성을 유지하는 데 중요하다는 것을 확인하였다.

표 1

[0095]

| 화합물 # | MIC (µg/ml) |      | HC <sub>50</sub> |
|-------|-------------|------|------------------|
|       | MRSA        | VRSA |                  |
| 8a    | >64         | >64  | N.D.             |
| 8b    | 4           | 4    | >64              |
| 8c    | 4           | 2    | >64              |
| 8d    | 4           | 2    | >64              |
| 8e    | 2           | 2    | >64              |
| 8f    | >64         | >64  | N.D.             |
| 8g    | 1           | 1    | >64              |
| 8h    | 16          | 16   | >64              |
| 8i    | 2           | 1    | >64              |
| 8j    | >64         | >64  | N.D.             |
| 8k    | 4           | 4    | >64              |
| 8l    | >64         | >64  | N.D.             |
| 8m    | 4           | 2    | >64              |
| 8n    | 4           | 4    | >64              |
| PQ401 | 4           | 4    | >64              |
| 9a    | 8           | 8    | >64              |
| 9b    | 8           | 8    | >64              |
| 9c    | 4           | 4    | >64              |
| 9d    | 32          | >64  | N.D.             |
| 9e    | 4           | 4    | >64              |
| 9f    | >64         | >64  | N.D.             |

|    |   |   |     |
|----|---|---|-----|
| 9g | 8 | 8 | >64 |
|----|---|---|-----|

[0097]

7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl) 잔기와 2-메톡시 치환된 아릴 고리의 중요성을 고려하여, 이들을 고정된 구성요소로 묶고 일련의 화합물 10a-10m을 합성하였다. 이 화합물들은 항균 활성을 극대화할 목적으로 2-메톡시페닐(2-methoxyphenyl) 고리에 다양한 치환을 특징으로 한다. 표 2에서 볼 수 있듯이, 화합물 10a-10m의 SAR 분석으로부터 항균 활성을 유지하는 데 있어 아릴 고리의 4- 또는 5-위치에 있는 Cl 또는 Br의 중요한 역할을 확인하였다. 이는 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일 그룹 대신 2-메틸퀴놀린-4-일(2-methylquinolin-4-yl)이 사용된 화합물 9a-9g의 결과와 일치한다. 특히, 아릴 고리의 4- 또는 5- 위치에 Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub> 치환을 특징으로 하는 화합물 10d, 10e, 10h 및 10j는 1 ~ 2 µg/mL 범위의 MIC 값으로 상당히 향상된 항균 활성을 나타냈다. 특히, 4-브로모-2-메톡시페닐(4-bromo-2-methoxyphenyl) 유도체 10e는 MRSA와 VRSA 모두에 대해 1 µg/mL의 인상적인 MIC 값을 나타냄을 확인하였다.

표 2

[0098]

| 화합물 # | MIC (µg/ml)                 |                              | HC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------------|------------------------------|------------------|
|       | MRSA ( <i>S.aureus</i> MW2) | VRSA ( <i>S.aureus</i> VRS1) |                  |
| 10a   | 8                           | 4                            | N.D.             |
| 10b   | 2                           | 2                            | >64              |
| 10c   | >64                         | >64                          | N.D.             |
| 10d   | 2                           | 1                            | >64              |
| 10e   | 1                           | 1                            | >64              |
| 10f   | >64                         | >64                          | N.D.             |
| 10g   | >64                         | >64                          | N.D.             |
| 10h   | 2                           | 1                            | >64              |
| 10i   | 4                           | 2                            | >64              |
| 10j   | 2                           | 1                            | >64              |
| 10k   | >64                         | >64                          | N.D.             |
| 10l   | >64                         | >64                          | N.D.             |
| 10m   | >64                         | >64                          | N.D.             |

[0100]

화합물 11a-11c, 12a-12c, 15, 16 및 17은 우레아 부분의 변화를 갖는 PQ-401 유도체로 설계되었다. 표 3에 나타난 바와 같이, 아마이드 유도체 화합물 11a, 11b, 11c, 17의 MRSA(*S. aureus* MW2) 또는 VRSA에 대한 항균 활성은 MIC 값 ≥ 64 µg/mL로 제한적인 것으로 나타났다. 따라서, 아마이드는 세균막 교란 시약의 목적으로 우레아의 효과적인 생동배체(bioisosteres) 역할을 하지 않는다는 것을 확인하였다. 아민 유도체 화합물 12a, 12b, 12c, 15, 16 중 아민 질소가 2-메틸퀴놀린-4-일(2-methylquinolin-4-yl)과 5-클로로-2-메톡시페닐(5-chloro-2-methoxyphenyl) 사이의 3원자 링커 중간에 위치하는 화합물 15 및 16은 64 µg/mL의 최고 테스트 농도에서도 항균 활성을 나타내지 않았다. 반면, 2-메틸퀴놀린-4-일(2-methylquinolin-4-yl) 부분에 아민 질소가 부착된 화합물 12a, 12b 및 12c는 MIC 값이 16~32 µg/mL 범위로 중간 정도의 항균 활성을 나타냈다. 화합물 11c 및 12c의 항균 활성 데이터로부터 퀴놀린 부분에 양전하를 도입하는 것이 항균 막 교란에 대한 효율적인 변형 전략이 아님을 확인하였다.

표 3

[0101]

| 화합물 # | MIC (µg/ml, MRSA) |
|-------|-------------------|
| 11a   | >64               |
| 11b   | >64               |
| 11c   | 64                |
| 12a   | 32                |
| 12b   | 16                |
| 12c   | 32                |
| 15    | >64               |

|    |     |
|----|-----|
| 16 | >64 |
| 17 | >64 |

[0103] 한편, 대표 화합물 8c, 8g, 8k 및 10e의 항균 활성을 ESKAPE 병원체(*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Enterobacter* 종)에 대해 평가하였다. 결과는 박테리아의 성장을 억제하는 가장 낮은 농도인 최소 억제 농도(MIC)로 표 4( $\mu\text{g/mL}$ )에 표시하였으며, 화합물 10e는 그람 양성 균주인 *S. aureus*에 대해 0.5 - 4  $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC로 강력한 활성을 나타냈다.

표 4

[0104]

| 병원체<br>(Pathogen)    | 균주<br>(Strain) | 반코마이신<br>(Vancomycin) | PQ401 | 화합물 8c | 화합물 8g | 화합물 8k | 화합물 10e |
|----------------------|----------------|-----------------------|-------|--------|--------|--------|---------|
| <i>S. aureus</i>     | MW2            | 1                     | 4     | 4      | 1      | 4      | 1       |
|                      | VRS1           | >64                   | 4     | 1      | 4      | 4      | 2       |
|                      | VISA215        | 4                     | 4     | 4      | 4      | 4      | 4       |
|                      | VISA216        | 4                     | 4     | 4      | 2      | 4      | 1       |
|                      | VISA217        | 2                     | 4     | 4      | 2      | 2      | 1       |
|                      | VISA218        | 2                     | 2     | 4      | 1      | 2      | 1       |
|                      | VISA219        | 4                     | 4     | 4      | 1      | 2      | 1       |
|                      | VISA220        | 4                     | 4     | 4      | 2      | 4      | 1       |
|                      | VISA221        | 2                     | 4     | 4      | 1      | 4      | 1       |
|                      | VISA222        | 4                     | 4     | 4      | 4      | 4      | 4       |
|                      | VISA223        | 2                     | 4     | 8      | 2      | 4      | 2       |
|                      | VISA224        | 4                     | 4     | 4      | 4      | 4      | 4       |
|                      | VISA225        | 4                     | 4     | 4      | 4      | 4      | 2       |
|                      | VISA226        | 2                     | 4     | 4      | 4      | 4      | 1       |
|                      | VISA227        | 2                     | 4     | 2      | 1      | 2      | 0.5     |
|                      | VISA228        | 2                     | 1     | 1      | 0.5    | 1      | 0.5     |
|                      | 33591          | 1                     | 4     | 16     | 2      | 4      | 2       |
|                      | 43300          | 1                     | 4     | 8      | 4      | 4      | 2       |
| <i>E. faecalis</i>   | MMH594         | 1                     | >64   | 16     | >64    | 8      | >64     |
| <i>E. faecium</i>    | E007           | 1                     | 4     | 4      | >64    | 2      | 16      |
| <i>E. faecium</i>    | C68            | 32                    | 8     | 4      | >64    | 4      | 8       |
| <i>K. pneumoniae</i> | WGLW02         | >64                   | >64   | >64    | >64    | >64    | >64     |
| <i>P. aeruginosa</i> | PA14           | >64                   | >64   | >64    | >64    | >64    | >64     |
| <i>E. aerogenes</i>  | ATCC13048      | >64                   | >64   | >64    | >64    | >64    | >64     |
| <i>A. baumannii</i>  | ATCC17978      | >64                   | >64   | >64    | >64    | >64    | >64     |

[0106]

실험예 3. 7-메톡시-2-메틸퀴놀린 유도체 화합물 8k 및 화합물 18a-18d의 퍼시스터(persister) 사멸 효과 확인

[0107]

7-메톡시 유래 화합물 8k는 우수한 퍼시스터 사멸 효과를 나타냈기 때문에, 이의 항균 활성을 강화하기 위해 추가적인 7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일 우레아(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl urea) 유도체로 화합물 18a-18f를 합성하였다. 여기서 아릴 고리는 할로젠, 메틸 또는 트리플루오로메틸 그룹으로 치환되었다. 아릴 고리의 4 또는 5 위치에 할로젠이 있는 화합물은 2~4  $\mu\text{g/mL}$  범위의 MIC 값으로 MRSA 및 VRSA에 대해 유지되거나 향상된 항균 활성을 나타냈다(표 5). 특히, 7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일 우레아(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl urea) 유도체 화합물 8k 화합물 및 18a-d는 MRSA 퍼시스터를 사멸시킬 수 있었다. 또한, 화합물 8k, 18b, 18d는 약  $5 \times 10^7$  CFU/ml 농도에서 MRSA 퍼시스터를 4시간 이내에 완전히 사멸시킬 수 있음을 확인하였다(도 9). 이로 부터 2-메틸퀴놀린에 있는 7-메톡시의 존재가 MRSA 퍼시스터 박테리아 막을 교란시키는 데 추가적인 영향을 미치고 결과적으로 항균 활성을 향상시키는 것을 확인하였다. 특히, MRSA 퍼시스터 사멸 효과를 나타내는 화합물(화합물 8c, 8k 및 18a-d)은 2-메틸퀴놀린의 7-위치에 있는 전자 공여 그룹을 특징으로 한다. 7-메톡시 치환이

가장 두드러진 효과를 나타냈고 7-메틸 치환(화합물 8c)도 효과를 나타냈다는 점을 고려하면, 7-위치에서의 입체 효과 및 전자 공여 효과 모두 퀴놀린 N의 pKa를 조절함으로써 MRSA 퍼시스터 사멸 활성화에 영향을 미칠 수 있는 것으로 확인되었다.

표 5

| 화합물 # | MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |                              | HC <sub>50</sub> |
|-------|---------------------------------|------------------------------|------------------|
|       | MRSA ( <i>S.aureus</i> MW2)     | VRSA ( <i>S.aureus</i> VRS1) |                  |
| 18a   | 4                               | 4                            | >64              |
| 18b   | 2                               | 4                            | >64              |
| 18c   | 2                               | 4                            | >64              |
| 8k    | 4                               | 4                            | >64              |
| 18d   | 4                               | 4                            | >64              |
| 18e   | 8                               | 8                            | >64              |
| 18f   | 2                               | 4                            | >64              |

**실험예 4. 화합물 8c, 8g, 8k 및 10e를 포함하는 PQ401 유도체의 박테리아 막 선택적 파괴 효과 확인**

표 1, 2, 3 및 5에 나타난 것과 같이, MRSA 및 VRSA에 대해 MIC 값이  $4\mu\text{g}/\text{mL}$  이하인 화합물은  $64\mu\text{g}/\text{mL}$ 보다 큰 평균 용혈 농도(HC<sub>50</sub>)를 나타낸다. 이로부터 화합물 8c, 8g, 8k, 10e, 18b, 18d는 상대적으로 무독성임을 확인하였다.

**실험예 5. 화합물 8c, 8g, 8k, 10d, 10e 및 10h는 인간 IGF-1R을 억제하지 않음을 확인**

PQ401은 IGF-1R을 억제하는 것으로 알려져 있는바, 잠재적인 화합물들을 대상으로 IGF-1R 키나아제의 억제 활성 정도를 조사한 결과, 화합물 8c, 8g, 10d, 10e, 10h는  $10\mu\text{M}$ 에서는 IGF-1R을 전혀 억제하지 않는 반면, 화합물 8k는  $10\mu\text{M}$ 에서 IGF-1R의 키나제 활성을 70%까지 감소시키는 것을 확인하였다.

**실시예 1: 화합물 1a 내지 1c의 제조**

아닐린( $20\text{ mmol}$ )과 에틸 3-옥소부타노에이트( $1.3\text{eq}$ )를 폴리인산에 용해시키고, 생성된 용액을  $130^\circ\text{C}$ 에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시킨 후 격렬하게 교반하면서 얼음물( $50\text{ mL}$ )에 천천히 부었다. 이후  $1\text{N NaOH}$  용액을 이용하여 pH 값을 7 또는 그보다 약간 높게 조정하였다. 생성된 고체 침전물을 진공 하에서 여과하고 물( $5\text{mL}$ ) 및 헥세인( $50\text{mL}$ )으로 세척하였다. 생성된 무정형 분말은 추가 정제없이 다음 단계에 사용하거나, 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 이후 정제된 생성물을 진공 하에서 건조시켜 원하는 화합물을 얻었다.

**실시예 1-1. 2,5-디메틸퀴놀린-4-올(2,5-Dimethylquinolin-4-ol, 화합물 1a)**

본 화합물은 실시예 1의 방법에 따라 40% 수율로 합성되었다.

$^1\text{H}$  NMR( $400\text{MHz}$ ,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  8.07(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.30(q,  $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.20(dd,  $J = 8.4$ ,  $1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (s, 1H), 2.47(s, 3H), 2.43(s, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 174.09, 실측치는 174.10

**실시예 1-2. 2,7-디메틸퀴놀린-4-올(2,7-Dimethylquinolin-4-ol, 화합물 1b)**

본 화합물은 실시예 1의 방법에 따라 15% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR( $400\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.28(s, 1H), 7.39(dd,  $J = 8.3$ ,  $7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29(dt,  $J = 8.3$ ,  $1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.93(dt,  $J = 7.1$ ,  $1.1\text{Hz}$ , 1H), 5.80(dd,  $J =$

1.8, 0.8Hz, 1H), 2.78(s, 3H), 2.27(d, J = 0.7Hz, 3H);  $C_{11}H_{12}NO$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 174.09, 실측치는 174.10

[0126] 실시예 1-3. 2,6,8-트리메틸퀴놀린-4-올(2,6,8-Trimethylquinolin-4-ol, 화합물 1c)

[0127] 본 화합물은 실시예 1의 방법에 따라 51% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.35(s, 1H), 7.82 - 7.54(m, 1H), 7.40 - 7.21(m, 1H), 6.00 - 5.76(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.38(d, J = 0.6Hz, 3H), 2.34(s, 3H);  $C_{12}H_{14}NO$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 188.11, 실측치는 188.10

[0129] 실시예 2. 화합물 2a 내지 2c의 제조

[0130] 퀴놀린-4-올(quinolin-4-ol)(화합물 1a 내지 1c, 5 mmol)과  $POCl_3$ (5mL)의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고 과량의  $POCl_3$ 를 증류에 의해 제거하였다. 잔사에 얼음물을 천천히 첨가한 후, 1N NaOH 용액을 이용하여 pH를 7 또는 약간 높게 조정하였다. 생성된 고체 침전물을 진공 펌프를 사용하여 여과하고 물로 세척하였다. 생성된 무정형 분말(화합물 2a 내지 2c)을 진공 건조하여 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0132] 실시예 2-1. 4-클로로-2,5-디메틸퀴놀린(4-Chloro-2,5-dimethylquinoline, 화합물 2a)

[0133] 본 화합물은 실시예 2의 방법에 따라 62% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.93 - 7.84(m, 1H), 7.53(dd, J = 8.5, 7.1Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.31 - 7.24(m, 1H), 3.00(t, J = 0.8Hz, 3H), 2.66(s, 3H);  $C_{11}H_{11}ClN$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 192.06, 실측치는 192.05

[0135] 실시예 2-2. 4-클로로-2,7-디메틸퀴놀린(4-Chloro-2,7-dimethylquinoline, 화합물 2b)

[0136] 본 화합물은 실시예 2의 방법에 따라 87% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.03(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.82 - 7.75(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.5, 1.7Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 2.54 - 2.52(m, 3H);  $C_{11}H_{11}ClN$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 192.06, 실측치는 192.05

[0138] 실시예 2-3. 4-클로로-2,6,8-트리메틸퀴놀린(4-Chloro-2,6,8-trimethylquinoline, 2c)

[0139] 본 화합물은 실시예 2의 방법에 따라 71% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.83 - 7.72(m, 1H), 7.41(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 2.75(t, J = 0.8Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 3H);  $C_{12}H_{13}ClN$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 206.07, 실측치는 206.00

[0141] 실시예 3. 화합물 3a 내지 3e의 제조

[0142] DMF 중의 4-클로로-퀴놀린(4-chloro-quinoline, 2 mmol) 용액에  $NaN_3$ (2eq)를 실온의 Ar 하에서 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 50 mL로 3회 추출하였다. 이어서 유기상을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시킨 후, 용매를 진공 하에 증발시켜 목적하는 화합물 3a-3e을 얻었다. 생성된 비정질 분말을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0144] 실시예 3-1. 4-아지도-2,5-디메틸퀴놀린(4-Azido-2,5-dimethylquinoline, 화합물 3a)

[0145] 본 화합물은 실시예 3의 방법에 따라 76% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 - 7.78(m, 1H), 7.52(dd,  $J$  = 8.5, 7.1Hz, 1H), 7.21(dt,  $J$  = 7.1, 1.1Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 2.87(d,  $J$  = 0.8Hz, 3H), 2.70(s, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 199.10, 실측치는 199.10

[0147] 실시예 3-2. 4-아지도-7-플루오로-2-메틸퀴놀린(4-Azido-7-fluoro-2-methylquinoline, 화합물 3b)

[0148] 본 화합물은 실시예 3의 방법에 따라 99% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01(dd,  $J$  = 9.2, 6.3Hz, 1H), 7.64(dd,  $J$  = 10.6, 2.6Hz, 1H), 7.51 - 7.38(m, 1H), 7.36(s, 1H), 2.64(s, 3H);  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 203.07, 실측치는 203.30

[0150] 실시예 3-3. 4-아지도-2,7-디메틸퀴놀린(4-Azido-2,7-dimethylquinoline, 화합물 3c)

[0151] 본 화합물은 실시예 3의 방법에 따라 94% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88(d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.79 - 7.72(m, 1H), 7.30(dd,  $J$  = 8.5, 1.7Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 2.71(s, 3H), 2.53(d,  $J$  = 1.0Hz, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 199.10, 실측치는 199.10

[0153] 실시예 3-4. 4-아지도-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(4-Azido-7-methoxy-2-methylquinoline, 화합물 3d)

[0154] 본 화합물은 시중에서 판매되는 4-클로로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(4-chloro-7-methoxy-2-methylquinoline)을 이용하여 실시예 3의 방법에 따라 98% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87(d,  $J$  = 9.2Hz, 1H), 7.31(d,  $J$  = 2.5Hz, 1H), 7.10(dd,  $J$  = 9.1, 2.5Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 3.93(s, 3H), 2.70(s, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 215.09, 실측치는 215.10

[0156] 실시예 3-5. 4-아지도-2,6,8-트리메틸퀴놀린(4-Azido-2,6,8-trimethylquinoline, 화합물 3e).

[0157] 본 화합물은 시판되는 4-클로로-2,6,8-트리메틸퀴놀린(4-chloro-2,6,8-trimethylquinoline)을 이용하여 실시예 3의 방법에 따라 92% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 - 7.51(m, 1H), 7.40 - 7.31(m, 1H), 6.94(s, 1H), 2.72(t,  $J$  = 0.8Hz, 3H), 2.70(s, 3H), 2.45(d,  $J$  = 0.9Hz, 3H);  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 213.11, 실측치 213.05

[0159] 실시예 4. 화합물 4a 내지 4f 및 화합물 5, 6의 제조

[0160] MeOH에 녹인 4-아지도-2,7-디메틸퀴놀린(4-azido-2,7-dimethylquinoline, 1 mmol) 용액에  $\text{NaBH}_4$ (4 eq)를 실온의 Ar 하에서 첨가하였다. 반응이 완료된 후 혼합물에 물을 천천히 첨가하고, HCl 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 몇 분 동안 교반한 다음, 1N NaOH 용액을 사용하여 pH 값을 7로 조정하였다. 이후 회전 증발기를 사용하여 휘발성 용매를 제거하고 생성된 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50mL로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 진공 건조하여 목적 화합물 4b-4e을 얻었다. 생성된 무정형 분말은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

- [0162] 실시예 4-1. 2,5-디메틸퀴놀린-4-아민(2,5-Dimethylquinolin-4-amine, 화합물 4a).
- [0163] 본 화합물은 실시예 4의 방법에 따라 69% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 - 7.70(m, 1H), 7.41(dd,  $J$  = 8.5, 7.0Hz, 1H), 7.10 - 7.03(m, 1H), 6.41(s, 1H), 4.93(s, 2H), 2.93(d,  $J$  = 0.8Hz, 3H), 2.53(s, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 173.11, 실측치는 173.10
- [0165] 실시예 4-2. 7-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-Fluoro-2-methylquinolin-4-amine, 화합물 4b)
- [0166] 본 화합물은 실시예 4의 방법에 따라 96% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73(dd,  $J$  = 9.2, 5.9Hz, 1H), 7.53(dd,  $J$  = 10.6, 2.6Hz, 1H), 7.20 - 7.09(m, 1H), 6.48(s, 1H), 4.80(s, 2H), 2.57(s, 3H);  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 177.08, 실측치 177.10
- [0168] 실시예 4-3. 2,7-디메틸퀴놀린-4-아민(2,7-Dimethylquinolin-4-amine, 화합물 4c)
- [0169] 화합물은 실시예 4의 방법에 따라 57% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 - 7.67(m, 1H), 7.60(d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.22(dd,  $J$  = 8.5, 1.8Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 4.59(s, 2H), 2.57(s, 3H), 2.53 - 2.49(m, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 173.11, 실측치 173.10
- [0171] 실시예 4-4. 7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-Methoxy-2-methylquinolin-4-amine, 화합물 4d)
- [0172] 본 화합물은 실시예 4의 방법에 따라 69% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59(d,  $J$  = 9.2Hz, 1H), 7.28(d,  $J$  = 2.6Hz, 1H), 7.03(dd,  $J$  = 9.1, 2.6Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.55(s, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 189.10, 실측치는 189.15
- [0174] 실시예 4-5. 2,6,8-트리메틸퀴놀린-4-아민(2,6,8-Trimethylquinolin-4-amine, 화합물 4e)
- [0175] 유량식 수소화 반응기(flow hydrogenation reactor)를 사용하여 메탄올에 녹인 4-아지도-2,6,8-트리메틸퀴놀린(4-azido-2,6,8-trimethylquinoline, 0.15 mmol) 용액을 30°C에서 1mL/분의 속도로 촉매가 충전된 카트리지(10% Pd/C, 30mm 긴 카트리지)에 한 번 통과시켰다. 생성된 용액을 농축하여 화합물 4e(수율 93%)를 얻었으며, 생성된 무정형 분말은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.66(dt,  $J$  = 1.9, 1.0Hz, 1H), 7.27(dd,  $J$  = 1.8, 0.9Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 5.85(s, 2H), 2.62(d,  $J$  = 0.7Hz, 3H), 2.45(s, 3H), 2.40(d,  $J$  = 1.0Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  157.75, 152.12, 147.68, 137.21, 133.11, 132.19, 119.36, 118.49, 104.04, 25.91, 21.97, 19.08;  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 187.12, 실측치 187.05
- [0177] 실시예 4-6. tert-부틸(2-메틸퀴놀린-4-일)카르바메이트(tert-Butyl (2-methylquinolin-4-yl)carbamate, 화합물 5)
- [0178] tert-부탄올 중 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 3.379mmol) 및 di-tert-부틸 디카보네이트(di-tert-butyl dicarbonate, 5.69mmol)의 용액을 밤새 환류시켰다. 생성된 혼합물을 회전 증발기를 사용하여 농축하였다. 이후 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고 염수로 세척한 후  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 진공 하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트/헥세인 용리 시스템을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화

합물 5(수율 42%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69(s, 1H), 8.35 - 8.25(m, 1H), 7.90 - 7.84(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74 - 7.60(m, 1H), 7.53 - 7.39(m, 1H), 2.60(s, 3H), 1.54(s, 9H);  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 259.14, 실측치는 259.10

[0180] 실시예 4-7. tert-부틸 메틸(2-메틸퀴놀린-4-일)카르바메이트(tert-Butyl methyl(2-methylquinolin-4-yl)carbamate, 화합물 6)

[0181] THF 내 tert-부틸(2-메틸퀴놀린-4-일)카르바메이트(tert-butyl (2-methylquinolin-4-yl)carbamate, 1.16 mmol) 및 NaH(미네랄오일 중 60%, 1.5eq)의 용액에 아이오도메테인(iodomethane, 1.16 mmol)을 실온에서 첨가하고 5 시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 회전 증발기를 사용하여 건조시키고 에틸 아세테이트(50ml)에 부은 다음 염수(50ml x 2)로 세척하였으며,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 진공 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 n-헥세인 용리 시스템 중 60% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6(수율 61%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 - 7.97(m, 1H), 7.80 - 7.73(m, 1H), 7.73 - 7.62(m, 1H), 7.55 - 7.45(m, 1H), 7.14(s, 1H), 3.33(s, 3H), 2.75(s, 3H), 1.30(s, 9H);  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 273.16, 실측치 273.15

[0183] 실시예 4-8. N, 2-디메틸퀴놀린-4-아민 염(HCl)(N,2-Dimethylquinolin-4-amine salt, 화합물 4f)

[0184] 디옥산(Dioxane, 2mL) 중의 4N HCl을 디클로로메탄 중의 tert-부틸 메틸(2-메틸퀴놀린-4-일)카르바메이트(tert-butyl methyl(2-methylquinolin-4-yl)carbamate, 0.73 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하여 Boc 탈보호를 수행하였다. 생성된 혼합물을 회전 증발기를 사용하여 건조시키고, 생성된 잔류물을 고진공 조건에서 추가로 건조시켰다(수율 99%).  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  8.26(ddd, J = 8.6, 1.3, 0.6Hz, 1H), 7.89(ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3Hz, 1H), 7.80(ddd, J = 8.5, 1.3, 0.6Hz, 1H), 7.65(ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 3.18(s, 3H), 2.70(d, J = 0.5Hz, 3H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 173.11, 실측치 173.10

[0186] 실시예 5. 화합물 7a 내지 7o, 화합물 8a 내지 8o의 제조

[0187] 퀴놀린-4-아민(quinolin-4-amine) 모이어티(0.5 mmol)를 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  또는 DMF에 용해시킨 용액에 페닐이소시아네이트(phenylisocyanate, 0.9~1.1eq)를 실온에서 천천히 첨가하였다. 아민이 HCl 염 형태인 경우, 트리메틸아민(trimethylamine, 1.0 eq)을 첨가하여 용액을 중화시켰다. 5~12시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하여 순수한 흰색의 생성물을 얻었다. 출발 물질로부터 유래된 불순물이 존재하는 경우, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 추가로 정제하여 순수한 생성물을 얻었다.

[0189] 실시예 5-1. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(나프탈렌-1-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(naphthalen-1-yl)urea, 화합물 7a)

[0190] 본 화합물은 나프탈렌-1-아민(naphthalen-1-amine, 0.21 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.23 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 36% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.40(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.29(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.20(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.1Hz, 1H), 7.94(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.62 - 7.57(m, 1H), 7.57~7.53(m, 1H), 7.48(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.00(dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 3.93(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  152.82, 146.55, 134.09, 133.74, 130.19, 128.41, 126.02, 125.94, 125.84, 125.69, 124.38, 123.16, 121.61, 120.90, 117.71, 117.65, 112.03, 56.24;  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$

[M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 327.0895, 실측치 327.1895

[0192] 실시예 5-2. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(1H-인돌-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(1H-indol-4-yl)urea, 화합물 7b)

[0193] qhs 화합물은 1H-인돌-4-아민(1H-indol-4-amine, 0.12 mmol) 및 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 74% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.13(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.30(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.68(dd, J = 7.6, 1.0Hz, 1H), 7.30(dd, J = 3.2, 2.4Hz, 1H), 7.09 - 6.95(m, 4H), 6.66 - 6.63(m, 1H), 3.92(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.42, 146.47, 136.50, 131.30, 130.25, 124.36, 123.94, 121.49, 120.67, 119.10, 117.56, 111.95, 107.73, 106.07, 98.15, 56.16; C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 316.0847, 실측치 316.0846

[0195] 실시예 5-3. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(1H-인돌-6-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(1H-indol-6-yl)urea, 화합물 7c)

[0196] 본 화합물은 1H-인돌-6-아민(1H-indol-6-amine, 0.12 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 71% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.28(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.84 - 7.78(m, 1H), 7.42(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.23(dd, J = 3.1, 2.3Hz, 1H), 7.03(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.96(dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.84(dd, J = 8.4, 1.9Hz, 1H), 6.38 - 6.28(m, 1H), 3.89(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.39, 146.24, 136.22, 133.53, 130.36, 124.49, 124.36, 123.19, 120.46, 119.99, 117.18, 111.90, 111.67, 100.98, 100.88, 56.16; C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 316.0847, 실측치 316.0849

[0198] 실시예 5-4. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(1H-인돌-5-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(1H-indol-5-yl)urea, 화합물 7d)

[0199] 본 화합물은 1H-인돌-5-아민(1H-indol-5-amine, 0.12 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 76% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.27(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.71(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.33 - 7.27(m, 2H), 7.06(dd, J = 8.7, 2.1Hz, 1H), 7.01(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.95(dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.37~6.33(m, 1H), 3.88(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.65, 146.21, 132.32, 131.22, 130.51, 127.75, 125.85, 124.39, 120.35, 117.17, 114.43, 111.88, 111.36, 109.76, 100.93, 56.17; C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 316.0847, 실측치 316.0845

[0201] 실시예 5-5. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(퀴놀린-3-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(quinolin-3-yl)urea, 화합물 7e)

[0202] 본 화합물은 퀴놀린-3-아민(quinolin-3-amine, 0.14 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.15mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 98% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.88(s, 1H), 8.77(d, J = 2.6Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.59(dd, J = 2.6, 0.8Hz, 1H), 8.29(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.96 - 7.90(m, 2H), 7.64 - 7.52(m, 2H), 7.07(d, J = 8.7Hz,

1H), 7.02(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.92(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.41, 146.47, 143.91, 143.67, 133.31, 129.69, 128.54, 128.12, 127.45, 127.24, 127.06, 124.38, 121.23, 120.10, 117.52, 112.09, 56.24; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0851

[0204] 실시예 5-6. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(퀴놀린-7-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(quinolin-7-yl)urea, 화합물 7f)

[0205] 이 화합물은 퀴놀린-7-아민(0.12mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(0.14mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 91% 수율로 합성되었다; 1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80(s, 1H), 8.83(dd, J = 4.2, 1.8Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.30(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.28~8.23(m, 2H), 7.91(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.59(dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.2, 4.2Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.02(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.92(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.20, 150.89, 148.73, 146.47, 140.41, 135.54, 129.80, 128.69, 124.39, 123.75, 121.16, 119.72, 119.59, 117.52, 114.15, 112.06, 56.24; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0850

[0207] 실시예 5-7. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(이소퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(isoquinolin-4-yl)urea, 화합물 7g)

[0208] 본 화합물은 이소퀴놀린-4-아민(isoquinolin-4-amine, 0.12 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 98% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46(s, 1H), 9.06(d, J = 1.1Hz, 2H), 8.99(s, 1H), 8.28(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.24 - 8.20(m, 1H), 8.17 - 8.13(m, 1H), 7.91 - 7.85(m, 1H), 7.77 - 7.70(m, 1H), 7.08(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.02(dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 3.94(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.54, 147.09, 146.56, 134.91, 130.17, 129.91, 129.30, 128.27(2C), 127.91, 127.42, 124.37, 121.14, 120.83, 117.67, 112.08, 56.25; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0850

[0210] 실시예 5-8. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(quinolin-4-yl)urea, 화합물 7h)

[0211] 본 화합물은 퀴놀린-4-아민(quinolin-4-amine, 0.21 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.23 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 90% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.83(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.73(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.33(dd, J = 8.8, 1.3Hz, 1H), 8.29(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.24(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.4, 1.3Hz, 1H), 7.80 - 7.74(m, 1H), 7.70 - 7.62(m, 1H), 7.09(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.94(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 151.98, 150.79, 148.39, 146.73, 142.18, 129.60, 129.32, 129.20, 125.56, 124.27, 121.59, 121.21, 119.59, 117.95, 112.11, 108.25, 56.20; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0853

[0213] 실시예 5-9. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(퀴놀린-5-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(quinolin-5-yl)urea, 화합물 7i)

[0214] 본 화합물은 퀴놀린-5-아민(quinolin-5-amine, 0.12 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 95% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52(s, 1H), 8.93(dd, J = 4.1, 1.6Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 8.64 - 8.60(m,

1H), 8.28(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.10(dd, J = 6.9, 1.9Hz, 1H), 7.78 -7.70(m, 2H), 7.62(dd, J = 8.6, 4.1Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.01(dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 3.94(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.68, 150.34, 148.14, 146.55, 134.52, 130.39, 129.99, 129.46, 124.39, 123.96, 121.09, 121.08, 120.75, 117.65, 117.55, 112.08, 56.27; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0853

[0216] 실시예 5-10. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(이소퀴놀린-5-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea, 화합물 7j)

[0217] 본 화합물은 이소퀴놀린-5-아민(isoquinolin-5-amine, 0.12 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 99% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51(s, 1H), 9.31(d, J = 0.9Hz, 1H), 8.99(s, 1H), 8.59(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 1.1Hz, 1H), 8.29(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.09~8.05(m, 1H), 7.85 - 7.80(m, 1H), 7.66(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.02(dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 3.94(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.72, 152.56, 146.58, 142.63, 133.56, 129.91, 128.70, 127.95, 127.50, 124.36, 122.20, 121.11, 120.44, 117.70, 114.54, 112.08, 56.25; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0849

[0219] 실시예 5-11. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(이소퀴놀린-8-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(isoquinolin-8-yl)urea, 화합물 7k)

[0220] 본 화합물은 퀴놀린-5-아민(quinolin-5-amine, 0.21 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.23 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 92% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.76(s, 1H), 9.63(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.54(d, J = 5.6Hz, 1H), 8.29(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.20(dd, J = 7.7, 1.1Hz, 1H), 7.82(dd, J = 5.7, 1.0Hz, 1H), 7.74(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.68 - 7.62(m, 1H), 7.08(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.02(dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 3.94(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.51, 146.85, 146.60, 142.88, 136.01, 135.23, 130.84, 129.88, 124.35, 121.17, 121.14, 120.72, 120.53, 117.87, 117.70, 112.09, 56.26; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0846

[0222] 실시예 5-12. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(퀴놀린-8-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(quinolin-8-yl)urea, 화합물 7l)

[0223] 본 화합물은 퀴놀린-8-아민(quinolin-8-amine, 0.12 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 92% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.94(dd, J = 4.2, 1.7Hz, 1H), 8.57(dd, J = 6.1, 3.0Hz, 1H), 8.39(dd, J = 8.3, 1.7Hz, 1H), 8.28(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.63(dd, J = 8.3, 4.2Hz, 1H), 7.59 - 7.52(m, 2H), 7.05(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.01(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.90(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.73, 148.28, 147.22, 138.28, 136.52, 136.09, 130.17, 128.01, 127.12, 124.18, 121.93, 121.22, 120.20, 118.54, 115.43, 112.16, 56.08; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 328.0847, 실측치 328.0853

- [0225] 실시예 5-13. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2-클로로퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-chloroquinolin-4-yl)urea, 화합물 7m)
- [0226] 이 화합물은 2-클로로퀴놀린-4-아민(0.17mmol), 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(0.15mmol), NaHMDS(1.0mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 31% 수율로 합성하였고, NaHMDS(THF 용액 중 1.0M, 0.34mmol) 및 여과된 고체를 메탄올을 사용하여 세척하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.00(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.35(dd,  $J$  = 8.6, 1.3Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.28(d,  $J$  = 2.3Hz, 1H), 7.94 - 7.88(m, 1H), 7.88 - 7.79(m, 1H), 7.71(t,  $J$  = 7.7Hz, 1H), 7.11(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 7.07(dd,  $J$  = 8.7, 2.3Hz, 1H), 3.95(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  151.97, 150.66, 147.57, 146.89, 130.76, 129.07, 128.68, 126.25, 124.35, 121.98, 121.62, 118.62, 118.14, 112.26, 107.63, 99.17, 56.31;  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 362.0428, 실측치 362.0459
- [0228] 실시예 5-14. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(3-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(3-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 7n)
- [0229] 본 화합물은 3-메틸퀴놀린-4-아민(3-methylquinolin-4-amine, 0.19 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.21 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 45% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.42(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.20(d,  $J$  = 2.6Hz, 1H), 8.05~7.96(m, 2H), 7.76 - 7.66(m, 1H), 7.66 - 7.55(m, 1H), 7.07(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.00(dd,  $J$  = 8.7, 2.6Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.39(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  153.24, 152.09, 147.28, 146.35, 139.32, 130.06, 129.07, 128.49, 126.45, 126.27, 124.87, 124.33, 122.95, 120.97, 117.27, 112.03, 56.23, 15.78;  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 342.1004, 실측치 342.1009
- [0231] 실시예 5-15. 3-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1-메틸-1-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(3-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-1-methyl-1-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 7o)
- [0232] 본 화합물은 N, 2-디메틸퀴놀린-4-아민염(HCl)(N, 2-dimethylquinolin-4-amine salt (HCl), 0.24 mmol), TEA(0.24mmol), 4-클로로-2-이소시아나토-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.24 mmol)과 트리메틸아민(trimethylamine, 0.26mmol)를 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 35% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25(d,  $J$  = 2.6Hz, 1H), 8.15 - 8.10(m, 1H), 7.93 - 7.87(m, 1H), 7.80 - 7.72(m, 1H), 7.59 - 7.53(m, 1H), 7.33(s, 1H), 6.85(dd,  $J$  = 8.7, 2.6Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.55(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 3.47(s, 3H), 3.36(s, 3H), 2.81(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.20, 153.61, 149.92, 147.50, 146.12, 130.53, 129.47, 129.28, 127.01, 126.29, 123.49, 122.61, 121.82, 120.78, 118.72, 110.57, 55.77, 37.24, 25.42;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 356.1160, 실측치 356.1162
- [0234] 실시예 5-16. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2,5-디메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2,5-dimethylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8a)
- [0235] 본 화합물은 2,5-디메틸퀴놀린-4-아민(2,5-dimethylquinolin-4-amine, 0.29 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.29 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 32% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.11(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.24(d,  $J$  = 2.5Hz, 1H), 7.82 - 7.71(m, 1H), 7.54(dd,  $J$  = 8.4, 7.0Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.32 - 7.24(m, 1H), 7.07(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.02(dd,  $J$  = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

157.91, 152.49, 150.11, 146.59, 142.69, 133.50, 129.85, 128.71, 128.52, 127.46, 124.32, 121.88, 121.28, 117.93, 117.86, 112.10, 56.23, 24.49, 23.08;  $C_{19}H_{19}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 356.1160, 실측치 356.1160

[0237] 실시예 5-17. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2,6-디메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2,6-dimethylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8b)

[0238] 본 화합물은 2,6-디메틸퀴놀린-4-아민(2,6-dimethylquinolin-4-amine, 0.17mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이토-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.19mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 81% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.64(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.30(d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.79(d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.55(dd,  $J$  = 8.6, 1.8Hz, 1H), 7.09(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.05(dd,  $J$  = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.55(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.95, 152.15, 146.83, 146.69, 141.61, 134.29, 131.24, 129.45, 128.83, 124.34, 121.62, 119.72, 118.18, 118.12, 112.20, 108.91, 56.26, 25.22, 21.44;  $C_{19}H_{19}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 356.1160, 실측치 356.1163

[0240] 실시예 5-18. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2,7-디메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2,7-dimethylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8c)

[0241] 본 화합물은 2,7-디메틸퀴놀린-4-아민(2,7-dimethylquinolin-4-amine, 0.29 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이토-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.29 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 58% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.42(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.40(d,  $J$  = 2.6Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.09(d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.28(dd,  $J$  = 8.7, 1.8Hz, 1H), 6.95(dd,  $J$  = 8.7, 2.6Hz, 1H), 6.84(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.54(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.74, 152.63, 148.75, 146.80, 142.60, 139.05, 129.75, 128.39, 126.46, 126.04, 121.69, 120.68, 119.21, 116.72, 111.29, 108.74, 57.50, 25.76, 21.54;  $C_{19}H_{19}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 356.1160, 실측치 356.1162

[0243] 실시예 5-19. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2,8-디메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2,8-dimethylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8d)

[0244] 본 화합물은 2,8-디메틸퀴놀린-4-아민(2,8-dimethylquinolin-4-amine, 0.29 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이토-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.32 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 34% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.30(d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.13 - 8.06(m, 1H), 7.61 - 7.56(m, 1H), 7.46(dd,  $J$  = 8.5, 6.9Hz, 1H), 7.09(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 7.05(dd,  $J$  = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.62(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.74, 152.14, 146.96, 146.79, 142.45, 136.27, 129.50, 129.33, 124.36, 124.25, 121.55, 118.89, 118.03, 117.98, 112.14, 108.57, 56.26, 25.77, 18.28;  $C_{19}H_{19}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 356.1160, 실측치 356.1171

[0246] 실시예 5-20. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(7-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(7-fluoro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8e)

[0247] 본 화합물은 7-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-fluoro-2-methylquinolin-4-amine, 0.25 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.25 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 31% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.33(dd, J = 9.3, 6.0Hz, 1H), 8.30(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.60(dd, J = 10.6, 2.7Hz, 1H), 7.58 - 7.50(m, 1H), 7.09(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162.33(d, JC-F = 246.7Hz), 160.68, 151.99, 149.38(d, JC-F = 12.5Hz), 146.78, 142.60, 129.36, 124.36, 123.95(d, JC-F = 10.2Hz), 121.68, 117.97, 115.39, 114.57(d, JC-F = 24.9Hz), 112.29(d, JC-F = 20.2Hz), 112.19, 108.14(d, JC-F = 2.0Hz), 56.29, 25.33;  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 360.0910, 실측치 360.0912

[0249] 실시예 5-21. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(8-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(8-fluoro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8f)

[0250] 본 화합물은 8-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-아민(8-fluoro-2-methylquinolin-4-amine, 0.17 mmol), 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.19 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 41% 수율로 합성되었고, NaHMDS(THF 용액 중 1.0M, 0.17mmol) 및 여과된 고체를 메탄올을 사용하여 세척하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.30(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.12 - 8.04(m, 1H), 7.59 - 7.51(m, 2H), 7.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.06(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.63(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.57, 157.34(d, JC-F = 252.5Hz), 152.01, 146.81, 142.43(d, JC-F = 3.5Hz), 138.15(d, JC-F = 11.8), 129.33, 124.42(d, JC-F = 8.4Hz), 124.35, 121.72, 120.11(d, JC-F = 2.9Hz), 118.03, 117.08(d, JC-F = 4.5Hz), 113.60(d, JC-F = 18.9Hz), 112.20, 109.34, 56.29, 25.50;  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 360.0910, 실측치 360.0911

[0252] 실시예 5-22. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8g)

[0253] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.16 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.17 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 51% 수율로 합성되었다;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.29(dd, J = 5.7, 3.3Hz, 2H), 8.19(s, 1H), 7.91(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.65(dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.06(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.76, 151.96, 148.71, 146.79, 142.52, 133.94, 129.32, 127.51, 125.24, 124.36, 123.36, 121.73, 117.97, 116.91, 112.22, 108.84, 56.31, 25.38;  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 376.0614, 실측치 376.0620

[0255] 실시예 5-23. 1-(6-브로모-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)우레아(1-(6-Bromo-2-methylquinolin-4-yl)-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)urea, 화합물 8h)

[0256] 본 화합물은 6-브로모-2-메틸퀴놀린-4-아민(6-bromo-2-methylquinolin-4-amine, 0.13 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 85% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.49(t, J = 1.3Hz, 1H), 8.29(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.83(d, J = 1.6Hz, 2H), 7.10(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.06(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.88, 151.94, 146.86,

146.80, 141.61, 132.29, 131.23, 129.28, 124.35, 123.24, 121.74, 119.58, 118. 14, 118.04, 118.01, 112.20, 109.30, 56.29, 25.35;  $C_{18}H_{16}BrClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 420.0109, 실측치 420.0112

[0258] 실시예 5-24. 1-(7-브로모-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)우레아(1-(7-Bromo-2-methylquinolin-4-yl)-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)urea, 화합물 8i)

[0259] 본 화합물은 7-브로모-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-bromo-2-methylquinolin-4-amine, 0.42 mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.42 mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 40% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.29(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.21(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.76(dd, J = 9.0, 2.1Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.06(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.88, 152.18, 149.16, 147.00, 142.82, 130.94, 129.54, 127.96, 124.57, 123.59, 122.84, 121.93, 118. 18, 117.38, 112.42, 109.12, 56.51, 25.58;  $C_{18}H_{16}BrClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 420.0109, 실측치 420.0107

[0261] 실시예 5-25. 1-(8-브로모-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)우레아(1-(8-Bromo-2-methylquinolin-4-yl)-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)urea, 화합물 8j)

[0262] 본 화합물은 8-브로모-2-메틸퀴놀린-4-아민(8-bromo-2-methylquinolin-4-amine, 0.13mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.14mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 4% 수율로 합성되었다. 여과된 고체는 메탄올을 사용하여 세척하였다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.31 - 8.27(m, 2H), 8.25(s, 1H), 8.12(dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 8.5, 7.5Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.06(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.65(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.26, 151.97, 146.83, 144.67, 142.86, 133.08, 129.31, 125.30, 124.40, 124.35, 121.75, 121.28, 119. 68, 118.04, 112.24, 109.42, 56.30, 25.67;  $C_{18}H_{16}BrClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 420.0109, 실측치 420.0105

[0264] 실시예 5-26. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8k)

[0265] 본 화합물은 7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-methoxy-2-methylquinolin-4-amine, 0.27mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 53% 수율로 합성되었다;  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.66(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.29(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.15(d, J = 9.2Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.29(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.23(dd, J = 9.2, 2.7Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.90(s, 3H), 2.56(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.95, 159.33, 152.06, 150.04, 146.76, 142.31, 129.48, 124.34, 122.37, 121.57, 117.95, 116.80, 112. 77, 112.19, 107.79, 106.93, 56.29, 55.37, 25.28;  $C_{19}H_{19}ClN_3O_3$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 372.1109, 실측치 372.1110

[0267] 실시예 5-27. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(8-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(8-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8l)

[0268] 본 화합물은 8-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-아민(8-methoxy-2-methylquinolin-4-amine, 0.16mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.18mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 47% 수율로 합성되었다;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.64(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.29(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.78(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.48(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.17(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 3.94(d, J = 1.9Hz, 6H), 2.59(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.29, 155.19, 152.12, 151.31, 146.81, 139.95, 129.48, 124.83, 124.33, 122.52, 121.58, 118.03, 112.45, 112.19, 109.20, 108.36, 56.26, 25.22, 21.44;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 372.1109, 실측치 372.1111

[0270] 실시예 5-28. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(6,8-디플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(6,8-difluoro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8m)

[0271] 본 화합물은 6,8-디플루오로-2-메틸퀴놀린-4-아민(6,8-difluoro-2-methylquinolin-4-amine, 0.15mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.17mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 15% 수율로 합성되었다. 여과된 고체는 메탄올로 세척하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.61(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.29(d, J = 2.5Hz, 2H), 7.97 - 7.89(m, 1H), 7.75 - 7.67(m, 1H), 7.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.07(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 2.62(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.14(d, JC-F = 10.2Hz), 159.07, 156.64(t, JC-F = 13.7Hz), 151.85, 146.77, 142.21(t, JC-F = 4.4), 135.65(dd, JC-F = 11.6, 1.3Hz), 129.21, 124.36, 121.78, 119.62(dd, JC-F = 10.5, 3.9Hz), 117.96, 112.21, 109.95, 105.04(dd, JC-F = 29.6, 23.4Hz), 101.44(dd, JC-F = 23.5, 4.8Hz), 56.31, 25.35;  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 378.0815, 실측치 378.0817

[0273] 실시예 5-29. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(6,8-디클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(6,8-dichloro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8n)

[0274] 본 화합물은 6,8-디클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(6,8-dichloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.13 mmol), 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.15 mmol) 및 NaHMDs(THF 용액 중 1.0M, 0.13mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 11% 수율로 합성하였고, 여과된 고체를 메탄올을 사용하여 세척하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.73(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.34(d, J = 2.2Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.28(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.04(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.07(dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 2.65(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.56, 151.76, 146.75, 142.73, 142.29, 133.94, 129.37, 129.15, 128.72, 124.34, 121.77, 119.88, 119.67, 118.01, 112.13, 109.97, 56.27, 25.61;  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 410.0224, 실측치 410.0224

[0276] 실시예 5-30. 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2,6,8-트리메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2,6,8-trimethylquinolin-4-yl)urea, 화합물 8o)

[0277] 본 화합물은 2,6,8-트리메틸퀴놀린-4-아민(2,6,8-trimethylquinolin-4-amine, 0.24mmol)과 4-클로로-2-이소시아네이트-1-메톡시벤젠(4-chloro-2-isocyanato-1-methoxybenzene, 0.24mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 51% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  9.05(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.46(dd, J = 2.4, 0.5Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.67(dd, J = 1.9, 1.0Hz, 1H), 7.42 - 7.37(m, 1H), 7.07 - 6.97(m, 2H), 3.93(s, 3H), 2.69(t, J = 0.8Hz, 3H), 2.65(s, 3H), 2.50 - 2.41(m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.67, 152.21, 146.86, 145.60, 141.83, 136.03, 133.65, 131.49, 129.51, 124.34, 121.60, 118.15, 118.07,

117.58, 112.21, 108.96, 56.26, 25.64, 21.45, 18.19;  $C_{20}H_{21}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 370.1317, 실측치 370.1320

[0279] 실시예 6. 화합물 9a 내지 9g, 화합물 10a 내지 10m, 화합물 11a 내지 11c, 화합물 12a 내지 12c, 화합물 13 내지 17의 제조

[0280] 무수 DMF(3 ml)에 용해된 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.5 mmol) 및 1,1'-카르보닐다이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 1.05eq) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 아닐린(1.05eq)을 용액에 천천히 첨가하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 얻었다.

[0282] 실시예 6-1. 1-(3-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아 화합물(1-(3-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 9a)

[0283] 본 화합물은 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.63mmol), 1,1'-카르보닐다이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.70mmol), 3-클로로-2-메톡시아닐린(3-chloro-2-methoxyaniline, 0.70mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 70%의 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.73(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.29 - 8.20(m, 2H), 8.17(s, 1H), 7.90(dd,  $J$  = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.73(ddd,  $J$  = 8.4, 6.8, 1.3Hz, 1H), 7.61(ddd,  $J$  = 8.3, 6.8, 1.3Hz, 1H), 7.15(d,  $J$  = 1.5Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.87(s, 3H), 2.61(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.05, 152.09, 148.10, 144.61, 142.24, 134.29, 129.28, 129.00, 126.43, 125.32, 124.83, 123.16, 121.03, 118.27, 118.23, 108.68, 60.71, 25.39;  $C_{18}H_{17}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 342.1004, 실측치 342.1015

[0285] 실시예 6-2. 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 9b)

[0286] 본 화합물은 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.63mmol), 1,1'-카르보닐다이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.70mmol) 및 4-클로로-2-메톡시아닐린(4-chloro-2-methoxyaniline, 0.70mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 44%의 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.67(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.26(dd,  $J$  = 8.5, 1.4Hz, 1H), 8.20(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.88(dd,  $J$  = 8.4, 1.3Hz, 1H), 7.74 - 7.67(m, 1H), 7.62 - 7.54(m, 1H), 7.15(d,  $J$  = 2.3Hz, 1H), 7.01(dd,  $J$  = 8.7, 2.3Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.01, 152.08, 148.89, 148.10, 142.37, 129.21, 128.97, 127.21, 126.15, 124.74, 121.04, 120.22, 119.64, 118.18, 111.41, 108.44, 56.39, 25.38;  $C_{18}H_{17}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 342.1004, 실측치 342.1012

[0288] 실시예 6-3. 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(4-Bromo-2-methoxyphenyl)-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 9c)

[0289] 본 화합물은 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.63mmol), 1,1'-카르보닐다이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.70mmol) 및 4-브로모-2-메톡시아닐린(4-bromo-2-methoxyaniline, 0.70mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 71%의 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.67(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.26(dd,  $J$  = 8.6, 1.4Hz, 1H), 8.18 - 8.13(m, 2H), 7.88(dd,  $J$  = 8.4, 1.3Hz, 1H), 7.77 - 7.66(m, 1H), 7.63 - 7.53(m, 1H), 7.25(d,  $J$  = 2.2Hz, 1H), 7.13(dd,  $J$  = 8.7, 2.2Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.01, 152.05, 148.97, 148.09, 142.35, 129.20, 128.97, 127.67, 124.73,

123.23, 121.04, 120.05, 118.18, 114.06, 113.88, 108.44, 56.40, 25.38;  $C_{18}H_{17}BrN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 386.0499, 실측치 386.0509

[0291] **실시예 6-4. 1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-3-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 9d)**

[0292] 본 화합물은 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.63mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.66mmol), 5-플루오로-2-메톡시아닐린(5-fluoro-2-methoxyaniline, 0.66mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 10% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.74(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.31 - 8.22(m, 1H), 8.17(s, 1H), 8.09(dd,  $J$  = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.85(m, 1H), 7.75 - 7.67(m, 1H), 7.62 - 7.54(m, 1H), 7.07(dd,  $J$  = 9.0, 5.2Hz, 1H), 6.87 - 6.77(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.05, 156.18(d,  $J_{C-F}$  = 233.5Hz), 152.11, 148.10, 144.31(d,  $J_{C-F}$  = 2.1Hz), 142.26, 129.36(d,  $J_{C-F}$  = 12.3 Hz), 129.24, 128.98, 124.77, 121.08, 118.22, 111.57 (D,  $J_{C-F}$  = 9.6 Hz), 108.59, 107.54 (D,  $J_{C-F}$  = 23.1 Hz), 105.72 (D,  $J_{C-F}$  = 29.9 Hz), 56.47, 25.38;  $C_{18}H_{17}FN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 326.1299, 실측치 326.1303

[0294] **실시예 6-5. 1-(5-브로모-2-메톡시페닐)-3-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Bromo-2-methoxyphenyl)-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 9e)**

[0295] 본 화합물은 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole) 및 5-브로모-2-메톡시아닐린(5-bromo-2-methoxyaniline)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 74% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.74(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.43(d,  $J$  = 2.5Hz, 1H), 8.26(dd,  $J$  = 8.7, 1.4Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.88(dd,  $J$  = 8.5, 1.3Hz, 1H), 7.76 - 7.68(m, 1H), 7.63 - 7.54(m, 1H), 7.18(dd,  $J$  = 8.7, 2.5Hz, 1H), 7.04(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.06, 152.10, 148.10, 147.23, 142.23, 129.76, 129.22, 128.98, 124.76, 124.60, 121.05, 120.76, 118.21, 112.75, 112.10, 108.60, 56.23, 25.35;  $C_{18}H_{17}BrN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 386.0499, 실측치 386.0502

[0297] **실시예 6-6. 1-(2-클로로-5-메톡시페닐)-3-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 9f)**

[0298] 본 화합물은 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.63mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.66mmol), 2-클로로-5-메톡시아닐린(2-chloro-5-methoxyaniline, 0.66mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 39% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.82(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.25(d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.91 - 7.86(m, 2H), 7.76 - 7.68(m, 1H), 7.59(t,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.40(d,  $J$  = 8.9Hz, 1H), 6.69(dd,  $J$  = 8.9, 3.0Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.06, 158.42, 152.03, 148.11, 142.13, 136.24, 129.70, 129.29, 129.00, 124.86, 121.05, 118.33, 113.56, 109.65, 109.00, 107.24, 55.45, 25.37;  $C_{18}H_{17}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 342.1004, 실측치 342.1012

[0300] **실시예 6-7. 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-(2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-3-(2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 9g)**

[0301] 본 화합물은 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.32mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.33mmol), 3-클로로-4-메톡시아닐린(3-chloro-4-methoxyaniline, 0.33mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 40% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.52(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.17(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.87(dd, J = 8.5, 1.3Hz, 1H), 7.77(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.74 - 7.65(m, 1H), 7.61 - 7.52(m, 1H), 7.33(dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 7.13(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.06, 152.13, 150.14, 148.07, 142.26, 132.68, 129.24, 129.04, 124.89, 120.94, 120.57, 120.28, 118.48, 118.05, 113.24, 108.25, 56.23, 25.36;  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 342.1004, 실측치 342.1009

[0303] 실시예 6-8. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2-메톡시페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2-methoxyphenyl)urea, 화합물 10a)

[0304] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol), 2-메톡시아닐린(2-methoxyaniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.70(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.31(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.18(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.91(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.65(dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H), 7.08(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.05 - 6.99(m, 1H), 6.97 - 6.89(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  161.18, 152.49, 149.21, 148.57, 143.29, 134.34, 128.42, 127.95, 125.60, 123.87, 123.15, 121.06, 119.36, 117.37, 111.41, 109.05, 56.34, 25.87;  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 342.1004, 실측치 324.1005

[0306] 실시예 6-9. 1-(3-클로로-2-메톡시페닐)-3-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(3-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 10b)

[0307] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol), 3-클로로-2-메톡시아닐린(3-chloro-2-methoxyaniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 18% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.78(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.27(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.23(t, J = 4.9Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.68(dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.14(dd, J = 4.9, 0.7Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.74, 151.94, 148.71, 144.59, 142.53, 134.18, 133.96, 127.53, 126.43, 125.33, 125.28, 123.32, 123.24, 118.21, 116.94, 108.92, 60.72, 25.39;  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 376.0614, 실측치 376.0616

[0309] 실시예 6-10. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)urea, 화합물 10c)

[0310] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27 mmol), 4-플루오로-2-메톡시아닐린(4-fluoro-2-methoxyaniline, 0.27 mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 23% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.28(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.12(dd, J = 9.0, 6.3Hz, 1H), 7.91(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.65(dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.02(dd, J = 10.7, 2.8Hz, 1H), 6.85 - 6.69(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.59(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.70, 157.98(d, JC-F = 239.0Hz), 152.07, 149.43(d, JC-F = 10.1Hz), 148.72, 142.78, 133.88, 127.49, 125.15, 124.27 (d, JC-F = 2.9Hz), 123.32, 119.75(d, JC-F =

9.4Hz), 116.87, 108.55, 106.09(d, JC-F = 21.6Hz), 99.61(d, JC-F = 27.2 Hz), 56.37, 25.39; C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 360.0910, 실측치 360.0912

[0312] 실시예 6-11. 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-3-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 10d)

[0313] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol) 및 4-클로로-2-메톡시아닐린(4-chloro-2-methoxyaniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법을 통해 19% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.28(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.19(d, J = 9.1Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.65(dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.15(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.00(dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 2.59(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.70, 151.93, 148.86, 148.71, 142.65, 133.90, 127.48, 127.10, 126.24, 125.17, 123.33, 120.23, 119. 58, 116.89, 111.41, 108.67, 56.40, 25.38; C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 376.0614, 실측치 376.0615

[0315] 실시예 6-12. 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(4-Bromo-2-methoxyphenyl)-3-(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 10e)

[0316] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol), 4-브로모-2-메톡시아닐린(4-bromo-2-methoxyaniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 14% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.27(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.15(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.90(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.64(dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.25(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.13(dd, J = 8.7, 2.2Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 2.59(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.68, 151.88, 148.93, 148.70, 142.62, 133.88, 127.56, 127.48, 125.15, 123.32, 123.24, 119.99, 116. 87, 114.05, 113.97, 108.66, 56.41, 25.38; C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 420.0109, 실측치 420.0109

[0318] 실시예 6-13. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2-methoxy-4-methylphenyl)urea, 화합물 10f)

[0319] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol), 2-메톡시-4-메틸아닐린(2-methoxy-4-methylanilin, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 9% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 9.65(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.29(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.02(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.90(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.64(dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H), 6.90(d, J = 1.8Hz, 1H), 6.78 - 6.69(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.59(s, 3H), 2.29(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.70, 151.99, 148.73, 148.07, 142.90, 133.84, 131.96, 127.47, 125.32, 125.09, 123.38, 120.81, 118. 88, 116.87, 111.70, 108.46, 55.79, 25.39, 20.85; C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 356.1160, 실측치 356.1162

[0321] 실시예 6-14. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2,4-디메톡시페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)urea, 화합물 10g)

[0322] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디

이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol) 및 2,4-디메톡시아닐린(2,4-dimethoxyaniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 10% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.58(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.28(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.99(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.90(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.64(dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H), 6.67(d, J = 2.7Hz, 1H), 6.52(dd, J = 8.9, 2.7Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.58(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.68, 155.47, 152.05, 149.56, 148.73, 142.95, 133.83, 127.47, 125.08, 123.32, 121.08, 120.17, 116.82, 108.33, 104.20, 98.87, 55.92, 55.31, 25.39;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 372.1109, 실측치 372.1111

[0324] 실시예 6-15. 1-(5-브로모-2-메톡시페닐)-3-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-Bromo-2-methoxyphenyl)-3-(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 10h)

[0325] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.29mmol), 5-브로모-2-메톡시아닐린(5-bromo-2-methoxyaniline, 0.29mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 34% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.42(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.29(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.92(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.65(dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.19(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 7.04(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.76, 151.99, 148.72, 147.22, 133.92, 129.66, 127.49, 125.22, 124.69, 123.38, 120.71, 118.58, 116.93, 112.79, 112.09, 108.85, 56.26, 25.36;  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrClN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 420.0109, 실측치 420.0109

[0327] 실시예 6-16. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2-메톡시-5-메틸페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)urea, 화합물 10i)

[0328] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol), 2-메톡시-5-메틸아닐린(2-methoxy-5-methylaniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 52% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.70(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.30(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.04(dd, J = 2.2, 0.7Hz, 1H), 7.91(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.64(dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H), 6.95(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.85 - 6.78(m, 1H), 3.89(s, 3H), 2.59(s, 3H), 2.26(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.71, 151.99, 148.73, 146.04, 142.85, 133.85, 129.30, 127.69, 127.47, 125.11, 123.41, 122.76, 119.56, 116.90, 110.77, 108.56, 55.94, 25.37, 20.71;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 356.1160, 실측치 356.1162

[0330] 실시예 6-17. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl)urea, 화합물 10j)

[0331] 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol) 및 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(2-methoxy-5-(trifluoromethyl)aniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 70% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.79(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.60(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.28(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.91(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.65(dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.6Hz, 1H), 4.02(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.80, 152.11, 150.53, 148.71, 142.49, 133.93, 128.71, 127.50, 124.29(q, JC-F = 271.2Hz), 125.24, 123.35, 121.11(q, JC-F = 32.0Hz), 119.65(q, JC-F = 2.8Hz), 116.94, 114.69(q, JC-F = 2.5Hz), 111.10, 108.90, 48.46, 30.67;  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$

$[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 410.0878, 실측치 410.0880

[0333] 실시예 6-18. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(5-시아노-2-메톡시페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(5-cyano-2-methoxyphenyl)urea, 화합물 10k)

[0334] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol), 3-아미노-4-메톡시벤조니트릴(3-amino-4-methoxybenzonitrile, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 25% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.56(d,  $J$  = 2.1Hz, 1H), 8.28(d,  $J$  = 9.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92(d,  $J$  = 2.2Hz, 1H), 7.66(dd,  $J$  = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.54(dd,  $J$  = 8.5, 2.1Hz, 1H), 7.26(d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.74, 152.06, 151.44, 148.70, 142.45, 133.94, 128.94, 127.50, 127.50, 125.26, 123.30, 120.97, 119.25, 116.94, 111.84, 108.91, 102.80, 56.55, 25.35;  $C_{19}H_{16}ClN_4O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 367.0956, 실측치 367.0957

[0336] 실시예 6-19. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2,5-디메톡시페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)urea, 화합물 10l)

[0337] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol) 및 2,5-디메톡시아닐린(2,5-dimethoxyaniline, 0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 18% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.74(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.31(d,  $J$  = 9.1Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.91(t,  $J$  = 2.9Hz, 2H), 7.65(dd,  $J$  = 9.0, 2.3Hz, 1H), 6.98(d,  $J$  = 8.9Hz, 1H), 6.57(dd,  $J$  = 8.9, 3.0Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.73, 153.29, 151.96, 148.72, 142.72, 142.23, 133.88, 128.82, 127.47, 125.14, 123.42, 116.92, 111.63, 108.67, 106.42, 105.52, 56.41, 55.33, 25.39;  $C_{19}H_{19}ClN_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 372.1109, 실측치 372.1111

[0339] 실시예 6-20. 1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2-클로로-6-메톡시페닐)우레아(1-(7-Chloro-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2-chloro-6-methoxyphenyl)urea, 화합물 10m)

[0340] 본 화합물은 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.26mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole, 0.27mmol), 2-클로로-6-메톡시아닐린(0.27mmol)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 27% 수율로 합성되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.21(d,  $J$  = 9.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.91(d,  $J$  = 2.2Hz, 1H), 7.66(dd,  $J$  = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.29(t,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 7.13(dd,  $J$  = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.09(dd,  $J$  = 8.4, 1.3Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 2.56(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.76, 156.27, 152.11, 148.70, 142.82, 133.90, 132.42, 128.04, 127.56, 125.31, 123.69, 122.99, 121.09, 116.64, 110.66, 108.19, 56.13, 25.38;  $C_{18}H_{16}Cl_2N_3O_2$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 376.0614, 실측치 376.0613

[0342] 실시예 6-21. 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-N-(2-메틸퀴놀린-4-일)아세트아미드(2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-N-(2-methylquinolin-4-yl)acetamide, 화합물 11a)

[0343] DMF(10mL) 중의 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)아세트산(2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)acetic acid, 150mg, 0.75mmol)의 용액에 HATU(285mg, 0.75mmol)를 첨가하고 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물에 2-메틸퀴놀린-4-아민(2-methylquinolin-4-amine, 0.625mmol)과 트리에틸아민(trimethylamine, 1.88mmol)을 첨

가하고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 진공 건조 후, 생성된 유기 물질을 디클로로메탄과 물로 추출하였다. 합해진 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 여과한 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 50% 에틸 아세테이트/헥세인 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 11a(수율 19%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.01(dt,  $J$  = 8.5, 1.0Hz, 1H), 7.72 - 7.61(m, 1H), 7.46(dd,  $J$  = 3.7, 0.9Hz, 2H), 7.37(d,  $J$  = 2.6Hz, 1H), 6.95(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 4.02(s, 3H), 3.83(s, 2H), 2.70(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.16, 160.25, 155.26, 148.43, 140.25, 131.24, 129.86, 129.24, 129.07, 126.66, 125.45, 124.49, 118.36, 118.29, 112.33, 111.13, 56.32, 40.33, 25.79;  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 341.0979, 실측치 341.1053

[0345] 실시예 6-22. 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-N-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)아세트아미드(2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-N-(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)acetamide, 화합물 11b)

[0346] 본 화합물은 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)아세트산(2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)acetic acid, 0.62 mmol) 및 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-2-methylquinolin-4-amine, 0.51 mmol)을 사용하여 상기 실시예 6-21의 방법에 따라 61% 수율로 합성되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  8.09(s, 1H), 7.94(d,  $J$  = 2.1Hz, 1H), 7.84(d,  $J$  = 9.0Hz, 1H), 7.51 - 7.43(m, 1H), 7.33 - 7.24(m, 2H), 6.92(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.86(s, 2H), 2.67(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  171.06, 161.68, 156.20, 148.87, 142.03, 136.07, 131.42, 129.05, 127.57, 126.82, 126.32, 125.09, 122.11, 118.07, 113.00, 112.48, 56.36, 39.38, 25.18;  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 375.0589, 실측치 375.0665

[0348] 실시예 6-23. 7-클로로-4-(2-(5-클로로-2-메톡시페닐)아세트아미도)-1,2-디메틸퀴놀린-1-이움(7-chloro-4-(2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)acetamido)-1,2-dimethylquinolin-1-ium, 화합물 11c)

[0349] ACN(6.5mL) 및 DMF(1mL) 중의 화합물 11b(0.09mmol)의 용액에 MeI(5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐된 플라스크에서 80°C에서 7일 동안 교반하였다. 회전 증발시켜 용매를 제거한 후, 생성된 잔류물을 semi-Prep HPLC(50% ACN/물)로 정제하여 화합물 11c(수율 54%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.63(d,  $J$  = 1.7Hz, 1H), 7.43(d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.25(d,  $J$  = 2.6Hz, 1H), 7.17(dd,  $J$  = 8.7, 2.5Hz, 1H), 6.78(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 4.00(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.79(s, 3H), 2.60(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.54, 156.68, 156.42, 153.27, 141.18, 139.75, 131.11, 128.66, 127.55, 126.81, 126.13, 125.16, 121.67, 115.55, 111.58, 110.00, 55.88, 40.88, 36.18, 22.90;  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$   $[\text{M}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI,  $m/z$ )는 389.0818, 실측치 389.0819

[0351] 실시예 6-24. N-(5-클로로-2-메톡시페네틸)-2-메틸퀴놀린-4-아민(N-(5-chloro-2-methoxyphenethyl)-2-methylquinolin-4-amine, 화합물 12a)

[0352] THF(7 mL) 중 화합물 11a(0.26 mmol)의 용액에  $\text{LiAlH}_4$ (THF 중 2.5M, 0.57 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 0°C에서 디에틸에테르 및 15% NaOH 수용액을 천천히 첨가하였다. 20분간 더 교반한 후, 유기 물질을 추가로 디에틸 에테르로 추출하였다. 합해진 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(20% MeOH/DCM)로 정제하여 화합물 12a(수율 24%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  8.21(dd,  $J$  = 8.5, 1.3Hz, 1H), 7.87(ddd,  $J$  = 8.3, 7.0, 1.3Hz, 1H), 7.77(dd,  $J$  = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62(ddd,  $J$  = 8.4, 7.0, 1.3Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.21 - 7.16(m, 1H), 6.95 - 6.87(m, 1H), 6.65(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.77(t,  $J$  = 7.2Hz, 2H), 3.05(t,  $J$  = 7.2Hz, 2H), 2.65(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  156.51, 155.58, 154.04, 138.82, 132.90, 130.14,

128.42, 127.56, 126.05, 125.05, 121.93, 119.70, 116.00, 111.57, 98.08, 54.86, 42.80, 28.88, 19.32;  
C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 327.1186, 실측치 327.1259

[0354] 실시예 6-25. 7-클로로-N-(5-클로로-2-메톡시페네틸)-2-메틸퀴놀린-4-아민(7-chloro-N-(5-chloro-2-methoxyphenethyl)-2-methylquinolin-4-amine, 화합물 12b)

[0355] 본 화합물은 상기 실시예 6-24의 방법에 따라 36% 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.29(dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.20(dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 7.16(d, J = 2.6Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 5.35(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.51(td, J = 6.7, 4.9Hz, 2H), 3.03(t, J = 6.7Hz, 2H), 2.59(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.78, 156.06, 149.59, 148.93, 134.79, 130.39, 129.19, 128.11, 127.84, 125.89, 124.45, 120.53, 115.77, 111.88, 99.23, 55.89, 43.78, 29.46, 25.74; C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 361.0796, 실측치 361.0870

[0357] 실시예 6-26. 7-클로로-4-((5-클로로-2-메톡시페네틸)아미노)-1,2-디메틸퀴놀린-1-이움(7-chloro-4-((5-chloro-2-methoxyphenethyl)amino)-1,2-dimethylquinolin-1-ium, 화합물 12c)

[0358] 본 화합물은 상기 실시예 6-23의 방법에 따라 34%의 수율로 합성되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.58(dd, J = 8.9, 1.9Hz, 1H), 7.20(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.16(dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.78 - 3.69(m, 2H), 3.03(dd, J = 8.8, 6.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.25, 154.65, 154.39, 140.66, 140.43, 130.78, 128.28, 127.90, 127.38, 127.16, 125.73, 116.64, 116.62, 111.68, 100.77, 56.01, 43.52, 36.54, 29.84, 29.75; C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 375.10, 실측치 375.10

[0360] 실시예 6-27. 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-카르복실산(7-chloro-2-methylquinoline-4-carboxylic acid, 화합물 13)

[0361] H<sub>2</sub>O(30mL) 중의 KOH(2.45g, 43.67mmol)의 교반 용액에 6-클로로인돌린-2,3-디온(6-chloroindoline-2,3-dione, 5g, 27.54mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 아세트론(60 mL)을 혼합물에 적가한 후, 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 5 M HCl 수용액을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척한 후 진공하에 건조시켰다. 얻어진 고체는 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(수율 88%). <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.06(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.68(dd, J = 9.1, 2.3Hz, 1H), 2.72(s, 3H); C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 222.02, 실측치 222.05

[0363] 실시예 6-28. (7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)메탄올((7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)methanol, 화합물 14)

[0364] THF(30 mL) 중의 화합물 13(1.298 g, 5.86 mmol)의 용액에 LiAlH<sub>4</sub>(THF 중의 2.5M, 6.45 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 1N NaOH를 서서히 첨가하고 상온에서 15분간 더 교반한 후, 디에틸에테르(50 mL)를 이용하여 유기물을 3회 추출하였다. 합해진 에테르 층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 후 진공 하에 농축시켰다. 얻은 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(40% EtOAc/헥세인 사용)로 정제하여 화합물 14(수율 36%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.01(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.94(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.57 - 7.49(m, 2H), 5.09(d, J = 1.1Hz, 2H), 2.71(s, 3H); C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된

MS(ESI, m/z)는 208.05, 실측치 208.05

[0366] 실시예 6-29. 7-클로로-N-(5-클로로-2-메톡시벤질)-2-메틸퀴놀린-4-카르복사미드(7-chloro-N-(5-chloro-2-methoxybenzyl)-2-methylquinoline-4-carboxamide, 화합물 15)

[0367] 1,2-DCE 중의 알코올 14(50mg, 0.24mmol) 용액에 MnO<sub>2</sub>(209 mg, 2.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반한 다음 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 혼합물을 회전 증발기로 건조하여 순수한 7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-카르보알데히드(7-chloro-2-methylquinoline-4-carbaldehyde)를 얻었다. (정량적 수율; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.45(s, 1H), 8.92(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.12(d, J = 2.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.76(dd, J = 9.1, 2.3Hz, 1H), 2.78(s, 3H), C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 206.03, 실측치 206.05) 이 알데히드의 일부(100mg, 0.49mmol)를 톨루엔(10mL) 중의 (5-클로로-2-메톡시페닐)메탄아민((5-chloro-2-methoxyphenyl)methanamine, 121.5mg, 0.58mmol)과 함께 12시간 동안 환류시켰다. 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거한 후 생성된 잔여물을 EtOH(5 mL)에 녹인 후 NaBH<sub>4</sub>(1.5eq)와 혼합하였다. 유기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/헥세인)로 정제하여 화합물 15(수율 14%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.9, 2.2Hz, 1H), 7.35(d, J = 1.1Hz, 1H), 7.26(d, J = 3.2Hz, 1H), 7.21(dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.15(d, J = 1.0Hz, 2H), 3.86(s, 2H), 3.79(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.94(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.21, 156.24, 148.58, 145.53, 134.85, 129.70, 129.65, 128.31, 128.06, 126.44, 125.44, 124.56, 123.79, 121.07, 111.48, 55.57, 49.26, 48.86, 25.43; C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 361.0796, 실측치 361.0874

[0369] 실시예 6-30. N-(5-클로로-2-메톡시벤질)-1-(7-클로로-2-메틸퀴놀린-4-일)-N-메틸메탄아민(N-(5-chloro-2-methoxybenzyl)-1-(7-chloro-2-methylquinolin-4-yl)-N-methylmethanamine, 화합물 16)

[0370] ACN(6mL) 중의 화합물 15(30mg, 0.08mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11mg, 0.08mmol) 및 MeI(25.5mg, 0.01mmol)를 첨가하였다. 60℃에서 30분 동안 교반한 후, 회전 증발기를 이용하여 혼합물을 농축하였다. 생성된 유기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과한 후 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(50% EtOAc/헥세인 내지 40% MeOH/DCM)로 정제하였다(수율: 52%). <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13(d, J = 8.9Hz, 1H), 8.00(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.41(dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H), 7.33(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 6.77(d, J = 8.7Hz, 1H), 3.91 - 3.86(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.59(s, 2H), 2.71(s, 3H), 2.23(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.88, 156.39, 148.77, 144.75, 134.86, 130.30, 128.49, 128.00, 127.94, 126.21, 125.81, 125.36, 124.45, 122.57, 111.59, 59.38, 55.75, 55.57, 42.66, 25.39; C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 375.0953, 실측치 375.1026

[0372] 실시예 6-31. 7-클로로-N-(5-클로로-2-메톡시벤질)-2-메틸퀴놀린-4-카르복사미드(7-chloro-N-(5-chloro-2-methoxybenzyl)-2-methylquinoline-4-carboxamide, 화합물 17)

[0373] DMF(10mL) 중의 화합물 13(300mg, 1.35mmol), EDCI(260mg, 1.36mmol) 및 HOBt(180mg, 1.76mmol)의 교반 용액에 (5-클로로-2-메톡시페닐)메탄아민(5-클로로-2-메톡시페닐)메탄아민((5-chloro-2-methoxyphenyl)methanamine, 1.62mmol) 및 TEA(480mg, 4.74mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거한 후 DCM과 물로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(60% EtOAc/헥세인)로 정제하였다(수율 78%). <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.93(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.41(dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H),

7.35(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.28 - 7.24(m, 1H), 7.23(s, 1H), 6.83(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.74(d, J = 6.1Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.66(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.70, 159.81, 156.15, 148.67, 141.94, 135.89, 129.80, 128.91, 127.97, 127.57, 127.16, 126.41, 125.68, 121.14, 119.44, 111.68, 55.77, 39.62, 25.25;  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI, m/z)는 375.0589, 실측치 375.0663

#### [0375] 실시예 7. 화합물 18a 내지 18f 제조

[0376] 0℃에서 트리포스젠(triphosgene)을 톨루엔(5ml)에 녹인 용액을 0℃에서 톨루엔(5ml)에 녹인 치환 아닐린(substituted aniline)에 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2~3시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 무수 DMF(10ml)에 용해시키고, 화합물 4d를 첨가한 후 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3~5시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 또는 재결정화로 정제하여 목적 화합물을 얻었다.

#### [0378] 실시예 7-1. 1-(3-클로로-2-메톡시페닐)-3-(7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(3-chloro-2-methoxyphenyl)-3-(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 18a)

[0379] 본 화합물은 3-클로로-2-메톡시아닐린(3-chloro-2-methoxyaniline)과 화합물 4d를 이용하여 실시예 7의 방법에 따라 51% 수율로 합성되었다. 조 생성물을 13% EA/헥세인의 용리액에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  9.65(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.27 - 8.16(m, 1H), 8.13(d, J = 9.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.29(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.24(dd, J = 9.2, 2.6Hz, 1H), 7.17 - 7.08(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.55(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(101MHz, DMSO)  $\delta$  160.46, 159.80, 152.51, 150.53, 145.03, 142.79, 134.79, 126.89, 125.78, 123.57, 122.83, 118.69, 117.36, 113.26, 108.28, 107.49, 61.17, 55.85, 25.78;  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 372.1109, 실측치 372.1112

#### [0381] 실시예 7-2. 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-3-(7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-3-(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 18b)

[0382] 본 화합물은 4-클로로-2-메톡시아닐린(4-chloro-2-methoxyaniline)과 화합물 4d를 이용하여 실시예 7의 방법에 따라 20.6% 수율로 합성되었다. 조 생성물을 3% EA/MeOH를 사용한 재결정화에 의해 정제하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  9.61(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.17(dd, J = 16.3, 9.0Hz, 2H), 8.01(s, 1H), 7.28(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.23(dd, J = 9.2, 2.7Hz, 1H), 7.14(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.00(dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.90(s, 3H), 2.55(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(101MHz, DMSO)  $\delta$  160.02, 159.40, 152.10, 150.05, 148.93, 142.53, 127.27, 126.20, 122.41, 120.28, 119.69, 116.83, 112.81, 111.43, 107.79, 106.88, 56.43, 55.42, 25.31;  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI, m/z)는 372.1109, 실측치 372.1109

#### [0384] 실시예 7-3. 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-(7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-3-(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 18c)

[0385] 본 화합물은 4-브로모-2-메톡시아닐린(4-bromo-2-methoxyaniline)과 화합물 4d를 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 51.5% 수율로 합성되었다. 조 생성물을 3% EA/MeOH를 사용한 재결정화에 의해 정제하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  9.61(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.18 - 8.11(m, 2H), 8.01(s, 1H), 7.28(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.27 - 7.19(m, 2H), 7.13(dd, J = 8.7, 2.2Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.90(s, 3H), 2.55(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(101MHz, dmsO)  $\delta$  160.39, 159.77, 152.45, 150.43, 149.39, 142.89, 128.09, 123.67, 122.79, 120.48, 117.21, 114.47,

114.30, 113.18, 108.17, 107.27, 56.82, 55.80, 25.69;  $C_{19}H_{18}BrN_3O_3$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 416.0604, 실측치 416.0604

[0387] 실시예 7-4. 1-(5-브로모-2-메톡시페닐)-3-(7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)우레아(1-(5-bromo-2-methoxyphenyl)-3-(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)urea, 화합물 18d)

[0388] 본 화합물은 5-브로모-2-메톡시아닐린(5-bromo-2-methoxyaniline)과 화합물 4d를 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 28.4% 수율로 합성되었다. 조 생성물을 3% EA/MeOH를 사용한 재결정화에 의해 정제하였다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  9.66(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.42(d,  $J$  = 2.5Hz, 1H), 8.15(d,  $J$  = 9.3Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.29(d,  $J$  = 2.7Hz, 1H), 7.27~7.14(m, 2H), 7.04(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 4.15(q,  $J$  = 5.2Hz, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 10.5Hz, 6H), 3.17(d,  $J$  = 5.2Hz, 2H), 2.56(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(101MHz, DMSO)  $\delta$  160.41, 159.81, 152.49, 150.43, 147.65, 142.76, 130.19, 125.02, 122.80, 121.15, 117.25, 113.21, 113.19, 112.51, 108.17, 107.40, 56.66, 55.81, 25.66.;  $C_{19}H_{18}BrN_3O_3$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 416.0604, 실측치 416.0604

[0390] 실시예 7-5. 1-(7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2-메톡시-5-메틸페닐)우레아(1-(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)urea, 화합물 18e)

[0391] 본 화합물은 2-메톡시-5-메틸아닐린(2-methoxy-5-methylaniline)과 화합물 4d를 이용하여 실시예 7의 방법에 따라 47.7% 수율로 합성되었다. 조 생성물을 13% EA/헥산의 용리액에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  10.15(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.42(d,  $J$  = 9.3Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.98(dd,  $J$  = 2.2, 0.7Hz, 1H), 7.39 - 7.29(m, 2H), 6.94(d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 6.82(ddd,  $J$  = 8.3, 2.2, 0.8Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.24(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(101MHz, DMSO)  $\delta$  161.56, 158.26, 152.20, 146.87, 129.71, 127.87, 123.97, 123.61, 120.45, 117.97, 112.74, 111.34, 106.63, 105.07, 56.40, 56.13, 40.66, 40.45, 23.80, 21.14;  $C_{20}H_{21}N_3O_3$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 352.1656, 실측치 352.1655

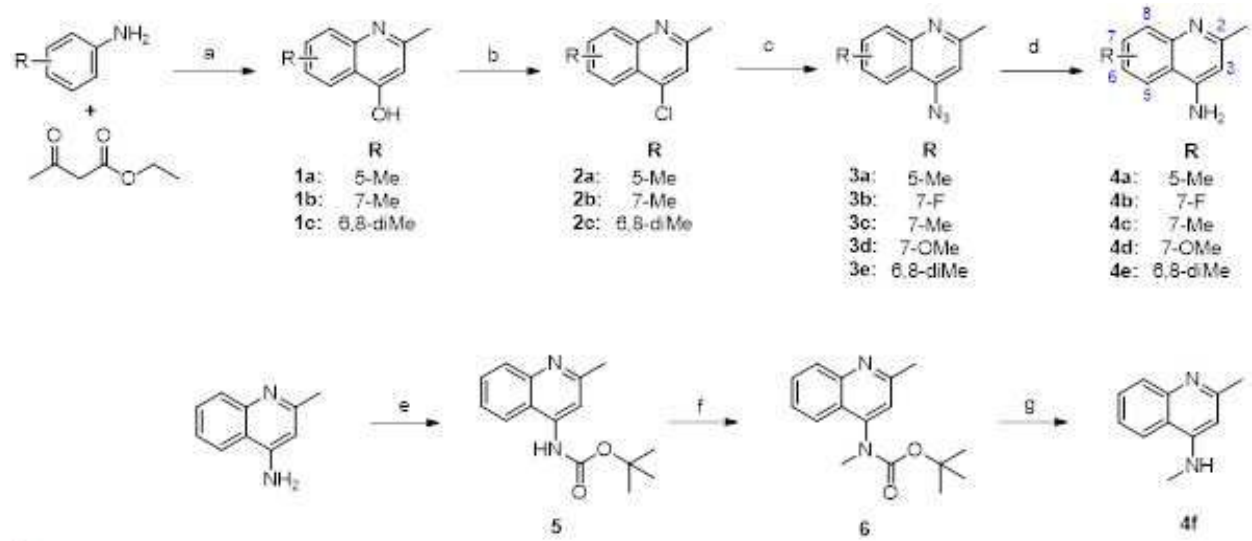
[0393] 실시예 7-6. 1-(7-메톡시-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(1-(7-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)-3-(2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl)urea, 화합물 18f)

[0394] 본 화합물은 2-메톡시-5-메틸아닐린(2-methoxy-5-methylaniline)과 화합물 4d를 이용하여 실시예 7의 방법에 따라 18.5% 수율로 합성되었다. 조 생성물을 13% EA/헥산의 용리액에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  9.69(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.61(d,  $J$  = 2.3Hz, 1H), 8.16(d,  $J$  = 9.3Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.38(ddd,  $J$  = 8.6, 2.3, 0.9Hz, 1H), 7.32 - 7.20(m, 3H), 4.02(s, 3H), 3.91(s, 3H), 2.57(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(101MHz, DMSO)  $\delta$  160.44, 159.86, 152.68, 150.99, 150.52, 142.73, 129.32, 123.31(q,  $J$  = 10.6Hz), 122.83, 119.96, 117.31, 115.16, 115.12, 113.25, 111.53, 108.28, 107.46, 56.89, 55.86, 25.73;  $C_{20}H_{18}F_3N_3O_3$   $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 MS(ESI,  $m/z$ )는 406.1373, 실측치 406.1374

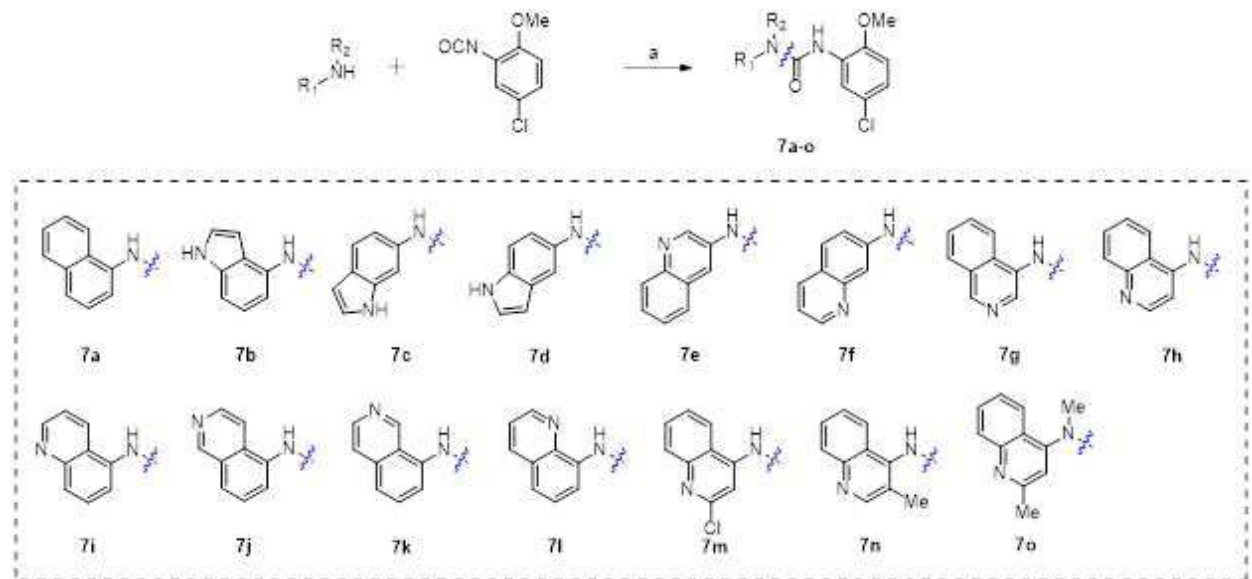
[0396] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

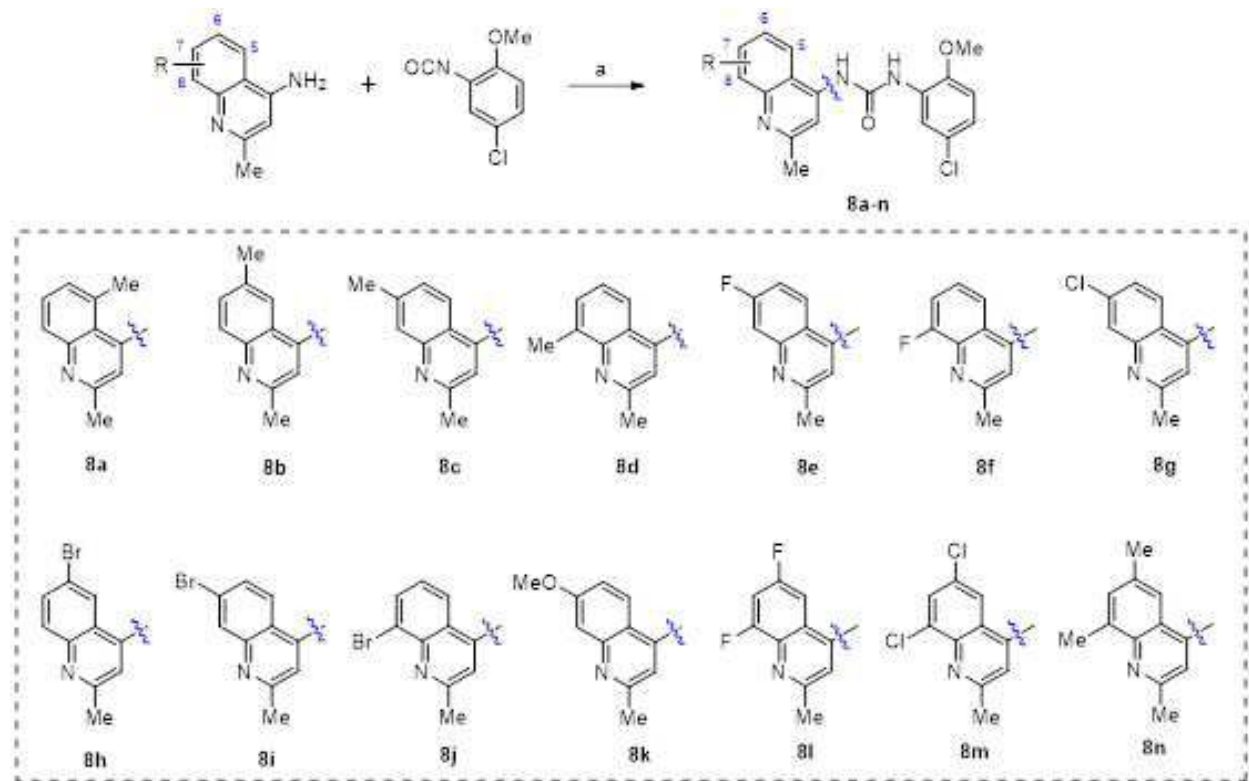
도면1



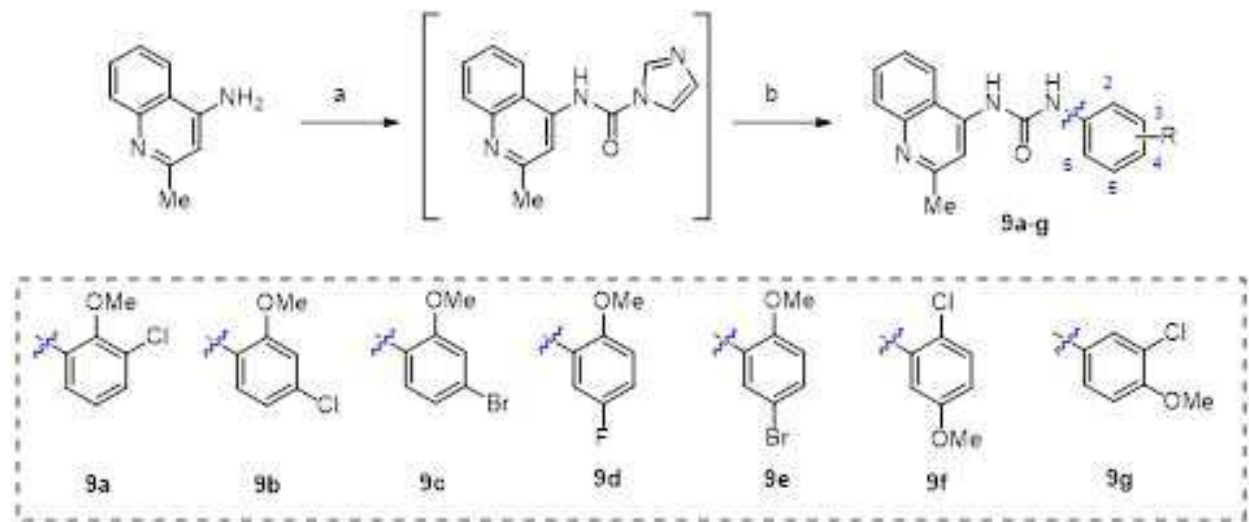
도면2



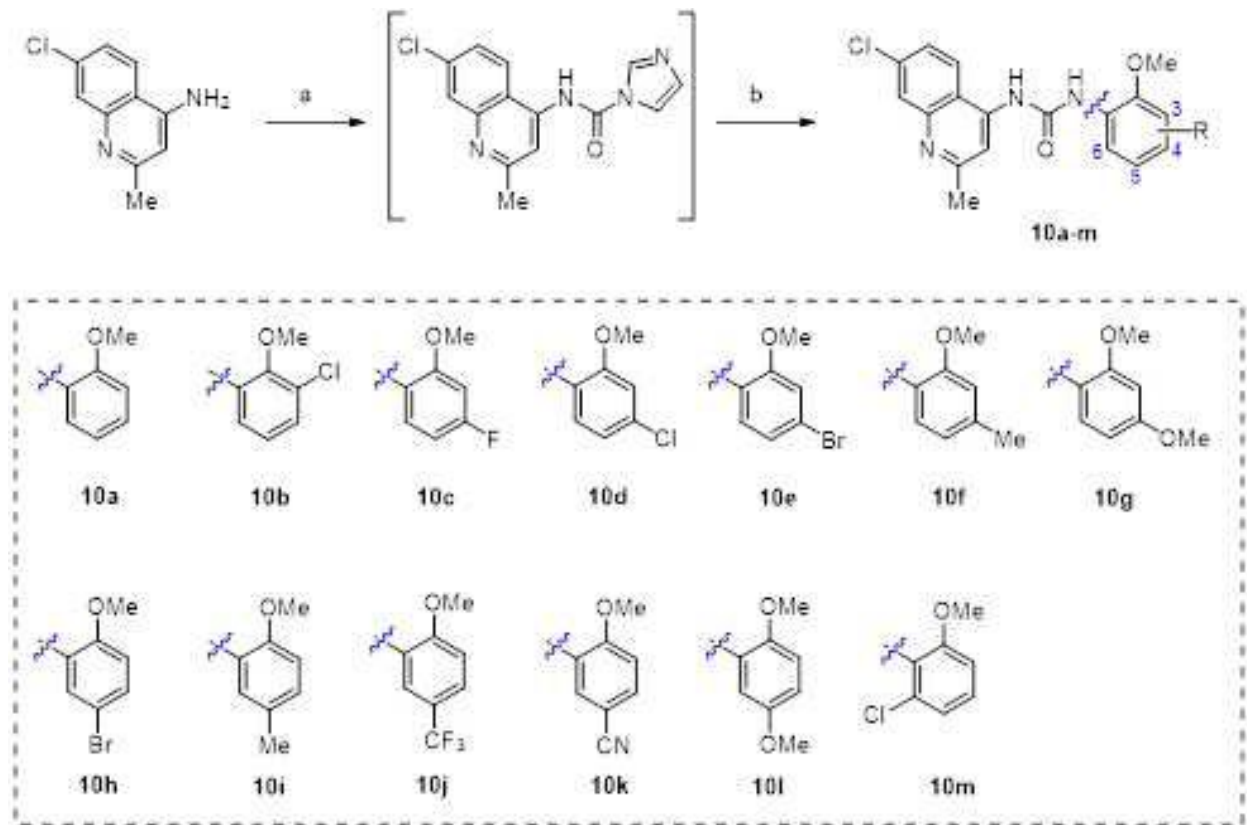
도면3



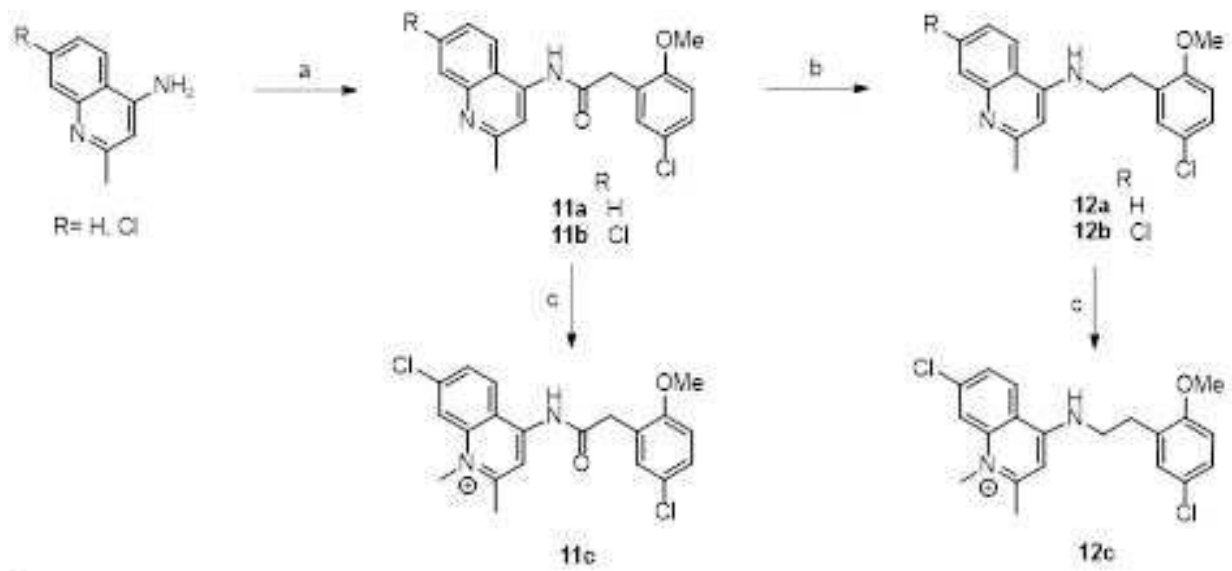
도면4



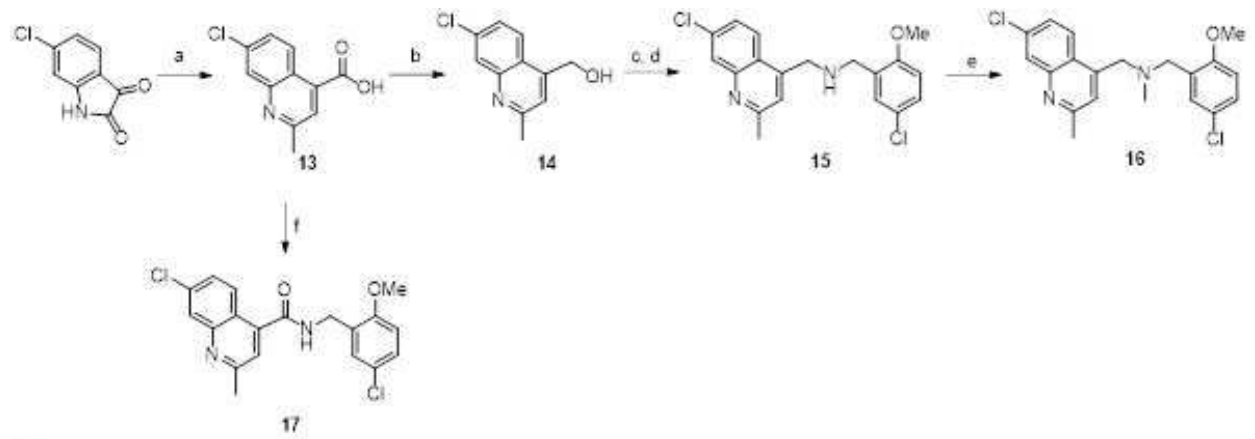
도면5



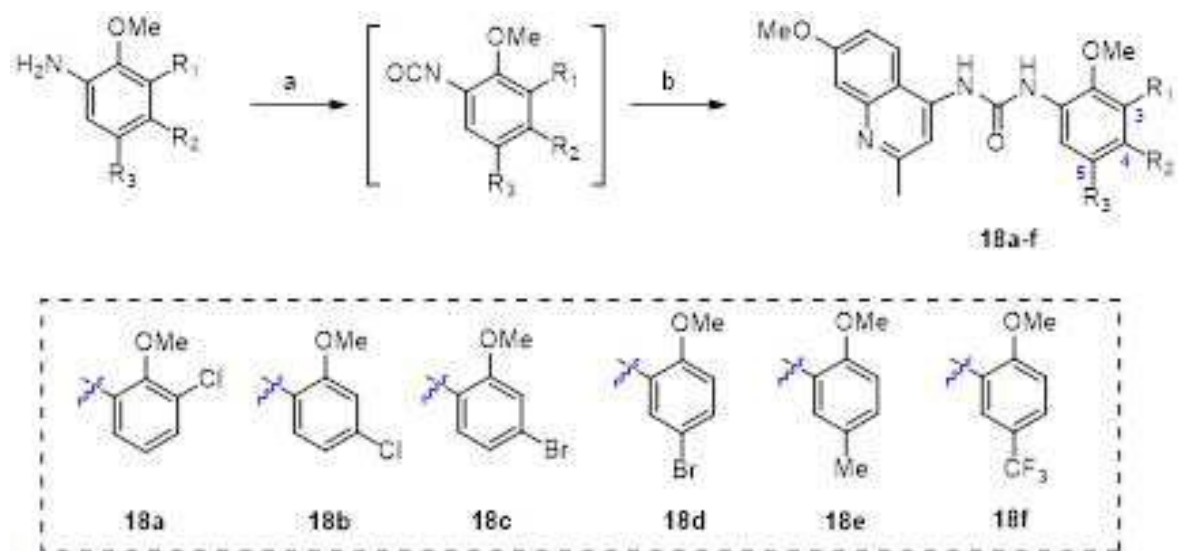
도면6



도면7

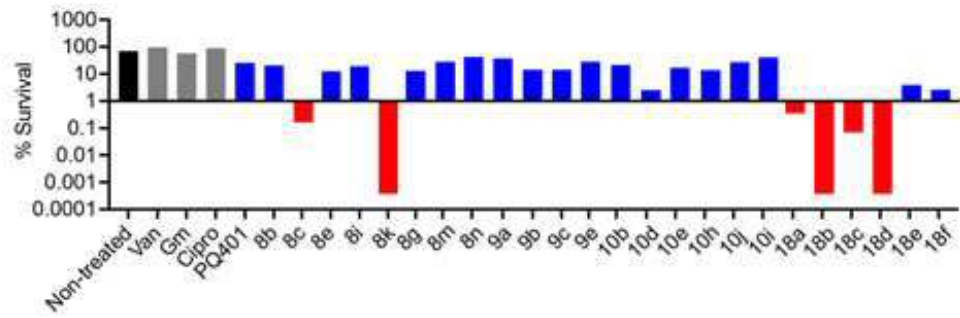


도면8



도면9

A



B

