



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0019581
(43) 공개일자 2021년02월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/12 (2013.01)
A61P 29/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7004054
(22) 출원일자(국제) 2019년07월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년02월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/041029
(87) 국제공개번호 WO 2020/014246
국제공개일자 2020년01월16일
(30) 우선권주장
62/695,571 2018년07월09일 미국(US)

(71) 출원인
리버 인스티튜트, 아이엔씨
미국 21205 메릴랜드, 볼티모어, 스위트 300, 노
쓰 울프 스트리트 855
(72) 발명자
포슬루스니, 마이클
미국 21205 메릴랜드, 볼티모어, 스위트 300, 노
쓰 울프 스트리트 855 리버 인스티튜트, 아이엔
씨
에른스트, 글렌
미국 21205 메릴랜드, 볼티모어, 스위트 300, 노
쓰 울프 스트리트 855 리버 인스티튜트, 아이엔
씨
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이희숙, 김석만

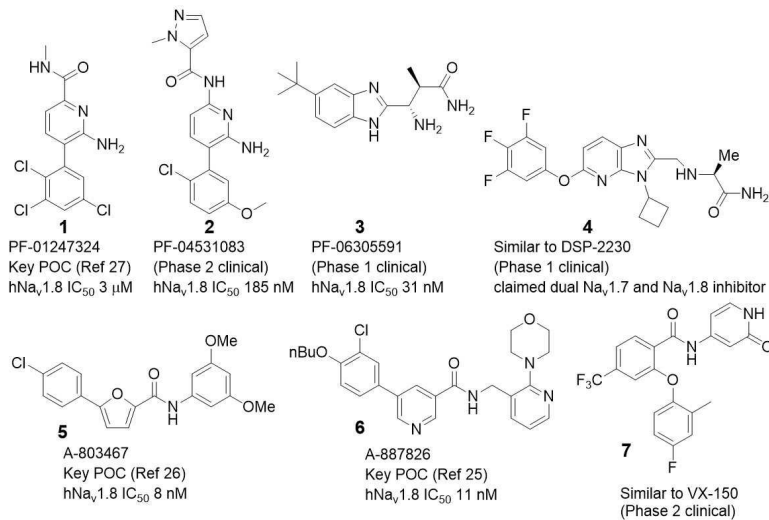
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 Nav1.8을 억제하기 위한 피리딘 카르복스아미드 화합물

(57) 요약

Nav1.8을 억제하기 위한 피리딘 카르복스아미드 화합물 및 증가된 Nav1.8 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 기재되어 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07D 213/56 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 413/12 (2013.01)

(72) 발명자

마로우, 제임스

미국 21205 메릴랜드, 볼티모어, 스위트 300, 노쓰
울프 스트리트 855 리버 인스티튜트, 아이엔씨

황, 이광

미국 21205 메릴랜드, 볼티모어, 스위트 300, 노쓰
울프 스트리트 855 리버 인스티튜트, 아이엔씨

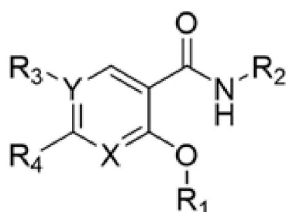
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 -CH- 또는 질소이며;

Y는 탄소 또는 질소이며, X 및 Y중 적어도 하나 이상은 질소이며;

R₁은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 상기 아릴 또는 헤테로 아릴은 비-치환되거나 모노(mono)-, 디(di)-, 및 트리 할로-C₁-C₄ 알킬(trihalo-C₁-C₄ alkyl), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬(cycloalkyl), 할로젠(halogen), 헤테로아릴(heteroaryl), 시아노(cyano), 아미노(amino), 니트로(nitro), 아릴옥실(aryloxy), 아릴(aryl), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디- 또는 트리할로알콕실(trihaloalkoxy), 설파닐(sulfanyl), 트리플루오로메틸설파닐(trifluoromethylsulfanyl) 및 아릴알콕실(arylalkoxy)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되며;

R₂는 아릴(aryl), 헤테로아릴(heteroaryl), 및 헤테로사이클(heterocycle)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬(alkyl), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬(alkyl), C₃-C₁₀ 사이클로알킬(cycloalkyl), 할로젠(halogen), 헤테로아릴(heteroaryl), 시아노(cyano), 아미노(amino), 니트로(nitro), 아릴옥실(aryloxy), 아릴(aryl), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디-, 또는 트리할로알콕실(trihaloalkoxy), 아릴알콕실(arylalkoxy), 옥소(oxo), 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 알킬이미노설파노닐(alkyliminosulfanonyl), 알킬설폭사이드(alkylsulfoxide), 설파논아미드(sulfonamide), 모르폴리닐(morpholinyl), 및 옥사졸릴(oxazolyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며;

R₃는 Y가 탄소일 때, 수소(hydrogen), 시아노(cyano), 할로젠(halogen), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬(alkyl), 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실(alkoxy), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬(alkyl), C₃-C₈ 사이클로알킬(cycloalkyl), -NO₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소일 때 부존재하며;

R₄는 수소(hydrogen), 시아노(cyano), 할로젠(halogen), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실(alkoxy), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 및 모르폴리닐(morpholinyl)로 이루어진 그룹으로 선택되고, R₃ 및 R₄는 동시에 수소는 아니며; 또는

R₃ 및 R₄는 함께 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소원자를 포함하는 C₃-C₅ 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 -CH- 또는 질소이며;

Y는 탄소 또는 질소이고, 단 X 및 Y중 적어도 하나 이상은 질소이며;

R₁은 페닐(phenyl) 또는 피리디닐(pyridinyl)이고, 상기 페닐 또는 피리디닐은 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되고, R₅는 C₁-C₈ 알킬, -CF₃, -CHF₂, 및 -(CH₂)_p-CF₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -S-CF₃이며;

R₂는 페닐(phenyl), 피리딜(pyridyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피리딘-1-옥사이드(pyridine-1-oxide), 1,2,3-티아디아졸릴(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,4-트리아졸릴(1,2,4-triazolyl), 및 1,3-벤조티아졸릴(1,3-benzothiazolyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 피리딘-1-옥사이드, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴 및 1,3-벤조티아졸릴은 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 알로젠, 시아노, 옥소, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되고, 상기 R₅는 C₁-C₈ alkyl, -CF₃, 및 -CHF₂, -(CH₂)_q-OH로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -NR₆R₇이며, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, -C(=O)-R₈로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₈은 -NR₆R₇로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 알킬, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, -CF₃, 또는 -NR₆R₇이고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₀은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이며, 단 Y는 질소일 때 R₂는 페닐 또는 피리딜, R₈은 -NR₆R₇일 수 없으며;

R₃는 Y가 탄소인 경우, 수소, 시아노, 할로젠, -CF₃, C₁-C₈ 알콕실, -O-CH(F)₂, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -N⁺(=O)-O⁻로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우 부존재하며;

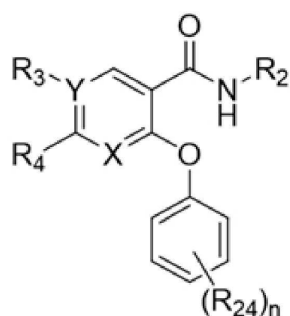
R₄는 수소, 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, -CF₃, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R₃ 및 R₄는 동시에 수소가 아니며; 또는

R₃ 및 R₄는 함께 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소원자를 포함하는 C₃-C₅ 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 <화학식 I'>의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I'>



상기 식에서,

X는 -CH- 또는 질소이며;

Y는 탄소 또는 질소이며, 단 X 및 Y의 적어도 하나는 질소이며;

R₂는 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 할로젠, 헤테로아릴, 시아노, 아미노, 니트로, 아릴옥실, 아릴, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 또는 트리할로알콕실, 아릴알콕실, 옥소, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬이미노설파노닐, 알킬설폭사이드, 설펜아미드, 모르폴리닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며;

R₃는 Y가 탄소인 경우에, 수소, 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -NO₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우에 부존재이며;

R₄는 수소, 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R₃ 및 R₄는 동시에 수소가 아니며; 또는

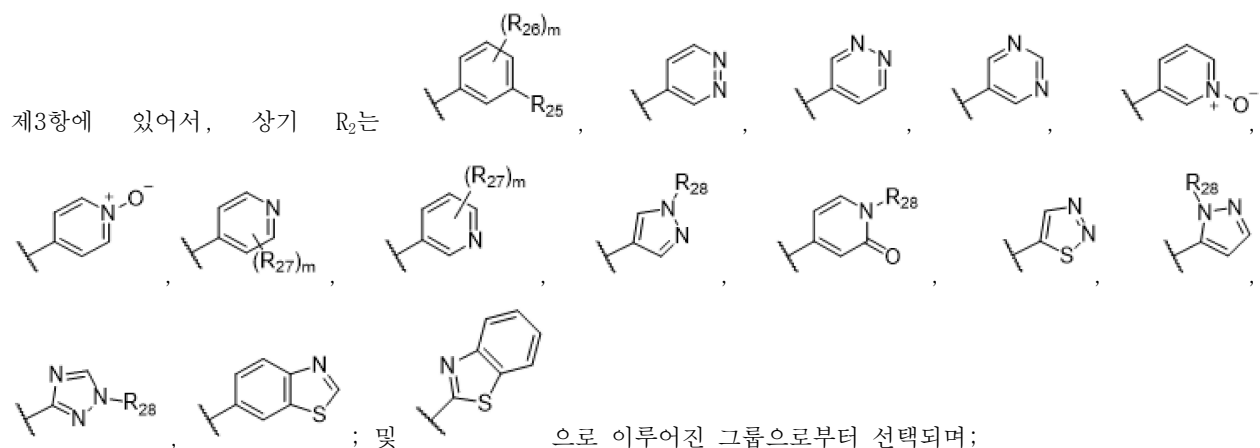
R₃ 및 R₄는 함께 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소원자를 포함하는 C₃-C₅ 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성하며;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이며;

각 R₂₄는 독립적으로 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 할로젠, 헤테로아릴, 시아노, 아미노, 니트로, 아릴옥실, 아릴, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 또는 트리할로 알콕실, 설파닐, 트리플루오로메틸설파닐, 및 아릴알콕실(arylalkoxyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 R₂는



으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

상기 식에서,

m은 0, 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이며;

R₂₅는 H, 모르폴리닐(morpholinyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 할로젠(halogen), 시아노(cyano), -(CH₂)_q-OH로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -C(=O)-R₉이고, 상기 R₉는 -NR₆R₇ 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁ 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, -CF₃, 또는 -NR₆R₇이며, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R₁₀은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이며, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이며, 단 Y가 질소이고 R₂가 페닐 또는 피리딜인 경

우 R_8 은 $-NR_6R_7$ 일 수 없으며;

R_{26} 은 할로젠 또는 시아노이며;

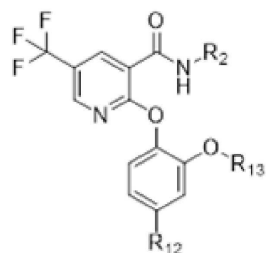
각 R_{27} 은 독립적으로, H, 할로젠, C_1 - C_8 알콕실, 시아노 및 $-NR_6R_7$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

각 R_{28} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 I-F의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-F>



상기 식에서,

R_2 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 시아노, 헤테로사이클로알킬, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 선택적으로 치환되고, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1 - C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1 - C_4 알킬이며;

R_{12} 는 할로젠이고; 및

R_{13} 은 C_1 - C_4 알킬이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 페닐(phenyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 피리딜(pyridyl), 피리딜 N-옥사이드(pyridyl N-oxide) 및 피리미디닐(pyrimidinyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 시아노, 헤테로사이클로알킬, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 로 이루어진 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1 - C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R_{10} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1 - C_4 알킬이며;

R_{12} 는 플루오린(fluorine)이며; 및

R_{13} 은 메틸(methyl)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 7

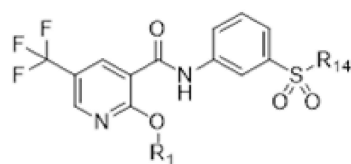
제6항에 있어서, 상기 R_2 는 1,3-벤조티아졸-6-일(1,3-benzothiazol-6-yl), 3-모르폴리노페닐(3-morpholinophenyl), 3-시아노페닐(3-cyanophenyl), 4-시아노페닐(4-cyanophenyl), 3-피리딜(3-pyridyl), 4-피리딜(4-pyridyl), 6-시아노-3-피리딜(6-cyano-3-pyridyl), 3-메틸설퍼닐페닐(3-methylsulfinylphenyl), 3-옥사졸-5-일페닐(3-oxazol-5-ylphenyl), 3-메틸설퍼닐페닐(3-dimethylsulfonylphenyl), 1,3-벤조티아졸-2-일

(1,3-benzothiazol-2-yl), 피리미딘-4-일(pyrimidin-4-yl), (트리플루오로설포닐)페닐((trifluorosulfonyl)phenyl), 3-(메틸설포니미도일)페닐(3-(methylsulfonimidoyl)phenyl), 2-메톡시-4-피리딜(2-methoxy-4-pyridyl), 3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 2-메틸-4-피리딜(2-methyl-4-pyridyl), 6-메틸-3-피리딜(6-methyl-3-pyridyl), 피리다진-4-일(pyridazine-4-yl), 및 디메틸(옥소)- λ^6 -설파닐리딘아미노]페닐(dimethyl(oxo)- λ^6 -sulfanylidene]amino]phenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-G의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-G>



상기 식에서,

R₁은 하나 이상의 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, 및 C₁-C₈ 알콕실로 치환된 페닐이고, 상기 C₁-C₈ 알콕실은 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환되며;

R₁₄는 C₁-C₄ 알킬이다.

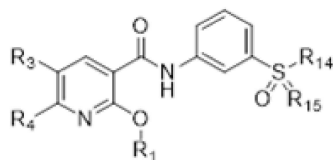
청구항 9

제8항에 있어서, 상기 R₁은 2,4-디클로로페닐(2,4-dichlorophenyl), 2,4-디메틸페닐(2,4-dimethylphenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 2-프로필페닐(2-propylphenyl), 2-메톡시-4-메틸페닐(2-methoxy-4-methylphenyl), 2-메톡시-4-클로로페닐(2-methoxy-4-chlorophenyl), 2-이소프로폭시페닐(2-isopropoxyphenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 3,4-디플루오로페닐(3,4-difluorophenyl), 및 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-H-i의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-H-i>



상기 식에서,

R₁은 페닐, 피리딜, 및 1,3-벤조티아졸-4-일(1,3-benzothiazol-4-yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐 및 피리딜은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₈ 알킬, -O-R₅로 비-치환되거나 치환될 수 있고, 상기 R₅는 C₁-C₈ 알킬, -CF₃, -CHF₂, 및 -(CH₂)_p-CF₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, -S-CF₃, -NR₆R₇, 이고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택

택되며;

R_3 및 R_4 는 H 또는 $-CF_3$ 이며, 단 R_3 가 H이며, R_4 는 $-CF_3$ 이고, R_4 가 H이면, R_3 는 $-CF_3$ 이며;

R_{14} 는 C_1 - C_4 알킬이며; 및

R_{15} 는 O 또는 NR_{10} 이고, 상기 R_{10} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이다.

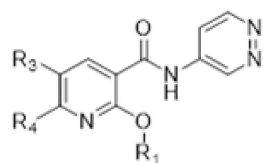
청구항 11

제10항에 있어서, 상기 R_1 은 페닐, 4-플루오로페닐(4-fluorophenyl), 4-플루오로-2-메톡시페닐(4-fluoro-2-methoxyphenyl), 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl), 2-메틸-4-트리플루오로메톡시페닐(2-methyl-4-trifluoromethoxyphenyl), 4-트리플루오로메톡시페닐(4-trifluoromethoxyphenyl), 디플루오로메톡시페닐(difluoromethoxyphenyl), 3-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐(3-fluoro-4-trifluoromethoxyphenyl), 3-플루오로페닐(3-fluorophenyl), 2,5-디플루오로페닐(2,5-difluorophenyl), 4-메틸페닐(4-methylphenyl), 3-클로로-5-플루오로페닐(3-chloro-5-fluorophenyl), 2-이소프로필페닐(2-isopropylphenyl), 3,4-디플루오로페닐(3,4-difluorophenyl), 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl), 3,5-디플루오로페닐(3,5-difluorophenyl), 4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl), 4-(트리플루오로메틸설파닐)페닐(4-(trifluoromethylsulfanyl)phenyl), 2-디메틸아미노페닐(2-dimethylaminophenyl), 2-트리플루오로메틸페닐(2-trifluoromethylphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 3,4,5-트리플루오로페닐(3,4,5-trifluorophenyl), 3,5-디클로로페닐(3,5-dichlorophenyl), 6-트리플루오로메틸-3-피리딜(6-trifluoromethyl-3-pyridyl), 1,3-벤조티아졸-4-일(1,3-benzothiazol-4-yl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 및 2-클로로페닐(2-chlorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-H-ii의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-H-ii>



상기 식에서,

R_1 은 페닐, 피리딜, 및 1,3-벤조티아졸-4일(1,3-benzothiazol-4-yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐 및 피리딜은 하나 이상의 할로젠, C_1 - C_8 알킬, $-OR_5$ 로 비-치환되거나 치환될 수 있고, 상기 R_5 는 C_1 - C_8 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-(CH_2)_p-CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R_3 및 R_4 는 H 또는 $-CF_3$ 이며, 단 R_3 가 H이며, R_4 는 $-CF_3$ 이고, R_4 가 H이면, R_3 는 $-CF_3$ 이다.

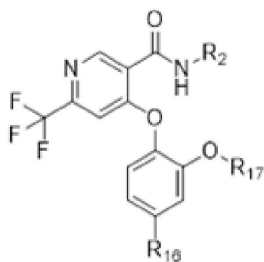
청구항 13

제12항에 있어서, 상기 R_1 은 2,4-디클로로페닐(2,4-dichlorophenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 및 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-I의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-I>



상기 식에서,

R_2 는 페닐, 피리다지닐, 및 피리질로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐은 하나 이상의 할로젠, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, 및 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 로 치환될 수 있고, 상기 R_9 는 C_1-C_4 알킬, CF_3 , $-CHF_2$, 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이며;

R_{16} 은 할로젠이며; 및

R_{17} 은 C_1-C_4 알킬이다.

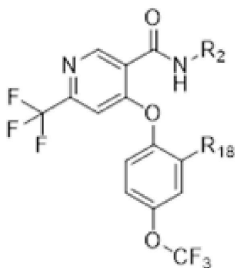
청구항 15

제14항에 있어서, 상기 R_2 는 3-메틸설피닐페닐(3-methylsulfinylphenyl), 2-플루오로-5-메틸설피닐페닐(2-fluoro-5-methylsulfonylphenyl), 3-(N,S-디메틸설피논이미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 피리다지닐 및 피리질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-J의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-J>



상기 식에서,

R_2 는 페닐 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 페닐은 하나 이상의 할로젠, $-C(=O)-R_8$ 로 치환되고, 상기 R_8 은 $-NR_6R_7$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이며;

R_{18} 은 할로젠이다.

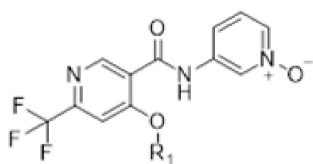
청구항 17

제16항에 있어서, 상기 R_2 는 3-메틸설포닐페닐(3-methylsulfonylphenyl), 3-메틸설포닐페닐(3-methylsulfinylphenyl), 3-(디메틸설포닐)페닐(3-(dimethylsulfonyl)phenyl), 2-플루오로-5-메틸설포닐페닐(2-fluoro-5-methylsulfonylphenyl), 3-메틸설포니미도일)페닐(3-(methylsulfonimidoyl)phenyl), 3-카르바모일페닐(3-carbamoylphenyl), 3(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 3-피리딜(3-pyridyl), 및 4-피리딜(4-pyridyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-K의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-K>



상기 식에서,

R_1 은 하나 이상의 할로젠, C_1-C_8 알킬, $-O-R_5$ 로 치환된 페닐이고, 상기 R_5 는 C_1-C_8 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-(CH_2)_p-CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 정수이다.

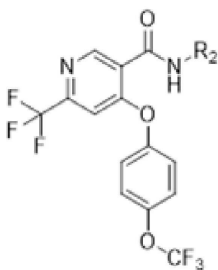
청구항 19

제18항에 있어서, 상기 R_1 은 4-플루오로-2-메톡시페닐(4-fluoro-2-methoxyphenyl), 4-플루오로-2-메틸페닐(4-fluoro-2-methylphenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 4-4-트리플루오로메톡시페닐(4-4-trifluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl), 및 3,4-디플루오로페닐(3,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-L의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-L>



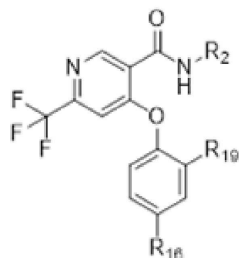
상기 식에서,

R_2 는 페닐, 피리딜 및 피리다진-4-일(pyridazin-4-yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 페닐은 $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 으로 치환되고, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이다.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-M-i의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-M-i>



상기 식에서,

R₂는 3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl) 또는 피리디진-4-일(pyridizin-4-yl)이며;

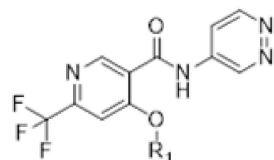
R₁₆은 할로젠이며;

R₁₉는 C₁-C₄ 알킬이다.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-M-ii의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-M-ii>

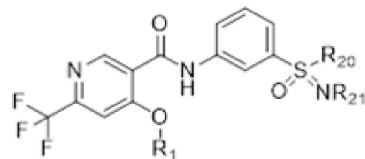


상기 식에서, R₁은 4-트리플루오로메톡시페닐(4-trifluoromethoxyphenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2-클로로-4-트리플루오로메톡시페닐(2-chloro-4-trifluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 및 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-M-iii의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-M-iii>



상기 식에서,

R₁은 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 및 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

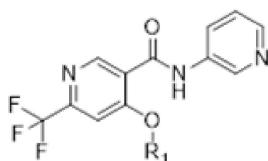
R₂₀은 C₁-C₄ 알킬이며;

R₂₁은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-M-iv의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-M-iv>

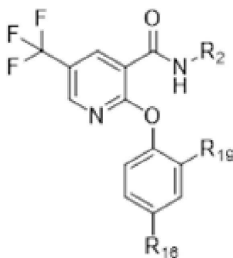


상기 식에서, R₁은 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 4-트리플루오로메톡시페닐(4-trifluoromethoxyphenyl), 2-클로로-4-트리플루오로메톡시페닐(2-chloro-4-trifluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 및 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-N의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-N>



상기 식에서,

R₂는 3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 3-(메틸설포니미도일)페닐(3-(methylsulfonimidoyl)phenyl), 및 피리다진-4-일(pyridazine-4-yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

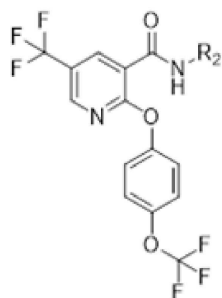
R₁₆은 할로젠이며;

R₁₉는 C₁-C₄ 알킬이다.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-O의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-0>

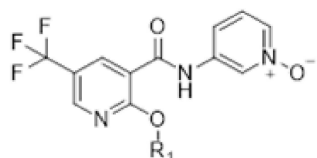


상기 식에서 R_2 는 페닐, 피리딜 및 피리다진-4-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 페닐은 $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 으로 치환되며, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 는 각각 H이고, R_{10} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이며, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이다.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-P의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-P>

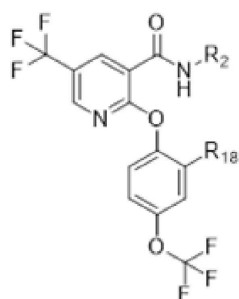


상기 식에서, R_1 은 4-플루오로-2-메틸페닐(4-fluoro-2-methylphenyl), 4-플루오로-2-메톡시페닐(4-fluoro-2-methoxyphenyl), 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 3,4-디플루오로페닐(3,4-difluorophenyl), 및 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-Q의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-Q>



상기 식에서,

R_2 는 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 및 1,2,4-트리아졸릴;

상기에서:

페닐은 비-치환 또는 치환된 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, 시아노, 옥소, -O-R₅,로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되고, 상기 R₅는 C₁-C₈ 알킬, -CF₃, 및 -CHF₂, -(CH₂)_q-OH으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -NR₆R₇이고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, -C(=O)-R₈로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₈은 -NR₆R₇,로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 알킬, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, -CF₃, 또는 -NR₆R₇이고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R₁₀은 H 및 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이며;

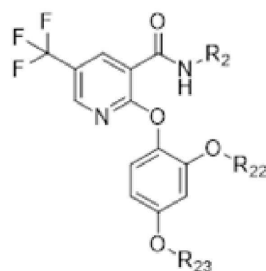
피리딜은 C₁-C₈ 알킬, 옥소, C₁-C₈ 알콕실, 및 할로젠으로 비-치환 또는 치환되며;

R₁₈은 할로젠이다.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-R의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-R>



상기 식에서,

R₂는 3-(메틸설폰이미도일)페닐 및 피리다진-4-일이며;

R₂₂ 및 R₂₃은 각각 C₁-C₄ 알킬이다.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-S의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염:

<화학식 I-S>



상기 식에서,

R₂는 3-(메틸설폰이미도일)페닐 및 피리다진-4-일이며;

R₁₆ 및 R₁₈은 각각 할로젠이다.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은.

6-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (6-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (중간체 3);

N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (1);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-모르폴리노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-morpholinophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (2);

N-(3-시아노페닐)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-cyanophenyl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (3);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (4);

N-(4-시아노페닐)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(4-cyanophenyl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (5);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (6);

N-(6-시아노-3-피리딜)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(6-cyano-3-pyridyl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (7);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfinylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (8);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-옥사졸-5-일페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-oxazol-5-ylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (9);

N-[3-(디메틸설파모일)페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(dimethylsulfamoyl)phenyl]-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (10);

N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (11);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리미딘-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-pyrimidin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (12);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)-N-[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)-N-[3-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl]pyridine-3-carboxamide) (13);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (14);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(2-methoxy-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (15);

N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (16);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-메틸-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-

fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(2-methyl-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (17);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(6-메틸-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(6-methyl-3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (18);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (19);

N-[3-[[디메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴]아미노]페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-[[dimethyl(oxo)-λ⁶-sulfanylidene]amino]phenyl]-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (20);

2-(2,4-디클로로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dichlorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (21);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-모르폴리노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-morpholinophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (22);

2-(2-클로로-4-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (23);

N-(3-메틸설포닐페닐)-2-(2-프로필페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-(2-propylphenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (24);

2-(2-메톡시-4-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-methoxy-4-methyl-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (25);

2-(4-클로로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (26);

2-(2-이소프로폭시페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-isopropoxyphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (27);

2-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(4-(difluoromethoxy)phenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (28);

2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (29);

2-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (30);

2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(3,4-difluorophenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (31);

2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (32);

2-(2,6-디메틸페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,6-dimethylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (33);

2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (34);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (35);

2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-fluoro-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (36);

N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-

carboxamide) (37);

N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹실-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (38);

2-[4-(디플루오로메톡시)페녹실-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (39);

2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹실-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (40);

N-(3-메틸설포닐페닐)-2-페녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-phenoxy-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (41);

2-(3-플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3-fluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (42);

2-(2,5-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,5-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (43);

2-(4-메틸페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-methylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (44);

2-(3-클로로-5-플루오로-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3-chloro-5-fluoro-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (45);

2-(2-이소프로필페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-isopropylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (46);

2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3,4-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (47);

2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (48);

2-(3,5-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3,5-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (49);

N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹실-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (50);

N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-[4-(트리플루오로메틸설파닐)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyl)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (51);

2-[2-(디메틸아미노)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-(dimethylamino)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (52);

N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-[2-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (53);

2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (54);

N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-(3,4,5-트리플루오로페녹시)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-(3,4,5-trifluorophenoxy)pyridine-3-carboxamide) (55);

2-(3,5-디클로로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3,5-dichlorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (56);

N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥실피리딘-3-카르복스아미드
(N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]oxy]pyridine-3-carboxamide) (57);

2-(1,3-벤조티아졸-4-일옥시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(1,3-benzothiazol-4-yloxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (58);

2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(2-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (59);

2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(2-(2-chloro-4-fluoro-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (60);

2-(2-클로로-4-메톡시-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(2-(2-chloro-4-methoxy-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (61);

2-(2-클로로페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chlorophenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (62);

2-(2,4-디클로로페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dichlorophenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (63);

2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (64);

2-(2-클로로-4-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-methoxy-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (65);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (66);

4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (67);

4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfinylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (68);

4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(2-fluoro-5-methylsulfonyl-phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (69);

N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (70);

4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (71);

4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(4-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(4-pyridyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (72);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (73);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-

3-carboxamide) (74);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설퍼닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (75);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸설파모일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(dimethylsulfamoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (76);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-플루오로-5-메틸설퍼닐-페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-fluoro-5-methylsulfonyl-phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (77);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-pyridyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (78);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(4-pyridyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (79);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설퍼니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (80);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(N,S-디메틸설퍼니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (82);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (83);

4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (84);

4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (85);

4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (86);

N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (87);

4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (88);

4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (89);

3-(4-(3,4-디플루오로페녹시)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(4-(3,4-difluorophenoxy)-6-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (90);

N-[3-(메틸설퍼니미도일)페닐]-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (91);

N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (92);

4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (93);

N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (94);

4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (95);

N-피리다진-4-일-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-pyridazin-4-yl-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (96);

4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (97);

4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (98);

4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (99);

4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (100);

4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(4-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (101);

4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (102);

4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (103);

4-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(4-(difluoromethoxy)phenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (104);

N-(피리딘-3-일)-4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (N-(pyridin-3-yl)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (105)

4-(2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (106);

4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (107);

4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (108);

2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(2-methoxy-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (109);

2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-

(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)
(110);

5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-bromo-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (111);

5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-cyclopropyl-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (112);

2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (113);

N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(N-[3-(N,S-dimethylsulfonylimidoyl)phenyl]-2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (114);

2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (115);

2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (116);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (117);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5,6-dimethyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (118);

5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (119);

2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복스아미드
(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-3-carboxamide) (120);

N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (121);

N-(3-설파모일페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-sulfamoylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (122);

N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-카르복스아미드
(N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (123);

N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(N-[3-(N,S-dimethylsulfonylimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (124);

N-(3-에틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-ethylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (125);

N-(3-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-pyridyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (126);

N-(4-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(4-pyridyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (127);

N-피리다진-4-일-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-

pyridazin-4-yl-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**128**);

N-[3-[[디메틸(옥소)- λ^6 -설파닐리덴]아미노]페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-[[dimethyl(oxo)- λ^6 -sulfanylidene]amino]phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**129**);

N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) 거울상 이성질체(enantiomer) A (**130**);

N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide), 거울상 이성질체 B (**131**);

N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**132**);

2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**133**);

2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide (**134**);

2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**135**);

3-(2-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(4-(difluoromethoxy)phenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (**136**);

3-(2-(2,4-디메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (**137**);

3-(2-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (**138**);

3-(2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(3,4-difluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (**139**);

2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-fluoro-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**140**);

N-(1-옥시도피리딘-1-이움-4-일)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1-oxidopyridin-1-ium-4-yl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**141**);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**142**);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-에틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-ethylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**143**);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (**144**);

4-피리딜 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (4-pyridyl 2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (145);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-시아노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (146);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (147);

N-(3-카르바모일페닐)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (N-(3-carbamoylphenyl)-2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (148);

N-(3-아세틸페닐)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (N-(3-acetylphenyl)-2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (149);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸-2-옥소-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-methyl-2-oxo-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (150);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸카르바모일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(dimethylcarbamoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (151);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(4-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (152);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(4-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (153);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸설파모일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(dimethylsulfamoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (154);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3,4-difluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (155);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(6-메톡시-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (156);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리미딘-5-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-pyrimidin-5-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (157);

N-(2-클로로-4-피리딜)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (N-(2-chloro-4-pyridyl)-2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (158);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(6-플루오로-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(6-fluoro-3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (159);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(하이드록시메틸)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (160);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (161);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-fluoro-5-methylsulfonyl-phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (162);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (163);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methyl-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (164);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-플루오로-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-fluoro-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (165);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(티아디아졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(thiadiazol-5-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (166);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸피라졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methylpyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (167);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-5-메틸설포닐-페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methyl-5-methylsulfonyl-phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (168);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (169);

2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (170);

2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (171);

2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (172);

2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (173);

2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (174);

2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드

(2-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3-(N,S-dimethylsulfonylphenyl)]-5(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (175);

2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (176);

5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (5-cyano-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (177);

5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methoxy-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (178);

5-(디플루오로메톡시)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (5-(difluoromethoxy)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (179);

N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복사미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (180); 및

5-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복사미드 (5-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (181)

으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물의 조절-유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 $Na_v1.8$ 나트륨 이온 채널을 조절하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물의 억제-유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 $Na_v1.8$ 나트륨 이온 채널을 억제하는 방법.

청구항 34

증가된 $Na_v1.8$ 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애의 증상을 치료 및/또는 감소시키는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 개체에 치료학적 유효량의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 증가된 $Na_v1.8$ 활성 또는 발현과 관련된 상태 질환 또는 장애의 증상을 치료 및/또는 감소시키는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 증가된 $Na_v1.8$ 활성 및 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애는 통증, 호흡기 질환, 신경성 장애 및 정신 질환 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 통증은 신경병성 통증(neuropathic pain), 염증성 통증(inflammatory pain), 내장 통증(visceral pain), 암 통증(cancer pain), 화학요법 통증(chemotherapy pain), 트라우마 통증(trauma pain), 수술 통증(surgical pain), 수술 후 통증(post-surgical pain), 출산 통증(childbirth pain), 분만통증(labor pain), 신경인성 방광(neurogenic bladder), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 만성 통증(chronic pain), 지속적인 통증(persistent pain), 말초 매개 통증(peripherally mediated pain), 중추 매개 통증(centrally mediated pain), 만성 두통(chronic headache), 편두통(migraine headache), 부비동 두통(sinus headache), 긴장성 두통(tension headache), 환상지통(phantom limb pain), 치통(dental pain), 말초 신경 손상(peripheral nerve injury) 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 질환 또는 상태는 HIV-치료 유도된 신경병증(HIV-treatment induced neuropathy), 3차 신경통(trigeminal neuralgia), 포진-후 신경통(post-herpetic neuralgia), 유디니아(eudynia), 열 민감성(heat sensitivity), 토사르코이드증(tosarcoidosis), 과민성 대장증후군(irritable bowel syndrome), 크론 병(Crohn' disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS), 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 관절염(arthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 발작성 긴장이상(paroxysmal dystonia), 근무력증(myasthenia syndromes), 근육긴장증(myotonia), 악성 고열증(malignant hyperthermia), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 알도스테론 관련 질환(pseudoaldosteronism), 횡문근융해증(rhabdomyolysis), 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism), 양극성 우울증(bipolar depression), 불안장애(anxiety), 조현병(schizophrenia), 나트륨 채널 독성 관련된 질병(sodium channel toxin related illnesses), 가족성 적혈구통증(familial erythromelalgia), 원발성 적혈구통(primary erythromelalgia), 가족성 직장 통증(familial rectal pain), 암(cancer), 간질(epilepsy), 부분 및 전신 긴장 발작(partial and general tonic seizures), 하지 불안 증후군(restless leg syndrome), 부정맥(arrhythmias), 섬유근통(fibromyalgia), 뇌졸중(stroke) 또는 신경 외상(neural trauma)으로 인한 허혈성 상태(ischaemic conditions)에서의 신경 보호(neuroprotection), 태크-부정맥(tach-arrhythmias), 심방 세동(atrial fibrillation), 심실 세동(ventricular fibrillation), 및 피트 홉킨스 증후군(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 개체에 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 치료제는 아세트아미노펜(acetaminophen), 하나 이상의 NSAID, 아편 유사 진통제(opioid analgesics) 및 이의 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

이러한 장애를 앓고있는 개체에서 증가된 Nav1.8 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 41

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식에서,

R₃는 Y가 탄소인 경우, 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -NO₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우 부존재하며;

R₄는 하이드로젠, 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식에서,

R₃는 Y가 탄소인 경우, 하이드로젠, 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -NO₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우 부존재하며;

R₄는 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는

화합물.

청구항 43

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 탄소인 경우, R₃가 CF₃인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 질소인 경우, R₄가 CF₃인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X는 -CH이며, Y는 질소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 탄소이며, X는 질소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 47

제2항에 있어서, 상기 식에서,

R₁은 페닐이며, 상기 페닐은 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며, 상기 R₅는 C₁-C₈ 알킬, -CF₃, -CHF₂, 및 -(CH₂)_p-CF₃, 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이며, -S-CF₃인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 48

제2항에 있어서, 상기 식에서,

R₁은 페닐이고, 상기 페닐은 비-치환 또는 치환된 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, 시아노, 옥소, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며, 상기 R₅는 C₁-C₈ 알킬, 및 -CHF₂, -(CH₂)_q-OH로 이루어진 그룹에서 선택되고, 상기 q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹에서 선택된 정수이며, -NR₆R₇,이며, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 알킬, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, -CF₃ 또는 -NR₆R₇이며, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, R₁₀은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이며, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이고, 단 Y가 질소이고 R₂가 페닐인 경우 R₈은 -NR₆R₇일 수 없는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 49

제3항에 있어서, 상기 식에서,

각 R₂₄는 독립적으로 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 할로젠, 헤테로아릴, 시아노, 아미노, 니트로, 아릴옥실, 아릴, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디-, 또는 트리할로알콕실, 설파닐, 트리플루오로메틸설파닐 및 아릴알콕실로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2018년 7월 9일에 출원된 미국 가특허출원 제62/695,571호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.

배경 기술

[0002] 현대 약전은 스테로이드성 및 비-스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID), 아민 재흡수 억제제 및 아편유사제

(opioids)(통증 약)와 같은 급성 및 만성 통증에 대한 다양한 치료법을 제공한다. 모든 사람은 책임이 있으며, 특히 최근 아편 유사성 남용의 유행을 감안할 때(Skolnick, 2018) 통증 관리를 위한 새로운 접근 방식(Yekkirala et al., 2017)을 개발하기 위해 광범위한 노력을 기울였다. 전압-게이트 나트륨 채널(voltage-gated sodium channels)(Navs) (Catterall, 2012)은 감각 뉴런의 신경 전도에서 두드러진 역할을 고려할 때 통증 관리의 논리적 표적이다 (Ruiz et al., 2015).

[0003] 전체적으로 주요 기공-형성 α 서브 유닛(pore-forming α subunit)의 알려진 9개 서브유형(subtype)이 있다. Nav1.1, Nav1.2 및 Nav1.3 서브유형은 주로 중추 신경계 (CNS)에서 발현되는 반면, Nav1.4 및 Nav1.5는 골격근과 심장 근육에 풍부하다. Nav1.6은 말초 신경계 (PNS)와 CNS 모두에서 발현되는 반면, Nav1.7, Nav1.8 및 Nav1.9는 일반적으로 PNS로 제한되는 것으로 사료된다(Yu and Catterall, 2003). 비-선택적 나트륨 채널 억제제(Non-selective sodium channel inhibitors)는 항 부정맥제(antiarrhythmic), 항경련제(anticonvulsant) 및 국소 마취제(local anesthetics)로 사용할 수 있지만, 만성 통증의 일반적인 치료에는 적합하지 않는다 (Eijkelkamp et al., 2012). Nav 계열의 채널은 매우 상동성이며, 선택적 약물-유사 리간드를 얻는 것은 중요한 과제이다 (Bagal et al., 2014). 그러나 특정 이소형(isoform)의 선택적 억제제(Jukic et al., 2014) 또는 활성화제(Deuis et al., 2017)의 식별은 수많은 장애에 잠재적인 가능성이 있다.

[0004] Nav1.7 및 Nav1.8 이소형은 모두 PNS의 통각 수용체에 존재하기 때문에 통증 치료의 표적으로 상당한 관심을 끌었다 (Jukic et al., 2014). 이 채널의 광범위한 인간 유전성 검증(Bennett and Woods, 2014)과 선택적 클래스의 억제제 발견 (McCormack et al., 2013)을 고려할 때 Nav1.7 (Vetter et al., 2017)에 대한 강력한 노력이 진행되었다. 그러나 몇몇 선택적 Nav1.7 억제제에 대한 인간 임상 실험은 실망스러웠으며(Donnell et al., 2018; Zakrzewska et al., 2017), Nav1.8을 대체 표적으로 제안하였다(Han et al., 2016).

[0005] 상기 Nav1.8 나트륨 채널의 기공-형성 α 서브 유닛은 SCN10A 유전자에 의해 인코딩되며, 주로 (배타적이지는 않지만) 등쪽 뿌리 신경절 (dorsal root ganglion, DRG) 뉴런과 삼차 신경절 및 결절 신경절 뉴런(trigeminal and nodose ganglion neurons)에서 발현됩니다 (Akopian et al., 1996; Shields et al., 2012). 이러한 뉴런은 활동 전위의 전달과 반복적인 발화에 중요한 뉴런 활동 전위의 탈분극 단계에서 대부분의 내부 나트륨 전류를 매개한다 (Akopian et al., 1999). 설치류 SCN10A 유전자 녹아웃 및 녹다운 연구는 염증성 및 신경 병성 통증에서 Nav1.8의 관련성을 나타낸다 (Dong et al., 2007). SCN10A의 이종접합성 기능-획득 돌연변이(Heterozygous gain-of-function mutations)는 DRG 뉴런의 비-정상적인 발사를 유발하고, Nav1.8을 통각 수용 뉴런 기능에 추가로 연결하는 인간의 고통스러운 소-섬유 신경 병증(small-fiber neuropathies)과 관련이 있다 (Faber et al., 2012).

[0006] 통증 치료 이상의 Nav1.8 억제제에 대한 기회도 존재한다. 마운팅 증거는 Nav1.8이 뇌에서 발현되고 (Lu et al., 2015) 다발성 경화증 (multiple sclerosis, MS)의 발병에 관여한다는 것을 나타낸다. 몇몇 보고서에서 Nav1.8은 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) (Black et al., 2000) 및 MS 환자의 소뇌 Purkinje 뉴런 (Damarjian et al., 2004)이 있는 마우스에서 이소성으로(ectopically) 발현된다는 사실을 보여주었다. Nav1.8의 이소성 발현(Ectopic expression)은 마우스 모델에서 명백한 운동 실조(ataxia) 징후의 부존재인 경우에 소뇌 Purkinje 세포에서 비정상적인 발화 패턴과 운동 조정 결손을 야기한다 (Shields et al., 2012).

[0007] 중요한 것은 Nav1.8 차단제(blocker) N-메틸-6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로페닐)피리딘-2-카르복사미드 (N-methyl-6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridine-2-carboxamide) (PF 01247324)로 처리하면 MS 마우스 모델에서 소뇌 결손을 역전시켜, MS 치료에 대한 잠재적인 새로운 접근 방식을 확립한다(Shields et al., 2015). 피질 신경 생리학(cortical neuronal physiology)에 대한 전사 인자 4 (TCF4) 파괴의 생체 외(ex vivo) 피질 발달 모델로부터의 데이터는 TCF4가 일반적으로 CNS에서 SCN10A 유전자의 발현을 억제한다는 생체 내(in vivo) 증거를 입증한다. 생체 외 세포 모델과 TCF4 반수체부족(haploinsufficiency)에 의해 정의되는 피트 홉킨스 증후군(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)라는 유전 적 형태의 자폐증에 대한 두 개의 독립적 인 설치류 모델 (Sweatt, 2013)에서 TCF4 결핍은 활동 전위 출력의 현저한 감소를 특징으로 하는 비정상적인 전기 생리학적 표현형(electrophysiological phenotypes)을 생성하는 것으로 나타났으며 이러한 표현형은 SCN10A (Nav1.8)의 발현 증가와 관련이 있었다 (Rannals et al., 2016). 또한, 이러한 PTHS 모델에서 N-[6-아미노-5-(2-클로로-5-메

톡시페닐)피리딘-2-일]-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 (N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide) (PF 4531083) 및 5-4(-클로로페닐)-N-(3,5-디메톡시페닐)푸란-2-카르복사미드 (5-4(-chlorophenyl)-N-(3,5-dimethoxyphenyl)furan-2-carboxamide) (A-803467)과 같은 Nav1.8 억제제는 흥분성 표현형의 일부를 빠르게 역전시킬 수 있다. 이러한 결과는 일반적으로 말초-제한된 나트륨 채널(peripherally-restricted sodium channel) Nav1.8의 뇌에서 이소성 발현이 PTHS의 일부 증상을 유발할 수 있으며 Nav1.8의 억제제가 PTHS 환자에게 치료적 가치를 가질 것임을 제안한다.

[0008] Nav1.8 채널은 또한 등(Bucknill et al., 2002) 및 잇속(tooth pulp)(Renton et al., 2005)와 관련된 구조로 표현되며, 작열통(causalgia)(Shembalkar et al., 2001) 및 염증성 장 질환(Beyak and Vanner, 2005)에 대한 Nav1.8 채널의 역할에 대한 증거가 있다.

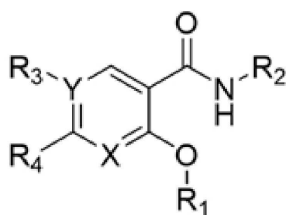
[0009] Nav1.8은 상기 계열의 대부분 다른 구성원을 억제하는 고전적인 나트륨 채널 억제제 인 테트로도톡신(tetrodotoxin)에 의한 억제에 "저항성(resistant)"이라는 점에서 전압 게이트 이온 채널 계열의 대부분 다른 구성원과 매우 상이하다(Cestele and Catterall, 2000). N-메틸-6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로페닐)피리딘-2-카르복사미드(N-methyl-6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridine-2-carboxamide) (PF 01247324) (Bagal et al., 2015), 5-4(-클로로페닐)-N-(3,5-디메톡시페닐)푸란-2-카르복사미드(5-4(-chlorophenyl)-N-(3,5-dimethoxyphenyl)furan-2-carboxamide) (A-803467) (Kort et al., 2008), 및 5-(4-부톡시-3-클로로페닐)-N-[[2-(4-모르폴리닐)-3-피리디닐]메틸-3-피리딘 카르복사미드(5-(4-butoxy-3-chlorophenyl)-N-[[2-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]methyl-3-pyridine carboxamide) (A-887826) (Zhang et al., 2010)와 같은 Nav1.8 억제제는 문헌에 공지되어 있다(도 1(종래 기술) 참조). 다양한 통증 모델에서의 효능은 염증성 및 신경병성 통증 설치류 모델 모두에서 보이는 효과로 조사되었다(Jarvis et al., 2007; Payne et al., 2015). 이러한 화합물 및 이와 유사한 화합물은 선택성 대(versus) 다른 이온 채널 및 열악한 약동학을 포함하는 다양한 단점을 가지고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 일부 양태에서, 현재 기재된 주제는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염을 제공한다:

[0011] <화학식 I>



[0012] 상기 식에서,
[0013] X는 -CH- 또는 질소이며;
[0014] Y는 탄소 또는 질소이며, X 및 Y중 적어도 하나는 질소이며;

[0015] R1은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 상기 아릴 또는 헤테로 아릴은 비-치환되거나 모노(mono)-, 디(di)-, 및 트리할로-C1-C4 알킬(trihalo-C1-C4 alkyl), 치환 또는 비-치환된 C1-C8 알킬, C3-C10 사이클로알킬(cycloalkyl), 할로젠(halogen), 헤테로아릴(heteroaryl), 시아노(cyano), 아미노(amino), 니트로(nitro), 아릴옥실(aryloxy), 아릴(aryl), C1-C8 알콕실(alkoxy), 모노-, 디- 또는 트리할로알콕실(trihaloalkoxy), 설파닐(sulfanyl), 트리플루오로메틸설파닐(trifluoromethylsulfanyl) 및 아릴알콕실(arylalkoxy)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되며;

[0017] R2는 아릴(aryl), 헤테로아릴(heteroaryl), 및 헤테로사이클(heterocycle)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬(alkyl), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬(alkyl), C₃-C₁₀ 사이클로알킬(cycloalkyl), 할로젠(halogen), 헤테로아릴(heteroaryl), 시아노(cyano), 아미노(amino), 니트로(nitro), 아릴옥실(aryloxy), 아릴(aryl), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디-, 또는 트리할로알콕실(trihaloalkoxy), 아릴알콕실(arylalkoxy), 옥소(oxo), 알킬설피닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 알킬이미노설파노닐(alkyliminosulfanonyl), 알킬설파사이드(alkylsulfoxide), 설펜아미드(sulfonamide), 모르폴리닐(morpholinyl), 및 옥사졸릴(oxazolyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며;

[0018] R₃는 Y가 탄소일 때, 하이드로젠(hydrogen), 시아노(cyano), 할로젠(halogen), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬(alkyl), 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실(alkoxy), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬(alkyl), C₃-C₈ 사이클로알킬(cycloalkyl), -NO₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소일 때 부존재하며;

[0019] R₄는 하이드로젠(hydrogen), 시아노(cyano), 할로젠(halogen), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실(alkoxy), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 및 모르폴리닐(morpholinyl)로 이루어진 그룹으로 선택되고, R₃ 및 R₄는 동시에 하이드로젠이 아니며; 또는

[0020] R₃ 및 R₄는 함께 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소원자를 포함하는 C₃-C₅ 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성한다.

[0021] 화학식 I의 화합물의 특정 양태에서:

[0022] X는 -CH- 또는 질소이며;

[0023] Y는 탄소 또는 질소이고, 단 X 및 Y중 적어도 하나는 질소이며;

[0024] R₁은 페닐(phenyl) 또는 피리디닐(pyridinyl)이고, 상기 페닐 또는 피리디닐은 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되고, R₅는 C₁-C₈ 알킬, -CF₃, -CHF₂, 및 -(CH₂)_p-CF₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -S-CF₃이며;

[0025] R₂는 페닐(phenyl), 피리딜(pyridyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피리딘-1-옥사이드(pyridine-1-oxide), 1,2,3-티아디아졸릴(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,4-트리아졸릴(1,2,4-triazolyl), 및 1,3-벤조티아졸릴(1,3-benzothiazolyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 피리딘-1-옥사이드, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴 및 1,3-벤조티아졸릴은 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, 시아노, 옥소, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되고, 상기 R₅는 C₁-C₈ alkyl, -CF₃, 및 -CHF₂, -(CH₂)_q-OH로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -NR₆R₇이며, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, -C(=O)-R₈로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₈은 -NR₆R₇으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 알킬, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, -CF₃, 또는 -NR₆R₇이고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₀은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이며, 단 Y는 질소일 때 R₂는 페닐 또는 피리딜, R₈은 -NR₆R₇일 수 없으며;

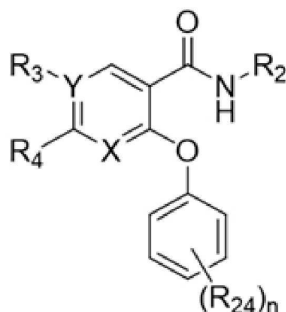
[0026] R₃는 Y가 탄소인 경우, 하이드로젠, 시아노, 할로젠, -CF₃, C₁-C₈ 알콕실, -O-CH(F)₂, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -N⁺(=O)-O⁻로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우 부존재하며;

[0027] R₄는 하이드로젠, 시아노, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, -CF₃, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R₃ 및 R₄는 동시에 하이드로젠이 아니며; 또는

[0028] R_3 및 R_4 는 함께 R_3 및 R_4 가 부착된 탄소원자를 포함하는 C_3 - C_5 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염이다.

[0029] 화학식 I의 화합물의 보다 특정한 양태에서, 상기 화합물은 하기의 구조를 갖는다.

[0030] <화학식 I'>



[0031]

[0032] 상기 식에서,

[0033] X는 -CH- 또는 질소이며;

[0034] Y는 탄소 또는 질소이며, 단 X 및 Y의 적어도 하나 이상은 질소이며;

[0035] R_2 는 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 모노-, 디- 및 트리할로- C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비-치환된 C_1 - C_8 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 할로겐, 헤테로아릴, 시아노, 아미노, 니트로, 아릴옥실, 아릴, C_1 - C_8 알콕실, 모노-, 디- 또는 트리할로알콕실, 아릴알콕실, 옥소, 알킬설폰, 알킬설폰, 알킬이미노설파노닐, 알킬설폰사이드, 설펜아미드, 모르폴리닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며;

[0036] R_3 는 Y가 탄소인 경우에, 하이드로겐, 시아노, 할로겐, C_1 - C_8 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로- C_1 - C_4 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로- C_1 - C_4 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C_1 - C_8 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, $-NO_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우에 부존재하며;

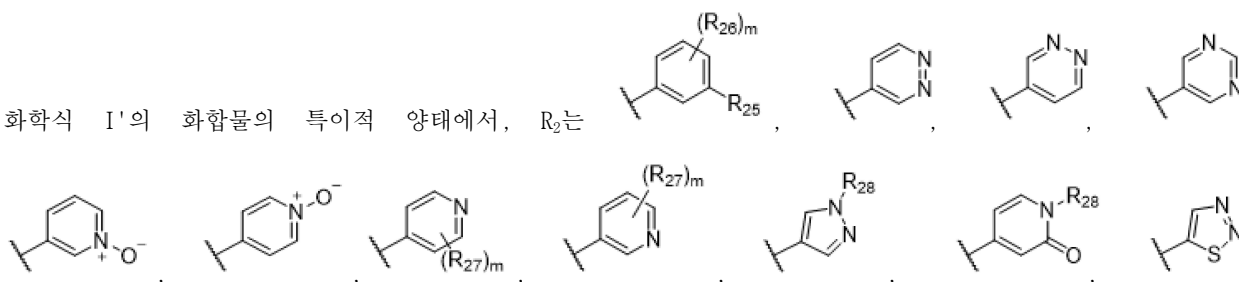
[0037] R_4 는 하이드로겐, 시아노, 할로겐, C_1 - C_8 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로- C_1 - C_4 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로- C_1 - C_4 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C_1 - C_8 알킬, 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R_3 및 R_4 는 동시에 하이드로겐이 아니며; 또는

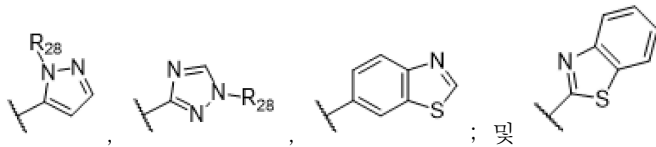
[0038] R_3 및 R_4 는 함께 R_3 및 R_4 가 부착된 탄소원자를 포함하는 C_3 - C_5 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성하며;

[0039] n은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이며;

[0040] 각 R_{24} 는 독립적으로 모노-, 디-, 및 트리할로- C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비-치환된 C_1 - C_8 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 할로겐, 헤테로아릴, 시아노, 아미노, 니트로, 아릴옥실, 아릴, C_1 - C_8 알콕실, 모노-, 디- 또는 트리할로 알콕실, 설파닐, 트리플루오로메틸설파닐, 및 아릴알콕실(arylalkoxyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0041] 화학식 I'의 화합물의 특이적 양태에서, R_2 는





;으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0042]

상기 식에서,

[0043]

m은 0, 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이며;

[0044]

R₂₅는 H, morpholinyl, oxazolyl, halogen, cyano, -(CH₂)_q-OH로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -C(=O)-R₈이고, 상기 R₈은 -NR₆R₇ 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁ 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, -CF₃, 또는 -NR₆R₇이며, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R₁₀은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이며, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이며, 단 Y가 질소이고 R₂가 페닐 또는 피리딘인 경우 R₈은 -NR₆R₇일 수 없으며;

[0045]

R₂₆은 할로젠 또는 시아노이며;

[0046]

각 R₂₇은 독립적으로, H, 할로젠, C₁-C₈ 알콕실, 시아노 및 -NR₆R₇로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0047]

각 R₂₈은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

[0048]

다른 양태에서, 현재 기재된 주제는 Nav1.8 나트륨 이온 채널을 조절하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 조절-유효량의 화학식 I의 화합물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0049]

다른 양태에서, 현재 기재된 주제는 Nav1.8을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 억제-유효량의 화학식 I의 화합물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0050]

또 다른 양태에서, 현재 기재된 주제는 증가된 Nav1.8 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 개체에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0051]

특정 양태에서, 증가된 Nav1.8 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애는 통증, 호흡기 질환, 신경성 장애, 및 정신 질환 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0052]

현재 기재된 주제에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 다루어지는, 상기 언급한 현재 기재된 주제의 특정 측면은 하기에 가장 잘 설명된 바와 같이 첨부된 실시예와 관련하여 설명이 진행됨에 따라 명백해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0053]

현재 기재된 주제는 이제 하기에서 보다 완전하게 설명될 것이다. 현재 기재된 주제는 여러 가지 상이한 형태로 구체화될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시양태에 한정되는 것으로 해석되어서는 안되며; 오히려, 이러한 실시양태는 본원 기재가 적용 가능한 법적 요건을 만족하도록 제공된다. 실제로, 본 명세서에 기재된 현재 기재된 주제의 많은 수정 및 다른 실시양태는 현재 기재된 주제가 전술한 설명에서 제시된 교시의 이점을 갖는 것과 관련된 기술 분야의 숙련자에게 생각날 것이다. 따라서, 현재 기재된 주제는 기재된 특정 실시양태에 제한되지 않으며, 수정 및 다른 실시양태가 첨부된 청구 범위 내에 포함되도록 의도된다는 것을 이해해야 한다.

[0054]

I. Nav1.8을 억제하기 위한 피리딘 카르복스아미드(PYRIDINE CARBOXAMIDE) 화합물

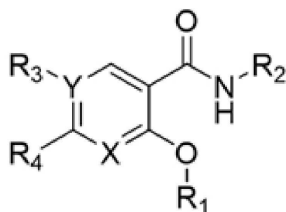
[0055]

현재 기재된 주제는 Nav1.8 활성 또는 발현 증가와 관련된 상태, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 나트륨 채널 억제제 및 이들의 용도를 제공한다.

[0056]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 주제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염을 제공한다:

[0057] <화학식 I>



[0058]

[0059] 상기 식에서,

[0060] X는 -CH- 또는 질소이며;

[0061] Y는 탄소 또는 질소이며, X 및 Y중 적어도 하나 이상은 질소이며;

[0062] R₁은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 상기 아릴 또는 헤테로 아릴은 비-치환되거나 모노(mono)-, 디(di)-, 및 트리 할로-C₁-C₄ 알킬(trihalo-C₁-C₄ alkyl), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬(cycloalkyl), 할 로젠(halogen), 헤테로아릴(heteroaryl), 시아노(cyano), 아미노(amino), 니트로(nitro), 아릴옥실(aryloxy), 아릴(aryl), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디- 또는 트리할로알콕실(trihaloalkoxy), 설파닐(sulfanyl), 트 리플루오로메틸설파닐(trifluoromethylsulfanyl) 및 아릴알콕실(arylalkoxy)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되며;

[0063] R₂는 아릴(aryl), 헤테로아릴(heteroaryl), 및 헤테로사이클(heterocycle)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬(alkyl), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬(alkyl), C₃-C₁₀ 사이클로알킬(cycloalkyl), 할로젠(halogen), 헤테로아릴(heteroaryl), 시아노 (cyano), 아미노(amino), 니트로(nitro), 아릴옥실(aryloxy), 아릴(aryl), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디- , 또는 트리할로알콕실(trihaloalkoxy), 아릴알콕실(arylalkoxy), 옥소(oxo), 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 알킬이미노설파노닐(alkyliminosulfanonyl), 알킬설폭사이드(alkylsulfoxide), 설푼아미드(sulfonamide), 모르폴리닐(morpholinyl), 및 옥사졸릴(oxazolyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하 나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며;

[0064] R₃는 Y가 탄소일 때, 수소(hydrogen), 시아노(cyano), 할로젠(halogen), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬(alkyl), 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실(alkoxy), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬 (alkyl), C₃-C₈ 사이클로알킬(cycloalkyl), -NO₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소일 때 부존재하며;

[0065] R₄는 수소(hydrogen), 시아노(cyano), 할로젠(halogen), C₁-C₈ 알콕실(alkoxy), 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실(alkoxy), 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 및 모르폴리닐 (morpholinyl)로 이루어진 그룹으로 선택되고, R₃ 및 R₄는 동시에 수소는 아니며; 또는

[0066] R₃ 및 R₄는 함께 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소원자를 포함하는 C₃-C₅ 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 상기 화학식 I의 화합물은

[0068] X는 -CH- 또는 질소이며;

[0069] Y는 탄소 또는 질소이고, 단 X 및 Y중 적어도 하나 이상은 질소이며;

[0070] R₁은 페닐(phenyl) 또는 피리디닐(pyridinyl)이고, 상기 페닐 또는 피리디닐은 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되고, R₅는 C₁-C₈ 알킬, -CF₃, -CHF₂, 및 -(CH₂)_p-CF₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -S-CF₃이며;

[0071] R₂는 페닐(phenyl), 피리디닐(pyridyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피라졸릴

(pyrazolyl), 피리딘-1-옥사이드(pyridine-1-oxide), 1,2,3-티아디아졸릴(1,2,3-thiadiazolyl), 1,2,4-트리아졸릴(1,2,4-triazolyl), 및 1,3-벤조티아졸릴(1,3-benzothiazolyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 피리딘-1-옥사이드, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴 및 1,3-벤조티아졸릴은 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 알로겐, 시아노, 옥소, -O-R₅로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되고, 상기 R₅는 C₁-C₈ alkyl, -CF₃, 및 -CHF₂, -(CH₂)_q-OH로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, -NR₆R₇이며, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, -C(=O)-R₈로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₈은 -NR₆R₇으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 알킬, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, -CF₃, 또는 -NR₆R₇이고, 상기 R₆ 및 R₇은 H 및 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₀은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이며, 단 Y는 질소일 때 R₂는 페닐 또는 피리딜, R₈은 -NR₆R₇일 수 없으며;

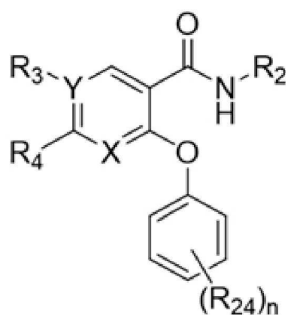
[0072] R₃는 Y가 탄소인 경우, 수소, 시아노, 할로겐, -CF₃, C₁-C₈ 알콕실, -O-CH(F)₂, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -N⁺(=O)-O⁻로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우 부존재이며;

[0073] R₄는 수소, 시아노, 할로겐, C₁-C₈ 알콕실, -CF₃, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R₃ 및 R₄는 동시에 수소가 아니며; 또는

[0074] R₃ 및 R₄는 함께 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소원자를 포함하는 C₃-C₅ 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염이다.

[0075] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, 하기의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염이다:

[0076] <화학식 I'>



[0077]

[0078] 상기 식에서,

[0079] X는 -CH- 또는 질소이며;

[0080] Y는 탄소 또는 질소이며, 단 X 및 Y의 적어도 하나는 질소이며;

[0081] R₂는 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 할로겐, 헤테로아릴, 시아노, 아미노, 니트로, 아릴옥실, 아릴, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 또는 트리할로알콕실, 아릴알콕실, 옥소, 알킬설폰닐, 알킬설폰, 알킬이미노설폰, 알킬설폰사이드, 설폰아미드, 모르폴리닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 비-치환되거나 치환되며;

[0082] R₃는 Y가 탄소인 경우에, 수소, 시아노, 할로겐, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, -NO₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Y가 질소인 경우에 부존재하며;

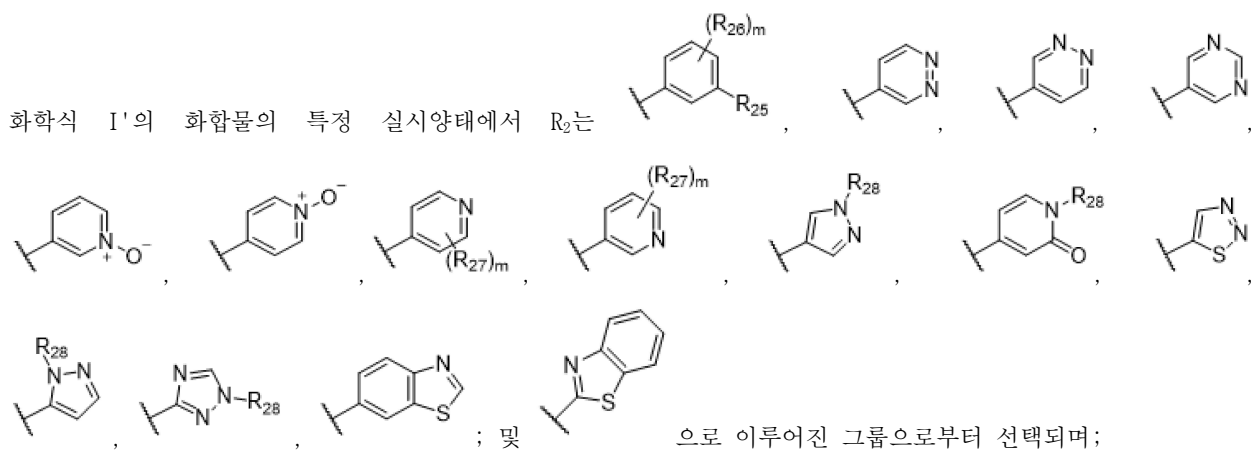
[0083] R₄는 수소, 시아노, 할로겐, C₁-C₈ 알콕실, 모노-, 디- 및 트리할로-C₁-C₄ 알킬, 모노-, 디-, 및 트리할로-C₁-C₄ 알콕실, 치환 또는 비-치환된 C₁-C₈ 알킬, 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R₃ 및 R₄는 동

시에 수소가 아니며; 또는

[0084] R_3 및 R_4 는 함께 R_3 및 R_4 가 부착된 탄소원자를 포함하는 C_3 - C_5 탄소고리화합물(carbocyclic ring)을 형성하며;

[0085] n 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이며;

[0086] 각 R_{24} 는 독립적으로 모노-, 디-, 및 트리할로- C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비-치환된 C_1 - C_8 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 할로젠, 헤테로아릴, 시아노, 아미노, 니트로, 아릴옥실, 아릴, C_1 - C_8 알콕실, 모노-, 디- 또는 트리할로 알콕실, 설파닐, 트리플루오로메틸설파닐, 및 아릴알콕실(arylalkoxyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0087] 화학식 I'의 화합물의 특정 실시양태에서 R_2 는 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0088] 상기 식에서,

[0089] m 은 0, 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이며;

[0090] R_{25} 는 H, 모르폴리닐(morpholinyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 할로젠(halogen), 시아노(cyano), $-(CH_2)_q-OH$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, $-C(=O)-R_6$ 이고, 상기 R_8 은 $-NR_6R_7$ 및 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1 - C_4 알킬, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1 - C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 $-NR_6R_7$ 이며, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며, R_{11} 은 C_1 - C_4 알킬이며, 단 Y가 질소이고 R_2 가 페닐 또는 피리딜인 경우 R_8 은 $-NR_6R_7$ 일 수 없으며;

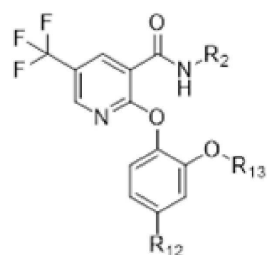
[0091] R_{26} 은 할로젠 또는 시아노이며;

[0092] 각 R_{27} 은 독립적으로, H, 할로젠, C_1 - C_8 알콕실, 시아노 및 $-NR_6R_7$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0093] 각 R_{28} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 I-F의 화합물이다:

[0095] <화학식 I-F>



[0096]

[0097] 상기 식에서,

[0098] R_2 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 시아노, 헤테로사이클로알킬, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 선택적으로 치환되고, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이며;

[0099] R_{12} 는 할로겐이고; 및

[0100] R_{13} 은 C_1-C_4 알킬이다.

[0101] 화학식 I-F의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 페닐(phenyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 피리딜(pyridyl), 피리딜 N-옥사이드(pyridyl N-oxide) 및 피리미디닐(pyrimidinyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 시아노, 헤테로사이클로알킬, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 로 이루어진 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0102] R_{10} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이며;

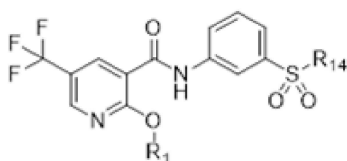
[0103] R_{12} 는 플루오린(fluorine)이며; 및

[0104] R_{13} 은 메틸(methyl)이다.

[0105] 화학식 I-F의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 R_2 는 1,3-벤조티아졸-6-일(1,3-benzothiazol-6-yl), 3-모르폴리노페닐(3-morpholinophenyl), 3-시아노페닐(3-cyanophenyl), 4-시아노페닐(4-cyanophenyl), 3-피리딜(3-pyridyl), 4-피리딜(4-pyridyl), 6-시아노-3-피리딜(6-cyano-3-pyridyl), 3-메틸설퍼닐페닐(3-methylsulfinylphenyl), 3-옥사졸-5-일페닐(3-oxazol-5-ylphenyl), 3-메틸설퍼모일페닐(3-dimethylsulfamoylphenyl), 1,3-벤조티아졸-2-일(1,3-benzothiazol-2-yl), 피리미딘-4-일(pyrimidin-4-yl), (트리플루오로설포닐)페닐((trifluorosulfonyl)phenyl), 3-(메틸설포니미도일)페닐(3-(methylsulfonimidoyl)phenyl), 2-메톡시-4-피리딜(2-methoxy-4-pyridyl), 3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 2-메틸-4-피리딜(2-methyl-4-pyridyl), 6-메틸-3-피리딜(6-methyl-3-pyridyl), 피리다진-4-일(pyridazine-4-yl), 및 디메틸(옥소)- λ^6 -설퍼닐리딘아미노]페닐(dimethyl(oxo)- λ^6 -sulfanylidene]amino]phenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0106] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-G의 화합물이다:

[0107] <화학식 I-G>



[0108]

[0109] 상기 식에서,

[0110] R_1 은 하나 이상의 C_1-C_8 알킬, 할로젠, 및 C_1-C_8 알콕실로 치환된 페닐이고, 상기 C_1-C_8 알콕실은 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환되며;

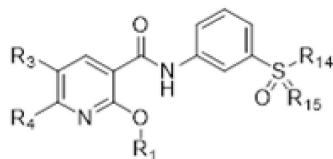
[0111] R_{14} 는 C_1-C_4 알킬이다.

[0112] 화학식 I-G의 화합물의 일부 실시양태에서, R_1 은 2,4-디클로로페닐(2,4-dichlorophenyl), 2,4-디메틸페닐(2,4-dimethylphenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 2-프로필페닐(2-propylphenyl), 2-메톡시-4-메틸페닐(2-methoxy-4-methylphenyl), 2-메톡시-4-클로로페닐(2-methoxy-4-chlorophenyl), 2-이소프로폭시페닐(2-isopropoxyphenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 3,4-디플루오로페닐(3,4-

difluorophenyl), 및 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0113] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I-H-i의 화합물이다:

[0114] <화학식 I-H-i>



[0115]

[0116] 상기 식에서,

[0117] R1은 페닐, 피리딜, 및 1,3-벤조티아졸-4일(1,3-benzothiazol-4yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐 및 피리딜은 하나 이상의 할로젠, C1-C8 알킬, -OR5로 비-치환되거나 치환될 수 있고, 상기 R5는 C1-C8 알킬, -CF3, -CHF2, 및 -(CH2)p-CF3로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, -S-CF3, -NR6R7, 이고, 상기 R6 및 R7은 H 및 C1-C4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0118] R3 및 R4는 H 또는 -CF3이며, 단 R3가 H이며, R4는 -CF3이고, R4가 H이면, R3는 -CF3이며;

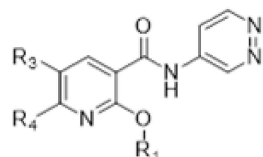
[0119] R14는 C1-C4 알킬이며; 및

[0120] R15는 O 또는 NR10이고, 상기 R10은 H 또는 C1-C4 알킬이다.

[0121] 화학식 I-H-i의 화합물의 일부 실시양태에서, R1은 페닐, 4-플루오로페닐(4-fluorophenyl), 4-플루오로-2-메톡시페닐(4-fluoro-2-methoxyphenyl), 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl), 2-메틸-4-트리플루오로메톡시페닐(2-methyl-4-trifluoromethoxyphenyl), 4-트리플루오로메톡시페닐(4-trifluoromethoxyphenyl), 디플루오로메톡시페닐(difluoromethoxyphenyl), 3-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐(3-fluoro-4-trifluoromethoxyphenyl), 3-플루오로페닐(3-fluorophenyl), 2,5-디플루오로페닐(2,5-difluorophenyl), 4-메틸페닐(4-methylphenyl), 3-클로로-5-플루오로페닐(3-chloro-5-fluorophenyl), 2-이소프로필페닐(2-isopropylphenyl), 3,4-디플루오로페닐(3,4-difluorophenyl), 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl), 3,5-디플루오로페닐(3,5-difluorophenyl), 4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl), 4-(트리플루오로메틸설파닐)페닐(4-(trifluoromethylsulfanyl)phenyl), 2-디메틸아미노페닐(2-dimethylaminophenyl), 2-트리플루오로메틸페닐(2-trifluoromethylphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 3,4,5-트리플루오로페닐(3,4,5-trifluorophenyl), 3,5-디클로로페닐(3,5-dichlorophenyl), 6-트리플루오로메틸-3-피리딜(6-trifluoromethyl-3-pyridyl), 1,3-벤조티아졸-4-일(1,3-benzothiazol-4-yl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 및 2-클로로페닐(2-chlorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0122] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I-H-ii의 화합물이다:

[0123] <화학식 I-H-ii>



[0124]

[0125] 상기 식에서,

[0126] R1은 페닐, 피리딜, 및 1,3-벤조티아졸-4일(1,3-benzothiazol-4yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐 및 피리딜은 하나 이상의 할로젠, C1-C8 알킬, -OR5로 비-치환되거나 치환될 수 있고, 상기 R5는 C1-C8 알킬,

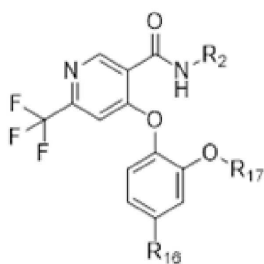
$-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CF}_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0127] R_3 및 R_4 는 H 또는 $-\text{CF}_3$ 이며, 단 R_3 가 H이며, R_4 는 $-\text{CF}_3$ 이고, R_4 가 H이면, R_3 는 $-\text{CF}_3$ 이다.

[0128] 화학식 I-H-ii의 화합물의 일부 실시양태에서, R_1 은 2,4-디클로로페닐(2,4-dichlorophenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 및 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0129] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-I의 화합물이다:

[0130] <화학식 I-I>



[0131]

[0132] 상기 식에서,

[0133] R_2 는 페닐, 피리다지닐, 및 피리질로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 페닐은 하나 이상의 할로젠, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_9$, 및 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_{10})-\text{R}_{11}$ 로 치환될 수 있고, 상기 R_9 는 C_1-C_4 알킬, CF_3 , $-\text{CHF}_2$, 또는 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이며;

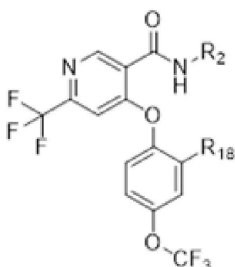
[0134] R_{16} 은 할로젠이며; 및

[0135] R_{17} 은 C_1-C_4 알킬이다.

[0136] 화학식 I-I의 화합물의 일부 실시양태에서, R_2 는 3-메틸설포닐페닐(3-methylsulfinylphenyl), 2-플루오로-5-메틸설포닐페닐(2-fluoro-5-methylsulfonylphenyl), 3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 피리다지닐 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0137] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-J의 화합물이다:

[0138] <화학식 I-J>



[0139]

[0140] 상기 식에서,

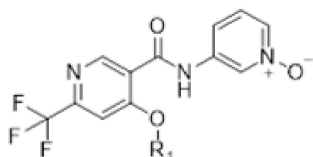
[0141] R_2 는 페닐 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 페닐은 하나 이상의 할로젠, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ 로 치환되고, 상기 R_8 은 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이며;

[0142] R₁₈은 할로겐이다.

[0143] 화학식 I-J의 화합물의 일부 실시양태에서, R₂는 3-메틸설포닐페닐(3-methylsulfonylphenyl), 3-메틸설피닐페닐(3-methylsulfinylphenyl), 3-(디메틸설파모일)페닐(3-(dimethylsulfamoyl)phenyl), 2-플루오로-5-메틸설포닐페닐(2-fluoro-5-methylsulfonylphenyl), 3-메틸설포니미도일)페닐(3-(methylsulfonimidoyl)phenyl), 3-카르바모일페닐(3-carbamoylphenyl), 3(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 3-피리딜(3-pyridyl), 및 4-피리딜(4-pyridyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0144] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I-K의 화합물이다:

[0145] <화학식 I-K>



[0146]

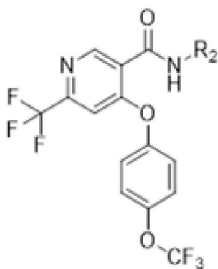
[0147] 상기 식에서,

[0148] R₁은 하나 이상의 할로겐, C₁-C₈ 알킬, -OR₅로 치환된 페닐이고, 상기 R₅는 C₁-C₈ 알킬, -CF₃, -CHF₂, 및 -(CH₂)_p-CF₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 정수이다.

[0149] 화학식 (I-K)의 화합물의 일부 실시양태에서, R₁은 4-플루오로-2-메톡시페닐(4-fluoro-2-methoxyphenyl), 4-플루오로-2-메틸페닐(4-fluoro-2-methylphenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 4-4-트리플루오로메톡시페닐(4-4-trifluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl), 및 3,4-디플루오로페닐(3,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0150] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-L의 화합물이다:

[0151] <화학식 I-L>



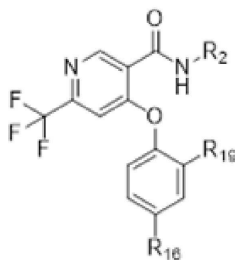
[0152]

[0153] 상기 식에서,

[0154] R₂는 페닐, 피리딜 및 피리다진-4-일(pyridazin-4-yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 페닐은 -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, 및 -N=S(=O)-(R₁₁)₂로 치환되고, 상기 각 R₉는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 또는 -NR₆R₇, 이고, 상기 R₆ 및 R₇는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고, R₁₁은 C₁-C₄ 알킬이다.

[0155] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-M-i의 화합물이다:

[0156] <화학식 I-M-i>



[0157]

[0158] 상기 식에서,

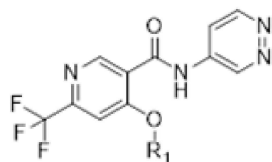
[0159] R₂는 3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl) 또는 피리디진-4-일(pyridizin-4-yl)이며;

[0160] R₁₈은 할로젠이며;

[0161] R₁₉는 C₁-C₄ 알킬이다.

[0162] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-M-ii의 화합물이다:

[0163] <화학식 I-M-ii>

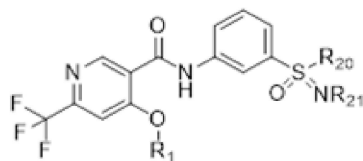


[0164]

[0165] 상기 식에서, R₁은 4-트리플루오로메톡시페닐(4-trifluoromethoxyphenyl), 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2-클로로-4-트리플루오로메톡시페닐(2-chloro-4-trifluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 및 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0166] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-M-iii의 화합물이다:

[0167] <화학식 I-M-iii>



[0168]

[0169] 상기 식에서,

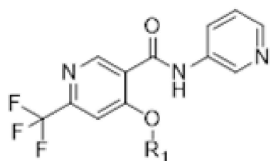
[0170] R₁은 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 및 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0171] R₂₀은 C₁-C₄ 알킬이며;

[0172] R₂₁은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

[0173] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-M-iv의 화합물이다:

[0174] <화학식 I-M-iv>

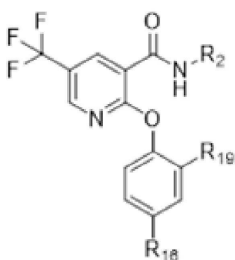


[0175]

[0176] 상기 식에서, R_1 은 4-디플루오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 4-트리플루오로메톡시페닐(4-trifluoromethoxyphenyl), 2-클로로-4-트리플루오로메톡시페닐(2-chloro-4-trifluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 및 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0177] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-N의 화합물이다:

[0178] <화학식 I-N>



[0179]

[0180] 상기 식에서,

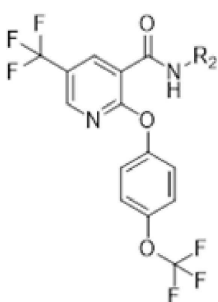
[0181] R_2 는 3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐(3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl), 3-(메틸설포니미도일)페닐(3-(methylsulfonimidoyl)phenyl), 및 피리다진-4-일(pyridazine-4-yl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0182] R_{16} 은 할로겐이며;

[0183] R_{19} 는 C_1 - C_4 알킬이다.

[0184] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-O의 화합물이다:

[0185] <화학식 I-O>

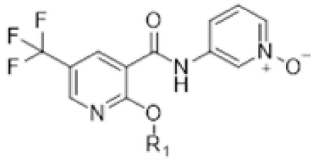


[0186]

[0187] 상기 식에서 R_2 는 페닐, 피리딜 및 피리다진-4-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 페닐은 $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 으로 치환되며, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 는 각각 H이고, R_{10} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며, R_{11} 은 C_1 - C_4 알킬이다.

[0188] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-P의 화합물이다:

[0189] <화학식 I-P>

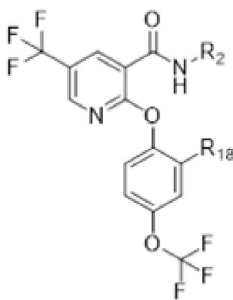


[0190]

[0191] 상기 식에서, R_1 은 4-플루오로-2-메틸페닐(4-fluoro-2-methylphenyl), 4-플루오로-2-메톡시페닐(4-fluoro-2-methoxyphenyl), 2,4-디플루오로페닐(2,4-difluorophenyl), 4-디플로오로메톡시페닐(4-difluoromethoxyphenyl), 2,4-디메톡시페닐(2,4-dimethoxyphenyl), 2-클로로-4-메톡시페닐(2-chloro-4-methoxyphenyl), 3,4-디플루오로페닐(3,4-difluorophenyl), 및 2-클로로-4-플루오로페닐(2-chloro-4-fluorophenyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0192] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-Q의 화합물이다:

[0193] <화학식 I-Q>



[0194]

[0195] 상기 식에서,

[0196] R_2 는 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 및 1,2,4-트리아졸릴;

[0197] 상기에서:

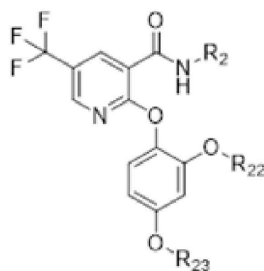
[0198] 페닐은 비-치환 또는 치환된 C_1-C_8 알킬, 할로젠, 시아노, 옥소, $-O-R_5$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되고, 상기 R_5 는 C_1-C_8 알킬, $-CF_3$, 및 $-CHF_2$, $-(CH_2)_q-OH$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 q 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이고, $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, $-C(=O)-R_8$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R_8 은 $-NR_6R_7$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 알킬, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, 및 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 각 R_9 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 $-NR_6R_7$ 이고, 상기 R_6 및 R_7 은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{10} 은 H 및 C_1-C_4 알킬이고, R_{11} 은 C_1-C_4 알킬이며;

[0199] 피리딜은 C_1-C_8 알킬, 옥소, C_1-C_8 알콕실, 및 할로젠으로 비-치환 또는 치환되며;

[0200] R_{18} 은 할로젠이다.

[0201] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-R의 화합물이다:

[0202] <화학식 I-R>



[0203]

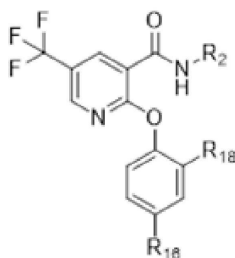
[0204] 상기 식에서,

[0205] R₂는 3-(메틸설포니미도일)페닐 및 피리다진-4-일이며;

[0206] R₂₂ 및 R₂₃은 각각 C₁-C₄ 알킬이다.

[0207] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-S의 화합물이다:

[0208] <화학식 I-S>



[0209]

[0210] 상기 식에서,

[0211] R₂는 3-(메틸설포니미도일)페닐 및 피리다진-4-일이며;

[0212] R₁₆ 및 R₁₈은 각각 할로겐이다.

[0213] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다;

[0214] 6-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (6-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (중간체 3);

[0215] N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (1);

[0216] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-모르폴리노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-morpholinophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (2);

[0217] N-(3-시아노페닐)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-cyanophenyl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (3);

[0218] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (4);

[0219] N-(4-시아노페닐)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(4-cyanophenyl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (5);

[0220] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (6);

[0221] N-(6-시아노-3-피리딜)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(6-cyano-3-pyridyl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (7);

- [0222] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설퍼닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfinylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (8);
- [0223] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-옥사졸-5-일페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-oxazol-5-ylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (9);
- [0224] N-[3-(디메틸설퍼닐)페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(dimethylsulfonyl)phenyl]-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (10);
- [0225] N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (11);
- [0226] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리미딘-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-pyrimidin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (12);
- [0227] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)-N-[3-(트리플루오로메틸설퍼닐)페닐]피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)-N-[3-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl]pyridine-3-carboxamide) (13);
- [0228] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-[3-(메틸설퍼니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (14);
- [0229] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(2-methoxy-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (15);
- [0230] N-[3-(N,S-디메틸설퍼니미도일)페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (16);
- [0231] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-메틸-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(2-methyl-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (17);
- [0232] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(6-메틸-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(6-methyl-3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (18);
- [0233] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (19);
- [0234] N-[3-[[디메틸(옥소)- λ^6 -설퍼닐리덴]아미노]페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-[[dimethyl(oxo)- λ^6 -sulfonylidene]amino]phenyl]-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (20);
- [0235] 2-(2,4-디클로로페녹시)-N-(3-메틸설퍼닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dichlorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (21);
- [0236] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-모르폴리노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-morpholinophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (22);
- [0237] 2-(2-클로로-4-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설퍼닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (23);
- [0238] N-(3-메틸설퍼닐페닐)-2-(2-프로필페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-(2-propylphenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (24);
- [0239] 2-(2-메톡시-4-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설퍼닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-methoxy-4-methyl-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (25);

- [0240] 2-(4-클로로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (26);
- [0241] 2-(2-이소프로폭시페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(2-isopropoxyphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (27);
- [0242] 2-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(4-(difluoromethoxy)phenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (28);
- [0243] 2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (29);
- [0244] 2-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (30);
- [0245] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(3,4-difluorophenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (31);
- [0246] 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide) (32);
- [0247] 2-(2,6-디메틸페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(2,6-dimethylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (33);
- [0248] 2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(4-fluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (34);
- [0249] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (35);
- [0250] 2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(2-chloro-4-fluoro-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (36);
- [0251] N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (37);
- [0252] N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (38);
- [0253] 2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (39);
- [0254] 2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-[3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (40);
- [0255] N-(3-메틸설포닐페닐)-2-페녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-phenoxy-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (41);
- [0256] 2-(3-플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(3-fluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (42);
- [0257] 2-(2,5-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(2,5-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (43);
- [0258] 2-(4-메틸페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(4-methylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (44);
- [0259] 2-(3-클로로-5-플루오로-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(3-chloro-5-fluoro-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (45);

- [0260] 2-(2-이소프로필페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-isopropylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (46);
- [0261] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3,4-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (47);
- [0262] 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (48);
- [0263] 2-(3,5-디플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3,5-difluorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (49);
- [0264] N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (50);
- [0265] N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-[4-(트리플루오로메틸설파닐)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyl)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (51);
- [0266] 2-[2-(디메틸아미노)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-(dimethylamino)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (52);
- [0267] N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-[2-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (53);
- [0268] 2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (54);
- [0269] N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-(3,4,5-트리플루오로페녹시)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-(3,4,5-trifluorophenoxy)pyridine-3-carboxamide) (55);
- [0270] 2-(3,5-디클로로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(3,5-dichlorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (56);
- [0271] N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]oxy]pyridine-3-carboxamide) (57);
- [0272] 2-(1,3-벤조티아졸-4-일옥시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(1,3-benzothiazol-4-yl-oxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (58);
- [0273] 2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (59);
- [0274] 2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-fluoro-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (60);
- [0275] 2-(2-클로로-4-메톡시-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-methoxy-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (61);
- [0276] 2-(2-클로로페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chlorophenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (62);
- [0277] 2-(2,4-디클로로페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dichlorophenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (63);
- [0278] 2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[4-

(difluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (64);

- [0279] 2-(2-클로로-4-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-methoxy-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (65);
- [0280] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (66);
- [0281] 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (67);
- [0282] 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfinylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (68);
- [0283] 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(2-fluoro-5-methylsulfonyl-phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (69);
- [0284] N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (70);
- [0285] 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (71);
- [0286] 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(4-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(4-pyridyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (72);
- [0287] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (73);
- [0288] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (74);
- [0289] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfinylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (75);
- [0290] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸설포아미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(dimethylsulfamoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (76);
- [0291] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-fluoro-5-methylsulfonyl-phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (77);
- [0292] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-pyridyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (78);
- [0293] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(4-pyridyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (79);
- [0294] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (80);
- [0295] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-6-

(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (82);

- [0296] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (83);
- [0297] 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (84);
- [0298] 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (85);
- [0299] 4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (86);
- [0300] N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (87);
- [0301] 4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (88);
- [0302] 4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (89);
- [0303] 3-(4-(3,4-디플루오로페녹시)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(4-(3,4-difluorophenoxy)-6-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (90);
- [0304] (N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (91);
- [0305] N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (92);
- [0306] 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (93);
- [0307] N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (94);
- [0308] 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (95);
- [0309] N-피리다진-4-일-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-pyridazin-4-yl-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (96);
- [0310] 4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (97);
- [0311] 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (98);
- [0312] 4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-

dimethoxyphenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (99);

- [0313] 4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-pyridazin-4-yl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (100);
- [0314] 4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-[4-(difluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (101);
- [0315] 4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (102);
- [0316] 4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (103);
- [0317] 4-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(4-(difluoromethoxy)phenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (104);
- [0318] N-(피리딘-3-일)-4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (N-(pyridin-3-yl)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (105);
- [0319] 4-(2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (106);
- [0320] 4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (107);
- [0321] 4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (4-(2,4-difluorophenoxy)-N-(pyridin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (108);
- [0322] 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(2-methoxy-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (109);
- [0323] 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (110);
- [0324] 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-bromo-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (111);
- [0325] 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-cyclopropyl-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (112);
- [0326] 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (113);
- [0327] N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (114);
- [0328] 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (115);
- [0329] 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (116);
- [0330] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (117);
- [0331] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-

methoxy-phenoxy)-5,6-dimethyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (118);

[0332] 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (119);

[0333] 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-3-carboxamide) (120);

[0334] N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (121);

[0335] N-(3-설파모일페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-sulfamoylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (122);

[0336] N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메톡실)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (123);

[0337] N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(N,S-dimethylsulfonylimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (124);

[0338] N-(3-에틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-ethylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (125);

[0339] N-(3-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-pyridyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (126);

[0340] N-(4-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(4-pyridyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (127);

[0341] N-피리다진-4-일-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-pyridazin-4-yl-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (128);

[0342] N-[3-[[디메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴]아미노]페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-[[dimethyl(oxo)-λ⁶-sulfanylidene]amino]phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (129);

[0343] N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) 거울상 이성질체(enantiomer) A (130);

[0344] N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide), 거울상 이성질체 B (131);

[0345] N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (132);

[0346] 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (133);

[0347] 2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide (134);

[0348] 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-

(2,4-difluorophenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (135);

- [0349] 3-(2-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(4-(difluoromethoxy)phenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (136);
- [0350] 3-(2-(2,4-디메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코티아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (137);
- [0351] 3-(2-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)티코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (138);
- [0352] 3-(2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드 (3-(2-(3,4-difluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)pyridine 1-oxide) (139);
- [0353] 2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2-chloro-4-fluoro-phenoxy)-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (140);
- [0354] N-(1-옥시도피리딘-1-이움-4-일)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1-oxidopyridin-1-ium-4-yl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (141);
- [0355] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (142);
- [0356] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-에틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-ethylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (143);
- [0357] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (144);
- [0358] 4-피리딜 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (4-pyridyl 2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (145);
- [0359] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-시아노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (146);
- [0360] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (147);
- [0361] N-(3-카르바모일페닐)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-carbamoylphenyl)-2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (148);
- [0362] N-(3-아세틸페닐)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-acetylphenyl)-2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (149);
- [0363] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸-2-옥소-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-methyl-2-oxo-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (150);
- [0364] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸카르바모일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(dimethylcarbamoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (151);

- [0365] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(4-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (152);
- [0366] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(4-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (153);
- [0367] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸설포닐)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(dimethylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (154);
- [0368] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3,4-difluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (155);
- [0369] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(6-메톡시-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (156);
- [0370] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리미딘-5-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-pyrimidin-5-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (157);
- [0371] N-(2-클로로-4-피리딜)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(2-chloro-4-pyridyl)-2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (158);
- [0372] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(6-플루오로-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(6-fluoro-3-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (159);
- [0373] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(하이드록시메틸)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (160);
- [0374] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (161);
- [0375] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-fluoro-5-methylsulfonyl-phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (162);
- [0376] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (163);
- [0377] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methyl-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (164);
- [0378] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-플루오로-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-fluoro-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (165);
- [0379] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(티아디아졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(thiadiazol-5-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-

carboxamide) (166);

- [0380] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸피라졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methylpyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (167);
- [0381] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-5-메틸설포닐-페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methyl-5-methylsulfonyl-phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (168);
- [0382] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (169);
- [0383] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (170);
- [0384] 2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (171);
- [0385] 2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (172);
- [0386] 2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (173);
- [0387] 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3(methylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (174);
- [0388] 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (175);
- [0389] 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(2,4-difluorophenoxy)-N-pyridazin-4-yl-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (176);
- [0390] 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-cyano-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (177);
- [0391] 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methoxy-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (178);
- [0392] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-(difluoromethoxy)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (179);
- [0393] N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (180); 및
- [0394] 5-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (5-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide) (181).
- [0395] B. 증가된 NAV1.8 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법
- [0396] 일부 실시양태에서, 현재 기재된 주제는 Nav1.8 나트륨 이온 채널을 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 조절-유효량의 화학식 I의 화합물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0397] 다른 실시양태에서, 현재 기재된 주제는 Nav1.8을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 억제-유효량의 화학식 I의 화합물을 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0398] 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어 “억제하다(inhibit)” 및 이의 문법적 유도는 현재 기재된 화합물, 예를 들어, 현재 기재된 화학식 I의 화합물이 개체에서 Nav1.8의 활성 또는 발현을 차단, 부분적으로 차단, 방해, 감소 또는 축소시키는 능력을 의미한다. 따라서, 당업자는 상기 용어 “억제(inhibit)”가 채널 기능의 완전 및/또는 부분적 감소, 예를 들어 적어도 10% 이상의 감소, 일부 실시양태에서, 적어도 20% 이상, 적어도 30% 이상, 적어도 50% 이상, 적어도 75% 이상, 적어도 95% 이상, 적어도 98% 이상 및 최대 100% 감소를 포함한다는 것을 인식할 것이다
- [0399] 특정 실시양태에서, 현재 기재된 주제는 증가된 $\text{Na}_v1.8$ 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 보다 특정한 실시양태에서, 증가된 $\text{Na}_v1.8$ 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애는 통증, 특히 염증성, 내장 및 신경 병성 통증, 신경 학적 장애, 특히 다발성 경화증, 자폐증, 특히 피트 홉킨스 증후군, 정신 질환 및 이들의 조합이 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 방법은 치료학 적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0400] 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 상태는 신경병성 통증(neuropathic pain), 염증성 통증(inflammatory pain), 내장 통증(visceral pain), 암 통증(cancer pain), 화학요법 통증(chemotherapy pain), 트라우마 통증(trauma pain), 수술 통증(surgical pain), 수술 후 통증(post-surgical pain), 출산 통증(childbirth pain), 분만통증(labor pain), 신경인성 방광(neurogenic bladder), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 만성 통증(chronic pain), 지속적인 통증(persistent pain), 말초 매개 통증(peripherally mediated pain), 중추 매개 통증(centrally mediated pain), 만성 두통(chronic headache), 편두통(migraine headache), 부비동 두통(sinus headache), 긴장성 두통(tension headache), 환상지통(phantom limb pain), 치통(dental pain), 말초 신경 손상(peripheral nerve injury) 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0401] 다른 실시양태에서, 상기 장애 및 상태는 HIV와 관련된 통증, HIV-치료 유도된 신경병증(HIV-treatment induced neuropathy), 3차 신경통(trigeminal neuralgia), 포진-후 신경통(post-herpetic neuralgia), 유디니아(eudynia), 열 민감성(heat sensitivity), 토사르코이드증(tosarcoidosis), 과민성 대장증후군(irritable bowel syndrome), 크론 병(Crohn's disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS), 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 관절염(arthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 발작성 긴장이상(paroxysmal dystonia), 근무력증(myasthenia syndromes), 근육긴장증(myotonia), 악성 고열증(malignant hyperthermia), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 알도스테론 관련 질환(pseudoaldosteronism), 횡문근융해증(rhabdomyolysis), 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism), 양극성 우울증(bipolar depression), 불안장애(anxiety), 조현병(schizophrenia), 나트륨 채널 독성 관련된 질병(sodium channel toxin related illnesses), 가족성 적혈구통증(familial erythromelalgia), 원발성 적혈구통(primary erythromelalgia), 가족성 직장 통증(familial rectal pain), 암(cancer), 간질(epilepsy), 부분 및 전신 긴장 발작(partial and general tonic seizures), 하지 불안 증후군(restless leg syndrome), 부정맥(arrhythmias), 섬유근통(fibromyalgia), 뇌졸중(stroke) 또는 신경 외상(neural trauma)으로 인한 허혈성 상태(ischaemic conditions)에서의 신경 보호(neuroprotection), 태크-부정맥(tachyarrhythmias), 심방 세동(atrial fibrillation), 및 심실 세동(ventricular fibrillation)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0402] 일부 실시양태에서, 상기 장애 또는 상태는 피트 홉킨스 증후군(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)이다.
- [0403] 현재 기재된 주제는 또한 이러한 장애를 앓고 있는 개체에서 증가된 $\text{Na}_v1.8$ 활성 또는 발현과 관련된 상태, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서 화학식 I의 화합물의 사용을 포함한다.
- [0404] 많은 실시양태에서 현재 기재된 방법에 의해 치료되는 “개체(subject)”는 바람직하게는 인간 개체이지만, 본원에 기재된 방법은 상기 용어 “개체(subject)”에 포함되도록 의도된 모든 척추동물 종에 대해 효과적이라는 것을 이해해야 한다. 따라서, “개체(subject)”는 기존 상태 또는 질환의 치료 또는 상태 또는 질환의 발병을 예방하기 위한 예방학적 치료 또는 또는 의학적, 수의학적 목적 또는 발달 목적을 위한 동물 개체를 포함하는 의학적 목적을 위한 인간 개체일 수 있다. 적절한 동물 개체는 영장류, 예를 들어, 인간, 원숭이, 유인원 등; 소, 예를 들어 소, 소 등; 양류, 예를 들어, 양 등; 염소류, 예를 들어 염소 등; 돼지류, 예를 들어 돼지(pig), 수탉(hog) 등; 말류, 예를 들어 말, 당나귀, 얼룩말 등; 야생 및 국내 고양이를 포함한 고양이과; 개를 포함한

개과; 집토끼(rabbit), 토끼(hare) 등을 포함한 토끼목(lagomorphs); 및 마우스, 랫 등을 포함한 설치류를 포함하나 이에 제한되지 않는 포유동물을 포함한다. 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 개체는 태아, 신생아, 유아, 청소년 및 성인 개체를 포함하나 이에 제한되지 않는 인간이다. 또한, “개체(subject)”는 상태 또는 질환을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 의심되는 환자를 포함할 수 있다. 따라서, 상기 용어 “개체(subject)” 및 “환자(patient)”는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어 “개체(subject)”는 또한 개체로부터 유기체, 조직, 세포 또는 세포의 집합을 의미한다.

[0405] 일반적으로, 활성제 또는 약물 전달 장치의 "유효량(effective amount)"은 원하는 생물학적 반응을 유도하는 데 필요한 양을 의미한다. 이 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 제제 또는 장치의 유효량은 원하는 생물학적 엔드포인트, 전달될 약제, 약학적 조성물의 구성, 표적 조직 등과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다.

[0406] 상기 용어 "조합(combination)"은 가장 넓은 의미로 사용되며 개체가 적어도 2 개 이상의 제제, 보다 특히 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나 이상의 진통제; 및 선택적으로 하나 이상의 진통제를 투여되는 것을 의미한다. 보다 구체적으로, 상기 용어 “조합에서(in combination)”는 예를 들어, 단일 질환 상태의 치료를 위한 2 개 (또는 그 이상의) 활성 제제의 동시 투여를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 활성 제제는 단일 투여 형태로 조합 및 투여될 수 있거나, 동시에 별도의 투여 형태로 투여될 수 있거나, 동일하거나 별개의 날에 교대로 또는 순차적으로 투여되는 별개의 투여 형태로 투여될 수 있다. 현재 기재된 주제의 하나의 실시양태에서, 상기 활성 제제는 단일 투여 형태로 조합되고 투여된다. 다른 실시양태에서, 상기 활성 제제는 별도의 투여 형태(예를 들어, 여기서 하나의 양을 변경하지만 다른 것의 양은 변경하지 않는 것이 바람직함)로 투여된다. 상기 단일 투여 형태는 질병 상태의 치료를 위한 추가 활성제를 포함할 수 있다.

[0407] 추가로, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 화학식 I의 화합물의 안정성을 향상시키는 보조제와 조합하여 단독으로 또는 하나 이상의 진통제와 조합하여 이를 함유하는 약학적 조성물의 투여를 용이하게 할 수 있으며, 특정 실시양태에서, 다른 활성 성분을 포함하여 증가된 용해 또는 분산을 제공하고, 억제 활성을 증가시키고, 보조 요법 등을 제공한다. 유리하게는, 이러한 조합 요법은 더 낮은 용량의 통상적인 치료제를 이용하므로, 이러한 약제가 단일 요법으로 사용될 때 발생할 수 있는 가능한 독성 및 부작용을 피할 수 있다.

[0408] 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나 이상의 추가 치료제의 투여 시기는 이들 제제의 조합의 유의한 효과가 달성되는 한 다양할 수 있다. 따라서, 용어 "병용(in combination with)"은 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나 이상의 추가 치료제를 동시에, 순차적으로 또는 이들의 조합으로 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나 이상의 추가 치료제의 조합을 투여받은 개체는 두 작용제의 조합 효과가 개체에서 달성되는 한, 같은 시간에 (즉, 동시에) 또는 상이한 시간에 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나 이상의 추가 치료제를 받을 수 있다 (즉, 같은 날 또는 다른 날에 순서대로, 순차적으로).

[0409] 순차적으로 투여되는 경우, 제제는 서로 1, 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240 분 또는 그 이상 이내에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 순차적으로 투여되는 제제는 서로 1, 5, 10, 15, 20 일 이상 내에 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나 이상의 추가 치료제가 동시에 투여되는 경우, 이들은 각각 화학식 I의 화합물 또는 적어도 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 별도의 약학적 조성물로서 개체에게 투여될 수 있거나, 또는 이들은 두 작용제를 모두 포함하는 단일 약학적 조성물로서 개체에게 투여될 수 있다.

[0410] 조합하여 투여되는 경우, 특정 생물학적 반응을 유도하기 위한 각 제제의 유효 농도는 단독 투여시 각 제제의 유효 농도보다 낮을 수 있으며, 결과적으로 제제가 단일 제제로서 투여되는 경우에 필요한 용량에 비해 제제 중 하나 이상의 용량을 감소시킬 수 있다. 여러 약제의 상기 효과는 부가적이거나 상승적일 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없다. 상기 제제는 여러번 투여될 수 있다.

[0411] 일부 실시양태에서, 조합으로 투여될 때, 2 개 이상의 제제는 상승 효과를 가질 수 있다. 본원에 사용된 용어 "시너지(Synergy)", "시너지의(synergistic)", "시너지로(synergistically)" 및 "시너지 효과(synergistic effect)" 또는 "시너지 조합(synergistic combination)" 또는 "시너지 조성물(synergistic composition)"에서와 같은 이의 파생어는 생물학적 활성이 화학식 (I)의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제의 조합은 개별적으로 투여될 때 각각의 제제의 생물학적 활성의 합보다 크다.

[0412] 시너지는 "시너지 지수 (SI)"로 표현될 수 있으며, 일반적으로 F.C. Kull 등, Applied Microbiology 9, 538 (1961)에 의해 설명된 방법에 의해 결정될 수 있는 비율은 다음과 같다.

- [0413] $Q_a/Q_A + Q_b/Q_B =$ 시너지 지수 (SI)
- [0414] 여기서:
- [0415] Q_A 는 성분 A와 관련하여 앤드 포인트를 생성하는 단독으로 작용하는 성분 A의 농도이고;
- [0416] Q_a 는 앤드 포인트를 생성한 혼합물에서 성분 A의 농도이며;
- [0417] Q_B 는 성분 B와 관련하여 앤드포인트를 생성하는 단독으로 작용하는 성분 B의 농도; 및
- [0418] Q_b 는 혼합물에서 앤드포인트를 생성하는 성분 B의 농도이다.
- [0419] 일반적으로 $Q_a/Q_A + Q_b/Q_B$ 의 합이 1보다 크면 길항 작용을 나타낸다. 합계가 1이면 가산성이 표시된다. 합계가 1 미만이면 시너지 효과가 나타난다. SI가 낮을수록 특정 혼합물이 보여주는 시너지 효과가 커진다. 따라서 "시너지 조합(synergistic combination)"은 단독으로 사용될 때 개별 구성 요소의 관찰된 활동을 기반으로 예상할 수 있는 것보다 더 높은 활동을 가진다. 추가로, 성분의 "시너지 유효량(synergistically effective amount)"은 예를 들어 조성물에 존재하는 또 다른 치료제에서 상승적 효과를 유도하는데 필요한 성분의 양을 지칭한다.
- [0420] 보다 구체적으로, 일부 실시양태에서, 현재 개시된 방법은 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 약제학상 허용되는 염을 하나 이상의 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 함께 개체에게 공동-투여하는 것을 포함한다:
- [0421] 아스피린(aspirin), 디클로페낙(diclofenac), 디플루시날(diflusal), 에토돌락(etodolac), 펜부펜(fenbufen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루페니 살(flufenisal), 플루비프로펜(flurbiprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 케토프로펜(ketoprofen), 케톨락(ketorolac), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메페남산(mefenamic acid), 멜록시캄(meloxicam), 나부메톤(nabumetone), 나프록센(naproxen), 니메술리드(nimesulide), 니트로플루르비프로펜(nitroflurbiprofen), 올살라진(olsalazine), 옥사프로진(oxaprozin), 페닐부타존(phenylbutazone), 피록시캄(piroxicam), 설파살라진(sulfasalazine), 숄린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin) 및 조메피락(zomepirac)을 포함 하나, 이에 제한되지 않는 비 스테로이드 성 항염증제 (NSAID) ;
- [0422] 모르핀(morphine), 헤로인(heroin), 히드로모르폰(hydromorphone), 옥시모르폰(oxymorphone), 레보르파놀(levorphanol), 레발로판(levallorphan), 메타돈(methadone), 메페리딘(meperidine), 펜타닐(fentanyl), 코카인(cocaine), 코데인(codeine), 디히드로코데인(dihydrocodeine), 옥시코돈(oxycodone), 히드로코돈(hydrocodone), 프로콕시펜(propoxyphene), 날메펜(nalmefene), 날로르핀(nalorphine), 날록손(naloxone), 날트렉손(naltrexone), 부프레노핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 날부핀(nalbuphine) 및 펜타조신(pentazocine)을 포함 하나, 이에 제한되지 않는 오피오이드 진통제 ;
- [0423] 아모바르비탈(amobarbital), 아프로바르비탈(aprobarbital), 부타바르비탈(butabarbital), 부타비탈(butabital), 메포바르비탈(mephobarbital), 메타르비탈(metharbital), 메토헥시탈(methohexital), 펜토바르비탈(pentobarbital), 페노바티탈(phenobarbital), 세코바르비탈(secobarbital), 탈부탈(talbutal), 티아밀랄(thiamylal) 및 티오펀탈(thiopenta)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 바르비투르산염(barbiturates);
- [0424] 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide), 클로라제페이트(clorazepate), 디아제팜(diazepam), 플루라제팜(flurazepam), 로라제팜 lorazepam), 옥사제팜(oxazepam), 테마제팜(temazepam) 및 트리아졸람(triazolam)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 벤조디아자핀(benzodiazepines);
- [0425] 디펜히드라민(diphenhydramine), 피릴아민(pyrilamine), 프로메타진(promethazine), 클로르페니라민(chlorpheniramine) 및 클로르시클리진(chlorcyclizine)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 히스타민 H1 길항제;
- [0426] 글루테티미드(glutethimide), 메프로바메이트(meprobamate), 메타쿠알론(methaqualone) 및 디클로랄페나존(dichloralphenazone)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 진정제;
- [0427] 바클로펜(baclofen), 카리소프로돌(carisoprodol), 클로르족사존(chlorzoxazone), 시클로벤자프린(cyclobenzaprine), 메토카르바몰(methocarbamol) 및 오르프레나딘(orphenadine)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 골격근 이완제;

- [0428] 텍스트로메토르판 ((+)-3-하이드록시-N- 메틸모르피난) 또는 이의 대사 산물 텍스트로르판 ((+)-3-하이드록시-N- 메틸모르피난), 케타민, 메만틴(memantine), 피롤로퀴놀린 퀴닌(pyrroloquinoline quinine), 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘카복실산, 부디핀(budipine), EN-3231 (MorphiDex®모르핀과 텍스트로메토르판의 조합 제형, 토피라메이트(topiramate), 네라멕산(neramexane) 또는 NR2B 길항제를 포함하는 퍼진포텔(perzinfotel), 예를 들어 이펜프로딜(ifenprodil), 트락소프로딜(traxoprodil) 및 (-)-(R)-6-2-[4-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-1-피페리딘]-1-히드록시에틸-3,4-디히드로-2(1H)-퀴놀리논을 포함하지만 이에 제한되지 않는 NMDA 수용체 길항제;
- [0429] 일시적인 수용체 전위 이온 채널 길항제;
- [0430] 독사조신(doxazosin), 탐술로신(tamsulosin), 클로니딘(clonidine), 구안파신(guanfacine), 텍스메타토미딘(dexmetatomidine), 모다피닐(modafinil) 및 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄-설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀-2-일)-5-(2-피리딜) 퀴나졸린을 포함하나, 이에 제한되지 않는 α -아드레날린제;
- [0431] 데시프라민(desipramine), 이미프라민(imipramine), 아미트립틸린(amitriptyline,) 및 노르트립틸린(nortriptyline)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 삼환계 항우울제;
- [0432] 카바마제핀(carbamazepine) (Tegretol®라모트리진(lamotrigine), 토피라메이트, 라코사미드(lacosamide) (Vimpat®및 발프로에이트(valproate)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 항 경련제;
- [0433] (알파 R, 9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라히드로-9-메틸-5-(4-메틸페닐)-7H-[1,4]디아조시노(diazocino)[2,1-g][1,7]-나프티리딘(naphthyridine)-6-13-디-원(one)(TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[[1(R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리닐]-메틸]-1,2-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-원 (MK-869), 아프레피탄트(aprepitant), 라네피탄트(lanepitant), 다피탄트(dapitant) 및 3-[[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-메틸아미노]-2-페닐피페리딘(2S, 3S)을 포함하나, 이에 제한되지 않는 타키키닌(tachykinin) 길항제, 특히 NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항제;
- [0434] 옥시부티닌(oxybutynin), 톨테로딘(tolterodine), 프로피베린(propiverine), 염화 트로프슘(tropium chloride), 다리페나신(darifenacin), 솔리페나신(solifenacin), 테미베린(temiverine) 및 이프라트로피움(ipratropium)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 무스카린(muscarinic) 길항제;
- [0435] 셀레코キシ(celecoxib), 로페코キシ(rofecoxib), 파레코キシ(parecoxib), 발데코キシ(valdecoxib), 데라코キシ(deracoxib), 에토리코キシ(etoricoxib) 및 루미라코キシ(lumiracoxib)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase)-2 선택적 (COX-2) 억제제;
- [0436] 파라세타몰(paracetamol)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 콜-타르(coal-tar) 진통제;
- [0437] 드로페리돌(droperidol), 클로르프로마진(chlorpromazine), 할로페리돌(haloperidol), 페페나진(perphenazine), 티오리다진(thioridazine), 메소리다진(mesoridazine), 트리플루오페라진(trifluoperazine), 플루페나진(fluphenazine), 클로자핀(clozapine), 올란자핀(olanzapine), 리스페리돈(risperidone), 지프라시돈(ziprasidone), 퀘티아핀(quetiapine), 세르틴돌(sertindole), 아리피프라졸(aripiprazole), 소네피프라졸(sonepiprazole), 블로난세린(blonanserin), 일로프리돈(iloperidone), 페로스피로네(perospirone), 라클로프리드(raclopride), 조테피네(zotepine), 비페프루녹스(bifeprunox), 아세나핀(asenapine), 루라시돈(lurasidone), 아미설프리드(amisulpride), 발라페리돈(balaperidone), 팔린도르(palindore), 에플리반세린(eplivanserin), 오사네탄트(osanetant), 리모나반트(rimonabant), 멜리네탄트(meclizine), 미락시온®(Miraxion) 및 사리조탄(sarizotan)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 신경 이완제;
- [0438] 레진페라톡신(resiniferatoxin) 또는 시바미드(civamide)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 바닐로이드(vanilloid) 수용체 작용제;
- [0439] 캡사제핀(capsazepine) 또는 GRC-15300을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 바닐로이드 수용체 길항제;
- [0440] 프로프라놀롤(propranolol)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 β -아드레날린제;
- [0441] 멕실레틴(mexiletine)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 국소 마취제;
- [0442] 텍사메타손(dexamethasone) 및 프레드니손(prednisone)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 코르티코스테로이드(corticosteroids);

- [0443] 엘레트리판(etriptan), 수마트립탄(sumatriptan), 나라트립탄(naratriptan), 졸미트립탄(zolmitriptan) 또는 리자트립탄(rizatriptan)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 5-HT 수용체 작용제 또는 길항제, 특히5-HT1B/1D 작용제;
- [0444] R(+)-알파-(2,3-디메톡시-페닐)-1-[2-(4-플루오로페닐에틸)]-4-피페리딘메탄올 (MDL-100907), 에플리반세린(eplivanserin), 케탄세린(ketanserin) 및 피마반세린(pimavanserin)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 5-HT2A 수용체 길항제 ;
- [0445] 이스프로니클린(ispronicleline) (TC-1734), (E)-N-메틸-4-(3-피리디닐)-3-부텐-1-아민 (RJR-2403), (R)-5-(2-아제티디닐메톡시(azetidinylmethoxy))-2-클로로피리딘 (ABT-594), 및 니코틴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 콜린성(cholinergic) (니코틴계) 진통제 ;
- [0446] 가바펜틴(gabapentin) (Neurontin®가바펜틴 GR (Gralise®가바펜틴, 에나카르빌 (Horizant®프레가발린(pregabalin) (Lyrica®3- 메틸 가바펜틴, (1a, 3 [알파], 5a) (3-아미노-메틸-비시클로 [3.2.0] 헵트-3-일)-아세트산, (3S, 5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵타노산(heptanoic acid), (3S, 5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S, 5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산(octanoic acid), (2S, 4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (2S, 4S)-4-(3-플루오로벤질)-프롤린, [(1R, 5R, 6S) -6- (아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3- (1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-원, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)시클로헵틸]-메틸아민, (3S, 4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로헵틸)-아세트산, (3S, 5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, (3S, 5R) -3-아미노-5-메틸-노난산(nonanoic acid), (3S, 5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, (3R, 4R, 5R)-3-아미노-4,5-디메틸-헵탄산 및 (3R, 4R, 5R)-3-아미노 -4,5-디메틸-옥탄산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 αδ 리간드 ;
- [0447] KHK-6188을 포함 하지만, 이에 제한되지 않는 칸나비노이드(cannabinoid) 수용체 리간드;
- [0448] 대사성 글루타메이트 서브 타입 1 수용체 길항제;
- [0449] 세르트랄린(sertraline), 세르트랄린 대사 산물 디메틸세르트랄린(demethylsertraline), 플루옥세틴(fluoxetine), 노르플루옥세틴(norfluoxetine) (플루옥세틴 데스메틸 대사 산물), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 시탈로프람(citalopram), 시탈로프람 대사 산물 데스메틸시탈록세틴(desmethyleitalopram), 이폭세틴(ifoxetine), 시아노도테핀플루라민(cyanodothiepin,), 에시탈로프람(escitalopram), d,l- 펜플루라민(femoxetine), 리톡세틴(litoxetine), 다파크세틴(dapoxetine), 네파조돈(nefazodone), 세리클라민(cerclamine) 및 트라조돈(trazodone)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 세로토닌(serotonin) 재흡수 억제제;
- [0450] 마프로틸린(maprotiline), 로페프라민(lofepramine), 미르타제핀(mirtazepine,), 옥사프로틸린(oxaprotiline), 페졸아민(fezolamine), 토목세틴(tomoxetine), 미안세틴(mianserin), 부프로프리온(bupropion), 부프로프리온 대사 산물 히드록시부프로프리온(hydroxybupropion), 노미펜신(nomifensine) 및 빌록사진(viloxazine) (Vivalan® 예컨대, 레복세틴(reboxetine), 특히 (S,S)-레복세틴과 같은 특히, 선택적 노르아드레날린(noradrenaline) 재흡수 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 노르아드레날린 (노르에피네프린(norepinephrine)) 재흡수 억제제 ;
- [0451] 벤라팍신(venlafaxine), 벤라팍신 대사 산물 0-데스메틸벤라팍신, 클로미프라민(clomipramine), 클로미프라민 대사 산물 데스메틸클로미프라민, 둘록세틴(duloxetine) (Cymbalta® 밀나시프란(milnacipran) 및 이미프라민(imipramine)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 이중 세로토닌-노르아드레날린 재 흡수 억제제;
- [0452] Rho 키나제 억제제;
- [0453] S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-L-호모시스테인(homocysteine), S-[2-[(1-이미노에틸)-아미노에틸]-4,4-디옥소-L-시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-2-메틸-L-시스테인, (2S, 5Z)-2-아미노-2-메틸-7-[(1-이미노에틸)아미노]-5-헵테노산(heptenoic acid), 2-[(1R, 3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴(thiazolyl))-부틸]티오]-S-클로로-S-피리딘카르보니트릴(S-pyridinecarbonitrile); 2-[(1R, 3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-4-클로로벤조니트릴(chlorobenzonitrile), (2S, 4R)-2-아미노-4-[[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]티오]-5-티아졸부탄올, 2-[(1R, 3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르보니트릴(pyridinecarbonitrile), 2-[(1R, 3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-5-클로로벤조니트릴, N-[4-[2-(3-클로로벤질아미노)에틸]페닐]티오펜 -2-카르복사미

딘(carboxamidine), NXN-462 및 구아니디노에틸디설파이드(guanidinoethyldisulfide)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 유도성 산화 질소(nitric oxide) 합성제(iNOS) 억제제;

- [0454] 도네페질(donepezil)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase) 억제제;
- [0455] N-[(2-[4-(2-에틸-4,6-디메틸-1H-이미다조9imidazo)[4,5-c]피리딘-1-일)페닐]에틸아미노)-카르보닐]-4-메틸벤젠설포나미드(methylbenzenesulfonamide), 및 4-[(15)-1-([5-클로로-2-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-일]카르보닐아미노)에틸]벤조산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 프로스타글란딘(prostaglandin) E2 서브 타입 4 길항제;
- [0456] 1-(3-바이페닐-4-일메틸-4-하이드록시-크로만-7-일)-시클로펜탄카복실산 (CP-105696), 5-[2-(2-카복시에틸)-3-[6-(4-메톡시페닐)-5E-헥세닐(hexenyl)]옥시페녹시(oxyphenoxy)]-발레르산(valeric acid) (ONO-4057) 및 DPC-11870을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 류코트리엔(leukotriene) B4 길항제;
- [0457] 질류톤(zileuton), 6-[(3-플루오로-5-[4-메톡시-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-4-일])페녹시-메틸]-1-메틸-2-퀴놀론 (ZD-2138) 및 2,3,5-트리메틸-6-(3-피리딜메틸)-1,4-벤조퀴논(benzoquinone) (CV-6504)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 5-리폭시게나제(lipoxygenase) 억제제;
- [0458] 리도카인(lidocaine), 리도카인 + 테트라카인(tetracaine) 크림 (ZRS-201) 및 에스리카바제핀(eslicarbazepin) 아세테이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 나트륨 채널 차단제;
- [0459] 온단세트론(ondansetron)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 5-HT3 길항제;
- [0460] N-메틸-D-아스파르트 산(aspartic acid) 수용체 길항제;
- [0461] 지콘티드(ziconotide), Z-160, (R)-2-(4-시클로프로필페닐(cyclopropylphenyl))-N-(1-(5-(2,2,2-트리플루오로에톡시(trifluoroethoxy)피리딘-2-일)에틸)아세트아미드)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 전압 게이트 칼슘 채널 차단제 (예 : N 형 및 T 형);
- [0462] KCNQ 오픈너(openers) (예 : KCNQ2/3 (Kv 7.2/3));
- [0463] 캡사이신(capsaicin) (Neuroges[®], Qutenza[®]); 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 TPRV 1 수용체 작용제;
- [0464] 바레니클린(varenicline)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 니코틴 수용체 길항제;
- [0465] 타네주맵(tanezumab)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 신경 성장인자 길항제;
- [0466] 센레보타제(senrobotase)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 엔도캡티다제 자극제;
- [0467] EMA-401을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 안지오텐신 II 길항제;
- [0468] 트라마돌(Tramadol[®]), Tramadol ER (Ultram ER[®]), 타펜타돌(Tapentadol ER (Nucynta[®]);
- [0469] 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐-설포닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-원(실테나필(sildenafil)), (6R, 12aR) -2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌다이옥시페닐)-피라지노(pyrazino)[2',1':6,1]-피리도(pyr ido)[3,4-b]인돌-1,4-디원(IC-351 또는 타다라필(tadalafil)), 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-1-설포닐)-페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조(imidazo)[5,1-f] [1,2,4] 트리아진(triazin)-4-원(바르데나필(vardenafil)), 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐(azetidiny)))-2,6-디-하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-원, 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-원, 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-원, 4-[(3-클로로-4-메톡시벤질)아미노]-2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-yl]-N-(피리미딘-2-일메틸)피리미딘-5-카르복사미드, 3-(1-메틸-7-옥소-3-프로필-6,7-디히드로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-4-프로폭시벤젠설포나미드(propoxybenzenesulfonamide)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 PDE5 억제제;
- [0470] XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 및 예컨대 WO2011/140425WO2012/106499; WO2012/112743; WO2012/125613, WO2012/116440, WO2011026240, U.S. Pat. 미국 특허 번호 8,883,840, 또는 8,466,188, 또는 PCT/US2013/21535과 같은 여기에 참조로 포함된 각 출원의 전체

1-(4-벤즈히드르틸피페라진(benzhydrylpiperazin)-1-일)-3-[2-(3,4-디메틸페녹시)에톡시]프로판-2-올, (4-부톡시-3-메톡시-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, (4-이소프로폭시-3-메틸-페닐)-[2-메틸-6-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a] 피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, 5-[2-메틸-4-[2-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로아세틸)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a] 피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-2-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로아세틸)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a] 피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-1'-카르보닐]페닐]피리딘-2-카르보닐, (4-이소프로폭시-3-메틸-페닐)-[6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디히드로-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[3-메톡시-4-[2-(트리플루오로메톡시)에톡시]벤조일]-2-메틸-스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소프로폭시-6-메틸-피리딘-2-카르보닐)-3, -3-디메틸-스피로[2,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소펜틸옥시피리딘(isopentylloxypyridine)-2-카르보닐)-2-메틸-1-스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, (4-이소프로폭시-3-메톡시-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소펜틸옥시피리딘-2-카르보닐)-2,4-디메틸-스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 1-[(3S)-2,3-디메틸-1'-[4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시메틸)벤조일]스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-[3-메톡시-4-[(1R)-1-메틸프로폭시]페닐]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소프로폭시-6-메틸-피리딘-2-카르보닐)-2,4-디메틸-스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 1-[1'-[4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤조일]-2-메틸-스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]-2,2-디메틸-프로판-1-원, (4-이소프로폭시-3-메틸-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, [2-메틸-6-(1-메틸시클로프로판카르보닐)스피로[3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-[4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시메틸)페닐]메타논, 4-브로모-N-(4-브로모페닐)-3-[(1-메틸-2-옥소-4-피페리딜)술파모일(sulfamoyl)]벤즈아미드 또는 (3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[2-메틸-6-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)스피로[3,4-디하이드로 피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 NaV1.7 차단제.

일부 실시양태에서, 상기 방법은 통증을 치료하기 위한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하거나 포함하지 않고, 본원에 기재된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 추가 치료제는 아세트아미노펜, NSAID (예 : 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센) 및 오피오이드 진통제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 추가 치료제는 아세트아미노펜이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 추가 치료제는 NSAID이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 추가 치료제는 오피오이드 진통제이다.

또 다른 측면에서, 본 기재 내용은 화학식 (I)의 하나의 화합물을 단독으로 또는 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 당업자는 약학적 조성물이 상기 기재된 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 약학적으로 허용되는 염은 일반적으로 당업자에게 잘 알려져 있으며, 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기 모이어티(moieties)에 따라 상대적으로 무독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함한다. 본 기재 내용의 화합물이 상대적으로 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기,

(순수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 또는 이온 교환)에 의해 접촉시킴으로써 수득될 수 있으며, 이에 의해 하나의 염기성 이온 복합체의 반대 이온 (염기)은 다른 것으로 대체된다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다.

- [0476] 본 기재 내용의 화합물이 상대적으로 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시키거나 이온 교환에 의해 수득될 수 있으며, 이에 의해 하나의 산성 이온 복합체의 반대 이온 (산)이 다른 것으로 대체된다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산(hydrochloric), 브롬화수소(hydrobromic), 질산(nitric), 탄산(carbonic), 모노수소탄산(monohydrogencarbonic), 인산(phosphoric), 모노수소인(monohydrogenphosphoric), 디수소인(dihydrogenphosphoric), 황산(sulfuric), 모노수소황산(monohydrogensulfuric), 수소산(hydriodic) 또는 인산(phosphorous acids) 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것들뿐만 아니라, 아세트산(acetic), 프로피온산(propionic), 이소부티르산(isobutyric), 말레산(maleic), 말론산(malonic), 벤조산(benzoic), 숙신산(succinic), 수베르산(suberic), 푸마르산(fumaric), 젖산(lactic), 만델산(mandelic), 프탈산(phthalic), 벤젠설포산(benzenesulfonic), p-톨루엔설포산(toluenesulfonic), 구연산(citric), 타르타르산(tartaric), 메탄설포산(methanesulfonic) 등과 같은 비교적 무독성의 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한 아르가네이트(arginate) 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산(glucuronic) 또는 갈락투노르산(galactunoric) 등과 같은 유기산의 염도 포함된다 (예를 들어, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 참조). 본 기재 내용의 어떤 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다.
- [0477] 따라서, 현재 개시된 주제와 함께 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 예로서 아세테이트(acetate), 벤젠설포네이트(benzenesulfonate), 벤조에이트(benzoate), 중탄산염(bicarbonate), 비타르테이트(bitartrate), 브로마이드(bromide), 칼슘 에데이트(calcium edetate), 캄실레이트(camsylate), 카보네이트(carbonate), 시트레이트(citrate), 에데이트(edetate), 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트(estolate), 에실레이트(esylate), 푸마레이트(fumarate), 글루세테이트(gluceptate), 글루코네이트(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 글리콜릴라사닐레이트(glycolylarsanilate), 헥실레조르시네이트(hexylresorcinate), 하이드라바민(hydrabamine), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드(hydrochloride), 하이드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 요오드화물(iodide), 이세티오네이트(isethionate), 락테이트(lactate), 락토비오네이트(lactobionate), 말레이트(malate), 말레에이트(maleate), 만데레이트(mandelate), 메실레이트(mesylate), 뮤케이트(mucate), 나프실레이트(napsylate), 니트레이트(nitrate), 파오에이트(pamoate)(엠보네이트(embonate)), 판토텐산 염(pantothenate), 인산염(phosphate)/이인산염(diphosphate), 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 살리실레이트(salicylate), 스테아레이트(stearate), 서브아세테이트(subacetate), 숙시네이트(succinate), 설페이트(sulfate), 탄네이트(tannate), 타르타르산 염(tartrate) 또는 테오클레이트(teoclolate)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0478] 다른 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어, Remington : The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)에서 찾을 수 있다.
- [0479] 치료 및/또는 진단 적용에서, 본 기재 내용의 화합물은 전신 및 국소 또는 국소 투여를 포함하는 다양한 투여 방식을 위해 제형화될 수 있다. 기술과 공식은 일반적으로 Remington : The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)에서 찾을 수 있다.
- [0480] 치료되는 특정 상태에 따라, 이러한 제제는 액체 또는 고체 투여 형태로 제형화되고 전신 또는 국소 투여될 수 있다. 제제는 예를 들어, 당업자에게 공지된 바와 같이 시간 제한 또는 지연 방출 형태로 전달될 수 있다. 제형 및 투여 기술은 Remington : The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)에서 찾을 수 있다. 적합한 경로는 경구, 구강, 흡입 스프레이, 설하, 직장, 경피, 질, 경 점막, 비강 또는 장 투여; 근육 내, 피하, 골수 내 주사를 포함하는 비경구 전달, 뿐만 아니라 척수강 내, 직접 심실 내, 정맥 내, 관절 내, 흉골 내, 활액 내, 간내, 병변 내, 두개 내, 복강 내, 비강 내 또는 안구내 주사 또는 기타 전달 방식을 포함할 수 있다.
- [0481] 주사를 위해, 본 기재 내용의 제제는 Hank 용액, Ringer 용액 또는 생리 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 적합한 완충액과 같은 수용액에서 제형 화되고 희석될 수 있다. 이러한 경점막 투여를 위해, 침투될 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다.

- [0482] 본 기재 내용의 실시를 위해 본원에 개시된 화합물을 전신 투여에 적합한 투여량으로 제형화하기 위한 약학적으로 허용되는 불활성 담체의 사용은 본 기재 내용의 범위 내에 있다. 적절한 담체 선택 및 적절한 제조 방법으로, 본 기재 내용의 조성물, 특히 용액으로 제형화된 조성물은 정맥 내 주사와 같은 비경구로 투여될 수 있다. 화합물은 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여 경구 투여에 적합한 투여량으로 쉽게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 기재 내용의 화합물이 치료될 개체 (예를 들어, 환자)에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환약, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있게 한다.
- [0483] 비강 또는 흡입 전달을 위해, 본 기재 내용의 제제는 또한 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 가용화, 희석 또는 분산 물질, 예컨대 식염수; 벤질 알코올과 같은 방부제; 흡수 촉진제; 및 탄화플루오르(fluorocarbons)의 예를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0484] 본 기재 내용에 사용하기에 적합한 약학적 조성물은 활성 성분이 의도된 목적을 달성하기 위한 유효량으로 포함된 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은 특히 본 명세서에 제공된 상세한 기재 내용에 비추어 당업자의 능력 내에 있다. 일반적으로, 본 기재 내용에 따른 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서 1일 당 0.01 ~ 1000mg, 0.5 ~ 100mg, 1 ~ 50mg, 및 1일 당 5 ~ 40mg의 용량이 사용될 수 있는 용량의 예이다. 비-제한적인 복용량은 하루 10 ~ 30mg 이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료할 개체, 치료할 개체의 체중, 화합물(들)의 생체 이용률, 흡착, 분포, 화합물의 대사 및 배설 (ADME) 독성, 주치의의 선호도 및 경험에 의존한다.
- [0485] 상기 활성 성분에 더하여, 이들 약학적 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 약학적으로 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여용으로 제형화 된 제제는 정제, 당의정(dragees), 캡슐 또는 용액 형태일 수 있다.
- [0486] 경구용 약학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 특히 락토스(lactose), 수크로스(sucrose), 만니톨(mannitol) 또는 소르비톨(sorbitol)을 포함하는 당과 같은 충전제; 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스(tragacanth) 검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스(hydroxypropylmethyl-cellulose), 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스(sodium carboxymethyl-cellulose) (CMC) 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP : 포비돈). 원한다면, 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산(alginic acid)과 같은 붕해제 또는 알긴산 나트륨(odium alginate)과 같은 그의 염을 첨가할 수 있다.
- [0487] 당의정 코어(cores)에는 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 아라비아 검, 활석(talc), 폴리비닐피롤리돈, 카보폴(carbopol) 젤, 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 및/또는 이산화 티타늄(titanium dioxide), 래커(lacquer) 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 다양한 조합을 특성화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.
- [0488] 경구로 사용할 수 있는 약학적 제제에는 젤라틴으로 만든 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 젤라틴으로 만든 부드럽고 밀봉된 캡슐 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제가 포함된다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 스테아르산 마그네슘(magnesium stearate)과 같은 윤활제 및, 선택적으로 안정제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌글리콜 (PEG)과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한 안정제를 추가할 수 있다.
- [0489] II. 정의
- [0490] 본원에서는 특정 용어가 사용되지만 제한을 목적으로 하는 것이 아니라 일반적이고 설명적인 의미로만 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 현재 설명된 주제가 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0491] 화학식 I의 화합물과 관련된 다음 용어는 당업자에 의해 잘 이해되는 것으로 여겨지지만, 현재 개시된 주제의 설명을 용이하게 하기 위해 다음 정의가 제시된다. 이러한 정의는 본 기재 내용을 검토할 때 당업자에게 명백할 정의를 배제하는 것이 아니라 보충하고 예시하기 위한 것이다.
- [0492] "선택적으로(optionally)"라는 용어가 선행되든 아니든, 본원에서 사용된 치환기 및 치환기는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 모든 원자의 원자가가 유지되는 한, 분자상의 또 다른 작용기에 대해 하나의 작용기를 변경

하는 능력을 의미한다. 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 치환기는 또한 추가로 치환될 수 있다 (예를 들어, 아릴기 치환기는 하나 이상의 위치에서 추가로 치환되는 또 다른 아릴기와 같은 다른 치환기를 가질 수 있다).

[0493] 치환기 그룹 또는 연결 그룹이 왼쪽에서 오른쪽으로 표기된 기존의 화학식에 의해 지정되는 경우, 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 작성하여 생성되는 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포함한다. 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는 $-\text{OCH}_2-$; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 는 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 와 동일하고; $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ 은 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ 등과 동일하다.

[0494] 상기 용어 "독립적으로 선택된(independently selected)"이 사용되는 경우, 언급되는 치환체 (예를 들어, R_1 , R_2 등의 R 그룹 또는 "m" 및 "n"과 같은 변수)는 동일하거나 다를 수 있다. 예를 들어, R_1 및 R_2 는 둘 다 치환된 알킬일 수 있거나, R_1 은 수소일 수 있고 R_2 는 치환된 알킬 등 일 수 있다.

[0495] 본원에서 치환기 그룹과 관련하여 사용되는 용어 "a", "an" 또는 "a(n)"은 적어도 하나를 의미한다. 예를 들어, 화합물이 "한(an)" 알킬 또는 아릴로 치환된 경우, 화합물은 하나 이상의 알킬 및/또는 하나 이상의 아릴로 선택적으로 치환된다. 또한, 모이어티가 R 치환기로 치환된 경우, 그 그룹은 "R-치환된(R-substituted)"으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 모이어티는 하나 이상의 R 치환기로 치환되고 각 R 치환기는 선택적으로 상이하다.

[0496] 명명된 "R" 또는 그룹은 본원에서 달리 명시되지 않는 한 일반적으로 그 이름을 갖는 그룹에 상응하는 것으로 당업계에서 인식되는 구조를 가질 것이다. 예시의 목적을 위해, 위에 명시된 특정 대표 "R" 그룹은 아래에 정의된다.

[0497] 본 기재 내용의 화합물의 설명은 당업자에게 공지된 화학적 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 그룹이 하나 이상의 다수의 치환기에 의해 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환은 화학적 결합의 원리를 따르고 본질적으로 불안정하지 않고/않거나, 예컨대 수성, 중성 및 몇 가지 알려진 생리적 조건과 같은, 주위 조건 하에서 불안정할 가능성이 있는 것으로 당업자에게 공지될 화합물을 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업자에게 공지된 화학적 결합 원리에 따라 고리 헤테로 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되어 본질적으로 불안정한 화합물을 방지한다.

[0498] 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 "치환기(substituent group)"는 본원에 정의된 다음의 모이어티 중 하나 이상으로부터 선택된 작용기를 포함한다:

[0499] 본원에 사용된 용어 탄화수소는 수소와 탄소를 포함하는 임의의 화학 그룹을 의미한다. 탄화수소는 치환되거나 비-치환될 수 있다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 모든 원자는 임의의 치환에서 만족되어야 한다. 탄화수소는 불포화, 포화, 분지형(branched), 비-분지형(unbranched), 시클릭, 폴리시클릭(polycyclic) 또는 헤테로시클릭일 수 있다. 예시적인 탄화수소는 아래에서 추가로 정의되며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 알릴, 비닐, n-부틸, tert-부틸, 에틸닐, 시클로헥실 등을 포함한다.

[0500] 용어 "알킬(alkyl)"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 달리 언급되지 않는 한, 완전히 포화된 모노- 또는 다중 불포화되고 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 2가 및 다가 기를 포함할 수 있는 (즉, C_{1-10} 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 탄소 10 개), 직쇄 (즉, 비분지형) 또는 분지형 사슬, 비고리형(acyclic) 또는 고리형(cyclic) 탄화수소기, 또는 이들의 조합을 의미한다. 특정 실시양태에서, 상기 용어 "알킬(alkyl)"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20 개의 탄소, 선형 (즉, "직쇄"), 분지형 또는 고리형, 포화 또는 적어도 부분적으로 그리고 일부 경우에는 하나의 수소 원자를 제거하여 1 ~ 20 개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 모이어티로부터 유도된 완전 불포화 (즉, 알케닐 및 알키닐) 탄화수소 라디칼을 포함하고, 포괄적 C_{1-20} 을 의미한다.

[0501] 대표적인 포화 탄화수소 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸(neopentyl), n-헥실, sec-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-데실(decyl), n-운데실(undecyl), 도데실(dodecyl), 시클로헥실(cyclohexyl), (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 및 이들의 상동체 및 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0502] "분지형(branched)"은 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 약한(Lower) 알킬기가 선형 알킬 사슬에 부착된 알킬기를

의미한다. "약한 알킬(Lower alkyl)"은 1 내지 약 8 개의 탄소 원자 (즉, C₁₋₈ 알킬), 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다. "강한 알킬(Higher alkyl)"은 약 10 내지 약 20 개의 탄소 원자, 예를 들어 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, "알킬"은 특히 C₁₋₈ 직쇄 알킬을 지칭한다. 다른 실시양태에서, "알킬"은 특히 C₁₋₈-분지형-쇄 알킬을 지칭한다.

[0503] 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 알킬기 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다 ("치환된 알킬"). 용어 "알킬기 치환기(alkyl group substituent)"는 알킬, 치환된 알킬, 할로(halo), 아릴아미노(arylamino), 아실(acyl), 히드록실(hydroxyl), 아릴옥실(aryloxy), 알콕실(alkoxy), 알킬티오(alkylthio), 아릴티오(arylthio), 아르알킬옥실(aralkyloxy), 아르알킬티오(aralkylthio), 카르복실(carboxyl), 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl), 옥소(oxo) 및 시클로알킬(cycloalkyl)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나 이상의 산소, 황 또는 치환 또는 비치환된 질소 원자가 알킬 사슬을 따라 선택적으로 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환기는 수소, 약한 알킬 (본원에서 "알킬아미노 알킬"이라고도 함) 또는 아틸이다.

[0504] 따라서, 본원에 사용된 용어 "치환된 알킬(substituted alkyl)"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 포함하며, 여기서 알킬기의 하나 이상의 원자 또는 작용기는 예를 들어 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 아틸, 치환된 아틸, 알콕실, 히드록실, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 설페이트, 시아노 및 머캡토(mercapto)를 포함하는 다른 원자 또는 작용기로 대체된다.

[0505] 상기 용어 "헤테로알킬(heteroalkyl)"은 그 자체로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 탄소 원자와 O, N, P, Si 및 S로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자로 구성되며, 여기서 질소, 인 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4 차화 될 수 있으며, 1 내지 20 개의 탄소 원자 또는 헤테로 원자를 갖는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 3 내지 10 개의 탄소 원자 또는 헤테로 원자 또는 이들의 조합 갖는 고리형 탄화수소 기를 의미한다. 헤테로 원자 (들) O, N, P 및 S 및 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치 또는 알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치에 배치될 수 있다. 예는 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, CH₂-CH₂-N-(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, CH=CH-N-(CH₃)-CH₃, O-CH₃, O-CH₂-CH₃ 및 -CN 을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 및 CH₂-O-Si(CH₃)₃과 같이 최대 2 개 또는 3 개의 헤테로 원자가 연속될 수 있다.

[0506] 위에서 설명된 바와 같이, 헤테로알킬 그룹은 본원에 사용된 바와 같이 C(O)NR', NR'R", OR', SR, S(O)R 및/또는 -S(O₂)R'와 같은 헤테로 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 그룹을 포함한다. "헤테로알킬(heteroalkyl)"이 언급되고, 이어서 NR'R" 등과 같은 특정 헤테로알킬 그룹이 언급되는 경우, 용어 헤테로 알킬 및 NR'R"은 중복되거나 상호 배타적이지 않음이 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬 그룹은 명확성을 추가하기 위해 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬(heteroalkyl)"은 NR'R"등과 같은 특정 헤테로 알킬기를 제외하는 것으로 본원에서 해석되어서는 안된다.

[0507] "시클릭(cyclic)" 및 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 약 3 내지 약 10 개의 탄소 원자, 예를 들어 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 탄소 원자의 비 방향족 모노- 또는 멀티 시클릭 고리 시스템을 지칭한다. 시클로알킬기는 선택적으로 부분적으로 불포화될 수 있다. 시클로알킬기는 또한 본원에 정의된 바와 같은 알킬기 치환기, 옥소 및/또는 알킬렌으로 선택적으로 치환될 수 있다. 시클릭알킬 사슬을 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환 또는 비치환된 질소 원자가 선택적으로 삽입될 수 있으며, 여기서 상기 질소 치환기는 수소, 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 아틸 또는 치환된 아틸이며, 따라서 헤테로시클릭기를 제공한다. 대표적인 모노시클릭 시클로알킬 고리는 시클로 펜틸, 시클로헥실 및 시클로 헵틸을 포함한다. 다환식 시클로알킬 고리는 아다만틸(adamantyl), 옥타하이드로나프틸(octahydronaphthyl), 데칼린(decalin), 캄퍼(camphor), 캄파인(camphane) 및 노르아다만틸(noradamantyl), 및 디하이드로- 및 테트라하이드로나프탈렌 등과 같은 융합 고리 시스템을 포함한다.

[0508] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬알킬(cycloalkylalkyl)"은 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 그룹을 지칭하며, 이는 또한 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 잔기, 예를 들어 C₁₋₂₀ 알킬렌 잔기를 통해 모 분자 잔기에 부착된다. 시클로알킬알킬기의 예는 시클로프로필메틸 및 시클로펜틸에틸을 포함한다.

[0509] 상기 용어 "시클로헤테로알킬(cycloheteroalkyl)" 또는 "헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl)"은 비-방향족 고리 시스템, 불포화 또는 부분 불포화 고리 시스템, 예를 들어 3- 내지 10- 멤버 치환 또는 비-치환 시클로알킬

고리 시스템을 지칭하며, 이는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하며, 동일하거나 상이하고, 질소 (N), 산소 (O), 황 (S), 인 (P) 및 실리콘 (Si)으로 구성된 군에서 선택되며, 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0510] 시클로헤테로알킬 고리는 다른 시클로헤테로알킬 고리 및/또는 비-방향족 탄화수소 고리에 임의로 융합되거나 그렇지 않으면 부착될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 것을 포함하며, 여기서 질소 및 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용어 헤테로시클릭은 비-방향족 5-, 6- 또는 7- 멤버 고리 또는 폴리시클릭 그룹을 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 O, S 및 N (여기서 질소 및 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있음), 비-제한적으로 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 6-멤버 고리를 포함하는 바이- 또는 트라이- 시클릭 그룹을 포함하며, 여기서 (i) 각 5 -멤버 고리에는 0 ~ 2 개의 이중 결합이 있고, 각 6 -멤버 고리에는 0 ~ 2 개의 이중 결합이 있으며, 각 7 -멤버 고리에는 0 ~ 3 개의 이중 결합이 있으며, (ii) 질소 및 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며, (iii) 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4 차화 수 있고, (iv) 임의의 상기 헤테로시클릭 고리는 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있다. 대표적인 시클로헤테로알킬 고리 시스템은 피롤리딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라지닌, 인돌리딘, 퀴누클리딘 (quinuclidinyl), 모르폴리딘(morpholinyl), 티오모르폴리딘, 티아디아지나닐(thiadiazinanyl), 테트라히드로푸라닐(tetrahydrofuranyl) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0511] 상기 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)" 및 "헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl)"은 그 자체로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 각각 "알킬(alkyl)" 및 "헤테로알킬(heteroalkyl)"의 시클릭 버전을 나타낸다. 추가로, 헤테로시클로알킬의 경우, 헤테로 원자는 헤테로시클이 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3- 시클로헥세닐, 시클로 헵틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 예에는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘), 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 4-모르폴리딘, 3- 모르폴리딘, 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran)-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔(tetrahydrothien)-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2- 피페라지닐 등이 포함 되지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "시클로알킬렌(cycloalkylene)"및 "헤테로시클로알킬렌(heterocycloalkylene)"은 각각 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬의 2가 유도체를 의미한다.

[0512] 불포화 탄화수소에는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합이 있다. 불포화 알킬기의 예에는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐(butadienyl)), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐 및 강한 동질체 및 이성질체가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 탄화수소기로 제한되는 알킬기는 "호모알킬(homoalkyl)"로 불린다.

[0513] 보다 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 "알케닐(alkenyl)"은 단일 수소 분자의 제거에 의해 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 C₂₋₂₀ 포함 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티로부터 유도된 1가 기를 지칭한다. 알케닐 그룹은 예를 들어 에테닐 (즉, 비닐), 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 펜테닐, 헥세닐, 옥테닐, 알레닐(allyl) 및 부타디에닐(butadienyl)을 포함한다.

[0514] 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐(cycloalkenyl)"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 시클릭 탄화수소를 지칭한다. 시클로알케닐 기의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헵타디엔, 시클로헥세닐, 1,3-시클로헥사디엔, 시클로헵테닐, 시클로헵타트리엔 및 시클로옥테닐을 포함한다.

[0515] 본원에 사용된 용어 "알키닐(alkynyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 설계된 수의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지형 C₂₋₂₀ 탄화수소로부터 유도된 1가 기를 지칭한다. "알키닐(alkynyl)"의 예는 에티닐, 2-프로피닐(propynyl) (프로파길(propargyl)), 1-피로피닐, 펜티닐(pentynyl), 헥시닐 및 헵티닐 그룹 등을 포함한다.

[0516] 상기 용어 "알킬렌(alkylene)" 자체 또는 다른 치환기의 일부는 1 내지 약 20 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개의 탄소 원자로부터 유도된 직쇄 또는 분지형 2가 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬렌 기는 직쇄형, 분 지형 또는 환형일 수 있다. 알킬렌 그룹은 또한 선택적으로 불포화 및/또는 하나 이상의 "알킬그룹 치환체"로 치환될 수 있다. 하나 이상의 산소, 황 또는 치환 또는 비치환된 질소 원자 (본원에서 "알킬아미노알킬"로도 지칭됨)가 알킬렌 그룹을 따라 선택적으로 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환기는 전술한 바와 같은 알킬이다. 예시적인

알킬렌 그룹은 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$); 에틸렌 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 프로필렌 ($-(\text{CH}_2)_3-$); 시클로헥실렌 ($-\text{C}_6\text{H}_{10}-$); $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{ScCH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_r-$ 을 포함하고, 여기서 q와 r은 각각 독립적으로 0에서 약 20, 예를 들어 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20까지의 정수이고, R은 수소 또는 약한 알킬; 메틸렌 디옥실 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 및 에틸렌 디옥실 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$)이다. 알킬렌 기는 약 2 개 내지 약 3 개의 탄소 원자를 가질 수 있고 추가로 6-20 개의 탄소를 가질 수 있다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 그룹은 1 내지 24 개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10 개 이하의 탄소 원자를 갖는 그룹은 본 기재 내용의 일부 실시양태이다. "약한 알킬 (lower alkyl)" 또는 "약한 알킬렌(lower alkylene)"은 일반적으로 8 개 이하의 탄소 원자를 갖는 더 짧은 사슬 알킬 또는 알킬렌 기이다.

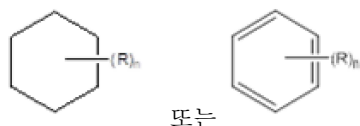
[0517] 상기 용어 "헤테로알킬렌(heteroalkylene)"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 및 $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2$ 로 예시되지만 이에 의해 제한되지 않는 헤테로알킬로부터 유도된 2가 기를 의미한다. 헤테로알킬렌 그룹의 경우, 헤테로 원자는 또한 사슬 말단 (예를 들어, 알킬렌옥소, 알킬렌디옥소, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등) 중 하나 또는 둘 다를 차지할 수 있다. 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 공식이 쓰여진 방향에 의해 연결기의 배향이 암시되지 않는다. 예를 들어, 공식 $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 는 $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 및 $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})$ 모두를 나타낸다.

[0518] 상기 용어 "아릴(aryl)"은 달리 언급되지 않는 한, 함께 융합되거나 공유적으로 연결된 단일 고리 또는 다중 고리 (예 : 1 내지 3 개의 고리) 일 수 있는 방향족 탄화수소 치환기를 의미한다. 상기 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 개 내지 4 개의 헤테로 원자 (다중 고리의 경우 각각의 개별 고리에서)를 함유하는 아릴기 (또는 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자 (들)는 선택적으로 4 차화 된다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 헤테로 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비 제한적인 예로는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이소자졸릴(isoxazolyl), 4-이소자졸릴, 5-이소자졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴(furyl), 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 언급된 각각의 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템에 대한 치환기는 아래에 기술된 허용 가능한 치환기의 군으로부터 선택된다. 상기 용어 "아릴렌(arylene)" 및 "헤테로아릴렌(heteroarylene)"은 각각 아릴 및 헤테로아릴의 2가 형태를 지칭한다.

[0519] 간결함을 위해, 다른 용어 (예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬)와 조합하여 사용될 때 용어 "아릴(aryl)"은 상기 정의된 바와 같은 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬(arylalkyl)" 및 "헤테로아릴알킬(heteroarylalkyl)"은 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이 알킬 그룹 (예 : 벤질, 페네틸, 피리디메틸, 푸릴메틸 등)에 부착된 그룹을 포함하는 것을 의미하며, 탄소 원자 (예 : 메틸렌 기)는 예를 들어 산소 원자 (예 : 페녹시메틸, 2-피리디노옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)로 대체되었다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "할로아릴(haloaryl)"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 아릴만을 포함하는 것을 의미한다.

[0520] 헤테로알킬, 헤테로시클로 알킬 또는 헤테로아릴이 특정 수의 구성원 (예 : "3 내지 7 -멤버")을 포함하는 경우, 용어 "멤버(memembr)"는 탄소 또는 헤테로 원자를 의미한다.

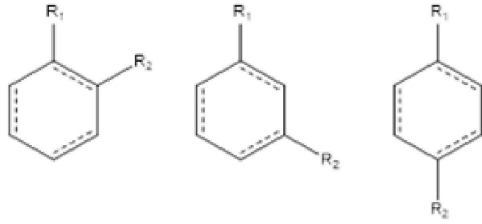
[0521] 또한, 일반적으로 다음의 화학식으로 표시되는 구조 :



[0522]

[0523] 본원에 사용된 고리 구조는 예를 들어 3-탄소, 4-탄소, 5-탄소, 6-탄소, 7-탄소 등, 지방족 및/또는 방향족 포화 고리 구조, 부분 포화 고리 구조 및 불포화 고리 구조를 포함하는 고리 형 화합물, 치환기 R 그룹을 포함하며, 여기서 R 그룹은 존재하거나 부재할 수 있으며, 존재하는 경우 하나 이상의 R 기는 고리 구조의 하나 이상의 이용 가능한 탄소 원자상에서 각각 치환 될 수 있다. R 기의 존재 또는 부재 및 R 기의 수는 변수 "n"의 값에 의해 결정되며, 이는 일반적으로 치환에 이용 가능한 고리상의 탄소 원자 수 0 내지 탄소 원자 수 범위의 값을 갖는 정수이다. 각각의 R 그룹은 하나 이상인 경우 다른 R 그룹보다는 고리 구조의 사용 가능한 탄소에서 치

환된다. 예를 들어, n 이 0 내지 2 인 상기 구조는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 화합물 그룹 :



등을 포함할 것이다.

[0524]

[0525] 고리 구조의 결합을 나타내는 점선은 결합이 고리에 존재하거나 부재할 수 있음을 나타낸다. 즉, 환상 고리 구조에서 결합을 나타내는 점선은 고리 구조가 포화 고리 구조, 부분 포화 고리 구조 및 불포화 고리 구조로 이루어진 군에서 선택되었음을 나타낸다.

[0526] 기호 ()는 분자의 나머지 부분에 대한 모이어티의 부착 지점을 나타낸다.

[0527] 방향족 고리 또는 헤테로시클릭 방향족 고리의 명명된 원자가 "부존재(absent)"로 정의될 때 명명된 원자는 직접 결합으로 대체된다.

[0528] 각각의 상기 용어 (예를 들어, "알킬", "헥테로알킬", "시클로알킬", "헥테로 시클로알킬", "아릴", "헥테로아릴", "포스포네이트" 및 "설폰네이트" 뿐만 아니라 이들의 2가 유도체) 각각은 표시된 기의 치환 및 비치 환 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다. 각 유형의 그룹에 대한 선택적 치환기가 아래에 제공된다.

[0529] 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로 알킬 1가 및 2가 유도체 그룹 (종종 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로 알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로 알케닐로 치환되는 그룹 포함)에 대한 치환기는 : 0에서 ($2m' + 1$) 범위의 숫자 내 $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로젠$, $-SiR'R''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''$, $-NR''(O)OR'$, $-NR-C(NR'R'')$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$, CF_3 , 플루오르화 C_{1-4} 알킬 및 $-NO_2$ 로 부터 선택되는 그룹의 다양성 중 중 하나 이상일 수 있지만, 이에 제한되지 않고, 여기서 m' 는 이러한 그룹의 총 탄소 원자 수이다. R' , R'' , R''' 및 R'''' 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시이클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로 알킬, 치환 또는 비치환 아릴 (예 : 1-3 개의 할로젠으로 치환된 아릴), 치환 또는 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 치환할 수 있다. 본원에 사용된 "알콕시" 기는 2가 산소를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬이다. 본 기재 내용의 화합물이 하나 이상의 R 그룹을 포함하는 경우, 예를 들어, 각각의 R 그룹은 이들 그룹 중 하나 이상이 존재할 때 각각의 R' , R'' , R''' 및 R'''' 그룹과 같이 독립적으로 선택된다. R' 및 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착되면 질소 원자와 결합하여 4 -, 5 -, 6 - 또는 7 - 멤버 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-NR'R''$ 은 1- 피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하지만 이에 제한되지 않음을 의미한다. 치환기에 대한 상기 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 할로알킬 (예 : $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실 (예를 들어, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)과 같은 수소 그룹 이외의 그룹에 결합된 탄소 원자를 포함하는 그룹을 포함하는 것을 의미함을 이해할 것이다.

[0530] 상기 알킬 그룹에 대해 기재된 치환기와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 그룹 (뿐만 아니라 이들의 2가 유도체)에 대한 예시적인 치환기는 다양하며 예를 들어, 0 내지 방향족 고리 시스템상의 총 개방 원자가 수 범위의 수에서, 할로젠, -OR', -NR'R", -SR', SiR'R" " -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R" -OC(O)NR'R" NR"'', -NR'-C(O)NR" " -NR" -NR-C(NR'R" " " " NRC(NR'R" " -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R" -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂, R', -N₃, -CH(Ph)₂, 플루오로(C₁₋₄)알콕소 및 플루오로(C₁₋₄)알킬에서 선택되며 ; R', R", R'"및 R""는 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로 알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 본 기재 내용의 화합물이 하나 이상의 R 그룹을 포함하는 경우, 예를 들어, 각각의 R 그룹은 이들 그룹 중 하나 이상이 존재할 때 각각의 R', R", R'"및 R""그룹과 같이 독립적으로 선택된다.

[0531] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환기 중 2 개는 임의로 화학식 $-TC(O)-(CRR')_qU-$ 의 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 T 및 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환기 중 2 개는 임의로 화학식 $-A-(CH_2)_B-$ 의 치환기로 대체 될 수 있으며, 여기서 A 및 B는 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$

$-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ 또는 단일 결합이고, r 은 1에서 4 사이의 정수이다.

- [0532] 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환기 중 2 개는 임의로 화학식 (CRR') 의 $X'(C''R'')_d$ 의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 s 및 d 는 독립적으로 0부터 3사이의 정수이고, X' 는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다. 상기 치환기 R , R' , R'' 및 R''' 는 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0533] 본원에 사용된 용어 "아실(acyl)"은 카르복실기의 OH가 다른 치환기로 대체되고 일반식 $RC(=O)$ 를 갖는 유기산기를 지칭하며, 여기서 본원에 정의된 바와 같이 R 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보시클릭, 헤테로시클릭 또는 방향족 헤테로시클릭 그룹이다. 이와 같이, 용어 "아실(acyl)"은 구체적으로 2-(푸란-2-일)아세틸- 및 2-페닐아세틸 그룹과 같은 아릴아실 그룹을 포함한다. 아실기의 구체적인 예는 아세틸 및 벤조일을 포함한다. 아실기는 또한 아마이드, $RC(=O)NR'$, 에스테르, $RC(=O)OR'$, 케톤, $RC(=O)R'$ 및 알데히드, $RC(=O)H$ 를 포함하도록 의도된다.
- [0534] 상기 용어 "알콕실(alkoxyl)" 또는 "알콕시(alkoxy)"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 산소 원자를 통해서 분자 모이어티에 부착된 포화 (즉, 알킬-O-) 또는 불포화 (즉, 알케닐-O- 및 알키닐-O-) 그룹을 지칭하며, 여기서 용어 "알킬(alkyl)", "알케닐(alkenyl)" 및 "알키닐(alkynyl)"은 이전에 기술된 바와 같고, C_{1-20} 포함, 선형, 분지형 또는 고리형, 포화 또는 불포화 옥소-탄화수소 사슬, 예를 들어 메톡실, 에톡실, 프로톡실, 이소프로톡실, n -부톡실, sec -부톡실, $tert$ -부톡실 및 n -헥톡실, 네오헥톡실, n -헥실 등을 포함할 수 있다.
- [0535] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬(alkoxyalkyl)"은 알킬-O-알킬에테르, 예를 들어 메톡시 에틸 또는 에톡시 메틸 그룹을 지칭한다.
- [0536] "아릴옥실(aryloxy)"은 아릴기가 치환된 아릴을 포함하여 전술한 바와 같은 아릴-O기를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "아릴록실"은 페닐옥실 또는 헥실옥실, 및 알킬, 치환된 알킬, 할로 또는 알콕시 치환된 페닐옥실 또는 헥실옥실을 지칭할 수 있다.
- [0537] "아르알킬(aralkyl)"은 아릴 및 알킬이 이전에 기재된 바와 같고 치환된 아릴 및 치환된 알킬을 포함하는 아릴-알킬-기를 지칭한다. 예시적인 아르알킬 그룹은 벤질, 페닐 에틸 및 나프틸메틸을 포함한다.
- [0538] "아르알킬옥실(aralkyloxy)"은 아르알킬-O- 그룹을 지칭하며, 여기서 아르알킬 그룹은 이전에 기재된 바와 같다. 예시적인 아르알킬옥실 그룹은 벤질옥실, 즉 $C_6H_5CH_2O$ 이다. 아르알킬옥실기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0539] "알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)"은 알킬- $OC(=O)-$ 그룹을 지칭한다. 예시적인 알콕시카르보닐기는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 부틸옥시카르보닐 및 $tert$ -부틸옥시카르보닐을 포함한다.
- [0540] "아릴옥시카르보닐(aryloxy carbonyl)"은 아릴- $OC(=O)-$ 그룹을 지칭한다. 예시적인 아릴옥시카르보닐기는 페녹시- 및 나프톡시-카르보닐을 포함한다.
- [0541] "아르알콕시카르보닐(aralkoxy carbonyl)"은 아르알킬- $OC(=O)-$ 그룹을 지칭한다. 예시적인 아르알콕시카르보닐 그룹은 벤질옥시카르보닐이다.
- [0542] "카르바모일(Carbamoyl)"은 화학식 $-C(=O)NH_2$ 의 아마이드 기를 의미한다. "알킬카르바모일(alkylcarbamoyl)"은 $R'RN-C(=O)-$ 그룹을 지칭하며, 여기서 R 및 R' 중 하나는 수소이고 R 및 R' 중 다른 하나는 전술한 바와 같이 알킬 및/또는 치환된 알킬이다. "디아킬카르바모일(dialkylcarbamoyl)"은 $R'RN-C(=O)-$ 그룹을 지칭하며, 여기서 R 및 R' 각각은 이전에 기술된 바와 같이 독립적으로 알킬 및/또는 치환된 알킬이다.
- [0543] 본원에 사용된 용어 카르보닐디옥실은 화학식 $-O-C(=O)-OR$ 의 카르보닐 기를 지칭한다.
- [0544] "아실옥실(acyloxy)"은 아실-O- 그룹을 지칭하며, 여기서 아실은 이전에 기재된 바와 같다.
- [0545] 상기 용어 "아미노(amino)"는 $-NH_2$ 그룹을 지칭하고 또한 유기 그룹으로 하나 이상의 수소 라디칼을 대체함으로써 암모니아로부터 유도된 당업계에 공지된 질소 함유 그룹을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "아실아미노(acylamino)" 및 "알킬아미노(alkylamino)"는 각각 아실 및 알킬 치환기를 갖는 특정 N-치환된 유기 그룹을 지칭한다.

- [0546] 본원에 사용된 "아미노 알킬(aminoalkyl)"은 알킬렌 링커에 공유 결합된 아미노 그룹을 지칭한다. 보다 구체적으로, 본원에 사용된 용어 알킬아미노, 디알킬아미노 및 트리알킬아미노는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 이전에 정의된 바와 같이 각각 1, 2 또는 3 개의 알킬기를 지칭한다. 용어 알킬아미노는 구조 $-NHR'$ 을 갖는 그룹을 지칭하며, 여기서 R' 는 이전에 정의된 바와 같은 알킬 그룹이고; 용어 디알킬아미노는 구조 $-NR'R''$ 을 갖는 그룹을 지칭하며, 여기서 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 알킬 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 용어 트리알킬아미노는 구조 $-NR'R''R'''$ 을 갖는 그룹을 지칭하고, 여기서 R' , R'' 및 R''' 는 각각 독립적으로 알킬 그룹으로 구성된 군으로부터 선택된다. 추가로, 함께 취해진 R' , R'' 및/또는 R''' 는 선택적으로 $-(CH_2)_k-$ 일 수 있으며, 여기서 k 는 2 내지 6의 정수이다. 예로는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 디에틸아미노카르보닐, 메틸에틸아미노, 이소프로필아미노, 피페리디노, 트리메틸아미노 및 프로필 아미노를 포함하지만, 이에 제한적이지 않다.
- [0547] 아미노 그룹은 $-NR'R''$ "이고, 여기서 R' 및 R'' 는 일반적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로 아릴로부터 선택된다.
- [0548] 상기 용어 알킬티오에테르 및 티오알콕실은 황 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 포화 (즉, 알킬-S-) 또는 불포화 (즉, 알케닐-S- 및 알키닐-S-) 그룹을 지칭한다. 티오알콕실 부분의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, *n*-부틸티오 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0549] "아실아미노(acylamino)"는 아실-NH-그룹을 지칭하며, 아실은 이전에 기술된 바와 같다. "아로일아미노(Aroylamino)"는 아로일-NH- 그룹을 말하며, 여기서 아로일은 이전에 기술된 바와 같다.
- [0550] 상기 용어 "카르보닐(carbonyl)"은 $-C(=O)-$ 그룹을 지칭하며, 일반식 $R-C(=O)H$ 로 표시되는 알데히드 그룹을 포함할 수 있다.
- [0551] 상기 용어 "카르복실(carboxyl)"은 $-COOH$ 그룹을 지칭한다. 이러한 그룹은 또한 본원에서 "카르복실산(carboxylic acid)" 모이어티를 의미한다.
- [0552] 상기 용어 "시아노(cyano)"는 $-C\equiv N$ 그룹을 지칭한다.
- [0553] 본원에 사용된 용어 "할로(halo)", "할라이드(halide)" 또는 "할로겐(halogen)"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도 그룹을 지칭한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_{1-4})알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않음을 의미한다.
- [0554] 상기 용어 "히드록실(hydroxyl)"은 $-OH$ 그룹을 의미한다.
- [0555] 상기 용어 "하이드록시알킬(hydroxyalkyl)"은 $-OH$ 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0556] 상기 용어 "머캅토(mercapto)"는 $-SH$ 그룹을 의미한다.
- [0557] 본원에서 사용되는 용어 "옥소(oxo)"는 탄소 원자 또는 다른 원소에 이중 결합된 산소 원자를 의미한다.
- [0558] 상기 용어 "니트로(nitro)"는 $-NO_2$ 그룹을 의미한다.
- [0559] 상기 용어 "티오(thio)"는 탄소 또는 산소 원자가 황 원자로 대체된 본원에 앞서 기재된 화합물을 의미한다.
- [0560] 상기 용어 "황산염(sulfate)"은 $-SO_4$ 그룹을 의미한다.
- [0561] 본원에 사용된 용어 티오히드록실 또는 티올은 화학식 $-SH$ 그룹을 의미한다.
- [0562] 보다 구체적으로, 상기 용어 "설파이드(sulfide)"는 화학식 $-SR$ 그룹을 갖는 화합물을 의미한다.
- [0563] 상기 용어 "설폰(sulfone)"은 설포닐 그룹 $S(O_2)R'$ 을 갖는 화합물을 의미한다.
- [0564] 상기 용어 "설폭사이드(sulfoxide)"는 설피닐 그룹 $-S(O)R$ 을 갖는 화합물을 지칭한다.
- [0565] 상기 용어 우레이도(ureido)는 화학식 $-NH-CO-NH_2$ 의 우레아 그룹을 지칭한다.
- [0566] 상기 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 그룹은 예를 들어 Frings et al., Sulfoximines from a Medicinal Chemist's

Perspective: Physicochemical and in vitro Parameters Relevant for Drug Discovery, European Journal of Medicinal Chemistry 126 (2017) 225e245에 설명되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

- [0567] 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 이름은 모든 호변이성질체(tautomers), 동족체 및 광학- 및 입체 이성질체뿐만 아니라 그러한 이성질체 및 혼합물이 존재하는 라세미(racemic) 혼합물을 포함할 것이다.
- [0568] 본 기재 내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 또는 키랄(chiral) 중심) 또는 이중 결합을 가질 수 있으며; 거울상 이성질체, 라세미체, 부분 입체 이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체로 규정될 수 있고, 절대 입체 화학의 관점에서 정의될 수 있는 입체 이성질체 형태는 (R)- 또는 (S)- 또는 아미노산의 경우 D- 또는 L-로 정의될 수 있으며, 개별 이성질체는 본 기재 내용의 범위 내에 포함된다. 본 기재 내용의 화합물은 합성 및/또는 분리하기에 너무 불안정한 것으로 당업계에 공지된 것들을 포함하지 않는다. 본 기재 내용은 라세미, 스케일미(scalemic) 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 D- 및 L- 이성질체는 키랄 신티온(synthons) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 통상적인 기술을 사용하여 분해할 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레펜(olefenic) 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 포함할 때, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0569] 달리 언급되지 않는 한, 여기에 묘사된 구조는 구조의 모든 입체 화학적 형태를 즉, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 구성을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체 화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체 혼합물은 본 기재 내용의 범위 내에 있다.
- [0570] 본 기재 내용의 특정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화합물의 이러한 모든 호변이성질체 형태가 본 기재 내용의 범위 내에 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본원에 사용된 용어 "호변이성질체(tautomer)"는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태에서 다른 형태로 쉽게 전환되는 2 개 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다.
- [0571] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소 농축 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중 수소로 대체하거나 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체하는 본 구조를 갖는 화합물은 본 기재 내용의 범위 내에 있다.
- [0572] 본 기재 내용의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비 자연적인 비율의 원자 동위 원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 중수소 (^2H), 삼중 수소 (^3H), 요오드 $-125(^{125}\text{I})$ 또는 탄소 $-14(^{14}\text{C})$ 와 같은 방사성 동위 원소로 방사성 표지 될 수 있다. 본 기재 내용의 화합물의 모든 동위 원소 변형은 방사성 여부에 관계없이 본 기재 내용의 범위 내에 포함된다.
- [0573] 본 기재 내용의 화합물은 염으로 존재할 수 있다. 본 기재 내용은 이러한 염을 포함한다. 적용 가능한 염 형태의 예로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트 (예 : (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트 또는 라세미 혼합물, 숙시네이트, 벤조에이트 및 염을 포함하는 이들의 혼합물)가 포함된다. 이들 염은 글루탐산과 같은 아미노산을 포함한다. 이러한 염은 당업자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 또한 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염과 같은 염기 부가 염 또는 유사한 염도 포함된다. 본 기재 내용의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 본 기재 내용의 화합물이 상대적으로 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서 또는 이온 교환에 의해 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 허용되는 산 부가 염의 예로는 염산, 브롬화수소, 질산, 탄산, 일수소탄, 인, 일수소인, 인산이수소산, 황산, 일수소황산, 수소산, 인산 등과 같은 무기산 유래는 물론 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만 텔산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 유기산 유래의 염을 포함한다. 또한 아르 기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다. 본 기재 내용의 어떤 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다.
- [0574] 상기 중성 형태의 화합물은 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리함으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 특성에서 다양한 염 형태와 다르다.
- [0575] 본 기재 내용의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하는 용매화 된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존

재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하며 본 기재 내용의 범위 내에 포함된다. 본 기재 내용의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

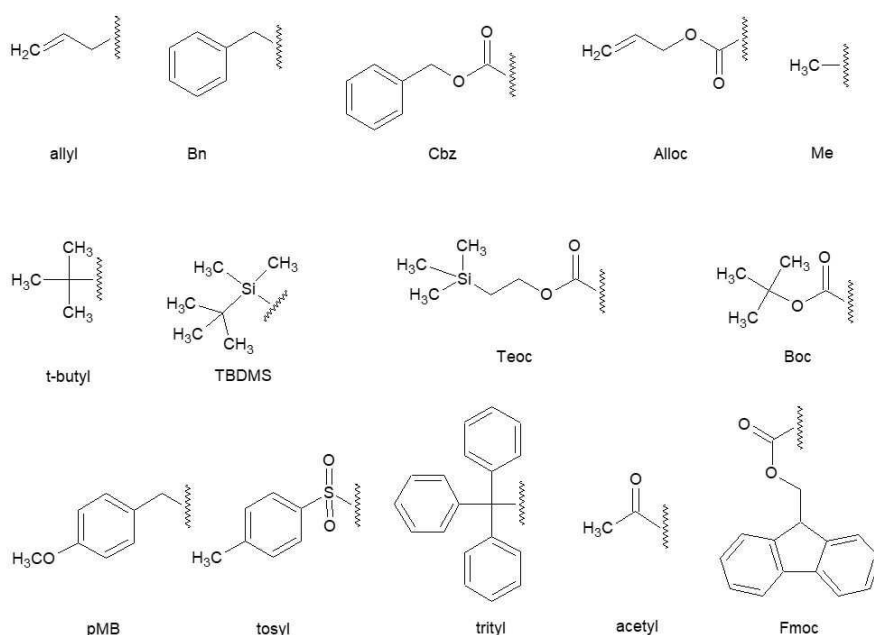
[0576] 염 형태 이외에, 본 기재 내용은 전구 약물 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구 약물은 본 기재 내용의 화합물을 제공하기 위해 생리적 조건 하에서 화학적 변화를 쉽게 겪는 화합물이다. 추가로, 전구 약물은 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 기재 내용의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구 약물은 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0577] 상기 용어 "보호 그룹(protecting group)"은 화합물의 일부 또는 모든 반응성 모이어티를 차단하고 보호 그룹이 제거될 때까지 그러한 모이어티가 화학 반응에 참여하는 것을 방지하는 화학적 모이어티를 지칭하며, 예를 들어 이들 모이어티는 T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999)에 나열되고 기재된다. 상이한 보호 그룹이 사용되는 경우, 각각의 (다른) 보호 그룹이 상이한 수단에 의해 제거될 수 있는 것이 유리할 수 있다. 완전히 다른 반응 조건 하에서 절단되는 보호 그룹은 이러한 보호 그룹의 차별적인 제거를 허용한다. 예를 들어, 보호 그룹은 산, 염기 및 수소 분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸(dimethoxytrityl), 아세탈 및 *tert*-부틸디메틸실릴(butyldimethylsilyl)과 같은 그룹은 산에 불안정하며 수소 분해에 의해 제거 가능한 Cbz 그룹과 불안정한 염기인 Fmoc 그룹으로 보호된 아미노 그룹의 존재하에 카복시 및 하이드록시 반응성 부분을 보호하는 데 사용할 수 있다. 카복실산 및 하이드록시 반응성 모이어티는 *tert*-부틸 카바메이트(carbamate)와 같은 산 불안정 그룹 또는 산과 염기 모두 안정하지만 가수분해적으로 제거 가능한 카바메이트로 차단된 아민의 존재하에 메틸, 에틸 및 아세틸과 같은 염기 불안정 그룹으로 차단될 수 있다.

[0578] 카복실산 및 하이드록시 반응성 모이어티는 벤질 그룹과 같은 가수분해적으로 제거 가능한 보호기로 차단될 수 있는 반면, 산과 수소 결합할 수 있는 아민 그룹은 Fmoc와 같은 염기 불안정 그룹으로 차단될 수 있다. 카복실산 반응성 모이어티는 2,4-디메톡시벤질과 같은 산화 제거 가능한 보호 그룹으로 차단될 수 있는 반면, 공존하는 아미노 그룹은 불소 불안정한 실릴 카바메이트(silyl carbamates)로 차단될 수 있다.

[0579] 알릴 차단 그룹은 산 및 염기 보호기의 존재에서 유용하다. 전자가 안정하고 금속 또는 파이(pi)-산 촉매에 의해 후속적으로 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 알릴-차단된 카복실산은 산 불안정한 *t*-부틸 카바메이트 또는 염기 불안정한 아세테이트 아민 보호 그룹의 존재하에 팔라듐(palladium)(0)-촉매 반응으로 탈 보호될 수 있다. 또 다른 형태의 보호 그룹은 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔류물이 수지에 부착되어 있는 한 그 작용 그룹은 차단되어 반응할 수 없다. 수지에서 방출되면 작용 그룹이 반응할 수 있다.

[0580] 전형적인 차단/보호 그룹은 다음 모이어티를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0581]

- [0582] 오랜 특허법 협약에 따라 "a", "an" 및 "the"라는 용어는 청구범위를 포함하여 본 출원에서 사용될 때 "하나 이상(one or more)"을 의미한다. 따라서, 예를 들어, "한 개체(a subject)"에 대한 언급은 문맥이 명백하게 반대되는 경우 (예를 들어, 복수의 개체) 등이 아닌 한 복수의 개체를 포함한다.
- [0583] 본 명세서 및 청구범위 전체에서, 용어 "포함하다(comprise)" "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 문맥이 달리 요구하는 경우를 제외하고는 비-배타적인 의미로 사용된다. 마찬가지로, "포함(include)"이라는 용어 및 그 문법적 변형은 목록에 있는 항목의 인용이 나열된 항목에 대체되거나 추가될 수 있는 다른 유사한 항목의 제외가 아니도록 비-제한적인 것으로 의도된다.
- [0584] 본 명세서 및 첨부된 청구범위의 목적을 위해, 달리 표시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 양, 크기, 치수, 비율, 모양, 공식화, 매개 변수, 백분율, 수량, 특성 및 기타 수치를 나타내는 모든 숫자는 다음과 같다. 상기 용어 "약(about)"이 값, 양 또는 범위로 명시적으로 나타나지 않을 수 있지만 모든 경우에 "약(about)"이라는 용어에 의해 수정된 것으로 이해된다. 따라서, 반대로 표시되지 않는 한, 다음 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 매개 변수는 정확하지 않으며 정확할 필요는 없으나, 공차(tolerances), 변환 계수, 반올림, 측정 오류 등, 및 현재 개시된 주제에 의해 획득하고자 하는 원하는 특성에 따라 당업자에게 공지된 다른 인자를 반영하여 원하는 대로 근사 및/또는 더 크거나 작을 수 있다. 예를 들어, 값을 언급할 때 용어 "약(about)"은 명시된 양으로부터 일부 실시양태에서 $\pm 100\%$, 일부 실시양태에서 $\pm 50\%$, 일부 실시양태에서 $\pm 20\%$, 일부 실시양태에서 $\pm 10\%$, 일부 실시양태에서 $\pm 5\%$, 일부 실시양태에서 $\pm 1\%$, 일부 실시양태에서 $\pm 0.5\%$, 및 일부 실시양태에서 $\pm 0.1\%$ 의 변형을 포함하는 것을 의미할 수 있는데, 그러한 변화는 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물을 사용하기에 적절하기 때문이다.
- [0585] 또한, 하나 이상의 숫자 또는 숫자 범위와 관련하여 사용될 때 용어 "약(about)"은 범위의 모든 숫자를 포함하고, 지정된 숫자 값의 위와 아래 경계를 확장하여 해당 범위를 수정하는 이러한 모든 숫자를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 끝점에 의한 숫자 범위의 인용은 모든 숫자, 예를 들어 분수를 포함한 정수가 해당 범위 및 해당 범위 내의 모든 범위 내에 포함(예를 들어, 1에서 5까지의 인용에는 1, 2, 3, 4 및 5뿐만 아니라 그 분수, 예를 들어 1.5, 2.25, 3.75, 4.1 등이 포함됨)된다.

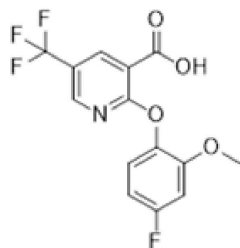
도면의 간단한 설명

- [0586] 따라서, 본원에 기재된 주제를 일반적인 용어로 설명하였으므로, 이제 반드시 축적으로 그려지지 않은 첨부된 도면을 참조할 수 있다.
- 도 1은 당업계에 공지된 전임상 및 임상 NaV1.8 억제제를 대표한다(종래 기술).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0587] 하기 실시예는 본원에 기재된 주제의 대표적인 실시예를 실행하기 위해 당업자에게 지침을 제공하기 위해 포함되었다. 본원 기재 내용 및 당업자의 일반적인 수준에 비추어, 당업자는 하기 실시예가 단지 예시일 뿐이며, 본원에 기재된 주제의 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형, 수정 및 변경이 사용될 수 있음을 이해할 수 있다. 다음의 합성 설명 및 특정 실시예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 다른 방법에 의해 본 기재 내용의 화합물을 제조하기 위해 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0588] **합성 과정(SYNTHETIC PROCEDURES)**
- [0589] 예시적인 화합물은 하기 실시예에 제시된 여러 일반적인 합성 경로를 통해 제조되었다. 본 발명의 기재된 임의의 화합물은 이들 하나 이상의 합성 경로 또는 특정 실시예에 따라, 또는 당업자가 접근할 수 있는 임의의 변형을 통해 제조될 수 있다.
- [0590] **중간체 1** : 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)

[0591] 방법 A



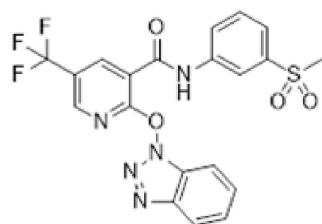
[0592]

[0593] 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (500mg, 2.22mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀(4-fluoro-2-methoxyphenol) (278 μ L, 2.44mmol) 및 탄산 세슘(cesium carbonate) (1806mg, 5.54mmol)의 혼합물을 MeCN (5 mL) 중에 80℃에서 18시간 동안 교반 하였다. 냉각 후, 상기 내용물을 20 mL 물로 희석하고 2N HCl을 조심스럽게 첨가하여 pH 5로 산성화한 다음 2 시간 동안 교반하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (695 mg, 2.10 mmol, 94.6% 수율)을 얻었다. MS, ES⁺ m/z 332.0[M+H]⁺.

[0594] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.74 (br. s., 1 H), 8.67 (br. s., 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.22 (dd, J=8.97, 5.68 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=11.12, 2.78 Hz, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H).

[0595] 중간체 2 : 2-(벤조트리아졸-1-일옥시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드
(2-(benzotriazol-1-yloxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0596] 방법 B

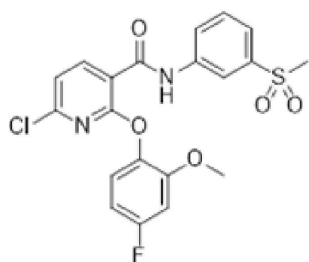


[0597]

[0598] 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (508mg, 2.25mmol), 3-메틸설포닐아닐린(3-methylsulfonylaniline) (424mg, 2.48mmol), HBTU (854mg, 2.25mmol) 및 DIPEA (981 μ L, 5.63 mmol)의 혼합물을 클로로포름(chloroform) (10 mL) 중의 실온에서 40 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (5 : 1)로 처리하였다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서 2-(벤조트리아졸-1-일옥시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-(benzotriazol-1-yloxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (665 mg, 1.39 mmol, 61.9 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺ m/z 448.0 [M+H]⁺.

[0599] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1 H), 8.88 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.20 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 1 H), 7.83 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 3 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H).

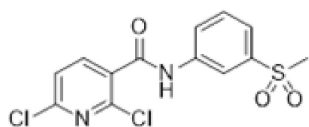
[0600] 중간체 3 : 6-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드
(6-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0601]

[0602] 1 단계 : 2,6-디클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (2,6-dichloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성

[0603] 방법 C

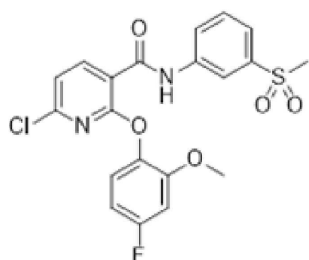


[0604]

[0605] 2,6-디클로로피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (2,6-dichloropyridine-3-carbonyl chloride) (200mg, 0.950mmol), 3-메틸 설포닐아닐린(3-methylsulfonylaniline) (179mg, 1.05mmol) 및 DIPEA (414 μ L, 2.38mmol)의 혼합물을 클로로포름 (5mL) 중의 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 10 % Na_2CO_3 로 처리하였고 CHCl_3 (3 x)로 추출하고 상기 용매를 진공에서 제거하여 노란색 거품으로 2,6-디클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(2,6-dichloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (378 mg, 1.10 mmol, 115 % 수율)를 얻었으며, 추가 정제없이 사용하였다. MS, ES+ m/z 344.9 [M+H]+.

[0606] 2 단계: 6-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐 페닐)피리딘-3-카르복스아미드(6-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성

[0607] 방법 D



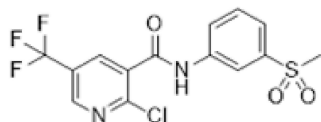
[0608]

[0609] 조 2,6-디클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(2,6-dichloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (276mg, 0.800mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀(4-fluoro-2-methoxyphenol) (91.1 μ L, 0.800mmol) 및 탄산 세슘 (273mg, 0.840 mmol)의 혼합물을 MeCN (2 mL) 중 23 시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 내용물을 물 20 mL로 희석하였고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜, 하얀색 고체로서 6-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(6-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide) (242 mg, 0.536mmol, 67.0 % 수율)를 얻었다. MS, ES+ m/z 451.1 [M+H]+.

[0610] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.19 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.12 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.86 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H)

[0611] 중간체 4 : 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0612] 방법 E

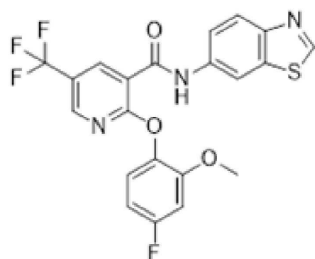


[0613]

[0614] 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐 클로라이드(2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbonyl chloride) (250mg, 1.02mmol), 3-메틸설포닐아닐린(3-methylsulfonylaniline) (193mg, 1.13mmol) 및 DIPEA (446 μ L, 2.56mmol)의 혼합물을 클로로포름 (5mL) 중에 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 10% Na_2CO_3 로 처리하였고 CHCl_3 (3x)로 추출하고 상기 용매를 진공에서 제거하여 황색 폼을 얻었으며, 이를 MeOH/2% Na_2CO_3 (1:10)로 분쇄하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (175 mg, 0.462 mmol, 45.1 % 수율)를 다음과 같이 얻었다. MS, ES+ m/z 379.0 [M+H]⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.72 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.94 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H).

[0615] 실시예 1 : N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

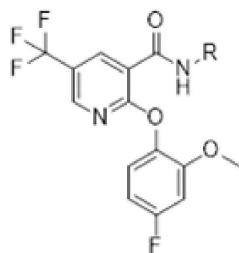
[0616] 방법 F



[0617]

[0618] 클로로포름 (2 mL) 중의 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (중간체 1) (30.0mg, 0.090mmol), 1,3-벤조티아졸-6-아민(1,3-Benzothiazol-6-amine) (15.0 mg, 0.100 mmol), HBTU (37.8 mg, 0.100 mmol) 및 DIPEA (29.3 mg, 39.4 μ L, 0.230 mmol)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (3 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 3 시간 동안 교반 하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로 N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (35.4 mg, 0.0764 mmol, 84.3 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺ m/z 464.0[M+H]⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.70 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.66 - 8.68 (m, 1 H), 8.53 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H).

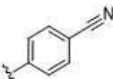
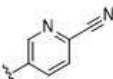
[0619] 다음 화합물은 방법 F에 따라 합성되었다



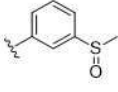
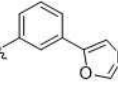
[0620]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
2	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-모르폴리노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 492.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.45 (s, 1 H), 8.64 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.33 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.14 - 7.18 (m, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.40, 2.65 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 3.73 - 3.77 (m, 4 H), 3.71 (s, 3 H), 3.07 - 3.11 (m, 4 H).	방법 F, 3-모르폴린-4-알아닐린을 사용 (95.1% 수율)
3	N-(3-시아노페닐)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 432.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.95 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.53 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.86, 2.78 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H).	방법 F, 3-아미노벤조 니트릴을 사용. (64.5% 수율)
4	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 408.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.82 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.36 (d, J=4.80 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.11 (d, J=10.86 Hz, 1 H), 6.85 (t, J=9.09 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H).	방법 F, 3-아미노피리딘을 사용. (73.7% 수율)

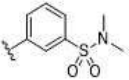
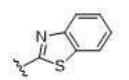
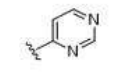
[0621]

5	N-(4-시아노페닐)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 432.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.04 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 7.89 - 7.94 (m, 2 H) 7.84 - 7.88 (m, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 6.81 - 6.88 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H)	방법 F, 4-아미노벤조니트릴을 사용. (57.6% 수율)
6	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 408.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.99 (s, 1 H), 8.67 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.50 - 8.53 (m, 2 H), 7.69 (d, J=6.32 Hz, 2 H), 7.33 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.84 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H).	방법 F, 4-아미노피리딘을 사용. (70.5% 수율)
7	N-(6-시아노-3-피리딜)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 433.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.30 (s, 1 H), 8.99 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.68 - 8.71 (m, 1 H), 8.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H), 6.84 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H).	방법 F, 5-아미노-2-시아노피리딘을 사용. (41.4% 수율)

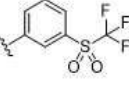
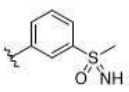
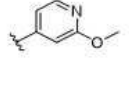
[0622]

8	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설피틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 469.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.89 (s, 1 H), 8.66 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.82 (d, J=9.35 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.86, 2.78 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H).	방법 F, 3-메틸설피닐아닐린을 사용. (77.8% 수율)
9	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-옥사졸-5-일페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 474.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.76 (s, 1 H), 8.65 - 8.67 (m, 1 H), 8.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.66 - 7.70 (m, 2 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H).	방법 F, 3-옥사졸-5-일아닐린을 사용. (94.5% 수율)

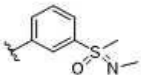
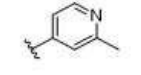
[0623]

10	N-[3-(디메틸설파모일)페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 514.0 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 8.67 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.97 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.67 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=7.83, 1.01 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.65 (s, 6 H).	방법 F, 3-아미노-N,N-di 메틸-벤젠설파나미드를 사용. (83.2% 수율)
11	N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 464.0 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.93 (br. s., 1 H), 8.71 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.38 (td, J=8.84, 6.57 Hz, 2 H), 7.12 (dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H), 6.87 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H).	방법 F, 2-아미노벤조티아졸을 사용. (89.7% 수율)
12	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리미딘-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 409.0 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.38 (s, 1 H), 8.96 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.20 - 8.23 (m, 1 H), 7.36 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.86 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H).	방법 F, 4-아미노피리미딘을 사용. (78.9% 수율)

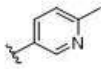
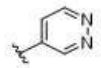
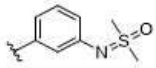
[0624]

13	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)-N-[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 539.0 (M+H)+ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.24 (s, 1 H), 8.68 - 8.70 (m, 2 H), 8.59 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.97, 5.94 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H).	방법 F, 3-(트리플루오로메틸설포닐)아닐린을 사용. (86.1% 수율)
14	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 484 (M+H)+ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.25 (s, 1 H) 6.79 - 6.98 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H) 7.57 - 7.81 (m, 2 H) 7.96 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.47 - 8.60 (m, 1 H) 8.67 (br. s., 1 H) 10.93 (s, 1 H)	방법 F, (3-아미노페닐)(이미노)(메틸)-λ6-설파논을 사용.
15	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 438 (M+H)+ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.71 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.85 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=10.86, 3.03 Hz, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 2 H) 7.33 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=2.53, 0.51 Hz, 1 H) 8.67 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 10.94 (s, 1 H)	방법 F, 2-메톡시피리딘-4-아민을 사용.

[0625]

16	N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-2-(4-클루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리클루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 498 (M+H)+ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 2.49 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 6.85 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H) 7.59 (dt, J=7.77, 1.42 Hz, 1 H) 7.65 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 8.29 - 8.34 (m, 1 H) 8.50 - 8.56 (m, 1 H) 8.67 (dd, J=2.40, 0.88 Hz, 1 H) 10.95 (s, 1 H)	방법 F, (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)-λ ⁶ -설파논을 사용.
17	2-(4-클루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-메틸-4-피리딜)-5-(트리클루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 422 (M+H)+ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 2.46 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 6.85 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=5.56, 1.77 Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 8.38 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 8.67 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 10.90 (s, 1 H)	방법 F, 2-메틸피리딘-4-아민을 사용.

[0626]

18	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(6-메틸-3-피리딘-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 422 (M+H)+ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d') 6) d ppm 2.45 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 7.11 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 2 H) 8.05 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.64 - 8.70 (m, 1 H) 8.75 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 10.71 (s, 1 H)	방법 F, 6-메틸피리딘-3-아민을 사용.
19	2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 409 (M+H)+ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d') 6) d ppm 3.71 (s, 3 H) 6.85 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=10.86, 2.78 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=5.81, 2.78 Hz, 1 H) 8.55 - 8.63 (m, 1 H) 8.70 (dd, J=2.40, 0.88 Hz, 1 H) 9.14 (dd, J=5.81, 1.01 Hz, 1 H) 9.41 (dd, J=2.78, 1.01 Hz, 1 H) 11.28 (s, 1 H)	방법 F, 피리다진-4-아민을 사용.
20	N-[3-[[디메틸(옥소)-λ ⁶ -설파닐리덴]아미노]페닐]-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 498 (M+H)+ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d') 6) d ppm 3.23 (s, 6 H) 3.72 (s, 3 H) 6.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.85 (t, J=8.46 Hz, 1 H) 7.03 - 7.21 (m, 2 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H)	((3-아미노페닐)이미노)디메틸-λ ⁶ -설파논을 사용하는 방법 F

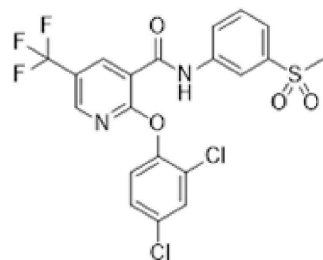
[0627]

[0628]

실시예 21: 2-(2,4-디클로로페녹시)-N-(3-메틸술폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-(2,4-dichlorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0629]

방법 G



[0630]

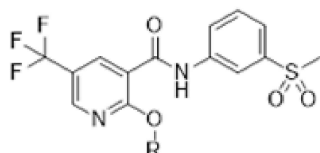
[0631]

MeCN (3 mL) 중의 2-(벤조트리아졸-1-일옥시)-N-(3-메틸술폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-(benzotriazol-1-yloxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (중간체 2) (50.0 mg, 0.100 mmol), 2,4-디클로로페놀(2,4-dichlorophenol) (20.5 mg, 0.130 mmol) 및 탄산세슘 (102 mg, 0.310 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림 하에서 제거

하고 잔류물을 물/MeOH (4 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 24 시간 동안 교반 하였다. 상기 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜, 회백색 고체로 2-(2,4-디클로로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (2-(2,4-dichlorophenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (43.6 mg, 0.0863 mmol, 82.4 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺m/z505.0 [M+H]⁺.

[0632] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1 H), 8.71 - 8.73 (m, 1 H), 8.63 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.39 - 8.42 (m, 1 H), 7.97 - 8.01 (m, 1 H), 7.82 - 7.84 (m, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H).

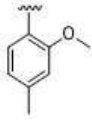
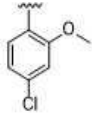
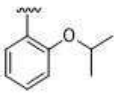
[0633] 다음 화합물은 방법 G에 따라 합성되었다.



[0634]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
22	2-(2,4-디메틸페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 465.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.04 (s, 1 H), 8.65 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.07 - 7.14 (m, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H).	방법 G, 2,4-디메틸페놀을 사용. (92.1% 수율)
23	2-(2-클로로-4-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 500.9 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.04 (s, 1 H), 8.70 (dd, J=2.27, 1.01 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.40 - 8.43 (m, 1 H), 7.98 (dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=2.78 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.97, 2.91 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H).	방법 G, 2-클로로-4-메톡시페놀을 사용. (24.8% 수율)
24	N-(3-메틸설포닐페닐)-2-(2-프로필페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 479.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.06 (s, 1 H), 8.66 - 8.68 (m, 1 H), 8.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.38 - 8.40 (m, 1 H), 7.98 (dt, J=7.14, 1.99 Hz, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.42 - 2.47 (m, 2 H), 1.46 (dq, J=15.00, 7.46 Hz, 2 H), 0.76 (t, J=7.33 Hz, 3 H).	방법 G, 2-프로필페놀을 사용. (89.6% 수율)

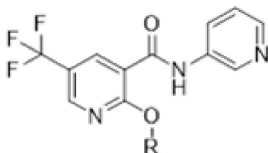
[0635]

25	2-(2-메톡시-4-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 481.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.99 (s, 1 H), 8.65 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.15 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H).	방법 G, 2-메톡시-4-메틸페놀을 사용. (76.3% 수율)
26	2-(4-클로로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 501.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.01 (s, 1 H), 8.67 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.40 - 8.42 (m, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.33 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.46, 2.40 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H).	방법 G, 4-클로로-2-메톡시페놀을 사용. (90.6% 수율)
27	2-(2-이소프로폭시페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 495.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.95 (s, 1 H), 8.67 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.98 - 8.02 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.13 - 7.16 (m, 1 H), 7.01 (td, J=7.64, 1.39 Hz, 1 H), 4.49 (quin, J=6.00 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 1.02 (d, J=6.06 Hz, 6 H).	방법 G, 2-이소프로폭시페놀을 사용. (79.2% 수율)

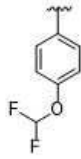
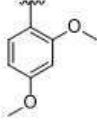
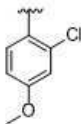
[0636]

[0637]

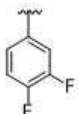
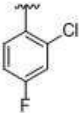
다음 화합물은 방법 G에 따라 합성되었다.



[0638]

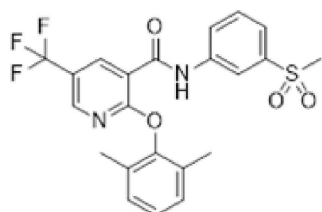
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
28	2-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 426.0 [M+H] ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.21 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.64 (dd, J=8.46, 4.93 Hz, 1 H) 8.28 - 8.36 (m, 1 H) 8.47 (dd, J=4.93, 1.39 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.68 - 8.75 (m, 1 H) 9.03 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.12 (s, 1 H)	방법 G, 4-(디플루오로메틸)페놀을 사용
29	2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 420.0 [M+H] ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.63 - 3.71 (m, 3 H) 3.72 - 3.85 (m, 3 H) 6.51 - 6.62 (m, 1 H) 6.67 - 6.77 (m, 1 H) 7.19 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.34, 5.05 Hz, 1 H) 8.28 - 8.36 (m, 1 H) 8.43 - 8.54 (m, 2 H) 8.63 - 8.75 (m, 1 H) 9.05 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.07 (s, 1 H)	방법 G, using 2,4-디메톡시페놀을 사용
30	2-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 424.0 [M+H] ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.76 - 3.85 (m, 3 H) 6.98 - 7.08 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.41 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.65 - 7.75 (m, 1 H) 8.38 (dd, J=8.46, 1.14 Hz, 1 H) 8.51 (dd, J=5.05, 1.52 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 9.09 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.21	방법 G, 2-클로로-4-메톡시페놀을 사용

[0639]

31	2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 396.0 [M+H] ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.15 - 7.25 (m, 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 1 H) 8.27 - 8.36 (m, 1 H) 8.47 (dd, J=4.93, 1.39 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 - 8.79 (m, 1 H) 9.02 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.10 (s, 1 H)	방법 G, 3,4-디플루오로페놀을 사용
32	2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 412.0 [M+H] ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.31 - 7.40 (m, 1 H) 7.57 (dd, J=9.09, 5.31 Hz, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 2 H) 8.28 - 8.41 (m, 1 H) 8.48 (dd, J=4.93, 1.39 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.74 (dd, J=2.40, 0.88 Hz, 1 H) 9.05 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.16 (s, 1 H)	방법 G, 2-클로로-4-플루오로페놀을 사용

실시예 33: 2-(2,6-디메틸페녹시)-N-(3-메틸술폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-(2,6-dimethylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

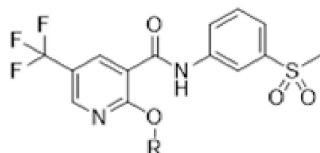
방법 H



MeCN (2 mL) 중의 2-클로로-N-(3-메틸술폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (중간체 4) (59mg, 0.160mmol), 2,6-디메틸페놀(2,6-dimethylphenol) (20.9mg, 0.170mmol) 및 탄산 세슘 (152 mg, 0.470 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 EtOAc로 희석하고, 물(3x), 염수(1x)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었으며, 이를 자동화된 순상 크로마토그래피(automated normal-phase chromatography) (0-100 % EtOAc/헵탄(heptane), 4g 실리카겔 카트리지(silica gel cartridge))로 하얀색 거품으로 2-(2,6-디메틸페녹시)-N-(3-메틸술폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-(2,6-dimethylphenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (32.6 mg, 0.0702 mmol, 45.1% yield)를 얻었다. MS, ES⁺m/z465.0 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1 H), 8.64 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.42 - 8.44 (m, 1 H), 7.98 (dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.08 - 7.16 (m, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.07 (s, 6 H).

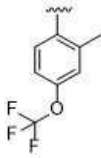
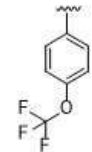
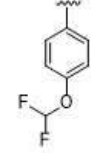
[0646] 다음 화합물은 방법 H에 따라 합성되었다.



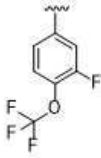
[0647]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
34	2-(4-클루오로페녹시)-N-(3-메틸설폰닐페닐)-5-(트리클루오로메틸)피리딘-3-카르복스아מיד		MS, ES ⁺ m/z, 455.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.05 (br. s., 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.94 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 4 H), 3.21 (s, 3 H).	방법 H, 4-클루오로페놀을 사용. (14.5% 수율)
35	2-(4-클루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설폰닐페닐)-5-(트리클루오로메틸)피리딘-3-카르복스아מיד		MS, ES ⁺ m/z, 485.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.00 (s, 1 H), 8.67 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H).	방법 H, 4-클루오로-2-메톡시페놀을 사용. (50.6% 수율)
36	2-(2-클로로-4-클루오로-페녹시)-N-(3-메틸설폰닐페닐)-5-(트리클루오로메틸)피리딘-3-카르복스아מיד		MS, ES ⁺ m/z, 488.9 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.06 (s, 1 H), 8.72 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.97 - 8.01 (m, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 3 H), 7.57 (dd, J=9.09, 5.31 Hz, 1 H), 7.37 (td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H).	방법 H, 2-클로로-4-클루오로페놀을 사용. (33.6% 수율)

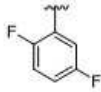
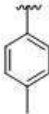
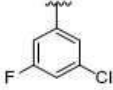
[0648]

37	N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 535.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.06 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.60 (d, J=2.78 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.38 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H).	방법 H, 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용. (82.7% 수율)
38	N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 521.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.05 (s, 1 H), 8.72 - 8.74 (m, 1 H), 8.57 - 8.59 (m, 1 H), 8.38 - 8.40 (m, 1 H), 7.98 (dt, J=7.52, 1.93 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H).	방법 H, 4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용. (18.7% 수율)
39	2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 503.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.04 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.56 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 3 H), 7.26 (d, J=148.00 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H).	방법 H, 4-(디플루오로메톡시)페놀을 사용. (72.9% 수율)

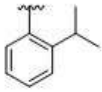
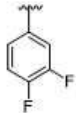
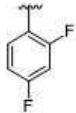
[0649]

40	2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 538.9 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.03 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.60 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 3 H), 7.63 (dd, J=11.12, 2.78 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H).	방법 H, 3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용. (29.5% 수율)
41	N-(3-메틸설포닐페닐)-2-페녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 437.8 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.23 (s, 3 H) 7.24 - 7.32 (m, 3 H) 7.44 - 7.51 (m, 2 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 7.99 (dt, J=7.52, 1.93 Hz, 1 H) 8.40 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=2.53, 0.51 Hz, 1 H) 8.70 (dd, J=2.40, 0.88 Hz, 1 H) 11.05 (s, 1 H)	방법 H, 페놀을 사용.
42	2-(3-플루오로페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 455.8 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.12 - 7.20 (m, 2 H) 7.25 (dt, J=10.11, 2.27 Hz, 1 H) 7.52 (td, J=8.34, 6.82 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 7.98 (dt, J=7.52, 1.80 Hz, 1 H) 8.37 - 8.42 (m, 1 H) 8.58 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 - 8.76 (m, 1 H) 11.03 (s, 1 H)	방법 H, 3-플루오로페놀을 사용.

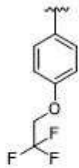
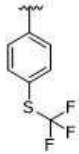
[0650]

43	2-(2,5- di 플루오로페녹 시)-N-(3- 메틸설폰닐페닐) -5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 473.9 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.66 - 7.75 (m, 2 H) 7.99 (dt, <i>J</i> =7.58, 1.89 Hz, 1 H) 8.38 - 8.43 (m, 1 H) 8.64 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.75 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 11.08 (s, 1 H)	방법 H, 2,5- 디플루오로페놀을 사용
44	2-(4- 메틸페녹시)-N- (3- 메틸설폰닐페닐) -5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 451.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 7.26 (m, <i>J</i> =8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.75 (m, 2 H) 7.98 (dt, <i>J</i> =7.33, 1.89 Hz, 1 H) 8.36 - 8.44 (m, 1 H) 8.53 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.68 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 11.03 (s, 1 H)	방법 H, 4- 메틸페놀을 사용
45	2-(3-클로로-5- 플루오로- 페녹시)-N-(3- 메틸설폰닐페닐) -5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 489.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.24 - 7.51 (m, 3 H) 7.62 - 7.77 (m, 2 H) 7.97 (dt, <i>J</i> =7.58, 1.77 Hz, 1 H) 8.34 - 8.44 (m, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.70 - 8.83 (m, 1 H) 11.01 (s, 1 H)	방법 H, 3-클로로- 5-플루오로페놀을 사용

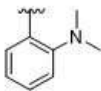
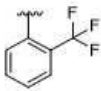
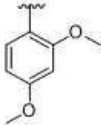
[0651]

46	2-(2- 이소프로필페놀 사)-N-(3- 메틸설포닐페닐) -5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 479.2 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.10 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 6 H) 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 7.62 - 7.75 (m, 2 H) 7.98 (dt, <i>J</i> =7.39, 1.99 Hz, 1 H) 8.36 - 8.43 (m, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.65 - 8.72 (m, 1 H) 11.08 (s, 1 H)	방법 H, 2- 이소프로피페놀을 사용.
47	2-(3,4- 디플루오로페놀 사)-N-(3- 메틸설포닐페닐) -5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 473.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.15 - 7.26 (m, 1 H) 7.48 - 7.62 (m, 2 H) 7.63 - 7.77 (m, 2 H) 7.99 (dt, <i>J</i> =7.58, 1.89 Hz, 1 H) 8.41 (t, <i>J</i> =1.64 Hz, 1 H) 8.58 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.74 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 11.04 (s, 1 H)	방법 H, 3,4- 디플루오로페놀을 사용
48	2-(2,4- 디플루오로페놀 사)-N-(3- 메틸설포닐페닐) -5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 473.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.14 - 7.27 (m, 1 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.63 - 7.76 (m, 2 H) 7.99 (dt, <i>J</i> =7.52, 1.80 Hz, 1 H) 8.36 - 8.44 (m, 1 H) 8.63 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.68 - 8.77 (m, 1 H) 11.10 (s, 1 H)	방법 H, 2,4- 디플루오로페놀을 사용

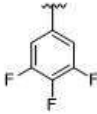
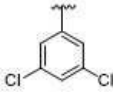
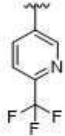
[0652]

49	2-(3,5- 디플루오로페닐)-N-(3- 메틸설포닐페닐)-5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 473.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d' 6) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.13 - 7.29 (m, 3 H) 7.62 - 7.77 (m, 2 H) 7.92 - 8.04 (m, 1 H) 8.34 - 8.44 (m, 1 H) 8.61 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.77 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 11.02 (s, 1 H)	방법 H, 3,5- 디플루오로페놀을 사용
50	N-(3- 메틸설포닐페닐)- 2-[4-(2,2,2- 트리플루오로에 톡시)페녹시]-5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 535.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d' 6) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 4.80 (q, J=8.76 Hz, 2 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.64 - 7.74 (m, 2 H) 7.98 (dt, J=7.52, 1.93 Hz, 1 H) 8.36 - 8.44 (m, 1 H) 8.54 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.65 - 8.72 (m, 1 H) 11.04 (s, 1 H)	방법 H, 4-(2,2,2- 트리플루오로에톡 시)페놀을 사용
51	N-(3- 메틸설포닐페닐)- 5- (트리플루오로메 틸)-2-[4- (트리플루오로메 틸설파닐)페녹시]피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 537.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d' 6) δ ppm 3.23 (s, 3 H) 7.42 - 7.52 (m, 2 H) 7.62 - 7.75 (m, 2 H) 7.83 (m, J=8.59 Hz, 2 H) 7.98 (dt, J=7.64, 1.86 Hz, 1 H) 8.34 - 8.43 (m, 1 H) 8.61 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 - 8.80 (m, 1 H) 11.08 (s, 1 H)	방법 H, 4- (트리플루오로메틸)티오)페놀을 사용

[0653]

52	2-[2-((디메틸아미노) 페녹시]-N-(3- 메틸설포닐페닐)-5-((트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 480.1 (M+H) ⁺	방법 H, 2-((디메틸아미노)페놀 을 사용
53	N-(3- 메틸설포닐페닐)-5-((트리플루오로메 틸)-2-[2-((트리플루오로메 틸)페녹시]피리 딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 505.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d' 6) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.45 - 7.61 (m, 2 H) 7.63 - 7.75 (m, 2 H) 7.76 - 7.87 (m, 2 H) 7.97 (dt, J=7.58, 1.77 Hz, 1 H) 8.32 - 8.41 (m, 1 H) 8.64 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 11.05 (s, 1 H)	방법 H, 2-((트리플루오로메틸) 페놀을 사용
54	2-(2,4-di 메톡시페녹시)- N-(3- 메틸설포닐페닐)-5-((트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 497.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d' 6) δ ppm 3.23 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.57 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.63 - 7.75 (m, 2 H) 7.98 (dt, J=7.39, 1.99 Hz, 1 H) 8.38 - 8.45 (m, 1 H) 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.61 - 8.70 (m, 1 H) 10.99 (s, 1 H)	방법 H, 2,4- 디메톡시페놀을 사용

[0654]

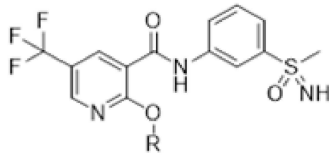
55	N-(3-메틸설폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-(3,4,5-트리플루오로페녹시)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 491.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.39 - 7.55 (m, 2 H) 7.62 - 7.77 (m, 2 H) 7.97 (dt, <i>J</i> =7.52, 1.80 Hz, 1 H) 8.33 - 8.44 (m, 1 H) 8.61 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.71 - 8.82 (m, 1 H) 11.02 (s, 1 H)	방법 H, 3,4,5-트리플루오로페놀을 사용
56	2-(3,5-디클로로페녹시)-N-(3-메틸설폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 505.0/503.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.53 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 2 H) 7.59 (t, <i>J</i> =1.89 Hz, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 2 H) 7.89 - 8.04 (m, 1 H) 8.34 - 8.45 (m, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.72 - 8.84 (m, 1 H) 10.99 (s, 1 H)	방법 H, 3,5-디클로로페놀을 사용
57	N-(3-메틸설폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]oxy]피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 506.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 7.65 - 7.75 (m, 2 H) 8.00 (dt, <i>J</i> =7.58, 1.89 Hz, 1 H) 8.06 - 8.14 (m, 2 H) 8.40 (t, <i>J</i> =1.64 Hz, 1 H) 8.66 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.73 - 8.79 (m, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 11.12 (s, 1 H)	방법 H, 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올을 사용

[0655]

58	2-(1,3-벤조티아졸-4-일옥시)-N-(3-메틸설폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 494.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.23 (s, 3 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =7.83, 1.01 Hz, 1 H) 7.60 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 8.03 (dt, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 8.12 (dd, <i>J</i> =7.96, 0.88 Hz, 1 H) 8.42 - 8.47 (m, 1 H) 8.57 - 8.66 (m, 2 H) 9.32 (s, 1 H) 11.17 (s, 1 H)	방법 H, 벤조[d]티아졸-4-올을 사용
----	--	---	--	------------------------

[0656]

[0657] 다음 화합물은 방법 H에 따라 합성되었다.



[0658]

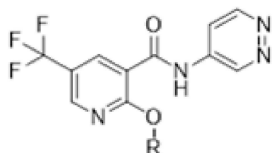
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
59	2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설포니미도알)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 502.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.27 (s, 1 H) 7.17 - 7.41 (m, 5 H) 7.62 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.70 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.96 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.38 (t, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 8.55 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.70 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 10.99 (s, 1 H)	방법 H, 4-(디플루오로메톡시)페놀을 사용
60	2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도알)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 488.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.27 (s, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 7.54 - 7.73 (m, 4 H) 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 8.39 (t, <i>J</i> =1.89 Hz, 1 H) 8.61 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.72 (dd, <i>J</i> =2.15, 0.88 Hz, 1 H) 11.01 (s, 1 H)	방법 H, 2-클로로-4-플루오로페놀을 사용
61	2-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도알)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 500.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.00 - 3.12 (m, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.27 (s, 1 H) 7.03 (dd, <i>J</i> =9.10, 3.03 Hz, 1 H) 7.19 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 7.41 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.62 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H) 7.70 (dt, <i>J</i> =7.96, 1.33 Hz, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 1 H) 8.40 (t, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.69 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 10.99 (s, 1 H)	방법 H, 2-클로로-4-메톡시페놀을 사용

[0659]

62	2-(2-클로로페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도알)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 470.0 (M+H) ⁺	방법 H, 2-클로로페놀을 사용
----	--	--	---	-------------------

[0660]

[0661] 다음 화합물은 방법 H에 따라 합성되었다.

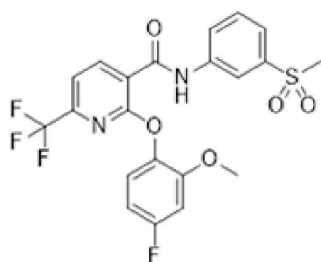


[0662]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
63	2-(2,4- di 클로로페녹시)- N-피리다진-4- 일-5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 428.6/430.6 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 6) δ ppm 7.52 - 7.59 (m, 2 H) 7.83 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 8.09 (dd, <i>J</i> =5.81, 2.78 Hz, 1 H) 8.69 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.76 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 9.14 (dd, <i>J</i> =5.94, 0.88 Hz, 1 H) 9.40 (dd, <i>J</i> =2.65, 0.88 Hz, 1 H) 11.36 (s, 1 H)	방법 H, 2,4- 디클로로페놀을 사용
64	2-[4-(디플루오로메톡 시)페녹시]-N- 피리다진-4-일- 5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 427.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 6) δ ppm 7.17 - 7.41 (m, 5 H) 8.07 (dd, <i>J</i> =5.81, 2.78 Hz, 1 H) 8.61 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.74 (dd, <i>J</i> =2.53, 1.01 Hz, 1 H) 9.14 (dd, <i>J</i> =5.94, 0.88 Hz, 1 H) 9.40 (dd, <i>J</i> =2.65, 0.88 Hz, 1 H) 11.33 (s, 1 H)	방법 H, 4-(디플루오로메틸)페 놀을 사용
65	2-(2-클로로-4- 메톡시-페녹시)- N-피리다진-4- 일-5- (트리플루오로메 틸)피리딘-3- 카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 425.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 6) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 7.03 (dd, <i>J</i> =9.09, 3.03 Hz, 1 H) 7.19 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 7.41 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 8.09 (dd, <i>J</i> =5.94, 2.65 Hz, 1 H) 8.65 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.74 (dd, <i>J</i> =2.27, 1.01 Hz, 1 H) 9.14 (dd, <i>J</i> =5.81, 1.01 Hz, 1 H) 9.40 (dd, <i>J</i> =2.78, 1.01 Hz, 1 H) 11.34 (s, 1 H)	방법 H, 2-클로로- 4-메톡시페놀을 사용

[0663]

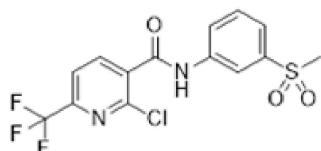
[0664] 실시예 66: 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)



[0665]

[0666]

1 단계 : 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0667]

[0668]

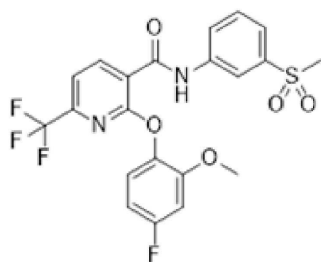
클로로포름 (5 mL) 중의 HBTU (185mg, 0.490mmol), DIPEA (170 μ L, 0.980mmol), 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (100mg, 0.440mmol) 및 3-메틸설포닐아닐린(3-methylsulfonylaniline) (79.7mg, 0.470 mmol)의 혼합물을 실온에서 4일 동안 (편의상) 교반하였다. 상기 내용물을 5 % Na_2CO_3 로 처리하고 CHCl_3 (3x)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 조합하고 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류 물을 수득하고, 이를 자동화된 순상 크로마토그래피 (0-100 % EtOAc/헵탄, 12g 실리카겔 카트리지)로 정제하여 노란 고체로 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (86.2 mg, 0.229 mmol, 51.3 % 수율)를 얻었다. MS, $\text{ES}^+_{\text{m/z}}$ 379.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0669]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.19 (s, 1 H), 8.48 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 8.37 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.92 (dt, $J=7.71, 1.83$ Hz, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H).

[0670]

2 단계 : 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0671]

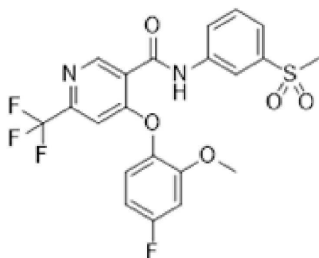
[0672]

MeCN (2 mL) 중의 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (40.0mg, 0.110mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀(4-fluoro-2-methoxyphenol) (15.1 μ L, 0.130mmol) 및 탄산 세슘(103 mg, 0.320 mmol)의 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반 한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 내용물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x), 염수 (1x)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 자동화된 순상 크로마토그래피 (0-100 % EtOAc/헵탄, 4g 실리카겔 카트리지)로 정제하여 황색 고체로 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (46.5 mg, 0.0960 mmol, 90.9 % 수율)를 얻었다. MS, $\text{ES}^+_{\text{m/z}}$ 485.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0673] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.33 (dd, $J=8.72, 5.94$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=10.61, 2.78$ Hz, 1 H), 6.85 (td, $J=8.46, 2.78$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H).

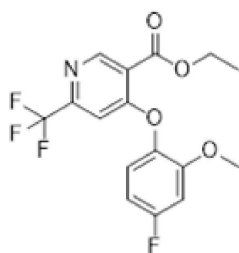
[0674] 실시예 67: 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0675] 방법 I



[0676]

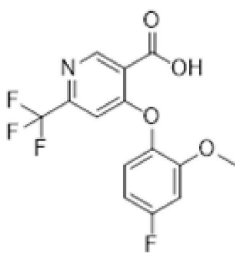
[0677] 1 단계: 에틸4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(ethyl 4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate)의 합성



[0678]

[0679] MeCN (3 mL) 중의 에틸4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(ethyl 4-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (150mg, 0.668mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀(4-fluoro-2-methoxyphenol) (95.1 μL , 0.834mmol) 및 탄산 세슘 (653mg, 2.00mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 내용물을 물로 처리하고 실온에서(편의상) 3 일 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 회백색 고체로 에틸4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(ethyl 4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (186 mg, 0.518 mmol, 77.5 % 수율)를 얻었다. MS, $\text{ES}^+ \text{m/z}$ 360.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (s, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.84, 5.81$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J=10.61, 3.03$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 2 H), 4.37 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 1.33 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H).

[0680] 2 단계: 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



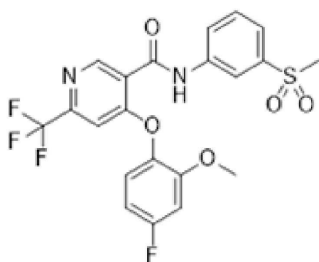
[0681]

[0682] THF (2 mL) 및 물 (0.1 mL)중의 에틸4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(ethyl 4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (182 mg, 0.507 mmol) 및 리튬 수산화 일수화물(Lithium hydroxide monohydrate) (23.4 mg, 0.558 mmol)의 혼합물을 실온에서

7 일 동안 (편의상) 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림으로 제거하고 내용물을 물 (15 mL)로 희석했다. 6N HCl 을 조심스럽게 첨가하여 pH를 pH 5로 낮추었다. 3 시간 동안 교반한 후, 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 하얀색 고체로 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실산(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (102.6mg , 0.3098 mmol, 61.1 % 수율)을 얻었다. MS, ES⁺_{m/z}332.0 [M+H]⁺.

[0683] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (br. s., 1 H), 9.00 (s, 1 H), 7.35 (dd, J=8.72, 5.68 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=10.74, 2.65 Hz, 1 H), 6.92 (td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H).

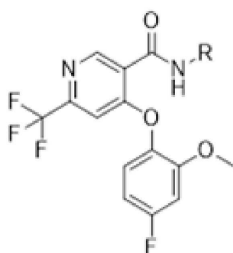
[0684] 3 단계: 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아마이드(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



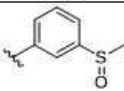
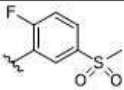
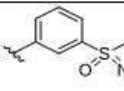
[0685]

[0686] 클로로포름 (2 mL) 중의 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실산(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (46.0 mg, 0.139 mmol), 3-메틸설포닐아닐린(3-methylsulfonylaniline) (26.2 mg, 0.153 mmol), HBTU (57.9 mg, 0.153 mmol) 및 DIPEA (60.5 μL, 0.347 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (5 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 하얀색 고체로 4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (55.0 mg, 0.114 mmol, 81.7 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺_{m/z}485.0[M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.95 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.42 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.92 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H).

[0687] 다음 화합물은 방법 I에 따라 합성되었다.



[0688]

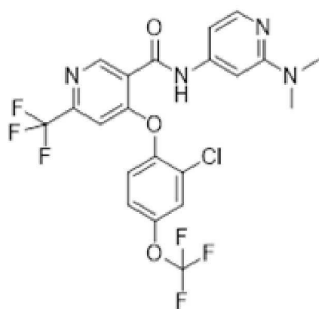
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
68	4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설폰닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 469.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.75 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 6.87 - 6.99 (m, 2 H) 7.22 (dd, <i>J</i> =10.74, 2.91 Hz, 1 H) 7.37 - 7.47 (m, 2 H) 7.58 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H) 7.80 (dd, <i>J</i> =7.71, 1.64 Hz, 1 H) 8.16 (t, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 10.97 (s, 1 H)	방법 I, 3-(메틸설폰닐)아닐린을 사용
69	4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-플루오로-5-메틸설폰닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 503.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, 클로로 FORM-d) δ ppm 3.09 - 3.24 (m, 3 H) 3.78 - 3.87 (m, 3 H) 6.81 - 6.94 (m, 2 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.24 - 7.38 (m, 2 H) 7.77 (ddd, <i>J</i> =8.59, 4.80, 2.27 Hz, 1 H) 9.23 (dd, <i>J</i> =7.07, 2.27 Hz, 1 H) 9.43 (s, 1 H) 9.85 (br. s., 1 H)	방법 I, 2-플루오로-5-(메틸설폰닐)아닐린을 사용
70	N-[3-(N,S-디메틸설폰나미도일)페닐]-4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 498.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.73 - 3.80 (m, 3 H) 6.88 - 6.98 (m, 2 H) 7.22 (dd, <i>J</i> =10.74, 2.91 Hz, 1 H) 7.43 (dd, <i>J</i> =8.84, 5.81 Hz, 1 H) 7.59 (dd, <i>J</i> =7.83, 1.01 Hz, 1 H) 7.65 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 8.32 (t, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 11.03	방법 I, (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)-λ ⁶ -설파논을 사용

[0689]

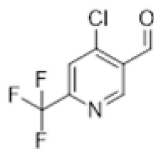
71	4-(4-클로로-2-메톡시-페녹시)-N-피리다진-4-알-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 409.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.76 (s, 3 H) 6.87 - 6.96 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1H) 8.05 (dd, J=5.81, 2.78 Hz, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.14 (dd, J=5.81, 1.01 Hz, 1 H) 9.39 (dd, J=2.65, 1.14 Hz, 1 H) 11.34 (s, 1 H)	방법 I, 피리다진-4-아민을 사용
72	4-(4-클로로-2-메톡시-페녹시)-N-(4-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 408.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.72 - 3.80 (m, 3 H) 6.87 - 7.00 (m, 2 H) 7.21 (dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.97, 5.94 Hz, 1 H) 7.62 - 7.73 (m, 2 H) 8.48 - 8.55 (m, 2 H) 8.93 (s, 1 H) 11.05 (s, 1 H)	방법 I, 피리딘-4-아민을 사용

실시예 73: 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

방법 J



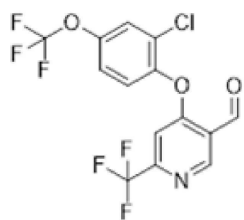
1 단계: 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보알데히드(4-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde)의 합성



-78℃에서 THF (2mL) 중의 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘(4-chloro-2-(trifluoromethyl)pyridine) (24.7g, 136.06mmol)의 교반 용액에 LiHMDS (149.66mL, 149.66mmol)를 용액에 천천히 첨가하였다. 상기 용액을 -78℃에서 2 시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 10 분 동안 교반하였다. 상기 용액을 다시 -78℃로 냉각한 다음 N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamid) (12.64 mL, 163.27 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 실온으로 되돌려 놓았다. 희석된 염산 (0.5 N, 200 mL)을 첨가하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트 (3X200 mL)로 추출 하였다. 상기 결합된 에틸 아세테이트 용액을 염수 (100 mL)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 농축하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산(hexane) (0-40 %)으로 용리시킨 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보알데히드(4-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde) (5.7g, 27.22mmol, 20 % 수율)를 얻었다

[0697]

2 단계: 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르브알데히드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde)의 합성



[0698]

[0699]

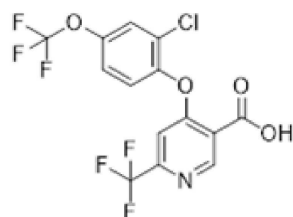
아세토니트릴(acetonitrile) (50mL) 중의 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페놀(2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenol) (2.79g, 13.12mmol), 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르브알데히드(4-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde) (2.5g, 11.93mmol)의 교반 용액에, 탄산 칼륨(potassium carbonate) (3.3g, 23.86mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 80 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가 하였다. 상기 용액을 여과하고 농축하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄 (0-30 %)으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르브알데히드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde) (4.6 g, 11.928 mmol, 99.98 % 수율)를 얻었다.

[0700]

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.89 (s, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 10.68 - 10.75 (m, 9 H)

[0701]

3 단계: 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



[0702]

[0703]

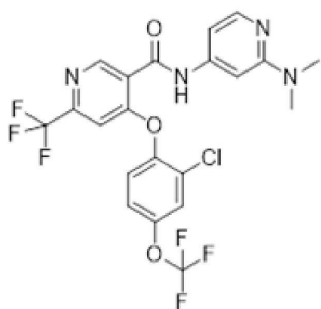
물 (50mL) 중의 인산 나트륨 단일 염기 일수화물(sodium phosphate monobasic monohydrate) (7.53g, 54.58mmol) 및 소듐 클로라이트(sodium chlorite) (3.7g, 32.75mmol)의 교반 용액에 아세토니트릴 (50mL)을 첨가 하였다. 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르브알데히드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde) (4.21g, 10.92mmol)를 이후에 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨(Sodium sulfite) (수용성, 10 %, 0.5mL)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다.상기 용액을 농축하였다. 염산 (1N, 2mL)을 첨가했다. 상기 백색 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 물로 세척하고 건조하여 하얀색 고체로 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (4.2g, 10.4mmol, 95.4 % 수율)을 얻었다.

[0704]

^1H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.88 (s, 1H) 7.31 (d, J=1.52Hz, 2H) 7.48-7.57 (m, 1H) 9.31 (s, 1H)

[0705]

4 단계: 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0706]

[0707]

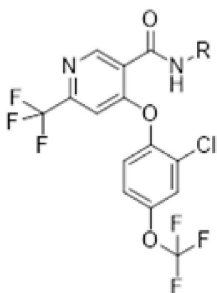
실온에서 DCM (2mL) 중 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (50mg, 0.1200mmol)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드(oxalyl chloride) (23.7 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. DMF (한 방울)를 추가하였다. 상기 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반 하였다. 상기 용액을 농축했다. 상기 잔류물을 DCM (2 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(triethylamine) (0.03 mL, 0.25 mmol) 및 N2,N2-디메틸피리딘-2,4-디아민(N2,N2-dimethylpyridine-2,4-diamine) (20.5 mg, 0.15 mmol)을 첨가했습니다. 상기 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 염산 (1N, 2 mL)으로 1 회 추출하고 농축하였다. 상기 잔류물을 분취 역상 HPLC(preparative reversed-phase HPLC)로 정제하여 하얀색 고체로 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (21 mg, 0.04 mmol, 32.4 % 수율)를 얻었다.

[0708]

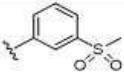
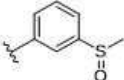
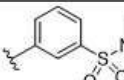
^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.33 (s, 6 H) 6.91 (s, 1 H) 7.37 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 3 H) 8.03 (s, 1 H) 9.18 (s, 1 H) 10.48 (br. s., 1 H)

[0709]

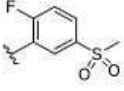
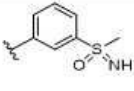
다음 화합물은 방법 J에 따라 합성되었다.



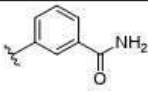
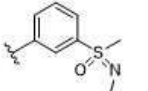
[0710]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
74	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설폰닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 555.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.23 (s, 3 H) 7.35 (s, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.61 - 7.75 (m, 3 H) 7.85 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.93 (dt, J=7.96, 1.58 Hz, 1 H) 8.37 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 11.14 (s, 1 H)	방법 J, 3-(메틸설폰닐)아닐린을 사용
75	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설피닐페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 539.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.75 (s, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 7.42 (dd, J=7.58, 1.01 Hz, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.77 (dt, J=8.08, 1.01 Hz, 1 H) 7.81 - 7.87 (m, 1 H) 8.07 - 8.15 (m, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 11.03 (s, 1 H)	방법 J, 3-(메틸설피닐)아닐린을 사용
76	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-(디메틸설파모일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 584.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.64 (s, 6 H) 7.37 (s, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.59 - 7.69 (m, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H)	방법 J, 3-아미노-N,N-디메틸벤젠설폰아미드를 사용

[0711]

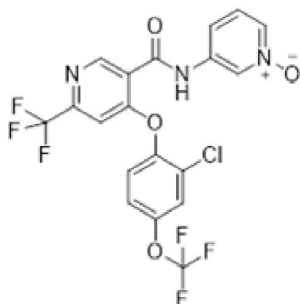
77	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-클루오로-5-메틸설폰닐-페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 573.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, 클로로 FORM-d) δ ppm 3.10 - 3.19 (m, 3 H) 6.92 (s, 1 H) 7.30 - 7.48 (m, 4 H) 7.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.80 (ddd, J=8.59, 4.80, 2.27 Hz, 1 H) 9.21 (dd, J=6.95, 2.15 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 9.63 (br. s., 1 H)	방법 J, 2-클루오로-5-(메틸설폰닐)아닐린을 사용
78	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 478.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.38 (s, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.53 (ddt, J=9.09, 1.83, 0.98, 0.98 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.11 (ddd, J=8.34, 2.53, 1.52 Hz, 1 H) 8.35 (dd, J=4.67, 1.39 Hz, 1 H) 8.78 - 8.84 (m, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 10.95 (s, 1 H)	방법 J, 피리딘 -3-아민을 사용
79	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 478.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37 (s, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.59 - 7.69 (m, 3 H) 7.83 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.47 - 8.54 (m, 2 H) 9.02 (s, 1 H) 11.12 (s, 1 H)	방법 J, 피리딘-4-아민을 사용
80	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설폰니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 554.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.99 - 3.16 (m, 3 H) 4.25 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.51 - 7.80 (m, 4 H) 7.81 - 8.03 (m, 2 H) 8.30 - 8.51 (m, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H)	방법 J, (3-아미노페닐)(이미노)(메틸)-λ ⁶ -설파논을 사용

[0712]

81	N-(3-카르바모일페닐)-4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 520.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.33 (s, 1 H) 7.37 - 7.49 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 7.77 - 7.89 (m, 2 H) 8.00 (s, 1 H) 8.16 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)	방법 J, 3-아미노벤즈아미드를 사용
82	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z, 568.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.48 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 7.35 (s, 1 H) 7.50 - 7.69 (m, 4 H) 7.85 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.89 (dt, J=8.46, 1.45 Hz, 1 H) 8.27 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H)	방법 J, (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)-λ ⁶ -설파논을 사용

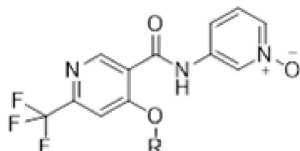
실시예 83: 4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-옥시도피리딘-1-움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

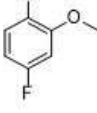
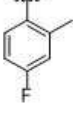
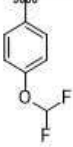
방법 K



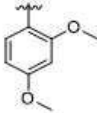
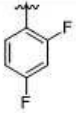
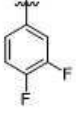
4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-피리딜)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(4-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-pyridyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (실시예 LI-1971, 100mg, 0.21mmol)를 스크류-캡 바이알(screw-cap vial)에 DCM (5 mL)에 용해시켰다. m-CPBA (56mg, 0.25mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 상기 잔류물을 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)로 정제하여 표제 화합물을 무색 유리로 수득하였다 (81 mg, 0.16 mmol, 78 % 수율). MS, ES⁺ m/z494 [M+H]⁺.

다음 화합물은 방법 K에 따라 합성되었다.



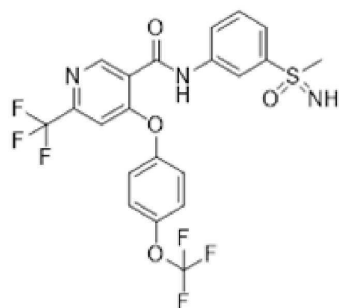
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
84	4-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이음-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z 482.0 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.77 (s, 3 H) 6.92 (t, J=8.46 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.22 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 2 H) 8.05 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H)	방법 K, 4-플루오로-2-메톡시페놀을 사용
85	4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이음-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z 408.0 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 7.02 (s, 1 H) 7.19 (td, J=8.53, 3.16 Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.43 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 1 H) 8.06 (ddd, J=6.44, 1.77, 0.88 Hz, 1 H) 8.73 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H)	방법 K, 4-플루오로-2-메틸페놀을 사용
86	4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-옥시도피리딘-1-이음-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS (ES ⁺) m/z 441.6 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.16 (s, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 8.07 (ddd, J=6.38, 1.71, 1.01 Hz, 1 H) 8.75 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 11.12 (s, 1 H)	방법 K, 4-(디플루오로메톡시)페놀을 사용

[0720]

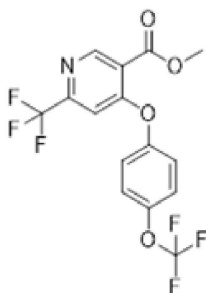
87	N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 459.6 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.30 (s, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 3 H) 7.49 - 7.59 (m, 3 H) 8.03 - 8.10 (m, 1 H) 8.73 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.95 - 9.01 (m, 1 H) 11.12 (s, 1 H)	방법 K, 4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용
88	4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 435.7 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.74 (s, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 3 H) 6.59 - 6.69 (m, 1 H) 6.77 - 6.83 (m, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H) 7.54 - 7.65 (m, 1 H) 8.03 - 8.12 (m, 1 H) 8.78 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.89 - 8.97 (m, 1 H) 11.09 (s, 1 H)	방법 K, 4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용
89	4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 411.7 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.21 - 7.29 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.45 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H) 7.51 - 7.64 (m, 3 H) 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 11.16 (s, 1 H)	방법 K, 2,4-디플루오로페놀을 사용
90	3-(4-(3,4-디플루오로페녹시)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘-1-옥사이드			

실시예 91: N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

방법 L



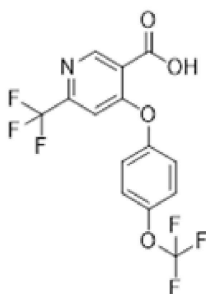
- [0725] 1 단계: 메틸 4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트(methyl 4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate)의 합성



[0726]

- [0727] 메틸 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트(Methyl 4-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (1g, 4.2mmol)를 마그네틱 교반 막대가 장착 된 20mL 신틸레이션 바이알(scintillation vial)에 첨가하고 아세토니트릴 (10mL)에 용해시켰다. 4-(트리플루오로메톡시)페놀(4-(trifluoromethoxy)phenol) (892mg, 5mmol) 및 탄산 세슘 (2.72g, 8.34mmol)을 첨가하였고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 50 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 디클로로메탄(dichloromethane)으로 추출하였다. 상기 혼합한 디클로로메탄 용액을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축하여 원하는 생성물을 함유하는 오일 (1.2 g, 3.15 mmol, 75 % 수율)을 얻었다.

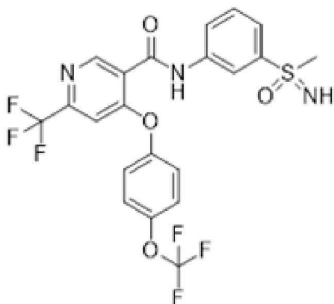
- [0728] 2 단계: 4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



[0729]

- [0730] 4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트(4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (1.2g, 3.15mmol)를 마그네틱 교반 막대가 장착된 둥근-바닥 플라스크에 첨가하고 THF (9mL) 및 물 (1mL)에 용해시켰다. 과량의 수산화나트륨을 첨가하였고, 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 상기 생성된 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 6N HCl을 조심히 첨가하여 강산성으로 만들었다. 상기 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하고 조합한 유기 추출물을 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 농축하여 투명한 오일 (1.1g, 3.0mmol)을 얻었으며, 이는 정치시키고 고형화되었고, 추가 정제없이 사용되었다. MS, ES⁺m/z368 [M+H]⁺.

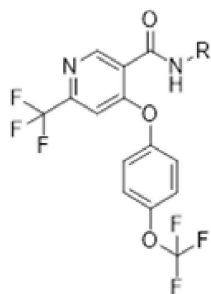
- [0731] 3 단계: N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0732]

[0733] 스크류-캡 바이알에 4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (150mg, 0.41mmol)을 채우고 DMF (3mL)를 첨가했다. 트리에틸아민(Triethylamine) (115 μ L, 0.82mmol) 및 HBTU (186mg, 0.49mmol)를 첨가하였고, 상기 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 3-(메틸설포니미도일)아닐린(3-(methylsulfonimidoyl)aniline) (70mg, 0.41mmol)을 첨가하였고, 추가로 12 시간 동안 교반을 계속하였다. 분취역상 HPLC(고 pH 방법)에 의해 조 혼합물을 정제하여 베이지 색 고체로 원하는 생성물 (97 mg, 0.19 mmol, 46 % 수율)을 얻었다. MS, ES⁺ m/z 520.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.06 (s, 3 H) 4.25 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.51 - 7.57 (m, 2 H) 7.60 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.35 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H)

[0734] 다음 화합물은 방법 L에 따라 합성되었다.



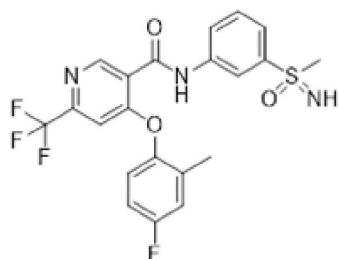
[0735]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
92	N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z 534.0 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.48 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 7.27 (s, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 2 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.58 (dd, J=7.71, 1.14 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 1 H) 8.27 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 11.06 (s, 1 H)	방법 L, using (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)- λ^6 -설파논

[0736]

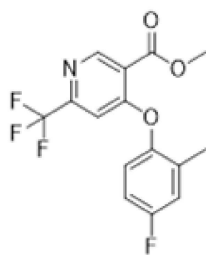
[0737] 실시예 93: 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0738] 방법 M



[0739]

[0740] 1 단계: 메틸 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트(methyl 4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate)의 합성



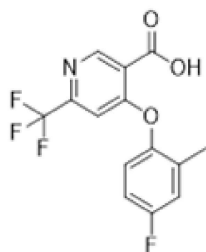
[0741]

[0742]

메틸 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트(Methyl 4-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (1g, 4.2mmol)를 둥근-바닥 플라스크에 넣고 아세토니트릴 (10mL)에 용해시켰다. 탄산 세슘 (2.7g, 8.3mmol) 및 4-플루오로-2-메틸-페놀 (632mg, 5.0mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하면서 50℃로 가열 하였다. 실온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고 디클로로 메탄으로 추출 하였다. 상기 조합된 디클로로메탄 추출물을 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축하여 투명한 오일 (1.13g, 3.42mmol, 82 % 수율)을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0743]

2 단계: 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



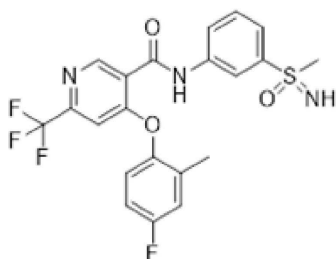
[0744]

[0745]

메틸 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트(Methyl 4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylate) (1.4g, 4.2mmol)를 둥근-바닥 플라스크에 넣고 THF (12mL) 및 물 (2 mL)에 용해시켰다. 수산화 나트륨 (960mg, 21mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반 하였다. 상기 조 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 6N HCl을 첨가하여 강산성으로 만들었다. 상기 생성된 탁한 용액을 디클로로메탄으로 추출하고, 상기 조합된 디클로로메탄 추출물을 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축하여 무색 고체 (980mg, 3.1mmol, 74 % 수율)를 얻었으며, 추가 정제없이 사용하였다.

[0746]

3 단계: 4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(4-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성

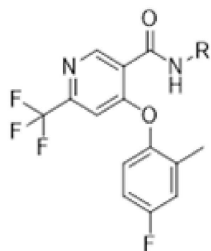


[0747]

[0748]

4-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실산 (150mg, 0.48mmol)을 마그네틱 교반 막대가 장착된 스크류-탑 바이알에 충전하고 DMF (3 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (133 μ L, 0.95mmol)과 HBTU (217mg, 0.57mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반 하였다. 3-(메틸설포니미도일)아닐린 (81mg, 0.48mmol)을 첨가하고 추가로 12 시간 동안 교반을 계속하였다. 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)에 의한 정제로 표제 화합물 (129 mg, 0.28 mmol, 58 % 수율)을 베이지 색 고체로 수득하였다. MS, $ES^+_{m/z} 468.0[M+H]^+$. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.13 (s, 3 H) 3.53 (s, 3 H) 5.66 - 5.88 (m, 2 H) 6.81 - 6.95 (m, 2 H) 7.06 - 7.35 (m, 6 H) 9.05 (s, 1 H).

[0749] 다음 화합물은 방법 M에 따라 합성되었다.

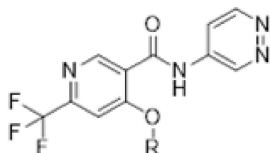


[0750]

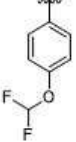
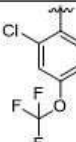
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
94	N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-4-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z 482.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 7.00 (s, 1 H) 7.19 (td, J=8.53, 3.16 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 2 H) 7.59 (dt, J=7.83, 1.39 Hz, 1 H) 7.65 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 8.30 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 11.06 (s, 1 H)	방법 M, (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)-λ ⁶ -설파논을 사용
95	4-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z 393.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.14 (s, 3 H) 7.03 (s, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 2 H) 8.13 (dd, J=5.81, 2.78 Hz, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.19 (dd, J=6.06, 0.76 Hz, 1 H) 9.38 (dd, J=2.65, 0.88 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H)	방법 M, 피리다진-4-아민을 사용

[0751]

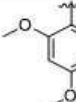
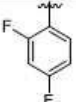
[0752] 다음 화합물은 방법 M에 따라 합성되었다.



[0753]

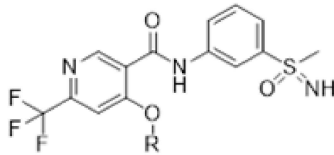
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
96	N-피리다진-4-일-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 445.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.31 (s, 1 H) 7.41 - 7.57 (m, 4 H) 8.07 (dd, <i>J</i> =5.94, 2.65 Hz, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.16 (dd, <i>J</i> =5.94, 0.88 Hz, 1H) 9.37 (dd, <i>J</i> =2.78, 1.01 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	방법 M, 4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용
97	4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 501.6 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, 클로로 FORM-d) δ ppm 7.06 (s, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 8.25 - 8.35 (m, 1 H) 9.13 - 9.24 (m, 2 H) 9.49 (s, 2 H)	방법 M, 4-(디플루오로메톡시)페놀을 사용
98	4-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 478.6 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5.72 - 5.80 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.85 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.09 (dd, <i>J</i> =5.94, 2.65 Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.17 (dd, <i>J</i> =5.94, 0.88 Hz, 1 H) 9.36 (dd, <i>J</i> =2.65, 0.88 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H)	방법 M, 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용

[0754]

99	4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 420.8 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.17 (s, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.77 - 3.87 (m, 3 H) 6.63 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.78 Hz, 1 H) 6.80 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.30 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.16 (dd, <i>J</i> =6.06, 2.78 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 9.20 (d, <i>J</i> =5.81 Hz, 1 H) 9.40 (dd, <i>J</i> =2.78, 0.76 Hz, 1 H) 11.51 (s, 1H)	방법 M, 2,4-디메톡시페놀을 사용
100	4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-피리다진-4-일-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 396.6 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.16 - 7.30 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.50 - 7.70 (m, 2 H) 8.15 (dd, <i>J</i> =5.94, 2.65 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 9.14 - 9.27 (m, 1 H) 9.34 - 9.45 (m, 1 H) 11.60 (s, 1 H)	방법 M, 2,4-디플루오로페놀을 사용

[0755]

[0756] 다음 화합물은 방법 M에 따라 합성되었다.

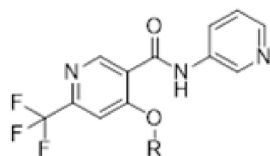


[0757]

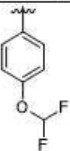
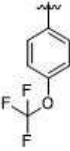
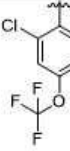
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
101	4-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS (ES+) m/z 426.6 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.50 (s, 3 H) 6.87 (dd, J=8.08, 2.27 Hz, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.21 (t, J=2.02 Hz, 1H) 7.24 - 7.31 (m, 5 H) 9.09 (s, 1 H)	방법 M, 4-(디플루오로메톡시)페놀을 사용
102	4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS (ES+) m/z 495.6 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.17 (s, 3 H) 3.69 - 3.78 (m, 3 H) 3.79 - 3.83 (m, 3 H) 6.58 - 6.68 (m, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.81 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J=8.08, 2.27 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.24 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 9.03 - 9.07 (m, 1 H)	방법 M, 2,4-디메톡시페놀을 사용
103	4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS (ES+) m/z 472.0 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.47 - 3.57 (m, 3 H) 6.83 - 6.92 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 3 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.42 - 7.53 (m, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 1 H) 9.11 (s, 1 H)	방법 M, 2,4-디플루오로페놀을 사용

[0758]

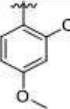
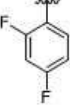
[0759] 다음 화합물은 방법 M에 따라 합성되었다.



[0760]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
104	4-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 425.8 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, 클로로 FORM-d) δ ppm 7.02 (s, 1 H) 7.22 - 7.41 (m, 5 H) 7.76 (dd, J=8.34, 5.56 Hz, 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 8.98 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 9.30 (s, 1 H) 10.37 (br. s., 1 H)	방법 M, 4-(디플루오로메톡시)페놀을 사용
105	N-(피리딘-3-일)-4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 443.6 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.30 (s, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.64 (dd, J=8.34, 5.05 Hz, 1 H) 8.23 - 8.32 (m, 1 H) 8.47 (dd, J=5.05, 1.52 Hz, 1 H) 8.97 - 9.03 (m, 2 H) 11.21 (s, 1 H)	방법 M, 4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용
106	4-(2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 477.6 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.39 (s, 1 H) 7.51 - 7.57 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 2 H) 7.85 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.21 - 8.28 (m, 1 H) 8.46 (dd, J=4.93, 1.14 Hz, 1 H) 8.96 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 11.17 (s, 1 H)	방법 M, 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페놀을 사용

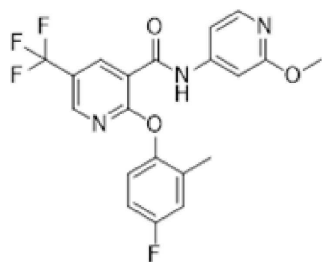
[0761]

107	4-(2,4-디메톡시페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 419.8 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.09 - 2.21 (m, 3 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.19 (td, J=8.53, 3.16 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 2 H) 7.60 (dd, J=8.46, 4.93 Hz, 1 H) 8.26 (dt, J=8.46, 1.83 Hz, 1 H) 8.45 (dd, J=5.05, 1.26 Hz, 1 H) 8.95 - 9.03 (m, 2 H) 11.14 (s, 1 H)	방법 M, 2,4-디메톡시페놀을 사용
108	4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(피리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드		MS (ES+) m/z 395.6 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.54 - 7.65 (m, 3 H) 8.26 (dt, J=8.72, 1.71 Hz, 1 H) 8.45 (dd, J=4.80, 1.26 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 11.17 (s, 1 H)	방법 M, 2,4-디플루오로페놀을 사용

[0762]

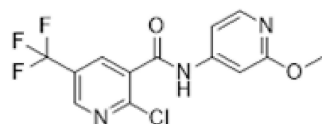
[0763]

실시예 109: 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(2-methoxy-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)



[0764]

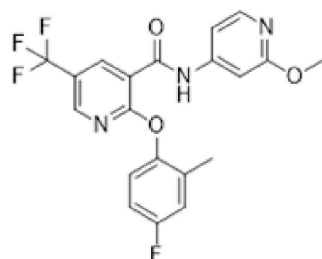
[0765] 1 단계: 2-클로로-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-chloro-N-(2-methoxy-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0766]

[0767] 클로로포름 (5 mL) 중에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐클로라이드 (250mg, 1.02mmol), 2-메톡시피리딘-4-아민 (127mg, 1.02mmol) 및 DIPEA (446 μ L, 2.56mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 10 % Na_2CO_3 로 처리하고 CHCl_3 (3x)로 추출하고 상기 용매를 진공에서 제거하여 분홍색 고체로 2-클로로-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (290 mg, 0.874 mmol, 85.3 % 수율)를 얻었다. 이 물질은 추가 정제없이 사용되었다. MS, $\text{ES}^+_{\text{m/z}} 379.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0768] 2 단계: 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(2-methoxy-4-pyridyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성

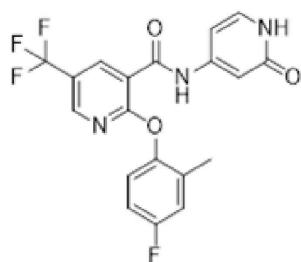


[0769]

[0770] MeCN (3mL) 중의 2-클로로-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (84.0 mg, 0.253 mmol), 4-플루오로-2-메틸-페놀 (47.9 mg, 0.380mmol) 및 탄산 세슘 (248mg, 0.760mmol)을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 상기 내용물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x), 염수 (1x)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하였으며, 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 10 % MeCN/물로 분쇄하여 침전물을 얻었고, 이 여과로 수집하였고, 물로 세척하고 진공하에 건조하여 베이지색 고체로 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (50.0 mg, 0.119 mmol, 46.9 % 수율)를 얻었다. MS, $\text{ES}^+_{\text{m/z}} 422.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0771] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.11 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 4 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H).

[0772] 실시예 110: 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)



[0773]

[0774]

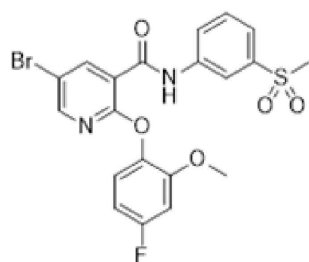
HBr (33% in HOAc) 중의 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-메톡시-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복스아미드 (50.0 mg, 0.119 mmol)의 용액 (538 μ L, 2.97 mmol)를 80 $^{\circ}$ C에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 5 % Na_2CO_3 에 천천히 첨가하여 내용물을 켄칭시켰다. 상기 수용액 층을 EtOAc로 추출하고, 5% Na_2CO_3 (3x), 염수 (1x)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 상기 용매를 진공에서 제거하여 황갈색 고체로 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-을 얻었다.-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복스아미드 (26.0mg, 0.0638mmol, 53.8 % 수율)를 얻었다. MS, $\text{ES}^+_{\text{m/z}} 408.0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0775]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1 H), 8.64 (dd, $J=2.53, 1.01$ Hz, 1 H), 8.59 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 8.42 - 8.44 (m, 1 H), 7.98 (dt, $J=7.58, 1.89$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.08 - 7.16 (m, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.07 (s, 6 H).

[0776]

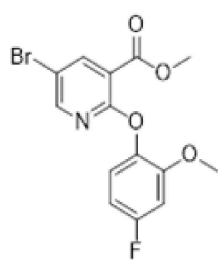
실시예 111: 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카복스아미드(5-bromo-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0777]

[0778]

1 단계: 메틸 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실레이트(methyl 5-bromo-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)pyridine-3-carboxylate)의 합성



[0779]

[0780]

MeCN (3mL) 중 메틸 5-브로모-2-클로로니코티네이트(100mg, 0.399mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (47.8 μ L, 0.419mmol) 및 탄산 세슘 (325mg, 0.998mmol)의 혼합물은 50 $^{\circ}$ C에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 EtOAc로 희석하고, 2 % Na_2CO_3 (3x), 염수 (1x)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 상기 용매를 진공에서 제거하여 황갈색 고체로서 메틸 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실레이트 (90.7 mg, 0.255 mmol, 63.8 % 수율)를 얻었다. 이 물질은 추가 정제 없이 이월되었다. MS, $\text{ES}^+_{\text{m/z}} 355.9/357.9[\text{M}+\text{H}]^+$.

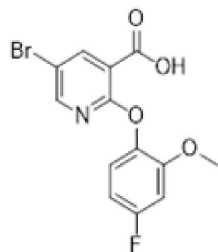
[0781]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (s, 2 H), 7.18 (dd, $J=8.84, 5.81$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=10.74, 2.91$ Hz, 1 H), 6.80 (td, $J=8.46, 2.78$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H).

[0782]

2 단계: 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실산 (5-bromo-2-(4-fluoro-2-methoxy-

phenoxy)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



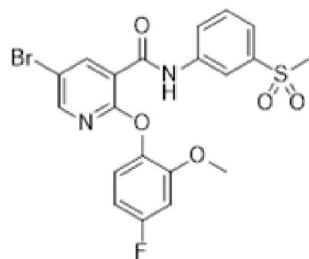
[0783]

[0784]

THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중에 메틸 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실레이트 (65 mg, 0.183 mmol) 및 수산화리튬 일 수화물 (38.3 mg, 0.913 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 6N HCl을 조심스럽게 첨가하여 pH를 pH 5로 낮추었다. 0 °C로 냉각한 후 침전물을 여과로 수집하고 냉수로 세척하고 진공하에 건조하여 백색 고체로서 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카르복실산 (39.3mg, 0.115 mmol, 62.9 % 수율)을 얻었다. MS, ES⁺m/z341.9/343.9 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (br. s., 1 H), 8.33 - 8.37 (m, 2 H), 7.17 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=10.86, 2.78 Hz, 1 H), 6.79 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H).

[0785]

3 단계: 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(5-bromo-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0786]

[0787]

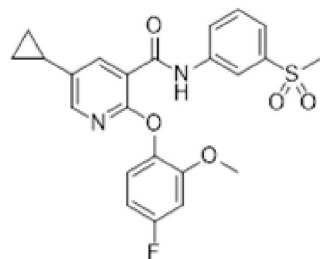
클로로포름 (3 mL) 중의 HBTU (42.7 mg, 0.113 mmol), DIPEA (39.2 μL, 0.225 mmol), 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카르복실산 (35 mg, 0.102 mmol) 및 3-메틸설포닐아닐린 (18.4 mg, 0.107 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 5 % Na₂CO₃로 처리하고 CHCl₃ (3x)로 추출하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 자동화된 순상 크로마토그래피 (0-100 % EtOAc/헵탄, 4g 실리카겔 카트리지)로 정제하여 백색 고체로서 5-브로모-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (13.0 mg, 0.0262 mmol, 25.6 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺m/z494.9/496.9 [M+H]⁺.

[0788]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1 H), 8.40 - 8.42 (m, 1 H), 8.34 - 8.36 (m, 2 H), 7.95 - 7.98 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H), 7.29 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82 (td, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H).

[0789]

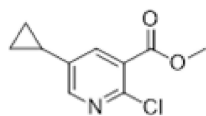
실시예 112: 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-cyclopropyl-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0790]

[0791]

1 단계: 메틸 2-클로로-5-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트(methyl 2-chloro-5-cyclopropyl-pyridine-3-carboxylate)의 합성



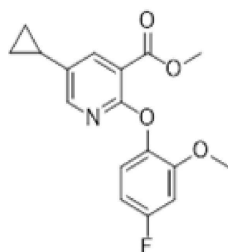
[0792]

[0793]

1,4-다이옥산 (5 mL) 중에 메틸 5-브로모-2-클로로니코티네이트 (200 mg, 0.799 mmol) 용액에 사이클로프로필보론 산(cyclopropylboronic acid) (206 mg, 2.40 mmol), 삼 염기성 인산 칼륨 (tribasic potassium phosphate) (508 mg, 2.40 mmol) 및 테트라키스(트리 페닐포스핀)팔라듐(0)(tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)) (46.1 mg, 0.0399 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로파 반응기에서 100 °C에서 30 분 동안 가열 하였다. LCMS에 의해 반응을 완료하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물(1x), 5 % NH₄Cl (1x), 물 (1x), 염수 (1x)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 상기 용매를 진공에서 제거하여 황색 잔류물을 얻었으며, 자동화된 순상 크로마토그래피 (0-100 % EtOAc/헥산, 12g 실리카겔 카트리지)로 정제하여 무색 기름으로서 메틸 2-클로로-5-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트 (73.0 mg, 0.345 mmol, 43.2 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺m/z212.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.05 (tt, J=8.46, 5.05 Hz, 1 H), 1.02 - 1.09 (m, 2 H), 0.79 - 0.85 (m, 2 H).

[0794]

2 단계: 메틸 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실레이트(methyl 5-cyclopropyl-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)pyridine-3-carboxylate)의 합성



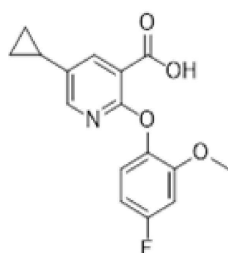
[0795]

[0796]

메틸 2-클로로-5-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트 (71 mg, 0.336 mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (47.8 μL, 0.419 mmol) 및 탄산 세슘 (327.91 mg, 1.01 mmol)의 혼합물 MeCN (2 mL)을 80 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 상기 용매를 N₂ 스트림 하에서 제거하였다. 상기 잔류물을 물로 처리하고 2 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 상기 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 황갈색 고체로 메틸 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실레이트 (20.0 mg, 0.0630 mmol, 18.8 % 수율)를 얻었다. 이 물질은 추가 정제없이 사용되었다. MS, ES⁺m/z318.0 [M+H]⁺.

[0797]

3 단계: 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실산(5-cyclopropyl-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



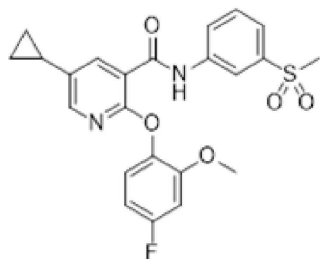
[0798]

[0799]

THF (2 mL) 및 메탄올 (0.2 mL) 중 메틸 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실레이트 (20.1 mg, 0.0633 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물 (10.0 mg, 0.238 mmol)의 혼합물을 실온에서 5일 동안 (편의상) 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림으로 제거하고 상기 내용물을 물 (3 mL)로 희석하였다. 6N HCl을 조심스럽게 첨가하여 pH를 pH 5로 낮추었다. 3 시간 동안 교반한 후, 상기 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 회백색 고체로서 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카복실산 (9.5 mg, 0.031 mmol, 49.4 % 수율)을 얻었다. 이 물질은 추가 정제없이 사용되었다. MS, ES⁺m/z304.0

$[M+H]^+$

[0800] 4 단계: 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드(5-cyclopropyl-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성

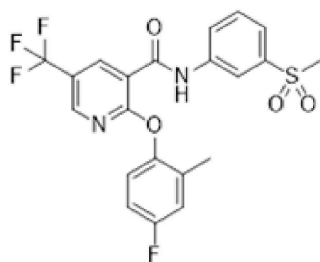


[0801]

[0802] 클로로포름 (0.5 mL) 중의 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘-3-카르복실산 (9.5 mg, 0.0313 mmol), HBTU (14.3 mg, 0.0376 mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (5.9 mg, 0.0345 mmol) 및 DIPEA (16.4 μ L, 0.0940 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 (편의를 위해) 교반하였다. 상기 내용물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x), 염수 (1x)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 자동화된 순상 크로마토그래피 (0-100 % EtOAc/헵탄, 4g 실리카겔 카트리지)로 정제하여 백색 고체로서 5-사이클로프로필-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (2.6 mg, 0.0057 mmol, 18.2 % 수율)를 얻었다. MS, $ES^+_{m/z} 457.0 [M+H]^+$. ^1H -NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.73 (s, 1 H), 8.40 - 8.43 (m, 1 H), 8.02 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.97 (dt, $J=7.07$, 2.02 Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.27 (dd, $J=8.72$, 5.94 Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J=10.74$, 2.91 Hz, 1 H), 6.81 (td, $J=8.46$, 3.03 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 1.93 - 2.01 (m, 1 H), 0.95 - 1.00 (m, 2 H), 0.72 - 0.77 (m, 2 H).

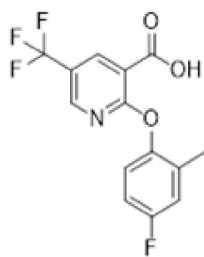
[0803] 실시예 113: 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0804] 방법 N



[0805]

[0806] 1 단계: 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



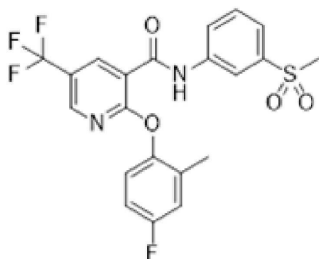
[0807]

[0808] MeCN (5 mL) 중의 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (497mg, 2.20mmol), 4-플루오로-2-메틸-페놀 (306mg, 2.42mmol) 및 탄산 세슘 (1.79g, 5.51 mmol)의 혼합물을 80 $^{\circ}C$ 에서 5 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 4 일 동안 (편의를 위해) 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고, 상기 잔류물을 물 (10

mL)에 용해시켰다. 6N HCl을 조심스럽게 첨가하여 pH를 pH 5로 낮추었다. 3 시간 동안 교반한 후, 상기 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조하여 베이지 색 고체로서 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (407.5mg, 1.293 mmol, 58.7 % 수율)을 얻었다. MS, ES⁺_{m/z}316.0 [M+H]⁺.

[0809]

2 단계: 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (2-(4-fluoro-2-methyl-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



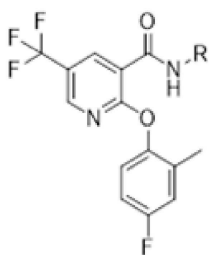
[0810]

[0811]

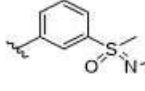
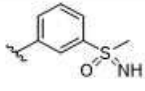
클로로포름 (2 mL) 중의 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (100mg, 0.317mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (59.8mg, 0.349mmol), HBTU (132 mg, 0.349 mmol) 및 DIPEA (138 μ L, 0.793 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (5 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 4 시간 동안 교반 하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 황갈색 고체로서 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드 (121.7 mg, 0.260 mmol, 81.9 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺_{m/z}469.0[M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1 H), 8.67 - 8.69 (m, 1 H), 8.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.40 - 8.42 (m, 1 H), 7.97 (dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.27 (dd, J=8.84, 5.05 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=9.35, 3.03 Hz, 1 H), 7.12 (td, J=8.78, 3.16 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H).

[0812]

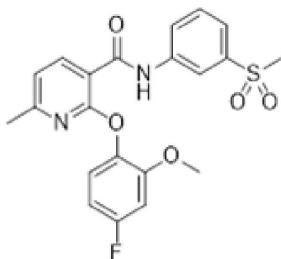
다음 화합물은 방법 N에 따라 합성되었다.



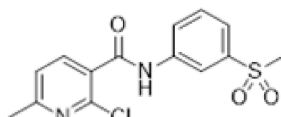
[0813]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
114	N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z 482.4 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.00 - 2.14 (m, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 7.12 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.55 - 8.59 (m, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 11.00 (s, 1 H)	방법 N, (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)-λ ⁶ -설파논을 사용
115	2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z 468.4 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.07 - 2.12 (m, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 7.12 (td, J=8.53, 3.16 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=9.35, 3.28 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.84, 5.05 Hz, 1 H) 7.62 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.56 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 10.99 (s, 1 H)	방법 N, (3-아미노페닐)(이미노)(메틸)-λ ⁶ -설파논을 사용
116	2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES ⁺ m/z 393.2 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 7.12 (td, J=8.59, 3.28 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=9.47, 2.91 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=8.97, 5.18 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=5.81, 2.78 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 (dd, J=1.77, 0.76 Hz, 1 H) 9.14 (dd, J=6.06, 0.51 Hz, 1 H) 9.38 - 9.45 (m, 1 H) 11.33 (s, 1 H)	방법 N, 4-아미노피리다진을 사용

실시예 117: 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)

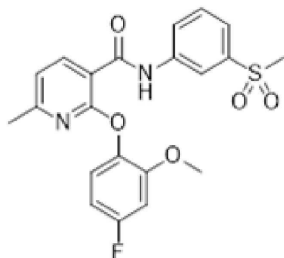


1 단계: 2-클로로-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(2-chloro-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0819] 클로로포름 (5 mL) 중의 HBTU (243 mg, 0.641 mmol), DIPEA (223 μ L, 1.28 mmol), 2-클로로-6-메틸니코틴산 (100 mg, 0.583 mmol) 및 3-메틸설포닐아닐린 (105 mg, 0.613 mmol)의 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 5 % Na₂CO₃로 처리하고 CHCl₃ (3x)로 추출하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물로서 2-클로로-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (175 mg, 0.539 mmol, 92.5 % 수율)를 얻고, 추가 정제없이 사용하였다. MS, ES⁺_{m/z}325.0 [M+H]⁺.

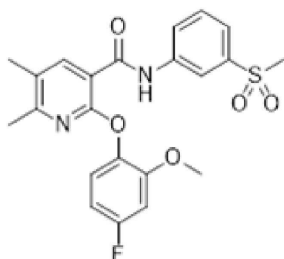
[0820] 2 단계: 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0821]

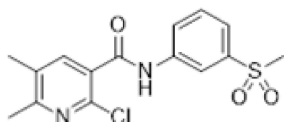
[0822] MeCN (2 mL) 중의 조 2-클로로-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (70.0 mg, 0.216 mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (30.7 μ L, 0.269 mmol) 및 탄산 세슘(211 mg, 0.647 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 상기 내용물을 물로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (29.0 mg, 0.0674 mmol, 31.3 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺_{m/z}431.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.63 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.04 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 6.83 (td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H).

[0823] 실시예 118: 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5,6-dimethyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0824]

[0825] 1 단계: 2-클로로-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드(2-chloro-5,6-dimethyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



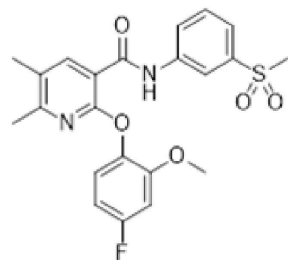
[0826]

[0827] 클로로포름 (4 mL) 중의 2-클로로-5,6-디메틸-피리딘-3-카르복실산 (100mg, 0.539mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (96.9mg, 0.566mmol) 및 HBTU (225mg, 0.593mmol)의 혼합물에 DIPEA (206.5 μ L, 1.19mmol)를 첨가했다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 6 일 동안(편의를 위해) 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림 하에서 제거하고, 상기 잔류물을 물/MeOH (4 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 18 시간 동안 교반 하였다. 상기 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서 2-클로로-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (137 mg, 0.404 mmol, 75.1 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺_{m/z}339.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.94 (d, J=7.33 Hz, 1 H),

7.88 (s, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H).

[0828]

2 단계: 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-5,6-dimethyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0829]

[0830]

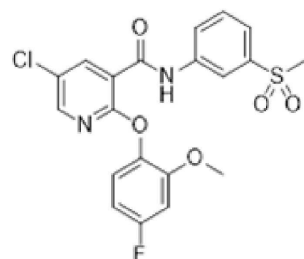
MeCN (4 mL) 중의 2-클로로-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (50.0 mg, 0.148 mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (17.7 μ L, 0.155 mmol) 및 탄산 세슘(106 mg, 0.327 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N₂ 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (2 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 적갈색 고체로서 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-5,6-디메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (21.0 mg, 0.0472 mmol, 32.0 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺_{m/z}445.0 [M+H]⁺.

[0831]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.97 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82 (td, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.25 (br. s., 3 H), 2.24 (br. s., 3 H).

[0832]

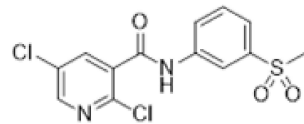
실시예 119: 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (5-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0833]

[0834]

1 단계: 2,5-디클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(2,5-dichloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



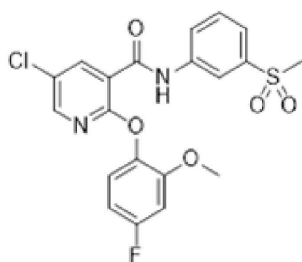
[0835]

[0836]

클로로포름 (5 mL) 중의 HBTU (217mg, 0.571mmol), DIPEA (200 μ L, 1.15mmol), 2,5-디클로로피리딘-3-카르복실산(100mg, 0.521mmol) 및 3-메틸설포닐아닐린 (93.6mg, 0.547mmol)의 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 상기 내용물을 5 % Na₂CO₃로 처리하고 CHCl₃ (3x)로 추출했다. 상기 용매를 진공에서 제거하여 반고체로서 2,5-다이클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (150 mg, 0.435 mmol, 83.4 % 수율)를 얻었고 추가 정제없이 사용하였다. MS, ES⁺_{m/z}344.8 [M+H]⁺.

[0837]

2 단계: 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드(5-chloro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0838]

[0839]

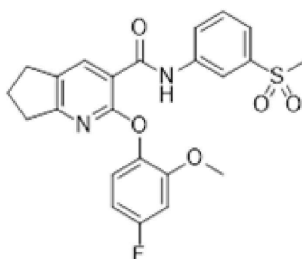
MeCN (3 mL) 중의 조 2,5-디클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (59.3 mg, 0.172 mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (27.4 μ L, 0.241 mmol) 및 탄산 세슘 (168 mg, 0.517 mmol)의 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각 후 물을 가하고 침전물이 형성되기 시작했다. 1 시간 동안 교반한 후, 이 물질을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조하여 베이지 색 고체로서 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드 (21 mg, 0.047 mmol, 27.1 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺m/z451.0 [M+H]⁺.

[0840]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.25 - 8.31 (m, 2 H), 7.97 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.08 (d, J=10.86 Hz, 1 H), 6.83 (t, J=8.08 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H).

[0841]

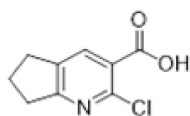
실시예 120: 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복스아미드(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-3-carboxamide)



[0842]

[0843]

1 단계: 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산(2-chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



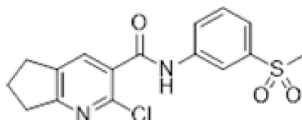
[0844]

[0845]

2mL 농축 황산/물 (1 : 1) 중의 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카보니트릴 (173mg, 0.969mmol)의 용액을 100 $^{\circ}$ C에서 9 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 상기 내용물을 교반하면서 얼음물에 조금씩 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 상기 침전물을 여과로 수집하고, 냉수로 세척하고 진공하에 건조시켜 황갈 색 고체로서 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복실산 (117mg, 0.592 mmol, 61.1 % 수율)을 얻었다. MS, ES⁺m/z198.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ 13.53 (br. s., 1 H), 8.02 (s, 1 H), 2.93 (q, J=7.24 Hz, 4 H), 2.10 (quin, J=7.24 Hz, 2 H).

[0846]

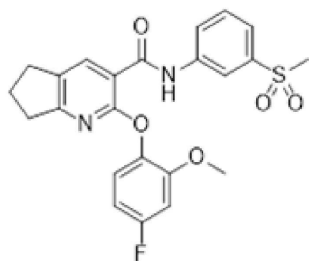
2 단계: 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복스아미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-3-carboxamid)의 합성



[0847]

[0848] 클로로포름 (4 mL) 중의 2-클로로-6,7-다하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카복실산 (114mg, 0.577mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (104mg, 0.607mmol) 및 HBTU (241mg, 0.637 mmol)의 혼합물에 DIPEA (221 μ L, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 5 일 동안(편의를 위해) 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (3 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리 한 다음 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 갈색 고체로서 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-다하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복사아미드(147.6mg, 0.421 mmol, 72.9 % 수율)를 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다. MS, ES⁺m/z351.1 [M+H]⁺.

[0849] 3 단계: 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-다하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복사아미드(2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-3-carboxamide)의 합성

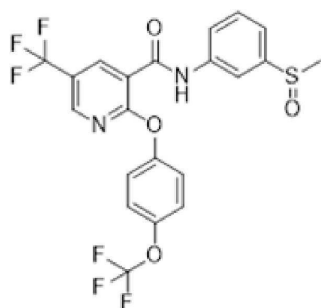


[0850]

[0851] MeCN (3 mL) 중의 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-다하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복사아미드 (50.0 mg, 0.143 mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (17.1 μ L, 0.150 mmol) 및 탄산 세슘 (102 mg, 0.313 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고, 상기 잔류물을 물/MeOH (2 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 24 시간 동안 교반 하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 갈색 고체로서 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)-6,7-다하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르복사아미드 (24 mg, 0.053 mmol, 36.9 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺m/z457.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1 H), 8.42 (br. s., 1 H), 7.96 (s, 2 H), 7.63 - 7.69 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.05 - 7.10 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.89 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 2.75 (t, J=7.71 Hz, 2 H), 2.01 - 2.11 (m, 2 H).

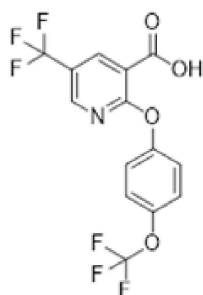
[0852] 실시예 121: N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(N-(3-methylsulfinylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0853] 방법 0



[0854]

[0855] 1 단계: 2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



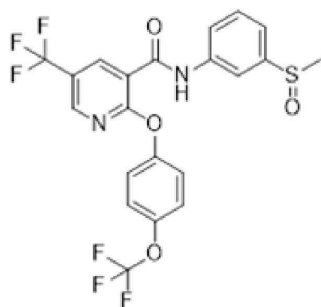
[0856]

[0857]

MeCN (5 mL) 중의 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (510mg, 2.26mmol), 4-(트리플루오로메톡시)페놀 (322 μ L, 2.49mmol) 및 탄산 세슘 (1.84g, 5.65mmol)의 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 5 시간 동안 교반한 다음, (편의를 위해) 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (5 : 1)로 처리하였다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과로 수집하였고, 물로 세척하고 진공하에 건조하여 회백색 고체로서 2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (604mg, 1.65mmol, 72.8 % 수율)을 얻었다. MS, $ES^+_{m/z}$ 368.0 $[M+H]^+$.

[0858]

2 단계: N-(3-메틸설파닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (N-(3-methylsulfinylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0859]

[0860]

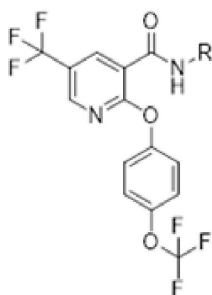
클로로포름 (2 mL) 중의 2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (35.0mg, 0.0953mmol), 3-메틸설파닐 아닐린 (16.3mg, 0.105mmol), HBTU (39.8mg, 0.105) 및 DIPEA (41.5 μ L, 0.238 mmol)의 혼합물을 (편의를 위해) 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (3 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서 N-(3-메틸설파닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드 (39.0 mg, 0.0773 mmol, 81.1 % 수율)를 얻었다. MS, $ES^+_{m/z}$ 505.0 $[M+H]^+$.

[0861]

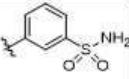
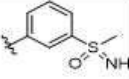
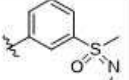
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1 H), 8.72 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.83 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 5 H), 2.75 (s, 3 H).

[0862]

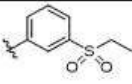
다음 화합물은 방법 0에 따라 합성되었다.

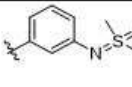


[0863]

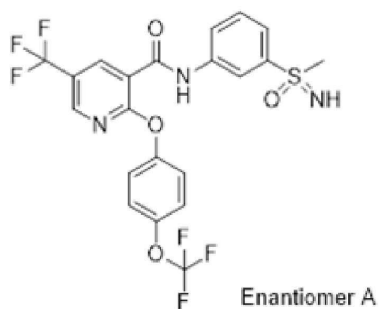
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
122	N-(3-설파모일페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 522.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.35 - 7.55 (m, 6 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 7.87 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.70-8.75 (m, 1 H) 10.96 (s, 1 H)	방법 O, 3-아미노벤젠설폰아미드를 사용
123	N-(3-(메틸설폰아미도일)페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 520.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.27 (s, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 4 H) 7.62 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.70 (dt, J=7.96, 1.20 Hz, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 1 H) 8.38 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 11.01 (s, 1 H)	방법 O, (3-아미노페닐)(이미노)(메틸)-λ ⁶ -설파논을 사용
124	N-(3-(N,S-디메틸설폰아미도일)페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES ⁺ m/z, 534.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.34 (s, 2 H) 7.39 - 7.53 (m, 4 H) 7.59 (dt, J=7.77, 1.29 Hz, 1 H) 7.66 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.91 - 7.99 (m, 1 H) 8.30 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.69 - 8.76 (m, 1 H) 11.00 (s, 1 H)	방법 O, (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)-λ ⁶ -설파논을 사용

[0864]

125	N-(3-에틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 535.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 3.26 - 3.34 (m, 2 H) 7.38 - 7.53 (m, 4 H) 7.62 - 7.74 (m, 2 H) 7.99 (d, J=7.83 Hz, 1H) 8.37 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 11.06 (s, 1 H)	방법 O, 3-(에틸설포닐)아닐린을 사용
126	N-(3-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 444.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.40 - 7.53 (m, 5 H) 8.18 (ddd, J=8.34, 2.53, 1.52 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=4.55, 1.52 Hz, 1 H) 8.55 - 8.60 (m, 1H) 8.73 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 10.88 (s, 1 H)	방법 O, 3-아미노피리딘을 사용
127	N-(4-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 444.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.39 - 7.53 (m, 4 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H) 8.48 - 8.55 (m, 2 H) 8.58 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.73 (dd, J=2.27, 1.01Hz, 1 H) 11.05 (s, 1 H)	방법 O, 4-아미노피리딘을 사용
128	N-피리다진-4-일-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 445.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.39 - 7.53 (m, 4 H) 8.07 (dd, J=5.94, 2.65 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.76 (dt, J=1.71, 0.79 Hz, 1 H) 9.14 (dd, J=5.94, 0.88 Hz, 1 H) 9.40 (dd, J=2.78, 0.76 Hz, 1 H) 11.32 (s, 1 H)	방법 O, 4-아미노피리다진을 사용

129	N-[3-[(디메틸(옥소)-λ ⁶ -설파닐리덴)아미노]페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 534.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.22 (s, 6 H) 6.71 (ddd, J=7.96, 2.15, 1.01 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 7.36 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.65 - 8.72 (m, 1 H) 10.51 (s, 1 H)	방법 O, ((3-아미노페닐)이미노)디메틸-λ ⁶ -설파논을 사용
-----	--	---	--	---

실시예 130: N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(N-[3-(methylsulfonylimido)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide), 거울상 이성질체(enantiomer) A



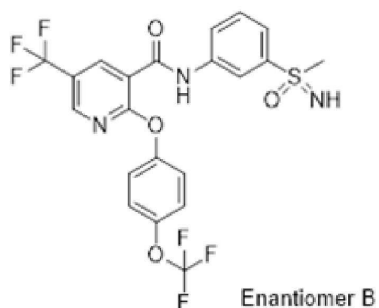
[0868]

[0869]

라세미 N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (Racemic N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (실시예 LI-1859)를 키랄팩 IG 컬럼(Chiralpak IG column)을 사용하는 키랄 크로마토그래피(chiral chromatography)로 분리하고, CO₂에서 5-40 %의 메탄올 구배 (0.05 % DEA로 개질)로 이루어진 이동상을 사용하여 첫 번째 용출 거울상 이성질체를 제공한다. $R_T = 1.46\text{min}$. MS, $ES^+ m/z, 520.8(M+H)^+$. ^1H NMR(400MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.27 (s, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 4 H) 7.62 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.70 (dt, $J=7.96, 1.20$ Hz, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 1 H) 8.38 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 11.01 (s, 1 H)

[0870]

실시예 131: N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide), 거울상 이성질체 B



[0871]

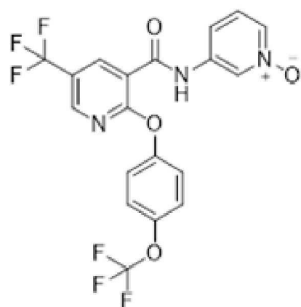
[0872]

라세미 N-[3-(메틸설포니미도일)페닐]-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (Racemic N-[3-(methylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide) (실시예 LI-1859)를 키랄팩 IG 컬럼을 사용하는 키랄 크로마토그래피로 분리하고, CO₂에서 5-40 % 구배의 메탄올 (0.05 % DEA로 개질)으로 구성된 이동상으로 첫 번째 용출 거울상 이성질체를 제공한다. $R_T = 1.98\text{min}$. MS, $ES^+ m/z, 520.8(M+H)^+$. ^1H NMR(400MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.27 (s, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 4 H) 7.62 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.70 (dt, $J=7.96, 1.20$ Hz, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 1 H) 8.38 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 11.01 (s, 1 H).

[0873]

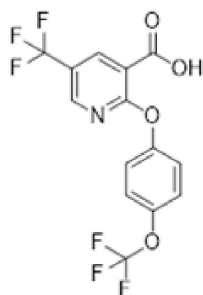
실시예 132: N-(1-옥시도피리딘-1-리움-3-일)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (N-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0874] 방법 P



[0875]

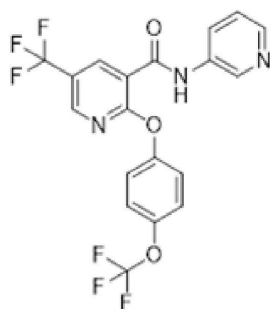
[0876] 1 단계: 2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid) (중간체 ABC)의 합성



[0877]

[0878] MeCN (5 mL) 중의 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (510mg, 2.26mmol), 4-(트리플루오로메톡시)페놀 (322 μ L, 2.49mmol) 및 탄산 세슘 (1.84g, 5.65mmol)의 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 5 시간 동안 교반한 다음 (편의를 위해) 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물/MeOH (5 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조하여 회백색 고체로 2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (604mg, 1.65mmol, 72.8 % 수율)을 얻었다. MS, ES^+_m/z 368.0 $[M+H]^+$.

[0879] 2 단계: N-(3-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(N-(3-pyridyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



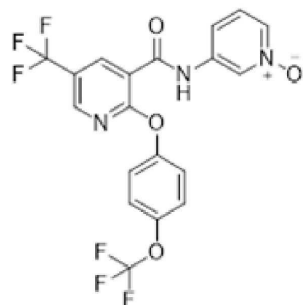
[0880]

[0881] 2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (250mg, 0.68mmol)을 마그네틱 교반 막대가 장착 된 스크류 캡 바이알에 첨가하고 디클로로 메탄 (2.5mL)에 용해하였다. 옥살릴 클로라이드 (Oxalyl chloride) (72 μ L, 0.82mmol)를 첨가한 다음 DMF 한 방울을 첨가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 3-아미노피리딘(3-aminopyridine) (96mg, 1.0mmol) 및 트리메틸 아민 (190 μ L, 1.36mmol)을 DCM (2.5mL)에 용액으로 적가했다. 휘발성 물질을 감압하에서 증발시키고, 상기 잔류물을 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)로 정제하여 무색 유리로서 N-(3-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(266 mg, 0.6 mmol, 88% 수율)를 얻었다. MS, ES^+_m/z 368.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.40 - 7.53 (m, 5 H) 8.18 (ddd, J =8.34, 2.53, 1.52 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J =4.55, 1.52 Hz, 1 H) 8.55 -

8.60 (m, 1H) 8.73 (dd, $J=2.53, 1.01$ Hz, 1 H) 8.87 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 10.88 (s, 1 H)

[0882]

3 단계: *N*-(1-옥시도피리딘-1-움-3-일)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(*N*-(1-oxidopyridin-1-ium-3-yl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0883]

[0884]

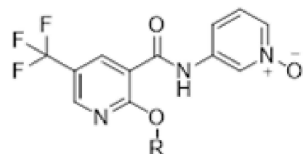
N-(3-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (100mg, 0.23mmol)를 마그네틱 교반 막대가 장착된 스크류 캡 바이알에 첨가하였고, DCM (5 mL)에 용해되었다. mCPBA (61 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고 생성된 잔류물을 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)로 정제하여 표제 화합물을 무색 유리로 수득 하였다 (69 mg, 0.15 mmol, 67 % 수율). MS, ES^+m/z 460.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.38 - 7.60 (m, 6 H) 8.05 (ddd, $J=6.32, 1.77, 1.01$ Hz, 1 H) 8.59 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.71 - 8.84 (m, 2 H)

[0885]

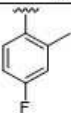
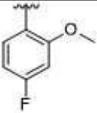
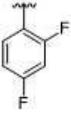
11.04 (s, 1 H).

[0886]

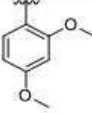
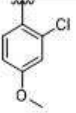
다음 화합물은 방법 P에 따라 합성되었다.

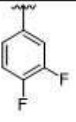
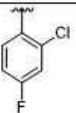


[0887]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
133	2-(4-클루오로-2-메틸-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이음-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 408.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.31 - 3.37 (m, 3 H) 7.12 (td, J=8.59, 3.28 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 2 H) 7.44 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H) 7.52-7.60 (m, 1 H) 8.06 (dt, J=6.32, 0.88 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.66 - 8.71 (m, 1 H) 8.74 - 8.79 (m, 1 H) 11.04 (s, 1 H)	방법 P, 4-클루오로-2-메틸페놀을 사용
134	2-(4-클루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이음-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 424.2 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.71 (s, 3 H) 6.77 - 6.90 (m, 1 H) 7.11 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 11.00 (s, 1 H)	방법 P, 4-클루오로-2-메톡시페놀을 사용
135	2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이음-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 412.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.15 - 7.25 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 3 H) 8.06 (dt, J=6.38, 0.85 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.70 - 8.80 (m, 2 H) 11.07 (s, 1 H)	방법 P, 2,4-디플루오로페놀을 사용

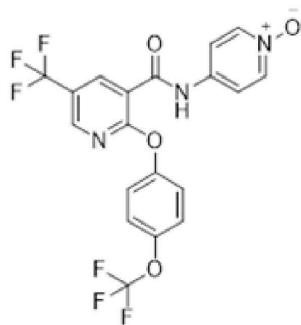
[0888]

136	3-(2-(4-(디플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드		MS (ES+) m/z 442.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.23 - 7.31 (m, 3 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H) 7.39 - 7.49 (m, 1 H) 7.56 (d, J=8.17 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=6.29 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.67 - 8.75 (m, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 11.03 (s, 1 H)	방법 P, 4-(디플루오로메톡시)페놀을 사용
137	3-(2-(2,4-디메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드		MS (ES+) m/z 436.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.69 (s, 3 H) 3.76 - 3.83 (m, 3 H) 6.57 (dd, J=8.80, 2.83 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=2.67 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.41, 6.37 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 8.06 (dd, J=6.37, 0.86 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=1.57 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 10.97 (s, 1 H)	방법 P, 2,4-디메톡시페놀을 사용
138	3-(2-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드		MS (ES+) m/z 440.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.77 - 3.85 (m, 3 H) 7.03 (dd, J=9.04, 2.91 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=2.99 Hz, 1 H) 7.36 - 7.50 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 1 H) 8.07 (dd, J=6.45, 0.79 Hz, 1 H) 8.60 (d, J=2.36 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=1.41 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 11.04 (s, 1 H)	방법 P, 2-클로로-4-메톡시페놀을 사용

139	3-(2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)피리딘 1-옥사이드		MS (ES+) m/z 412.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 7.45 (dd, J=8.41, 6.37 Hz, 1 H) 7.50 - 7.62 (m, 3 H) 8.03 - 8.11 (m, 1 H) 8.58 (d, J=2.36 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=1.41 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 11.01 (s, 1 H)	방법 P, 3,4-디플루오로페놀을 사용
140	2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS (ES+) m/z 428.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37 (td, J=8.57, 2.99 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.33, 6.45 Hz, 1 H) 7.52 - 7.62 (m, 2 H) 7.65 (dd, J=8.41, 3.07 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=6.37, 0.86 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.36 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=1.41 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 11.06 (s, 1 H)	방법 P,

실시예 141: N-(1-옥시도피리딘-1-이움-4-일)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(N-(1-oxido-1H-pyridin-4-yl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-

(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)



[0892]

[0893]

N-(4-피리딜)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드 (실시예 129, 100mg, 0.23mmol)를 마그네틱 교반 막대가 장착된 스크류 캡 바이알에 첨가하였고, DCM (5 mL)에 용해하였다. m-CPBA (61 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 상기 생성된 잔류물을 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 유리로 수득하였다(55 mg, 0.12 mmol, 53 % 수율). MS, ES⁺ m/z 460.0[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38 - 7.55 (m, 4 H) 7.69 - 7.80 (m, 2 H) 8.15 - 8.26 (m, 2 H) 8.58 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=1.26 Hz, 1

[0894]

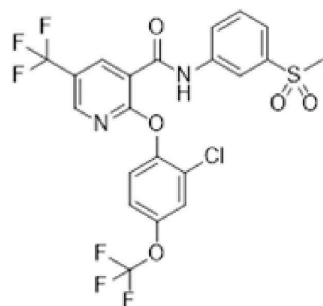
H) 11.16 (s, 1 H).

[0895]

실시예 142: 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸술폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0896]

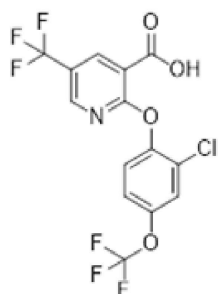
방법 Q



[0897]

[0898]

1 단계: 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



[0899]

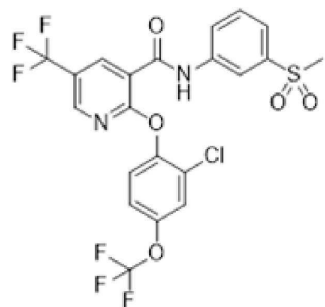
[0900]

MeCN (2 mL) 중의 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (150mg, 0.665mmol), 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페놀 (141mg, 0.665mmol) 및 탄산 세슘 (433mg, 1.33 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 68 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 상기 내용물을 20 mL 물로 희석하고 2N HCl을 조심스럽게 첨가하여 pH 6으로 산성화하였다. 상기 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (149.5mg, 0.372mmol, 56.0 % 수율)을

얻었다. MS, $ES^+ m/z 401.9 [M+H]^+$.

[0901]

2 단계: 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸술폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



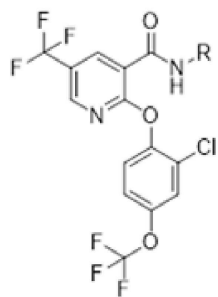
[0902]

[0903]

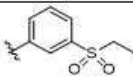
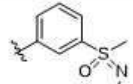
클로로포름 (2 mL) 중의 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (33.4mg, 0.0832mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (15.7mg, 0.0915mmol), HBTU (34.7 mg, 0.0915 mmol) 및 DIPEA (36.2 μ L, 0.208 mmol)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고 상기 잔류물을 물/MeOH (4 : 1)와 반응시켰다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서, 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드(34.8 mg, 0.0627 mmol, 75.4 % 수율)를 얻었다. MS, $ES^+ m/z 554.9[M+H]^+$. ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 8.64 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.99 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 3 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H).

[0904]

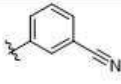
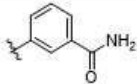
다음 화합물은 방법 Q에 따라 합성되었다.



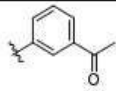
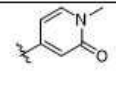
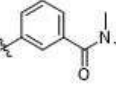
[0905]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
143	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-에틸설폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 569.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 3.31 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 7.52 - 7.58 (m, 1 H) 7.63 - 7.74 (m, 3 H) 7.81 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 8.00 (dt, J=7.52, 1.80 Hz, 1 H) 8.34 - 8.40 (m, 1 H) 8.66 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 - 8.77 (m, 1 H) 11.08 (s, 1 H)	방법 Q, 3-(에틸설폰닐)아닐린을 사용
144	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(N,S-디메틸설폰니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 568.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 7.51 - 7.72 (m, 4 H) 7.81 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.93 - 8.03 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.64 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 - 8.80 (m, 1 H) 11.03 (s, 1 H)	방법 Q, 3-(아미노페닐)(메틸)(메틸아미노)-λ ⁶ -설파논을 사용
145	4-피리딜 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트		MS, ES ⁺ m/z, 478.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.63 - 7.74 (m, 3 H) 7.78 - 7.84 (m, 1 H) 8.49 - 8.56 (m, 2 H) 8.65 (dd, J=2.53, 0.51 Hz, 1 H) 8.75 (dd, J=2.40, 0.88 Hz, 1 H) 11.07 (s, 1 H)	방법 Q, 4-아미노피리딘을 사용

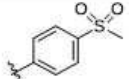
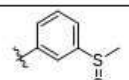
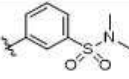
[0906]

146	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-시아노페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 502.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 3 H) 7.78 - 7.84 (m, 1 H) 7.97 (dt, J=6.69, 2.46 Hz, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 1 H) 8.64 (dd, J=2.40, 0.63 Hz, 1 H) 8.75 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 11.04 (br. s, 1 H)	방법 Q, 3-아미노벤조니트릴을 사용
147	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 481.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.84 (s, 3 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 7.81 (dd, J=2.78, 0.51 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.53 - 8.59 (m, 1 H) 8.70 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 10.67 (s, 1 H)	방법 Q, 1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 사용
148	N-(3-카르바모일페닐)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 520.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.46 (s, 1 H) 7.68 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.59 - 8.63 (m, 1 H) 8.70 - 8.75 (m, 1 H) 10.79 (s, 1 H)	방법 Q, 3-아미노벤즈아미드를 사용

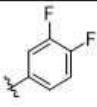
[0907]

149	N-(3-아세틸페닐)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 519.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.73 - 7.83 (m, 2 H) 7.99 (ddd, J=8.08, 2.27, 1.01 Hz, 1 H) 8.33 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=2.40, 0.63 Hz, 1 H) 8.74 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 10.89 (s, 1 H)	방법 Q, 1-(3-아미노페닐)에탄-1-온을 사용
150	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸-2-옥소-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 508.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.38 (s, 3 H) 6.46 (dd, J=7.45, 2.40 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.67 (dd, J=8.34, 3.54 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.74 (dd, J=2.27, 1.01 Hz, 1 H) 10.79 (s, 1H)	방법 Q, 4-아미노-1-메틸피리딘-2(1H)-온을 사용
151	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸카르바모일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES ⁺ m/z, 548.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.93 (br. s., 3 H) 3.00 (br. s., 3 H) 7.17 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.45 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=9.10 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 2 H) 8.62 (s, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)	방법 Q, 3-아미노-N,N-디메틸벤즈아미드를 사용

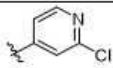
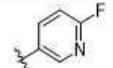
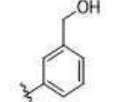
[0908]

152	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-메틸설폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 555.8 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.20 (s, 3 H) 7.50 - 7.59 (m, 1 H) 7.68 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.90 - 8.04 (m, 4 H) 8.65 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 - 8.79 (m, 1 H) 11.13 (s, 1 H)	방법 Q, 4-(메틸설폰닐)아닐린을 사용
153	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(4-메틸설폰닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 539.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.76 (s, 3 H) 7.42 (dt, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.68 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 2 H) 8.16 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.73 (dd, J=2.15, 0.88 Hz, 1 H) 10.97 (s, 1 H)	방법 Q, 3-(메틸설폰닐)아닐린을 사용
154	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(디메틸설파모일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 584.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.65 (s, 6 H) 7.49 - 7.58 (m, 2 H) 7.63 - 7.72 (m, 2 H) 7.81 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 1 H) 8.25 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.72 - 8.77 (m, 1 H) 11.05 (s, 1 H)	방법 Q, 3-아미노-N,N-디메틸벤젠설폰아미드를 사용

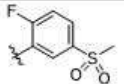
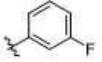
[0909]

155	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 513.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.41 - 7.58 (m, 3 H) 7.66 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 7.86 - 7.97 (m, 1 H) 8.63 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.74 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 10.93 (s, 1H)	방법 Q, 3,4-디플루오로아닐린을 사용
156	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(6-메톡시-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 508.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.85 (s, 3 H) 6.89 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.59 - 7.71 (m, 1 H) 7.82 (br. s., 1 H) 8.04 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.78 Hz, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.63 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H)	방법 Q, 6-메톡시피리딘-3-아민을 사용
157	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리미딘-5-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 479.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.55 (ddd, <i>J</i> =9.09, 2.78, 1.01 Hz, 1 H) 7.67 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.82 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.69 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.77 (dd, <i>J</i> =2.27, 1.01 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.15 (s, 2 H) 11.13 (s, 1 H)	방법 Q, 피리미딘-5-아민을 사용

[0910]

158	N-(2-클로로-4-피리딜)-2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 513.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.55 (dt, J=8.97, 1.33 Hz, 1 H) 7.59 - 7.72 (m, 2 H) 7.82 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.73 8.80 (m, 1 H) 11.31 (s, 1H)	방법 Q, 2-클로로피리딘-4-아민을 사용
159	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(6-플루오로-3-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 496.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.26 (dd, J=8.97, 3.16 Hz, 1 H) 7.55 (ddd, J=9.03, 2.72, 0.88 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.30 (ddd, J=8.84, 7.33, 2.78 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.66 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.75 (dd, J=2.40, 0.88 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H)	방법 Q, 6-플루오로피리딘-3-아민을 사용
160	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-[3-(하이드록시메틸)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드		MS, ES+ m/z, 507.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.51 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 5.27 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.65 - 7.75 (m, 2 H) 7.82 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 10.65 (s, 1 H)	방법 Q, (3-아미노페닐)메탄올을 사용

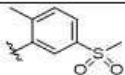
[0911]

161	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 479.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.67 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.82 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.09 (dd, <i>J</i> =5.81, 2.78 Hz, 1 H) 8.70 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.78 (dd, <i>J</i> =2.27, 0.76 Hz, 1 H) 9.15 (dd, <i>J</i> =5.94, 0.88 Hz, 1 H) 9.40 (dd, <i>J</i> =2.78, 0.76 Hz, 1 H) 11.36 (s, 1 H)	방법 Q, 피리다진-4-아민을 사용
162	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-플루오로-5-메틸설포닐페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 573.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.27 (s, 3 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.61 - 7.75 (m, 2 H) 7.78 - 7.93 (m, 2 H) 8.65 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.68 - 8.82 (m, 2 H) 10.82 (s, 1 H)	방법 Q, 2-플루오로-5-(메틸설포닐)아닐린을 사용
163	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 495.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.92 - 7.06 (m, 1 H) 7.36 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.27 Hz, 1 H) 7.63 - 7.77 (m, 2 H) 7.82 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.62 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.69 - 8.78 (m, 1 H) 10.91 (s, 1 H)	방법 Q, 3-플루오로아닐린을 사용

[0912]

164	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 492.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 7.39 – 7.61 (m, 3 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.38 (d, <i>J</i> =5.56 Hz, 1 H) 8.63 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.74 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 10.99 (s, 1 H)	방법 Q, 2-메틸피리딘-4-아민을 사용
165	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-클루오로-4-피리딜)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 496.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.48 - 7.58 (m, 3 H) 7.68 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 8.20 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 8.68 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.77 (dd, <i>J</i> =2.40, 0.88 Hz, 1 H) 11.39 (s, 1 H)	방법 Q, 2-클루오로피리딘-4-아민을 사용
166	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(티아디아졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 485.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.83 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.78 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.82 (dd, <i>J</i> =2.27, 0.76 Hz, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 13.08 (s, 1 H)	방법 Q, 1,2,3-티아디아졸-5-아민을 사용

[0913]

167	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸피라졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 481.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.76 (s, 3 H) 6.38 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.83 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.67 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.75 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1 H) 10.76 (s, 1 H)	방법 Q, 1-메틸-1H-피라졸-5-아민을 사용
168	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-5-메틸설포닐-페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 569.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 7.57 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.85 (d, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 8.70 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.73 - 8.80 (m, 1 H) 10.35 (s, 1 H)	방법 Q, 2-메틸-5-(메틸설포닐)아닐린을 사용
169	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 482.0 (M+H) ⁺	방법 Q, 1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-아민을 사용

[0914]

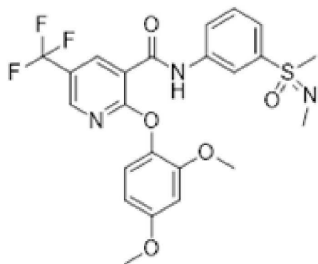
170	2-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-N-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 482.0 (M+H) ⁺	방법 Q, 1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민을 사용
-----	--	---	---------------------------------------	-----------------------------------

[0915]

[0916]

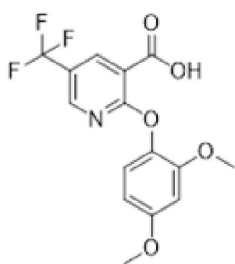
실시예 171: 2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드(2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3-(N,S-dimethylsulfonylimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0917] 방법 R



[0918]

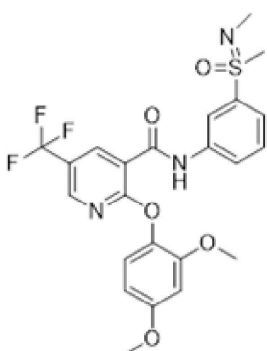
[0919] 1 단계: 2-(2,4-디메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



[0920]

[0921] 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (1.5g, 6.7mmol)을 마그네틱 교반 막대가 장착된 둥근-바닥 플라스크에 충전하고, 아세트니트릴 (15mL)을 첨가하였다. 탄산 세슘 (4.3g, 13.3mmol) 및 2,4-디메톡시페놀 (1.1g, 7.3mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 12 시간 동안 가열 환류시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고 상기 잔류물을 물에 용해시켰다. 2N HCL을 조심스럽게 첨가하여 pH를 약 3으로 조정하고, 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 흡입 건조하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(1.75 g, 5.1 mmol, 76 % 수율). MS, ES⁺m/z344.0[M+H]⁺.

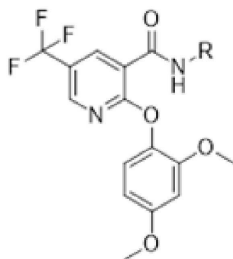
[0922] 2 단계: 2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(2-(2,4-dimethoxyphenoxy)-N-[3-(N,S-dimethylsulfonimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0923]

[0924] 2-(2,4-디메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (150mg, 0.44mmol)을 스크류-캡 바이알에 첨가하고 DMF (3mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (122μL, 0.87mmol) 및 HBTU (200mg, 0.52mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 3-(N,S-디메틸설포니미도일)아닐린 (81mg, 0.44mmol)을 첨가하고, 추가로 12 시간 동안 교반을 계속하였다. 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)로 정제하여 표제 화합물을 베이지 색 고체로 수득 하였다(111 mg, 0.22 mmol, 50 % 수율). MS, ES⁺m/z510.4[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.66 - 3.71 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.57 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=2.78Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.96 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 10.93 (s, 1 H).

[0925] 다음 화합물은 방법 R에 따라 합성되었다.



[0926]

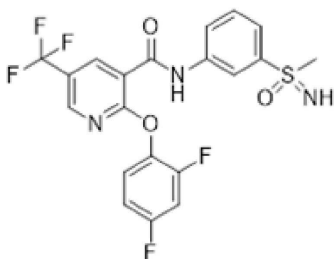
실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
172	2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-[3-(메틸설폰이미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 496.2 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.57 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.72 (br. s., 1 H) 7.20 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.54 - 7.73 (m, 2 H) 7.95 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.40 (br. s., 1 H) 8.49 (br. s., 1 H) 8.65 (br. s., 1 H) 10.91 (br. s., 1 H)	방법 R, (3-아미노페닐)(이미노)(메틸)-λ ⁶ -설파논을 사용
173	2-(2,4-디메톡시페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드		MS, ES+ m/z, 421.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.69 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.57 (dd, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.01 - 8.12 (m, 1 H) 8.56 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 9.06 - 9.19 (m, 1 H) 9.41 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 11.26 (s, 1 H)	방법 R, 피리다진-4-아민을 사용

[0927]

[0928] 실시예 174: 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(메틸설폰이미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(2-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3-(methanesulfonylamido)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)

[0929]

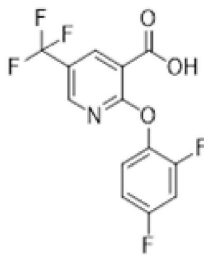
방법 S



[0930]

[0931] 1 단계: 2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산(2-(2,4-difluorophenoxy)-5-

(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid)



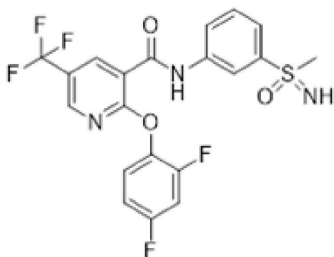
[0932]

[0933]

2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (1.5g, 6.7mmol)을 마그네틱 교반 막대가 장착된 둥근-바닥 플라스크에 첨가하고, 아세트니트릴 (15mL)을 첨가하였다. 탄산 세슘 (4.3g, 13.3mmol) 및 2,4-디플루오로페놀 (952mg, 7.3mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 12 시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 용매를 감압하에서 제거하고 생성된 잔류물을 물에 용해시켰다. 2N HCl을 첨가하여 pH를 약 3으로 조정하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 행구고, 흡입 건조하여 원하는 생성물을 백색 고체 (1.9 g, 2.1 mmol, 91 % 수율)로 얻었다. MS, ES⁺m/z320 [M+H]⁺.

[0934]

2 단계: 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(메틸술폰이미도일)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사아미드(2-(2,4-difluorophenoxy)-N-[3-(methylsulfonylimidoyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



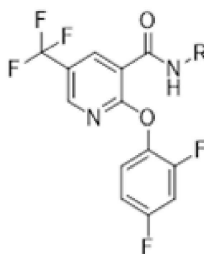
[0935]

[0936]

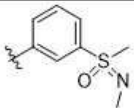
2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실산 (150mg, 0.44mmol)을 스크류-캡 바이알에 첨가하고 DMF (3mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (122 μL, 0.87mmol) 및 HBTU (200mg, 0.52mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 3-(N,S-디메틸설포니미도일)아닐린 (75mg, 0.44mmol)을 첨가하고 추가로 12 시간 동안 계속 교반 하였다. 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)로 정제하여 표제 화합물을 베이지 색 고체로 수득 하였다(97 mg, 0.21 mmol, 47 % 수율). MS, ES⁺m/z472.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 1 H) 7.96 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.39 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 11.03 (s, 1 H).

[0937]

다음 화합물은 방법 S에 따라 합성되었다.



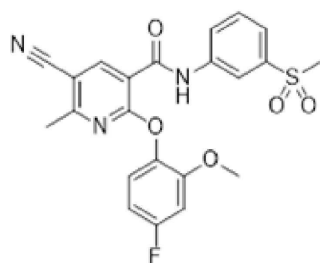
[0938]

실시예	명칭	R	분석 데이터	준비 세부정보
175	2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-[3-(N,S-디메틸설폰이미도임)페닐]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 486.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 7.46 - 7.62 (m, 3 H) 7.62 - 7.70 (m, 1 H) 7.97 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.31 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.69 - 8.76 (m, 1 H) 11.04 (s, 1 H)	방법 S, (3-아미노페닐)(메틸)(메틸이미노)-λ ⁶ -설파논을 사용
176	2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-피리다진-4-일-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복스아미드		MS, ES+ m/z, 397.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.14 - 7.26 (m, 1 H) 7.45 - 7.62 (m, 2 H) 8.08 (dd, J=5.81, 2.78 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.74-8.79 (m, 1 H) 9.12-9.17 (m, 1 H) 9.41 (dd, J=2.65, 0.88 Hz, 1 H) 11.35 (s, 1 H)	방법 S, 피리다진-4-아민을 사용

[0939]

[0940]

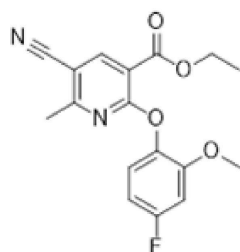
실시예 177: 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설폰닐페닐)피리딘-3-카르복스아미드
(5-cyano-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0941]

[0942]

1 단계: 에틸 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(ethyl 5-cyano-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-pyridine-3-carboxylate)의 합성



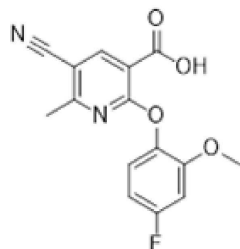
[0943]

[0944]

MeCN (5 mL) 중에 에틸 2-클로로-5-시아노-6-메틸-피리딘-3-카르복실레이트 (150 mg, 0.668 mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (95.1 μL, 0.835 mmol) 및 탄산 세슘 (653 mg, 2.00 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 상기 내용물을 물로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 녹회색 고체로서 에틸 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-피리딘-3-카르복실레이트 (135 mg, 0.409 mmol, 61.2 % 수율)를 얻었다. MS, ES⁺ m/z331.0 [M+H]⁺. ¹H-

NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1 H), 7.20 (dd, J=8.97, 5.94 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.48, 2.65 Hz, 1 H), 6.82 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 4.33 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.32 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

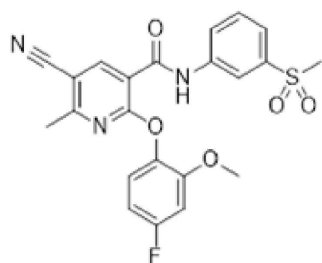
[0945] 2 단계: 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-피리딘-3-카르복실산(5-cyano-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-pyridine-3-carboxylic acid)의 합성



[0946]

[0947] THF (2 mL) 및 물 (0.1 mL) 중에 에틸 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-피리딘-3-카르복실레이트 (135 mg, 0.409 mmol) 및 수산화리튬 일수화물 (18.9 mg, 0.450 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고 잔류물을 물에 용해시켰다. 6N HCl을 조심스럽게 첨가하여 pH를 pH 5로 낮추고, 상기 생성물을 $CHCl_3$ (4x)로 추출하고 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었으며, 이를 자동화된 순상 크로마토그래피 (0-100 % EtOAc/헵탄, 4g 실리카겔 카트리지)로 정제하여 노란색 고체로서 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-피리딘-3-카르복실산 (77.2 mg, 0.255 mmol, 62.5 % 수율)을 얻었다. MS, ES^+ m/z 303.0 $[M+H]^+$. ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.55 (br. s., 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.19 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H).

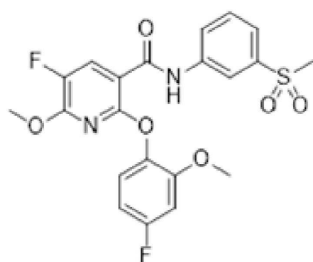
[0948] 3 단계: 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드(5-cyano-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0949]

[0950] 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-피리딘-3-카르복실산 (75.0 mg, 0.248 mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (46.7 mg, 0.273 mmol), 클로로포름 (3 mL) 중 HBTU (113 mg, 0.298 mmol) 및 DIPEA (130 μ L, 0.744 mmol)를 실온에서 19 시간 동안 교반했습니다. 상기 내용물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x), 염수 (1x)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 상기 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었으며, 이를 자동화된 순상 크로마토그래피 (0-100 % EtOAc/헵탄, 4g 실리카겔 카트리지)로 정제하여 얻은 노란색 고체로서 5-시아노-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메틸-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드 (49.0 mg, 0.108 mmol, 43.4 % 수율)를 얻었다. MS, ES^+ m/z 456.0 $[M+H]^+$. ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.84 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H).

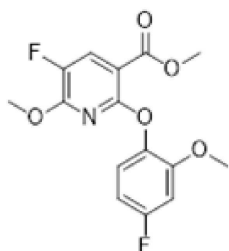
[0951] 실시예 178: 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드(5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methoxy-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0952]

[0953]

1 단계: 메틸 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트(*methyl 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methoxy-pyridine-3-carboxylate*)의 합성



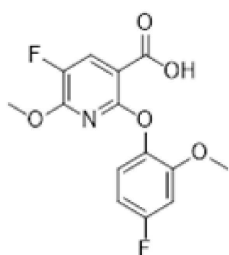
[0954]

[0955]

MeCN (8 mL) 중의 메틸 2-클로로-5-플루오로-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (200mg, 0.911mmol), 4-플루오로-2-메톡시페놀 (114 μ L, 1.00mmol) 및 탄산 세슘 (742mg, 2.28 mmol)의 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 교반한 다음, 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 물 (30mL) 및 메탄올 (5mL)을 첨가하고 상기 생성된 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 4 시간 동안 교반하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 베이지 색 고체로서 메틸 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (237 mg, 0.727 mmol, 79.9 % 수율)를 얻었다. MS, ES^{+} m/z326.0 $[M+H]^{+}$. ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J=10.11 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.81 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H).

[0956]

2 단계: 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산(*5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methoxy-pyridine-3-carboxylic acid*)의 합성



[0957]

[0958]

THF (3 mL) 및 물 (0.1 mL) 중에 메틸 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (231 mg, 0.710 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물 (32.8 mg, 0.781 mmol)의 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림으로 제거하고 상기 내용물을 물 (15 mL)로 희석했다. 상기 내용물을 여과하고 2N HCl을 조심스럽게 첨가하여 상기 여과액의 pH를 pH 4로 낮추었다. 1 시간 동안 교반한 후, 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 백색 고체로서 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산(201 mg, 0.646 mmol, 90.9 % 수율)을 얻었다. MS, ES^{+} m/z312.0 $[M+H]^{+}$.

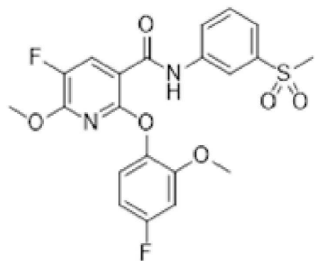
[0959]

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (br. s., 1 H), 8.08 (d, J=10.11 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.80 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H).

[0960]

3 단계: 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사미드(*5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-6-methoxy-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide*)의

합성



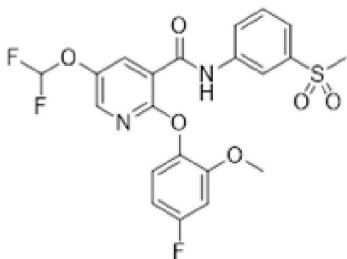
[0961]

[0962]

클로로포름 (2 mL) 중에 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산 (40 mg, 0.129 mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (24.2 mg, 0.141 mmol), HBTU (53.6 mg, 0.141 mmol) 및 DIPEA (56.0 μ L, 0.321 mmol)의 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 반응이 25 %만 완료되었다. 50 $^{\circ}$ C에서 54 시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 N_2 스트림 하에서 제거하고, 상기 잔류물을 물/MeOH (3 : 1)로 처리했다. 이 혼합물을 간단히 초음파 처리한 다음 실온에서 24 시간 동안 교반 하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 백색 고체로서 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-6-메톡시-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사아미드 (45.8 mg, 0.0986 mmol, 76.7% 수율)를 얻었다. MS, $ES^+ m/z$ 465.1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.14 (d, J=9.85 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.11 (dd, J=10.74, 2.65 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H).

[0963]

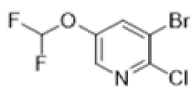
실시예 179: 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복사아미드(5-(difluoromethoxy)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)



[0964]

[0965]

1 단계: 3-브로모-2-클로로-5-(디플루오로메톡시)피리딘(3-bromo-2-chloro-5-(difluoromethoxy)pyridine)의 합성



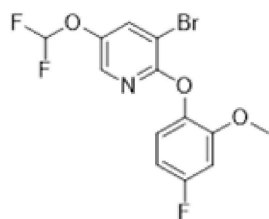
[0966]

[0967]

마그네틱 교반 막대가 장착된 둥근-바닥 플라스크에 5-브로모-6-클로로-피리딘-3-올(1.0g, 4.8mmol)을 채운 다음, 아세트니트릴 (20mL)과 물 (20mL)을 첨가하였다. 고체 수산화 칼륨 (5.4g, 96mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 드라이 아이스/아세톤 배스(bath)에서 냉각시켰다. 상기 혼합물이 동결되기 시작하면, 1-[[브로모(디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄 (2.6g, 9.6mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하였다. 상기 조 혼합물을 물과 디에틸 에테르(diethyl ether) 사이에 분배하고, 에테르 층을 수집하고, 건조하고, 농축하여 원하는 생성물을 함유하는 무색 오일을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0968]

2 단계: 3-브로모-2-클로로-5-(디플루오로메톡시)피리딘(3-bromo-2-chloro-5-(difluoromethoxy)pyridine)의 합성



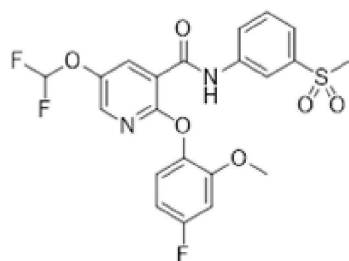
[0969]

[0970]

1 단계의 조 생성물 (1.2g, 4.6mmol)을 마그네틱 교반 막대가 장착된 둥근-바닥 플라스크에 첨가하고 아세트 니트릴 (20mL)에 용해시켰다. 4-플루오로-2-메톡시-페놀 (726mg, 5.1mmol) 및 탄산 세슘 (1.7g, 5.1mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 24 시간 동안 60 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 상기 조 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 조합한 유기층을 건조하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피 (헵탄 중 0-35 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일로서 수득하고, 이는 방치시 고형화되었다 (1.1g, 3.1mmol). MS, ES⁺ m/z 364.0/365.0 [M+H]⁺.

[0971]

3 단계: 5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(3-메틸설포닐페닐)피리딘-3-카르복스아마이드(5-(difluoromethoxy)-2-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(3-methylsulfonylphenyl)pyridine-3-carboxamide)의 합성



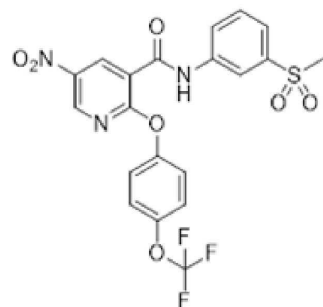
[0972]

[0973]

마그네틱 교반 막대가 장착된 마이크로웨이브 바이알에 3-브로모-5-(디플루오로메톡시)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)피리딘 (250mg, 0.69mmol), DPEPhos (27.7 mg, 0.05mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (3.85mg, 0.02mmol), 3-메틸설포닐아닐린 (235mg, 1.37mmol), 수산화 세슘 (1.2g, 6.9mmol)을 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고, 질소로 3 회 비우고 다시 채운 다음 톨루엔 (4mL) 및 클로로포름 (0.17mL)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 18 시간 동안 80 °C로 가열하고 실온으로 냉각한 후, 디클로로메탄으로 희석하고 셀라이트 (celite) 플러그를 통해 여과 하였다.투명한 여과액을 농축하고 분취 역상 HPLC (고 pH 방법)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 고체 (166 mg, 50.1 % 수율)로 얻었다. MS, ES⁺ m/z 483.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.18 - 3.26 (m, 3 H) 3.68 - 3.72 (m, 3 H) 6.83 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 7.32 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.07 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 10.90 (s, 1 H).

[0974]

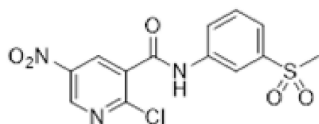
실시예 180: N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드(N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide)



[0975]

[0976]

1 단계: 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-피리딘-3-카르복스아미드(2-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-nitro-pyridine-3-carboxamide)의 합성



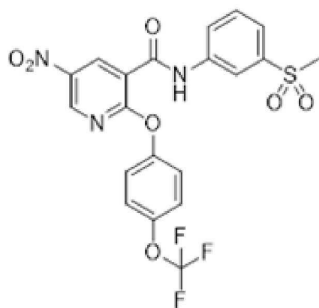
[0977]

[0978]

디클로로메탄 (200mL) 중의 2-클로로-5-니트로-피리딘-3-카르복실산 (10g, 49.37mmol)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드 (6.35mL, 74.06mmol)를 첨가하였다. DMF (g, 2.47mmol) (3 방울)를 첨가하였다. 상기 용액으로부터 거품이 보이지 않을 때까지 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 3-메틸설포닐아닐린 (10.14g, 59.24mmol)을 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (17.72 mL, 98.74 mmol)을 용액에 적가하였다. 상기 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DCM (200 mL)을 넣고, 상기 용액을 염산 용액 (1N, 2 X 100 mL), 염수 (100 mL)로 추출한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 농축하였다. MS, $ES^+_{m/z} 356.0 [M+H]^+$. ^1H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.02 - 3.11 (m, 3H) 7.60 - 7.82 (m, 3H) 7.94 - 8.05 (m, 1H) 8.61 (d, J = 2.78Hz, 1H) 9.22 - 9.31 (m, 1H).

[0979]

2 단계: N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드(N-(3-methylsulfonylphenyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide)의 합성



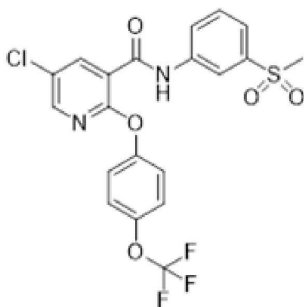
[0980]

[0981]

아세트 니트릴 (100 mL) 중의 2-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-피리딘-3-카르복스아미드 (11.18 g, 22 mmol)의 교반 용액에, 4-(트리플루오로메톡시)페놀 (5.88 g, 33mmol) 및 탄산 칼륨 (6.08g, 44mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 여과하여 고체를 제거하였다. 물 (300mL)을 첨가했다. 약간 착색된 고체를 여과로 분리하고 건조하여 약간 착색된 고체로 N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (10.43g, 20.969mmol, 95.32 % 수율)를 얻었다. 100 mg의 작은 샘플을 에틸 아세테이트/헵탄 (0-60 %)으로 용리된 ISCO 상에서 정제하여 N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (10.43g, 20.97mmol, 95.32 % 수율)을 얻었다. MS, $ES^+_{m/z} 498.0 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.12 (s, 3H) 7.26 - 7.38 (m, 3H) 7.43 (d, J = 8.84Hz, 2H) 7.61 - 7.70 (m, 1H) 7.79 (dd, J = 7.83, 1.26Hz, 1H) 8.10 - 8.21 (m, 2H) 9.12 (d, J = 2.78Hz, 1H) 9.48 (d, J = 2.78Hz, 1H) 9.68 (s, 1H).

[0982]

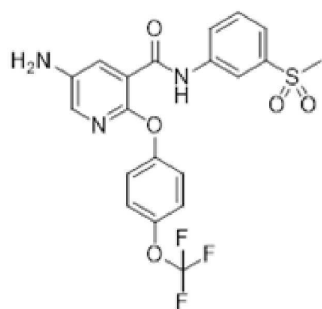
실시예 181: 5-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드(5-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide)



[0983]

[0984]

1 단계: 5-아미노-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드(5-amino-N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide)의 합성



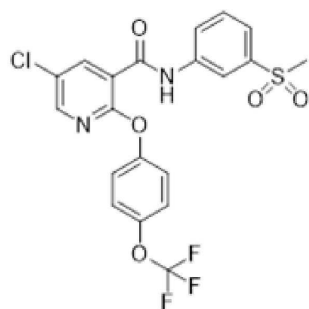
[0985]

[0986]

THF (50 mL) 및 에탄올 (100 mL) 중에 N-(3-메틸설포닐페닐)-5-니트로-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (10.33g, 20.77mmol)의 교반 용액에, 탄소 10 %상의 팔라듐(g, 20.77 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액은 5 분 동안 질소 버블링되었다. 상기 용액을 수소 풍선으로 채우고 2 일 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고 농축하였다. 상기 잔류물을 메탄올/DCM (0-8 %)로 용리된 ISCO 상에서 정제하여 백색 고체로 5-아미노-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (4.64g, 9.9268 mmol, 47.799 % 수율)를 얻었다. MS, $ES^+ m/z$ 468.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.15 - 3.26 (m, 3H) 5.44 (s, 2H) 7.12 - 7.21 (m, 2H) 7.30 - 7.41 (m, 3H) 7.60 - 7.71 (m, 3H) 7.92 (d, J = 7.58Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 10.76 (s, 1H).

[0987]

2 단계: 5-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드(5-chloro-N-(3-methylsulfonylphenyl)-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyridine-3-carboxamide)의 합성



[0988]

[0989]

물 (3mL) 중에 5-아미노-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (200mg, 0.4300mmol)의 교반 용액에, 염산 (2 mL)을 첨가하였다. 상기 용액을 아이스-수조로 냉각시켰다. 물 (0.2 mL)에 용해된 아질산 나트륨 (32.48 mg, 0.4700 mmol)을 첨가하였다. 0 °C에서 15 분 동안 교반한 후, 물 (1 mL)에 용해된 염화 구리 (II) (172.59 mg, 1.28 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트 (2X3 mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 용액을 물 (2 mL), 염수 (2 mL)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 농축하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄 (0-50 %)으로 용리된 ISCO 상에서 정제하여 5-클로로-N-(3-메틸설포닐페닐)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]피리딘-3-카르복스아미드 (43 mg, 0.0883 mmol, 20.642 % 수율)를 얻었다. MS, $ES^+ m/z$ 487.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 3.11 (s, 3H) 7.24 - 7.32 (m, 2H) 7.39 (d, J = 8.34Hz, 2H) 7.58 - 7.68 (m, 1H) 7.74 - 7.83 (m, 1H) 8.10 (d, J = 8.08Hz, 1H) 8.17 (t, J = 1.89Hz, 1H) 8.23 (d, J = 2.53Hz, 1H) 8.70 (d, J = 2.53Hz, 1H) 9.79 (s, 1H).

[0990]

분석 방법

[0991]

Nav1.8 채널을 억제하는 상기 예시된 피리딘 카르복스아미드 유도체의 능력은 하기 기재된 방법 중 하나 이상을 사용하여 결정되었다.

[0992]

HEK Nav1.8 $\beta 1/\beta 2$ 안정적으로 발현하는 세포주

[0993]

인간 Nav1.8 (hNav1.8) 이온 채널을 $\beta 1/\beta 2$ 서브 유닛과 함께 안정적으로 발현하는 HEK293 세포주를 구축하였다. 상기 세포주는 형광 및 전기 생리학(electrophysiological) 기반 분석에서 IC_{50} 측정에 적절하다. 전기 생리학 분석에서 활성 기전 약리학 연구를 형성하는 것도 적절하다. HEK293 Nav1.8 세포는 DMEM/고 포도당 배

지, 10 % 소 태아 혈청, Na 피루베이트(pyruvate) (2mM), Hepes (10mM)에서 선별 제제 G418 (400mg/L) 및 푸로 마이신(puromycin) (0.5mg/L)과 함께 37 °C, 10 % CO₂에서 부착성 단층으로 성장한다.

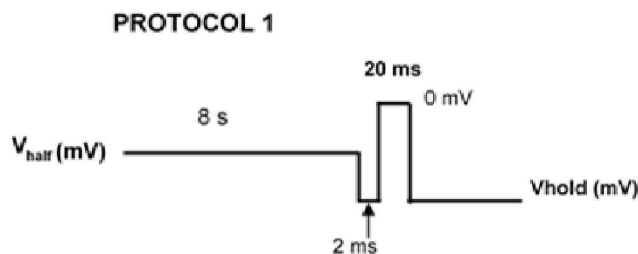
[0994] **Nav1.8 형광 억제 분석**

[0995] 화합물은 DMSO를 비히클(vehicle)로 사용하여 10mM 스톡 솔루션으로 구성되거나 공급되었다. 농도-반응 곡선은 Matrix 다중 채널 피펫터(Matrix multichannel pipettor)를 사용하여 생성되었다. 96-well v-bottom 플레이트에서 DMSO에 500 μM (100x) 용액을 만들기 위해 10mM 화합물 스톡을 희석하여 화합물 소스 플레이트를 만들었다. 그 다음 화합물을 100 % DMSO로 연속적으로 희석하여 5 포인트, 4 배 희석 계획 용량 반응 곡선(scheme dose response curve)을 생성하였다. 100x 용량 반응 곡선의 2 μ를 사전 인큐베이션 및 자극 분석 플레이트에 추가하였다. 100 μL의 사전-배양 완충액과 200 μL의 자극 완충액을 플레이트에 첨가하여 최종 분석 시험 농도 범위가 5 μM ~ 0.02 μM이고 최종 DMSO 농도는 1 %이다.

[0996] 분석 당일, 플레이트를 세척하여 2K EBSS 완충액 (135mM NaCl, 2mM KCl, 5mM 포도당, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, pH 7.4)을 사용하여 세포 배양 배지를 제거하였다. Na-민감성 형광 염료, Asante Natrium Green-2 (ANG-2)를 60 분 동안 배양하여 평형을 이룬 다음 2K EBSS로 세척하였다. 플레이트는 여기 파장(excitation wavelength) 490 nm 및 방출 파장(emission wavelength) 565 nm를 사용하여 형광 측정을 위해 형광 플레이트 판독기 (FLIPR™, Molecular Devices)로 전송된다. 화합물은 Na⁺/K⁺ 교환기를 통한 Na⁺ 유출을 억제하기 위해 ouabain (30 μ의 존재하에 최종 검사 농도에서 5 분 동안 사전 배양된다. 사전-인큐베이션 단계 후, hNav1.8 채널은 채널 비활성화를 방지하기 위해 10 μ의 피레스로이드 델타메트린(pyrethroid deltamethrin)으로 자극된다. 상기 분석은 각각 음성 및 양성 대조군으로 사용되는 비히클 및 30 μM 테트라카인(tetracaine)으로 15 분 동안 실행되었다. 음성 및 양성 대조군 웰에 대한 형광의 피크 변화를 계산하였고 로지스틱 방정식에 맞춰 IC₅₀을 결정하였다.

[0997] **PatchXpress Nav1.8 억제 분석**

[0998] HEK-Nav1.8 β1/β2 세포는 PatchXpress 자동화된 패치 클램프 플랫폼 (Molecular Devices)을 사용하여 전체 세포 패치-클램프에 기록되었다. 세포 현탁액은 부착성 단층의 트립신화(trypsinization)에 의해 수득된 다음 최소 30 분 동안 부드럽게 흔들었다. 화합물은 10mM DMSO 스톡에서 제조되었다.



[0999]

[1000] Nav1.8 채널 변이는 프로토콜 1을 사용하여 평가되었으며, 여기서 세포는 패쇄된 휴지 상태에서 Nav1.8을 유지하기 위해 초기에 -100mV의 유지 전위로 전압 클램핑되었다. 전류 진폭이 안정된 후, 점차적으로 탈분극된 전압 (-100 ~ 0mV)에 대한 일련의 5 초 컨디셔닝 단계를 사용하여 각 세포에 대해 정상 상태 비활성화의 중간-지점 전압을 결정하였다. 그 다음 유지 전위를 ~ 50 % 비활성화 (Vhalf-PatchXpress 스크립트를 통해 자동 설정)를 생성하는 전압으로 재설정하여 폐쇄 및 비활성화 된 채널 억제를 평가할 수 있다. 프로토콜 1은 현재 진폭이 안정될 때까지 0.1Hz의 주파수에서 실행되었다 (PatchXpress 스크립트에 의해 자동으로 결정됨). Nav 전류 진폭에 대한 테스트 시약의 효과는 화합물 추가 및 세척시기를 결정하는 맞춤형 PatchXpress 안정성 스크립트를 사용하여 모니터링되었다.

[1001] DataXpress 2.0 (Molecular Devices)을 사용하여 데이터를 처리하고 분석하였다. 억제율은 Microsoft Excel을 사용하여 계산되며, 화합물 블록은 공식에 따라 조절 및 세척 전류의 평균으로 정규화된다. % 억제 = (((Ctrl+Wash)/2)-Drug)/((Ctrl+Wash)/2)*100 (위의 회로도 참조). 정규화 된 농도-반응 관계는 XLfit software (IDBS) 4 Parameter Logistic Model 또는 Sigmoidal Dose-Response Model을 사용하는 것이 적합하다.

[1002] **hNav1.8 자동화된 패치 클램프 -IonFluxHT 분석**

- [1003] IonFlux HT 자동화된 전체-세포 패치-클램프 기기 (Fluxion Biosciences, Inc., Alameda, CA USA)를 사용하여 내부 나트륨 전류를 기록하였다.
- [1004] 세포: HEK-293 세포를 인간 NaV1.8 cDNA (유형 X 전압-게이트 나트륨 채널 알파 서브 유닛, 수탁 번호 NM_006514) 및 인간 베타 서브 유닛 1 (수탁 번호 NM_001037)로 안정적으로 형질 감염시켰다. 상기 세포를 트립신으로 수확하고 기록하기 전에 실온에서 무 혈청 배지에서 유지하였다. 상기 기기에 적용하기 전에 세포를 세척하고 세포 외 용액에 재-현탁시켰다.
- [1005] 시험 농도: 스톱 용액은 DMSO에서 최종 분석 농도의 300X로 준비하고 분석 당일까지 -80 °C에서 보관하였다. 분석 당일, 스톱 용액의 분취량을 해동하고 외부 용액으로 희석하여 최종 시험 농도를 만들었다. 0.33 % DMSO의 최종 농도는 분석 화합물 및 대조군의 각 농도에 대해 유지되었다.
- [1006] 기록 조건: 세포 내 용액 (mM): 100 CsF, 45 CsCl, 5 NaCl, 10 HEPES, 5 EGTA (pH 7.3, 1M CsOH로 적정).
- [1007] 세포 외 용액 (mM): 150 NaCl, 4 BaCl, 1 MgCl₂, 1.8 CaCl₂, 10 HEPES, 5 포도당 (pH 7.4, 10M NaOH로 적정).
- [1008] 나트륨 채널이 탈분극된 막 전위로 유지될 때, 상기 채널은 개방 및 비활성화되며, 상기 비활성화된 채널이 폐쇄 상태로 회복될 때 막 전위가 과분극된 막 전위로 되돌아 갈 때까지 비활성화된 상태로 유지된다. 펄스 1에 비해 펄스 2에서 더 많은 억제력을 나타내는 화합물은 상태-의존적 억제제이다. 예를 들어, 테트라카인은 토닉 (tonic) 또는 개방 상태보다 비활성화 상태에서 훨씬 더 강력한 억제제이다.
- [1009] 세포는 나트륨 채널 (펄스 1)을 완전히 비활성화하기 위해 2 초 동안 -10mV로 이동하기 전 -120mV에서 50ms 동안 유지되었고, 50ms (펄스 2) 동안 -10mV로 스테핑하기 전에 10ms 동안 -120mV로 되돌렸다(비활성화에서 완전히 회복하기 위해, 그러나, 억제제가 결합된 채널은 비활성화에서 복구되지 않을 수 있음). 상기 스위프 간격은 20 초 (0.05Hz)이다. 화합물의 각 농도는 2 분 동안 적용되었다. 상기 분석은 실온에서 수행되었다.
- [1010] 참조 화합물: 테트라카인(Tetracaine)은 양성 대조군으로 사용되었으며 테스트 화합물과 동시에 테스트되었다.
- [1011] 데이터 분석: 상기 조절 단계에서 3nA를 초과하는 전류 진폭만 분석되었다. 나트륨 전류의 진폭은 -10mV까지 스테핑(즉, 전류의 피크)시 피크 내부 전류와 단계 종료시 남아있는 전류 간의 차이를 측정하여 계산되었다. 상기 나트륨 전류는 비히클 조절 조건에서 평가된 다음 각 2 분 화합물 적용이 끝날 때 평가되었다. 개별 세포 트랩 결과는 비히클 조절 진폭 및 각 화합물 농도에 대해 계산 된 평균 $\pm$ SEM으로 정규화되었다. 그 다음 이러한 값을 플로팅하고 추정된 IC₅₀ 곡선 맞춤을 계산하였다.
- [1012] 상기 예시된 피리딘 카르복스아미드 화합물에 대하여 추정된 IC₅₀ 값은 표 1에 나열되어 있다.

표 1

실시예	활성 범위	실시예	활성 범위	실시예	활성 범위
1	+	26	+++	51	+++
2	+	27	+	52	++
3	+++	28		53	+++
4	+	29		54	+++
5	+	30		55	++
6	++	31		56	+
7	+	32		57	+
8	+++	33	+	58	+
9	+	34	+	59	+++
10	+++	35	+++	60	+++
11	+	36	+++	61	+++
12	+++	37	+++	62	+++
13	+	38	+++	63	++
14	+++	39	+++	64	+
15	+	40	+++	65	+
16	+++	41	+	66	+++
17	+	42	++	67	+++
18	+	43	++	68	+++
19	++	44	+	69	+++
20	+	45	+	70	+++
21	+++	46	+++	71	+++
22	+	47	+++	72	+++
23	+++	48	+++	73	+
24	+	49	+	74	+++
25	+	50	+++	75	+++

[1013]

실시예	활성 범위	실시예	활성 범위	실시예	활성 범위
76	++	97	+	118	+++
77	+++	98	+++	119	++
78	+++	99	+++	120	+++
79	+++	100	+	121	+++
80	+++	101	+	122	+++
81	+++	102	+	123	+++
82	+++	103	+	124	+++
83	+++	104		125	+++
84	++	105		126	++
85	++	106		127	+++
86	++	107		128	+++
87	+++	108		129	+
88	+++	109	+	130	+++
89	+	110	+	131	+++
90	+++	111	+	132	+++
91	+++	112	+	133	+
92	+++	113	++	134	+
93	+	114	+++	135	+
94	+++	115	+++	136	+++
95	+++	116	+	137	+++
96	++	117	+	138	+++

[1014]

실시예	활성 범위	실시예	활성 범위	실시예	활성 범위
141	+++	161	+++	180	+++
142	+++	162	+++	181	+++
143	++	163	+		
144	+++	164	+++		
145	+++	165	+++		
146	+++	166	++		
147	+++	167	++		
148	++	168	++		
149	+	169	+		
150	+++	170	+		
151	+++	171	+++		
152	+++	172	+++		
153	++	173	+		
154	+	174	+++		
155	+++	175	+++		
156	++	176	+		
157	++	177	++		
158	+	178	+++		
159	++	179	+++		
158	++	+ IC ₅₀ > 1 µM			
159	+++	++ IC ₅₀ 500 nM – 1 µM			
160	+++	+++ IC ₅₀ < 500 nM			

[1015]

[1016]

참고문헌

[1017]

명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 현재 기재된 주제가 속하는 기술 분야의 숙련자의 수준을 나타낸다. 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 각각의 개별 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌이 구체적으로 그리고 개별적으로 참고 문헌으로 포함된 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다. 다수의 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌이 본 명세서에서 언급되지만, 그러한 참고 문헌은 이들 문서 중 어느 것이라도 당해 분야의 일반적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정을 구성하지 않는다는 것이 이해될 것이다.

[1018]

Pain Medicine: An Essential Review, Young, RJ, Nguyen, M, Nelson, E, Urman, Eds. Springer, Cham, Switzerland. 2017, ISBN 978-3-319-43131-4.

[1019]

Yekkirala, A. S.; Roberson, D. P.; Bean, B. P.; Woolf, C. J., Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov* **2017**, *16* (8), 544-563.

- [1020] Skolnick, P., The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol 58 **2018**, 58, 143-159.
- [1021] Catterall, W. A., Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol-London* **2012**, 590 (11), 2577-2589.
- [1022] Ruiz, M. D.; Kraus, R. L., Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *J Med Chem* **2015**, 58 (18), 7093-7118.
- [1023] Yu, F. H.; Catterall, W. A., Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* **2003**, 4 (3).
- [1024] Eijkelkamp, N.; Linley, J. E.; Baker, M. D.; Minett, M. S.; Cregg, R.; Werdehausen, R.; Rugiero, F.; Wood, J. N., Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* **2012**, 135, 2585-2612.
- [1025] Bagal, S. K.; Chapman, M. L.; Marron, B. E.; Prime, R.; Storer, R. I.; Swain, N. A., Recent progress in sodium channel modulators for pain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2014**, 24 (16), 3690-3699.
- [1026] Jukic, M.; Kikelj, D.; Anderluh, M., Isoform Selective Voltage-Gated Sodium Channel Modulators and the Therapy of Pain. *Curr Med Chem* **2014**, 21 (2), 164-186.
- [1027] Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Vetter, I., The pharmacology of voltage-gated sodium channel activators. *Neuropharmacology* **2017**, 127, 87-108.
- [1028] Vetter, I.; Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Starobova, H.; Zhang, A.; Rash, L. D.; Mobli, M., Na(V)1.7 as a pain target - From gene to pharmacology. *Pharmacology & Therapeutics* **2017**, 172, 73-100.
- [1029] Bennett, D. L. H.; Woods, C. G., Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* **2014**, 13 (6), 587-599.
- [1030] McCormack, K.; Santos, S.; Chapman, M. L.; Krafte, D. S.; Marron, B. E.; West, C. W.; Krambis, M. J.; Antonio, B. M.; Zellmer, S. G.; Printzenhoff, D.; Padilla, K. M.; Lin, Z. X.; Wagoner, P. K.; Swain, N. A.; Stupple, P. A.; de Groot, M.; Butt, R. P.; Castle, N. A., Voltage sensor interaction site for selective small molecule inhibitors of voltage-gated sodium channels. *P Natl Acad Sci USA* **2013**, 110 (29), E2724-E2732.
- [1031] Donnell, A.; Collins, S.; Ali, Z.; Iavarone, L.; Surujbally, R.; Kirby, S.; Butt, R. P., Efficacy of the Nav1.7 Blocker PF-05089771 in A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study in Subjects with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain* **2018**.
- [1032] Zakrzewska, J. M.; Palmer, J.; Morisset, V.; Giblin, G. M. P.; Obermann, M.; Ettlin, D. A.; Cruccu, G.; Bendtsen, L.; Estacion, M.; Derjean, D.; Waxman, S. G.; Layton, G.; Gunn, K.; Tate, S., Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *The Lancet Neurology* **2017**, 16 (4), 291-300.
- [1033] Han, C. Y.; Huang, J. Y.; Waxman, S. G., Sodium channel Na(v)1.8 Emerging links to human disease. *Neurology* **2016**, 86 (5), 473-483.
- [1034] Akopian, A. N.; Sivilotti, L.; Wood, J. N., A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* **1996**, 379 (6562), 257.
- [1035] Shields, S. D.; Ahn, H.-S.; Yang, Y.; Han, C.; Seal, R. P.; Wood, J. N.; Waxman, S. G.; Dib-Hajj, S. D., Nav1.8 expression is not restricted to nociceptors in mouse peripheral nervous system. *PAIN* **2012**, 153 (10), 2017-2030.
- [1036] Akopian, A. N.; Souslova, V.; England, S.; Okuse, K.; Ogata, N.; Ure, J.; Smith, A.; Kerr, B. J.; McMahon, S. B.; Boyce, S.; Hill, R.; Stanfa, L. C.; Dickenson, A. H.; Wood, J. N., The tetrodotoxin-

resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* **1999**, *2*, 541.

- [1037] Dong, X.-W.; Goregoaker, S.; Engler, H.; Zhou, X.; Mark, L.; Crona, J.; Terry, R.; Hunter, J.; Priestley, T., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience* **2007**, *146* (2), 812-821.
- [1038] Faber, C. G.; Lauria, G.; Merkies, I. S. J.; Cheng, X.; Han, C.; Ahn, H.-S.; Persson, A.-K.; Hoeijmakers, J. G. J.; Gerrits, M. M.; Pierro, T.; Lombardi, R.; Kapetis, D.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Gain-of-function Na_v1.8 mutations in painful neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2012**, *109* (47), 19444-19449.
- [1039] Lu, V. B.; Ikeda, S. R.; Puhl, H. L., A 3.7 kb Fragment of the Mouse Scn10a Gene Promoter Directs Neural Crest But Not Placodal Lineage EGFP Expression in a Transgenic Animal. *J Neurosci* **2015**, *35* (20), 8021-8034.
- [1040] Black, J. A.; Dib-Hajj, S.; Baker, D.; Newcombe, J.; Cuzner, M. L.; Waxman, S. G., Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **2000**, *97* (21), 11598-11602.
- [1041] Damarjian, T. G.; Craner, M. J.; Black, J. A.; Waxman, S. G., Upregulation and colocalization of p75 and Na(v)1.8 in Purkinje neurons in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett* **2004**, *369* (3), 186-190.
- [1042] Shields, S. D.; Cheng, X. Y.; Gasser, A.; Saab, C. Y.; Tyrrell, L.; Eastman, E. M.; Iwata, M.; Zwinger, P. J.; Black, J. A.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., A channelopathy contributes to cerebellar dysfunction in a model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* **2012**, *71* (2), 186-194.
- [1043] Shields, S. D.; Butt, R. P.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Oral Administration of PF-01247324, a Subtype-Selective Nav1.8 Blocker, Reverses Cerebellar Deficits in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Plos One* **2015**, *10* (3).
- [1044] Sweatt, J. D., Pitt-Hopkins Syndrome: intellectual disability due to loss of TCF4-regulated gene transcription. *Exp Mol Med* **2013**, *45*.
- [1045] Rannals, M. D.; Hamersky, G. R.; Page, S. C.; Campbell, M. N.; Briley, A.; Gallo, R. A.; Phan, B. N.; Hyde, T. M.; Kleinman, J. E.; Shin, J. H.; Jaffe, A. E.; Weinberger, D. R.; Maher, B. J., Psychiatric Risk Gene Transcription Factor 4 Regulates Intrinsic Excitability of Prefrontal Neurons via Repression of SCN10a and KCNQ1. *Neuron* **2016**, *90* (1), 43-55.
- [1046] Bucknill, A. T.; Coward, K.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Birch, R.; Sandison, A.; Hughes, S. P.; Anand, P., Nerve fibers in lumbar spine structures and injured spinal roots express the sensory neuron-specific sodium channels SNS/PN3 and NaN/SNS2. *Spine* **2002**, *27* (2), 135-140.
- [1047] Renton, T.; Yiangou, Y.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Anand, P., Sodium channel Na v 1.8 immunoreactivity in painful human dental pulp. *BMC oral health* **2005**, *5* (1), 5.
- [1048] Shembalkar, P. K.; Till, S.; Boettger, M. K.; Terenghi, G.; Tate, S.; Bountra, C.; Anand, P., Increased sodium channel SNS/PN3 immunoreactivity in a causalgic finger. *Eur J Pain* **2001**, *5* (3), 319-323.
- [1049] Beyak, M.; Vanner, S., Inflammation-induced hyperexcitability of nociceptive gastrointestinal DRG neurones: the role of voltage-gated ion channels. *Neurogastroenterology & Motility* **2005**, *17* (2), 175-186.
- [1050] Cestele, S.; Catterall, W. A., Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie* **2000**, *82* (9-10), 883-892.
- [1051] Bagal, S. K.; Bungay, P. J.; Denton, S. M.; Gibson, K. R.; Glossop, M. S.; Hay, T. L.; Kemp, M. I.; Lane, C. A. L.; Lewis, M. L.; Maw, G. N.; Million, W. A.; Payne, C. E.; Poinard, C.; Rawson, D. J.;

Stammen, B. L.; Stevens, E. B.; Thompson, L. R., Discovery and Optimization of Selective Na(v)1.8 Modulator Series That Demonstrate Efficacy in Preclinical Models of Pain. *Acs Med Chem Lett* **2015**, *6* (6), 650-654.

- [1052] Kort, M. E.; Drizin, I.; Gregg, R. J.; Scanio, M. J. C.; Shi, L.; Gross, M. F.; Atkinson, R. N.; Johnson, M. S.; Pacofsky, G. J.; Thomas, J. B.; Carroll, W. A.; Krambis, M. J.; Liu, D.; Shieh, C. C.; Zhang, X. F.; Hernandez, G.; Mikusa, J. P.; Zhong, C. M.; Joshi, S.; Honore, P.; Roeloffs, R.; Marsh, K. C.; Murray, B. P.; Liu, J. R.; Werness, S.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F.; Chapman, M. L.; Marron, B. E., Discovery and biological evaluation of 5-aryl-2-furfuramides, potent and selective blockers of the Na(v)1.8 sodium channel with efficacy in models of neuropathic and inflammatory pain. *J Med Chem* **2008**, *51* (3), 407-416.
- [1053] Zhang, X. F.; Shieh, C. C.; Chapman, M. L.; Matulenko, M. A.; Hakeem, A. H.; Atkinson, R. N.; Kort, M. E.; Marron, B. E.; Joshi, S.; Honore, P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F., A-887826 is a structurally novel, potent and voltage-dependent Na(v)1.8 sodium channel blocker that attenuates neuropathic tactile allodynia in rats. *Neuropharmacology* **2010**, *59* (3), 201-207.
- [1054] Jarvis, M. F.; Honore, P.; Shieh, C. C.; Chapman, M.; Joshi, S.; Zhang, X. F.; Kort, M.; Carroll, W.; Marron, B.; Atkinson, R.; Thomas, J.; Liu, D.; Krambis, M.; Liu, Y.; McGaraughty, S.; Chu, K.; Roeloffs, R.; Zhong, C. M.; Mikusa, J. P.; Hernandez, G.; Gauvin, D.; Wade, C.; Zhu, C.; Pai, M.; Scanio, M.; Shi, L.; Drizin, I.; Gregg, R.; Matulenko, M.; Hakeem, A.; Grosst, M.; Johnson, M.; Marsh, K.; Wagoner, P. K.; Sullivan, J. P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S., A-803467, a potent and selective Na(v)1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *P Natl Acad Sci USA* **2007**, *104* (20), 8520-8525.
- [1055] Payne, C. E.; Brown, A. R.; Theile, J. W.; Loucif, A. J. C.; Alexandrou, A. J.; Fuller, M. D.; Mahoney, J. H.; Antonio, B. M.; Gerlach, A. C.; Printzenhoff, D. M.; Prime, R. L.; Stockbridge, G.; Kirkup, A. J.; Bannon, A. W.; England, S.; Chapman, M. L.; Bagal, S.; Roeloffs, R.; Anand, U.; Anand, P.; Bungay, P. J.; Kemp, M.; Butt, R. P.; Stevens, E. B., A novel selective and orally bioavailable Na(v)1.8 channel blocker, PF-01247324, attenuates nociception and sensory neuron excitability. *Brit J Pharmacol* **2015**, *172* (10), 2654-2670.
- [1056] U.S. Patent No. 10,005,768 to Yao et al., for Carboxamide Derivatives and Use Thereof, issued June 26, 2018;
- [1057] U.S. Patent No. 10,005,724 to Andrez et al., for Therapeutic Compounds and Methods of Use Thereof, issued June 26, 2018;
- [1058] U.S. Patent No. 10,000,475 to Tadesse et al., for Triazine Carboxamides as Sodium Channel Blockers, issued June 19, 2018;
- [1059] U.S. Patent No. 9,969,693 to Bogdan et al., for 6-heteroaryloxy- or 6-aryloxy-quinoline-2-Carboxamides and Method of Use, issued May 15, 2018;
- [1060] U.S. Patent No. 9,828,397 to Anderson et al., for Prodrugs of Pyridone Amides Useful as Modulators of Sodium Channels, issued November 28, 2017;
- [1061] U.S. Patent No. 9,783,501 to Hadida-Ruah et al., for Substituted Quinolines as Modulators of Sodium Channels, issued October 10, 2017;
- [1062] U.S. Patent No. 8,536,195 to Termin et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, issued September 17, 2013;
- [1063] U.S. Patent No. 8,492,403 to Kawatkar et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, issued July 23, 2013;
- [1064] U.S. Patent No. 8,314,125 to Termin et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Ion Channels, issued November 20, 2012;

- [1065] U.S. Patent No. 8,309,543 to Gonzalez et al., for Compositions Useful as Inhibitors of Voltage-Gated Sodium Channels, issued November 13, 2012;
- [1066] U.S. Patent No. 8,236,833 to Martinborough et al., for Biphenyl Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, issued August 7, 2012;
- [1067] U.S. Patent No. 8,236,829 to Neubert et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated ION Channels, issued August 7, 2012;
- [1068] U.S. Patent No. 7,989,481 to Neubert et al., for Indane Derivatives as Modulators of Sodium Channels, issued August 2, 2011;
- [1069] U.S. Patent No. 7,705,031 to Wilson et al., for Benzimidazoles Useful as Modulators of Ion Channels, issued April 28, 2010.
- [1070] U.S. Patent Application Publication No. US 2019/0016671 A1, to Ahmad et al., for Carboxamides as Modulators of Sodium Channels, published Jan. 17, 2019.
- [1071] 전술한 주제는 이해를 명확하게 하기 위해 예시 및 실시예를 통해 상세하게 설명되었지만, 당업자는 첨부된 청구항의 범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실행될 수 있음을 이해할 것이다.

도면

도면1

