



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월09일
(11) 등록번호 10-1091101
(24) 등록일자 2011년12월01일

(51) Int. Cl.
C07D 213/75 (2006.01) C07D 213/81 (2006.01)
C07D 211/78 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7012056(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2000년01월12일
심사청구일자 2011년06월27일
(85) 번역문제출일자 2011년05월26일
(65) 공개번호 10-2011-0063595
(43) 공개일자 2011년06월10일
(62) 원출원 특허 10-2007-7002656
원출원일자(국제출원일자) 2000년01월12일
심사청구일자 2007년02월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/000648
(87) 국제공개번호 WO 2000/42012
국제공개일자 2000년07월20일
(30) 우선권주장
09/257,266 1999년02월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
W0200042012 A1
W0199932436 A1
전체 청구항 수 : 총 22 항

(73) 특허권자
바이엘 헬스케어 엘엘씨
미국 뉴욕 10591 태리타운 화이트 플레인즈 로드 555
(72) 발명자
리들 번드
독일 테-42329 뷔페르탈 반-데르-글로츠-스트라세 7
두마스 자크
미국 코네티컷 06477 오렌지 비치우드 로드 821
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

심사관 : 이민정

(54) r a f 키나아제 저해제로서의 ω-카르복시아릴 치환 디페닐 우레아

(57) 요약

본 발명은 raf 매개 질병을 치료하기 위한 아릴 우레아기의 용도와 그러한 질병의 치료에 이용되는 약학 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

키레 우데이

미국 코네티컷 06518 햄덴 탱글우드 드라이브 101

로윙어 티모시 비.

일본 효고 662-0046 니시노미야 시티 치토세-쵸
5-7 #203

스코트 윌리엄 제이.

미국 코네티컷 06437 길포드 새들 힐 드라이브 210

스미스 로저 에이.

미국 코네티컷 06443 메디슨 윈터힐 로드 65

우드 질 이.

미국 코네티컷 06517 햄덴 픽위크 로드 72

모나한 메리-캐더린

미국 코네티컷 06517 햄덴 파크 애비뉴 134

나데로 레이나

미국 코네티컷 06518 햄덴 옛지콧 스트리트 113

레닉 죠엘

미국 코네티컷 06460 밀포드 윌 스트리트 #4 11

시브리 로버트 앤.

미국 코네티컷 06473 노쓰 헤이븐 마운트 카르멜
애비뉴 1187

(30) 우선권주장

09/425,228 1999년10월22일 미국(US)

60/115,877 1999년01월13일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이들의 염으로서,

화학식 I

A-D-B

식 중에서,

D는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 이고,

A는 화학식 $-\text{L}-\text{M}-\text{L}^1$ 으로 표시되는 것으로서,

L은 비치환 페닐, 또는 할로젠 및 C_1-C_{10} 알킬로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 페닐이고,

L^1 은 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 로 치환된 페닐이고,

M은 $-\text{O}-$ 및 $-\text{S}-$ 로 구성된 군에서 선택되는 1개 이상의 연결기이고,

R_x 는 NR_aR_b 이고, 이때 R_a 와 R_b 는 독립적으로,

a) 수소,

b) C_1-C_{10} 알킬 또는

c) 하이드록시기로 치환된 C_1-C_{10} 알킬, O, N 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 또는 $-\text{OSi}(\text{R}_f)_3$ 이고, 이때 R_f 는 C_1-C_{10} 알킬이며,

B는 비치환 페닐기, 또는 과할로까지의 할로젠 및 W_n 으로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 페닐기로서, n은 0 내지 3이고, 각각의 W는

a) C_1-C_{10} 알킬,

b) C_1-C_{10} 알콕시,

c) 할로 치환 C_1-C_{10} 알킬 및

d) O, N 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 가지는, C_1-C_{10} 알킬로 치환되거나 또는 치환되지 않은 C_3-C_{12} 시클로알킬

로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 것이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 B가 할로젠, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 및 할로 치환 C_1-C_{10} 알킬로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 페닐기인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 B가 염소, 브롬, 불소, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 t-부틸로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐기인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, L은 비치환 페닐, 또는 할로젠으로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, L은 비치환 페닐, 또는 염소 및 메틸기로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, M은 -O-인 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, M은 -O-인 화합물.

청구항 8

제3항에 있어서, M은 -O-인 화합물.

청구항 9

제4항에 있어서, M은 -O-인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제3항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제6항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

제7항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

제8항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 15

제9항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 16

하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이들의 염:

화학식 I

A-D-B

식 중에서,

D는 -NH-C(O)-NH- 이고,

A는 화학식 -L-M-L¹의 것으로서,

이때 L은 비치환 페닐, 또는 메틸 및 할로젠으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐이고,

L¹은 -C(O)NR_aR_b로 치환된 페닐이고,

M은 -O- 및 -S-로 구성된 군에서 선택되는 것이고,

R_a와 R_b는 각각 독립적으로,

수소,

C₁-C₁₀ 알킬 또는

하이드록시기로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이며,

B는 비치환 페닐기, 또는 할로젠 및 W_n으로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 페닐기로서, n은 0 내지 3 이고, 각각의 W는 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알콕시 및 할로 치환 C₁-C₁₀ 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 것이다.

청구항 17

하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이들의 염:

화학식 I

A-D-B

식 중에서, D는 -NH-C(O)-NH- 이고,

A는 화학식 -L-M-L¹의 것으로서,

L은 페닐이고,

M은 O이고,

L¹은 -C(O)NR_aR_b로 치환된 페닐이고,

R_a와 R_b는 독립적으로,

수소 또는 C₁-C₁₀ 알킬이고,

B는 할로젠, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알콕시 및 할로 치환 C₁-C₁₀ 알킬로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 페닐기이다.

청구항 18

제16항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 19

제17항에 있어서, R_a와 R_b는 독립적으로 수소 및 메틸 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서,

a) 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 트리플루오로술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔 술폰산(토실레이트 염), 1-나프탈렌 술폰산, 2-나프탈렌 술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 만델산으로 구성되는 군에서 선택되는 유기산 및 무기산의 염기염과,

b) 알칼리금속 양이온, 알칼리토금속 양이온, 암모늄 양이온, 지방족 치환 암모늄 양이온 및 방향족 치환 암모늄 양이온으로 구성되는 군에서 선택되는 양이온을 함유하는 유기 및 무기 염기의 산업

으로 구성된 군에서 선택되는, 화학식 I 화합물의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 21

제16항에 있어서,

a) 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 트리플루오로술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔 술폰산(토실레이트 염), 1-나프탈렌 술폰산, 2-나프탈렌 술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 만델산으로 구성되는 군에서 선택되는 유기산 및 무기산의 염기염과,

b) 알칼리금속 양이온, 알칼리토금속 양이온, 암모늄 양이온, 지방족 치환 암모늄 양이온 및 방향족 치환 암모늄 양이온으로 구성되는 군에서 선택되는 양이온을 함유하는 유기 및 무기 염기의 산업

으로 구성된 군에서 선택되는, 화학식 I 화합물의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 22

제17항에 있어서,

a) 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 트리플루오로술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔 술폰산(토실레이트 염), 1-나프탈렌 술폰산, 2-나프탈렌 술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 만델산으로 구성되는 군에서 선택되는 유기산 및 무기산의 염기염과,

b) 알칼리금속 양이온, 알칼리토금속 양이온, 암모늄 양이온, 지방족 치환 암모늄 양이온 및 방향족 치환 암모늄 양이온으로 구성되는 군에서 선택되는 양이온을 함유하는 유기 및 무기 염기의 산업

으로 구성된 군에서 선택되는, 화학식 I 화합물의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 1999년 2월 25일 출원된 제 09/257,266호와 1999년 1월 13일 출원된 제 60/115,877호의 일부 계속 출원이다.

[0003] 본 발명은 raf 매개 질병을 치료하는 아틸 우레아기의 용도 및 그러한 치료법에 사용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0004] p21^{ras} 종양 유전자는 인간의 고형암을 발전 및 진행시키는 주요 공헌 인자이고 모든 인간암의 30%에서 변이한다(Bolton 등, *Ann. Rep. Med. Chem.* 1994, 29, 165-174; Bos, *Cancer Res.* 1989, 49, 4682-9). 그 표준의, 변이되지 않은 형태인 ras 단백질은 거의 모든 조직에서 성장 인자 수용체가 지배하는 시그널 형질 도입 캐스캐이드의 해답이 되는 요소이다(Avruch 등, *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 279-83). 생화학적으로, ras는 단백질과 결합하는 구아닌 뉴클레오타이드이고, 활성화된 GTP-결합과 휴지기의 GDP-결합 형태간 순환 운동은 ras의 내인성 GTPase 활성과 그밖의 조절 단백질에 의하여 엄격하게 조절된다. 암세포의 ras 변종에서, 내인성 GTPase 활성은 완화되고, 따라서 단백질은 구성적인 성장 시그널을 효소인 raf 키나아제와 같은 하위 작동체로 운반한다. 이것은 이러한 변종을 운반하는 세포가 암성으로 성장되게 한다(Magnuson 등, *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 247-53). 비활성화 항체를 raf 키나아제에 투여하거나 우세한 음성 raf 키나아제 또는 우세한 음성 MEK을 공동-발현시켜 raf 키나아제의 시그널링 경로를 막음으로써 활성 ras의 효과를 억제하는 것이 알려져 있다. raf 키나아제의 기질은 형질 전환된 세포를 표준 성장의 페노타입으로 복귀시킨다(Daum 등, *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 474-80; Fridman 등, *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 30105-8). Kolch 등(*Nature* 1991, 426-28)은 안티센스 RNA에 의하여 raf 발현을 억제하는 것이 막-결합의 종양 유전자에서 세포의 증식을 방해하는 것을 추가로 지적하였다. 유사하게, (안티센스 올리고데옥시뉴클레오타이드에 의한) raf 키나아제의 억제는 in vitro와 in vivo에서 다양한 인간 종양의 성장 억제와 관련이 있다(Monia 등, *Nat. Med.* 1996, 2, 668-75).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 본 발명의 목적은 아틸과 헤테로아틸 동족체 모두를 포함하며 raf 키나아제 경로를 방해하는, 일반적으로 아틸 우레아로 설명되는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0006] 본 발명의 다른 목적은 인간 또는 포유 동물에서 raf 매개 질병의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0007] 본 발명의 또 다른 목적은 효소 raf 키나아제를 저해하는 화합물, raf 키나아제 매개에 의한 암세포 성장을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0008] 발명의 요약
- [0009] 본 발명은 효소인 raf 키나아제를 저해하는 화합물을 제공한다. 이 효소는 p21^{ras}의 하위 작동체이기 때문에, 상기 저해제는 raf 키나아제 경로를 저해함으로써, 예컨대 종양의 치료 및/또는 raf 키나아제 매개에 의한 암세포 성장에 있어서 인간 또는 수의적 사용을 위한 약학 조성물로서 유용하다. 구체적으로, 이들 암의 진행이 ras 단백질 시그날의 형질도입 캐스케이드에 의존하고, 따라서 캐스케이드를 방해, 즉 raf 키나아제를 저해함으로써 치료가 가능하므로, 본 조성물은 인간 또는 동물의 고형암, 예컨대 췌의 암 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 고형암, 예를 들어 암종(예컨대, 폐, 췌장, 갑상선, 방광 또는 결장), 골수성 질병(예컨대, 골수성 백혈병) 또는 선종(예컨대, 유모성 결장 선종)을 포함하는 암의 치료에 유용하다.
- [0010] 따라서 본 발명은 아틸과 헤테로아틸 동족체 모두를 포함하며 raf 키나아제 경로를 방해하는, 일반적으로 아틸 우레아로 설명되는 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 인간 또는 포유 동물에서 raf 매개 질병의 치료 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 효소 raf 키나아제를 저해하는 화합물에 관한 것이고, 또한 raf 키나아제 매개에 의한 암세포 성장을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 치료 방법에 관한 것이며, 이 때 화학식 1의 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그 염이 부여된다.
- [0011] [화학식 1]
- [0012] A-D-B
- [0013] 화학식 1에서, D는 -NH-C(O)-NH- 이고,
- [0014] A는 40개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 치환된 부분으로서 화학식 -L-(M-L¹)_q를 가지며, 식 중 L은 D에 직접 결합하는 5원 또는 6원의 고리 구조이고, L¹은 5원 이상의 치환된 고리 부분을 포함하는 것이며, M은 하나 이상의 원자를 갖는 다리 그룹이고, q는 1-3의 정수이며; L과 L¹의 각 고리 구조는 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군의 0-4개의 구성원을 포함한다.
- [0015] B는 D에 직접 결합하고, 하나 이상의 6-원 고리 구조를 갖는 30개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 것으로서, 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군의 0-4개의 구성원을 갖는, 치환되거나 또는 치환되지 않은 최대 세고리까지의 아틸 또는 헤테로아틸 부분이다.
- [0016] 이 때, L¹은 -SO₂R_x, -C(O)R_x 및 -C(NR_y)R_z로 구성되는 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 것으로서,
- [0017] R_y는 수소이거나, 또는 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 임의로 함유하고 최대 과할로까지(up to per-halo) 임의로 할로 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 부분이고,
- [0018] R_z는 수소이거나, 또는 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 임의로 함유하고, 할로젠, 히드록시, 및 임의로 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하고 임의로 할로젠에 의하여 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 치환기에 의하여 임의로 치환되는 30개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 부분이고,

- [0019] R_x 는 R_z 또는 NR_aR_b 로서, R_a 와 R_b 는
- [0020] a) 독립적으로 수소,
- [0021] N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 임의로 함유하고, 할로젠, 히드록시, 및 임의로 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하고 임의로 할로젠에 의하여 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 치환기에 의하여 임의로 치환되는 30개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 부분, 또는
- [0022] $-OSi(R_f)_3$ 으로서, R_f 는 수소이거나, 또는 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 임의로 함유하고, 할로젠, 히드록시, 및 임의로 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하고 임의로 할로젠에 의하여 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 치환기에 의하여 임의로 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 부분인 것; 또는
- [0023] b) R_a 와 R_b 가 함께, N, S 및 O 중에서 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 갖는 5-7원 헤테로 고리 구조를 형성하는 것이거나, 또는 할로젠, 히드록시, 및 임의로 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하고 임의로 할로젠에 의하여 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 치환기에 의하여 치환되어 있고, N, S 및 O 중에서 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 갖는 것인 치환된 5-7원 헤테로 고리 구조를 형성하는 것; 또는
- [0024] c) R_a 또는 R_b 중 하나는 부분 L과 결합하여 5원 이상의 고리 구조를 형성하는 $-C(O)-$, 2가 C_{1-5} 알킬렌기 또는 치환된 2가 C_{1-5} 알킬렌기이고, 상기 치환된 2가 C_{1-5} 알킬렌기의 치환기는 할로젠, 히드록시, 및 임의로 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하고 임의로 할로젠에 의하여 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 치환기로 구성된 군에서 선택되는 것이고,
- [0025] B가 치환되거나, L이 치환되거나 또는 L^1 이 추가로 치환되는 경우에 그 치환기는 최대 과할로까지의 할로젠 및 W_n 으로 구성된 군에서 선택되고, n은 0-3이며;
- [0026] 각각의 W는 독립적으로 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, 및 임의로 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하고 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ 및 최대 과할로까지의 할로젠으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 한가지 이상의 치환기에 의하여 임의로 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 부분으로 구성된 군에서 선택되는 것으로서, 각각의 R^7 은 수소, 또는 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 임의로 함유하고 할로젠에 의하여 임의로 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 부분으로부터 독립적으로 선택되는 것이며
- [0027] Q는 $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-CHX^a-$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ 및 $-N(R^7)(CH_2)_m-$ 이고, $m=1-3$ 이고, X^a 는 할로젠이며,
- [0028] Ar은 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 0-2개의 구성원을 함유하는 5- 또는 6원 방향족 구조로서, 과할로까지 임의로 할로젠에 의하여 치환되고, Z_{n1} 에 의하여 임의로 치환되며, 이 때 $n1$ 은 0 내지 3이고, 각각의 Z는 독립적으로 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, 및 임의로 N, S 및 O 중에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하고 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$ 및 $-NR^7C(O)OR^7$ 으로 구성된 군에서 선택되는 한가지 이상의 치환기에 의하여 임의로 치환되는 24개 이하의 탄소 원자로 이루어지는 탄소 기반 부분으로 구성된 군에서 선택되는 것이고, R^7 은 앞에서 정의한 것과 같다.
- [0029] 화학식 1에서, 적절한 헤테릴기는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 5-12개의 탄소 원자로 이루어지는 방향족 고리 또는 1-3개의 고리를 갖는 고리계로서 그 중 하나 이상이 방향족이고, 하나 이상인 경우, 예컨대 하나 이상의 고리에서 1-4개의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자로 교체될 수 있다. 예를 들어, B는 2- 또는 3-퓨릴, 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 4-트리아지닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4-

또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2-, 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-2H-티오피라닐, 2-, 3- 또는 4-4H-티오피라닐, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조퓨릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티에닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-이소퀴놀리닐, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 9-카르바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐, 또는 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 또는 추가로 임의로 치환되는 페닐, 2- 또는 3-티에닐, 1,3,4-티아디아졸릴, 3-피릴, 3-피라졸릴, 2-티아졸릴 또는 5-티아졸릴 등일 수 있다. 예를 들어, B는 4-메틸-페닐, 5-메틸-2-티에닐, 4-메틸-2-티에닐, 1-메틸-3-피릴, 1-메틸-3-피라졸릴, 5-메틸-2-티아졸릴 또는 5-메틸-1,2,4-티아디아졸-2-일이다.

[0030] 적절한 알킬기와, 예컨대 알콕시 등의, 알킬 부분기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등을 포함하고, 모든 직쇄와 분지된 이성질체, 예컨대 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸 등을 포함한다.

[0031] 헤테로 원자를 함유하지 않는 적절한 아릴기는, 예를 들어 페닐과 1- 및 2-나프틸을 포함한다.

[0032] 여기서 사용된 "시클로알킬"은 알킬 치환기를 갖거나 갖지 않는 고리 구조를 언급하는 것이며, 예를 들어 " C_4 시클로알킬"은 시클로부틸기는 물론이고 메틸 치환된 시클로프로필기를 포함하는 것이다. 여기서 "시클로알킬"이라는 용어는 또한 포화된 헤테로 고리기를 포함하는 것이다.

[0033] 적절한 할로젠기는 F, Cl, Br 및/또는 I를 포함하고, 알킬기가 하나에서 과(per)-치환(즉, 모든 H 원자가 할로젠 원자로 교체된다)까지 할로젠에 의하여 치환되는 것이 가능하며, 또한 주어진 부분에서 할로젠 원자의 혼합 치환 역시가능하다.

[0034] 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물 그 자체에 관한 것이다.

[0035] 본 발명은 또한 화학식 1 화합물의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 적절한 약리학적 허용염은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 1-나프탈렌술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 만델산과 같은 무기 및 유기산의 염기염(basic salt)을 포함한다. 그 외에도, 약리학적으로 허용되는 염은 예컨대 트리에틸아민, *N,N*-디에틸아민, *N,N*-디시클로헥실아민, 라이신, 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘(DMAP), 1,4-디아자비클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]오텍-7-엔(DBU)의 양성자화 또는 과알킬화(peralkylation)에 의하여 유도된 것과 같은 지방족 및 방향족 치환 암모늄 및 4차 암모늄 양이온을 포함하는 유기 염기의 산염(acidic salt) 뿐만 아니라, 알칼리금속 양이온(예컨대, Li^+ , Na^+ 또는 K^+), 알칼리토금속 양이온(예컨대, Mg^{+2} , Ca^{+2} 또는 Ba^{+2}), 암모늄 양이온을 함유하는 염과 같은 무기 염기의 산염을 포함한다.

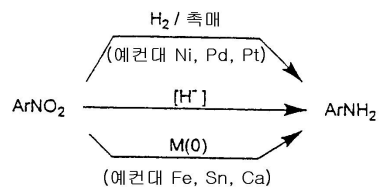
[0036] 화학식 1의 수많은 화합물들은 비대칭 탄소를 갖고, 따라서 라세미 형태와 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 거울상 이성질체와 부분 입체 이성질체 혼합물의 분리 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 본 발명은 raf 역제 활성을 갖는, 화학식 1로 표시된 화합물의 분리된 라세미형 또는 광학 활성형을 모두 포함한다.

[0037] 일반적인 제조 방법

[0038] 화학식 1의 화합물은 종래의 화학 반응 및 방법을 이용하여 제조할 수 있고, 출발 물질 중 몇몇은 시판된다. 그 밖에도 불구하고, 이들 화합물을 합성함에 있어서 당업자에게 도움을 주기 위하여 일반적인 제조 방법이 제공되며, 이어지는 실시예에서는 보다 상세한 구체예가 제시된다.

[0039] 표준 방법을 이용하여 치환된 아닐린을 생성한다(March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York (1989)). 반응

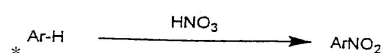
식 1에 표시한 것과 같이, 아릴 아민은 금속 촉매, 예컨대 Ni, Pd 또는 Pt와, H₂ 또는 하이드라이드 전달제, 예컨대 포메이트, 시클로헥사디엔 또는 보로하이드라이드를 이용하여 니트로아릴을 환원시킴으로써 일반적으로 합성된다(Rylander, *Hydrogenation Methods*; Academic Press: London, UK (1985)). 니트로아릴은 또한 종종 산성 매질에서, 강한 하이드라이드 공급원, 예컨대 LiAlH₄를 이용하거나(Seyden-Penne, *Reduction by the Aluminos- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH Publishers: New York(1991)), 0가 금속, 예컨대 Fe, Sn 또는 Ca를 이용하여 직접 환원될 수 있다. 니트로아릴을 합성하는 많은 방법이 존재한다(March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley: New York(1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformation*; VCH Publishers: New York (1989)).



[반응식 1]

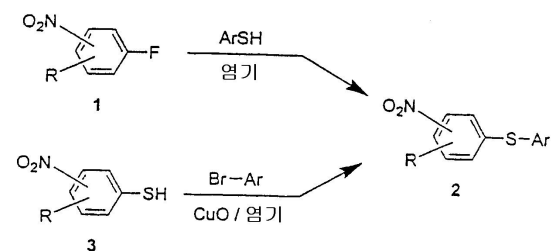
니트로아릴을 아릴 아민으로 환원

일반적으로 HNO₃ 또는 선택적인 NO₂⁻ 공급원을 이용하는, 친전자성 방향족 니트로화에 의하여 니트로아릴을 생성한다. 니트로아릴은 환원에 앞서 추가로 정교해질 수 있다. 따라서, 잠재적인 이탈기(예컨대, F, Cl, Br 등)로 치환된 니트로아릴을



친핵체, 예컨대 티올레이트(반응식 2에서 예시함) 또는 페녹사이드로 처리하여 치환 반응시킬 수 있다. 니트로아릴을 울만(Ullman)-타입 커플링 반응시킬 수도 있다(반응식 2).

[반응식 2]



니트로아릴을 이용하는, 선택된 친핵성 방향족 치환

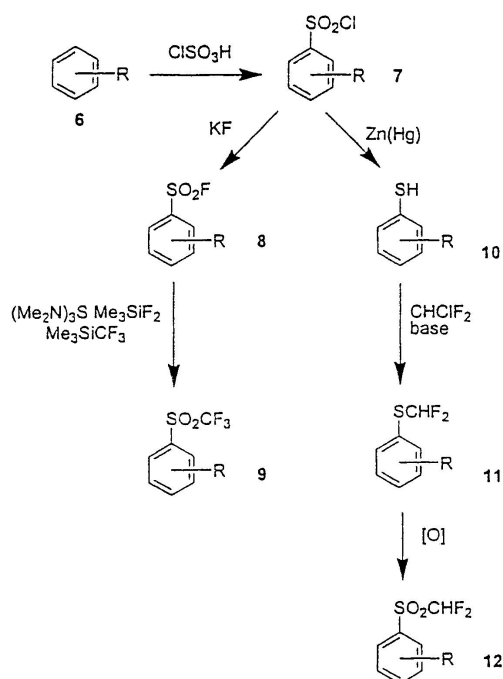
니트로아릴을 전이 금속을 매개로 하는 교차 커플링 반응시킬 수도 있다. 예를 들어, 니트로아릴 브로마이드, 요오드 또는 트리플레이트와 같은 니트로아릴 친전자체를, 예컨대 아릴보론산(Suzuki 반응, 아래에 예시함), 아릴주석(Stille 반응) 또는 아릴아연(Negishi 반응)과 같은 친핵체와, 팔라듐을 매개로 하는 교차 커플링 반응시켜 비아릴(biaryl, 5)을 얻는다.



니트로아릴이든 또는 아닐린이든 클로로술폰산으로 처리하여 상응하는 아렌술폰일 클로라이드(7)로 전환할 수 있다. 그 다음, 술폰일 클로라이드와 플루오라이드 공급원, 예컨대 KF를 반응시켜 술폰일 플루오라이드(8)를 얻는다. 술폰일 플루오라이드를 플루오라이드 공급원, 예컨대 트리(디메틸아미노)술폰 디플루오로트리메틸실리코네이트(TASF) 존재하에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄과 반응시켜 상응하는 트리플루오로메틸술폰(9)을 유도한다. 선택적으로, 술폰일 클로라이드(7)를, 예를 들어 아연 아말감을 이용하여 아렌티올(10)로 환원시킬 수

있다. 티올 10을 염기 존재하에 CHClF_2 와 반응시켜 디플루오로메틸 머캡탐(11)을 얻고, 이를 CrO_3 -아세트 무수물을 포함하는 다양한 산화제 중의 어떤 것을 이용하여 술폰(12)으로 산화시킬 수 있다(Sedova 등, *Zh. Org. Khim.* 1970, 6, (568)).

[0052] [반응식 3]

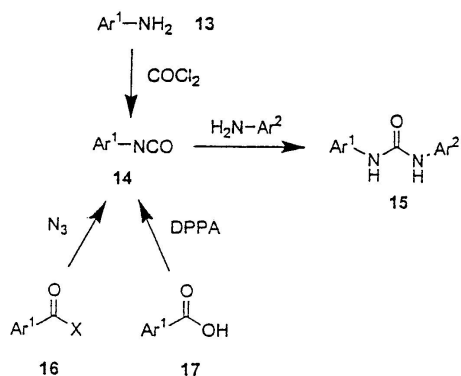


[0053]

[0054] 플루오르화 아릴 술폰 합성의 선택된 방법

[0055] 반응식 4에 표시한 것과 같이, 비대칭적인 우레아 형성은 아릴 이소시아네이트(14)와 아릴 아민(13)의 반응을 포함할 것이다. 헤테로아릴 이소시아네이트는 헤테로아릴 아민을 포스겐 또는 포스겐의 동등물, 예컨대 트리클로로메틸 클로로포메이트(디포스겐), 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트(트리포스겐) 또는 *N,N'*-카르보닐디이미다졸(CDI)로 처리하여 합성할 수 있다. 이소시아네이트는 또한 에스테르와 같은 헤테로 고리 카르복실산 유도체, 산 할로겐화물 또는 커티우스(Curtius) 타입의 재배열 반응에 의하여 무수물로부터 유도될 수 있다. 따라서, 산 유도체(16)와 아지드 공급원의 반응, 이에 이어지는 재배열 반응은 이소시아네이트를 제공한다. 상응하는 카르복실산(17) 역시 디페닐포스포릴 아지드(DPPA) 또는 유사한 작용제를 사용하는 커티우스 타입 재배열 반응이 일어날 수 있다.

[0056] [반응식 4]



[0057]

[0058] 비대칭성 우레아 형성의 선택된 방법

[0059] 마지막으로, 우레아는 당업자에게 익숙한 방법으로 추가 조작될 것이다.

[0060] 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물과 생리학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0061] 본 화합물은 투여 단위 배합물을 경구, 국소, 비경구, 흡입 또는 스프레이에 의하여, 또는 직장으로 투여할 수

있다. "주입에 의한 투여"는 주입 기술의 이용 뿐만 아니라 정맥내, 근육내, 진피내 및 비경구 주입을 포함한다. 한가지 이상의 화합물이 한가지 이상의 무독성 약리학적 허용 담체와 함께, 그리고 소망한다면 그밖의 활성 성분과 결합하여 존재할 수 있다.

[0062] 경구용 조성물은 약학 조성물을 제조하기 위한 당해 분야의 모든 적절한 방법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 조성물은 입에 맞는 조제물을 제공하기 위하여 희석제, 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제로 구성된 군에서 선택되는 한가지 이상의 약제를 포함할 수 있다. 정제는 정제 제조에 적절한 무독성의 약리학적 허용 부형제와 혼합시킨 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 분해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 및 결합제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 이 정제는 코팅되지 않거나, 위장관에서의 분해와 흡수를 지연시켜 보다 오랜 기간 동안 지속적인 작용을 제공하도록 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간을 지연시키는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 같은 물질을 적용시킬 수 있다. 이들 화합물을 또한 고체, 급속하게 방출되는 형태로 제조할 수 있다.

[0063] 경구용 배합물은 또한 경질의 젤라틴 캡슐로 존재할 수 있고, 이 때 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된다. 또는 연질의 젤라틴 캡슐일 수 있으며, 이 때 활성 성분은 물 또는 오일 매체, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된다.

[0064] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적절한 부형제와 혼합시킨 활성 물질을 함유한다. 그러한 부형제는 현탁시키는 약제, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 고무 트라칸타 및 고무 아카시아이고; 분산 또는 습윤제는 천연 포스파타이드, 예를 들어 레시틴, 또는 축합 생성물 또는 지방산을 갖는 알킬렌 옥사이드, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 긴 사슬의 지방족 알코올을 갖는 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 또는 지방산과 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올레이트와 같은 핵시톨로부터 유도된 부분적인 에스테르를 갖는 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 또는 지방산과 핵시톨 무수물, 예를 들어 폴리에틸렌 솔비탄 모노올레이트로부터 유도된 부분적인 에스테르를 갖는 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 한가지 이상의 방부제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 한가지 이상의 착색제, 한가지 이상의 풍미제 및 한가지 이상의 감미료, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 포함할 수 있다.

[0065] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기에 적절한 분산가능한 분말과 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 한가지 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적절한 분산제 또는 습윤제와 현탁제는 이미 상술한 바 있다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미료와 풍미제 및 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0066] 화합물은 또한 비수계 액상 배합물 형태일 수 있고, 예컨대 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 땅콩 오일 또는 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일에 활성 성분을 현탁시킴으로써 배합되는 유질 현탁액일 수 있다. 유질 현탁액은 농축제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 포함한다. 상기 기술한 감미료와 풍미제를 첨가하여 입에 맞는 경구용 조제물을 제공한다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항-산화제를 첨가하여 보존한다.

[0067] 본 발명의 약학 조성물은 또한 수중유(oil-in-water) 에멀전의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일이거나 미네랄 오일, 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물이다. 적절한 유화제는 천연 고무, 예를 들어 고무 아카시아 또는 고무 트라칸타, 천연 포스파타이드, 예를 들어 대두, 레시틴 및 지방산과 핵시톨 무수물, 예를 들어 솔비탄 모노올레이트로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르 그리고 에틸렌 옥사이드, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트를 갖는 상기 부분 에스테르의 축합 생성물이다. 에멀전은 또한 감미료와 풍미제를 포함한다.

[0068] 감미료, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 또는 수크로스와 함께 시럽과 엘릭시르(elixir)를 배합할 수 있다. 그러한 배합물은 또한 완화제, 방부제와 풍미제 및 착색제를 포함한다.

[0069] 약물의 직장 투여용 좌약 형태로 본 화합물을 투여할 수 있다. 이들 조성물은, 실온에서 고체이나 직장의 온도에서 액상이고 따라서 직장에서 용해되어 약물을 방출하기에 적절한 무-자극성 부형제와 함께 약물을 혼합시켜 제조할 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터와 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0070] 화학식 1의 화합물에 대하여 본원에서 기술한 용도의 모든 섭생에 있어서, 하루 투여량은 0.01 내지 200mg/총 체중의 kg이 바람직하다. 정맥내, 근육내, 진피내 및 비경구 주입을 포함하는 주입에 의한 투여와 주입 기술의 사용에 의한 투여에서 하루 투여량은 0.01 내지 200mg/총 체중의 kg이 바람직하다. 하루 직장 투여 적량은 0.01

내지 200mg/총 체중의 kg이 바람직하다. 하루 국소 투여 적량은 하루 한시간 내지 4시간 사이에 투여되는 0.1 내지 200mg이 바람직하다. 하루 흡입 투여 적량은 0.01 내지 10mg/총 체중의 kg이 바람직하다.

[0071] 특정한 투여 방법은 다양한 요소에 의존하며, 이 모두가 치료를 위한 복용에서 관례대로 고려됨이 당업자에게 이해될 것이다. 또한 당업자는, 주어진 환자를 위한 특정 수준의 투여량이, 투여되는 화합물의 특정한 활성, 연령, 체중, 건강, 성별, 식이, 시간 및 투여 경로, 배설을 등을 포함하는 다양한 요소에 의존하는 것을 이해할 것이다. 추가로, 최적의 치료 과정, 즉 치료 방법 및 한정된 수의 기간에 대하여 화학식 1의 화합물 또는 그 약리학적 허용염의 일당 투여 회수가 통상적인 치료 시험을 통하여 당업자에게 명백해질 수 있음을 이해할 것이다.

[0072] 그러나 어떠한 특정 환자에 대한 구체적인 투여 수준이, 적용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 총체적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로와 배설을, 약물의 조합 및 치료 받는 증상의 심한 정도를 포함하는 다양한 요소에 의존할 것이다.

[0073] 상술 및 후술하는 모든 적용, 특허 및 간행물의 모든 내용이 여기서 참조로써 관계하며, 1999년 1월 13일 예비 출원된 제 60/115,877호와 1999년 2월 25일 출원된 제 09/257,266호를 포함한다.

[0074] 본 화합물은 종래의 화합물에서(또는 바꾸어 말해 종래의 화합물로부터 생산할 수 있는 출발 물질에서), 예컨대 후술하는 일반적인 제조 방법을 통하여 제조할 수 있다. raf 키나아제를 억제하는 주어진 화합물의 활성을, 예컨대 후술하는 방법에 따라 관례대로 분석할 수 있다.

발명의 효과

[0075] 본 발명에 따라, 효소 raf 키나아제를 저해하는 화합물, raf 키나아제 매개에 의한 암세포 성장을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 치료 방법이 제공되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0076] 다음의 구체예는 단지 실례를 들기 위함이며, 어떤 식으로든 본 발명을 제한하려는 의도가 아니고 또한 제한하여서도 안된다.

[0077] 실시예

[0078] 모든 반응은 건조 아르곤 또는 건조 질소의 양압(positive pressure)하에 화염 건조 또는 오븐 건조된 유리 제품 내에서 수행하며, 달리 언급하지 않으면 자기적으로 교반된다. 감응성 액체와 용액은 주사기 또는 캐뉼러를 통하여 운반하며 고무 격막을 통하여 반응 용기 내로 도입된다. 달리 언급하지 않는 한, '감압하에 농축'이란 약 15mmHg에서 부치(Buchi) 회전식 증발기를 이용한 것이다. 달리 언급하지 않는 한, '고진공'은 0.4 - 1.0mmHg의 진공을 의미한다.

[0079] 모든 온도는 정정되지 않은 섭씨 온도(°C)이다. 달리 기술하지 않는 한, 모든 부와 백분율은 중량에 기초한 것이다.

[0080] 시판 등급의 약제와 용매는 추가 정제 없이 사용한다. *N*-시클로헥실-*N'*-(메틸폴리스티렌)카르보디이미드는 Calbiochem-Novabiochem Corp.에서 구입하였다. 3-*tert*-부틸아닐린, 5-*tert*-부틸-2-메톡시아닐린, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린, 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린, 4-*tert*-부틸-2-니트로아닐린, 3-아미노-2-나프톨, 에틸 4-이소시아나토벤조에이트, *N*-아세틸-4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린과 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 구입하여 추가 정제 없이 사용하였다. 3-아미노-2-메톡시퀴놀린(E. Cho 등, WO 98/00402; A. Cordi 등, EP 542,609; *IBID Bioorg. Med. Chem.*, 3, 1995, 129), 4-(3-카바모일페녹시)-1-니트로벤젠(K. Ikawa *Yakugaku Zasshi* 79, 1959, 760; *Chem. Abstr.* 53, 1959, 12761b), 3-*tert*-부틸페닐 이소시아네이트(O. Rohr 등, DE 2,436,108)와 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(K. Inukai 등, JP 42,025,067; *IBID Kogyo Kakaku Zasshi* 70, 1967, 491)의 합성은 앞서 기술하였다.

[0081] Whatman®의 유리판에 미리 코팅된 실리카겔 60A F-254 250 μ m 플레이트를 이용하여 박막 크로마토그래피(TLC)를 수행하였다. 플레이트의 가시화는 (a) 자외선 일투미네이션, (b) 요오드 증기에 노출, (c) 10% 포스포몰리브덴산의 에탄올 용액에 플레이트를 담그고 이어서 가열, (d) 세륨 술페이트 용액에 플레이트를 담그고 이어서 가열, 및/또는 (e) 2,4-디니트로페닐히드라진의 산성 에탄올 용액에 플레이트를 담그고 이어서 가열하는 것 중의

한가지 이상의 기술에 의하여 달성하였다. 230-440 메쉬의 EM Science® 실리카겔을 이용하여 칼럼 크로마토그래피(플래쉬 크로마토그래피)를 수행하였다.

[0082] 융점(mp)은 Thomas-Hoover 융점 장치 또는 Mettler FP66 자동화 융점 장치를 이용하여 측정하였고 보정되지 않았다. Mattson 4020 Galaxy 시리즈 스펙트로포토미터를 이용하여 푸리에 변환 적외선 분광을 얻었다. 양자(¹H) 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 기준으로서 Me₄Si(δ 0.00) 또는 잔류 양성자화 용매(CHCl₃ δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMSO δ 2.49)를 이용하여 General Electric GN-Omega 300(300 MHz) 스펙트로미터로 측정하였다. 탄소(¹³C) NMR 스펙트럼은 기준으로서 용매(CDCl₃ δ 77.0; MeOD-d₃ δ 49.0; DMSO-d₆ δ 39.5)를 이용하여 General Electric GN-Omega 300(75 MHz) 스펙트로미터로 측정하였다. 전자 충격(EI) 질량 스펙트럼 또는 급속 원자 충격(FAB) 질량 스펙트럼으로서 저분해 질량 스펙트럼(MS)과 고분해 질량 스펙트럼(HRMS)을 얻었다. 전자 충격 질량 스펙트럼(EI-MS)은, 시료 도입을 위한 Vacuumetrics의 흡수 화학적 이온화 프로브를 이용하여 Hewlett Packard 5989A 질량 스펙트로미터로 얻었다. 이온 공급원은 250℃로 유지시켰다. 전자 에너지 70eV와 트랩 전류 300 μA를 이용하여 전자 충격 이온화를 수행하였다. 갱신된 버전의 급속 원자 충격인 액체 세슘 이차 이온 질량 스펙트럼(FAB-MS)을 Kratos Concept 1-H 스펙트로미터를 이용하여 얻었다. 화학적 이온화 질량 스펙트럼(CI-MS)을, 작용 기체로서 메탄 또는 암모니아(1 x 10⁻⁴ 토르 내지 2.5 x 10⁻⁴ 토르)를 갖는 Hewlett Packard MS 엔진(5989A)를 이용하여 얻었다. 직접 삽입하는 흡수 화학적 이온화(DCI) 프로브(Vaccumetrics, Inc.)는 10초 동안 0-1.5amps로 사면을 만들고, 시료의 모든 흔적이 사라질때까지 10amps로 유지된다(~1-2분). 스펙트럼은 스캔당 2초에서 50-800amu으로 주사된다. 사차 펌프, 파장 변동 탐지기, C-18 칼럼 및 전자 분무 이온화를 이용한 Finnigan LCQ 이온 트랩 질량 스펙트로미터가 장착된 Hewlett-Packard 1100 HPCL를 이용하여 HPLC-전자 분무 질량 스펙트럼(HPLC ES-MS)을 얻었다. 공급원의 이온 수에 따라서 다양한 이온 시간을 이용하여 120-800amu으로 스펙트럼이 조사되었다. 기체 크로마토그래피-이온 선택 질량 스펙트럼(GC-MS)을, HP-1 메틸 실리콘 칼럼(0.33mm 코팅; 25m x 0.2mm)과 Hewlett Packard 5971 질량 선택 탐지기(이온화 에너지 70eV)가 장착된 Hewlett Packard 5890 기체 크로마토그래피를 이용하여 얻었다. 원소 분석은 Robertson Microlit Labs, Madison NJ가 수행하였다.

[0083] 모든 화합물은 NMR 스펙트럼, LRMS 및 원소 분석 또는 지정된 구조와 일치되는 HRMS를 보여주었다.

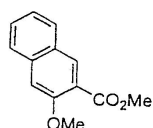
[0084] 약자와 두문자어의 목록

[0085]	AcOH	아세트산
[0086]	anh	무수
[0087]	atm	기압(s)
[0088]	BOC	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
[0089]	CDI	1,1'-카르보닐 디이미다졸
[0090]	conc	농축
[0091]	d	일(s)
[0092]	dec	분해
[0093]	DMAC	<i>N,N</i> -디메틸아세트아미드
[0094]	DMPU	1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘논
[0095]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0096]	DMSO	디메틸설폭사이드
[0097]	DPPA	디페닐포스포릴 아지드
[0098]	EDCI	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
[0099]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0100]	EtOH	에탄올(100%)

[0101]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0102]	Et ₃ N	트리에틸아민
[0103]	h	시간(s)
[0104]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0105]	<i>m</i> -CPBA	3-클로로퍼옥시벤조산
[0106]	MeOH	메탄올
[0107]	pet. ether	페트롤륨 에테르 (비등 범위 30-60℃)
[0108]	temp.	온도
[0109]	THF	테트라히드로푸란
[0110]	TFA	트리플루오AcOH
[0111]	Tf	트리플루오로메탄술포닐

[0112] **A. 치환된 아닐린의 일반적인 합성 방법**

[0113] **A1. 에테르 형성에 이어지는 에스테르 가수분해, 커티어스(Curtius) 재배열 및 카바메이트 탈보호를 거치는 아릴 아민의 일반적인 제조 방법.** 2-아미노-3-메톡시나프탈렌의 합성



[0114]

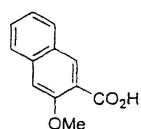
[0115] **단계 1. 메틸 3-메톡시-2-나프토에이트**

[0116] DMF(200mL) 중 메틸 3-히드록시-2-나프토에이트(10.1g, 50.1mmol)와 K₂CO₃(7.96g, 57.6mmol)의 슬러리를 실온에서 15분간 교반하고, 요오드메탄(3.43mL, 55.1mmol)으로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 물(200mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 200mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 포화된 NaCl 용액(100mL)으로 세척하고, 건조(MgSO₄) 및 감압하(약 0.4mmHg에서 밤새도록)에 농축시켜 호박색 오일로서 메틸 3-메톡시-2-나프토에이트(10.30g)를 얻었다:

¹H-

[0117]

NMR (DMSO-d₆) δ 2.70 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 7.38 (app t, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (app t, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).



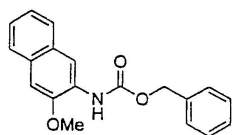
[0118]

[0119] **단계 2. 3-메톡시-2-나프톤산**

[0120] MeOH(100mL) 중 메틸 3-메톡시-2-나프토에이트(6.28g, 29.10mmol)와 물(10mL)의 용액을 실온에서 1N NaOH 용액(33.4mL, 33.4mmol)으로 처리하였다. 이 혼합물을 환류 온도에서 3시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시킨 후 10% 시트르산 용액을 이용하여 산성화하였다. 생성된 용액을 EtOAc(2 x 100mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조(MgSO₄) 및 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 함께 분쇄하고 헥산으로 수차례 세척하여 백색 고체로서 3-메톡시-2-나프톤산(5.40g, 92%)를 얻었다:

[0121]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.88 (s, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.83 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.83 (br s, 1H).

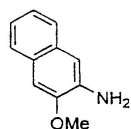


[0123] 단계 3. 2-(*N*-(카르보벤질옥시)아미노-3-메톡시나프탈렌

[0124] 3-메톡시-2-나프톤산(3.36g, 16.6mmol)과 Et₃N(2.59mL, 18.6mmol)의 무수 톨루엔(70mL) 용액을 실온에서 15분간 교반시키고, 피펫을 이용하여 DPPA 톨루엔(10mL) 용액(5.12g, 18.6mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 주사기를 통하여 벤질 알코올(2.06mL, 20mmol)을 첨가하였다. 그리고 나서 이 혼합물을 밤새도록 80℃까지 가온하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하고 10% 시트르산 용액으로 담금질한 후 EtOAc(2 x 100mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조(MgSO₄) 및 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 칼럼 크로마토그래피(14% EtOAc/86% 헥산)로 정제하여 옅은 노란색 오일로서 2-(*N*-(카르보벤질옥시)아미노-3-메톡시나프탈렌(5.1g, 100%)를 얻었다:

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.27-7.44 (m, 8H), 7.72-7.75 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

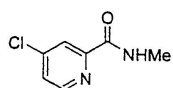


[0127] 단계 4. 2-아미노-3-메톡시나프탈렌

[0128] EtOAc(70mL) 중 2-(*N*-(카르보벤질옥시)아미노-3-메톡시나프탈렌(5.0g, 16.3mmol)과 10% Pd/C(0.5g)의 슬러리를 실온에서 밤새도록 H₂ 대기(풍선)하에 유지시켰다. 생성된 혼합물을 Celite®를 통하여 여과하고 감압하에 농축시켜 옅은 분홍색 분말로써 2-아미노-3-메톡시나프탈렌(2.40g, 85%)를 얻었다:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.86 (s, 3H), 6.86 (s, 2H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); EI-MS *m/z* 173 (M⁺).

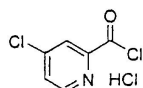
[0130] A2. 카바미드피리딘의 형성, 이에 이어지는 아릴 아민과 친핵성 커플링을 통한 ω-카바미드 아닐린의 합성



[0132] 단계 1a. 메니사이(Menisci) 반응을 통한 4-클로로-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드의 합성

[0133] 경고: 이것은 매우 위험하며, 폭발 위험이 있는 반응이다. 실온에서 4-클로로피리딘(10.0g)의 N-메틸포름아미드(250mL) 용액을 교반시킨 용액에 conc. H₂SO₄(3.55mL)를 첨가하여 발열물을 생성시킨다. 이 혼합물에 H₂O₂(H₂O에서 30 중량%, 17mL)에 이어서 FeSO₄·7H₂O(0.56g)를 첨가하여 또 다른 발열물을 생성시켰다. 생성된 혼합물을 실온의 암실에서 1시간 동안 교반한 다음, 4시간에 걸쳐 45℃까지 천천히 가온하였다. 거품이 가라앉았을 때, 반응물을 16시간 동안 60℃에서 가열하였다. 생성된 불투명의 갈색 용액을 H₂O(700mL)에 이어서 10% NaOH 용액(250mL)으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 500mL)를 이용하여 추출하였다. 포화된 NaCl 용액(3 x 150mL)을 이용하여 유기상을 개별적으로 세척하고, 혼합, 건조(MgSO₄) 및 EtOAc의 도움으로 실리카겔 패드를 통하여 여과하였다. 생성된 갈색 오일을 칼럼 크로마토그래피(구배 50% EtOAc/50% 헥산부터 80% EtOAc/20% 헥산까지)에 의하여 정제하였다. 생성된 노란색 오일을 0℃에서 72시간 이상 결정화시켜 4-클로로-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드(0.61g, 5.3%)를 얻었다: TLC (50% EtOAc/50% 헥산) R_f 0.50;

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.04 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 7.43 (dd, *J*=5.4, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=5.1 Hz, 1H); CI-MS *m/z* 171 ((M+H)⁺).

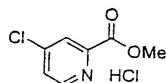


[0135]

[0136] 단계 1b. 피콜린산을 거쳐 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl염의 합성

[0137]

무수 DMF(60mL)를 40℃와 50℃ 사이에서 SOCl₂(180mL)에 첨가하였다. 이 용액을 동일 온도 범위에서 10분간 교반하고 피콜린산(60.0g, 487mmol)을 30분에 걸쳐 분배하며 첨가하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 72℃(활발한 SO₂ 방출)에서 가열시켜 노란색 고체 침전물을 생성하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고 톨루엔(500ml)으로 희석 후 200mL까지 농축시켰다. 톨루엔 첨가/농축 과정을 두번 반복하였다. 생성된 거의 건조된 잔사를 여과하고 고체를 톨루엔(2 x 200mL)으로 세척한 후 고진공하에 4시간 동안 건조시켜 노란색-오렌지색 고체로서 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl염(92.0g, 89%)을 얻었다.



[0138]

[0139] 단계 2. 메틸 4-클로로피리딘-2-카르복실레이트 HCl염의 합성

[0140]

무수 DMF(10.0mL)를 40-48℃에서 SOCl₂(300mL)에 첨가하였다. 이 용액을 동일 온도 범위에서 10분간 교반하고 피콜린산(100g, 812mmol)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 72℃(활발한 SO₂ 방출)에서 가열시켜 노란색 고체를 생성하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고 톨루엔(500ml)으로 희석 후 200mL까지 농축시켰다. 톨루엔 첨가/농축 과정을 두번 반복하였다. 생성된 거의 건조된 잔사를 여과하고 고체를 톨루엔(50mL)으로 세척한 후 고진공하에 4시간 동안 건조시켜 회색이 도는 흰색(off-white) 고체로서 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl염(27.2g, 16%)을 얻었다. 이 물질을 따로 두었다.

[0141]

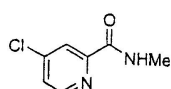
적색 침전물을, 내부 온도가 55℃ 이하로 유지되는 비율로 MeOH(200mL)에 첨가하였다. 내용물을 실온에서 45분간 교반하고 5℃까지 냉각 후 Et₂O(200mL)를 적가시키며 처리하였다. 생성된 고체를 여과하고, Et₂O(200mL)로 세척 후 35℃에서 감압하에 건조시킴으로써 백색의 고체로서 메틸 4-클로로피리딘-2-카르복실레이트 HCl 염(110g, 65%)을 얻었다: mp 108-112℃;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

3.88 (s, 3H); 7.82 (dd, *J*=5.5, 2.2 Hz, 1H); 8.08 (d, *J*=2.2 Hz, 1H); 8.68 (d, *J*=5.5 Hz, 1H);

[0142]

10.68 (br s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 172 ((M+H)⁺).



[0143]

[0144] 단계 3a. 메틸 4-클로로피리딘-2-카르복실레이트로부터 4-클로로-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드의 합성

[0145]

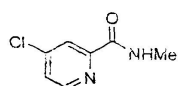
0℃에서 MeOH(75mL) 중 메틸 4-클로로피리딘-2-카르복실레이트 HCl 염(89.0g, 428mmol)의 현탁액을, 내부 온도가 5℃ 이하로 유지되는 비율에서 THF(1L) 중 2.0M 메틸아민 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 3℃에서 5시간 동안 저장하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 고체를 EtOAc(1L)에 현탁시키고 여과하였다. 침전물을 포화된 NaCl 용액(500mL)으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄), 및 감압하에 농축시켜 옅은-노란색 결정으로서 4-클로로-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드(71.2g, 97%)를 얻었다: mp 41-43℃;

¹H-NMR (DMSO-

d₆) δ 2.81 (s, 3H), 7.74 (dd, *J*=5.1, 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=2.2, 1H), 8.61 (d, *J*=5.1 Hz, 1H),

[0146]

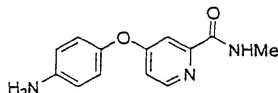
8.85 (br d, 1H); CI-MS *m/z* 171 ((M+H)⁺).



[0147]

[0148] 단계 3b. 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드로부터 4-클로로-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드의 합성

[0149] 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염(7.0g, 32.95mmol)을 0℃에서 THF(100mL)와 MeOH(20mL) 중 2.0M 메틸아민 용액의 혼합물에 분배하며 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3℃에서 4시간 동안 저장하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 거의 건조된 고체를 EtOAc(100mL)에 현탁시키고 여과하였다. 침전물을 포화된 NaCl 용액(2 x 100mL)으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄), 및 감압하에 농축시켜 노란색 결정 고체로서 4-클로로-N-메틸-2-피리딘카르복사미드(4.95g, 88%)를 얻었다: mp 37-40℃;



[0150]

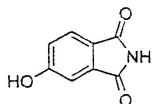
[0151] **단계 4. 4-(2-(N-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린의 합성**

[0152] 무수 DMF(150mL) 중 4-아미노페놀(9.60g, 88.0mmol)의 용액을 포타슘 *tert*-부톡사이드(10.29g, 91.7mmol)로 처리하고, 붉은 빛을 띤-갈색 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 내용물을 4-클로로-N-메틸-2-피리딘카르복사미드(15.0g, 87.9mmol)과 K₂CO₃(6.50g, 47.0mmol)로 처리하고 나서 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc(500mL)와 포화된 NaCl 용액(500mL) 사이에서 분리시켰다. 수성상을 EtOAc(300mL)를 이용하여 역추출하였다(back-extracted). 혼합 유기층을 포화된 NaCl 용액(4 x 100mL)를 이용하여 세척하고, 건조(Na₂SO₄), 및 감압하에 농축시켰다. 생성된 고체를 35℃에서 3시간 동안 감압하에 건조시켜 밝은-갈색 고체로서 2-(2-(N-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린(17.9g, 84%)을 얻었다:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.77 (d, J=4.8 Hz, 3H), 5.17 (br s, 2H), 6.64, 6.86 (AA'BB' quartet, J=8.4 Hz, 4H), 7.06 (dd, J=5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.73 (br d, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 244 ((M+H)⁺).

[0153]

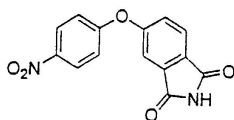
[0154] **A3. 친핵성 방향족 첨가 반응과 이에 이어지는 니트로아렌 환원에 의하여 아닐린을 합성하는 일반적인 방법.** 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온



[0155]

[0156] **단계 1. 5-히드록시이소인돌린-1,3-디온의 합성**

[0157] conc. AcOH(25mL) 중 암모늄 카르보네이트(5.28g, 54.9mmol)의 혼합물에 4-히드록시프탈산(5.0g, 27.45mmol)을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 45분간 가열하고, 투명하고 선명한 노란색 혼합물을 160℃에서 2시간동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 160℃에서 유지시키고 약 15mL까지 농축시킨 후, 실온까지 냉각시켰으며, 1N NaOH 용액을 이용하여 pH 10으로 조절하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 1N HCl 용액을 이용하여 pH 5로 천천히 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 감압하에 건조시켜 옅은 노란색의 분말 생성물로서 5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(3.24g, 72%)을 얻었다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.00-7.03 (m, 2H), 7.56(d, J=9.3Hz, 1H).



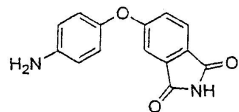
[0158]

[0159] **단계 2. 5-(4-니트로페녹시)이소인돌린-1,3-디온의 합성**

[0160] DMF(40mL) 중 NaH(1.1g, 44.9mmol)의 교반시킨 슬러리에 DMF(40mL) 중 5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(3.2g, 19.6mmol)의 용액을 0℃에서 적가시켰다. 선명한 노란색-녹색 혼합물을 실온으로 회복하고 1시간 동안 교반시킨 후, 주사기를 통하여 3-4 분배로 1-플루오로-4-니트로벤젠(2.67g, 18.7mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 하룻밤 동안 가열하고 실온까지 냉각시켰으며, 물(150mL)을 이용하여 천천히 희석하고 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 혼합 유기층을 건조(MgSO₄)하고 감압하에 농축시켜 노란색 고체로서 5-(4-니트로페녹시)이소

인돌린-1,3-디온(3.3g, 62%)을 얻었다: TLC (30% EtOAc/ 70% 헥산) R_f 0.28;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.32 (d, $J=12$ Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.89(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=9$ Hz, 2H), 11.43 (br s, 1H); CI-MS m/z 285 ((M+H) $^+$, 100%).

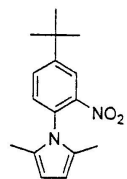


단계 3. 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온의 합성

conc. AcOH(12mL) 중 5-(4-니트로페녹시)이소인돌린-1,3-디온(0.6g, 2.11mmol)의 용액과 물(0.1mL)을, 철 분말 (0.59g, 55.9mmol)을 천천히 첨가시키며, 아르곤 증기하에 교반하였다. 이 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반 하고 물(25mL)로 희석 후 EtOAc(3 x 500mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 건조(MgSO₄)하고 감압하에 농축시켜 갈색이 띠는 고체로서 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온(0.4g, 75%)을 얻었다: TLC (50% EtOAc/ 50% 헥산) R_f 0.27;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 5.14 (br s, 2H), 6.62 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 255 ((M+H) $^+$, 100%).

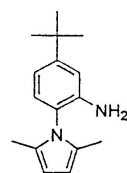
A4. 피롤릴아닐린의 일반적인 합성 방법. 5-tert-부틸-2-(2,5-디메틸피롤릴)아닐린의 합성



단계 1. 1-(4-tert-부틸-2-니트로페닐)-2,5-디메틸피롤의 합성

시클로헥산(10mL) 중 2-니트로-4-tert-부틸아닐린(0.5g, 2.57mmol)을 교반시킨 용액에 주사기를 통하여 AcOH(0.1mL)와 아세트닐아세톤(0.299g, 2.63mmol)을 첨가하였다. 휘발성 물질을 공비 제거시키며 반응 혼합물을 72시간 동안 120°C에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 CH₂Cl₂(10mL)로 희석시켰으며, 연속하여 1N HCl 용액(15mL), 1N NaOH 용액(15mL) 및 포화된 NaCl 용액(15mL)으로 세척하고, 건조(MgSO₄) 및 감압하에 농축시켰다. 생성된 오렌지색-갈색의 고체를 칼럼 크로마토그래피(60g SiO₂; 구배 6% EtOAc/ 94% 헥산에서 25% EtOAc/ 75% 헥산까지)에 의하여 정제하여 오렌지-노란색 고체로서 1-(4-tert-부틸-2-니트로페닐)-2,5-디메틸피롤(0.34g, 49%)을 얻었다: TLC (15% EtOAc/ 85% 헥산) R_f 0.67;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H), 1.89 (s, 6H), 5.84 (s, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.88 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); CI-MS m/z 273 ((M+H) $^+$, 50%).



단계 2. 5-tert-부틸-2-(2,5-디메틸피롤릴)아닐린의 합성

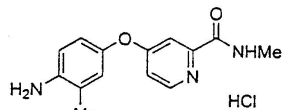
H₂ 대기(풍선)하에 1-(4-tert-부틸-2-니트로페닐)-2,5-디메틸피롤(0.341g, 1.25mmol), 10% Pd/C(0.056g)과 EtOAc(50mL)의 슬러리를 72시간 동안 교반하고 Celite® 패드를 통하여 여과하였다. 여과물을 감압하에 농축시켜 노란색을 띠는 고체로서 5-tert-부틸-2-(2,5-디메틸피롤릴)아닐린(0.30g, 99%)을 얻었다: TLC (10% EtOAc/

90% hexan) R_f 0.43;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (s, 9H), 1.87-1.91

(m, 8H), 5.85 (br s, 2H), 6.73-6.96 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H).

A5. 친핵성 방향족 치환 반응에 의하여 아닐린으로부터 아닐린을 합성하는 일반적인 방법. 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-메틸아닐린 HCl 염의 합성

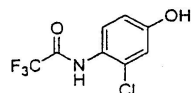


건조 디메틸아세트아미드(75mL) 중 4-아미노-3-메틸페놀(5.45g, 44.25mmol)의 용액을 포타슘 *tert*-부톡사이드(10.86g, 96.77mmol)로 처리하고 플라스크의 온도가 실온에 도달할 때까지 실온에서 흑색 혼합물을 교반하였다. 그리고 나서 반응물을 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드(방법 A2, 단계 3b; 7.52g, 44.2mmol)로 처리하고 110°C에서 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 물(75mL)로 희석시켰다. 유기층을 EtOAc(5 x 100mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 포화된 NaCl 용액(200mL)으로 세척하고 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켰다. 잔여의 흑색 오일을 Et_2O (50mL)로 처리하고 초음파 분해하였다. 그 다음에 용액을 HCl(Et_2O 중 1M; 100mL)로 처리하고 실온에서 5분간 교반하였다. 생성된 어두운 분홍색의 고체(7.04g, 24.1mmol)를 여과에 의하여 용액으로부터 제거하고, 사용에 앞서 혐기성 조건에서 0°C로 저장하였다:

$^1\text{H NMR}$

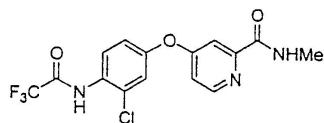
($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.41 (s, 3H), 2.78 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 4.93 (br s, 2H), 7.19 (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.99 (q, $J=4.8$ Hz, 1H).

A6. *N*-보호, 친핵성 방향족 치환 및 탈보호에 의하여 히드록시아닐린으로부터 아닐린을 합성하는 일반적인 방법. 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린의 합성



단계 1. 3-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페놀의 합성

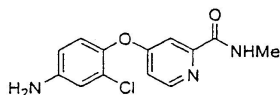
철(3.24g, 58.00mmol)을 교반시키며 TFA(200mL)에 첨가하였다. 이 슬러리에 2-클로로-4-니트로페놀(10.0g, 58.0mmol)과 트리플루오로아세트 무수물(20mL)를 첨가하였다. 이 회색의 슬러리를 실온에서 6일 동안 저었다. 용액으로부터 철을 여과하고 남아있는 물질을 감압하에 농축시켰다. 생성된 회색의 고체를 물(20mL)에 용해시켰다. 생성된 노란색 용액에 포화된 NaHCO_3 용액(50mL)을 첨가하였다. 용액으로부터 침전된 고체를 제거하였다. 생성물이 뚜렷하게 용액으로부터 분리될 때까지 여과물을 소듐 비카르보네이트 용액에 천천히 담금질하였다(소형의 정밀고무사 바이알을 이용하여 결정한다). 약하게 흐려진 노란색 용액을 EtOAc(3 x 125mL)로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화된 NaCl 용액(125mL)을 이용하여 세척하고, 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켰다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)은, 니트로페놀 출발 물질과 의도하는 생성물 3-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페놀의 1:1 비율을 표시한다. 크루드(crude) 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.



단계 2. 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로페닐(222-트리플루오로)아세트아미드의 합성

건조 디메틸아세트아미드(50mL) 중 크루드 3-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페놀(5.62g, 23.46mmol) 용액을 포타슘 *tert*-부톡사이드(5.16g, 45.98mmol)로 처리하고 갈색을 띠는 흑색 혼합물을, 플라스

크의 온도가 실온에 이를 때까지 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복스아미드(방법 A2, 단계 3b; 1.99g, 11.7mmol)로 처리하고 아르곤 하에 4일 동안 100℃로 가열하였다. 흑색 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 나서 차가운 물(100mL)에 부었다. 이 혼합물을 EtOAc(3 x 75mL)로 추출하고 혼합 유기층을 감압하에 농축시켰다. 잔여의 갈색 오일을 칼럼 크로마토그래피(20% EtOAc/페트(pet.) 에테르에서 40% EtOAc/페트 에테르까지 구배)에 의하여 정제하여 노란색 고체로서 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로페닐(222-트리플루오로)아세트아미드(8.59g, 23.0mmol)를 얻었다.



[0186]

[0187] **단계 3. 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린의 합성**

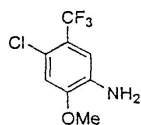
[0188] 건조 4-디옥산(20mL) 중 크루드 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로페닐(222-트리플루오로)아세트아미드(8.59g, 23.0mmol)의 용액을 1N NaOH 용액(20mL)으로 처리하였다. 이 갈색 용액을 8시간 동안 저었다. 이 용액에 EtOAc(40mL)를 첨가하였다. 녹색의 유기층을 EtOAc(3 x 40mL)로 추출하고 용매를 농축시켜 방치한 후 고체화된 녹색 오일로서 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린(2.86g, 10.30mmol)을 얻었다:

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 2.77 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.60 (dd, *J*=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=5.5, 2.6, Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.75 (q, *J*=4.8, 1H).

[0189]

[0190] **A7. 아실화 아닐린의 일반적인 탈보호 방법. 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 합성**

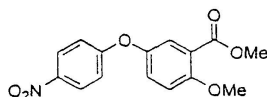


[0191]

[0192] 6M HCl 용액 (24mL) 중 3-클로로-6-(*N*-아세틸)-4-(트리플루오로메틸)아니올 (4.00g, 14.95mmol)의 현탁액을 환류 온도에서 1시간 동안 가열시켰다. 생성된 용액을, 이것이 서서히 고체화되는 동안 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고 고체 NaOH와 포화된 NaHCO₃ 용액을 함께 이용하여 용액이 염기성이 될 때까지 처리하였다. 유기층을 CH₂Cl₂(3 x 500mL)로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조(MgSO₄)시키고 감압하에 농축시켜 갈색 오일로서 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(3.20g, 14.2mmol)을 얻었다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.84(s, 3H), 5.30(s, 2H), 7.01(s, 2H).

[0193]

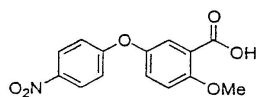
[0194] **A8. ω-알콕시-ω-카르복시페닐 아닐린을 얻는 일반적인 방법. 4-(3-(*N*-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)아닐린의 합성**



[0194]

[0195] **단계 1. 4-(3-메톡시카르보닐-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠의 합성**

[0196] 아세톤(50mL) 중 (방법 A13, 단계 1에서 기술한 유사한 수단에 의하여, 2,5-디히드록시벤조산 12mmol로부터 제조한) 4-(3-카르복시-4-히드록시페녹시)-1-니트로벤젠의 용액에 K₂CO₃(5g)과 디메틸 술페이트(3.5mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새도록 환류 온도로 가열하고 실온까지 냉각시킨 후 Celite® 패드를 통하여 여과하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축시키고 SiO₂상에서 흡수 후, 칼럼 크로마토그래피(50% EtOAc/ 50% 헥산)에 의하여 정제하여 노란색 분말로서 4-(3-메톡시카르보닐-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(3g)을 얻었다: mp 115-118℃.

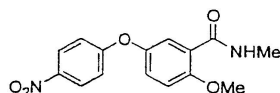


[0197]

[0198] **단계 2. 4-(3-카르복시-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠의 합성**

[0199]

MeOH(5mL) 중 4-(3-메톡시카르보닐-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(1.2g), KOH(0.33g) 및 물(5mL)의 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 환류 온도에서 4시간 동안 가열시켰다. 생성된 혼합물을 실온까지 농축시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(50mL)에 용해하고 수성 혼합물을 1N HCl 용액을 이용하여 산성화하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(50mL)를 이용하여 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 감압하에 농축시켜 4-(3-카르복시-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(1.04g)을 얻었다.

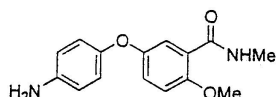


[0200]

[0201] **단계 3. 4-(3-(N-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠의 합성**

[0202]

CH₂Cl₂(12mL) 중 4-(3-카르복시-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(0.50g, 1.75mmol)의 용액에 SOCl₂(0.64mL, 8.77mmol)을 분배하며 첨가하였다. 생성된 용액을 환류 온도로 18시간 동안 가열하고 실온까지 냉각 후 감압하에 농축시켰다. 생성된 노란색 고체를 CH₂Cl₂(3mL)에 용해시키고 나서, 얻어진 용액을 메틸아민(THF 중 2.0M, 3.5mL, 7.02mmol) 용액으로 분배하며 처리하였다(경고: 기체 방출). 이것은 실온에서 4시간 동안 저었다. 생성된 혼합물을 1N NaOH 용액으로 처리하고 CH₂Cl₂(25mL)로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 감압하에 농축시켜 노란색 고체로서 4-(3-(N-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(0.50g, 95%)을 얻었다.



[0203]

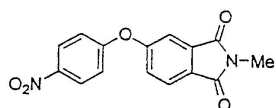
[0204] **단계 4. 4-(3-(N-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)-아닐린의 합성**

[0205]

EtOH(55mL) 중 4-(3-(N-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(0.78g, 2.60mmol)과 10% Pd/C(0.20g)의 슬러리를 H₂(풍선) 1기압하에서 2.5일 동안 교반시키고 Celite[®] 패드를 통하여 여과하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축시켜 회색이 도는 백색 고체로서 4-(3-(N-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)-아닐린(0.68g, 96%)을 얻었다; TLC (0.1% Et₃N/ 99.9% EtOAc) R_f 0.36.

[0206]

A9. ω-알킬프탈이미드 함유 아nil린을 제조하는 일반적인 방법. 5-(4-아미노페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온의 합성

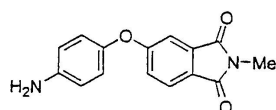


[0207]

[0208] **단계 1. 5-(4-니트로페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온의 합성**

[0209]

DMF(15mL) 중 5-(4-니트로페녹시)이소인돌린-1,3-디온(A3 단계 2; 1.0g, 3.52mmol)과 NaH(0.13g, 5.27mmol)의 슬러리를 실온에서 1시간 동안 교반하고, 메틸 요오드(0.3mL, 4.57mmol) 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 나서 ℃까지 냉각시키고 물(10mL)로 처리하였다. 생성된 고체를 회수하고 감압하에 건조시켜 선명한 노란색 고체로서 5-(4-니트로페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온(0.87g, 83%)을 얻었다: TLC (35% EtOAc/ 65% hexan) R_f 0.61.

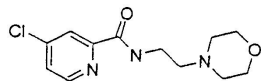


[0210]

[0211] **단계 2. 5-(4-아미노페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온의 합성**

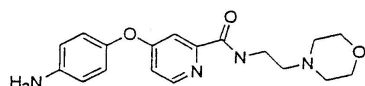
[0212] MeOH 중 니트로페녹시-2-메틸이소인돌린-1,3-디온(0.87g, 2.78mmol)과 10% Pd/C(0.10g)의 슬러리를 H₂(풍선) 1 기압하에서 2.5일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 Celite® 패드를 통하여 여과시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 노란색 고체를 EtOAc(3mL)에 용해시키고 SiO₂의 플러그(60% EtOAc/ 40% 헥산)를 통하여 여과시켜 노란색 고체로서 5-(4-아미노페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온(0.67g, 86%)을 얻었다; TLC (40% EtOAc/ 60% 헥산) R_f 0.27.

[0213] A10. ω-알콕시카르보닐아릴 전구체와 아민을 반응시켜 ω-카바모일아릴 아nil린을 합성하는 일반적인 방법. 4-(2-(N-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딜옥시)아nil린의 합성



[0214] 단계 1. 4-클로로-2-(N-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딘의 합성

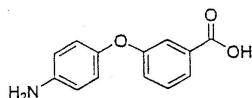
[0215] THF(20mL) 중 메틸 4-클로로피리딘-2-카르복실레이트 HCl 염(방법 A2, 단계 2; 1.01g, 4.86mmol)의 용액에 4-(2-아미노에틸)모르폴린(2.55mL, 19.4mmol)을 적가하고 생성된 용액을 환류 온도로 20시간 동안 가열한 후 실온까지 냉각시켜 물(50mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(50mL)를 이용하여 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 감압하에 농축시켜 노란색 오일로서 4-클로로-2-(N-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딘(1.25g, 95%)을 얻었다; TLC (10% MeOH/ 90% EtOAc) R_f 0.50.



[0217] 단계 2. 4-(2-(N-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딜옥시)아nil린의 합성

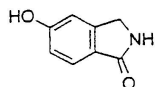
[0218] DMF(8mL) 중 4-아미노페놀(0.49g, 4.52mmol)과 포타슘 tert-부톡사이드(0.53g, 4.75mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 차례로 4-클로로-2-(N-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딘(1.22g, 4.52mmol)과 K₂CO₃(0.31g, 2.26mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 밤새도록 가열하고 실온까지 냉각시킨 후 EtOAc(25mL)와 포화된 NaCl 용액(25mL) 사이에서 분리시켰다. EtOAc(25mL)를 이용하여 수성층을 역추출하였다. 혼합 유기층을 포화된 NaCl 용액(3 x 25mL)을 이용하여 세척하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 갈색 고체를 칼럼 크로마토그래피(58g, 100% EtOAc에서 25% MeOH/ 75% EtOAc까지 구배)에 의하여 정제하여 4-(2-(N-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딜옥시)아nil린(1.0g, 65%)을 얻었다; TLC (10% MeOH/ 90% EtOAc) R_f 0.32.

[0219] A11. 니트로아렌을 아릴아민으로 환원시키는 일반적인 방법. 4-(3-카르복시페녹시)아nil린의 합성



[0220] MeOH(120mL) 중 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠(5.38g, 20.7mmol)과 10% Pd/C(0.50g)의 슬러리를 H₂(풍선) 1기압하에서 2일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 Celite® 패드를 통하여 여과시키고 감압하에 농축시켜 갈색 고체로서 4-(3-카르복시페녹시)아nil린(2.26g, 48%)을 얻었다; TLC (10% MeOH/ 90% CH₂Cl₂) R_f 0.44(스트리킹).

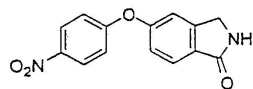
[0221] A12. 이소인돌린은 함유 아nil린을 합성하는 일반적인 방법. 4-(1-옥소이소인돌린-5-일옥시)아nil린의 합성



[0222] 단계 1. 5-히드록시이소인돌린-1-원의 합성

[0223] AcOH(500mL) 중 5-히드록시프탈이미드(19.8g, 121mmol)의 용액에 아연 가루(47.6g, 729mmol)를 분배하며 천천히 첨가하고 나서, 이 혼합물을 환류 온도에서 40분간 가열하고, 바로 여과시킨 후 감압하에 농축시켰다. 이 반

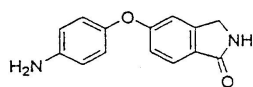
응을 동일한 규모로 반복하고, 혼합된 유질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(1.1kg SiO₂; 60% EtOAc/ 40% 헥산에 서 25% MeOH/ 75% EtOAc까지 구배)에 의하여 정제하여 5-히드록시이소인돌린-1-원(3.77g)을 얻었다: TLC (100% EtOAc) R_f 0.17 ; HPLC ES MS *m/z* 150 (M+H)⁺).



[0227]

[0228] 단계 2. 4-(1-이소인돌리논-5-일옥시)-1-니트로벤젠의 합성

[0229] DMF 중 NaH(0.39g, 16.1mmol)의 슬러리에 5-히드록시이소인돌린-1-원(2.0g, 13.4mmol)을 분배하며 0℃에서 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온까지 가온시키고 45분간 교반시켰으며, 4-플루오로-1-니트로벤젠을 첨가시킨 후 그 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 침전물이 형성될 때까지 물을 적가시켰다. 생성된 고체를 회수하여, 어두운 노란색 고체로서 4-(1-이소인돌리논-5-일옥시)-1-니트로벤젠(3.23g, 89%)을 얻었다: TLC (100% EtOAc) R_f 0.35.

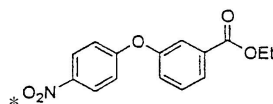


[0230]

[0231] 단계 3. 4-(1-옥소이소인돌린-5-일옥시)아닐린의 합성

[0232] EtOH(50mL) 중 4-(1-이소인돌리논-5-일옥시)-1-니트로벤젠(2.12g, 7.8mmol)과 10% Pd/C(0.20g)의 슬러리를 H₂ (풍선) 대기하에서 4시간 동안 교반시키고 Celite® 패드를 통하여 여과하였다. 여과물을 감압하에 농축시켜 어두운 노란색 고체로서 4-(1-옥소이소인돌린-5-일옥시)아닐린을 얻었다; TLC (100% EtOAc) R_f 0.15.

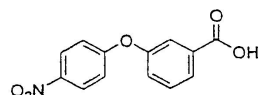
[0233] A13. EDCI-매개의 아마이드 형성과, 이에 이어지는 니트로아렌 환원을 통하여 ω-카바모일 아닐린을 합성하는 일반적인 방법. 4-(3-N-메틸카바모일페녹시)아닐린의 합성



[0234]

[0235] 단계 1. 4-(3-에톡시카르보닐페녹시)-1-니트로벤젠의 합성

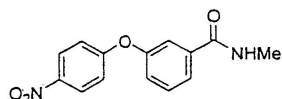
[0236] DMF(125mL) 중 4-플루오로-1-니트로벤젠(16mL, 150mmol), 에틸 3-히드록시벤조에이트(25g, 150mmol)과 K₂CO₃(41g, 300mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 밤새도록 가열하고, 실온까지 냉각 후 물(250mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기상을 물(3 x 100mL)과 포화된 NaCl 용액(2 x 100mL)으로 연속하여 세척하고, 건조(Na₂SO₄), 및 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/ 90% 헥산)로 정제하여 오일로서 4-(3-에톡시카르보닐페녹시)-1-니트로벤젠(38g)을 얻었다.



[0237]

[0238] 단계 2. 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠의 합성

[0239] 3:1 THF/물 용액(75mL)에서 격렬하게 교반시킨 4-(3-에톡시카르보닐페녹시)-1-니트로벤젠(5.14g, 17.9mmol)의 혼합물에 물(36mL) 중 LiOH·H₂O(1.50g, 35.8mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새도록 가열하고 실온까지 냉각시킨 후 감압하에 농축시켰으며, 1M HCl 용액을 이용하여 pH 2로 조절하였다. 생성된 선명한 노란색 고체를 여과에 의하여 제거하고 헥산으로 세척하여 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠(4.40g, 95%)을 얻었다.

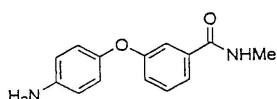


[0240]

[0241] **단계 3. 4-(3-(*N*-메틸카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠의 합성**

[0242]

CH₂Cl₂(45mL) 중 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠(3.72g, 14.4mmol), EDCI·HCl(3.63g, 18.6mmol), *N*-메틸모르폴린(1.6mL, 14.5mmol)과 메틸아민(THF 중 2.0M; 8mL, 16mmol)의 혼합물을 실온에서 3일동안 교반시키고 감압하에 농축시켰다. 이 잔사를 EtOAc(50mL)에 용해시키고 생성된 혼합물을 1M HCl(50mL) 용액을 이용하여 추출하였다. 수성층을 EtOAc(2 x 50mL)를 이용하여 역추출하였다. 혼합 유기상을 포화된 NaCl(50mL) 용액으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄), 및 감압하에 농축시켜 오일로서 4-(3-(*N*-메틸카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠(1.89g)을 얻었다.



[0243]

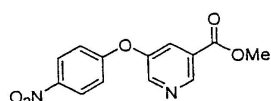
[0244] **단계 4. 4-(3-(*N*-메틸카바모일)페녹시)아닐린의 합성**

[0245]

EtOAc(20mL) 중 4-(3-(*N*-메틸카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠(1.89g, 6.95mmol)과 5% Pd/C(0.24g)의 슬러리를 H₂(풍선) 대기하에서 밤새도록 교반하였다. 생성된 혼합물을 Celite® 패드를 통하여 여과시키고 감압하에 농축시켰다. 이 잔사를 칼럼 크로마토그래피(5% MeOH/95% CH₂Cl₂)에 의하여 정제하였다. 생성된 오일을 진공하에 밤새도록 고체화시켜 노란색 고체로서 4-(3-(*N*-메틸카바모일)페녹시)아닐린(0.95g, 56%)을 얻었다.

[0246]

A14. EDCI-매개의 아미드 형성과, 이에 이어지는 니트로아렌 환원을 통하여 ω-카바모일 아닐린을 합성하는 일반적인 방법. 4-(3-(5-메틸카바모일)피리딜옥시)아닐린의 합성

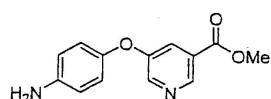


[0247]

[0248] **단계 1. 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠의 합성**

[0249]

DMF(20mL) 중 NaH(0.63g, 26.1mmol)의 슬러리에 DMF(10mL) 중 메틸 5-히드록시니코티네이트(2.0g, 13.1mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DMF(10mL) 중 4-플루오로니트로벤젠(1.4mL, 13.1mmol)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 70℃에서 밤새도록 가열하고 실온까지 냉각 후 MeOH(5mL)에 이어서 물(50mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100mL)를 이용하여 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축시켰다. 이 잔사를 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/70% 헥산)로 정제하여 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠(0.60g)을 얻었다.



[0250]

[0251] **단계 2. 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린의 합성**

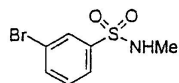
[0252]

MeOH/EtOAc 중 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠(0.60g, 2.20mmol)과 10% Pd/C의 슬러리를 H₂ 대기(풍선)하에 72시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 그 여과물을 감압하에 농축시켰다. 이 잔사를 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/90% 헥산에서 30% EtOAc/70% 헥산, 50% EtOAc/50% 헥산까지 구배)로 정제하여 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린(0.28g, 60%)을 얻었다:

[0253]

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.92 (s, 3H), 6.71 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.73 (, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.87 (d, 1H). (P)

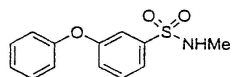
[0254] A15. 친전자성 니트로화와, 이에 이어지는 환원에 의한 아닐린의 합성. 4-(3-메틸술파모일페녹시)아닐린의 합성



[0255]

[0256] 단계 1. *N*-메틸-3-브로모벤젠술포나미드의 합성

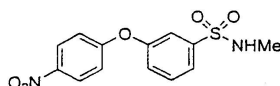
[0257] THF(15mL) 중 3-브로모벤젠술포닐 클로라이드(2.5g, 11.2mmol)의 용액에 메틸아민(THF 중 2.0M; 28mL, 56mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온까지 가온하고 실온에서 밤새도록 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(25mL)와 1M HCl 용액(25mL) 사이에서 분리시켰다. 수성상을 EtOAc(2 x 25mL)를 이용하여 역추출하였다. 혼합 유기상을 물(2 x 25mL)과 포화된 NaCl(25mL) 용액을 이용하여 연속으로 세척하고, 건조(MgSO₄), 및 감압하에 농축시켜 백색 고체로서 *N*-메틸-3-브로모벤젠술포나미드(2.8g, 99%)를 얻었다.



[0258]

[0259] 단계 2. 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)벤젠의 합성

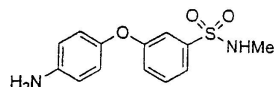
[0260] DMF(25mL) 중 페놀(1.9g, 20mmol), K₂CO₃(6.0g, 40mmol)과 CuI(4g, 20mmol)의 슬러리에 *N*-메틸-3-브로모벤젠술포나미드(2.5g, 10mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 환류 온도로 밤새도록 교반시켰으며, 실온까지 냉각시키고 EtOAc(50mL)와 1N·HCl 용액(50mL) 사이에서 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(2 x 50mL)를 이용하여 역추출하였다. 혼합 유기상을 물(2 x 50mL)과 포화된 NaCl(50mL) 용액을 이용하여 연속으로 세척하고, 건조(MgSO₄), 및 감압하에 농축시켰다. 잔여 오일을 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/70% 헥산)에 의하여 정제하여 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)벤젠(0.30g)을 얻었다.



[0261]

[0262] 단계 3. 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)-1-니트로벤젠의 합성

[0263] -10℃에서 TFA(6mL) 중 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)벤젠(0.30g, 1.14mmol)의 용액에 NaNO₂(0.097g, 1.14mmol)을 5분에 걸쳐 분배하며 첨가하였다. 생성된 용액을 -10℃에서 1시간 동안 교반하고 실온까지 가온한 후 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 EtOAc(10mL)와 물(10mL) 사이에서 분리시켰다. 유기상을 물(10mL)과 포화된 NaCl(10mL) 용액을 이용하여 연속으로 세척하고, 건조(MgSO₄), 및 감압하에 농축시켜 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)-1-니트로벤젠(0.20g)을 얻었다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

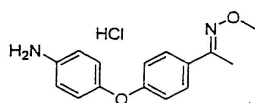


[0264]

[0265] 단계 4. 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)아닐린의 합성

[0266] EtOAc(20mL) 중 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)-1-니트로벤젠(0.30g)과 10% Pd/C(0.030g)의 슬러리를 H₂ 대기 (풍선)하에 하룻밤 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 Celite® 패드를 통하여 여과하였다. 그 여과물을 감압하에 농축시켰다. 이 잔사를 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/70% 헥산)로 정제하여 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)아닐린(0.070g)을 얻었다.

[0267] A16. ω-케톤의 변형. 4-(4-(1-(*N*-메톡시)이미노에틸)페녹시아닐린 HCl 염의 합성



[0268]

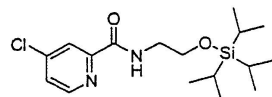
[0269] EtOH(10mL)와 피리딘(1.0mL)의 혼합물 중 (방법 A13, 단계 4와 유사한 수단으로 제조한) 4-(4-아세틸페녹시)아닐린 HCl 염(1.0g, 3.89mmol)의 슬러리에 *O*-메틸히드록실아민 HCl 염(0.65g, 7.78mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 30분간 환류 온도로 가열하고 실온까지 냉각 후 감압하에 농축시켰다. 생성된 고체

를 물(10mL)과 함께 분쇄하고 물로 세척시켜 노란색 고체로서 4-(4-(1-(*N*-메톡시)이미노에틸)페녹시아닐린 HCl 염(0.85g)을 얻었다: TLC (50% EtOAc/50% 페트(pet.) 에테르) R_f 0.78:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.90

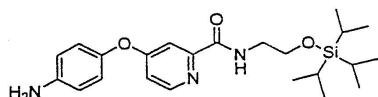
(s, 3H), 5.70 (s, 3H); HPLC-MS m/z 257 (($M+H$) $^+$).

A17. *N*-(ω -실릴옥시알킬)아미드의 합성. 4-(4-(2-(*N*-(2-트리이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시아닐린의 합성



단계 1. 4-클로로-*N*-(2-트리이소프로필실릴옥시)에틸피리딘-2-카르복스아미드의 합성

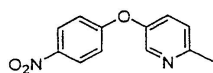
무수 DMF(7mL) 중 (방법 A2, 단계 3b와 유사한 수단으로 제조한) 4-클로로-*N*-(2-히드록시에틸)피리딘-2-카르복스아미드(1.5g, 7.4mmol)의 용액에 트리이소프로필실릴 클로라이드(1.59g, 8.2mmol, 1.1당량)와 이미다졸(1.12g, 16.4mmol, 2.2당량)을 첨가하였다. 생성된 노란색 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 물(10mL)과 EtOAc(10mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 EtOAc(3 x 100mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기상을 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켜 오렌지색 오일로서 4-클로로-2-(*N*-(2-트리이소프로필실릴옥시)에틸)피리딘카르복스아미드(2.32g, 88%)을 얻었다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.



단계 2. 4-(4-(2-(*N*-(2-트리이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시아닐린의 합성

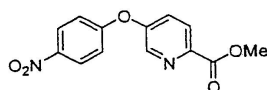
무수 DMF(8mL) 중 4-히드록시아닐린(0.70g, 6.0mmol)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드(0.67g, 6.0mmol, 1.0당량)를 분배하며 첨가하여 발열을 야기시켰다. 혼합물이 실온까지 냉각되었을 때, DMF(4mL) 중의 4-클로로-2-(*N*-(2-트리이소프로필실릴옥시)에틸)피리딘카르복스아미드(2.32g, 6mmol, 1당량) 용액을 첨가하고 이어서 K_2CO_3 (0.42g, 3.0mmol, 0.50당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새도록 80°C에서 가열하였다. 포타슘-*tert*-부톡사이드(0.34g, 3mmol, 0.5당량)의 추가 부분을 첨가하고 이 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 추가로 교반하였다. 얼음/물 용액기를 이용하여 이 혼합물을 0°C까지 냉각하고 물(약 1mL)을 천천히 적가시켰다. 유기층을 EtOAc(3 x 100mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 포화된 NaCl(20mL) 용액을 이용하여 세척하고, 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켰다. 갈색의 유질 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 ; 30% EtOAc/ 70% 페트 에테르)로 정제하여 투명한 밝은 갈색 오일로서 4-(4-(2-(*N*-(2-트리이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시아닐린(0.99g, 38%)를 얻었다.

A18. 2-메틸피리딘의 산화를 통한 2-피리딘카르복실레이트 에스테르의 합성. 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시아닐린의 합성



단계 1. 4-(5-(2-메틸)피리딜옥시)-1-니트로벤젠의 합성

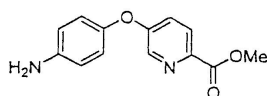
DMF(100mL) 중 5-히드록시-2-메틸피리딘(10.0g, 91.6mmol), 1-플루오로-4-니트로벤젠(9.8mL, 91.6mmol, 1.0당량)과 K_2CO_3 (25g, 183mmol, 2.0당량)의 혼합물을 환류 온도로 밤새도록 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하고 물(200mL)로 처리한 후, EtOAc(3 x 100mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 물(2 x 100mL)과 포화된 NaCl(100mL) 용액을 이용하여 연속하여 세척하고, 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켜 갈색 고체로서 4-(5-(2-메틸)피리딜옥시)-1-니트로벤젠(12.3g)을 얻었다.



[0282]

[0283] **단계 2. 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠의 합성**

[0284] 피리딘(20mL) 중 4-(5-(2-메틸)피리딜옥시)-1-니트로벤젠(1.71g, 7.39mmol)과 셀레늄 디옥사이드(2.50g, 22.2mmol, 3.0당량)의 혼합물을 환류 온도에서 5시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고 나서, 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 MeOH(100mL)에 용해시켰다. 이 용액을 conc HCl 용액(7mL)으로 처리하고 3시간 동안 환류 온도로 가열 후 실온까지 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 이 잔사를 EtOAc(50mL)와 1N NaOH(50mL) 용액 사이에서 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(2 x 50mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 물(2 x 50mL)과 포화된 NaCl(50mL) 용액을 이용하여 연속하여 세척하고, 건조(MgSO₄), 및 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; 50% EtOAc/ 50% 헥산)로 정제하여 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠(0.70g)을 얻었다.

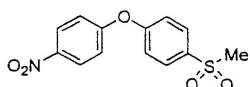


[0285]

[0286] **단계 3. 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린의 합성**

[0287] EtOAc(20mL)와 MeOH(5mL)의 혼합물 중 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠(0.50g)과 10% Pd/C(0.050g)의 슬러리를 H₂ 대기(풍선)하에 밤새도록 두었다. 생성된 혼합물을 Celite® 패드를 통하여 여과시키고 그 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; 70% EtOAc/ 30% 헥산)로 정제하여 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린(0.40g)을 얻었다.

[0288] **A19. ω-술폰닐페닐 아닐린의 합성. 4-(4-메틸술폰닐페녹시)아닐린의 합성**



[0289]

[0290] **단계 1. 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠의 합성**

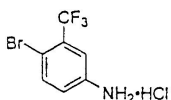
[0291] CH₂Cl₂(75mL) 중 4-(4-메틸티오펜옥시)-1-니트로벤젠(2.0g, 7.7mmol)의 용액에 *m*-CPBA(57-86%, 4.0g)을 0℃에서 천천히 첨가시키고, 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1N NaOH(25mL) 용액으로 처리하였다. 유기층을 1N NaOH(25mL) 용액, 물(25mL)과 포화된 NaCl(25mL) 용액을 이용하여 연속하여 세척하고, 건조(MgSO₄), 및 감압하에 농축시켜 고체로서 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠(2.1g)을 얻었다.

[0292] **단계 2. 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-아닐린의 합성**

[0293] 방법 A18, 단계 3과 유사한 수단에 의하여 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠을 아닐린으로 환원시켰다.

[0294] **B. 우레아 전구체의 합성**

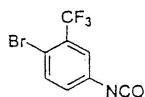
[0295] **B1. CDI를 이용하여 아닐린으로부터 이소시아네이트를 합성하는 일반적인 방법. 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트의 합성**



[0296]

[0297] **단계 1. 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린 HCl 염**

[0298] Et₂O(500mL) 중 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린(64g, 267mmol)의 용액에 HCl 용액(Et₂O 중 1M; 300mL)을 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 분홍색-백색 침전물을 여과에 의하여 제거하고 Et₂O(50mL)로 세척하여 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린 HCl 염(73g, 98%)을 얻었다.



[0299]

[0300] **단계 2. 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트의 합성**

[0301]

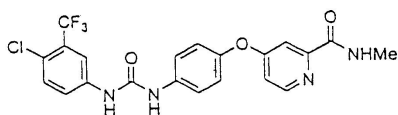
톨루엔(278mL) 중 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린 HCl 염(36.8g, 133mmol)의 현탁액을 트리클로로메틸 클로로포메이트를 적가하여 처리하고 생성된 혼합물을 18시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 톨루엔(500mL)으로 처리하고 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 CH₂Cl₂(500mL)로 처리하고 감압하에 농축시켰다. CH₂Cl₂ 처리/농축 프로토콜을 반복하여 생성된 호박색 오일을 -20℃에서 16시간 동안 저장시켜, 황갈색 고체로서 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(35.1g, 86%)를 얻었다: GC-MS *m/z* 265(M⁺).

[0302]

C. 우레아 제조 방법

[0303]

C1a. 이소시아네이트와 아nil린을 반응시켜 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아의 합성



[0304]

[0305]

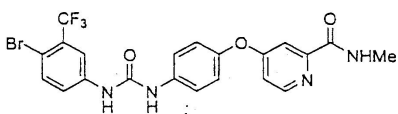
CH₂Cl₂(35mL) 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(14.60g, 65.90mmol)의 용액을 CH₂Cl₂(35mL) 중 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아nil린(방법 A2, 단계 4; 16.0g, 65.77mmol)의 현탁액에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 생성된 노란색 고체를 여과에 의하여 제거하고, CH₂Cl₂(2 x 30mL)로 세척 후 감압하(약 1mmHg)에 건조시킴으로써 회색이 도는 백색 고체로서 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아(28.5g, 93%)를 얻었다: mp 207-209℃;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.77 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 7.16 (m, 3H), 7.37 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 8.11 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.77 (br d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 465 ((M+H)⁺).

[0306]

[0307]

C1b. 이소시아네이트와 아nil린을 반응시켜 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아의 합성



[0308]

[0309]

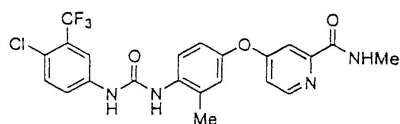
CH₂Cl₂(80mL) 중 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(방법 B1, 단계 2; 8.0g, 30.1mmol)의 용액을 CH₂Cl₂(40mL) 중 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아nil린(방법 A2, 단계 4; 7.0g, 28.8mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 노란색 고체를 여과에 의하여 제거하고, CH₂Cl₂(2 x 50mL)로 세척 후, 40℃에서 감압하(약 1mmHg)에 건조시킴으로써 옅은 노란색 고체로서 *N*-(4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아(13.2g, 90%)를 얻었다: mp 203-205℃;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.77 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 7.16 (m, 3H), 7.37 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.77 (br d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 509 ((M+H)⁺).

[0310]

[0311]

C1c. 이소시아네이트와 아nil린을 반응시켜 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(2-메틸-4-(2-(*N*-메틸카바모일)(4-피리딜옥시))페닐)우레아의 합성



[0312]

[0313]

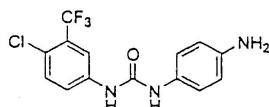
CH_2Cl_2 (1mL) 중 2-메틸-4-(2-(*N*-메틸카바모일)(4-피리딜옥시))아닐린(방법 A5; 0.11g, 0.45mmol)의 용액을 Et_3N (0.16mL)과 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(0.10g, 0.45mmol)로 처리하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 6일 동안 교반하고 물(5mL)로 처리하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 5mL)를 이용하여 역추출하였다. 혼합 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 감압하에 농축시켜 갈색 오일로서 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(2-메틸-4-(2-(*N*-메틸카바모일)(4-피리딜옥시))페닐)우레아(0.11g, 0.22mmol)를 얻었다:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.27 (s, 3H), 2.77 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.03 (dd, $J=8.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=5.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.62 (app d, $J=2.6$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.17 (s, 1H); 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.78 (q, $J=5.2$, 1H), 9.52 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 479 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

[0314]

[0315]

C1d. 이소시아네이트와 아닐린을 반응시켜 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-아미노페닐)우레아의 합성



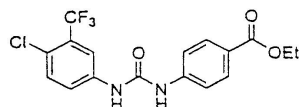
[0316]

[0317]

CH_2Cl_2 (308mL) 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(2.27g, 10.3mmol)의 용액에 *p*-페닐렌디아민(3.32g, 30.7mmol)을 한부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반시키고 CH_2Cl_2 (100mL)로 처리한 후 감압하에 농축시켰다. 생성된 분홍색 고체를 EtOAc (110mL)와 MeOH (15mL)의 혼합물에 용해시키고, 이 투명한 용액을 0.05N HCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 감압하에 농축시켜 불순물이 섞인 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-아미노페닐)우레아(3.3g)를 얻었다: TLC (100% EtOAc) R_f 0.72.

[0318]

C1e. 이소시아네이트와 아닐린을 반응시켜 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-에톡시카르보닐페닐)우레아의 합성



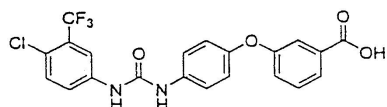
[0319]

[0320]

CH_2Cl_2 (30mL) 중 4-이소시아나토벤조에이트(3.14g, 16.4mmol)의 용액에 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린(3.21g, 16.4mmol)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 생성된 슬러리를 CH_2Cl_2 (50mL)에 희석하고 여과시켜 백색 고체로서 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-에톡시카르보닐페닐)우레아(5.93g, 97%)를 얻었다: TLC (40% EtOAc / 60% 헥산) R_f 0.44.

[0321]

C1f. 이소시아네이트와 아닐린을 반응시켜 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아의 합성



[0322]

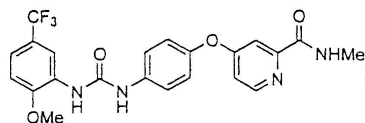
[0323]

CH_2Cl_2 (8mL) 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(1.21g, 5.46mmol)의 용액에 4-(3-카르복시페녹시)아닐린(방법 A11; 0.81g, 5.76mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반시킨 후 MeOH (8mL)로 처리하고 다시 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 갈색 고체를 1:1 EtOAc /헥산 용액과 함께 뿜아서 회색이 도는 백색 고체로서 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아(5.93g, 97%)를 얻었다: TLC (40% EtOAc / 60% 헥산) R_f 0.44.

닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아(1.21g, 76%)를 얻었다.

[0324]

C2a. 아닐린과 *N,N'*-카르보닐 다이이미다졸을 반응시키고 이어서 이차 아닐린을 첨가하여 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아의 합성



[0325]

[0326]

0℃에서 무수 CH_2Cl_2 (15mL) 중 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(0.15g)에 CDI(0.13g)을 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간에 걸쳐서 실온까지 가온시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린(0.18g)으로 처리하였다. 생성된 노란색 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하고, H_2O (125mL)로 처리하였다. 생성된 수성 혼합물을 EtOAc(2 x 150mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기물을 포화된 NaCl 용액(100mL)으로 세척하고 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분쇄하였다(90% EtOAc/10% 헥산). 생성된 백색 고체를 여과에 의하여 수집하고 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압하에 농축하고 잔여 오일을 칼럼 크로마토그래피(33% EtOAc/67% 헥산에서 50% EtOAc/50% 헥산, 100% EtOAc까지 구배)에 의하여 정제하여 밝은 황갈색 고체로서 *N*-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아(0.098g, 30%)를 얻었다: TLC (100% EtOAc) R_f 0.62;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.76 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.96 (s, 3H),

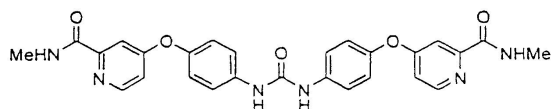
7.1-7.6 and 8.4-8.6 (m, 11H), 8.75 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1 H); FAB-MS m/z 461

(($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

[0327]

[0328]

C2b. 아닐린과 *N,N'*-카르보닐 다이이미다졸을 반응시키고 이어서 이차 아닐린을 첨가하여 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N,N'*-카르보닐 다이이미다졸 반응 진행의 부산물로서 대칭적인 우레아들. 비스(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아의 합성



[0329]

[0330]

0℃에서 무수 CH_2Cl_2 (15mL) 중 3-아미노-2-메톡시퀴놀린(0.14g)을 교반시킨 용액에 CDI(0.13g)을 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간에 걸쳐서 실온까지 가온시키고, 실온에서 16시간 동안 저었다. 생성된 혼합물을 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린(0.18g)으로 처리하였다. 생성된 노란색 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 물(125mL)로 처리하였다. 생성된 수성 혼합물을 EtOAc(2 x 150mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기상을 포화된 NaCl 용액(100mL)으로 세척하고 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분쇄하였다(90% EtOAc/10% 헥산). 생성된 백색 고체를 여과에 의하여 수집하고 EtOAc로 세척시켜 비스(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아(0.081g, 44%)를 얻었다: TLC (100% EtOAc) R_f 0.50;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ

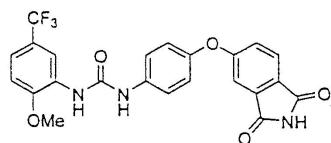
2.76 (d, $J=5.1$ Hz, 6H), 7.1-7.6 (m, 12H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=4.8$ Hz, 2H),

8.86 (s, 2H); HPLC ES-MS m/z 513 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

[0331]

[0332]

C2c. 이소시아네이트와 아닐린을 반응시켜 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(1,3-디옥소이소인돌란-5-일옥시)페닐)우레아의 합성



[0333]

[0334]

CH_2Cl_2 (1.5mL) 중 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(0.10g, 0.47mmol)을 교반시킨 용액에 5-

(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온(방법 A3, 단계 3; 0.12g, 0.47mmol)을 한부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12시간동안 교반시키고 CH_2Cl_2 (10mL)와 MeOH(5mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 1N HCl 용액(15mL)과 포화된 NaCl 용액(15mL)으로 연속하여 세척하고 건조(MgSO_4), 및 감압하에 농축시켜 백색 고체로서 *N*-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)페닐)우레아(0.2g, 96%)를 얻었다: TLC (70% EtOAc/30% 헥산) R_f 0.50;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.95 (s, 3H), 7.31-

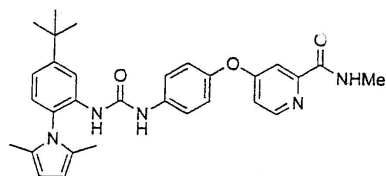
7.10 (m, 6H), 7.57 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.53 (br s, 2H), 9.57 (s, 1H),

11.27 (br s, 1H); HPLC ES-MS 472.0 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%).

[0335]

[0336]

C2d. 아닐린과 *N,N'*-카르보닐 디이미다졸을 반응시키고 이어서 이차 아닐린을 첨가하여 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(5-(*tert*-부틸)-2-(2,5-디메틸피롤릴)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아의 합성



[0337]

[0338]

CH_2Cl_2 (2mL) 중 CDI(0.21g, 1.30mmol)을 교반시킨 용액에 5-(*tert*-부틸)-2-(2,5-디메틸피롤릴)아닐린(방법 A4, 단계 2; 0.30g, 1.24mmol)을 한부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반시키고 나서, 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린(0.065g, 0.267mmol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 36°C에서 밤새도록 가열하고, 실온까지 냉각시킨 후 EtOAc(5mL)를 이용하여 희석시켰다. 생성된 혼합물을 물(15mL)과 1N HCl(15mL) 용액으로 연속하여 세척하고 건조(MgSO_4), 및 실리카겔(50g) 패드를 통하여 여과시켜 노란색을 띠는 고체로서 *N*-(5-(*tert*-부틸)-2-(2,5-디메틸피롤릴)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아(0.033g, 24%)를 얻었다: TLC (40% EtOAc/60% 헥산) R_f 0.24;

^1H NMR (아세톤 - d_6) δ 1.37 (s, 9H), 1.89 (s, 6H), 2.89 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.87-7.20 (m, 6H), 7.17 (dd, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 8.43 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.80 (br s, 1H); HPLC ES-MS 512 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%).

[0339]

[0340]

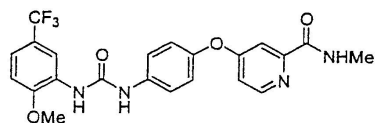
C3. 트리포스젠을 이용하여 디페닐 우레아를 합성하는 조합 방법

[0341]

커플링하려는 아닐린 중 한가지를 디클로로에탄(0.10M)에 용해시켰다. 디클로로에탄(1mL)을 함유하는 8mL 바이알(0.5mL)에 이 용액을 첨가하였다. 여기에 비스(트리클로로메틸)카르보네이트 용액(0.12M 디클로로에탄 용액, 0.2mL, 0.4당량)과, 이어서 디이소프로필에틸아민(0.35M 디클로로에탄 용액, 0.2mL, 1.2당량)을 첨가하였다. 바이알의 뚜껑을 덮고 80°C에서 5시간 동안 가열한 후 약 10시간 동안 실온에서 냉각시켰다. 이차 아닐린(0.10M 디클로로에탄 용액, 0.5mL, 1.0당량)을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민(0.35M 디클로로에탄 용액, 0.2mL, 1.2당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각 후 MeOH(0.5mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시키고 그 생성물을 역상 HPLC에 의하여 정제하였다.

[0342]

C4. 아닐린과 포스젠을 반응시키고 이어서 이차 아닐린을 첨가하여 우레아를 합성하는 일반적인 방법. *N*-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아의 합성



[0343]

[0344]

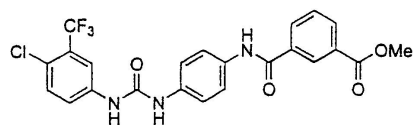
CH_2Cl_2 (20mL) 중 포스젠(톨루엔 중 1.9M; 2.07mL, 0.21g, 1.30mmol)을 교반시킨 용액에 무수 피리딘(0.32mL)과, 이어서 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(0.75g)을 0°C에서 첨가하였다. 침전물이 형성되는 동안, 노란색 용액을 실온까지 가온시켰다. 노란색 혼합물을 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 고체를 무수 톨루엔(20mL)과, 이어서 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린(방법 A2에 기술한 대로 제조함; 0.30g)으

로 처리하고 생성된 현탁액을 80℃에서 20시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(100mL)로 희석하고 포화된 NaHCO₃(2-3mL) 용액을 이용하여 염기성화하였다. 염기성 용액을 EtOAc(2 x 250mL)를 이용하여 추출하였다. 유기층을 포화된 NaCl 용액을 이용하여 개별적으로 세척하고, 혼합, 건조(MgSO₄), 및 감압하에 농축시켰다. 생성된 분홍색-갈색 잔사를 MeOH에 용해시키고 SiO₂(100g) 상에 흡수시켰다. 칼럼 크로마토그래피(300g SiO₂; 1% Et₃N/33% EtOAc/66% 헥산에서 1% Et₃N/99% EtOAc, 1% Et₃N/20% MeOH/79% EtOAc까지 구배)에 이어서 45℃에서 감압하에 농축시켜 따뜻한 농축 EtOAc 용액을 얻었고, 이것을 헥산(10mL)으로 처리하여 천천히 *N*-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아 결정(0.44g)을 형성하였다: TLC (1% Et₃N/99% EtOAc) R_f 0.40.

[0345] **D. 우레아의 상호전환**

[0346] **D1a. ω -아미노페닐 우레아를 ω -(아로일아미노)페닐 우레아로 전환.** *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메톡시카르보닐페닐)카르복시아미노페닐)우레아의 합성

[0347]



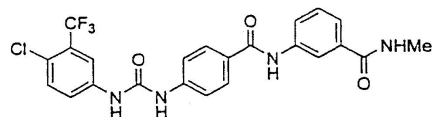
[0348]

DMF(8mL) 중 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-아미노페닐)우레아(방법 C1d; 0.050g, 1.52mmol), *mono*-메틸 이소프탈레이트(0.25g, 1.38mmol), HOBT·H₂O(0.41g, 3.03mmol)과 *N*-메틸모르폴린(0.33mL, 3.03mmol)의 용액에 EDCI·HCl(0.29g, 1.52mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고 EtOAc(25mL)로 희석 후, 물(25mL)과 포화된 NaHCO₃(25mL) 용액을 이용하여 차례대로 세척하였다. 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 고체를 EtOAc 용액(80% EtOAc/20% 헥산)과 함께 뿜아서 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메톡시카르보닐페닐)카르복시아미노페닐)우레아(0.27g, 43%)를 얻었다: mp 121-122℃; TLC (80% EtOAc/20% 헥산) R_f 0.75.

[0349]

D1b. ω -카르복시페닐 우레아를 ω -(아릴카바모일)페닐 우레아로 전환. *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메틸카바모일페닐)카바모일페닐)우레아의 합성

[0350]



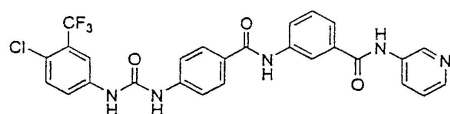
[0351]

DMF(3mL) 중 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메틸카바모일페닐)카르복시아미노페닐)우레아(0.14g, 0.48mmol), 3-메틸카바모일아닐린(0.080g, 0.53mmol), HOBT·H₂O(0.14g, 1.07mmol)과 *N*-메틸모르폴린(0.5mL, 1.07mmol)의 용액에 EDCI·HCl(0.10g, 0.53mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고 밤새도록 저었다. 생성된 혼합물을 물(10mL)로 처리하고 EtOAc(25mL)를 이용하여 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축시켰다. 생성된 노란색 고체를 EtOAc(3mL)에 용해시키고 실리카겔 패드(17g, 70% EtOAc/30% 헥산에서 10% MeOH/90% EtOAc까지 구배)를 통하여 여과시켜 백색 고체로서 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메틸카바모일페닐)카바모일페닐)우레아(0.097g, 41%)를 얻었다: mp 225-229℃; TLC (100% EtOAc) R_f 0.23.

[0352]

D1c. ω -카르복시페닐 우레아를 ω -(아릴카바모일)페닐 우레아로 전환하는 결합적인 접근법. *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-(3-피리딜)카바모일)페닐)카바모일)페닐)우레아의 합성

[0353]

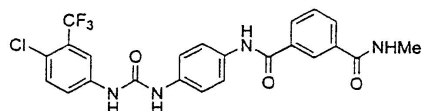


[0354]

1,2-디클로로에탄(1mL) 중 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아(방법 C1f; 0.030g, 0.067mmol)와 *N*-시클로헥실-*N'*-(메틸폴리스티렌)카르보디이미드(55mg)의 혼합물을 CH₂Cl₂(1M; 0.074mL, 0.074mmol) 중 3-아미노피리딘의 용액으로 처리하였다. (불용성 또는 탁도가 발생하는 경우, 소량의 DMSO를 첨

가시킨다) 생성된 혼합물을 36℃에서 밤새도록 가열하였다. 그리고 나서 탁해진 반응물을 THF(1mL)로 처리하고 18시간 동안 가열을 지속하였다. 생성된 혼합물을 폴리(4-(이소시아나토메틸)스티렌)(0.040g)으로 처리하고, 그 결과 얻어진 혼합물을 36℃에서 72시간 동안 교반한 다음 실온까지 냉각 및 여과하였다. 생성된 용액을 실리카 겔(1g)의 플러그를 통하여 여과하였다. 감압하에 농축시켜 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-(3-피리딜)카바모일)페닐)카바모일)페닐)우레아(0.024g, 59%)를 얻었다: TLC (70% EtOAc/30% 헥산) R_f 0.12.

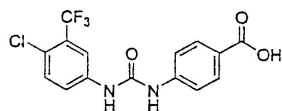
[0355] **D2. ω -카르보알콕시아릴 우레아를 ω -카바모일아릴 우레아로 전환.** *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메틸카바모일페닐)카르복시아미노페닐)우레아의 합성



[0356]

[0357] *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-카르보메톡시페닐)카르복시아미노페닐)우레아(0.17g, 0.34mmol)의 시료에 메틸아민(THF 중 2M; 1mL, 1.7mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음 감압하에 농축시켜 백색 고체로서 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메틸카바모일페닐)카르복시아미노페닐)우레아를 얻었다: mp 247℃; TLC (100% EtOAc) R_f 0.35.

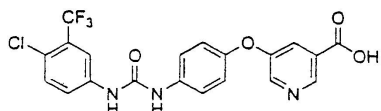
[0358] **D3. ω -카르보알콕시아릴 우레아를 ω -카르복시아릴 우레아로 전환.** *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-카르복시페닐)우레아의 합성



[0359]

[0360] MeOH(75mL) 중 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-에톡시카르보닐페닐)우레아(방법 C1e; 5.93g, 15.3mmol)의 슬러리에 수성 KOH 용액(2.5N, 10mL, 23mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 환류 온도로 가열하고 실온까지 냉각 후 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 물(50mL)로 희석하고 pH를 2 내지 3으로 조절하기 위하여 1N HCl 용액으로 처리하였다. 생성된 고체를 수집하고 감압하에 건조시켜 백색 고체로서 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-카르복시페닐)우레아(5.05g, 92%)를 얻었다.

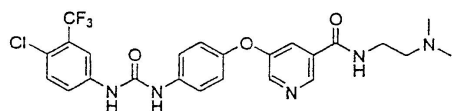
[0361] **D4. ω -알콕시 에스테르를 ω -알킬 아마이드로 전환하는 일반적인 방법.** *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-(5-(2-디메틸아미노에틸)카바모일)피리딜)옥시페닐)우레아의 합성



[0362]

[0363] **단계 1. *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-(5-카르복시피리딜)옥시페닐)우레아의 합성**

[0364] 방법 C1a와 유사한 수단으로 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아나이드와 4-(3-(5-메톡시카르보닐피리딜)옥시아닐린(방법 A14, 단계 2)로부터 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐피리딜)옥시페닐)우레아를 합성하였다. MeOH(10mL) 중 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐피리딜)옥시페닐)우레아(0.26g, 0.56mmol)의 현탁액을 물(1mL) 중 KOH(0.14g, 2.5mmol)의 용액으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물의 pH를 1N HCl 용액을 이용하여 5로 조절하였다. 생성된 침전물을 여과에 의하여 제거하고 물로 세척하였다. 생성된 고체를 EtOH(10mL)에 용해시켜 얻어진 용액을 감압하에 농축시켰다. EtOH/농축 과정을 두번 반복하여 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-(5-카르복시피리딜)옥시페닐)우레아(0.18g, 71%)를 얻었다.



[0365]

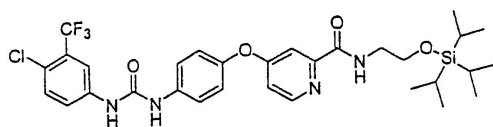
[0366] **단계 2. *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-(5-(2-디메틸아미노에틸)카바모일)피리딜)옥시페닐)우레아의 합성**

[0367] DMF(2.5mL) 중 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-((4-(3-(5-카르복시피리딜)옥시페닐)우레아(0.050g, 0.011mmol), *N,N'*-디메틸에틸렌디아민(0.22mg, 0.17mmol), HOBT(0.028g, 0.17mmol), *N*-메틸모르폴린(0.035g, 0.28mmol)과 EDCI·HCl(0.032g, 0.17mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc(50mL)와 물(50mL) 사이에서 분리시켰다. 유기상을 물(35mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄), 및 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 극소량의 CH₂Cl₂(약 2mL)에 용해시켰다. 생성된 용액에 Et₂O를 적가하여 처리함으로써 백색 침전물로서 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-((4-(3-(5-(2-디메틸아미노에틸)카바모일)피리딜)옥시페닐)우레아(0.48g, 84%)를 얻었다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.10 (s, 6H), 3.26 (s, H), 7.03 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 522 ((M+H)⁺).

[0368]

[0369] D5. *N*-(ω-실릴옥시알킬)아미드를 탈보호하는 일반적인 방법. *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-히드록시)에틸카바모일)피리딜옥시페닐)우레아의 합성



[0370]

[0371] 무수 THF(2mL) 중 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-트리이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시페닐)우레아(방법 C1a와 유사한 수단으로 제조; 0.25g, 0.37mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1.0M; 2mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분간 교반하고, 물(10mL)로 처리하였다. 수성 혼합물을 EtOAc(3 x 100mL)를 이용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 감압하에 농축시켰다. 그 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; 100% 헥산에서 40% EtOAc/60% 헥산까지 구배)에 의하여 정제하여 백색 고체로서 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-히드록시)에틸카바모일)피리딜옥시페닐)우레아(0.019g, 10%)를 얻었다.

[0372] 앞에서 기술한 상세한 실험 과정에 따라 합성되어진 후술하는 화합물을 표에 나열한다.

[0373] 예시된 화합물의 합성

[0374] (화합물의 특성은 표 참조)

[0375] 생성 1: 방법 A13에 따라 4-(3-*N*-메틸카바모일페녹시)아닐린을 제조하였다. 방법 C3에 따라, 3-*tert*-부틸아닐린을 비스(트리클로로메틸)카르보네이트와 반응시키고, 이어서 4-(3-*N*-메틸카바모일페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0376] 생성 2: 방법 A13에 따라 4-플루오로-1-니트로벤젠과 *p*-히드록시아세트페논을 반응시켜 4-(4-아세틸페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 4-(4-아세틸페녹시)-1-니트로벤젠을 방법 A13, 단계 4에 따라 환원시켜 4-(4-아세틸페녹시)아닐린을 얻었다. 방법 C3에 따라, 3-*tert*-부틸아닐린을 비스(트리클로로메틸)카르보네이트와 반응시키고, 이어서 4-(4-아세틸페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0377] 생성 3: 방법 C2d에 따라 3-*tert*-부틸아닐린을 CDI로 처리하고, 이어서 이것을 방법 A8에 따라 제조된 4-(3-*N*-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)아닐린으로 처리하여 우레아를 얻었다.

[0378] 생성 4: 5-*tert*-부틸-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-*tert*-부틸-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 A13에 따라 제조된 4-(3-*N*-메틸카바모일페녹시)아닐린과 방법 C1a에 따른 이소시아네이트를 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0379] 생성 5: 방법 C2d에 따라 5-*tert*-부틸-2-메톡시아닐린을 CDI와 반응시키고, 이어서 이것을 방법 A8에 따라 제조된 4-(3-*N*-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0380] 생성 6: 방법 A3에 따라 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온을 제조하였다. 방법 2d에 따라, 5-*tert*-부틸-2-메톡시아닐린을 CDI와 반응시키고, 이어서 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온과 반응시켜 우레아를 얻었다.

- [0381] 생성 7: 방법 A12에 따라 4-(1-옥소이소인돌린-5-일옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 2d에 따라, 5-*tert*-부틸-2-메톡시아닐린을 CDI와 반응시키고, 이어서 4-(1-옥소이소인돌린-5-일옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0382] 생성 8: 방법 A13에 따라, 4-(3-*N*-메틸카바모일페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C2a에 따라, 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 CDI와 반응시키고, 이어서 4-(3-*N*-메틸카바모일페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0383] 생성 9: 4-히드록시아세토페논을 방법 A3, 단계 2에 따라 2-클로로-5-니트로피리딘과 반응시켜 4-(4-아세틸페녹시)-5-니트로피리딘을 얻었다. 방법 A8, 단계 4에 따라, 4-(4-아세틸페녹시)-5-니트로피리딘을 4-(4-아세틸페녹시)-5-아미노피리딘으로 환원시켰다. 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 방법 B1에 따라 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 이 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(4-아세틸페녹시)-5-아미노피리딘과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0384] 생성 10: 4-플루오로-1-니트로벤젠과 *p*-히드록시아세토페논을 방법 A13, 단계 1에 따라 반응시켜 4-(4-아세틸페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 4-(4-아세틸페녹시)-1-니트로벤젠을 방법 A13, 단계 4에 따라 환원시켜 4-(4-아세틸페녹시)아닐린을 얻었다. 방법 C3에 따라, 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시부틸아닐린과 비스(트리클로로메틸)카르보네이트를 반응시키고, 이어서 4-(4-아세틸페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0385] 생성 11: 방법 A2에 따라 합성된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드를, DMF 존재하에 DMAC를 이용하여, 방법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노페놀과 반응시킴으로써 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C4에 따라, 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 포스젠과 반응시키고, 이어서 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0386] 생성 12: 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염을 방법 A2, 단계 3b에 따라 암모니아와 반응시켜 4-클로로-2-피리딘카르복사미드를 형성하였다. 4-클로로-2-피리딘카르복사미드를, DMF 존재하에 DMAC를 이용하여, 방법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노페놀과 반응시켜 3-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C2a에 따라 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 포스젠과 반응시키고, 이어서 3-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0387] 생성 13: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드를 합성하였다. 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드를, DMF 존재하에 DMAC를 이용하여, 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C2a에 따라, 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 CDI와 반응시키고, 이어서 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0388] 생성 14: 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염을 방법 A2, 단계 3b에 따라 암모니아와 반응시켜 4-클로로-2-피리딘카르복사미드를 형성하였다. 4-클로로-2-피리딘카르복사미드를, DMF 존재하에 DMAC를 이용하여, 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C4에 따라, 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 포스젠과 반응시키고, 이어서 4-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0389] 생성 15: 방법 C2d에 따라, 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 CDI와 반응시키고, 이어서 방법 A8에 따라 제조된 4-(3-(*N*-메틸카바모일)-4-메톡시페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0390] 생성 16: 방법 A5에 따라, 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-메틸아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 이 이소시아네이트를 방법 C1e에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-메틸아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0391] 생성 17: 방법 A6에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 C1a에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0392] 생성 18: 방법 A2, 단계 4에 따라, 5-아미노-2-메틸페놀을 방법 A2, 단계 3b에 따라 제조된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드와 반응시켜 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-4-메틸아닐린을 얻었다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 C1a에 따라 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-4-메틸

아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

- [0393] 생성 19: 방법 A2, 단계 3b에 따라, 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 에틸아민과 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N*-에틸-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 C1a에 따라 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0394] 생성 20: 방법 A2, 단계 4에 따라, 4-아미노-2-클로로페놀을 방법 A2, 단계 3b에 따라 합성된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드와 반응시켜 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린을 얻었다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 C1a에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0395] 생성 21: 방법 A19, 단계 1에 따라 4-(4-메틸티오펜옥시)-1-니트로벤젠을 산화시켜 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 니트로벤젠을 방법 A19, 단계 2에 따라 환원시켜 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0396] 생성 22: 4-(3-카바모일페녹시)-1-니트로벤젠을 방법 A15, 단계 4에 따라 4-(3-카바모일페녹시)아닐린으로 환원시켰다. 방법 C1a에 따라, 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 4-(3-카바모일페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0397] 생성 23: 방법 A3에 따라 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0398] 생성 24: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 디메틸아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N,N'*-디메틸-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N,N'*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N,N'*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 방법 C1a에 따라 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0399] 생성 25: 방법 A12에 따라 4-(1-옥소이소인돌린-5-일옥시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 CDI로 처리하고, 이어서 방법 C2d에 따라 4-(1-옥소이소인돌린-5-일옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0400] 생성 26: 4-히드록시아세토펜을 방법 A13, 단계 1에 따라 4-플루오로니트로벤젠과 반응시켜 4-(4-아세틸페녹시)니트로벤젠을 얻었다. 이 니트로벤젠을 방법 A13, 단계 4에 따라 환원시켜 4-(4-아세틸페녹시)아닐린을 얻고, 이것을 방법 A16에 따라 4-(4-(1-(*N*-메톡시)이미노에틸)페녹시아닐린 HCl 염으로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 4-(4-(1-(*N*-메톡시)이미노에틸)페녹시아닐린 HCl 염을 방법 C1a에 따라 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0401] 생성 27: 4-클로로-*N*-메틸피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 3b에 따라 합성하였다. 이 클로로피리딘을 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 얻었다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 4-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 방법 C1a에 따라 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0402] 생성 28: 5-(4-아미노페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온을 방법 A9에 따라 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 5-(4-아미노페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온을 방법 C1a에 따라 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0403] 생성 29: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로-*N*-메틸피리딘카르복사미드를 합성하였다. 이 클로로피리딘을 방

법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노티오페놀과 반응시켜 3-(4-(2-*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 얻었다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 3-(4-(2-*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 방법 C1a에 따라 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0404] 생성 30: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 이소프로필아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N*-이소프로필-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노티오페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-이소프로필카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-이소프로필카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 방법 C1a에 따라 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0405] 생성 31: 방법 A14에 따라, 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다. *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜)옥시)페닐 우레아를 방법 D4, 단계 1에 따라 가수분해시키고, 그 상응하는 산을 4-(2-아미노에틸)모르폴린과 커플링하여 방법 D4, 단계 2에 따라 아미드를 얻었다.

[0406] 생성 32: 방법 A14에 따라, 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다. *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜)옥시)페닐 우레아를 방법 D4, 단계 1에 따라 가수분해시키고, 그 상응하는 산을 메틸아민과 커플링하여 방법 D4, 단계 2에 따라 아미드를 얻었다.

[0407] 생성 33: 방법 A14에 따라, 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다. *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜)옥시)페닐 우레아를 방법 D4, 단계 1에 따라 가수분해시키고, 그 상응하는 산을 *N,N'*-디메틸에틸렌디아민과 커플링하여 방법 D4, 단계 2에 따라 아미드를 얻었다.

[0408] 생성 34: 방법 A11에 따라, 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 방법 C1f에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아를 얻었고, 이를 방법 D1c에 따라 3-아미노피리딘과 커플링하였다.

[0409] 생성 35: 방법 A11에 따라, 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 방법 C1f에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아를 얻었고, 이를 방법 D1c에 따라 *N*-(4-플루오로페닐)피페라진과 커플링하였다.

[0410] 생성 36: 방법 A11에 따라, 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 방법 C1f에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아를 얻었고, 이를 방법 D1c에 따라 4-플루오로아닐린과 커플링하였다.

[0411] 생성 37: 방법 A11에 따라, 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 방법 C1f에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아를 얻었고, 이를 방법 D1c에 따라 4-(디메틸아미노)아닐린과 커플링하였다.

[0412] 생성 38: 방법 A11에 따라, 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을

방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 방법 C1f에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아를 얻었고, 이를 방법 D1c에 따라 5-아미노-2-메톡시피리딘과 커플링하였다.

[0413] 생성 39: 방법 A11에 따라, 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 방법 C1f에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아를 얻었고, 이를 방법 D1c에 따라 4-모르폴리노아닐린과 커플링하였다.

[0414] 생성 40: 방법 A11에 따라, 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시아닐린을 방법 B1에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 방법 C1f에 따라 5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(3-카르복시페닐)우레아를 얻었고, 이를 방법 D1c에 따라 *N*-(2-피리딜)피페라진과 커플링하였다.

[0415] 생성 41: 방법 A13에 따라, 4-(3-(*N*-메틸카바모일)페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C3에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 이소시아네이트로 전환시키고 나서, 4-(3-(*N*-메틸카바모일)페녹시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0416] 생성 42: 방법 A2에 따라, 4-(2-(*N*-메틸카바모일-4-피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(2-(*N*-메틸카바모일-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0417] 생성 43: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염과 암모니아를 반응시켜 4-클로로-2-피리딘카르복스아미드를 제조하였다. 4-클로로-2-피리딘카르복스아미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0418] 생성 44: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염과 암모니아를 반응시켜 4-클로로-2-피리딘카르복스아미드를 제조하였다. 4-클로로-2-피리딘카르복스아미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노페놀과 반응시켜 3-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 3-(2-카바모일-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0419] 생성 45: 방법 A2, 단계 3a에 따라 제조된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복스아미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노페놀과 반응시켜 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0420] 생성 46: 방법 A3에 따라, 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온을 합성하였다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 5-(4-아미노페녹시)이소인돌린-1,3-디온과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0421] 생성 47: 방법 A5에 따라, 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-메틸아닐린을 합성하였다. 방법 C1c에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-메틸아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0422] 생성 48: 방법 A15에 따라, 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(3-(*N*-메틸술파모일)페닐옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0423] 생성 49: 방법 A6에 따라, 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린을 합성하였다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0424] 생성 50: 방법 A2, 단계 4에 따라, 5-아미노-2-메틸페놀을 방법 A2, 단계 3b에 따라 제조된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복스아미드와 반응시켜 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-4-메틸아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따

라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-4-메틸아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0425] 생성 51: 방법 A2, 단계 3b에 따라, 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 에틸아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N*-에틸-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0426] 생성 52: 방법 A2, 단계 4에 따라, 4-아미노-2-클로로페놀을 방법 A2, 단계 3b에 따라 제조된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드와 반응시켜 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0427] 생성 53: 4-(4-메틸티오펜옥시)-1-니트로벤젠을 방법 A19, 단계 1에 따라 산화시켜 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 이 니트로벤젠을 방법 A19, 단계 2에 따라 환원시켜 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0428] 생성 54: 방법 A15, 단계 1에 따라 4-브로모벤젠술폰닐 클로라이드와 메틸아민을 반응시켜 *N*-메틸-4-브로모벤젠술폰아미드를 얻었다. *N*-메틸-4-브로모벤젠술폰아미드를 방법 A15, 단계 2에 따라 페놀과 커플링하여 4-(4-(*N*-메틸술폰과모일)페녹시)벤젠을 얻었다. 4-(4-(*N*-메틸술폰과모일)페녹시)벤젠을 방법 A15, 단계 3에 따라 4-(4-(*N*-메틸술폰과모일)페녹시)-1-니트로벤젠으로 전환시켰다. 방법 A15, 단계 4에 따라 4-(4-(*N*-메틸술폰과모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 4-(4-(*N*-메틸술폰과모일)페녹시)아닐린으로 환원시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(3-(*N*-메틸술폰과모일)페닐옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0429] 생성 55: 방법 A18, 단계 1에 따라, 5-히드록시-2-메틸피리딘을 1-플루오로-4-니트로벤젠과 거플링하여 4-(5-(2-메틸)피리딜옥시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 이 메틸피리딘을 카르복실산에 의하여 산화시키고, 방법 A18, 단계 2에 따라 에스테르화하여 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 니트로벤젠을 방법 A18, 단계 3에 따라 환원시켜 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 이 아닐린을 방법 C1a에 따라 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0430] 생성 56: 방법 A18, 단계 1에 따라, 5-히드록시-2-메틸피리딘을 1-플루오로-4-니트로벤젠과 거플링하여 4-(5-(2-메틸)피리딜옥시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 이 메틸피리딘을 카르복실산에 의하여 산화시키고, 방법 A18, 단계 2에 따라 에스테르화하여 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 니트로벤젠을 방법 A18, 단계 3에 따라 환원시켜 4-(5-(2-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 이 아닐린을 방법 C1a에 따라 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 반응시켜 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(메톡시카르보닐)-5-피리딜옥시)페닐)우레아를 얻었다. 메틸 에스테를 방법 D12에 따라 메틸아민과 반응시켜 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-5-피리딜옥시)페닐)우레아를 얻었다.

[0431] 생성 57: 방법 C1d에 따라, *N*-(4-(클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-아미노페닐)우레아를 제조하였다. *N*-(4-(클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-아미노페닐)우레아를 *mono*-메틸 이소프탈레이트와 방법 D1a에 따라 커플링하여 우레아를 얻었다.

[0432] 생성 58: 방법 C1d에 따라, *N*-(4-(클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-아미노페닐)우레아를 제조하였다. *N*-(4-(클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-아미노페닐)우레아를 *mono*-메틸 이소프탈레이트와 방법 D1a에 따라 커플링하여 *N*-(4-(클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메톡시카르보닐페닐)카르복시아미노페닐)우레아를 얻었다. 방법 D2에 따라, *N*-(4-(클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메톡시카르보닐페닐)카르복시아미노페닐)우레아와 메틸아민을 반응시켜 상응하는 메틸 아미드를 얻었다.

[0433] 생성 59: 방법 A2, 단계 3b에 따라, 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 디메틸아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N,N'*-디메틸-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N,N'*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N,N'*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0434] 생성 60: 방법 A13, 단계 1에 따라, 4-히드록시아세트페논과 4-플루오로니트로벤젠을 반응시켜 4-(4-아세틸페녹시)니트로벤젠을 얻었다. 니트로벤젠을 방법 13, 단계 4에 따라 환원시켜 4-(4-아세틸페녹시)아닐린을 얻었고,

이것을 방법 A16에 따라 4-(4-(1-(*N*-메톡시)이미노에틸)페녹시아닐린 HCl 염으로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(4-아세틸페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0435] 생성 61: 방법 A13, 단계 2에 따라 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 합성하였다. 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 방법 A13, 단계 3에 따라 4-(2-아미노에틸)모르폴린과 커플링하여 4-(3-(*N*-(2-모르폴리닐에틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 방법 A13, 단계 4에 따라, 4-(3-(*N*-(2-모르폴리닐에틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 4-(3-(*N*-(2-모르폴리닐에틸)카바모일)페녹시)아닐린으로 환원시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-(*N*-(2-모르폴리닐에틸)카바모일)페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0436] 생성 62: 방법 A13, 단계 2에 따라 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 합성하였다. 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 방법 A13, 단계 3에 따라 1-(2-아미노에틸)피페리딘과 커플링하여 4-(3-(*N*-(2-피페리딜에틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 방법 A13, 단계 4에 따라, 4-(3-(*N*-(2-피페리딜에틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 4-(3-(*N*-(2-피페리딜에틸)카바모일)페녹시)아닐린으로 환원시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-(*N*-(2-피페리딜에틸)카바모일)페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0437] 생성 63: 방법 A13, 단계 2에 따라 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 합성하였다. 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 방법 A13, 단계 3에 따라 테트라히드로푸릴아민과 커플링하여 4-(3-(*N*-(테트라히드로푸릴메틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 방법 A13, 단계 4에 따라, 4-(3-(*N*-(테트라히드로푸릴메틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 4-(3-(*N*-(테트라히드로푸릴메틸)카바모일)페녹시)아닐린으로 환원시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-(*N*-(테트라히드로푸릴메틸)카바모일)페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0438] 생성 64: 방법 A13, 단계 2에 따라 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 합성하였다. 4-(3-카르복시페녹시)-1-니트로벤젠을 방법 A13, 단계 3에 따라 2-아미노메틸-1-에틸피롤리딘과 커플링하여 4-(3-(*N*-(1-메틸피롤리디닐)메틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다. 방법 A13, 단계 4에 따라, 4-(3-(*N*-(1-메틸피롤리디닐)메틸)카바모일)페녹시)-1-니트로벤젠을 4-(3-(*N*-(1-메틸피롤리디닐)메틸)카바모일)페녹시)아닐린으로 환원시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-(*N*-(1-메틸피롤리디닐)메틸)카바모일)페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0439] 생성 65: 방법 A2, 단계 3b에 따라, 4-클로로-*N*-메틸피리딘카르복사미드를 합성하였다. 방법 A2, 단계 4에 따라 클로로피리딘과 4-아미노티오페놀을 반응시켜 4-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0440] 생성 66: 방법 A2, 단계 3b에 따라, 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 이소프로필아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N*-이소프로필-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-이소프로필카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-이소프로필카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0441] 생성 67: *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-에톡시카르보닐페닐)우레아를 방법 C1e에 따라 합성하였다. *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-에톡시카르보닐페닐)우레아를 방법 D3에 따라 가수분해시켜 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-카르복시페닐)우레아를 얻었다. 방법 D1b에 따라, *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-카르복시페닐)우레아와 3-메틸카바모일아닐린을 커플링하여 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-메틸카바모일페닐)카바모일페닐)우레아를 얻었다.

[0442] 생성 68: 방법 A9에 따라, 5-(4-아미노페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온을 합성하였다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 5-(4-아미노페녹시)-2-메틸이소인돌린-1,3-디온을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0443] 생성 69: 방법 A2, 단계 3b에 따라, 4-클로로-*N*-메틸피리딘카르복사미드를 합성하였다. 클로로피리딘을 방법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노티오페놀과 반응시켜 3-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 얻었다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 3-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0444] 생성 70: 방법 A10에 따라, 4-(2-(*N*-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1a

에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

- [0445] 생성 71: 방법 A14에 따라, 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다. 방법 D4, 단계 1에 따라, *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐피리딜)옥시)페닐)우레아를 가수분해시키고, 상응하는 산을 4-(2-아미노에틸)모르폴린과 커플링하여 아미드를 얻었다.
- [0446] 생성 72: 방법 A14에 따라, 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다. 방법 D4, 단계 1에 따라, *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐피리딜)옥시)페닐)우레아를 가수분해시키고, 상응하는 산을 방법 D4, 단계 2에 따라 메틸아민과 커플링하여 아미드를 얻었다.
- [0447] 생성 73: 방법 A14에 따라, 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다. 방법 D4, 단계 1에 따라, *N*-(5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐)-*N'*-(4-(3-(5-메톡시카르보닐피리딜)옥시)페닐)우레아를 가수분해시키고, 상응하는 산을 방법 D4, 단계 2에 따라 *N,N'*-디메틸에틸렌디아민과 커플링하여 아미드를 얻었다.
- [0448] 생성 74: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염과 2-히드록시에틸아민을 반응시켜 4-클로로-*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸피리딘-2-카르복사미드를 제조하였다. 4-클로로-*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸피리딘-2-카르복사미드를 트라이소프로필실릴 클로라이드와 반응시키고, 이어서 방법 A17에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(4-(2-(*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시)아닐린을 제조하였다. 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 방법 C1a에 따라 4-(4-(2-(*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 *N*-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시)페닐)우레아를 얻었다.
- [0449] 생성 75: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-(5-메톡시카르보닐)피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 3-아미노피리딘과 커플링시켰다.
- [0450] 생성 76: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 *N*-(4-아세틸페닐)피페라진과 커플링시켰다.
- [0451] 생성 77: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 4-플루오로아닐린과 커플링시켰다.
- [0452] 생성 78: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 4-(디메틸아미노)아닐린과 커플링시켰다.
- [0453] 생성 79: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 *N*-페닐에틸렌디아민과 커플링시켰다.
- [0454] 생성 80: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 2-메톡시에틸아민과 커플링시켰다.
- [0455] 생성 81: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 5-아미노-2-메톡시피리딘과 커플링시켰다.
- [0456] 생성 82: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오

오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 4-모르폴리노아닐린과 커플링시켰다.

[0457] 생성 83: 방법 A11에 따라 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 합성하였다. 방법 C1f에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(3-카르복시페녹시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻고, 이것을 방법 D1c에 따라 *N*-(2-피리딜)피페라진과 커플링시켰다.

[0458] 생성 84: 방법 A2, 단계 3b에 따라, 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염을 2-히드록시에틸아민과 반응시켜 4-클로로-*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸피리딘-2-카르복사미드를 제조하였다. 4-클로로-*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸피리딘-2-카르복사미드를 트라이소프로필실릴 클로라이드와 반응시키고, 이어서 방법 A17에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(4-(2-(*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시)아닐린을 형성하였다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 4-(4-(2-(*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-트라이소프로필실릴옥시)에틸카바모일)피리딜옥시)페닐)우레아를 얻었다. 이 우레아를 방법 D5에 따라 탈보호시켜 *N*-(4-클로로-3-((트리플루오로메틸)페닐)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-히드록시)에틸카바모일)피리딜옥시)페닐)우레아를 얻었다.

[0459] 생성 85: 방법 A2에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0460] 생성 86: 방법 A6에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0461] 생성 87: 방법 A2, 단계 4에 따라, 4-아미노-2-클로로페놀을 방법 A2, 단계 3b에 따라 합성된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드와 반응시켜 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린을 얻었다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0462] 생성 88: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 에틸아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N*-에틸-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0463] 생성 89: 방법 A2, 단계 3a에 따라 합성된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노페놀과 반응시켜 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0464] 생성 90: 방법 A2, 단계 4에 따라, 5-아미노-2-메틸페놀을 방법 A2, 단계 3b에 따라 합성된 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드와 반응시켜 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-4-메틸아닐린을 얻었다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 3-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-4-메틸아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0465] 생성 91: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 합성하였다. 방법 A2, 단계 4에 따라, 생성된 4-클로로-*N,N'*-디메틸-2-피리딘카르복사미드와 4-아미노페놀을 반응시켜 4-(2-(*N,N'*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N,N'*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

- [0466] 생성 92: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로-*N*-메틸피리딘카르복스아미드를 합성하였다. 방법 A2, 단계 4에 따라, 클로로피리딘과 4-아미노티오페놀을 반응시켜 4-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 얻었다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0467] 생성 93: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로-*N*-메틸피리딘카르복스아미드를 합성하였다. 방법 A2, 단계 4에 따라, 클로로피리딘과 3-아미노티오페놀을 반응시켜 3-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 얻었다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 3-(4-(2-(*N*-메틸카바모일)페닐티오)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0468] 생성 94: 방법 A10에 따라 4-(2-(*N*-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-(2-모르폴린-4-일에틸)카바모일)피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0469] 생성 95: 방법 A2에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 A7에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0470] 생성 96: 방법 A6에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린을 합성하였다. 방법 A7에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-2-클로로아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0471] 생성 97: 방법 A2, 단계 4에 따라, 4-아미노-2-클로로페놀과 방법 A2, 단계 3b에 따라 합성한 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복스아미드를 반응시켜 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린을 얻었다. 방법 A7에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)-3-클로로아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0472] 생성 98: 방법 A2, 단계 3a에 따라 합성한 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복스아미드를, 방법 A2, 단계 4에 따라, 3-아미노페놀과 반응시켜 3-(-2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 A7에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 3-(-2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0473] 생성 99: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 에틸아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N*-에틸-2-피리딘카르복스아미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 A7에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트와 4-(2-(*N*-에틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.
- [0474] 생성 100: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 디메틸아민을 반응시켰다. 생성된 4-클로로-*N,N*-디메틸-2-피리딘카르복스아미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N,N*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 A7에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 합성하였다. 방법 B1에 따라 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 전환시켰다. 방법 C1a에 따라, 4-클로로-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐

이소시아네이트와 4-(2-(*N,N*-디메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0475] 생성 101: 방법 A2, 단계 3a에 따라 합성한 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드를 방법 A2, 단계 4에 따라 3-아미노페놀과 반응시켜 3-(-2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 2-아미노-3-메톡시나프탈렌을 방법 A1에 따라 합성하였다. 방법 C3에 따라, 2-아미노-3-메톡시나프탈렌과 비스(트리클로로메틸)카르보네이트를 반응시키고, 이어서 3-(-2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0476] 생성 102. 방법 A2에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 합성하였다. 방법 A4에 따라 5-*tert*-부틸-2-(2,5-디메틸피롤릴)아닐린을 합성하였다. 5-*tert*-부틸-2-(2,5-디메틸피롤릴)아닐린을 CDI와 반응시키고, 이어서 방법 C2d에 따라 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 우레아를 얻었다.

[0477] 생성 103: 방법 A2, 단계 3b에 따라 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드를 합성하였다. 4-클로로-*N*-메틸-2-피리딘카르복사미드를 DMF 존재하에 DMAC를 이용하여 방법 A2, 단계 4에 따라 4-아미노페놀과 반응시켜 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린을 얻었다. 방법 C2b에 따라, 3-아미노-2-메톡시퀴놀린을 CDI와 반응시키고, 이어서 4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)아닐린과 반응시켜 비스(4-(2-(*N*-메틸카바모일)-4-피리딜옥시)페닐)우레아를 얻었다.

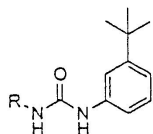
[0478] 앞에서 기술한 상세한 실험 과정에 따라 합성되어진 화합물을 하기의 표에 나열한다.

[0479] 표

[0480] 상기 기술한 일반적인 방법에 따라 후술하는 표 1-6에 나열된 화합물을 합성하였으며, 보다 상세한 예가 되는 과정을 상기 나열한 생성으로 작성하였고 그 특징은 표에 표시한다.

[0481] [표 1]

3-*tert*-부틸페닐 우레아

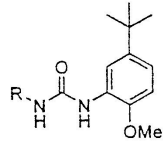


성분	R	응점 (°C)	HPLC (분)	TLC R _f	TLC 용매 시스템	질량 스펙트럼 [소스]	분석 방법
1				0.22	50% EtOAc / 50% 헥산	418 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
2				0.58	50% EtOAc / 50% 헥산	403 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
3		133- 135		0.68	100% EtOAc	448 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d

[0482]

[0483] [표 2]

5-tert-부틸-2-메톡시페닐 우레아

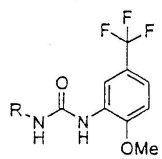


성분	R	용점 (℃)	HPLC (분)	TLC R _f	TLC 용매 시스템	질량 스펙트라 [소스]	분석 방법
4			5.93			448 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 B1 C1a
5		120- 122		0.67	100% EtOAc	478 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d
6				0.40	50% EtOAc / 50% 헥산	460 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A3 C2d
7				0.79	50% EtOAc / 50% 헥산	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A12 C2d

[0484]

[0485] [표 3a]

5-(트리플루오로메틸)-2-메톡시페닐 우레아

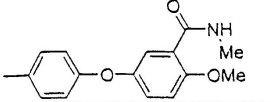
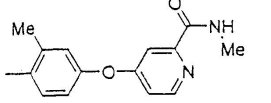
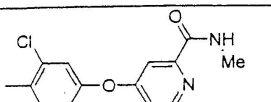
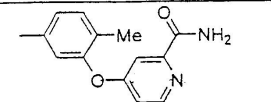
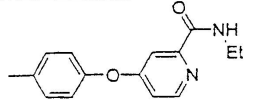
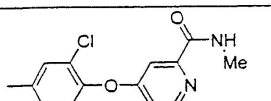
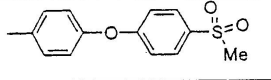
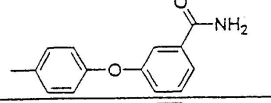
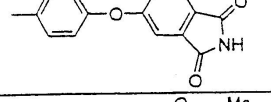
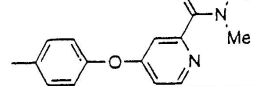


성분	R	용점 (℃)	HPLC (분)	TLC R _f	TLC 용매 시스템	질량 스펙트라 [소스]	분석 방법
8		250 (dec)				460 (M+H)+ (FAB)	A13 C2a
9		206- 208		0.54	10% MeOH / 90% CH2Cl 2	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A3 단계 2, A8 단계 4, B1, C1a
10				0.33	50% EtOAc / 50% 페트(pet) 에테르	445 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0.20	2% Et3N/ 98% EtOAc	461 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0.27	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0.62	100% EtOAc	461 (M+H)+ (FAB)	A2 C2a
14		114- 117		0.40	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H)+ (FAB)	A2 C4

[0486]

[0487]

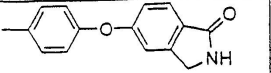
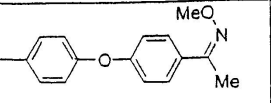
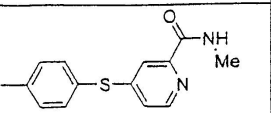
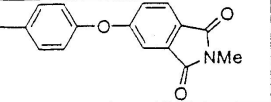
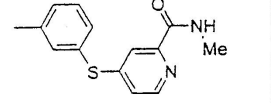
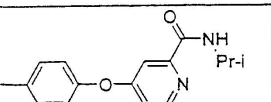
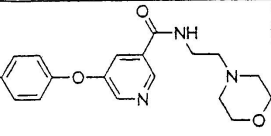
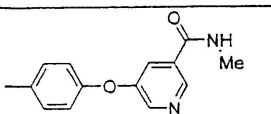
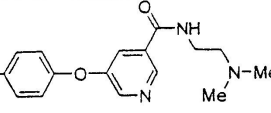
[표 3b]

15		232-235		0.54	100% EtOAc	490 (M+H)+ (FAB)	A3 C2d
16		210-213		0.29	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% 페트 에테르	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 B1 C1c
17		187-188		0.17	50% EtOAc / 50% 페트 에테르	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a
18				0.48	100% EtOAc	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 단계 4, B1 C1a
19		194-196		0.31	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% 페트 에테르	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
20		214-216		0.25	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% 페트 에테르	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
21		208-210		0.30	50% EtOAc / 50% 헥산	481 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19 C2a
22		188-190		0.30	70% EtOAc / 50% 헥산	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15, 단계 4, C1a
23				0.50	70% EtOAc / 30% 헥산	472 (M+H)+ (FAB)	A3 B1 C1a
24		203-205		0.13	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a

[0488]

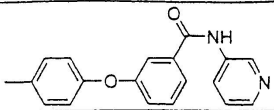
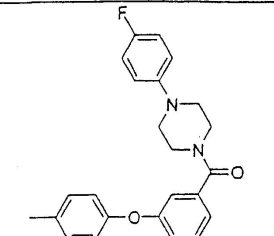
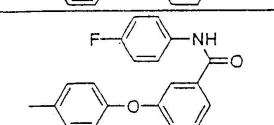
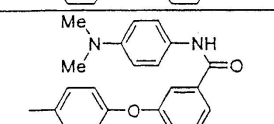
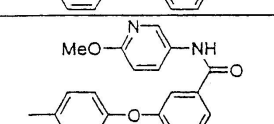
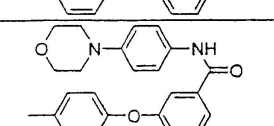
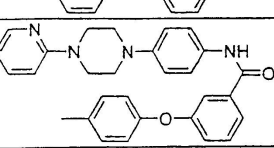
[0489]

[표 3c]

25				0.09	75% EtOAc / 25% 헥산	458 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
26		169-171		0.67	50% EtOAc / 50% 페트 에테르	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 단계, A13 단계 4, A16, B1 C1a
27		218-219		0.40	50% EtOAc / 50% 페트 에테르	477 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 단계 3b, A2 단계 4, B1, C1a
28		212-214		0.30	40% EtOAc / 60% 헥산		A9 B1 C1a
29				0.33	50% EtOAc / 50% 페트 에테르	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 단계 3b, A2 단계 4, B1, C1a
30		210-211					A2 B1 C1a
31		210-204		0.43	10% MeOH / CH2Cl2		A14 B1 C1a D4
32		247-249		0.57	10% MeOH / CH2Cl2		A14 B1 C1a D4
33		217-219		0.07	10% MeOH / CH2Cl2		A14 B1 C1a D4

[0490]

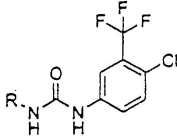
[0491] [표 3d]

34				0.11	70% EtOAc / 30% 헥산		All B1 C1f D1c
35				0.38	70% EtOAc / 30% 헥산		All B1 C1f D1c
36				0.77	70% EtOAc / 30% 헥산		All B1 C1f D1c
37				0.58	70% EtOAc / 30% 헥산		All B1 C1f D1c
38				0.58	70% EtOAc / 30% 헥산		All B1 C1f D1c
39				0.17	70% EtOAc / 30% 헥산		All B1 C1f D1c
40				0.21	70% EtOAc / 30% 헥산		All B1 C1f D1c

[0492]

[0493] [표 4a]

3-(트리플루오로메틸)-4-클로로페닐 우레아

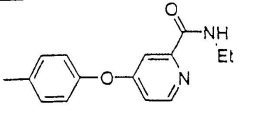
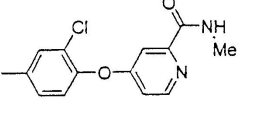
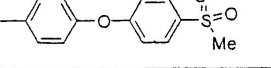
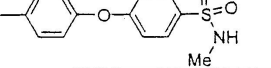
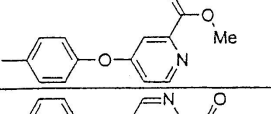
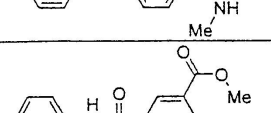
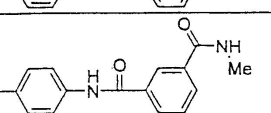
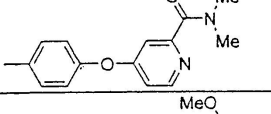
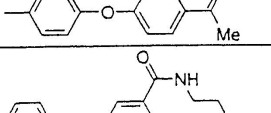
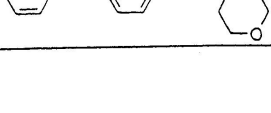



성분	R	용점 (℃)	HPLC (분)	TLC R _f	TLC 용매 시스템	질량 스펙트라 [소스]	분석 방법
41		163- 165		0.08	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	464 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
42		215		0.06	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
43				0.10	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
44				0.25	30% EtOAc/ 70% 페트 에테르	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
45				0.31	30% EtOAc/ 70% 페트 에테르	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
46		176- 179		0.23	40% EtOAc/ 60% 헥산	476 (M+H)+ (FAB)	A3 C1a
47				0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50%페트 에테르	478 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 C1c
48		206- 209					A15 C1a
49		147- 151		0.22	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 C1a
50				0.54	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a

[0494]

[0495]

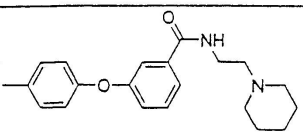
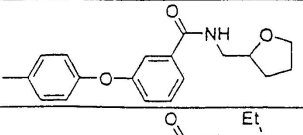
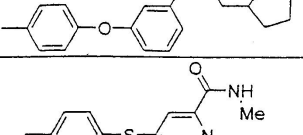
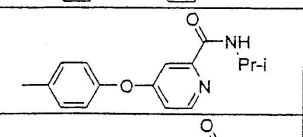
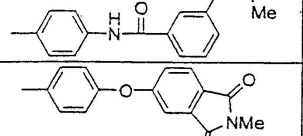
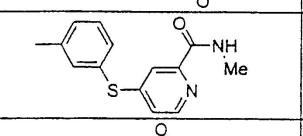
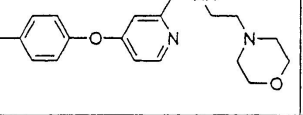


[표 4b]

51		187-189		0.33	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% 페트 에테르	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
52		219		0.18	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% 페트 에테르	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
53		246-248		0.30	50% EtOAc/ 50% 헥산	485 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19, C1a
54		196-200		0.30	70% EtOAc/ 30% 헥산	502 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15 C1a
55		228-230		0.30	30% EtOAc/ 70% CH2Cl2	466 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	
56		238-245					
57		221-222		0.75	80% EtOAc/ 20% 헥산	492 (M+H)+ (FAB)	C1d D1a
58		247		0.35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59		198-200		0.09	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
60		158-160		0.64	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르		
61		195-197		0.39	10% MeOH/ CH2Cl2		A13 C1a

[0496]

[0497]

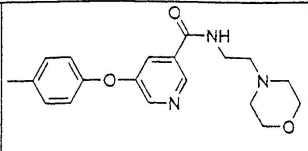
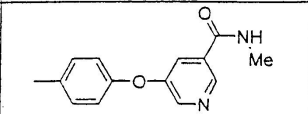
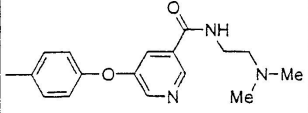
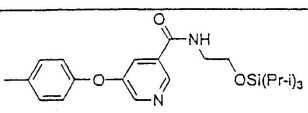
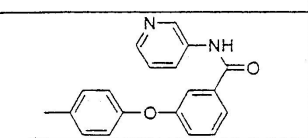
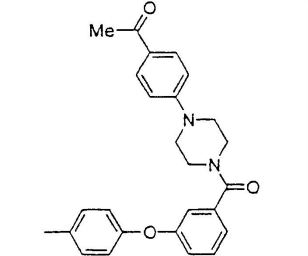
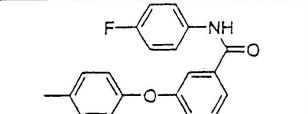
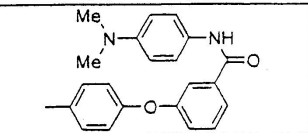
[표 4c]

62		170-172		0.52	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A13 C1a
63		168-171		0.39	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A13 C1a
64		176-177		0.35	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A13 C1a
65		130-133				487 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
66		155					A2 C1a
67		225-229		0.23	100% EtOAc		C1e D3 D1b
68		234-236		0.29	40% EtOAc/ 60% 헥산		A9 C1a
69				0.48	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	481 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	
70				0.46	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	564 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A10 C1a

[0498]

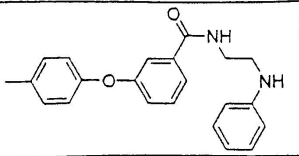
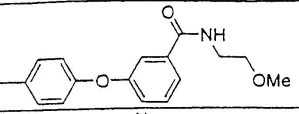
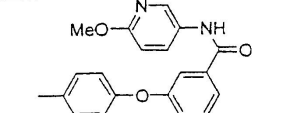
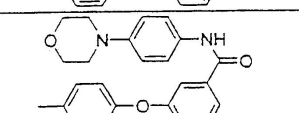
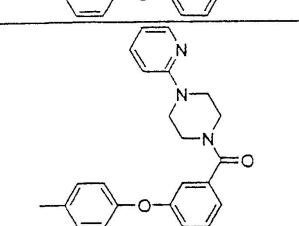
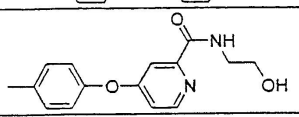
[0499]

[표 4d]

71		199-201		0.50	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
72		235-237		0.55	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
73		200-201		0.21	50% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
74		145-148					
75				0.12	70% EtOAc/ 30% 헥산	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
76				0.18	70% EtOAc/ 30% 헥산		A11 C1f D1c
77				0.74	70% EtOAc/ 30% 헥산		A11 C1f D1c
78				0.58	70% EtOAc/ 30% 헥산		A11 C1f D1c

[0500]

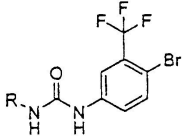
[0501] [표 4e]

79				0.47	70% EtOAc/ 30% 헥산	569 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
80				0.18	70% EtOAc/ 30% 헥산	508 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
81				0.58	70% EtOAc/ 30% 헥산	557 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
82				0.37	70% EtOAc/ 30% 헥산	611 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
83				0.19	70% EtOAc/ 30% 헥산		A11 C1f D1c
84		179- 183					A2 A17 C1a D5

[0502]

[0503] [표 5]

3-(트리플루오로메틸)-4-브로모페닐 우레아

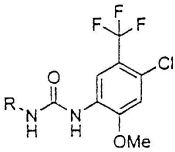


성분	R	응점 (℃)	HPLC (분)	TLC R _f	TLC 용매 시스템	질량 스펙트라 [소스]	분석 방법
85		186- 187		0.13	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	509 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
86		150- 152		0.31	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	545 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A6 B1 C1a
87		217- 219		0.16	50% EtOAc/ 페트 에테르	545 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
88		183- 184		0.31	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	525 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
89				0.21	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	511 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
90				0.28	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	525 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
91		214- 216		0.28	50% EtOAc/ 페트 에테르	522 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
92				0.47	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	527 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 단계 3b, A2 단계 4, B1, C1a
93				0.46	50% EtOAc/ 50% 페트 에테르	527 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 단계 3b, A2 단계 4, B1, C1a
94		145- 150		0.41	5% MeOH/ 95% CH2Cl2		A10 B1 C1a

[0504]

[0505] [표 6]

5-(트리플루오로메틸)-4-클로로-2-메톡시페닐 우레아



성분	R	융점 (℃)	HPLC (분)	TLC R _f	TLC 용매 시스템	질량 스펙트라 [소스]	분석 방법
95		140-144		0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% 페트 에테르	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
96		244-245		0.39	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% 페트 에테르	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 A7 B1 C1a
97		220-221		0.25	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% 페트 에테르	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
98				0.27	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% 페트 에테르	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
99		180-181		0.52	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% 페트 에테르	509 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
100		162-165					A2 A7 B1 C1a

[0506]

[0507] [표 7]

추가 우레아

성분	R	융점 (℃)	HPLC (분)	TLC R _f	TLC 용매 시스템	질량 스펙트라 [소스]	분석 방법
101		162-165					A1 A2 C3
102				0.10	50% EtOAc/ 50% 헥산	442 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A4 C2d
103		125-130		0.24	40% EtOAc/ 60% 헥산	512 (M+H)+ (FAB)	A2 C2b

[0508]

[0509] 앞서 기술한 실시예에서 이용된 것들 대신에 본 발명의 일반적인 또는 특정한 반응물 및/또는 조작 조건을 이용함으로써 유사한 성과를 얻도록 선행하는 구체예를 반복할 수 있다.

[0510] 상기의 설명으로부터, 당업자는 본 발명의 필수적인 특징을 용이하게 확인할 수 있고, 그 정신과 범위를 벗어나지 않으면서 이를 다각적인 이용과 조건에 적용시키기 위하여 본 발명을 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다.