



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07C 275/24 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년04월09일 10-0704977 2007년04월02일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7007015	(65) 공개번호	10-2001-0033514
(22) 출원일자	2000년06월22일	(43) 공개일자	2001년04월25일
심사청구일자	2003년12월20일		
번역문 제출일자	2000년06월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/026081	(87) 국제공개번호	WO 1999/32436
국제출원일자	1998년12월22일	국제공개일자	1999년07월01일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 인도,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장                    08/996,344                    1997년12월22일                    미국(US)

(73) 특허권자                    바이엘 코퍼레이션  
미국 펜실바니아 15205 피츠버그 바이엘 로드 100

(72) 발명자                    밀러 스코트  
미국 펜실바니아 19341 엑스톤 린덴우드 드라이브 220

오스테로호우트 마틴  
미국 노스 캐롤리나 27612 칼레이 콰이어트 밀 로드 3217

뒤마 자끄  
미국 코네티컷 06477 오렌지 비치우드 로드 821

카이어 우다이  
미국 코네티컷 06518 햄튼 탱글우드 드라이브 101

로원저 티모쎬 브루노  
일본 효고 662-0046 니시노미야 지토세쵸 #1203 5-7

리들 베른트  
미국 코네티컷 06405 브랜포드 세드러스 코트 13

스코트 윌리엄 제이.  
미국 코네티컷 06437 길포드 새들 힐 드라이브 210

스미쓰 로저 에이.  
미국 코네티컷 06443 매디슨 윈터힐 로드 65

우드 질 이.  
미국 코네티컷 06517 햄튼 픽윅 로드 72

건 데이비드  
미국 코네티컷 06417 햄튼 우드 스트리트 40

로드리구에즈 마렐리  
미국 코네티컷 06437 윌포드 두르한 로드 281

왕 밍  
미국 코네티컷 06905 스태포드 호이트 스트리트 #4에프 112

투르너 티파니  
미국 펜실베이니아 15208 피츠버그 토마스 불러바드 #4 6810

브렌난 캐서린  
미국 코네티컷 06460 밀포드 그린넬 스트리트 141

(74) 대리인                      박장원

심사관 : 이숙주

전체 청구항 수 : 총 25 항

---

## (54) 대칭성 및 비대칭성 치환디페닐우레아를 이용한 R A F 키나제의 저해

---

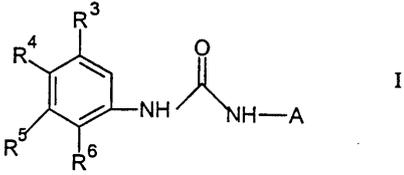
### (57) 요약

본발명은 raf 매개 질병의 치료용 아릴 우레아 그룹의 용도 및 이러한 치료에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다.

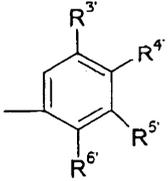
### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

다음 식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



여기서, A는



이고,

$R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠,  $NO_2$ ,

할로젠에 의해 퍼할로알킬이 될 때까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬,

할로젠에 의해 퍼할로알콕시가 될 때까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알콕시,

할로젠에 의해 퍼할로알카노일이 될 때까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$ 알카노일,

$C_{1-10}$  알킬 또는  $C_{1-10}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{6-12}$  알릴, 또는

$C_{1-10}$ 알킬 또는  $C_{1-10}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{5-12}$ 헤타릴이고,

그리고,  $R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 중 어느 하나는  $-M-L^1$ 이며; 또는,

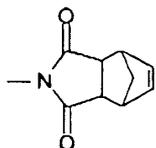
인접한 두개의  $R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 는 함께  $C_{1-10}$  알킬, 퍼할로알킬이 될 때까지 할로-치환된  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$ -알콕시, 퍼할로알콕시가 될 때까지 할로-치환된  $C_{1-10}$  알콕시,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{2-10}$  알케닐,  $C_{1-10}$ -알카노일,  $C_{6-12}$ -아릴,  $C_{5-12}$ -헤타릴에 의해 임의로 치환된 5-12원자의 아릴 또는 헤타릴환;  $C_{6-12}$ -아르알킬,  $C_{6-12}$  알크아릴, 할로젠;  $NR^1R^1$ ;  $-NO_2$ ;  $-CF_3$ ;  $-COOR^1$ ;  $-NHCOR^1$ ;  $-CN$ ;  $-CONR^1R^1$ ;  $-SO_2R^2$ ;  $-SOR^2$ ;  $-SR^2$ 이고;

여기서,  $R^1$ 은 H 또는 퍼할로알킬이 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬이고,  $R^2$ 는 퍼할로알킬이 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬이며,

$R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로, H, 할로젠, 퍼할로알킬이 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬, 퍼할로알콕시가 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알콕시이거나 또는 인접한 두개의  $R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 는 베이스페닐과 함께, 할로젠,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  알콕시,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{2-10}$  알케닐,  $C_{1-10}$  아카노일,  $C_{6-12}$  아릴,  $C_{5-12}$  헤타릴 또는  $C_{6-12}$  아르알킬에 의해서 임의로 치환된 나프틸기를 형성하고 여기서 할로젠 치환시 퍼할로까지 치환되고,

M은  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N(CH_3)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-O-$ 이고;

L<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> 또는



에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리딜, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 나프틸, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리돈, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피라진, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리미딘, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조디옥산, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조피리딘, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸임.

## 청구항 2.

삭제

## 청구항 3.

제 1항에 있어서,

R<sup>3</sup>는 H, 할로젠, 또는 할로젠에 의해 퍼할로까지 임의 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬;

R<sup>4</sup>는 H, 할로젠 또는 NO<sub>2</sub>이고;

R<sup>5</sup>는 H, 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>-알킬이고;

R<sup>6</sup>는 H, C<sub>1-10</sub>-알콕시, 티오펜, 피롤 또는 메틸치환 피롤이고

R<sup>3'</sup>는 H, 할로젠, C<sub>4-10</sub>-알킬 또는 CF<sub>3</sub>이고

R<sup>6'</sup>는 H, 할로젠, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> 또는 -OCH<sub>3</sub>인 화합물.

**청구항 4.**

제 1항에 있어서,

$R^{3'}$ 는  $C_{4-10}$  알킬, Cl, F 또는  $CF_3$ 이고;

$R^{4'}$ 는 H, Cl, 또는 F이며;

$R^{5'}$ 는 H, Cl, F 또는  $C_{4-10}$  알킬이고;

$R^{6'}$ 는 H 또는  $OCH_3$ 인 화합물.

**청구항 5.**

제 4항에 있어서,  $R^{3'}$  또는  $R^{5'}$ 가 t-부틸인 화합물.

**청구항 6.**

제 1항에 있어서, M이  $-CH_2-$ ,  $-N(CH_3)-$  또는  $NHC(O)-$ 인 화합물.

**청구항 7.**

제 6항에 있어서,  $L^1$ 이 페닐 또는 피리딜인 화합물.

**청구항 8.**

제 1항에 있어서, M이  $-O-$ 인 화합물.

**청구항 9.**

제 8항에 있어서,  $L^1$ 이 페닐, 피리딜, 피리돈 또는 벤조티아졸인 화합물.

**청구항 10.**

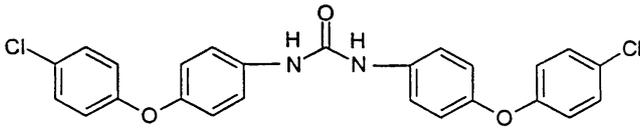
제 1항에 있어서, M이  $-S-$ 인 화합물.

**청구항 11.**

제 10항에 있어서,  $L^1$ 이 페닐 또는 피리딜인 화합물.

**청구항 12.**

다음식의 화합물:



**청구항 13.**

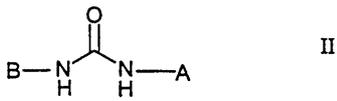
제 1항의 화합물과 생리적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 14.**

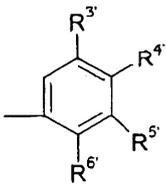
제 12항의 화합물과 생리적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 15.**

다음 화학식 II의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 종양 치료를 위한 약학 조성물:



여기서 A는



이고,

B는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 0-4원자를 포함하는 하나 이상의 6원 방향족 구조를 갖는, 최대 12개의 탄소원자를 갖는 치환 또는 비치환된 시클릭 아릴, 비시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 부분이며, 여기서 B가 치환된 경우에는 할로젠 및 W<sub>n</sub>으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 치환되며, B에 있어 치환기의 위치는 요소기 연결부분으로부터 하나 이상의 원자에 의하여 분리되고, 여기서 할로젠 치환의 경우 퍼할로까지 치환되며, n은 0-3이고, 각각의 W는 -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>1-10</sub> 알케노일, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>6-14</sub> 아릴로서 할로젠, C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-10</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환되고; 할로젠, C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-10</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 C<sub>7-24</sub> 알코아릴; 할로젠, C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-10</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3-13</sub> 헤테로아릴; 할로젠, C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-10</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 C<sub>4-23</sub> 알크헤테로아릴; 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬, 치환된 C<sub>2-10</sub> 알케닐, 치환된 C<sub>2-10</sub> 알케노일, 치환된 C<sub>1-10</sub> 알콕시, 치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, 치환된 C<sub>4-23</sub> 알크헤테로아릴 및 -M-L<sup>1</sup>로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되고,

여기서 W가 아릴 또는 헤타릴 부분을 갖지 않는 치환된 기이면, 이는  $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $NO_2$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$  및 할로겐 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 독립적으로 치환되며, 이 때 할로겐 치환의 경우 퍼할로까지 치환되고;

여기서 각각의  $R^7$ 는 H,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{2-10}$  알케닐,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{6-14}$  아릴,  $C_{3-13}$  헤타릴,  $C_{7-24}$  알크아릴,  $C_{4-23}$  알크헤테로아릴, 퍼할로까지 치환된  $C_{1-10}$  알킬, 퍼할로까지 치환된  $C_{2-10}$  알케닐, 퍼할로까지 치환된  $C_{3-10}$  시클로알킬, 퍼할로까지 치환된  $C_{6-14}$  아릴 및 퍼할로까지 치환된  $C_{3-13}$  헤타릴로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되며,

여기서, M은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-(CH_2)mO-$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^7-$ ,  $-NR^7C(O)-$ ,  $-C(O)NR^7-$ ,  $-(CH_2)mS-$ ,  $-(CH_2)mN(R^7)-$ ,  $-O(CH_2)m-$ ,  $-CHX^a$ ,  $-CX^a_2-$ ,  $-S-(CH_2)m-$  및  $-N(R^7)(CH_2)m-$ 이고,

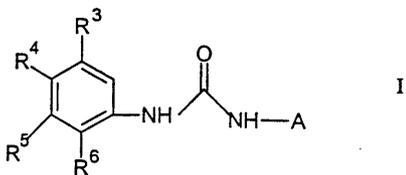
$m = 1-3$ 이고  $X^a$ 는 할로겐이며;

$L^1$ 은 할로겐에 의해 퍼할로까지 치환되거나 치환되지 않으며 임의로  $Z_{n1}$ 에 의해 치환되며, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 0-2원자를 포함하는 5-10원 방향족 구조로서, 여기서  $n1$ 은 0 내지 3이며 각각의 Z는  $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-C(O)-NR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ ,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{6-14}$  아릴,  $C_{3-13}$  헤타릴,  $C_{7-24}$  알크아릴,  $C_{4-23}$  알크헤테로아릴, 치환된  $C_{1-10}$  알킬, 치환된  $C_{3-10}$  시클로알킬, 치환된  $C_{7-24}$  알크아릴 및 치환된  $C_{4-23}$  알크헤테로아릴로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되며; 여기서 Z중의 하나 이상의 치환체는  $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$  및  $-NR^7C(O)OR^7$ 로 이루어진 군에서 선택되며,

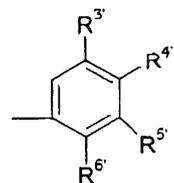
$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로겐에 의해 퍼할로까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$  알킬, 할로겐에 의해 퍼할로까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$  알콕시이거나,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$  중 인접한 두개는 베이스 페닐과 함께, 할로겐,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  알콕시,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{2-10}$  알케닐,  $C_{1-10}$  알카노일,  $C_{6-12}$  아릴,  $C_{5-12}$  헤타릴 또는  $C_{6-12}$  아르알킬에 의해서 임의로 치환된 나프틸기를 형성하고 여기서 할로겐 치환시 퍼할로까지 치환된다.

**청구항 16.**

다음 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 중앙 치료를 위한 약학 조성물:



여기서 A는



이고,

$R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠,  $NO_2$ ,

할로젠에 의해 퍼할로알킬이 될 때까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬,

할로젠에 의해 퍼할로알콕시가 될 때까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알콕시,

할로젠에 의해 퍼할로알카노일이 될 때까지 임의로 치환된  $C_{1-10}$ 알카노일,

$C_{1-10}$  알킬 또는  $C_{1-10}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{6-12}$  알릴, 또는

$C_{1-10}$ 알킬 또는  $C_{1-10}$  알콕시로 임의로 치환된  $C_{5-12}$ 헤타릴이고,

그리고,  $R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 중 어느 하나는  $-M-L^1$ 이며; 또는,

$R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$  중 인접한 두개는 함께  $C_{1-10}$  알킬, 퍼할로알킬이 될 때까지 할로-치환된  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$ -알콕시, 퍼할로알콕시가 될 때까지 할로-치환된  $C_{1-10}$  알콕시,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{2-10}$  알케닐,  $C_{1-10}$ -알카노일에 의해 임의로 치환된 5-12 원자의 아릴 또는 헤타릴환;  $C_{6-12}$ -아릴,  $C_{5-12}$ -헤타릴,  $C_{6-12}$  알크아릴, 할로젠;  $-NR^1R^1$ ;  $-NO_2$ ;  $-CF_3$ ;  $-COOR^1$ ;  $-NHCOR^1$ ;  $-CN$ ;  $-CONR^1R^1$ ;  $-SO_2R^2$ ;  $-SOR^2$ ;  $-SR^2$ 이고;

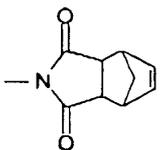
여기서,  $R^1$ 은 H 또는 퍼할로알킬이 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬이고,

$R^2$ 는 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬이며,

$R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로, H, 할로젠, 퍼할로알킬이 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알킬, 퍼할로알콕시가 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된  $C_{1-10}$ -알콕시이거나 또는 인접한 두개의  $R^3, R^4, R^5$ , 및  $R^6$ 는 베이스 페닐과 함께, 할로젠,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  알콕시,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{2-10}$  알케닐,  $C_{1-10}$  아카노일,  $C_{6-12}$  아릴,  $C_{5-12}$  헤타릴 또는  $C_{6-12}$  아르알킬에 의해서 임의로 치환된 나프틸기를 형성하고 여기서 할로젠 치환시 퍼할로까지 치환되고,

M은  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N(CH_3)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-O-$ 이고;

$L^1$ 은 페닐, 피리딜, 나프틸, 피리돈, 피라진, 피리미딘, 벤조디옥산, 벤조피리딘 또는 벤조티아졸로서, 각각  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  알콕시, 할로젠, OH,  $-SCH_3$ ,  $NO_2$  에 의해 치환되거나 또는 Y가 페닐인 경우



에 의해 치환되는 기이다.

청구항 17.

제 16항에 있어서,

R<sup>3</sup>는 할로젠 또는 할로젠에 의해 퍼할로알킬까지 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬이며;

R<sup>4</sup>는 H, 할로젠 또는 NO<sub>2</sub>이며;

R<sup>5</sup>는 H, 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이며;

R<sup>6</sup>는 H, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 티오펜, 피롤 또는 메틸치환된 피롤이며;

R<sup>3'</sup>은 H, 할로젠, C<sub>4-10</sub> 알킬, 또는 CF<sub>3</sub>이고

R<sup>6'</sup>는 H, 할로젠, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>인 약학 조성물.

### 청구항 18.

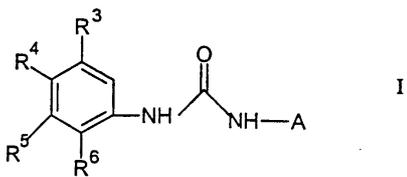
제 16항에 있어서, M은 -CH<sub>2</sub>-, -S-, N(CH<sub>3</sub>)- 또는 -NHC(O)-이고 L<sup>1</sup>은 페닐 또는 피리딜인 약학 조성물.

### 청구항 19.

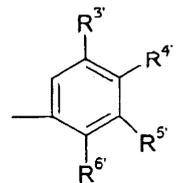
제 16항에 있어서, M은 -O-이고, L<sup>1</sup>은 페닐, 피리돈, 피리미딘, 피리딜 또는 벤조티아졸인 약학 조성물.

### 청구항 20.

다음 식 I을 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



식 중, A는



이고,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, NO<sub>2</sub>,

할로젠에 의해 퍼할로알킬이 될 때까지 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알킬,

할로젠에 의해 퍼할로알콕시가 될 때까지 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알콕시,

C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-10</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 피리디닐이고,

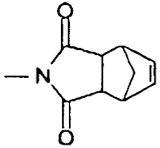
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>중 어느 하나는 -M-L<sup>1</sup>이며; 또는,

R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, 및 R<sup>6'</sup>은 독립적으로 H, 할로젠, 퍼할로알킬이 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알킬, 퍼할로알콕시가 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알콕시이거나 또는 인접한 두개의 R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 베이스 페닐과 함께, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>1-10</sub> 알카노일, C<sub>6-12</sub> 아릴, C<sub>5-12</sub> 헤테릴 또는 C<sub>6-12</sub> 아르알킬에 의해 임의로 치환된 나프틸기를 형성하고;

R<sup>3</sup>은 H, 할로젠, 퍼할로알킬이 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알킬, 퍼할로알콕시가 될 때까지 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알콕시이고,

M은 -CH<sub>2</sub>-, -S-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)-, -CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, 또는 -O-이고;

L<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> 또는



에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리딜, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 나프틸, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리돈, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피라진, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리미딘, 또는

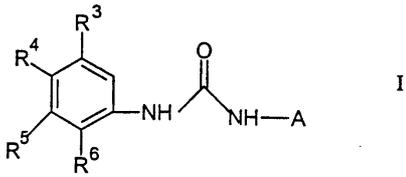
C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조디옥산, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조피리딘, 또는

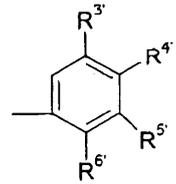
C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸임.

## 청구항 21.

다음 식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염:



여기서, A는



이고,

R<sup>3</sup>는 H, 할로겐 또는 할로겐에 의해 퍼할로알킬이 될 때까지 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬;

R<sup>4</sup>는 H, 할로겐 또는 NO<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup>는 H, 할로겐, 또는 C<sub>1-10</sub>-알킬;

R<sup>6</sup>는 H, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 티오펜, 피롤 또는 메틸 치환된 피롤,

R<sup>3'</sup>은 H, Cl, F, C<sub>4-10</sub> 알킬 또는 CF<sub>3</sub>이고

R<sup>4'</sup>은 H, Cl 또는 F;

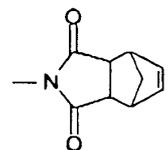
R<sup>5'</sup>은 H, Cl, F 또는 C<sub>4-10</sub> 알킬이며;

R<sup>6'</sup>은 H, 할로겐, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> 또는 -OCH<sub>3</sub>이고,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중 하나는 -M-L<sup>1</sup>이고;

M은 -CH<sub>2</sub>-, -S-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)-, -CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, 또는 -O-이고;

L<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로겐, OH, -SCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> 또는



에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는

C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리딜, 또는  
 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 나프틸, 또는  
 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리돈, 또는  
 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피라진, 또는  
 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 피리미딘, 또는  
 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조디옥산, 또는  
 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조피리딘, 또는  
 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸임.

**청구항 22.**

제 21항에 있어서, R<sup>3'</sup> 또는 R<sup>5'</sup>이 t-부틸인 화합물.

**청구항 23.**

제 21항에 있어서, M이 -CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)- 또는 -NHC(O)-인 화합물.

**청구항 24.**

제 21항에 있어서, L<sup>1</sup>이 페닐 또는 피리딜인 화합물.

**청구항 25.**

제 21항에 있어서, M이 -S-인 화합물.

**청구항 26.**

제 21항에 있어서, L<sup>1</sup>이 페닐 또는 피리딜인 화합물.

명세서

**기술분야**

본발명은 raf매개 질병의 치료에 있어서 아릴 우레아그룹의 용도 및 이러한 용도에 사용되는 약학조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

p21<sup>ras</sup> 종양유전자(oncogene)은 사람의 고형 암의 발생 및 전개에 있어서 주용한 원인이고 사람의 모든 암에서 30%가 변이된다(Bolton et al. Ann.Rep. Med. Chem. 1994, 29, 165-74; Bos. Cancer Res. 1989, 49, 4682-9). 정상적인 경우, 즉 변이되지 않은 형태에서는, ras단백질은 거의 모든 조직의 신호전달경로에서 주용한 요소이다(Avruch et al. TrendsBiochem. Sci. 1994, 19, 279-83). 생화학적으로, ras는 구아닌 뉴클레오타이드 결합단백질이고, GTP-결합 활성화 및 GDP-결합 휴지기 형태의 순환은 ras' 내재적 GTPase 활성 및 다른 조절단백질에 의해서 엄격하게 조절된다.

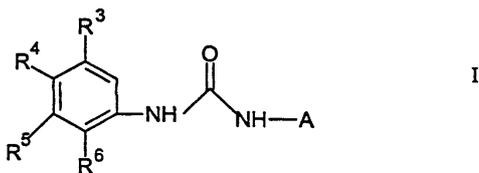
종양세포의 ras변이체에 있어서, 내재적 GTPase 활성이 약화되므로, 상기 단백질이 구성적으로 성장신호를 하류 효과자(effectors), 예컨대 raf키나제등에 전달한다. 이는 이들 변이체를 갖는 세포가 종양성 성장을 유도한다(Magnuson et al. Semin. Cancer Biol. 1994, 5, 247-53). raf 키나제에 대한 항체를 불활성화시킴으로써 우세한 음성 raf키나제 또는 raf 키나제의 기질인 우세한 음성 MEK를 함께 발현시킴으로써 raf키나제의 신호전달 경로를 저해함으로써 활성 ras의 효과를 저해하는 것으로 알려져 있다. 이는 형질전환된 세포를 정상세포의 표현형으로 복귀시 킨다(see: Daum et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 474-80; Fridman et al.Biol. Chem. 1994, 269, 30105-8. Kolch et al. (Nature 1991, 349, 426-28) 은 추가로, 안티센스 RNA에 의한 raf발현의 저해는 세포막 관련 종양유전자의 세포증식을 차단하는 것을 나타냈다. 이와 유사하게, (안티센스 올리고데옥시뉴클레오타이드에 의한) raf키나제의 저해는 생체의 및 생체내에서 다양한 사람 종양유형의 성장저해와 관련이 있다(Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

### 발명의 상세한 설명

본발명은 raf키나제 효소의 저해제 화합물을 제공한다. 상기 효소는 하류 효과자 p21이기 때문에, 즉각적인 저해자는 사람 또는 verternary 용 약학 조성물에 유용하며, 여기서 raf키나제 경로의 저해는 예컨대 raf 키나제 매개 종양 및/또는 종양성 세포 성장에서 나타나고 있다. 특히, 상기 화합물은 사람 또는 동물 종양, 예컨대 쥐의 고체 종양에 유용하다. 왜냐하면, 이들 종양의 진전은 ras단백질 신호전달 경로에 의존적이기 때문에 raf 키나제를 저해, 즉 상기 폭포를 중단시킴으로써 치료에 민감하게 한다. 따라서, 본발명의 화합물은 고체종양, 예컨대 암종(예, 폐, 췌장, 방광, 갑상선 또는 결장), 미엘로이드 질병(예, 미엘로이드암) 또는 선암(예, 용모결장선암)의 치료에 유용하다.

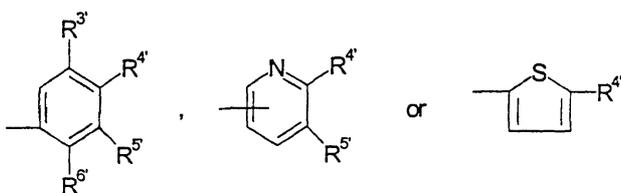
따라서, 본발명은 아릴 및 헤테로 아릴 동족체를 모두 포함하는 아릴우레아로 일반적으로 기술된 화합물을 제공하며, 이들 화합물은 raf경로를 차단한다.

또한, 본발명은 사람 또는 포유동물에서 raf매개 질병상태를 치료하는 방법을 제공한다. 따라서, 본발명은 다음 화학식 I의 화합물을 투여하는 것으로 이루어지는, raf키나제 매개 종양성 세포성장을 치료하기 위한 화합물 및 방법에 관한 것이다.



여기서,

A는 다음 화합물이고

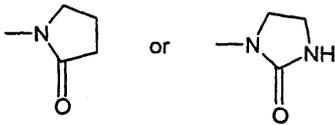


R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, NO<sub>2</sub>, 할로젠 내지 페르할로알킬에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알킬, 할로젠 내지 페르할로알킬에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>-알콕시, C<sub>1-10</sub>알킬 또는 C<sub>1-10</sub>알콕시로 임의로 치환된 C<sub>6-12</sub>알릴, 또는 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 C<sub>1-10</sub>알콕시로 임의로 치환된 C<sub>5-12</sub>헤타릴이고,

그리고, R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>중 어느 하나는 -X-Y일 수 있으며;

또는 두 인접한 R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>은 모두 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub>-알콕시, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>1-10</sub>-알카노일, C<sub>6-12</sub>-아릴, C<sub>5-12</sub>-헤타릴로 임의로 치환된 5-12원 아릴 또는 헤타릴일 수 있으며; NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CF<sub>3</sub>; -COOR<sup>1</sup>; -NHCOR<sup>1</sup>; -CN; -CONR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -SOR<sup>2</sup>; -SR<sup>2</sup>; 여기서, R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1-10</sub>-알킬이고, R<sup>2</sup>는 아릴고리 또는 헤타일고리에 임의로 병합된 -S(O<sub>2</sub>)-를 가지며, 할로젠 내지 페르할로에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>알킬이며;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, H, 할로젠, 할로젠 내지 페르할로알킬에 의해서 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬,



할로젠 내지 페르할로알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>알콕시이거나 X-Y이고, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>은 -X-Y 또는 두 인접한 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 모두 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>1-10</sub> 알카노일, C<sub>6-12</sub> 아릴, C<sub>5-12</sub> 헤타릴 또는 C<sub>6-12</sub> 아르알킬에 의해서 임의로 치환된 5-12원 헤타릴 고리이고;

R<sup>6</sup>는 추가로 -NHCOR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>COR<sup>1</sup> 또는 NO<sub>2</sub>이며;

R<sup>1</sup>은 할로젠 내지 페르할로에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬이고;

R<sup>3</sup>은 H, 할로젠, 할로젠 내지 페르할로알킬에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬, 할로젠 내지 페르할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알콕시이며;

X는 -CH<sub>2</sub>-, -S-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)- -CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, 또는 -O-이고;

X는 Y가 피리딜일 때 추가적으로 단일결합이며;

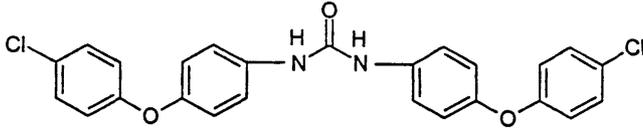
Y는 페닐, 피리딜, 나프틸, 피리돈, 피라진, 피리미딘, 벤조디아산, 벤조피리딘 또는 벤조티아졸이며, 각각은 C<sub>1-10</sub>-알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> 또는 여기서 Y가 페닐일 때 다음에 의해서 임의로 치환되며;

또는 이들 화합물의 약리적으로 허용가능한 염으로;

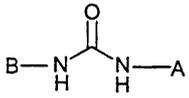
X가 -O- 또는 -S-이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>은 H이고 Y는 OH로 치환되지 않은 페닐이고, R<sup>6</sup>은 알콕시라는 조건을 따른다.

바람직하게는, R<sup>3</sup>는 할로젠 또는 할로젠 내지 페르할로알킬에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>알킬이며; R<sup>4</sup>는 H, 할로젠, 또는 NO<sub>2</sub>이며; R<sup>5</sup>는 H, 할로젠, 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이며; R<sup>6</sup>은 H 또는 C<sub>1-10</sub>알콕시이다. 더욱 바람직하게는, R<sup>3</sup>는 C<sub>4-10</sub> 알킬, C1, F 또는 CF<sub>3</sub>이며; R<sup>4</sup>는 H, C1, F 또는 NO<sub>2</sub>이며; R<sup>5</sup>는 H, C1, F 또는 C<sub>4-10</sub> 알킬이며; R<sup>6</sup>은 H 또는 OCH<sub>3</sub>이다. 더더욱 바람직하게는, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup>는 t-부틸이다. X는 바람직하게 -CH<sub>2</sub>- 또는 -S-이고, Y는 페닐 또는 피리딜이거나, X는 -O-이고 Y는 바람직하게는 페닐, 피리딜 또는 벤조티아졸이다.

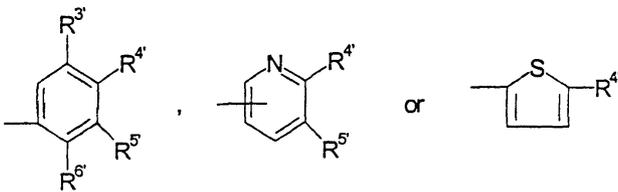
또한, 본발명은 다음의 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다.



추가로 본발명은 화학식 II의 화합물을 투여하는 것으로 이루어지는, raf키나제 매개 종양성 세포성장의 치료를 위한 방법에 관한 것이다.



여기서 A는 다음 화합물이며



B는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 0-4원자를 포함하는 하나 이상의 6환 방향족 구조를 가지며, 치환 또는 치환되지 않은, 최대 30탄소원자를 갖는 시클릭 아릴, 비시클릭 아릴, 트리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 부분이며, 여기서 B가 치환된 경우에는 할로젠 내지 페르할로 및 W<sub>n</sub>으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 치환되며, 여기서 n은 0-3이며 각각의 W는 독립적으로 -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>6-14</sub> 아릴, C<sub>7-24</sub> 알크아릴, C<sub>3-13</sub> 헤테로아릴, C<sub>4-23</sub> 알트헤테로아릴, 치환된 C<sub>1-10</sub>알킬, 치환된 C<sub>2-10</sub> 알케닐, 치환된 C<sub>1-10</sub> 알콕시, 치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, 치환된 C<sub>4-23</sub> 알크헤테로아릴 및 Q-Ar로 이루어진 군에서 선택되며;

여기서 W가 치환된 그룹이면, 이는 -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup> -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> 및 할로젠 내지 페르할로로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 독립적으로 치환되며;

여기서 각각의 R<sup>7</sup>는 H, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>6-14</sub> 아릴, C<sub>3-13</sub> 헤테릴, C<sub>7-24</sub> 알크아릴, C<sub>4-23</sub> 알크헤테로아릴, 페르할로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬, 페르할로 치환된 C<sub>2-10</sub> 알케닐, 페르할로 치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, 페르할로 치환된 C<sub>6-14</sub> 아릴 및 페르할로 치환된 C<sub>3-13</sub> 헤테릴로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되며,

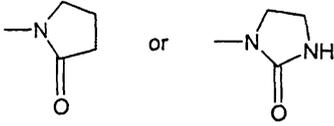
여기서, Q는 -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>7</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>7</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 및 -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-이고,

m = 1-3, and X<sup>a</sup>는 할로젠이고;

Ar은 할로젠 내지 페르할로에 의해서 치환되거나 치환되지 않으며 Zn1으로 임의로 치환되며, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 0-2원자를 포함하는 5-10원 방향족 구조이며, 여기서 n1은 0 내지 3이며 각각의 Z는 -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-NR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>6-14</sub> 아릴, C<sub>3-13</sub> 헤테릴, C<sub>7-24</sub> 알크아릴, C<sub>4-23</sub> 알크헤테로아릴, 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬, 치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로

알킬, 치환된 C<sub>7-24</sub> 알크아릴 및 치환된 C<sub>4-23</sub> 알크헤테로아릴로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되며; 여기서 Z중의 하나 이상의 치환체는 -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> and -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>로 이루어진 군에서 선택되며,

R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠 내지 페르할로알킬로 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬, 할로젠 내지 페르할로알콕시에 의해 임의로 치환된 C, -C10 알콕시, 또는 -X-Y이며,



R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 또는 R<sup>6'</sup>는 -X-Y 또는 R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup> 중의 두 인접한 치환체는 모두 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>1-10</sub> 아카노일, C<sub>6-12</sub> 아릴, C<sub>5-12</sub> 헤테릴 또는 C<sub>6-12</sub> 아르알킬에 의해서 임의로 치환되는 5-12원의 헤테릴고리이며;

R<sup>6'</sup>는 추가로 -NHCOR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>COR<sup>1</sup> 또는 NO<sub>2</sub>이고;

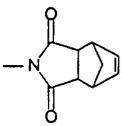
R<sup>1</sup>는 할로젠 내지 페르할로에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬이고;

R<sup>3'</sup>는 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠 내지 페르할로알킬에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬, 할로젠 내지 페르할로알콕시에 의해서 치환된 C<sub>1-10</sub> 알콕시이며;

X는 CH<sub>2</sub>-, -S-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)-, -CH<sub>2</sub>-S-, -C(O)-, 또는 -O-이고;

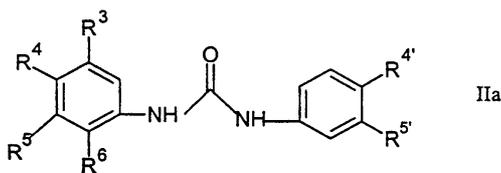
X는 추가적으로 Y가 피리딜일 때 단일결합이며;

Y는 페닐, 피리딜, 나프틸, 피리돈, 피라진, 피리미딘, 벤조디옥산, 벤조피리딘 또는 벤조티아졸이며, 각각은 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 할로젠, OH, -SCH<sub>3</sub>, 또는 NO<sub>2</sub>에 의해서, 또는 Y가 페닐일 때 다음에 의해서 임의로 치환되며;



또는 이들 화합물의 약리적으로 허용되는 염이다.

바람직하게는, 화학식 II의 화합물은 다음의 화학식 IIa이며;



여기서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, NO<sub>2</sub>, 할로젠 내지 페르할로알킬로 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 할로젠 내지 페르할로에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알콕시이며; R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>중 하나는 -X-Y일 수 있으며; 두 인접한 R<sup>3</sup>-

R<sup>6</sup>는 모두 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>1-10</sub> 알카노일; C<sub>6-12</sub> 아릴, C<sub>5-12</sub> 헤테아릴, C<sub>6-12</sub> 알크아릴, 할로젠에 의해서 임의로 치환될 수 있는 5-12원 아릴 또는 헤테아릴 고리일 수 있으며; -NR<sup>1</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CF<sub>3</sub>; -COOR<sup>1</sup>; -NHCOR<sup>1</sup>; -CN; -CONR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -SOR<sup>2</sup>; -SR<sup>2</sup>; 여기서, R<sup>1</sup>은 H이거나 할로젠 내지 페르할로에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬이고, R<sup>2</sup>는 할로젠 내지 페르할로에 의해서 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬이다.

화학식 I에서, 적합한 헤테아릴 그룹 B는 적어도 하나는 방향족 고리인 1-3 고리를 포함하는 5-12원 방향족 고리 또는 고리시스템을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니며, 여기서 하나이상의 고리중에서 하나이상, 예컨대 1-4 탄소원자는 산소, 질소, 또는 황원자에 의해서 치환될 수 있다. 각각의 고리는 일반적으로 3-7 원자를 가진다. 예컨대, B는 2- 또는 3-푸릴, 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-옥사조일릴, 3-, 4- 또는 5-이소잔조일릴, 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, p피라지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조푸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티에닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-이돌릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤지미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸릴, 3-, 4-, 5- 6- 또는 7-벤즈이소자졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아티아졸릴, 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 추가적으로 임의로 치환된 페닐 2- 또는 3-티아에닐, 1,3,4-티아디아졸릴, 3-피리딜, 3-피라졸릴, 2-티아졸릴 또는 5-티아졸릴, 기타등의 예이다. 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-I,2,4-티아디아졸-2-일일 수 있다.

적합한 알킬그룹 및 예컨대 알콕시등의 그룹중 적합한 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸등을 포함하며, 모든 직쇄 및 예컨대 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸등과 같은 측쇄 이성질체를 포함한다.

예컨대 적합한 아릴그룹은 페닐 및 1- 및 2-나프틸을 포함한다.

적합한 시클로알킬 그룹은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 등을 포함한다. "시클로알킬"이란 용어는 본명세서에서 알킬치환체의 존재하거나 존재하지 않는 고리구조를 말하며, 따라서 예컨대 "C4 시클로알킬"이란 시클로부틸 그룹뿐만 아니라 메틸 치환된 시클로프로필 그룹도 의미한다. "시클로알킬"이란 용어는 포화된 헤테로시클릭 그룹도 포함한다.

적합한 할로젠 그룹은 F, Cl, Br 및/또는 I를 포함하는 하나에서 부터 페르치환(즉, 그룹에 존재하는 모든 H원자가 할로젠 원자로 치환된 것)까지 모두 가능하며, 여기서 알킬 그룹은 주어진 부분에서 할로젠에 의한 치환, 할로젠 원자 유형의 혼합된 치환도 가능하다.

또한 본발명은 화학식 I의 약리적으로 수용가능한 염에 관한 것이다. 약리적으로 수용가능한 적합한 염은 분기술분야의 전문가에게 잘 알려져 있으며, 염산, 브롬산, 인산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 술폰산, 아세트산, 프리플루오아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 적산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산, 및 만델산과 같은 유기 및 무기산의 염기성 염을 포함한다. 추가로, 약리적으로 수용가능한 염은 사슬 및 고리 치환된 암모늄, 및 트리에틸아민, N,N-디에틸아민, N,N-디시클로헥실아민, 피리딘, N,N-디메틸아미노피리딘(DMAP), 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 1,5-디아자비스클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN) 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데-7-엔의 수소이온방출 또는 페르알킬화에 의해서 생성되는 4차 암모늄 양이온 유기염기의 산성염뿐만 아니라 염기성 양이온(예, Li<sup>+</sup> Na<sup>+</sup> 또는 K<sup>+</sup>), 염기성 토금속 양이온(예, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> 또는 Ba<sup>2+</sup>), 암모늄 양이온과 같은 무기염기의 산성염도 포함한다.

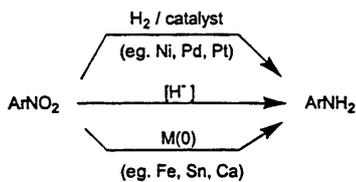
화학식 I의 다수의 화합물은 비대칭탄소를 가지므로, 라세믹 및 광학적으로 활성형태로 존재할 수 있다. 예난티오머 및 디아스트레오머(diastereomer) 혼합물의 분리방법은 분기술분야의 전문가에게 잘 알려져 있다. 본발명은 Raf키나제 저해 활성을 갖는 화학식 I에 기술된 화합물의 어떠한 라세믹형태나 광학적 활성형태를 포함한다.

화학식 I의 화합물은 알려진 화학반응식 및 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 실시예에 기술된 실험에서 자세히 제시된 구체적인 예와 함께 저해제를 합성하는데 있어서 당업자를 돕기 위해서 다음의 일반적인 제조방법을 제공하였다.

**일반적 제조법**

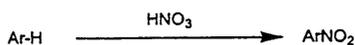
화학식 I의 화합물은 알려진 화학반응 및 절차를 이용하여 상업적으로 판매되는 출발물질로부터 제조될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 실시예에 기술된 실험에서 자세히 제시된 구체적인 예와 함께 저해제를 합성하는데 있어서 당업자를 돕기 위해서 다음의 일반적인 제조방법을 제공하였다.

표준방법을 사용하여 치환된 아닐린을 제조할 수 있다 (March, Advanced organic Chemistry, 3rd Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock, Comprehensive organic Transformations; VCH Publishers: New York (1989)). 반응식 I에서 나타낸 바와 같이, 아릴 아민은 일반적으로 Ni, Pd, 또는 Pt, 및 H<sub>2</sub>와 같은 금속촉매 또는 포름메이트, 시클로헥사디엔 또는 보로하이드라이드와 같은 하이드라이드 전이체를 사용하여 니트로아릴을 환원시켜서 제조한다(Rylander, Hydrogenation Methods; Academic Press: London, UK (1985)). 또한 강하이드라이드원, 예컨대 LiAlH<sub>4</sub>를 사용하거나(Seyden-Penne, Reductions by the Alumino- and Borohydrides inorganic Synthesis; VCH Publishers: New York (1991)), 종종 산성매질에서 Fe, Sn, 또는 Ca와 같은 0가 금속을 사용하여 니트로아릴을 직접 환원하여 제조할 수도 있다. 니트로아릴을 합성하기 위한 다수의 방법이 존재한다(March, Advanced organic Chemistry, 3rd Ed.; JohnWiley: New York (1985). Larock, Comprehensive organic Transformations; VCHPublishers: New York (1989)).

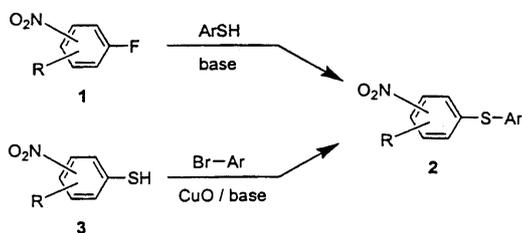


개략도 I: 니트로아릴을 환원시켜 아릴아민 제조

HNO<sub>3</sub>, 또는 대체 NO<sub>2</sub><sup>+</sup>를 사용하여 친전자성 방향족 질소에 의해서 일반적으로 니트로아릴을 제조한다. 환원하기 전에 니트로아릴을 추가로 반응시킨다.

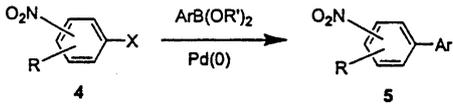


따라서 잠재적 이탈기(예, F, Cl, Br 등)로 치환된 아릴은 티올레이트(개략도 II에 예시함) 또는 페녹사이드와 같은 친핵체를 처리하는 치환반응을 겪는다.

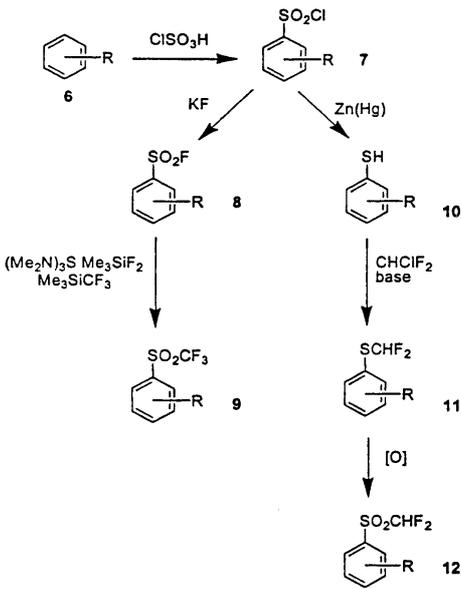


개략도 II: 니트로아릴을 이용한 선택된 친핵성 방향족 치환

또한 니트로아릴은 전이금속 매개 크로스 커플링 반응을 겪을 수도 있다. 예컨대, 니트로아릴 브로마이드, 요오드 또는 트리플레이트와 같은 니트로아릴 침전자체는 아릴보론산(Suzuki 반응, 아래에 예시), 아릴틴(Stille 반응) 또는 아릴진크(Negishi 반응)과 같은 팔라듐 매개 크로스 커플링반응을 하여 비아릴(5)를 제조한다.



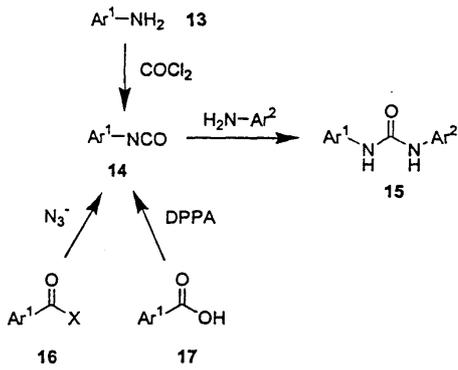
니트로아릴 또는 아닐린은 클로로술폰산과의 반응상에서 대응하는 아렌술폰닐 클로라이드로 전환될 수 있다. KF와 같은 불소원과 술폰닐 클로라이드와의 반응은 술폰닐 플루오라이드를 생성한다(8). 트리스(디메틸아미노)술폰늄 디 플루오로 트리메틸실리콘(TASF)와 같은 불소원의 존재하에 트리플루오로메탄과 술폰닐 플루오라이드(8)rhkdmk 반응으로 대응하는 트리플루오로메틸술폰(9)을 생산한다. 선택적으로, 술폰닐 클로라이드(7)는 예컨대 아연함금으로 환원시켜 아렌티올(10)을 제조할 수도 있다. 염기존재하에 티올(10)과  $\text{CHClF}_2$ 와의 반응으로 디플루오로메틸 메르캡탐(11)을 제조하며, 이를  $\text{CrO}_3$ -아세트 안하이드라이드를 포함하는 다양한 산화제중 어느 것을 사용하여 산화시켜 술폰(12)를 제조할 수도 있다(Sedova et al. Zh. 또는g. Khim. 1970, 6, (568).



개략도 III: 불화 아릴 술폰 합성의 선택된 방법

개략도 IV에서 나타낸 바와 같이, 비대칭적 우레아를 아릴아민(13)과 아릴 이소시아네이트(14)의 반응에 관련될 수도 있다. 헤테로아릴 이소시아네이트는 헤테로아릴 아민을 트리클로로메틸 클로로포름에이트(디포스젠), 비스(트리클로로메틸)카르보네이트(트리포스젠), 또는 N,N'-카르보닐디이미나졸(CDI)과 같은 포스젠 또는 포스젠 동등물로 처리함으로써 제조될 수 있다. 상기 이소시아네이트는 또한 에스테르, 산할라이드 또는 안하이드라이드와 같은 헤테로시클릭 카르복시산 유도체로부터 Curtius-유형 재배열에 의해서 유도될 수 있다. 따라서, 아지드 원과 산유도체(16)의 반응과 뒤이은 재배열로 이소시아네이트를 제공한다.

또한 디페닐포스포닐 아지드(DPPA) 또는 유사한 작용제를 사용하는 Curtius-유형 재배열에 대응 카르복시산(17)을 반응시킬 수도 있다.



개략도 IV: 비대칭성 우레아형성의 선택된 방법

마지막으로, 우레아는 추가로 본기술분야의 전문가에게 알려진 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

또한 본발명은 화학식 1의 화합물과 생리적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

상기 화합물은 경구로, 피부로, 비경구로, 주사로, 흡입 또는 스프레이로, 혀밑으로(sublingually), 직장으로, 또는 질로 단위 투여량 제제로 투여할 수도 있다. "주사로 투입(administration by injection)"란 용어는 주입기술의 용도뿐만 아니라 정맥 주사, 관절내, 근육내, 피하의 및 비경구 주사를 포함한다. 피부투여는 국소적용 또는 경피투여를 포함할 수도 있다. 하나 이상의 화합물이 하나 이상의 비독성 약리적으로 수용가능한 담체, 원한다면 다른 활성성분과 함께 존재할 수도 있다.

경구용을 위한 조성물은 약학조성물의 제조분야에서 알려진 어떠한 적합한 방법으로 제조될 수 있다. 그러한 조성물은 입에 먹기 좋은 제제를 제공하기 위해서 희석제, 감미제, 향료, 착색제, 및 보존제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 작용제를 포함할 수도 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 약리적으로 허용가능하면 비독성인 부형제와 혼합한 형태로 활성성분을 포함할 수 있다. 이들 부형제는 예컨대, 칼슘, 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 락토스, 칼슘 포스포네이트 또는 소듐 포스포네이트와 같은 안정한 희석제; 예컨대 옥수수 전분 또는 아르긴산과 같은 과립화제 및 붕해제; 마그네슘 스테아레이트, 스테르산 도는 탈크(talc)와 같은 결합제를 포함할 수 있다. 정제를 코팅을 하지 않거나, 위장관에서 붕해와 흡수를 지연함으로써 장기간 지속적인 작용을 위해서 알려진 기술을 사용하여 코팅을 할 수도 있다. 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연제를 포함할 수도 있다. 이들 화합물은 또한 고체로 빠르게 방출되는 형태로 제조될 수도 있다.

경구용 제제는 또한 단단한 젤라틴 캡슐로 제공되기도 하며, 여기서 활성성분은 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스포네이트 또는 카올린과 같은 안정한 고체 희석제와 혼합되어 존재하거나, 부드러운 젤라틴 캡슐로 존재하며 여기서 활성성분은 물 또는 땅콩기름, 액체과라핀 또는 올리브유와 같은 기름 매질과 혼합되어 존재할 수도 있다.

수용성 현탁액을 제조하기에 적합한 부형제와 혼합물로서 활성성분을 포함하는 수용성 현탁액도 사용될 수 있다. 그러한 부형제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필-메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸쓰검 및 아카시아검과 같은 현탁제; 분산제 또는 습윤제는 레시틴과 같은 천연 포스파티드, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와 같은 지방산과 알킬렌옥사이드의 축합물, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올과 같은 긴사슬 알콜과 에틸렌 옥사이드와의 축합물, 또는 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노엘레트와 같은 지방산과 헥시톨의 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합물, 폴리에틸렌 솔비탄 모노엘레트와 같은 지방산과 헥시톨 안하이드라이드에서 유래된 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합물일 수 있다. 또한 수용성 현탁액은 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트와 같은 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향료 및 수크로서나 사카린과 같은 하나 이상의 감미제를 포함할 수 있다.

물을 첨가함으로써 수용성 현탁액을 제조하기에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로서 활성성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제와 현탁제는 위에서 언급하였다. 추가적인 부형제, 예컨대 감미제, 향료, 및 착색제가 포함될 수도 있다.

상기 화합물은 비수용성 액상 제제, 예컨대 기름현탁액의 형태일 수 있으며, 아라키스유, 올리브유, 참기름, 또는 땅콩기름과 같은 식물성 기름 또는 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일상에 활성성분을 현탁함으로써 제조될 수 있다. 기름 현탁액은 밀랍, 단단한 파라핀 또는 세틸알콜과 같은 농후제를 포함할 수도 있다. 감미제, 예컨대 상기 감미제 및 향료를 좋은 입맛의 경구 제제에 첨가할 수도 있다. 향산화제, 예컨대 아스코르브산을 첨가함으로써 이들 조성물을 보존할 수도 있다.

본발명의 약학 조성물은 또한 o/w 에멀전 형태일 수 있다. 기름상은 올리브유 또는 아라키스유와 같은 식물성 기름 또는 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다, 적합한 유화제는 아카시아검 또는 트라가칸쓰와 같은 천연검, 대두, 레시틴과 같은 천연 포스파티드, 및 솔비탄 모노올레트와 같은 지방산 및 헥시톨 안하이드라이드에서 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레트이다. 상기 에멀전은 또한 감미제 및 향료를 포함할 수 있다.

글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 또는 수크로스과 같은 감미제와 함께 시럽 및 만능약(elixirs)를 제제할 수 있다. 그러한 제제는 또한 진통제, 보존제, 향료 및 착색제를 포함할 수도 있다.

직장 또는 질내 투여를 위한 좌약 형태로 상기 화합물을 투여할 수 있다. 이들 조성물은 상온에서 고체이나 직장 또는 질내 온도에서 액상으로 되는 적합하며 염증을 야기하지 않는 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있으며, 따라서 직장 또는 질내에서 녹아서 약물을 방출할 것이다. 그러한 물질로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

또한, 본발명의 화합물을 분기술분야의 전문가에게 알려진 방법을 사용하여 경피로 투여할 수도 있다(see, for example: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO94/04157 3Mar94). 예를 들면, 임의로 침투향상제를 포함하는 적합한 휘발성 용매상에서 화학식 I의 화합물의 용액 또는 현탁액을 매트릭스 물질 및 살균제등과 같은 분기술분야의 전문가에게 잘 알려진 추가적인 첨가제와 혼합할 수 있다. 멸균후에, 투여량 형태로 알려진 방법으로 얻어진 혼합물을 제제화한다. 더욱이, 유화제 및 물로 처리하는 경우에, 화학식 I의 용액 또는 현탁액을 로션이나 슬라브형태로 제제화할 수도 있다.

경피전달체계를 위한 적합한 용매는 분기술분야의 전문가에게 잘 알려져 있으며, 에탄올 또는 이소프로필 알콜과 같은 저급 알콜, 아세톤과 같은 저급 케톤, 에틸아세테이트와 같은 저급 카르복시산 에스테르, 테트라히드로퓨란과 같은 극성 에테르, 헥산, 시클로헥산, 또는 벤젠과 같은 저급 탄화수소, 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 트리클로로트리플루오로에탄, 또는 트리클로로플루오로에탄과 같은 할로겐화된 탄화수소를 포함한다. 적합한 용매는 또한 저급 알콜, 저급 케톤, 저급 카르복시산 에스테르, 극성 에테르, 저급 탄화수소, 할로겐화 탄화수소로부터 선택된 하나이상의 물질의 혼합물을 포함할 수도 있다.

경피전달체계에 적합한 침투증가물질은 분기술분야의 전문가에게 알려져 있으며, 예컨대 에탄올, 프로필렌글리콜 또는 벤질 알콜과 같은 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알콜, 라우릴 알콜 또는 세틸알콜과 같은 포화 또는 불포화 C<sub>8-18</sub> 지방산 알콜, 스테아르산과 같은 포화 또는 불포화 C<sub>8-18</sub> 지방산, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert부틸과 같은 24 탄소까지의 포화 또는 불포화된 지방산 에스테르, 또는 아세트산, 카프론산, 라우르산, 미리스틴산, 스테아르산, 또는 말미트산과 같은 모노글리세린 에스테르, 디이소프로필 아디페이트, 이이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 세바케이트, 디이소프로필 마라레이트, 또는 디이소프로필 푸마레이트와 같은 전체 탄소원 24까지의 포화 또는 불포화 디카르복시산의 디에스테르를 포함한다. 추가적인 침투증가물질은 과 같은 포스파티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아마이드, 케톤, 우레아와 그 유도체, 및 디메틸 이소솔비드 및 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르와 같은 에테르를 포함한다. 또한 적합한 침투증가 제제는 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알콜, 포화 또는 불포화 C<sub>8-18</sub> 지방산 알콜, 포화 또는 불포화 C<sub>8-18</sub> 지방산, 탄소원자 24까지의 포화 또는 불포화 지방산 에스테르, 전체 탄소원자 24까지의 포화 또는 불포화 디카르복시산의 디에스테르, 포스파티딜 유도체, 테르펜, 아마이드, 케톤, 우레아 및 이들의 유도체, 및 에테르를 포함한다.

경피 전달체계를 위한 적합한 결합제는 분기술분야의 전문가에게 알려져 있으며, 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리우레탄, 블록 폴리머, 스티렌부타디엔 코폴리머, 및 천연 및 합성 고무를 포함한다. 셀룰로스 에테르, 유도된 폴리에틸렌 및 실리케이이트도 또한 매트릭스 성분으로 사용될 수 있다. 점성 레진 또는 기름과 같은 추가적인 첨가제를 매트릭스의 점성 증가를 위해서 첨가할 수도 있다.

화학식 I의 화합물에 대해 본명세서에서 기술한 용도의 모든 섭취방법은, 매일 경구 투여방법으로 전체 체중의 0.01-200mg/Kg가 바람직할 것이다. 정맥, 근육내, 피하 및 비경구 주사 및 통합기술의 사용을 포함하는 주사투여의 매일 투여

량은 전체 체중의 0.01-200mg/Kg이 바람직할 것이다. 질내 하루투여량은 전체 체중의 0.01-200mg/kg이 바람직할 것이다. 매일 국소투여량은 하루에 1회 내지 4회 사이로 0.1-200mg/Kg을 투여하는 것이 바람직하다. 경피농도는 0.01-200mg/Kg의 투여량을 유지하기에 필요한 농도가 바람직할 것이다. 흡입 하루투여량은 전체 체중의 0.01-10mg/Kg가 바람직할 것이다. 적합한 투여방법은 투여치료시에 일반적으로 고려되는 다양한 인자에 의존적임이 본기술분야의 전문가가 고려할 것이다. 그러나, 특정 환자에 있어서 구체적인 투여수준은 사용하는 화합물의 활성, 환자의 나이, 환자의 체중, 환자의 일반적 건강상태, 환자의 성별, 환자의 식이, 투여시간, 투여경로, 분비율, 약물 병용, 및 치료받는 상태의 중증도 등을 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것임이 이해되어야 할 것이다. 추가로 적합한 치료경로, 즉 치료방식 및 하루에 특정수로 주어지는 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약리적으로 허용되는염의 하루 투여횟수는 종래 치료테스트를 사용하여 본기술분야의 전문가에 의해서 확인할 수 있음을 본기술분야의 전문가가 알 것이다.

그럼 I의 화합물은 알려진 화합물( 또는 차례로 알려진 화합물로부터 제조될 수 있는 출발물질)로부터 예컨대 상술한 알려진 일반적인 제조방법에 의해서 제조될 수 있다. raf키나제를 저해하는 화합물의 활성을 예컨대 다음에 기술된 방법에 따라서 일반적으로 측정할 수 있다. 다음의 실시예는 단지 예시적인 것이며 본발명이 본실시예로 한정하려는 아니다.

SN 08/996,344로 1997년 12월 22에 출원되어 1998년 12월 22에 변경된 분할출원을 포함하여 상기 및 하기의 분출원의 전체 기재, 특허 및 간행물은 참고문헌으로서 본명세서에 병합하였다.

### 실시예

모든 반응은 불꽃건조 또는 오븐 건조 유리기구에서 드라이 아르곤 또는 드라이 질소의 양압하에서 이루어졌으며, 반대로 지적하지 않으면 마그네틱으로 저었다. 민감한 액체 및 용액은 주사기나 캐놀러를 사용하여 이동하고, 고무젓타를 통해 반응기로 도입한다. 반대 설명이 없으면, 용어 "감압하에 농도"는 약 15mmHg에서 Buchi로터리 증발기용을 의미한다. 모든 온도는 보정되지 않은 섭씨 °C로 보고된다. 다른 지시가 없으면, 모든 부와 퍼센트는 무게로 결정한다.

추가적 정제없이 상업적 등급의 시약 및 용매를 사용하였다. 박막 크로마토그래피(TLC)는 Whatman(상표명) Pre-coated glass-backed silica gel 60A F-254 250 $\mu$ m 판을 사용하여 수행하였다. 플레이트의 시각화는 하나이상의 다음 기술에 의해서 영향을 받는다: (a) 자외선 조사 (b) 요오드 증기에 노출 (c) 에탄올에 포스포몰릴브드산용액 10%에서 플레이트를 담근 다음에 가열 (d) 세륨 술페이트 용액상에 플레이트를 담그고 가열, 및/또는 (e) 2,4-디니크로페닐히드라진의 산성 에탄올 용액에 플레이트를 담근 후에 가열. 칼럼 크로마토그래피는(플래쉬 크로마토그래피)를 230-400 메쉬 EM Science(상표명) 실리카 겔을 사용하여 수행하였다.

Thomas-Hoover 녹는점 장치 또는 Mettler FP66 자동화 녹는점 장치를 사용하여 녹는점을 결정하고 보정하지 않았다. Mattson 4020 Galaxy Series 스펙트로 토미터를 사용하여 Fourier 변형 적외선 스펙트럼을 얻었다. General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) 스펙트로미터로 표준으로서 Me<sub>4</sub>Si(d 0.00) 또는 residual protonated 용매(CHCl<sub>3</sub>  $\delta$  7.26; MeOH  $\delta$  3.30; DMSO  $\delta$  2.49)중 어느 하나로 프로톤-(H) 핵자기 공명(NMR)스펙트럼을 얻었다. 표준으로 용액(CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  7.70; MeOD-d<sub>3</sub>;  $\delta$  49.0; DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$  39.5)을 사용하여 General Electric GN-Omega 300(75 MHz) 스펙트로미터를 사용하여 탄소(C<sup>13</sup>)NMR를 측정하였다. 전자 임팩트(EI) 매스 스펙트라로서 또는 빠른 원자 Bombardment(FAB) 질량 tm 스펙트라로서 저해상도 매스 스펙트라(MS) 및 고해상도 질량매스 스펙트라(HRMS)를 얻었다. 샘플도입을 위한 Vacumetrics Desorption Chemical Ionization Prober를 장착한 Hewlett Packard 5989 A매스 스펙트로미터를 사용하여 전자 임팩트 매스 스펙트럼(EI-MS)를 얻었다. 이온원은 250°C로 유지되었다. 전자에너지 70eV 및 트랩전류 300 $\mu$ A로서 전자 임팩트 이온화를 수행하였다. Kratos Concept 1H-스펙트로미터를 사용하여 액상 세습 2차 이온 매스 스펙트라(FAB-MS 및 빠른 원자 bombardment의 상위판을 얻었다. 시약가스(1X10<sup>-4</sup> torr 내지 2.5 X 10<sup>-4</sup> torr)로서 암모니아 또는 메탄을 가진 Hewlett Packard MS-Engine(5989A)을 사용하여 화학적 이온화 매스 스펙트라(CI-MS)를 얻었다. 직접 주입 분해화학 이온화(DCI) 프로브(Vacumetrics, Inc.)를 10초에 0-1.5 amp로 경사지게 하고 모든 샘플 기록이 없어질 때까지(약 1-2분) 10amp로 유지하였다. 스캔당 2초로 50-800 amu로 스펙트라를 스캐닝하였다. 4차 펌프, 다양한 과장 탐지기, C-18 칼럼 및 전자분사 이온화를 가진 Finnigan LCQ 이온 트랩 매스 스펙트로미터를 장착한 Hewlett Packard 1100 HPLC를 사용하여 HPLC-전자분사 매스 스펙트라(HPLC ES-MS)를 얻었다. 근원에서 이온수에 따라 다양한 이온 시간을 사용하여 120-800 amu로 스펙트라를 스캐닝하였다. HP-1 메틸 실리콘 칼럼(0.33 mM 코팅; 25m X 0.2mm)과 Hewlett Packard 5971 매스 선택성 탐지기(이온화 에너지 70eV)를 장착한 Hewlett Packard 5890 가스 크로마토그래프를 사용하여 가스 크로마토그래피-이온 선택성 매스 스펙트라(GC-MS)를 얻었다. Robertson Microlit Labs, Madison NJ.가 원소분석을 하였다.

모든 화합물은 NMR 스펙트라, LRMS, 및 원소분석 또는 주어진 구조와 일치하는 HRMS를 나타낸다.

약자와 두문자의 목록

AcOH 아세트산

anh 무수물

BOC tert-부톡시카르보닐

conc 진한

dec 분해

DMPU 1,3 -디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논

DMF N,N-디메틸포름아미드

DMSO 디메틸술폰사이드

DPPA 디페닐포스포닐 아지드

EtOAc 에틸 아세테이트

EtOH 에탄올(100%)

Et<sub>2</sub>O 디메틸 에테르

Et<sub>3</sub>N 트리에틸아민

m-CPBA 3-클로로퍼옥시벤조산

MeOH 메탄올

pet.ether 석유 에테르(끓는 점 범위 30-60 °C)

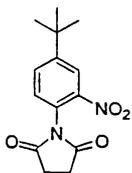
THF 테트라히드로푸란

TFA 트리플루오로아세트산

Tf 트리플루오로메탄술폰닐

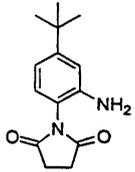
#### A. 치환된 아닐린의 일반적 합성방법

##### Al. 2,5-디옥소피롤리디닐아닐린의 합성



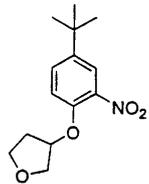
단계 1. 4-tert-부틸-1-(2,5-디옥소-1-피롤리디닐)-2-니트로벤젠:

자일렌(25 mL)상의 4-tert-부틸-2-니트로아닐린(1.04 g, 5.35 mmol)에 숙시닉 안하이드라이드(0.0535 g, 5.35 mmol) 및 트리에틸아민(0.75 mL, 5.35 mmol)을 첨가하였다. 24시간동안 환류온도에서 상기 반응 혼합물을 가열하고 실온으로 냉각하고 Et<sub>2</sub>O (25 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 순차적으로 10% HCl 용액(50 mL), 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액(50 mL) 및 포화 NaCl 용액(50 mL)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 (60% EtOAc/40% 헥산)정제하여 노란색 고체로서 (1.2 g, 86%)석신이미드를 얻었다: mp 135-138 CC; <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>) 6 1.38 (s, 9H), 2.94-2.96 (m, 4H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.18-8.19 (m, 1H).

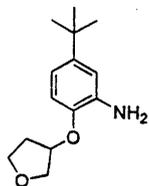


**단계 2. 5-tert-부틸-2-(2,5-디옥소-1-피롤리디닐)아닐린:** EtOAc (25 mL) 중의 4-tert-부틸-1-(2,5-디옥소-1-피롤리디닐)-2-니트로벤젠(1.1 g, 4.2 mmol) 10% Pd/C(0.1g)을 첨가하였다. 3회의 공기제거-중단 프로토콜을 사용하여 H<sub>2</sub> 분위기에 얻어진 슬러리를 두고, H<sub>2</sub> 분위기하에서 8시간동안 저었다. Elite패드를 통해 반응 혼합물을 여과하고, 잔류물을 CHCl<sub>3</sub>로 세척하였다. 혼합된 여과액을 감압하에서 농축하여 회색이 도는 흰색 고체로서 원하는 아닐린을 얻었다(0.75 g, 78%): mp 208-211 OC; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 1.23 (s, 9H), 2.62-2.76 (m, 4H), 5.10 (br s, 2H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.67-6.70 (m, 2H).

#### A2. 테트라히드로푸라닐록시아닐린의 일반적인 합성방법

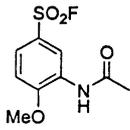


**단계 1. 4-tert-부틸-1-(3-테트라히드로푸라닐록시)-2-니트로벤젠:** 무수 THF (25 mL)중에 4-tert-부틸-2-니트로페놀(1.05 g, 5.4 mmol)에 3-히드록테트라히드로푸란(0.47 g, 5.4 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.55 g, 5.9 mmol)을 첨가한 후에, 디에틸 아조디카르복실레이트(0.93 ml, 5.9 mmol)를 처리하고, 혼합물을 4시간동안 실하에서 저었다. Et<sub>2</sub>O (50 mL)로 얻어진 혼합물을 희석하고 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(50 mL) 및 NaCl 포화용액(50 mL)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 (30% EtOAc/70% 헥산)정제하여 노란색 고체로서 원하는 에테를 얻었다(1.3 g, 91%): <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 6 1.30 (s, 9H), 2.182.24 (m, 2H), 3.91-4.09 (m, 4H), 5.00-5.02 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.6 Hz, 1H).

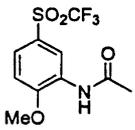


**단계 2. 5-tert-부틸-2-(3-테트라히드로푸라닐록시)아닐린:** EtOAc (25 mL)중에 4-tert-부틸-1-(3-테트라히드로푸라닐록시)-2-니트로벤젠(1.17 g, 4.4 mmol)에 10% Pd/C (0.1)를 첨가하였다. 3주기의 공기제거-중단 프로토콜을 사용하여 H<sub>2</sub> 분위기에 얻어진 슬러리를 두었고, 8시간동안 H<sub>2</sub> 분위기하에서 저었다. Celitet패드로 반응혼합물을 여과하고, CHCl<sub>3</sub>로 세척하였다. 혼합된 여과액을 감압하에서 여과하여 노란색 고체인 원하는 아닐린을 얻었다(0.89 g, 86%): mp 79-82 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 6 1.30 (s, 9H), 2.16-2.20 (m, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.854.10 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 6.65-6.82 (m, 3H).

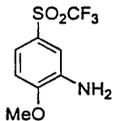
**A3. 트리플루오로메탄술포닐아닐린의 일반적인 합성방법**



**단계 1. 2-메톡시-5-(플루오로술포닐)아세트아닐리드:** 아세트 안하이드라이드(0.90 mL, 9.6 mmol)를 피리딘중(15 mL)에 4-메톡시페트아릴 플로오라이드에 첨가하였다. 상온에서 4시간동안 저온 후에, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL)중에서 용해하고, NaHCO<sub>3</sub> 포화용액(25 mL)으로 세척하였고, 건조하였고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하여 Et<sub>2</sub>O/헥산용액으로 가루화 한 폼(Foam)을 생산하여 표제 화합물을 제공하였다(0.85 g): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8 2.13 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.62 (br s, 1H).

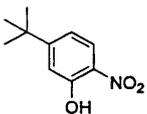


**단계 2. 2-메톡시-5-(트리플루오로메탄술포닐)아세트아닐리드:** THF (4 mL)중 얼음으로 냉각한 트리스(디메틸아미노)술포늄 디플루오로트리메틸실리코네이트 현탁액(0.094 g, 0.34 mmol)에 THF (3 mL)중의 (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (1.0 mL, 6.88 mmol)을 첨가하고 THF (3 mL)중의 2-메톡시-5-(플루오로술포닐)아세트아닐리드(0.85 g, 3.44 mmol)용액을 첨가하였다. 얼음 배쓰에서 2시간동안 반응 혼합물을 저온 후에, 따뜻하게 하여 실온으로 하고, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL)에 용해하고, 물(25 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피로 (3% MeOH/97 /O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 얻어진 물질을 정제하여 흰색 고체로서 표제화합물을 제공하였다(0.62 g): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5 2.13 (s, 3H) 4.00 (s, 3H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.64 (br s, 1H); FAB-MS m/z 298 ((M+ 1)+).

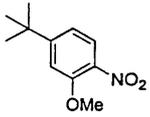


**단계 3. 2-메톡시-5-(트리플루오로메탄술포닐)아닐린:** EtOH (5 mL)중의 2-메톡시-5-(트리플루오로메탄술포닐) 아세트아닐리드(0.517 g, 1.74 mmol) 및 N HCl용액을 (5 mL) 환류온도에서 4시간동안 가열하고, 얻어진 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)에 용해시키고, 물(30 mL)로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하여 검으로서 표제화합물을 제공하였다(0.33 g): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5 3.90 (s, 3H) 5.57 (br s, 2H), 7.11-7.27 (m, 3H); FAB-MS m/z 256 ((M+ 1)+). 추가의 정제없이 이 물질을 우레아 제조에 사용하였다.

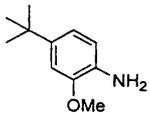
**A4. 페놀질화후에 에테르 형성 및 환원에 의한 아릴아민의 일반적 제조법**



**단계1. 2-니트로-5-tert-부틸페놀:** 빙초산HOAc (10 mL)중 발연질산(3.24 g, 77.1 mmol)의 혼합물을 한 방울씩 빙초산중(15 mL) m-tert-부틸페놀(11.58 g, 77.1 mmol)에 0°C에 첨가하였다. 혼합물을 15분간 0°C에서 저온 후에, 실온으로 데웠다. 1시간후에 혼합물을 빙수(100 mL)에 붓고 Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 NaCl 포화용액(100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피로(30% EtOAc/70% 헥산) 잔류물을 정제하여 원하는 페놀(4.60 g, 31%)을 얻었다: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3 1.23 (s, 9H), 7.00 (dd, J=1.84, 8.83 Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.84 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.83Hz, 1H), 10.74 (s, 1H).

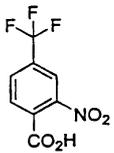


**단계 2. 2-니트로-5-tert-부틸아니솔:** 무수(anh) DMF (100 mL)중 2-니트로-5-tert-부틸페놀 (3.68 g, 18.9 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.26 g, 23.6 mmol) 슬러리를 실온에서 15분간 짓고, 주사기를 이용하여 요드메탄(2.80 g, 19.8 mmol)처리하였다. 실온에서 반응물을 18시간동안 짓고 물(100 mL)로 처리하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 NaCl 포화용액(50 mL)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하여 원하는 에테르를 얻었다(3.95 g, 100%): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 1.29 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.10 (dd, J=1.84, 8.46 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.84 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.46 Hz, 1H). 추가의 정제없이 이 물질을 다음단계에 사용하였다.

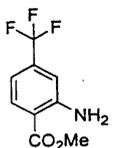


**단계 3. 4-tert-부틸-2-메톡시아닐린:** MeOH (65 mL)중의 2-니트로-5-tert-부틸아니솔(3.95 g, 18.9 mmol)용액을 MeOH (0.400 g)중의 10% Pd/C를 포함하는 플라스크에 첨가한 후에, H<sub>2</sub> 분위기(풍선)하에 두었다. 실온에서 18시간동안 반응물을 짓고, Celitet패드로 여과하고, 진공하에서 농축하여 어두운 끈적한 고체로서 원하는 산물을 얻었다(3.40 g, 99%): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 1.20 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 4.43 (br s, 2H), 6.51 (d, J=8.09 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=2.21, 8.09 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.21 Hz, 1H).

A5. 카르복시산 에스테로화와 뒤이은 환원을 이용한 아릴아민의 일반적인 제조방법.

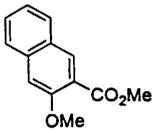


**단계 1. 메틸 2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트:** 실온에서 MeOH (150 mL)중의 2-니트로-4 (트리플루오로메틸)벤조산용액 (4.0 g, 17.0 mmol)을 진한황산(2.5 mL)에 첨가하였다. 환류온도에서 혼합물을 24시간동안 짓고, 실온으로 냉각하고 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 NaCl 포화용액으로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(14% EtOAc/86% 헥산)로 잔류물을 정제하여 얻은 노란색기름으로서 원하는 에스테르를 얻었다(4.17 g, 98%): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 3.87 (s, 3H), 8.09 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=1.11, 8.09 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.11 Hz, 1H).

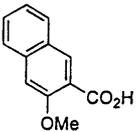


**단계 2. 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트:** EtOAc (100 mL)중의 메틸 2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트(3.90 g, 15.7 mmol)를 EtOAc (10 mL)중의 10% Pd/C (0.400 mg)가 담긴 플라스크에 첨가하고, H<sub>2</sub> 분위기(풍선)하에 두었다. 실온에서 18시간동안 저어 반응을 가능하게 하고, Celite패드로 여과하고, 진공하에서 농축하여 흰색결정 고체로서 원하는 물질을 얻었다(3.20 g, 93%): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 3.79 (s, 3H), 6.75 (dd, J=1.84, 8.46 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 7.11 (d, J=0.73 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.09 Hz, 1H).

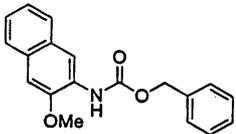
A6. 에테르 형성후에 에스테르 사포닌화, Curtius재배열 및 카바메이트 탈보호를 이용한 아릴아민의 일반적인 제조법



**단계 1. 메틸 3-메톡시-2-나프토에이트:** DMF (200 mL)중의 메틸 3-히드록시-2-나프토에이트(10.1 g, 50.1 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.96 g, 57.6 mmol) 슬러리를 실온에서 15분간 젖고, 요도메탄(3.43 mL, 55.1 mmol)으로 처리하였다. 하룻밤 동안 실온에서 저어 혼합물을 반응시킨 후에, 물(200 mL)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 NaCl 포화용액(100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하여(약 0.4 mmHg 하룻밤동안) 호박색 기름으로서 원하는 에테르를 얻었다 (10.30 g): <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 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).

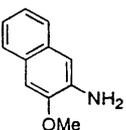


**단계 2. 3-메톡시-2-나프트산:** MeOH (100 mL)중의 메틸 3-메톡시-2-나프토에이트(6.28 g, 29.10 mmol)와 물(10 mL)을 실온에서 1 N NaOH 용액(33.4 mL, 33.4 mmol)으로 처리하였다. 환류온도에서 3시간동안 혼합물을 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 10% 시트르산 용액으로 산성화하였다. 얻어진 용액을 EtOAc (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 NaCl포화용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 가루화하고, 헥산으로 수회 세척하여 흰색결정고체로서 원하는 카르복시산을 얻었다(5.40 g, 92%): <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5 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).



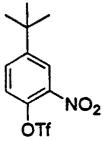
**단계 3. 2-(N-(카르보벤질록시)아미노-3-메톡시나프탈렌:** 무수 톨루엔중(70 mL)의 3-메톡시-2-나프트산(3.36 g, 16.6 mmol)과 Et<sub>3</sub>N (2.59 mL, 18.6 mmol)을 실온에서 15분간 젖은 후에, 톨루엔(10 mL)중 디페닐포스포닐 아지드 (5.12 g, 18.6 mmol)를 피펫으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 2시간동안 80°C에서 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각한 후에, 주사기를 통해 벤질알콜(2.06 mL, 20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤동안 80°C로 데웠다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 10% 시트르산 용액으로 반응을 중단하고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다.

혼합된 유기층을 NaCl 포화용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그 패피 (14% EtOAc/86% 헥산)로 정제하여 옅은 노란색 오일로서 벤질카바메이트를 얻었다(5.1 g, 100%): <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 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).

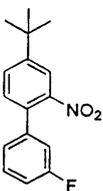


**단계 4. 2-아미노-3-메톡시나프탈렌:**EtOAc (70mL)중의 2-(N-(카르보벤질록시)아미노-3-메톡시나프탈렌 (5.0 g, 16.3 mmol) 및 10% Pd/C (0.5 g)슬러리를 실온에서 하룻밤동안 H<sub>2</sub> 분위기하에 유지하였다. 얻어진 혼합물을 Elites를 통해 여과하고 진공하에서 농축하여 옅은 분홍색 분말로서 원하는 아민을 얻었다(2.40 g, 85%): <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 3.86 (s, 3H), 6.86 (s, 2H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H); EI-MS m/z 173 (M<sup>+</sup>).

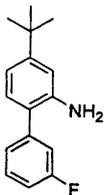
A7. 금속 매개 크로스 커플링과 뒤이은 환원을 이용한 아릴아민의 일반적인 합성법



단계 1 5-tert-부틸-2-(트리플루오로메탄술포닐)옥시-1-니트로벤젠: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)중의 4-tert-부틸-2-니트로페닐(6.14 g, 31.5 mmol) 및 피리딘(125 mmol) 얼음 용액에 천천히 주사기로 트리플루오로메탄술포닐 무수물 (10 g, 35.5 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 15분간 저은 후에, 실온으로 데우고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)로 희석하였다. 순차적으로, 얻어진 혼합물을 1M NaOH용액(3 x 100 mL), 및 1M HCl 용액(3 x 100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하여 표제화합물을 얻었다(8.68 g, 84%): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6 1.39 (s, 9H), 7.308.20 (m, 3H).

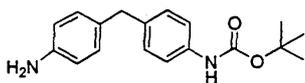


단계 2. 5-tert-부틸-2-(3-플루오로페닐)-1-니트로벤젠: 3-플루오로벤젠보론산(3.80 g, 27.5 mmol), KBr (2.43 g, 20.4 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6.1 g, 28.8 mmol), 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.0 g, 0.9 mmol)를 디옥산(100 mL)중의 5-tert-부틸-2-(트리플루오로메탄술포닐)옥시-1-니트로벤젠(6.0 g, 18.4 mmol)에 첨가하였다. 반응혼합물을 80°C에서 24시간동안 가열하고 이때 TLC 시간은 완전한 반응을 나타낸다. 반응혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl포화용액(50 mL)으로 처리하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(3% EtOAc/97% 헥산)로 정제하여 표제화합물을 얻었다(4.07 g, 81%): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5 1.40 (s, 9H), 6.90-7.90 (m, 7H).

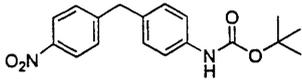


단계 3. 5-tert-부틸-2-(3-플루오로페닐)아닐린: EtOAc (96 mL)중의 5-tert-부틸-2-(3-플루오로페닐)-1-니트로벤젠 (3.5 g, 12.8 mmol) 및 EtOH(24 mL)에 5% Pd/C (0.350 g)를 첨가하고, 얻어진 슬러리를 24시간동안 H<sub>2</sub> 분위기하에서 젖었다(여기서, TLC시간은 출발물질의 완전한 소비를 나타낸다) Elite패드로 반응혼합물을 여과하여 원하는 산물을 얻었다(2.2 g, 72%): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5 1.35 (s, 9H), 3.80 (br s, 2H), 6.907.50 (m, 7H).

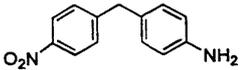
A8. 니트로아닐린의 일반적인 합성법



Step 1. 4-(4-(2-프로폭시카르보닐아미노)페닐)메틸아닐린: 환류온도에서 2시간동안 DMF (100 mL)중의 디-tert-부틸 디카르보네이트(2.0 g, 9.2 mmol) 및 4,4'-메틸렌디아닐린(1.8g, 9.2 mmol)을 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석화하고, 순차적으로 NH<sub>4</sub>Cl포화용액(200 mL) 및 NaCl 포화용액(100 mL)으로 처리하고, 건조하였다(MgSO<sub>4</sub>). 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(30% EtOAc/70% 헥산)로 정제하여 원하는 카바메이트를 얻었다 (1.3 g, 48%): <sup>1</sup>H-NMK (CDCl<sub>3</sub>) 5 1.51 (s, 9H), 3.82 (s, 2H), 6.607.20 (m, 8H).



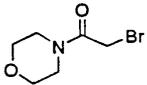
**단계 2. 4-(4-(2-프로폭시카르보닐아미노)페닐)메틸-*i*-니트로벤젠:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)중의 4-(4-(2-프로프록시카르보닐아미노)페닐)메틸아닐린(1.05 g, 3.5 mmol)의 얼음같이 찬 용액에 *m*-CPBA (1.2 g, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 천천히 실온으로 데우고, 45분간 저였으며, 여기서 TLC시간은 출발물질이 없어짐을 나타낸다. EtOAc (50 mL)로 반응혼합물을 희석하고, 순차적으로 1M NaOH 용액 (50 mL) 및 NaCl 포화용액(50 mL)으로 처리하고, 건조하였다 (MgSO<sub>4</sub>). 플래쉬 크로마토그래피(20% EtOAc/80% 헥산)로 잔류물을 정제하여 원하는 니트로벤젠을 얻었다(0.920 g): FAB-MS *m/z* 328 (M<sup>+</sup>).



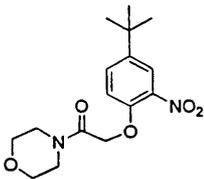
**단계3. 4-(4-니트로페닐)메틸아닐린:**

디옥산(10 mL)중의 4-(4-(2-프로폭시카르보닐아미노)페닐)메틸-1-니트로벤젠(0.920 g, 2.8 mmol)에 진한 HCl용액 (4.0 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80°C에서 1시간동안 가열하였으며, 여기서 TLC시간은 출발물질이 없어짐을 나타낸다. 반응혼합물을 실온으로 냉각하였다. EtOAc (50 mL)로 잔류물을 희석한 후에, 1M NaOH 용액(3 x 50 mL)으로 세척하고 건조하여(MgSO<sub>4</sub>) 원하는 아닐린을 얻었다(0.570 mg, 89%): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8 3.70 (br s, 2H), 3.97 (s, 2H), 6.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 2H).

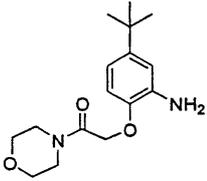
#### A9. 니트로페놀의 알킬화 및 뒤이은 환원을 이용한 아릴아닐린의 일반적인 합성법



**단계 1. 4-( $\alpha$ -브로모아세틸)모르폴린:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL)중의 모르폴린(2.17 g, 24.9 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (3.21 g, 24.9 mmol) 얼음같이 찬 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL)중의 브로모아세틸 브로마이드 용액(5.05 g, 25 mmole)을 주사기로 첨가하였다. 얻어진 용액을 10°C에서 45분간 유지한 후에, 실온으로 데웠다. 반응혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 1M HCl 용액 (250 mL) 및 NaCl포화용액(250 mL)으로 순차적으로 세척하고, 건조하여(MgSO<sub>4</sub>) 원하는 산물을 얻었다(3.2 g, 62%): <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 3.40-3.50 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.11 (s, 2H).

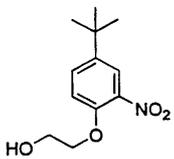


**단계 2. 2-(N-모르폴리닐카르보닐)메톡시-5-*tert*-부틸-1-니트로벤젠:** DMF (75 mL)중의 4-*tert*-부틸-2-니트로페놀 (3.9 g, 20 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.31 g, 24 mmol)를 실온에서 15분간 저은 후에, DMF (10 mL)중의 4-( $\alpha$ -브로모아세틸) 모르폴린(4.16 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 하룻밤 실온에서 저서 반응을 시킨 후에, EtOAc (500 mL)로 희석하고, 순차적으로 NaCl포화용액(4 x 200 mL) 및 1M NaOH 용액(400 mL)으로 세척하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(75% EtOAc/25% 헥산)으로 정제하여 니트로벤젠을 얻었다(2.13 g, 33%): <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 1.25 (s, 9H), 3.35-3.45 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50-7.80 (m, 2H).

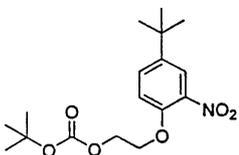


**단계 3. 2-(N-모르폴리닐카르보닐)메톡시-5-tert-부틸아닐린:** EtOAc (40 mL)중의 2-(N-모르폴리닐카르보닐)메톡시-5-tert-부틸-1-니트로벤젠(2.13 g, 6.6 mmol) 및 EtOH (10 mL)에 5% Pd/C (0.215 g)를 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 6시간동안 H<sub>2</sub>분위기하에서 저였으며, 여기서, TLC시간은 출발물질의 소비를 나타낸다. Celite패드로 반응혼합물을 여과하여 원하는 산물을 얻었다(1.9 g, 98%): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (s, 9H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.67 (br s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.40-6.70 (m, 3H).

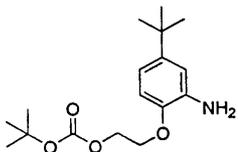
**A10. 니트로페놀의 알킬화와 뒤이은 환원을 이용한 아릴아민의 일반적 합성법**



**단계 1. 5-tert-부틸-2-(2-히드록시에톡시)-1-니트로벤젠:** 에틸렌 카보네이트(10.24 mL, 0.15 mol)중의 4-tert-부틸-2-니트로페놀(30 g, 0.15 mol) 및 테트라-n-부틸암모늄 플로라이드(0.771 g, 3.0 mmol)를 150°C에서 18시간동안 가열한 후에, 실온으로 냉각하고, 물(50 mL)과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)간에 분리하였다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(20% EtOAc/80% 헥산)로 정제하여 갈색기름으로서 원하는 산물을(35.1 g, 90%)얻었다: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (s, 9H), 3.66-3.69 (m, 2H), 4.10-4.14 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.85 (t, J=5.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.75 (d, J=2.6 Hz, 1H).



**단계 2. 5-tert-부틸-2-(2-tert-부톡시카르보닐옥시)에톡시-1-니트로벤젠:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)중의 5-tert-부틸-2-(2-히드록시에톡시)-1-니트로벤젠(0.401 g, 1.68 mmol), 디tert-부틸디카보네이트(0.46 mL, 2.0 mmol) 및 디메틸아미노피리딘(0.006 g, 0.05 mmol)을 실온에서 30분간 저였으며, 여기서 TLC시간은 출발물질의 소비를 나타낸다. 얻어진 혼합물을 물(20 mL)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피로(3% MeOH/97% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 잔류물을 정제하여 노란색 오일로서 원하는 산물을 얻었다(0.291 g, 51%): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 4.31 (br s, 4H), 7.27 (d, J=9.2 Hz, 1H) 7.64 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H) 7.77 (d, J=2.6 Hz, 1H).

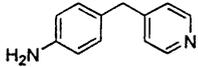


**단계 3. 5-tert-부틸-2-(2-tert-부톡시카르보닐옥시)아닐린:**

MeOH (2 mL)중의 5-tert-부틸-2-(2-tert-부톡시카르보닐옥시)에톡시-1-니트로벤젠(0.290 g, 0.86 mmol) 및 5% Pd/C (0.058 g)에 암모늄 포르메이트(0.216 g, 3.42 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간동안 저은 후에, EtOH의 존재하에 Elite 패드로 여과하고 감압하에 여과액을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(2%MeOH/98%

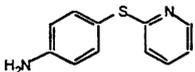
CH<sub>2</sub>C12)로 정제하여 옅은 노란색 오일로서 원하는 산물을 얻었다(0.232 g, 87%):TLC (20% EtOAc/80% 헥산) Rf 0.63; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 1.17 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 4.034.06 (m, 2H), 4.30-4.31 (m, 2H), 4.54 (br s, 2H), 6.47 (dd, J=2.2, 8.1 Hz, 1H) 6.64-6.67 (m, 2H).

**All. 니트로아렌의 수소화를 이용한 치환된 아닐린의 일반적인 제조법**



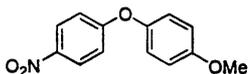
**4-(4-피리디닐메틸)아닐린:** EtOH (200 mL)중의 4-(4-니트로벤질)피리딘(7.0 g, 32.68 mmol)에 10% Pd/C (0.7 g)를 첨가하고, H<sub>2</sub>분위기(50 psi)하에서 얻어진 슬러리를 Parr진탕기로 흔들었다. 1시간후에, TLC 및 1H-NMR은 완전한 반응을 나타낸다. 짧은 Celite패드로 혼합물을 여과하였다. 여과액을 진공하에서 농축하여 흰색고체를 얻었다(5.4 g, 90%): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 3.74 (s, 2H), 4.91 (br s, 2H), 6.48 (d, J=8.46 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.09 Hz, 2H), 7.16 (d, J=5.88 Hz, 2H), 8.40 (d, J=5.88 Hz, 2H); EI- MS m/z 184 (M<sup>+</sup>). 추가의 정제없이 이 물질을 우레아 제조에 사용하였다.

**A12. 니트로아렌의 용해금속 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

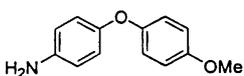


**4-(2-피리딜티오)아닐린:** AcOH (5 mL)중의 4-(2-피리디닐티오)-1-니트로벤젠 (Menai ST 3355A; 0.220 g, 0.95 mmol) 및 H<sub>2</sub>O (0.5 mL)에 철가루(0.317 g, 5.68 mmol)를 첨가하고, 얻어진 슬러리를 실온에서 16시간동안 저었다. 반응 혼합물을 EtOAc (75 mL) 및 물(50 mL)로 희석하고, 고체형태의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(주의: 거품형성)을 첨가하여 pH 10으로 염기성화하였다. 유기층을 NaCl포화용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 잔류고체를 MPLC (30% EtOAc/70% 헥산)로 정제하여 진한 오일로서 원하는 산물을 얻었다(0.135 g, 70%): TLC (30% EtOAc/70% 헥산) Rf 0.20.

**2A 13a. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌의 형성과 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

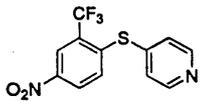


**단계 1. 1-메톡시-4-(4-니트로페닐)벤젠:** DMF (100 mL)중의 NaH 현탁액(95%, 1.50 g, 59 mmol)에 DMF (50 mL)중의 4-메톡시페놀(7.39 g, 59 mmol)용액을 실온에서 한방울씩 첨가하였다. 반응을 1시간동안 켜고, DMF (50 mL)중의 1-플루오로-4-니트로벤젠(7.0 g, 49 mmol)을 한방울씩 첨가하여 암녹색 용액을 얻었다. 상기 반응을 95℃에서 하룻밤동안 가열한 후에 실온으로 냉각하고, 물로 반응을 중단하고, 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)와 H<sub>2</sub>O (200 mL)로 분배하였다. 유기층을 순차적으로 H<sub>2</sub>O (2 x 200 mL), NaHCO<sub>3</sub> 포화용액(200 mL), 및 NaCl 포화용액(200 mL)으로 세척하고, 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. (Et<sub>2</sub>O/헥산)로 잔류물을 가루화하여 디메톡시-4-(4-니트로페녹시)벤젠을 얻었다(12.2 g, 100%): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6 3.83 (s, 3H), 6.93-7.04 (m, 6H), 8.18 (d, J=9.2 Hz, 2H); EI-MS m/z 245 (M<sup>+</sup>).

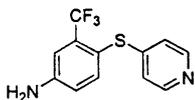


**단계 2. 4-(4-메톡시페녹시)아닐린:** EtOAc (250 mL)중의 1-메톡시-4-(4-니트로페녹시)벤젠 용액(12.0 g, 49 mmol)에 5% Pt/C (1.5 g)를 첨가하고, 얻어진 슬러리를 H<sub>2</sub> 분위기하에서(50 psi) 18시간동안 흔들었다. 반응 혼합물을 EtOAc 존재하에 Celitet패드로 여과하고 진공하에서 농축하여 천천히 고령화되는 기름을 얻었다(10.6 g, 100%): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8 3.54 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.79-6.92 (m, 6H); EI-MS m/z 215 (M<sup>+</sup>).

A13b. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 형성 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조방법

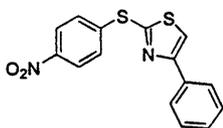


단계1. 3-(트리플루오로메틸)-4-(4-피리디닐티오)니트로벤젠: 무수 DMF (80 mL)중 5-메르캅토피리딘(2.8 g, 24 mmoles), 2-플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드(5 g, 23.5 mmoles) 및 포타슘 카르보네이트(6.1 g, 44.3 mmoles)를 아르곤하에서 하룻밤동안 실온에서 저었다. TLC는 완전한 반응을 나타낸다. 혼합물을 Et2O (100 mL)과 물 (100 mL)로 희석하고, Et2O (2 x 100 mL)로 수용성 층을 역추출하였다. 유기층을 NaCl 포화용액(100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO4), 감압하에서 농축하였다. 고체 잔류물을 Et2O로 가루화하여 황갈색 고체로서 원하는 산물을 얻었다 (3.8 g, 54%): TLC (30% EtOAc/70% 헥산) 19 0.06; 1H-NMR (DMSO-d6) # 7.33 (dd, J=1.2, 4.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 8.54-8.56 (m, 3H).

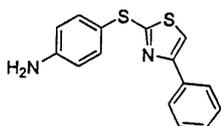


단계2. 3-(트리플루오로메틸)-4-(4-피리디닐티오)아닐린: 3-트리플루오로메틸-4-(4-피리디닐티오)니트로벤젠(3.8 g, 12.7 mmol), 철가루(4.0 g, 71.6 mmol), 아세트산 (100 mL), 및 물(1 mL) 용액을 실온에서 4시간동안 저었다. Et2O (100 mL) 및 물(100 mL)로 혼합물을 희석하였다. 4 N NaOH 용액으로 수용성상을 pH 4로 조정하였다. 혼합된 유기층을 NaCl포화용액(100 mL)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO4), 감압하에 농축하였다. 실리카 패드 (농도구배50% EtOAc/50% 헥산 내지 60% EtOAc/40% 헥산)로 잔유물을 여과하고, 원하는 산물을 얻었다(3.3 g): TLC (50% EtOAc/50% 헥산) Rf 0.10; 1H-NMR (DMSO-d6) 8 6.21 (s, 2H), 6.84-6.87 (m, 3H), 7.10 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J=6.3 Hz, 2H).

A13c. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 제조와 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조방법



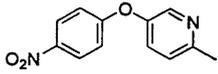
단계1. 4-(2-(4-페닐)티아졸릴)티오-1-니트로벤젠: DMF (40 mL)중의 2-메르캅토-4-페닐티아졸(4.0 g, 20.7 mmoles)을 1-플루오로-4-니트로벤젠(2.3 mL, 21.7 mmoles)으로 처리한 후에, K2CO3 (3.18 g, 23 mmol)로 처리하고, 혼합물을 하룻밤동안 약 65°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 순차적으로, 물(100 mL) 및 NaCl포화용액(100 mL)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO4) 감압하에 농축하였다. 고체 잔류물을 Et2O/헥산 용액으로 가루화하여 원하는 산물을 얻었다(6.1 g): TLC (25% EtOAc/75% 헥산) Rf 0.49; 1H-NMR (CDCl3) 6 7.35-7.47 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.90 (d, J=6.9 Hz, 2H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 2H).



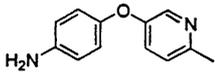
단계2. 4-(2-(4-페닐)티아졸릴)티오아닐린:

4-(2-(4-페닐)티아졸릴)티오-1-니트로-벤젠을 3-(트리플루오로메틸)-4-(4-피리디닐티오)아닐린의 제조에서 사용되는 것과 유사한 방법으로 환원하였다: TLC (25% EtOAc/75% 헥산) Rf 0.18; 1H-NMR (CDCl3) 6 3.89 (br s, 2H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.26-7.53 (m, 6H), 7.85-7.89 (m, 2H).

A13d. 친핵성 방향족 구조를 통한 니트로아렌 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법

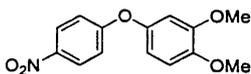


**단계1. 4-(6-메틸-3-피리디닐록시)-1-니트로벤젠:** 무수 DMF (50 mL) 중의 5-히드록시-2-메틸피리딘(5.0 g, 45.8 mmol) 및 1-플루오로-4-니트로벤젠(6.5 g, 45.8 mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.0 g, 91.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류온도에서 저으면서 18시간동안 가열하고 실온으로 냉각하였다. 얻어진 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 순차적으로 물(3 x 100 mL) 및 NaCl포화용액(2 x 100 mL)으로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축하여 원하는 산물을 얻었다(8.7 g, 83%). 추가의 정제없이 이물을 다음단계로 이동시켰다.

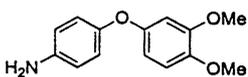


**단계2. 4-(6-메틸-3-피리디닐록시)아닐린:** EtOAc (150 mL) 중의 4-(6-메틸-3-피리디닐록시)-1-니트로벤젠(4.0 g, 17.3 mmol)에 10% Pd/C (0.500 g, 0.47 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 H<sub>2</sub>분위기(풍선)하에 실온에서 18시간동안 두었다. 혼합물은 Elite 패드로 여과하고 진공하에서 농축하여 황갈색 고체로서 원하는 산물을 얻었다(3.2 g, 92%): EI-MS m/z 200 (M<sup>+</sup>).

**A13e. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌의 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

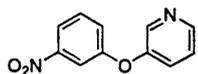


**단계1. 4-(3,4-디메톡시페녹시)-1-니트로벤젠:** 무수DMF (20 mL) 중의 3,4-디메톡시페놀(1.0 g, 6.4 mmol) 및 1-플루오로-4-니트로벤젠(700  $\mu$ L, 6.4 mmol)에 일회분 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 g, 12.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류온도에서 저으면서 18시간동안 가열한 후에, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층은 순차적으로 물(3 x 50 mL) 및 NaCl 포화용액(2 x 50 mL)으로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하여 원하는 산물을 얻었다(0.8 g, 54%). 추가의 정제없이 조산물을 다음단계에 사용하였다.

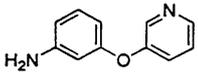


**단계2. 4-(3-디메톡시페녹시)아닐린:** EtOAc (50 mL) 중의 4-(3,4-디메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(0.8 g, 3.2 mmol)에 10% Pd/C (0.100 g)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 H<sub>2</sub>분위기(풍선)하에 두고, 실온에서 18시간동안 짓는다. 혼합물을 Celite 패드로 여과하고, 진공하에서 농축하여 흰색고체의 원하는 산물을 얻었다(0.6 g, 75%): EI-MS m/z 245 (M<sup>+</sup>).

**A13f. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

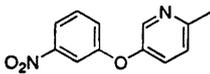


**단계1. 3-(3-피리디닐록시)-1-니트로벤젠:** 무수 DMF (50 mL) 중의 3-히드록시피리딘(2.8 g, 29.0 mmol), 1-브로모-3-니트로벤젠(5.9 g, 29.0 mmol) 및 구리(I) 브로마이드(5.0 g, 34.8 mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.0 g, 58.1 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류온도에서 18시간동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 부소, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기물질은 순차적으로 물(3 x 100 mL) 및 NaCl포화용액(2 x 100 mL)으로 세척하고, 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 얻어진 오일플래쉬 크로마토그래피(30% EtOAc/70% 헥산)로 정제하여 원하는 산물을 얻었다(2.0 g, 32%). 추가의 정제없이 이 물질을 다음단계에 사용하였다.

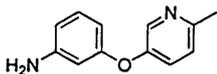


**단계2. 3-(3-피리디닐옥시)아닐린:** EtOAc (100 mL)중의 3-(3-피리디닐옥시)-1-니트로벤젠(2.0 g, 9.2 mmol)에 10% Pd/C (0.200 g)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간동안 저었다. 혼합물을 Elite 패드로 여과하고, 진공하에서 농축하여 빨간 오일로서 원하는 산물을 얻었다(1.6 g, 94%): EI-MS m/z 186 (M+).

**A13g. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

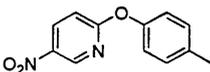


**단계1. 3-(5-메틸-3-피리디닐옥시)-1-니트로벤젠:** 무수 DMF (50 mL)중의 3-히드록시-5-메틸피리딘(5.0 g, 45.8 mmol), 1-브로모-3-니트로벤젠(12.0 g, 59.6 mmol) 및 구리(I)요오드 (10.0 g, 73.3 mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.0 g, 91.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류온도에서 18시간동안 가열한 후에, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기물을 순차적으로 물(3 x 100 mL) 및 NaCl포화용액(2 x 100 mL)으로 세척하고, 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하였다. 얻어진 오일을 플래쉬 크로마토그래피로(30% EtOAc/70% 헥산)정제하여 원하는 산물을 얻었다(1.2 g, 13%).

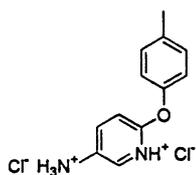


**단계2. 3-(5-메틸-3-피리디닐옥시)-1-니트로벤젠:** EtOAc (50 mL)중의 3-(5-메틸-3-피리디닐옥시)-1-니트로벤젠 (1.2 g, 5.2 mmol)에 10%Pd/C (0.100 g)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 H<sub>2</sub>분위기하에 두고, 18시간동안 실온에서 두었다. 혼합물을 Celite 패드로 여과하고, 진공하에서 농축하여 빨간색 오일로서 원하는 산물을 얻었다(0.9 g, 86%): CI-MS m/z 201 ((M+ H)+).

**A13g. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**



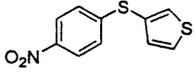
**단계1. 5-니트로-2-(4-메틸페녹시)피리딘:** DMF (200 mL)중의 2-클로로니트로피리딘(6.34 g, 40 mmol)에 4-메틸페놀(5.4 g, 50 mmol, 1.25 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.28 g, 60 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 두었다. 얻어진 혼합물을 물로 처리하여 침전물을 생성하였다. 이 혼합물을 1시간동안 짓고, 고체를 분리하고, 순차적으로 1 N NaOH 용액(25 mL), 물(25 mL) 및 pet 에테르 (25 mL)로 세척하여 원하는 산물을 얻었다(7.05 g, 76%): mp 80-82 °C; TLC (30% EtOAc/70% pet ether) R<sub>f</sub> 0.79; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 2.31 (s, 3H), 7.08 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.19 (d, J=9.20 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.09 Hz, 2H), 8.58 (dd, J=2.94, 8.82 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.95 Hz, 1H); FAB-MS m/z (rel abundance) 231 ((M+ H)+), 100%.



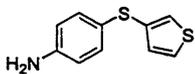
**단계2. 5-아미노-2-(4-메틸페녹시)피리딘 디히드로클로라이드:**EtOAc (190 mL)중의 5-니트로-2-(4-메틸페녹시)피리딘(6.94 g, 30 mmol, 1 eq) 및 EtOH (10 mL)을 아르곤으로 깨끗하게 하고, 10% Pd/C (0.60 g)를 첨가하였다. 반응혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기하에 두고, 2.5시간동안 강하게 짓었다. 반응혼합물을 Celite 패드로 여과하였다. Et<sub>2</sub>O중의 HCl에 여과액

을 방울씩 첨가하였다. 얻어진 침전물을 분리하고 EtOAc로 세척하여 원하는 산물을 얻었다 (7.56 g, 92%): mp 208-210 °C (dec); TLC (50 / 0 EtOAc/50% pet ether) Rf 0.42; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.25 (s, 3H), 6.98 (d, J=8.45 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.82 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.09 Hz, 2H), 8.46 (dd, J=2.57, 8.46 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.57 Hz, 1H); EI-MS m/z (rel abundance) (M<sup>+</sup>, 100%).

**A13i. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

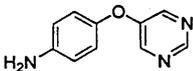


단계1. 4-(3-티에닐티오)-1-니트로벤젠: 무수 DMF (20 mL)중의 4-니트로티오펜올(80%pure; 1.2 g, 6.1 mmol), 3-브로모티오펜(1.0 g, 6.1 mmol) 및 구리(II) 산화물 (0.5 g, 3.7 mmol)에 KOH (0.3 g, 6.1 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 42시간동안 저으면서 130 °C에서 가열한 후에, 실온으로 냉각하였다. 반응혼합물을 얼음과 6N HCl용액(200 mL)에 붓고, 얻어진 수용성 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 순차적으로 1M NaOH 용액(2 x 100 mL) 및 NaCl 포화용액(2 x 100 mL)으로 순차적으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 잔류 오일을 MPLC (실리카겔; 농도구배 10% EtOAc/90% 헥산 내지 5% EtOAc/95% 헥산)로 정제하여 원하는 산물을 얻었다(0.5 g, 34%). GC-MS m/z 237 (M<sup>+</sup>).



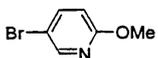
단계2. 4-(3-티에닐티오)아닐린: 합법 B1에 기술된 것과 유사한 방법으로 4-(3-티에닐티오)-1-니트로벤젠을 환원하여 아닐린을 만들었다.

**A13j. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

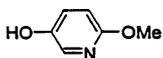


4-(5-피리미딜록시)아닐린: DMF (20 mL)에 4-아미노페놀(1.0 g, 9.2 mmol)을 용해시킨 후에, 5-브로모피리미딘(1.46 g, 9.2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.9 g, 13.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간동안 100 °C로 가열하고, 48시간동안 130 °C로 가열하였으며, 여기서 GC-MS분석은 몇몇 남아있는 출발물질을 나타낸다. 반응혼합을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 NaCl 포화용액(2 x 50 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 잔류 고체를 MPLC (50% EtOAc/50% 헥산)로 정제하여 원하는 아민을 얻었다(0.650 g, 38%)

**A13k. 친핵성 방향족 치환을 통한 니트로아렌 제조 및 뒤이은 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 제조법**

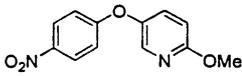


단계1. 5-브로모-2-메톡시피리딘: MeOH (60 mL)중의 2,5-디브로모피리딘(5.5 g, 23.2 mmol) 및 NaOMe (3.76g, 69.6 mmol)를 밀봉 반응용기안에서 70 °C로 가열한 후에 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 처리하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하여 옅은 노란색 휘발성 오일을 얻었다 (4.1g, 95% yield): TLC (10% EtOAc / 90% 헥산) Rf 0.57.

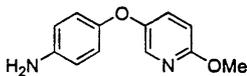


단계2. 5-히드록시-2-메톡시피리딘: -78 °C THF (175 mL)중의 5-브로모-2-메톡시피리딘(8.9 g, 47.9 mmol)에 n-부틸리튬 용액을(헥산에서 2.5 M: 28.7 mL, 71.8 mmol) 방울씩 첨가하고, 얻어진 혼합물을 -78 °C에서 45분간 저었다. 주사기로 트리메틸 보레이트(7.06 mL, 62.2 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간더 저었다. 밝은 오렌지색 반응 혼합

물을 0℃까지 데우고, 3 N NaOH 용액(25 mL, 71.77 mmol)과 과산화수소 용액(30%; approx. 50 mL) 혼합물로 처리하였다. 얻어진 노란색이며 약간 탁한 반응 혼합물을 30분간 실온으로 데우고, 환류온도에서 1시간동안 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각하였다. 수용성층을 1N HCl 용액으로 중화하고, Et<sub>2</sub>O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하여 점성 노란색 오일을 얻었다(3.5g, 60%).

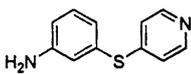


**단계3. 4-(5-(2-메톡시)피리딜)옥시-1-니트로벤젠:** 무수DMF (100 mL)중의 NaH (97%, 1.0 g, 42 mmol)슬러리에 DMF (100 mL)중의 5-히드록시-2-메톡시피리딘(3.5g, 28 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간동안 젓고, 4-플루오로니트로벤젠(3 mL, 28 mmol)을 주사기로 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤동안 95℃로 가열한 다음에, 물(25 mL)로 처리하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하였다. 잔류 갈색 오일을 결정화하여(EtOAc/헥산) 노란색 결정(5.23 g, 75%)을 얻었다.



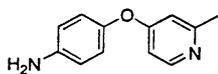
**단계4. 4-(5-(2-메톡시)피리딜)옥시아닐린:** 방법 B3d, 2단계에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-(5-(2-메톡시)피리딜)옥시-1-니트로벤젠을 환원하여 아닐린을 만들었다.

**A14a 할로피리딘을 이용한 친핵성 방향족 치환을 통한 치환 아닐린의 일반적인 합성법**



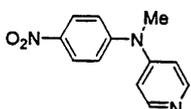
**3-(4-피리디닐티오)아닐린:** 무수DMF (90mL)중의 3-아미노티오펜올(3.8 mL, 34 mmoles)에 4-클로로피리딘 히드로클로라이드(5.4 g, 35.6 mmoles)를 첨가하고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16.7 g, 121 mmoles)를 첨가하였다. 반응혼합물은 실온에서 1.5시간동안 저은 후에, EtOAc (100 mL) 및 물(100mL)로 처리하였다. 수용성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 역추출하였다. 혼합된 유기층을 NaCl 포화용액(100 mL)으로 세척하고 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 패드로(농도구배 50% EtOAc/50% 헥산 내지 70% EtOAc/30% 헥산)로 여과하고, 얻어진 물질을 Et<sub>2</sub>O/헥산 용액으로 가루화하여 원하는 산물을 얻었다(4.6 g, 66%): TLC (100 % ethyl acetate) Pf 0.29; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 5.41 (s, 2H), 6.64-6.74 (m, 3H), 7.01 (d, J=4.8, 2H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=4.8, 2H).

**A14b. 할로피리딘을 이용한 친핵성 방향족 치환을 통한 치환 아닐린의 일반적인 합성법**

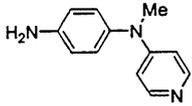


**4-(2-메틸-4-피리디닐티오)아닐린:** 무수 DMPU (50 mL)중의 4-아미노페놀 (3.6 g, 32.8 mmol) 및 4-클로로콜린(5.0 g, 39.3 mmol)에 포타슘 tert-부톡시드를 (7.4 g, 65.6 mmol)첨가하였다. 저으면서 18시간동안 반응 혼합물을 100℃에서 가열한 후에, 실온으로 냉각하였다. 얻어진 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 순차적으로 물(3 x 100 mL) 및 NaCl 포화용액 (2 x 100 mL)으로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 얻어진 오일을 플래쉬 크로마토그래피(50 % EtOAc/50% 헥산)로 정제하여 노란색 오일로서 원하는 산물을 얻었다(0.7 g, 9%): CI-MS m/z 201 ((M+ H)<sup>+</sup>).

**A14c. 할로피리딘을 이용한 친핵성 방향족 치환을 통한 치환 아닐린의 일반적인 합성법**



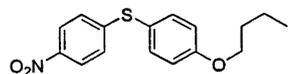
**단계1. 메틸(4-니트로페닐)-4-피리딜아민:** DMPU (30mL)중의 N-메틸-(4-니트로아닐린(2.0 g, 13.2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.2 g, 52.2 mmol)에 4-클로로피리딘 히드로클로라이드(2.36 g, 15.77 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 20 시간동안 90°C로 가열한 후에, 실온으로 냉각하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(100 mL)로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 농도구배 80% EtOAc /20% 헥산 내지 100% EtOAc)으로 정제하여 메틸(4-니트로페닐)-4-피리딜아민(0.42 g)을 얻었다.



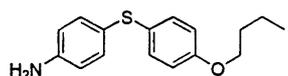
**단계2. 메틸(4-아미노페닐)-4-피리딜아민:**

방법 B1에 기술된 것과 유사한 방법으로 메틸(4-니트로페닐)-4-피리딜아민을 환원하였다.

**A15. 페놀알킬화와 뒤이은 니트로아렌의 환원을 이용한 치환 아닐린의 일반적인 합성법**

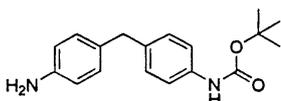


**단계1. 4-(4-부톡시페닐)티오-1-니트로벤젠:** 0°C 무수DMF (75 ml)중의 4-(4-니트로페닐티오)페놀(1.50 g, 6.07 mmol)을 NaH (60% in mineral oil, 0.267 g, 6.67 mmol)을 첨가하였다. 가스발생이 중단할 때까지 갈색 현탁액을 0°C에서 저온 후, 무수 DMF (20 mL)중의 요도부탄(1.12 g, .690 ml, 6.07 mmol)을 0°C에서 15분이상을 방울씩 첨가하였다. 반응을 실온에서 18시간동안 저였으며, 여기서, TLC 시간은 반응하지 않은 페놀의 존재를 나타내면, 추가적인 요도부탄을(56 mg, 0.035 mL, 0.303 mmol, 0.05 당량) and NaH (13 mg, 0.334 mmol)첨가하였다. 추가적으로 실온에서 6시간 동안 반응을 저온 후, 물(400 mL)을 첨가하여 반응을 종료하였다. 얻어진 혼합물을 Et<sub>2</sub>O (2 x 500 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물(2 x 400 mL)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하여 밝은 노란색 오일을 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피로 (농도구배 20% EtOAc/80% 헥산 내지 50% EtOAc/50% 헥산) 정제하여 노란색 고체로서 원하는 산물을 얻었다(1.24 g, 67%): TLC (20% EtOAc/80% 헥산) R/ ras 0.75; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6 0.92 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.42 (app hex, J=7.5 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 4.01 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J=9 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, J= 9 Hz, 2H).



**단계2. 4-(4-부톡시페닐)티오아닐린:** 3-(트리플루오로메틸)-4-(4-피리디닐티오)아닐린4의 제조에 사용된 방법과 유사한 방법으로(방법 B3b, 단계2) -(4-부톡시페닐)티오-1-니트로벤젠을 환원하여 아닐린을 만들었다: TLC (33%EtOAc/ 77% 헥산) Ref 0.38.

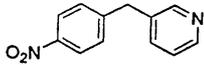
**A16. 디아미노아렌의 아실화에 의한 치환 아닐린의 일반적인 합성법**



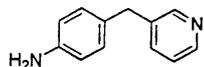
**4-(4-tert-부톡시카바모일벤질)아닐린:** 실온에서 무수THF (50 mL)중의 4,4'-메틸렌디아닐린(3.00 g, 15.1 mmol)에 무수 THF (10 mL)중의 디-tert-부틸디카보네이트(3.30 g, 15.1 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 환류온도에서 3시간 동안 가열하였으며, TLC시간은 반응하지 않은 메틸렌디아닐린의 존재를 나타낸다. 추가적인 디-tert-부틸 디카보네이트 (0.664 g, 3.03 mmol, 0.02 당량)을 첨가하고, 환류온도에서 18시간동안 반응물을 저었다. 얻어진 혼합물을 Et<sub>2</sub>O (200 mL)로 희석하고, 순차적으로 NaHCO<sub>3</sub>포화용액(100 ml), 물 (100 mL) 및 NaCl포화용액(50 mL)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하였다. 얻어진 흰색 고체를 실리카겔 크로마토그래피(33%EtOAc/67% 헥산 내지 50%

EtOAc/50% 헥산 농도구배)로 정제하여 흰색고체로서 원하는 산물을 얻었다(2.09 g, 46%): TLC (50% EtOAc/50% 헥산) Rf 0.45; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 1.43 (s, 9H), 3.63 (s, 2H), 4.85 (br s, 2H), 6.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, f또는8.1 Hz, 2H), 9.18 (br s, 1H); FAB-MS m/z 298 (M<sup>+</sup>).

**A17. 친전자성 질화 및 환원을 통한 아릴아민의 일반적인 합성법**

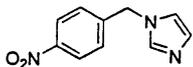


**단계1. 3-(4-니트로벤질)피리딘:** 3-벤질피리딘(4.0 g, 23.6 mmol) 및 70% 질산(30 mL)을 50°C에서 하룻밤동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각한 후에, 얼음물(350 mL)에 부었다. 1N NaOH용액으로 수용성 혼합물을 염기한 후에, Et<sub>2</sub>O(4 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물은 순차적으로 물(3 x 100 mL) 및 NaCl포화용액(2 x 100 mL)으로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 잔류 오일을 MPLC (실리카겔; 50 % EtOAc/50% 헥산)으로 정제한 후에 재결정화하여(EtOAc/헥산) 원하는 산물을 얻었다(1.0 g, 22%): GCMS m/z 214 (M<sup>+</sup>).

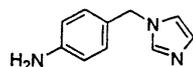


**단계2. 3-(4-피리디닐)메틸아닐린:** 방법 B1 에 기재된 방법과 유사한 방법으로 3-(4-니트로벤질)피리딘을 환원하여 아닐린을 제조하였다.

**1A18. 니트로벤질할라이드로 치환 및 뒤이은 환원을 통한 아릴아민의 일반적인 합성법**

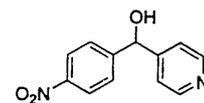


**단계1. 4-(1-이미다졸릴메틸)-1-니트로벤젠:** 무수 아세트니트릴(30 mL)중의 이미다졸(0.5 g, 7.3 mmol)과 4-니트로벤질 브로마이드(1.6 g, 7.3 mmol)혼합물에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 g, 7.3 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간동안 저은 후에, 물(200 mL)에 붓고, 얻어진 수용성 용액을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 순차적으로 물(3 x 50 mL)과 NaCl포화용액(2 x 50 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에서 농축하였다. 잔류 오일을 MPLC (실리카겔; 25% EtOAc/75% 헥산)로 정제하여 원하는 산물을 얻었다(1.0 g, 91%): EI-MS m/z 203 (M<sup>+</sup>).



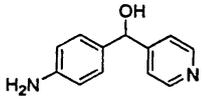
**단계2. 4-(1-이미다졸릴메틸)아닐린:** 방법 B2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 4-(1-이미다졸릴메틸)-1-니트로벤젠을 환원시켜 아닐린을 제조하였다.

**A19. 니트로벤질 화합물의 산화 및 뒤이은 환원에 의한 치환된 히드록시메틸아닐린의 제조**



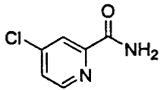
**단계1. 4-(1-히드록시-1-(4-피리딜)메틸)-1-니트로벤젠:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL)에 3-(4-니트로벤질)피리딘(6.0 g, 28 mmol)을 저은 용액에 10°C에서 m-CPBA (5.80 g, 33.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 저었다. 반응 혼합물을 순차적으로 10% NaHSO<sub>3</sub>용액(50 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>포화용액(50 mL) 및 NaCl포화용액(50 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하였다. 얻어진 노란색 고체(2.68 g)를 무수 아세트안하이드라이드(30 mL)에 용해시키고 환류온도에서 하룻밤동안 가열하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH(25 mL)에 용해시키고 20% NH<sub>3</sub> 수

용액(30 mL) 으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 저은 후에, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 (50 mL)과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)의 혼합물에 부었다. 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하고, 칼럼 크로마토그래피(80% EtOAc/ 20% 헥산)로 농축하여 흰색고체로서 원하는 산물을 얻었다(0.53 g, 8%): mp 110-118 C; TLC (80% EtOAc/ 20% 헥산) Rf 0.12; FAB-MS m/z 367 ((M+ H)<sup>+</sup>, 100%).



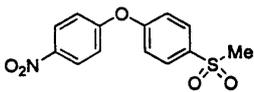
**단계2. 4-(1-히드록시-1-(4-피리딜)메틸)아닐린:** 방법 B3d, 단계2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 4-(1-히드록시-1-(4-피리딜)-메틸-1-니트로벤젠을 환원시켜 아닐린을 제조하였다.

**A20. Menisci반응을 경유한 2-(N-메틸카바모일)피리딘의 제조**



**단계1. 2-(N-메틸카바모일)-4-클로로피리딘**(주의:이것은 매우 유독하며 잠재적인 폭발성이 있다) 실온에서 아르곤하에 N-메틸포름아미드중의(250 mL) 4-클로로피리딘(10.0 g)에 진한 황산(3.55 mL)을 첨가하였다(발열성). 이것에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (17 mL, 30% wt in H<sub>2</sub>O)을 첨가한 후에, FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O(0.55 g)을 첨가하여 발열반응을 만들었다. 반응물을 실온에서 암조 건하에서 1시간동안 저은 후에, 45°C에서 4시간이상 천천히 가열하였다. 거품이 가라앉을 때에, 반응을 60°C로 16시간동안 가열하였다. 탁한 갈색용액을 H<sub>2</sub>O (700 mL)로 희석한 후에, 10% NaOH용액으로(250 mL) 처리하였다. 상기 수용성 혼합물을 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하고, 유기층을 NaCl 포화용액(3 x 150 ml)으로 별도로 세척하였다. 혼합된 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 실리카겔 패드를 통해 EtOAc를 흘려 여과하였다. 진공조건하에서 용매를 제거하고 갈색 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc / 50% 헥산 내지 80% EtOAc / 20% 헥산 농도구배)로 정제하였다. 얻어진 노란색 오일을 0°C에서 72시간이상을 결정화하여 2-(N-메틸카바모일)-4-클로로피리딘을 얻었다(0.61 g, 5.3%): TLC (50% EtOAc/50% 헥산) Rf 0.50; MS; 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 8.44 (d, 1 H, J = 5.1 Hz, CHN), 8.21 (s, 1H, CHCO), 7.96 (bs, 1H, NH), 7.43 (dd, 1H, J = 2.4, 5.4 Hz, ClCHCN), 3.04 (d, 3H, J = 5.1 Hz, methyl); CI-MS m/z 171 ((M+ H)<sup>+</sup>).

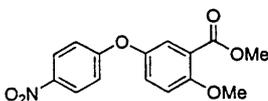
**A21. O-술폰닐페닐 아닐린의 일반적인 합성법**



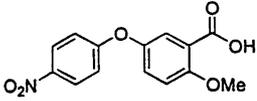
**단계1. 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠:** 0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL)중의 4-(4-메틸티오펜옥시)-1-니트로벤젠(2 g, 7.66 mmol)용액에 mCPBA (57-86%, 4 g)를 천천히 첨가하고, 반응혼합물을 실온에서 5시간동안 저었다. 반응 혼합물을 1 N NaOH용액(25 mL)으로 처리하였다. 유기층을 순차적으로 1N NaOH 용액(25 mL), 물(25 mL) 및 NaCl포화용액(25 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 감압하에서 건조하여 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠을 고체로 얻었다(2.1 g).

**단계2. 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-아닐린:** 방법 B3d, 단계2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 4-(4-메틸술폰닐페녹시)-1-니트로벤젠을 환원시켜 아닐린을 제조하였다.

**A22. O-알콕시-O-카르복시페닐 아닐린의 일반적 제조법**



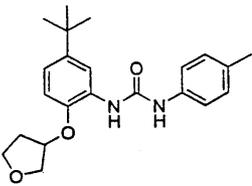
**단계1. 4-(3-메톡시카르보닐-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠:** 아세톤(50 mL)중의 -(3-카르복시-4-히드록시페녹시)-1-니트로벤젠(방법 B3a, 단계2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조됨, 12 mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g)과 디메틸술포이트 (3.5 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류온도에서 하룻밤동안 가열한 후에, 실온으로 냉각시키고, Celite패드로 여과하였다. 얻어진 용액을 감압하에서 농축하고, 실리카겔에 흡수시키고, 칼럼 크로마토그래피로 (50%EtOAc / 50% 헥산)로 정제하여 노란색 분말로서 4-(3-메톡시카르보닐-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다(3 g): mp 115-118 °C.



**단계2. 4-(3-카르복시-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠:** MeOH (45 mL)중 4-(3-메톡시카르보닐-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠(1.2 g), KOH (0.33 g), 및 물(5 mL)을 실온에서 하룻밤동안 저은 후에, 환류온도에서 4시간동안 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 물(50 mL)에서 용해시키고 수용성 혼합물을 1N HCl용액으로 산성화하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 4-(3-카르복시-4-메톡시페녹시)-1-니트로벤젠을 얻었다(1.04 g).

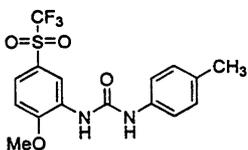
**B. 우레아의 일반적 합성법**

**B1a. 아릴아민과 아릴이소시아네이트 반응을 위한 일반적 방법**



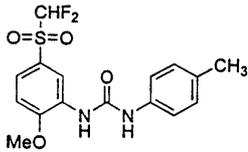
**N-(5-tert-부틸-2-(3-테트라히드로푸라닐톡시)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아:** 톨루엔(2.0 mL)중의 5-tert-부틸-2-(3-테트라히드로푸라닐톡시)아닐린(0.078 g, 0.33 mmol)용액에 p-톨릴 이소시아네이트(0.048 g, 0.36 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 8시간동안 저어 침전물을 얻었다. 반응혼합물을 여과하고 잔류물을 순차적으로 톨루엔과 헥산으로 세척하여 흰색고체로 원하는 산물을 얻었다(0.091 g, 75%): mp 229-231 CC; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 1.30 (s, 9H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 4H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 3H), 4.98-5.01 (m, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.09 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.09 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

**B1b. 아릴아민과 아릴이소시아네이트 반응을 위한 일반적 방법**



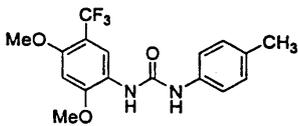
**N-(2-메톡시-5-(트리플루오로메탄술포닐)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아:** p-톨릴 이소시아네이트(0.19 mL, 1.55 mmol)를 EtOAc (5 mL)중의 2-메톡시-5-(트리플루오로메탄술포닐)아닐린(0.330 g, 1.29 mmol)을 첨가하고, 반응혼합물을 실온에서 18시간동안 저었다. 얻어진 침전물을 여과로 모으고 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 흰색고체 (0.28 g)를 얻었다. 이 물질을 HPLC (C-18 column, 50% CH<sub>3</sub>CN/50% H<sub>2</sub>O)로 정제하고 얻어진 고체를 Et<sub>2</sub>O로 가루화하여 표제화합물을 제공하였다(0.198 g): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H); FAB-MS m/z 389 ((M+ 1)+).

**B1c. 아릴아민과 아릴이소시아네이트와의 반응을 위한 일반적인 방법**



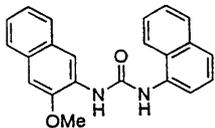
**N-(2-메톡시-5-(디플루오로메탄술포닐)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아:** p-톨릴 이소시아네이트(0.058 mL, 0.46 mmol)를 EtOAc (0.5 mL)중의 2-메톡시-5-(디플루오로메탄술포닐)아닐린(0.100 g, 0.42 mmol)용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 3일간 저었다. 얻어진 침전물을 여과하고 Et2O로 세척하여 흰색고체인 표제화합물을 얻었다(0.092 g): 1H-NMR (CDC13) δ 2.22 (s, 3H) 4.01 (s, 3H), 7.02-7.36 (m, 6H), 7.54 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H); EI-MS m/z 370 (M+).

**Bld. 아릴아민과 아릴이소시아네이트의 반응을 위한 일반적인 방법**



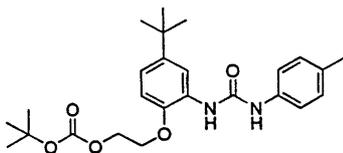
**N-(2,4-디메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아:** p-톨릴 이소시아네이트(0.16 mL, 1.24 mmol)를 EtOAc (3 mL)중의 2,4-디메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(0.25 g, 1.13 mmol)에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간동안 저었다. 얻어진 침전물을 Et2O로 세척하여 흰색고체인 표제화합물을 얻었다(0.36 g): 1H-NMR (CDC13) δ 2.21 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); FAB-MS m/z 355 ((M+ 1)+).

**Ble. 아릴아민과 아릴이소시아네이트의 반응을 위한 일반적인 방법**



**N-(3-메톡시-2-나프틸)-N'-(1-나프틸)우레아:** 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL)중의 2-아미노-3-메톡시나프탈렌(0.253 g, 1.50 mmol)에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)중의 1-나프틸 이소시아네이트(0.247 g, 1.50 mmol) 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 저었다. 얻어진 침전물을 분리하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하여 흰색분말로서 원하는 우레아를 얻었다(0.450 g, 90%): mp 235-236 °C; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.04 (s, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44-7.72 (m, 6H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.44 (s, 1H); FAB-MS m/z 343 (M+H)+).

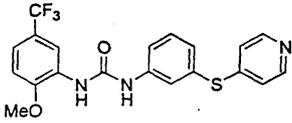
**Blf. 아릴아민과 아릴이소시아네이트의 반응을 위한 일반적인 방법**



**N-(5-tert-부틸-2-(2-tert-부톡시카르보닐옥시)에톡시)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아:** EtOAc (1 mL)중의 5-tert-부틸-2-(2-tert-부톡시카르보닐옥시)에톡시아닐린(방법 A10, 0.232 g, 0.75 mmol) 및 p-톨릴 이소시아네이트(0.099 mL, 0.79 mmol) 혼합물을 실온에서 3일간 저어서 분리된 고체를 얻었다. 여과액을 칼럼 크로마토그래피(100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하고, 잔류물을 (Et<sub>2</sub>O/헥산)으로 가루화하여 원하는 산물을 얻었다(0.262 g, 79%): mp 155-156 °C; TLC (20%

EtOAc/80%헥산) ref 0.49; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 4.22-4.23 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 6.89-7.00 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); 8.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H); FAB-MS m/z (rel abundance) 443 ((M+H)<sup>+</sup>, 6%).

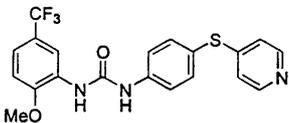
**B2a. 아릴아민과 포스젠의 반응 및 뒤이은 두 번째 아릴아민의 첨가를 위한 일반적 방법**



**N-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N'-(3-(4-피리디닐티오)페닐)우레아:**

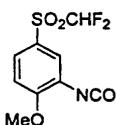
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)중의 피리딘(0.61 mL, 7.5 mmol, 3.0 당량) 및 포스젠(20% in 톨루엔; 2.65 mL, 5.0 mmol, 2.0 당량)용액에 0°C에서 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(0.48 g, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 데우고 3시간동안 저은 후에, 무수 톨루엔(100 mL)으로 처리하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 및 무수 피리딘(10 mL) 혼합물에 현탁시키고, 3-(4-피리디닐티오)아닐린(0.61 g, 2.5 mmol, 1.0 당량)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 저은 후에, 물(50 mL)에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하였다. 잔류물을 최소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 석유 에테르(pet. ether)로 처리하여 흰색 침점물인 원하는 산물을 얻었다(0.74 g, 70%): mp 202 OC; TLC (5% acetone/95% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) R<sub>f</sub> 0.09; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.06 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.18 (dd, J=2.4, 4.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=2.2, 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.50 (dd, J=2.2, 9.2 Hz, 2H), 9.63 (s, 1H), 9.84 (s, 1H); FAB-MS m/z 420 ((M+H)<sup>+</sup>, 70%).

**B2b. 아릴아민과 포스젠의 반응 및 뒤이은 두 번째 아릴아민의 첨가를 위한 일반적 방법**

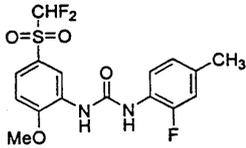


**N-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N'-(4-(4-피리디닐티오)페닐)우레아:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)중의 피리딘(0.61 mL, 7.5 mmol, 3.0 당량)과 포스젠(20% in toluene; 2.65 mL, 5.0 mmol, 2.0 당량)용액에 4-(4-피리디닐티오)아닐린(0.506 g, 2.5 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 3시간동안 저은 후에, 혼합물을 무수 톨루엔(100 mL)으로 처리한 후에, 감압하에 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 및 무수 피리딘(10 mL)의 혼합물에 잔류물을 현탁시키고 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(0.50 g, 2.5 mmol, 1.0 당량)을 처리하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 저은 후에, 이것을 1 N NaOH 용액(50 mL)에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 원하는 우레아를 얻었다(0.74 g, 71%): mp 215 OC; TLC (5% 아세톤/95% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) R<sub>f</sub> 0.08; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.96 (s, 3H), 6.94 (dd, J=1.1, 4.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.2, 9.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.32 (d, J=5.1 Hz, 2H), 8.53 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); FAB-MS m/z 420 ((M+H)<sup>+</sup>).

**B3a. 이소시아네이트 분리와 아릴아민과 포스젠의 반응, 및 뒤이은 두 번째 아릴아민의 첨가를 위한 일반적인 방법**

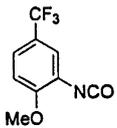


**단계1. 5-(디플루오로메탄술포닐)-2-메톡시페닐 이소시아네이트:** 0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL)중의 포스젠(톨루엔중 1.95 M; 3.0 mL, 5.9 mmol)에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)중의 5-(디플루오로메탄술포닐)-2-메톡시아닐린(0.70 g, 2.95 mmol) 및 피리딘(0.44 mL, 8.85 mmol) 용액을 방울씩 첨가하였다. 0°C에서 30분간, 실온에서 3시간동안 저은 후에, 반응혼합물을 감압하에서 농축한후에 톨루엔(50 mL)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에서 농축한 후에 Et<sub>2</sub>O (50 mL)로 처리하여 침전물(피리디늄 히드로클로라이드)를 얻었다. 얻어진 여과액을 감압하에서 농축하여 흰색고체인 표제화합물을 얻었다(0.33 g). 추가의 정제없이 이 물질을 다음 단계에 사용하였다.

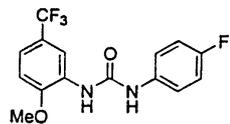


**단계2. N-(2-메톡시-5-(디플루오로메탄술포닐)페닐)-N'-(2-플루오로-4-메틸페닐)우레아:** 2-플루오로-4-메틸아닐린(0.022 mL, 0.19 mmol)을 EtOAc (1 mL)중의 5-(디플루오로메탄술포닐)-2-메톡시페닐 이소시아네이트(0.046 g, 0.17 mmol)에 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 3일간 저었다. 반응침전물을 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 흰색고체인 표제화합물을 얻었다(0.055 g): <sup>1</sup>H-NMR (CDC13) 6 2.24 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.01-7.36 (m, 3H), 7.56 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.98 (app t, J=8.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); FAB-MS m/z 389 ((M+ 1)+).

**IB3b. 이소시아네이트 분리와 아릴아민과 포스젠의 반응, 및 뒤이은 두 번째 아릴 아민의 첨가를 위한 일반적인 방법**

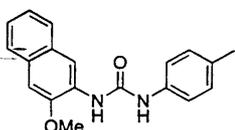


**단계1. 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트:** 0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120mL)중의 포스젠(톨루엔중 1.93M; 16mL, 31.4mmol) 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL) 중의 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린(3.0g, 15.7mmol) 및 피리딘 (2.3mL, 47.1mmol)을 방울씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 30분간, 실온에서 3시간동안 저은 후에, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 톨루엔(30mL)로 희석하고, 감압하에서 농축하고, Et<sub>2</sub>O로 처리하였다. 얻어진 침전물(피리디늄 히드로클로라이드)를 제거하고 여과액을 감압하에서 농축하여 노란색 오일의 표제화합물을 얻었다(3.0g) 이는 실온에서 수일동안 두면 결정화됨.



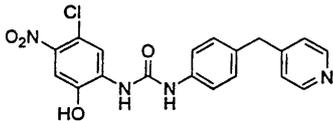
**단계2. N-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)우레아:** 4-플루오로아닐린(0.24 mL, 2.53 mmol)을 EtOAc (6 mL)중의 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(0.50 g, 2.30 mmol)용액에 첨가하고, 반응혼합물을 실온에서 3일간 저었다. 얻어진 침전물을 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 흰색 고체의 표제화합물을 얻었다(0.60 g): <sup>1</sup>H-NMR: 3.94 (s, 3H). 7.13-7.18 (m, 3H), 7.30 (dd, J=1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H); FAB-MS m/z 329 ((M+ 1)+).

**B4. Curtius 재배열과 뒤이은 아민 트랩핑을 경유한 우레아 제조의 일반적 방법**



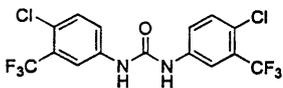
**N-(3-메톡시-2-나프틸)-N'-(4-메틸페닐)우레아:** 실온에서 무수 톨루엔(20 mL)중의 3-메톡시-2-나프토산(방법A6, 단계2; 0.762 g, 3.80 mmol)와 Et3N (0.588 mL, 4.2 mmol)에 톨루엔(5 mL)중의 디페닐포스포릴 아지드(1.16 g, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 2시간동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, p-톨루이딘(0.455 g, 4.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 하룻밤동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 10% 시트르산용액으로 반응을 중단시키고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 NaCl포화용액(25 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO4), 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>C12로 가루화하여 흰색분말(0.700 g, 61%)로 원하는 산물을 얻었다: mp 171-172 CC; 1H-NMR (DMSO d6) 6 2.22 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.07 (d, J=8.49 Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.67-7.72 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.33 (s, 1H); FAB-MS m/z 307 ((M+ H)+).

**B5. N,N'-카르보닐디이미다졸에 의한 아닐린의 치환 및 뒤이은 두 번째 아민에 의한 반응을 위한 일반적인 방법**



**N-(5-클로로-2-히드록시-4-니트로페닐)-N'-(4-(4-피리디닐메틸)페닐)우레아:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)중의 4-(4-피리디닐메틸)아닐린(0.300 g, 1.63 mmol) 및 N,N'-카르보닐디이미다졸(0.268 g, 1.65 mmol) 용액을 실온에서 1시간동안 짓고, TLC 시간분석은 출발물질인 아닐린이 없음을 나타낸다. 반응혼합물을 2-아미노-4-클로로-5-니트로페놀(0.318 g, 1.65 mmol)로 처리하고, 40-45°C에서 48시간동안 짓었다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc (25 mL)로 희석하였다. 얻어진 침전물을 원하는 물질로 분리하였다(0.416 g, 64%): TLC (50% 아세톤/50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Rf 0.40; 1H-NMR (DMSO-d6) 6 3.90 (s, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21(d, J=6 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.43-8.45 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 11.8 (br s, 1H);FAB-MS m/z (rel abundance) 399 ((M+ H)+ , 10%).

**B6. 우레아 형성반응을 부반응으로서 대칭적 디페닐의 일반적 합성방법**



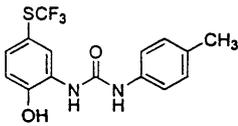
**비스(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아:** 무수 톨루엔(5 mL)중의 5-아미노-3-tert-부틸이소자졸(0.100 g)에 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(0.395g)를 첨가하였다. 반응용기를 밀봉하고 85°C에서 24시간동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 반응혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 mL)중의 Dowels 50WX<sub>2-10</sub> 0 레진(0.5 g)슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(100% CH<sub>2</sub>C12 내지 5% MeOH/95% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 농도구배)로 정제하여 비스(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아와 N-(3-tert-부틸-5-이소자조일)-N'-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아를 얻었다. 대칭성 우레아 부분으로 부터의 잔류물들 (Et2O/ 헥산) 가루화하여 흰색고체의 우레아를 얻었다(0.110 g): TLC (3% MeOH/97% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Rf 0.55; FAB-MS m/z 417 ((M+ H)+).

**B. 트리포스젠을 이용한 디페닐우레아의 조합적 합성법**

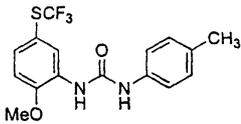
커플링된 아닐린중 하나는 디클로로에탄(0.10 M)에 용해되어 있다. 이 용액을 디클로로에탄(1 mL)을 포함하는 8 mL 바이알(vial)(0.5 mL)에 첨가하였다. 이것에 트리포스젠 용액(디클로로에탄중 0.12 M, 0.2 mL, 0.4 당량.)을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민(디클로로에탄중 0.35 M, 0.2 mL, 1.2 당량.)을 첨가하였다. 상기 바이알의 뚜껑을 덮고 80°C에서 5시간동안 가열한 후에 약 10시간동안 실온으로 냉각시켰다. 두 번째 아닐린을 (디클로로에탄중 0.10 M, 0.5 mL, 1.0 당량.)첨가하고, 디이소프로필에틸아민(디클로로에탄중 0.35 M, 0.2 mL, 1.2 당량.)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 4시간동안 가열하고 실온으로 냉각하고, MeOH (0.5 mL)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에서 농축한 산물을 역상HPLC로 정제하였다.

**C. 우레아 전환 및 Misc. 반응**

C1. 히드록시페닐 우레아의 알킬화를 위한 일반적 방법

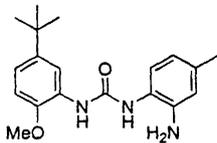


단계1. N-(2-히드록시-5-(트리플루오로메틸티오)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아: p-톨릴 이소시아네이트(0.066 mL, 0.52 mmol)를 EtOAc (2 mL)중의 2-히드록시-5-(트리플루오로메틸티오)아닐린(0.100 g, 0.48 mmol) 용액에 첨가하고, 반응혼합물을 실온에서 2일간 저었다. 얻어진 침전물을 EtOAc로 세척하여 표제화합물을 얻었다 (0.13 g): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6 2.24 (s, 3H). 7.447.03 (m, 6H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); FABMS m/z 343 ((M+ 1)+). 추가의 정제없이 이 물질을 다음 단계에 사용하였다.



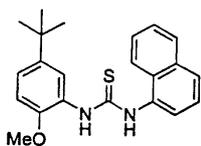
단계2. N-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸티오)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아: 아세톤(2 mL)중 N-(2-히드록시-5-(트리플루오로메틸티오)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아(0.125 g, 0.36 mmol), 요도메탄(0.045 mL, 0.73 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0.73 mmol)를 환류온도에서 6시간동안 가열한 후에, 실온으로 냉각하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 최소량의 MeOH에 용해시키고, 실리카겔 베드에 흡수시키고, 플래쉬 크로마토그래피로(3% Et<sub>2</sub>O/97% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 정제하여 흰색고체의 표제화합물을 얻었다(68 mg): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8 2.22 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.05-7.32 (m, 6H), 8.37 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H); FAB-MS m/z 357 ((M+ 1)+).

C2. 니트로-함유 우레아의 환원을 위한 일반적인 방법



N-(5-tert-부틸-2-메톡시페닐)-N'-(2-아미노-4-메틸페닐)우레아: EtOH (100 mL)중의 N-(5-tert-부틸-2-메톡시페닐)-N'-(2-니트로-4-메틸페닐)우레아(방법B1a의방법과 유사한 방법으로 제조; 4.0 g, 11.2 mmol)를 EtOH (10 mL)중의 10% Pd/C (0.40 g)슬러리를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간동안 H<sub>2</sub> 분위기하에서 저었다. 혼합물을 Celite 패드로 여과하고 진공하에서 농축하여 분말로서 원하는 물질을 얻었다(3.42 g, 94%): mp 165-166 OC; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8 1.30 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.39 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.73 (d, J=8.46 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=2.21, 8.46 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.57 Hz, 1H); FAB-MS m/z 328 ((M+ H)+).

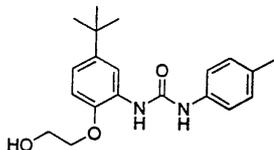
C3. 티오이소시아네이트와의 반응에 의한 티오우레아의 합성방법



N-(5-tert-부틸-2-메톡시페닐)-N'-(1-나프틸)티오우레아: 톨루엔(5 mL)중의 5-tert-부틸-2-메톡시아닐린(0.372 g, 2.07 mmol) 에 1-나프틸이소시아네이트(0.384 g, 2.07 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 8시간동안 저어 침전물을 얻었다. 이 고체를 분리하고 톨루엔 및 hexan으로 순차적으로 세척하여 회백색분말의 원하는 물질을 얻었다

(0.364 g, 48%): mp 158-160 OC; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (s, 9H), 3.59 (s, 3H), 6.74 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.21, 8.46 Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.88-7.95 (m, 4H), 8.06-8.08 (m, 1H), 8.09 (br s, 1H); FAB-MS m/z 365 ((M+ H)<sup>+</sup>).

**C4. tert-부틸 카보네이트-함유 우레아의 탈보호**

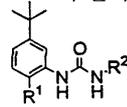


**N-(5-tert-부틸-2-(2-히드록시에톡시)페닐)-N'-(4-메톡시페닐)우레아:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)중의 N-(5-tert-부틸-2-(2-tert-부톡시카르보닐옥시)에톡시)페닐)-N'-(4-메틸페닐)우레아(방법B1f; 0.237 g, 0.54 mmol)과 TFA (0.21 mL, 2.7 mmol)의용액을 실온에서 18시간동안 저은 후에, NaHCO<sub>3</sub> 포화용액(2 mL)으로 세척하였다. 유기층을 1PS 여과지 (Whatman)를 통해 여과하고 감압하에서 농축하였다. 얻어진 흰색폼(foam)을 (Et<sub>2</sub>O/헥산)로 가루화한 다음에, 재결정화 하여(Et<sub>2</sub>O) 원하는 산물을 얻었다(3.7 mg): TLC (50% EtOAc/50% 헥산) R<sub>f</sub> 0.62; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (s, 9H), 3.75-3.76 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.80 (t, J=5.0 Hz, 1H), 6.88-6.89 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.20 br s, 1H), 9.14 (s, 1H); FAB-MS m/z (rel abundance) 343 ((M+ H)<sup>+</sup>, 100%).

다음의 화합물들은 상기 열거한 일반적인 방법에 따라 합성되었다.

[표 1a]

2-치환-5-tert-부틸피라졸릴 유레아



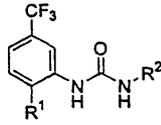
번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	mp (°C)	TLC R <sub>f</sub>	용매체계	질량 스펙트럼	원저	합성법
1	OMe		192-194			389 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1d
2	OMe		201-202			390 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
3	OMe		199-200			390 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
4	OMe		110	0.07	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	408 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2b
5	OMe		207	0.56	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	448 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
6	OMe		180	0.56	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	421 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
7	OMe					438 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
8	OMe					406 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
9	OMe			0.54	50% EtOAc 50% 헥산	392 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
10	OMe		132-133	0.39	30% EtOAc 70% 헥산	434 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	A14c, B5
11	OMe		121-125			408 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
12			134-136			443 (M <sup>+</sup> )	EI	A7, B1a

[표 1b]

13			185-186					A7, B1a
14			145-147					A7, B1a
15	H			0.77 (free amine)	50% EtOAc 50% petroleum ether	378 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1a
16	H					376 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
17	H					362 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
18	H			0.80	50% EtOAc 50% petroleum ether	405 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
19	H		210	0.13 (free amine)	30% EtOAc 70% petroleum ether	376 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
20	H			0.94	50% EtOAc 50% hexane	362 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
21	H			0.41	75% EtOAc 25% hexane	376 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
22	H		114-117	0.38	30% EtOAc 70% hexane	404 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	A14c,
23	H					346 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
24	H			0.14	50% EtOAc 50% hexane	376	HPLC ES-MS	B5
25			190-195	0.56	75% EtOAc 25% hexane	455 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
26			194-197	0.55	75% EtOAc 25% hexane	469 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5

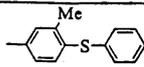
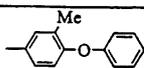
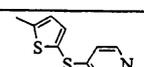
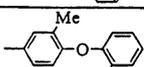
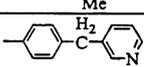
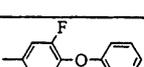
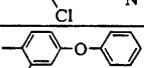
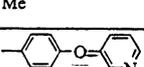
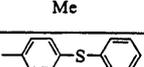
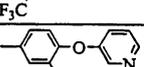
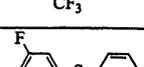
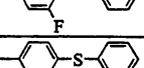
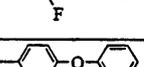
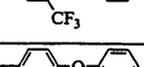
[표 2a]

2-치환된-5-(트리플루오로메틸)페닐 우레아

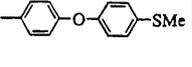
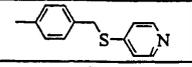
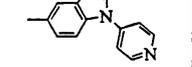
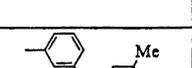
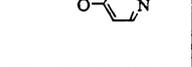
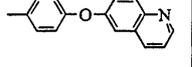
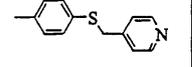
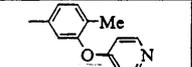
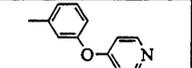
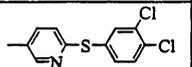
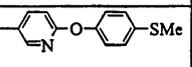
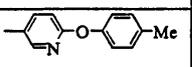
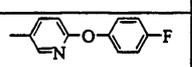


번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	mp (°C)	TLC R <sub>f</sub>	용매체계	질량 스펙트럼	원치	합성법
27	OMe		184-185			401 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
28	OMe		231-233			361 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1a
29	OMe		198			417 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1e
30	OMe		206	0.58	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	437 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
31	OMe		98-99	0.50	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			B2a
32	OMe		226	0.49	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	460 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
33	OMe		190	0.65	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			B2a
34	OMe		194	0.76	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	464 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
35	OMe		210-211	0.07	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	402 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
36	OMe		202	0.09	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	420 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
37	OMe		215	0.08	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	420 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
38	OMe		206	0.05	5% 아세톤 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	404 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a

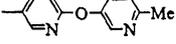
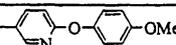
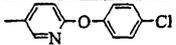
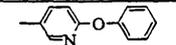
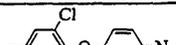
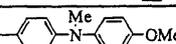
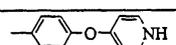
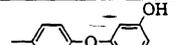
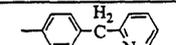
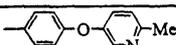
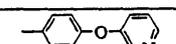
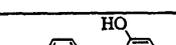
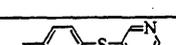
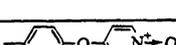
[표 2b]

39	OMe		60-62	0.86	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	433 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1a
40	OMe		173-176	0.83	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	417 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1a
41	OMe					426 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
42	OMe		198-200	0.75	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	431 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
43	OMe		169-171	0.03	50% EtOAc / 50% hexan	402 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
44	OMe			0.18	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	456 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
45	OMe		161-162	0.73	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	417 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
46	OMe			0.44	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	418 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
47	OMe					487 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
48	OMe			0.35	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	472 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
49	OMe			0.91	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	455 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
50	OMe			0.78	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	437 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
51	OMe			0.82	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	471 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b
52	OMe		189-190	0.76	5% 아세톤 / 95% CH2Cl2	471 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3b

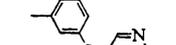
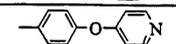
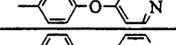
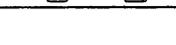
[표 2c]

53	OMe		186-188	0.30	20% EtOAc / 80% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	449 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
54	OMe			0.53	100% EtOAc	434 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
55	OMe		223-224	0.22	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	427 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
56	OMe		202-204	0.21	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	418 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
57	OMe		166	0.40	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	454 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
58	OMe			0.67	50% EtOAc / 50% pet ether	434 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
59	OMe		210-212	0.19	100% EtOAc	418 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
60	OMe		203-205	0.80	50% EtOAc / 50% hexan	404 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
61	OMe		235-236	0.51	10% MeOH / 90% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	488 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
62	OMe		205-207	0.59	10% MeOH / 90% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	450 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
63	OMe		214-216	0.59	10% MeOH / 90% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	418 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
64	OMe			0.56	10% MeOH / 90% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	422 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
65	OMe		209-211	0.63	10% MeOH / 90% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			B5

[표 2d]

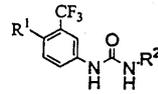
66	OMe		196-198	0.54	10% MeOH 90% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	418 (M+)	CI	B5
67	OMe		215-217	0.11	2% MeOH 98% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	434 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
68	OMe		226-228	0.13	2% MeOH 98% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	438 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
69	OMe		211-213	0.08	2% MeOH 98% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	404 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
70	OMe		216-217	0.53	100% EtOAc	488 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
71	OMe		147	0.20	30% EtOAc 70% hexane	446 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
72	OMe		215-220			420 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
73	OMe			0.14	50% EtOAc 50% hexane	419 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
74	OMe			0.07	50% EtOAc 50% hexane	402	FAB	B5
75	OMe			0.08	50% EtOAc 50% hexane	418	HPLC ES-MS	B5
76	OMe		165-169	0.05	50% EtOAc 50% hexane	404	FAB	B5
77	OMe			0.26	50% EtOAc 50% petroleum ether	419 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
78	OMe			0.20	50% EtOAc 50% petroleum ether	421 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
79	OMe		125-127	0.18	5% MeOH 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	420 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5

[표 2e]

80	OMe		197-198					B5
81	H		142-143	0.30	100% EtOAc	374 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
82	Cl		149-152	0.48	100% EtOAc	408 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
83	F		185-186	0.28	100% EtOAc	392 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5

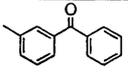
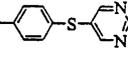
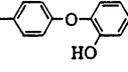
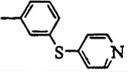
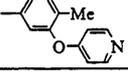
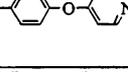
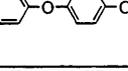
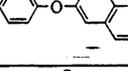
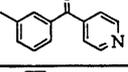
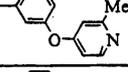
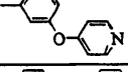
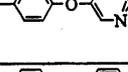
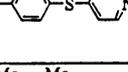
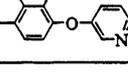
[표 3a]

2-치환-5-(트리플루오로메틸) 페닐 우레아

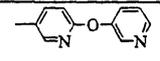
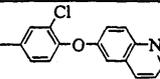
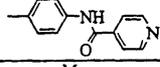
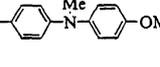
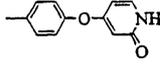
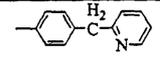
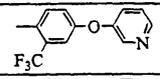
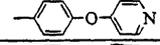
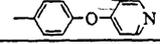


번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	mp (°C)	TLC R <sub>f</sub>	용매 체계	질량 스펙트럼	원치	합성법
84	Cl		199- 201	0.66	20% MeOH / 80% CH2Cl2	423 (M+H)+	FAB	B5
85	Cl					430 (M+H)+	FAB	B5
86	Cl					422 (M+H)+	FAB	B5
87	Cl					454 (M+H)+	FAB	B5
88	Cl					423 (M+H)+	FAB	B5
89	Cl					422 (M+H)+	FAB	B5
90	Cl		168- 170	0.30	20% EtOAc / 80% CH2Cl2	453 (M+H)+	HPLC ES- MS	
91	Cl			0.38	100% EtOAc	422 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
92	Cl		209- 212	0.24	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	431 (M+H)+	HPLC ES- MS	B1e
93	Cl			0.44	50% EtOAc / 50% pet ether	438 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
94	Cl			0.43	50% EtOAc / 50% pet ether	458 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
95	Cl			0.33	50% EtOAc / 50% pet ether	442 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
96	Cl			0.56	50% EtOAc / 50% pet ether	440 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5

[표 3b]

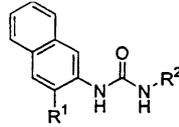
97	Cl			0.51	50% EtOAc / 50% pet ether	419 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
98	Cl			0.24	50% EtOAc / 50% pet ether	425 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
99	Cl			0.35	50% EtOAc / 50% pet ether	423 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
100	Cl		169-171	0.14	100% EtOAc	424 (M+H)+	FAB	B5
101	Cl		179-180	0.26	100% EtOAc	422 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
102	Cl		181-183	0.22	5% MeOH / 95% CH2Cl2	408 (M+H)+	FAB	B5
103	Cl		142-144	0.27	70% EtOAc / 30% hexan	437 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
104	Cl		118-120	0.17	5% MeOH / 95% CH2Cl2	458 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
105	Cl			0.21	30% EtOAc / 70% pet ether	420 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
106	Cl		172-173	0.17	10% MeOH / 90% CH2Cl2	422 (M+H)+	FAB	B5
107	Cl		184-185	0.11	10% MeOH / 90% CH2Cl2	408 (M+H)+	FAB	B5
108	Cl		126-128	0.70	20% MeOH / 80% CH2Cl2	408 (M+H)+	FAB	B5
109	Cl			0.54	50% EtOAc / 50% hexan	424 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
110	Cl			0.11	50% EtOAc / 50% hexan	436 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5

[표 3c]

111	Cl		191-193	0.17	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>				B5
112	Cl		207-209	0.43	100% EtOAc	492 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS		B5
113	Cl			0.28	100% EtOAc	435 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS		B5
114	Cl		163-166	0.58	40% EtOAc / 60% hexane	450 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS		A14c, B5
115	Cl		205-207	0.69	5% 아세톤 / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	424 (M+H) <sup>+</sup>	FAB		B5
116	Cl			0.06	50% EtOAc / 50% hexane	406	FAB		B5
117	Cl					476 (M+H) <sup>+</sup>	FAB		B5
118	Br		115-117	0.28	100% EtOAc	452 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS		
119	F		171-172	0.31	100% EtOAc	392 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS		

[표 4]

3-치환-2-나프틸 우레아



번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	mp (°C)	TLC R <sub>f</sub>	용매체계	질량 스펙트럼	원치	합성법
120	OMe		238- 239	0.25	25% EtOAc 75% hexane	402 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B4
121	OMe		199- 200	0.20	25% EtOAc 75% hexane	384 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B4
122	OMe		209- 211	0.40	25% EtOAc 75% hexane	414 (M) <sup>+</sup>	EI	B4
123	OMe					401 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
124	OMe			0.05	50% EtOAc 50% hexane	384 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
125	OMe			0.86	50% EtOAc 50% pet ether	415 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
126	OMe			0.76	50% EtOAc 50% pet ether	402 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
127	OMe			0.39	50% EtOAc 50% hexane	386 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
128	OMe			0.30	75% EtOAc 25% hexane	400 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
129	OMe		130	0.28	30% EtOAc 70% hexane	428 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5
130	OMe			0.14	50% EtOAc 50% hexane	400 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5

[표 5a]

추가 우레아

번호	Urea	mp (°C)	TLC R <sub>f</sub>	용매체계	질량 스펙트럼	원치	합성법
131			0.57	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	477 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
132			0.21	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	438 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
133			0.34	100% EtOAc	404 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
134			0.11	100% EtOAc	374 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
135			0.26	100% EtOAc	418 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
136			0.33	100% EtOAc	390 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
137			0.26	100% EtOAc	381 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
138			0.13	100% EtOAc	381 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
139			0.42	100% EtOAc	385 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
140			0.43	100% EtOAc	370 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e
141			0.21	30% EtOAc / 70% pet ether	420 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1e

[표 5b]

142			0.40	50% 아세톤 / 50% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	399 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B5
143		224	0.87	5% 아세톤 / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	465 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B6
144			0.10	50% EtOAc / pet ether	394 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B5

생물적 실시예

생체의 raf 키나제 분석

생체의 raf키나제 분석에 있어서, 2 mM 2-메르캅토에탄올 및 100 mM NaCl을 포함하며 20 mM Tris-HCl, pH 8.2, 인 MEK로 raf를 배양하였다. 이 단백질 용액(20  $\mu$ L)을 물(5  $\mu$ L) 또는 DMSO에 용해된 10mM 원용액을 증류수로 희석한 화합물과 혼합하였다. pH 7.5, 120 mM NaCl, 1.6 mM DTT, 16 mM MgCl<sub>2</sub>, 80 mM Tris-HCl중의 25  $\mu$ L [ $\gamma$ -33P]ATP (1000-3000 dpm/pmol) 25 $\mu$ L을 첨가함으로써 상기 반응을 개시하였다. 반응혼합물을 보통 22분간 32°C에서 배양하였다. 포스포셀룰로스 매트상에 반응물 수확하고, 1% 인산용액으로 세척하고, 액상 섬광 측정기로 인산화를 정량화함으로써 분석하였다. 높은 스크리닝 처리를 위해서, 10 1M ATP 및 0.4 pM MEK를 사용하였다. 몇몇 실험에서, 같은 양의 Laemmli 샘플 완충액으로 키나제 반응을 중단하였다. 샘플을 3분간 끓이고 7.5% Laemmli겔상의 전기영도에 의해서 단백질을 해리시켰다. 겔을 고정시키고 건조시키고, 이미지판에(Fuji사) 노출시켰다. Fujix Bio-Imaging Analyzer System을 이용하여 인산화를 분석하였다.

예시된 모든 화합물은 1 nM 내지 10  $\mu$ M범위의 IC<sub>50</sub>을 나타낸다.

**세포의 분석:**

생체의 성장분석을 위해서, 플라스틱판에 부착요구성 성장 또는 연질아가에서의 부착 비요구성 성장여부에 대한 표준 증식 분석에 HCT 116과 DLD-1를 포함하나 이에 한정되는 않는, 변이된 K-ras유전자를 가진 사람의 종양세포주를 사용하였다. ATCC로부터 사람 종양세포주를 얻었으며 10% 열불활성화된 소태아 혈청 및 200mM 글루타민을 포함하는 RPMI에서 유지시켰다. 소태아 혈청(JRH Biochiences, Lenesa, KS)를 제외하고는 세포배양배지 및 첨가물을 Gibco/BRL사의 것이다. 부착요구성 성장에 대한 표준 증식분석에서, 96-웰 조직배양판에 3 X 10<sup>3</sup> 세포를 접종하였고, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 37°C에서 하룻밤동안 부착시켰다. 희석시리즈에서 세포를 배지중에 적정하고 96-웰 세포배양기에 첨가하였다. 3일째 배지를 새화합물을 포함하는 배지를 공급해주면서 5일간 세포를 성장시켰다. OD 490/560에서 표준 ELISA 판독기로 측정된 표준 XTT 비색계 분석(Boehringer Mannheim)로 대사활성을 측정하거나, 1 $\mu$ Cu 3H-티미딘을 포함하는 배지에서 8시간동안 배양하고 세포수화기로 유리섬유매트상에 세포를 수확하고 액상 섬광 계측기로 3H-티미딘을 측정함으로써 3H-티미딘이 DNA에 병합되었는지를 측정함으로써 증식을 모니터링하였다.

부착 의존성 세포성장을 위해서, 24웰-배양판에서 RPMI완전배지에 0.64%의 아가만을 포함한 아래층위에 RPMI완전배지에 0.4% 씨플락 아가로스에 1 X10<sup>3</sup> 3 X10<sup>3</sup>으로 세포를 증충하였다. 완전배지와 일련의 단계로 희석한 화합물을 웰에 첨가하고, 3-4일 간격으로 신선한 배지를 포함하는 화합물을 반복적으로 공급하면서 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 37°C, 10-14일간 배양하였다. 집락형성을 검사하고 전체 세포질량, 평균 집락크기, 및 집락수를 이미지 포착 기술 및 이미지 분석 소프트웨어(Image Pro Plus, Media Cybernetics) 정량화하였다.

**생체내 분석**

raf키나제 매개 종양에 대한 화합물의 저해효과를 생체내에서 측정하는 다음과 같이 수행되었다:

사람 결장 선암 세포주 1 X10<sup>6</sup> 세포를 CDI nu/nu 마우스(6-8주령)의 옆구리로 피하주사하였다. 종양크기가 50-100 mg인 때, 약 10일에 시작하여 10, 30, 100 또는 300mg/Kg를 i.p. i.v. 또는 p.o.으로 투여하였다. 일주일에 두 번 캘리퍼로 종양크기를 결정하고, 하루후에 14일간 연속적으로 동물에게 투여하였다.

raf키나제 따라서 raf 키나제 매개 종양(예, 고형종양)에 대한 상기 화합물의 저해효과를 Monia등(Nat. Med. 1996, 2, 668-75)의 기술에 따라 생체내에서 추가로 설명될 수 있다.

위에서 기술한 실시예는 일반적으로 또는 구체적으로 기술된 본발명의 반응물 및/또는 조작조건을 치환하는 것은 유사한 성공결과로 반복가능할 것이다.

상기로부터, 본기술분야의 전문가들은 본발명의 범위와 본질에서 벗어나지 않고서도 본발명의 필수적인 특징을 용이하게 확인할 수 있으며, 다양한 용도와 조건에 맞도록 본발명의 다양한 변형 및 변화가 가능하다.