

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0050622
(43) 공개일자 2014년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 311/16 (2006.01) C07C 229/48 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0044028(분할)
(22) 출원일자 2014년04월14일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2012-0066333
원출원일자 2012년06월20일
심사청구일자 2012년06월20일

(71) 출원인
주식회사 셀비온
서울특별시 서초구 논현로 83 ,에이동815호(양재동,삼호물산빌딩)
한국약품 주식회사
서울특별시 영등포구 시흥대로 613 (대림동)
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 아카데미로 119, 11호 12 (송도동)
(72) 발명자
한철규
서울 서초구 바우피로39길 78-3 501호 (양재동)
어진
서울 강남구 압구정로29길 71 13동 104호 (압구정동, 현대아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 11β-HSD1 효소의 억제활성을 갖는 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 11β-HSD1 효소의 억제활성을 갖는 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 11β-HSD1(11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1) 활성을 선택적으로 억제함으로 상기 11β-HSD1의 과활성에 의해 유발되는 질환, 예를 들면 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애, 대사 증후군, 및 과도한 글루코코르티코이드 작용에 의해 매개되는 질환 및 상태를 치료하기 위한 치료제로서 유용하게 이용될 수 있다.

(72) 발명자

최남승

충남 천안시 서북구 변영로 306-15 109동 201호 (백석동, 브라운스톤)

한창균

서울 영등포구 가마산로79길 7 106동 1204호 (신길동, 삼성래미안아파트)

김태정

경기 수원시 팔달구 팔달문로153번길 13 202호 (우만동)

배감사

서울 구로구 개봉로17아길 34 101호 (개봉동, 현대하이츠빌)

신영준

경남 김해시 가야로 60 305동 2005호 (삼계동, 분성마을동원로얄듀크아파트)

한동오

경기 안양시 동안구 관악대로 164 6동 201호 (비산동, 미릉아파트)

안순길

서울특별시 서초구 우면동 네이처힐 아파트 404동 1101호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0019336

부처명 교육과학기술부

연구사업명 바이오·의료기술개발사업

연구과제명 11 β -HSD1 저해작용을 갖는 EA-1232계열 화합물의 당뇨병 치료제 개발

기 여 율 1/1

주관기관 인천대학교

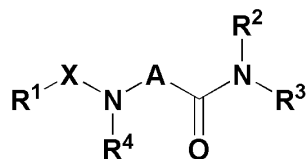
연구기간 2010.06.30 ~ 2015.05.30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 11 β -HSD1 효소의 억제활성을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]

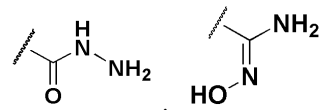


(상기 화학식 1에서,

X는 카르보닐, 또는 설폰일이고;

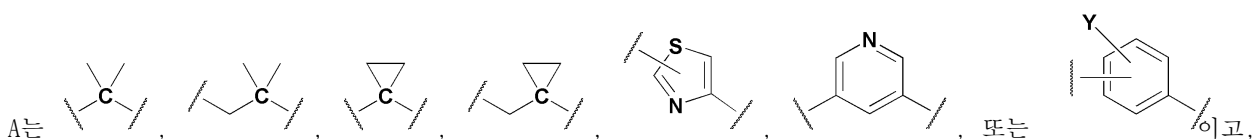
R¹은 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₅₋₁₂ 아릴, C₅₋₁₂ 아릴아민, 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬, 또는 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로아릴이고;

R² 및 R³는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₅₋₈ 사이클로알킬, C₅₋₈ 바이사이클로알킬, C₅₋₈ 아릴, 1-아다만틸, 또는 2-아다만틸이고, 여기서 상기 1-아다만틸 또는 2-아다만틸은 비치환 또는 하이드록시, 아미노, 알데하이드, 하이드록시 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, N-하이드록시아미노카르보닐, 나이트릴, 하이드록시카르보닐 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 아미노카르보닐 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬,



, 및 CH_2OTs 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며;

R⁴는 수소, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 소듐이요;



A는 여기서 Y는 비치환 또는 할로젠이며;

상기 R¹ 내지 R³의 치환기 정의에서, 상기 아릴은 비치환되거나 하이드록시, 할로젠, 아미노, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 할로알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 할로알킬옥시, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시, -O-Z¹-NZ²Z³, -O-NZ²Z³ 및 -Z¹-NZ²Z³으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 상기 Z₁은 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, Z² 및 Z³는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이며;

상기 R¹ 내지 R³의 치환기 정의에서, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 단일고리 또는 이중고리이고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 이때 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 트리플루오로 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페리미디닐, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 및 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 상기 헤테로사이클로알킬은 C₅₋₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있으며;

상기 R¹ 및 R⁴는 이들이 결합되어 있는 X 및 N과 함께 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로사이클

로알킬을 형성할 수 있고;

R^4 는 결합되어 있는 N과 A와 함께 5-8 원자 단일고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다).

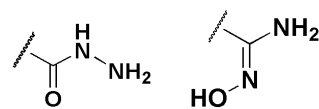
청구항 2

제1항에 있어서,

상기 X는 카르보닐, 또는 설폰일이고;

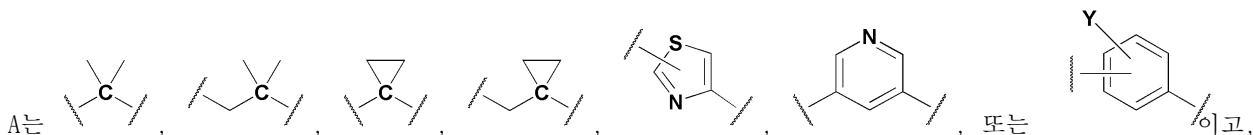
R^1 은 C_{1-4} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{5-6} 아릴, C_{5-6} 아릴아민, 5-6 원자 단일고리 또는 9-10 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬, 또는 5-6 원자 단일고리 또는 9-10 원자 이중고리 헤테로아릴이고;

R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, C_{6-7} 사이클로알킬, C_{6-8} 바이사이클로알킬, C_{5-6} 아릴, 1-아다만틸, 또는 2-아다만틸이고, 여기서 상기 1-아다만틸 또는 2-아다만틸은 비치환 또는 하이드록시, 아미노, 알데하이드, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, N-하이드록시아미노카르보닐, 나이트릴, 하이드록시카르보닐메틸, 하이드록시카르보닐에틸, 아미노카르보닐메틸, 아미노카르보닐에틸,



으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며;

R^4 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸 또는 소듐이고;



여기서 Y는 Cl 또는 F이며;

상기 R^1 내지 R^3 의 치환기 정의에서, 상기 아릴은 비치환되거나 할로젠, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸옥시, 트리플루오로에틸옥시, 메틸옥시, 에틸옥시, 프로필옥시, 메틸, 에틸, 1,1,1-트리플루오로-2-올-아이소프로필, $-O(CH_2)_nNZ^2Z^3$ 및 $-(CH_2)_nNZ^2Z^3$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 n은 1 또는 2이고, 상기 Z^2 및 Z^3 은 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이며;

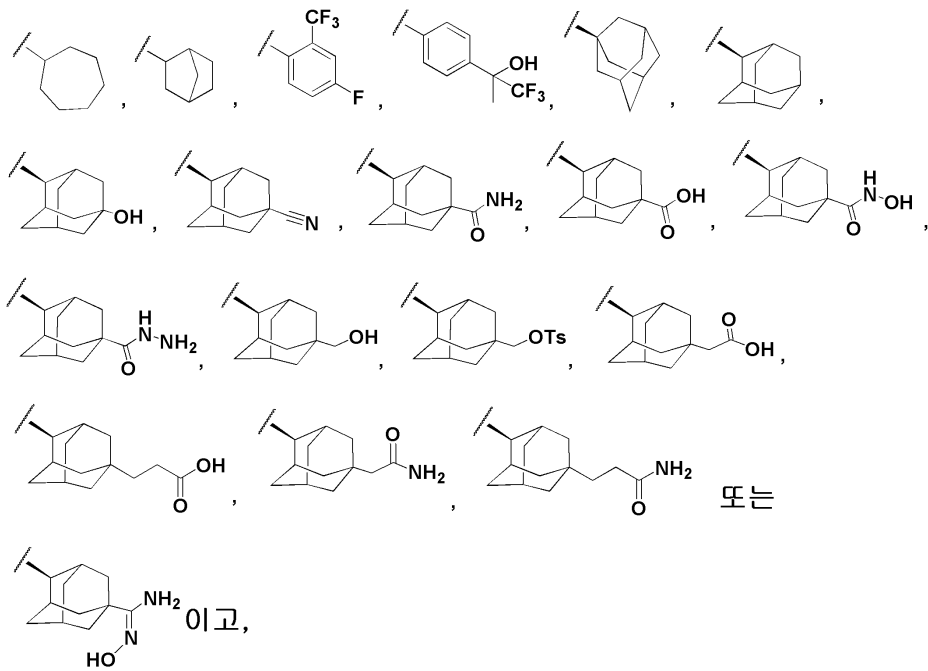
상기 R^1 내지 R^3 의 치환기 정의에서, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 이때 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 피리미디닐, 메틸, 에틸, 및 이소부틸옥시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 상기 헤테로사이클로알킬은 C_{5-12} 아릴 또는 헤테로아릴이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있으며;

상기 R^1 및 R^4 는 이들이 결합되어 있는 X 및 N과 함께 5-6 원자 단일고리 또는 8-9 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

R^4 는 결합되어 있는 N과 A와 함께 5-6 원자 단일고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

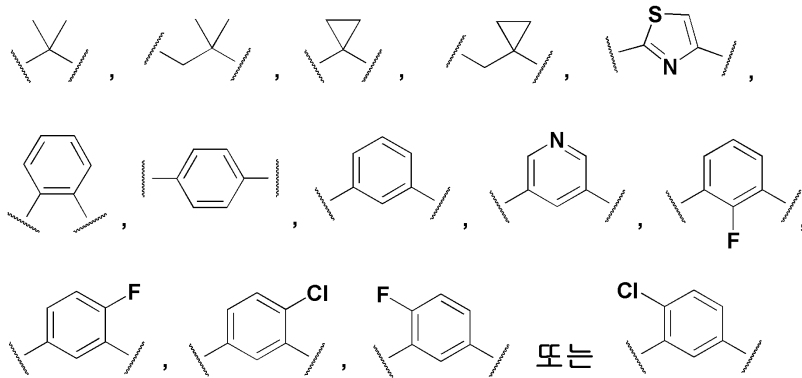
청구항 3

R^3 은



R^4 는 -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH 또는 -Na이고,

A는



의 약학적으로 허용가능한 염.

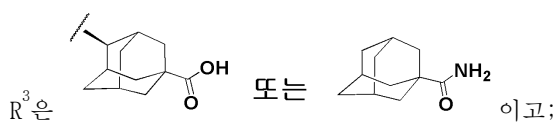
청구항 4

제1항에 있어서,

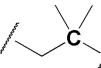
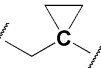
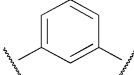
상기 X는 설포닐이고;

R^1 은 페닐이고, 상기 페닐은 비치환되거나 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환될 수 있으며, 여기서 상기 할로젠은 복수로 치환될 수도 있고;

R^2 는 -H 또는 -CH₃이고;



R^4 는 -H이고,

A는 , , ,  또는  인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

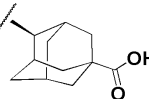
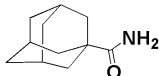
청구항 5

제1항에 있어서,

상기 X는 설포닐이고;

R^1 은 페닐이고, 상기 페닐은 비치환되거나 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환될 수 있으며, 여기서 상기 할로젠은 복수로 치환될 수도 있고;

R^2 는 -H이고;

R^3 은  또는  이고;

R^4 는 -H 또는 -Na이고,

A는  인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

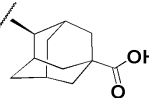
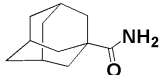
청구항 6

제1항에 있어서,

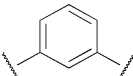
상기 X는 설포닐이고;

R^1 은 페닐이고, 상기 페닐은 비치환되거나 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환될 수 있으며, 여기서 상기 할로젠은 복수로 치환될 수도 있고;

R^2 는 -H이고;

R^3 은  또는  이고;

R^4 는 -H 또는 -Na이고,

A는  인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

- (1) *N*-(아다만탄-2-일)-1-[(3-클로로-2-메틸벤젠설폰아미노)메틸]사이클로프로판카복사마이드;
- (2) (1-[(2-플루오로-벤젠설폰아미노)메틸]-*N*-(5-하이드록시아다만탄-2-일)사이클로프로판카복사마이드;
- (3) E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (4) Z-4-[1-((2-플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (5) E-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (6) Z-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (7) E-4-[1-((3-클로로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (8) E-4-[1-((3-클로로-2-플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (9) E-4-[1-((3,5-다이플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (10) E-4-[1-((2-플루오로-6-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (11) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (12) E-4-[1-((2,4,6-트리플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (13) E-4-[1-((2-플루오로-*N*,6-다이메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (14) E-4-[1-((2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (15) E-4-[1-((4-클로로-2-플루오로-5-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (16) E-4-[1-((4,5-다이클로로-2-플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (17) E-4-[1-((퓨란-2-설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (18) E-4-[1-(3,5-다이클로로-벤젠설폰아미노)메틸]사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (19) E-4-[1-((싸이오펜-2-설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (20) E-4-[1-((2-(트리플루오로메틸)-4-플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (21) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (22) E-4-[1-((2-플루오로-*N*-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (23) E-4-[1-((4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (24) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (25) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (26) E-4-[1-((1-메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- (27) E-4-[1-((1-메틸-1H-피라졸-5-설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (28) E-4-[1-((벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (29) E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산;
- (30)
N-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- (31) N-(아다만탄-1-일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- (32) E-4-[1-((N-에틸-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (33)
E-3-(4-(1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사이드)아다만탄-1-일)프로파노익에시드;
- (34) E-N-(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드;
- (35) E-N-(5-아미노아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드 하이드로 클로라이드;
- (36) E-4-[1-((2,4,5-트리플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (37) E-4-[1-((4-클로로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (38) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (39) E-4-[1-(2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (40) E-4-[1-(2-플루오로-6-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (41) E-4-[1-(3-클로로-2-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (42) E-4-[1-(4-플루오로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (43) E-4-[1-(2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (44) E-4-[1-(2,4-다이플루오로클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (45) E-4-[1-(2-플루오로-4,5-다이클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (46) E-4-[1-(2-플루오로-4-클로로-5-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (47) E-4-[1-(2,3,4-트리플루오로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (48) E-4-[1-(싸이오펜-2-설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (49) E-4-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (50) E-4-[1-(1-methyl-1H-인돌-7-설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (51) 1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)-N-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로프로판카복사미드;
- (52) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-N-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (53) 1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)-N-[4-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐]사이클로프로판카복사미드;

- (54) E-4-[1-(3-클로로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (55) *N*-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복시아미드;
- (56) E-4-[1-(1,1-다이옥시도벤조[*d*]아이소사이아졸-2(3*H*)-일)사이클로프로판카복시아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (57) E-4-[1-(3,4-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (58) E-4-[1-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (59) E-4-[1-(2,3-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (60) E-4-[1-(벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-*N*-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (61) E-4-[1-(2-플루오로-*N*-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (62) E-4-[1-(3-클로로-*N*-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (63) E-4-[1-(2-플루오로벤즈아미도)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (64) E-*N*[1-(5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일]사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피콜린아미드;
- (65) E-4-(1-(벤조[*d*][1,3]다이옥솔-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복시아미노)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (66) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-*N*-사이클로헵틸-*N*-프로필사이클로프로판카복시아미드;
- (67) E-4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (68) E-4-[3-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (69) E-4-[3-(벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (70) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (71) E-4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (72) E-4-[2-(2-플루오로-*N*-메틸-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (73) E-4-[2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (74) E-*N*-(5-사이아노아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- (75) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-[5-(*N'*-카바미도일)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- (76) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-[5-(하이드록시메틸)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- (77) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-(5-포밀아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- (78) E-[4-(2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]메틸-4-메틸벤젠설포네이트;
- (79) E-2-[4-(2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]아세트산;
- (80) E-*N*[5-(2-아미노-2-옥소에틸)아다만탄-2-일]-2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- (81) E-4-[2-메틸-2-(벤젠설포닐아미노)프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (82) E-4-[2-(2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (83) E-4-[2-(3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (84) E-4-[2-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (85) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- (86) E-*N*-(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- (87) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- (88) E-4-[2-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;

- (89) E-4-[2-(2,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (90) 2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-N-사이클로헥실-2-메틸-N-프로필프로판아미드;
- (91) E-4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (92) E-4-[2-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (93) E-4-[4-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (94) E-4-[3-(4-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (95) E-4-[3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (96) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (97) E-4-{3-[(3-클로로-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- (98) E-4-[3-N-(2-하이드록시에틸)-2-(트리플루오로메틸-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (99) E-4-{3-[(2-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (100) E-소디움[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐](2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미드);
- (101) E-N-(5-카바모일아다만탄-2-일)-5-[(N-메틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)니코틴아미드];
- (102) E-4-[3-(싸이오펜-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- (103) E-4-[3-(퓨란-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (104) E-4-[3-(피리딘-3-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- (105) E-4-(3-(벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (106) E-4-[3-[(2-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (107) E-4-[3-[(2,4-디메틸-티아졸-5-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (108) E-4-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (109) E-N-(5-하이드록시-아다만탄-2-일)-3-벤젠설포닐아미노-벤즈아미드;
- (111) E-N-(5-하이드록시아다만탄-2-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미드;
- (113) E-소디움[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐]-2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미드;
- (114) E-4-[3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (115) E-4-[3-[(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (116) E-4-[3-(2-클로로-4-브로모-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (117) E-4-[3-(2,4,6-트리클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (118) E-4-[3-(3-클로로-5-플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (119) E-4-[3-(3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (120) E-4-[3-(3-플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (121) E-4-[3-(2,4-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (122) E-4-[3-(2,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (123) E-4-[3-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (124) E-N-사이클로헥실-N-프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미드;
- (125) E-4-[2-플루오로-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;

- (126) E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (127) E-4-[3-(3-클로로벤젠설포닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (128) E-4-[4-클로로-3-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (129) E-4-[2-클로로-5-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (130) E-4-[3-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (131) E-4-[5-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (132) E-4-[2-플루오로-3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (133) E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (134) E-4-[4-클로로-3-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (135) E-4-[5-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (136) E-4-(3-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (137) E-4-(3-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (138) E-4-(3-(사이클로프로판설포닐아미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (139) E-4-(3-(1-메틸에틸설포닐아미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (140) E-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실산-1-[(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필메틸]-아미드];
- (141) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;
- (142) E-피페리딘-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;
- (143) E-4-{{1-5-카바모일-아다만탄-2일카바모일)-사이클로프로필메틸}-카바모일}-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산-부틸에스터;
- (144) E-4-피리미딘-2일-피페라진-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;
- (145) E-4-({1[(3-페닐-유레이도)메틸]-사이클로프로판카보닐}아미노)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (146) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실릭 에시드[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;
- (147) E-3,4-다이하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실릭 에시드[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드;
- (148) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드; 및
- (149) E-2-(2-플루오로-벤즈아미도)-티아졸-4-카복실릭 에시드(5-카바모일-아다만탄-2-일)아미드;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

- (1) N-(아다만탄-2-일)-1-[(3-클로로-2-메틸벤젠설포닐아미노)메틸]사이클로프로판카복사마이드;
- (2) (1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-N-(5-하이드록시아다만탄-2-일)사이클로프로판카복사마이드;

- (3) E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (4) Z-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (5) E-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (6) Z-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (7) E-4-[1-((3-클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (8) E-4-[1-((3-클로로-2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (9) E-4-[1-((3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (10) E-4-[1-((2-플루오로-6-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (11) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (12) E-4-[1-((2,4,6-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (13) E-4-[1-((2-플루오로-N,6-다이메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (14) E-4-[1-((2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (15) E-4-[1-((4-클로로-2-플루오로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (16) E-4-[1-((4,5-다이클로로-2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (17) E-4-[1-((퓨란-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (18) E-4-[1-(3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (19) E-4-[1-((싸이오펜-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (20) E-4-[1-((2-(트리플루오로메틸)-4-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (21) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (22) E-4-[1-((4-플루오로-N-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (23) E-4-[1-((4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (24) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (25) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (26) E-4-[1-((1-메틸-1H-인돌-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (27) E-4-[1-((1-메틸-1H-피라졸-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (28) E-4-[1-((벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- (29) E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산;
- (30) N-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- (31) N-(아다만탄-1-일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- (32) E-4-[1-((N-에틸-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (33) E-3-(4-(1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도)아다만탄-1-일)프로파노익에시드;
- (34) E-N-(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드;
- (35) E-N-(5-아미노아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드 하이드로 클로라이드; 및
- (36) E-4-[1-((2,4,5-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

- (37) E-4-[1-((4-클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (38) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (39) E-4-[1-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (40) E-4-[1-(2-플루오로-6-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (41) E-4-[1-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (42) E-4-[1-(4-플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (43) E-4-[1-(2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (44) E-4-[1-(2,4-다이플루오로클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (45) E-4-[1-(2-플루오로-4,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (46) E-4-[1-(2-플루오로-4-클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (47) E-4-[1-(2,3,4-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (48) E-4-[1-(싸이오펜-2-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (49) E-4-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (50) E-4-[1-(1-methyl-1H-인돌-7-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (51) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-N-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로프로판카복사미드;

- (52) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-N-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (53) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-N-[4-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐]사이클로프로판카복사미드;
- (54) E-4-[1-(3-클로로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (55) N-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드;
- (56) E-4-[1-(1,1-다이옥시도벤조[d]아이소사시아졸-2(3H)-일)사이클로프로판카복사미도]아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (57) E-4-[1-(3,4-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (58) E-4-[1-(1-메틸-1H-피라졸-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (59) E-4-[1-(2,3-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (60) E-4-[1-(벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-N-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (61) E-4-[1-(2-플루오로-N-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (62) E-4-[1-(3-클로로-N-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (63) E-4-[1-(2-플루오로벤즈아미도)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (64) E-N[1-(5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일]사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피콜린아미드;
- (65) E-4-(1-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도)아다만탄-1-카복실산 아마이드; 및
- (66) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-N-사이클로헵틸-N-프로필사이클로프로판카복사미드;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

- (67) E-4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (68) E-4-[3-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (69) E-4-[3-(벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아마이드; 및
- (70) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아마이드;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

- (71) E-4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (72) E-4-[2-(2-플루오로-N-메틸-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (73) E-4-[2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아마이드;
- (74) E-N(5-사이아노아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- (75) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N[5-(N'-카바미도일)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;

- (76) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N[5-(하이드록시메틸)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- (77) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N(5-포틸아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- (78) E-[4-(2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]메틸-4-메틸벤젠설포네이트;
- (79) E-2-[4-(2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]아세트산;
- (80) E-N[5-(2-아미노-2-옥소에틸)아다만탄-2-일]-2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- (81) E-4-[2-메틸-2-(벤젠설포닐아미노)프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (82) E-4-[2-(2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (83) E-4-[2-(3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (84) E-4-[2-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (85) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- (86) E-N(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- (87) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- (88) E-4-[2-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (89) E-4-[2-(2,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드; 및
- (90) 2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-N-사이클로헥실-2-메틸-N-프로필프로판아미드;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

- (91) E-4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (92) E-4-[2-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (93) E-4-[4-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (94) E-4-[3-(4-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (95) E-4-[3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (96) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (97) E-4-{3-[(3-클로로-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- (98) E-4-[3-N(2-하이드록시에틸)-2-(트리플루오로메틸-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (99) E-4-{3-[(2-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (100) E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐](2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미드);
- (101) E-N(5-카바모일아다만탄-2-일)-5-[(N-메틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)니코틴아미드];
- (102) E-4-[3-(싸이오펜-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- (103) E-4-[3-(퓨란-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (104) E-4-[3-(피리딘-3-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- (105) E-4-(3-(벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- (106) E-4-[3-[(2-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (107) E-4-[3-[(2,4-디메틸-티아졸-5-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (108) E-4-[3-(3,5-디메틸-1H 피라졸-4-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (109) E-N(5-하드록시-아다만탄-2-일)-3-벤젠설포닐아미노-벤즈아미드;
- (111) E-N(5-하이드록시아다만탄-2-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미드;
- (113) E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐]-2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미드;
- (114) E-4-[3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (115) E-4-[3-[(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (116) E-4-[3-(2-클로로-4-브로모-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (117) E-4-[3-(2,4,6-트리클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (118) E-4-[3-(3-클로로-5-플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (119) E-4-[3-(3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (120) E-4-[3-(3-플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (121) E-4-[3-(2,4-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (122) E-4-[3-(2,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (123) E-4-[3-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (124) E-N사이클로헥틸-N-프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미드;
- (125) E-4-[2-플루오로-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (126) E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (127) E-4-[3-(3-클로로벤젠설포닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (128) E-4-[4-클로로-3-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (129) E-4-[2-클로로-5-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (130) E-4-[3-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (131) E-4-[5-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (132) E-4-[2-플루오로-3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (133) E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (134) E-4-[4-클로로-3-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (135) E-4-[5-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (136) E-4-(3-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (137) E-4-(3-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- (138) E-4-(3-(사이클로프로판설포닐아미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드; 및
- (139) E-4-(3-(1-메틸에틸설포닐아미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

(140) E-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실산-1-[(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필메틸]-아미드;

(141) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;

(142) E-피페리딘-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;

(143) E-4-[[1-(5-카바모일-아다만탄-2일카바모일)-사이클로프로필메틸]-카바모일]-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산t-부틸에스터;

(144) E-4-피리미딘-2일-피페라진-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;

(145) E-4-({[1-(3-페닐-유레이도)메틸]-사이클로프로판카보닐}아미노)-아다만탄-1-카복실산 아미드;

(146) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀살린-1-카복실릭 에시드[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드;

(147) E-3,4-다이하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실릭 에시드[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드;

(148) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드; 및

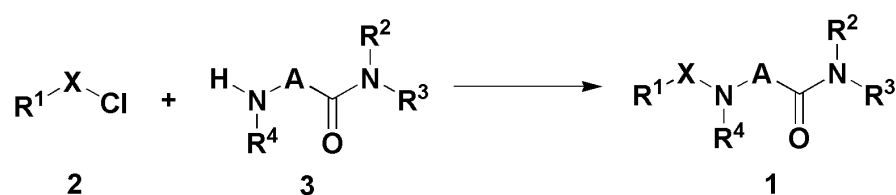
(149) E-2-(2-플루오로-벤즈아미도)-티아졸-4-카복실릭 에시드(5-카바모일-아다만탄-2-일)아미드;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

유기용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R¹ 내지 R⁴, X 및 A는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 15

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 11β-HSD1 효소의 과활성으로 인하여 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 11 β -HSD1 효소의 과활성으로 인하여 유발되는 질환은 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애, 대사 증후군 및 과도한 글루코코르티코이드 작용에 의해 매개되는 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 11 β -HSD1 효소의 억제활성을 갖는 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조 방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 대사 증후군은 기술선진국 및 아시아 및 개발 도상국에서 증가하는 추세로 널리 퍼지고 있는 질환이다. 이는 비만, 특히 비만, 2형 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심장동맥성 심질환 및 궁극적으로는 만성신부전증을 특징으로 한다(C. T. Montague et al.(2000), Diabetes, 49,883-888).

[0003] 글루코코르티코이드 수용체(Glucocorticoid receptor)에 결합하는 글루코코르티코이드(인간에서는 코르티솔, 생쥐 및 쥐에서는 코르티코스테론)는 스테로이드계열 호르몬으로 거의 모든 척추동물에 존재하고 있다(Dallman MF, Strack AM, Akana SF et al. 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347).

[0004] 이것은 글루코네오제네시스에 관여하는 간 효소의 발현을 조절하여 지방질 세포로부터 글리세롤을 방출하고 근육으로부터 아미노산을 방출시킴으로써 기질 공급을 증가시킨다. 또한 상기 글루코코르티코이드는 지방세포 전구체가 트리글리세리드를 저장할 수 있는 성숙한 지방 세포로 분화하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었는데(Bujalska IJ et al. 1999; Endocrinology 140, 3188-3196), 이는 "스트레스"에 의하여 유도된 글루코코르티코이드가 그 자체로 2형 당뇨병, 고혈압 및 관상동맥 질환의 위험 인자인 복부 비만과 관련된 질환 상태에서 중요한 작용을 하는 것을 의미한다(Bjorntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24, S80-S85).

[0005] 상기 글루코코르티코이드 활성은 코르티솔의 분비에 의해서 뿐만 아니라, 11 β -HSD1(11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1) 및 11 β -HSD2(11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2)에 의한 활성 코르티솔 및 비활성 코르티솔의 세포내 상호 변환에 의하여 조직 수준에서도 제어된다는 것이 실험적으로 증명되었다(Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453).

[0006] 글루코코르티코이드 및 11 β -HSD1은 성숙한 지방세포로의 분화에 있어 중요한 인자로서 잘 알려져 있다. 비만 환자의 내장 지방세포에서 11 β -HSD1 mRNA 수준은 피하 조직과 비교하여 증가되어 있다. 추가로, 트랜스제닉 마우스에서 11 β -HSD1의 지방조직에서의 과잉 발현은 지방 조직, 내장 비만, 인슐린 민감성, 2형 당뇨, 고지혈증, 및 과식증에서 코르티코스테론의 증가와 관련이 있다(H.Masuzaki et al(2001), Science, 294, 2166-2170). 따라서, 11 β -HSD1이 내장 비만 및 대사 증후군에 주로 관여한다.

[0007] 이때, 상기 11 β -HSD1은 불활성 글루코코르티코이드를 활성으로 전환시키며, 이에 의해 세포작용 물질의 농도조절 및 표적 조직에서 코르티코스테로이드 수용체의 활성화에 중요한 역할을 한다.

[0008] 이러한 작용기전은 당뇨 및 비만 치료에 매우 유익한 역할을 하는 것으로 증명되었다. 구체적으로, 11 β -HSD1 및 11 β -HSD2 모두를 억제하는 항레앙 약물인 카르벤옥솔론에 의한 치료를 이용하여 입증되었는데, 상기 치료는 인슐린 민감도를 증가시켜 11 β -HSD1의 억제가 세포의 코르티솔 농도를 감소시킴으로써 인슐린의 효과를 잘 제어할 수 있음이 보고되었다(Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159). 또한, 11 β

-HSD1 유전자 제거 마우스 시험에서 11β -HSD1의 저해는 포도당 신생 효소의 글루코코르티코이드 유도 활성화를 약화시키고 스트레스 또는 비만에 대한 반응에서 혈장 포도당 농도 저하를 나타냄으로써(Kotelevtsev Y. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1997 Dec 23; 94(26):14924-14929), 2형 당뇨병에서 혈장 포도당 및 간 포도당 수치를 낮추는 데 있어서 11β -HSD1의 저해가 유용함을 나타내었으며, 이러한 11β -HSD1의 저해는 전형적인 당뇨병 관련 증후군을 감소시킬 뿐 아니라, 큰 부작용이 없는 장점이 있다.

[0009] 그러나, 비특이적 저해제 카르벤옥솔론을 이용한 연구에서 11β -HSD2 효소를 저해할 경우에는 혈압이 상승하는 부작용이 나타났다. 따라서 11β -HSD1에 대한 선택성이 있는 저해제 개발이 필요하다.

[0010] 또한, 골격 발달 및 골 기능은 글루코코르티코이드 작용에 의해 조절된다. 11β HSD1은 사람 파골세포 및 조골세포에 존재하며, 카르벤옥솔론으로 건강한 지원자를 처치하면, 골 형성 마커에는 변화가 없으면서 골 재흡수 마커의 감소가 나타났다(Cooper MS et al 2000; Bone 27, 375-381). 골에서의 11β HSD1 활성의 억제는 골다공증의 치료에서 보호 메커니즘으로서 사용할 수 있다.

[0011] 나아가, 글루코코르티코이드는 녹내장과 같은 안 질환에 수반될 수 있다. 11β HSD1은 사람의 안내압에 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 11β HSD1의 억제제는 녹내장과 연관된 안내압 증가를 완화시킬 것으로 기대할 수 있다(Rauz S et al. 2001; Investigative Ophthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

[0012] 이에, 본 발명자들은 11β -HSD1를 선택적으로 저해하는 물질을 제조하기 위하여 연구하던 중, 신규한 화합물들을 합성하고, 이들 화합물들이 11β -HSD1에 대하여 우수한 저해활성을 나타내고, 모델동물(in vivo) 활성시험에서 농도에 따라 유의성 있게 혈장 포도당 농도 저하 효과를 보여 주었으며, 이를 통하여 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애, 대사 증후군 및 과도한 글루코코르티코이드 작용에 의해 매개되는 질환 및 상태를 치료할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 11β -HSD1 효소의 억제활성을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

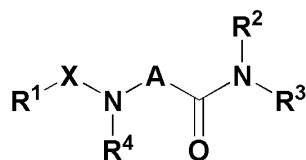
[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 11β -HSD1 효소의 억제활성을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0017] [화학식 1]



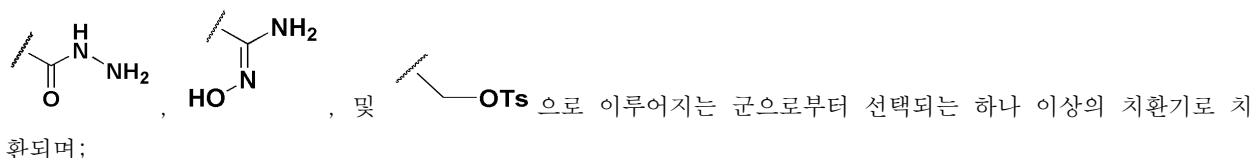
[0018]

[0019] 상기 화학식 1에서,

[0020] X는 카르보닐, 또는 설폰일이고;

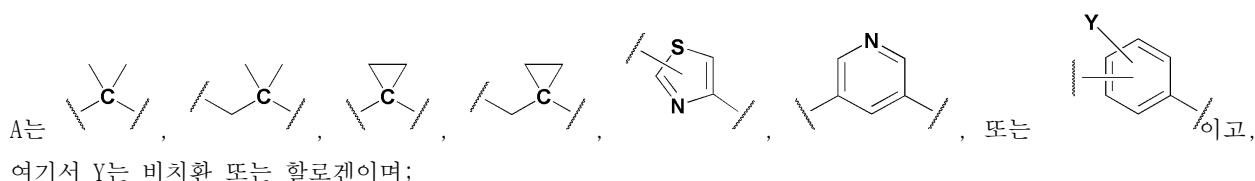
[0021] R¹은 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₅₋₁₂ 아릴, C₅₋₁₂ 아릴아민, 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬, 또는 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로아릴이고;

[0022] R² 및 R³는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₅₋₈ 사이클로알킬, C₅₋₈ 바이사이클로알킬, C₅₋₈ 아릴, 1-아다만틸, 또는 2-아다만틸이고, 여기서 상기 1-아다만틸 또는 2-아다만틸은 비치환 또는 하이드록시, 아미노, 알데하이드, 하이드록시 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, N-하이드록시아미노카르보닐, 나이트릴, 하이드록시카르보닐 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 아미노카르보닐 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬,



[0023] R⁴는 수소, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 소듐이고;

[0024]



[0025] 상기 R¹ 내지 R³의 치환기 정의에서, 상기 아릴은 비치환되거나 하이드록시, 할로젠, 아미노, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 할로알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 할로알킬옥시, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시, -O-Z¹-NZ²Z³, -O-NZ²Z³ 및 -Z¹-NZ²Z³으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 상기 Z₁은 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, Z² 및 Z³는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이며;

[0026] 상기 R¹ 내지 R³의 치환기 정의에서, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 단일고리 또는 이중고리이고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 이때 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 트리플루오로 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 피리미디닐, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 및 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 상기 헤테로사이클로알킬은 C₅₋₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있으며;

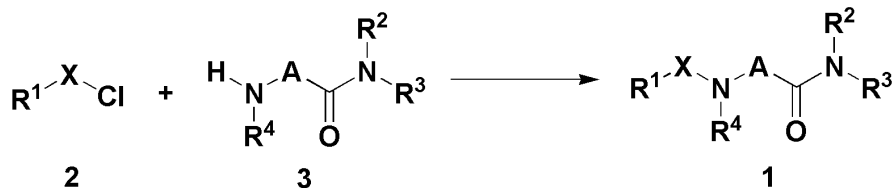
[0027] 상기 R¹ 및 R⁴는 이들이 결합되어 있는 X 및 N과 함께 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

[0028] R⁴는 결합되어 있는 N과 A와 함께 5-8 원자 단일고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

[0030] 유기용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0031] [반응식 1]



[0032]

[0033] 상기 반응식 1에서,

[0034] R^1 내지 R^4 , X 및 A는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0035] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 11 β -HSD1 효소의 과활성으로 인하여 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

발명의 효과

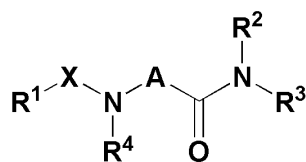
[0036] 본 발명에 따른 화합물은 11 β -HSD1(11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1) 활성을 선택적으로 억제함으로써 상기 11 β -HSD1의 과활성에 의해 유발되는 질환, 예를 들면 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애, 대사 증후군, 및 과도한 글루코코르티코이드 작용에 의해 매개되는 질환 및 상태를 치료하기 위한 치료제로서 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0038] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 11 β -HSD1 효소의 억제활성을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 1



[0039]

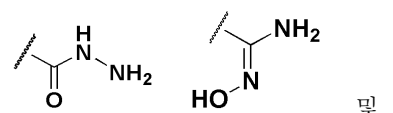
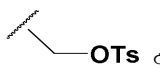
[0040] 상기 화학식 1에서,

[0041] X는 카르보닐, 또는 설폰일이고;

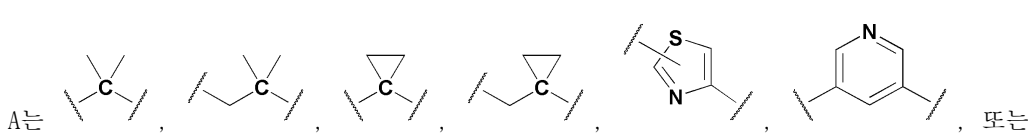
[0042] R^1 은 C_{1-4} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{5-12} 아릴, C_{5-12} 아릴아민, 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬, 또는 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로아릴이고;

[0043] R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{5-8} 사이클로알킬, C_{5-8} 바이사이클로알킬, C_{5-8} 아릴, 1-

아다만틸, 또는 2-아다만틸이고, 여기서 상기 1-아다만틸 또는 2-아다만틸은 비치환 또는 하이드록시, 아미노, 알데하이드, 하이드록시 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, N-하이드록시아미노카르보닐, 나이트릴, 하이드록시카르보닐 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 아미노카르보닐 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬,

 , 및  으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며;

[0044] R⁴는 수소, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 소디움이고;

[0045] A는  , 여기서 Y는 비치환 또는 할로겐이며;

[0046] 상기 R¹ 내지 R³의 치환기 정의에서, 상기 아틸은 비치환되거나 하이드록시, 할로겐, 아미노, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 할로알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 할로알킬옥시, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시, -O-Z¹-NZ²Z³, -O-NZ²Z³ 및 -Z¹-NZ²Z³으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 상기 Z₁은 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, Z² 및 Z³는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이며;

[0047] 상기 R¹ 내지 R³의 치환기 정의에서, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아틸은 단일고리 또는 이중고리이고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 이때 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아틸은 비치환되거나 트리플루오로 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 피리미디닐, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 및 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 상기 헤테로사이클로알킬은 C₅₋₁₂ 아틸 또는 헤테로아틸이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아틸은 C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있으며;

[0048] 상기 R¹ 및 R⁴는 이들이 결합되어 있는 X 및 N과 함께 5-8 원자 단일고리 또는 8-12 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

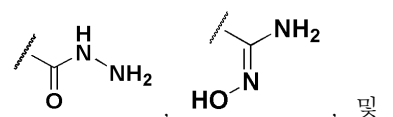
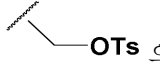
[0049] R⁴는 결합되어 있는 N과 A와 함께 5-8 원자 단일고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.

[0050] 바람직하게는,

[0051] 상기 X는 카르보닐, 또는 설포닐이고;

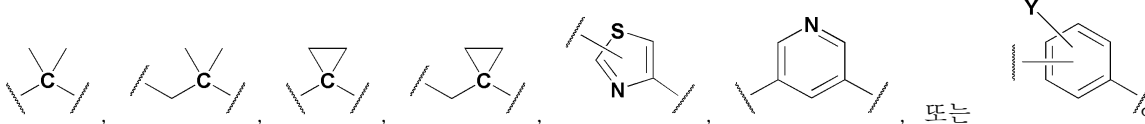
[0052] R¹은 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₅₋₆ 아틸, C₅₋₆ 아틸아민, 5-6 원자 단일고리 또는 9-10 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬, 또는 5-6 원자 단일고리 또는 9-10 원자 이중고리 헤테로아틸이고;

[0053] R² 및 R³는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, C₆₋₇ 사이클로알킬, C₆₋₈ 바이사이클로알킬, C₅₋₆ 아틸, 1-아다만틸, 또는 2-아다만틸이고, 여기서 상기 1-아다만틸 또는 2-아다만틸은 비치환 또는 하이드록시, 아미노, 알데하이드, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, N-하이드록시아미노카르보닐, 나이트릴, 하이드록시카르보닐메틸, 하이드록시카르보닐에틸, 아미노카르보닐메틸, 아미노카르보닐에틸,

 , 및  으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치

환되며;

[0054] R^4 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸 또는 소듐이고;

[0055] A는 , 여기서 Y는 Cl 또는 F이며;

[0056] 상기 R^1 내지 R^3 의 치환기 정의에서, 상기 아릴은 비치환되거나 할로젠, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸옥시, 트리플루오로에틸옥시, 메틸옥시, 에틸옥시, 프로필옥시, 메틸, 에틸, 1,1,1-트리플루오로-2-올-아이소프로필, $-O(CH_2)_nNZ^2Z^3$ 및 $-(CH_2)_nNZ^2Z^3$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 n은 1 또는 2이고, 상기 Z^2 및 Z^3 은 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이며;

[0057] 상기 R^1 내지 R^3 의 치환기 정의에서, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 이때 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 피리미디닐, 메틸, 에틸, 및 이소부틸옥시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 상기 헤테로사이클로알킬은 C_{5-12} 아릴 또는 헤테로아릴이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 융합되어 이중고리를 형성할 수 있으며;

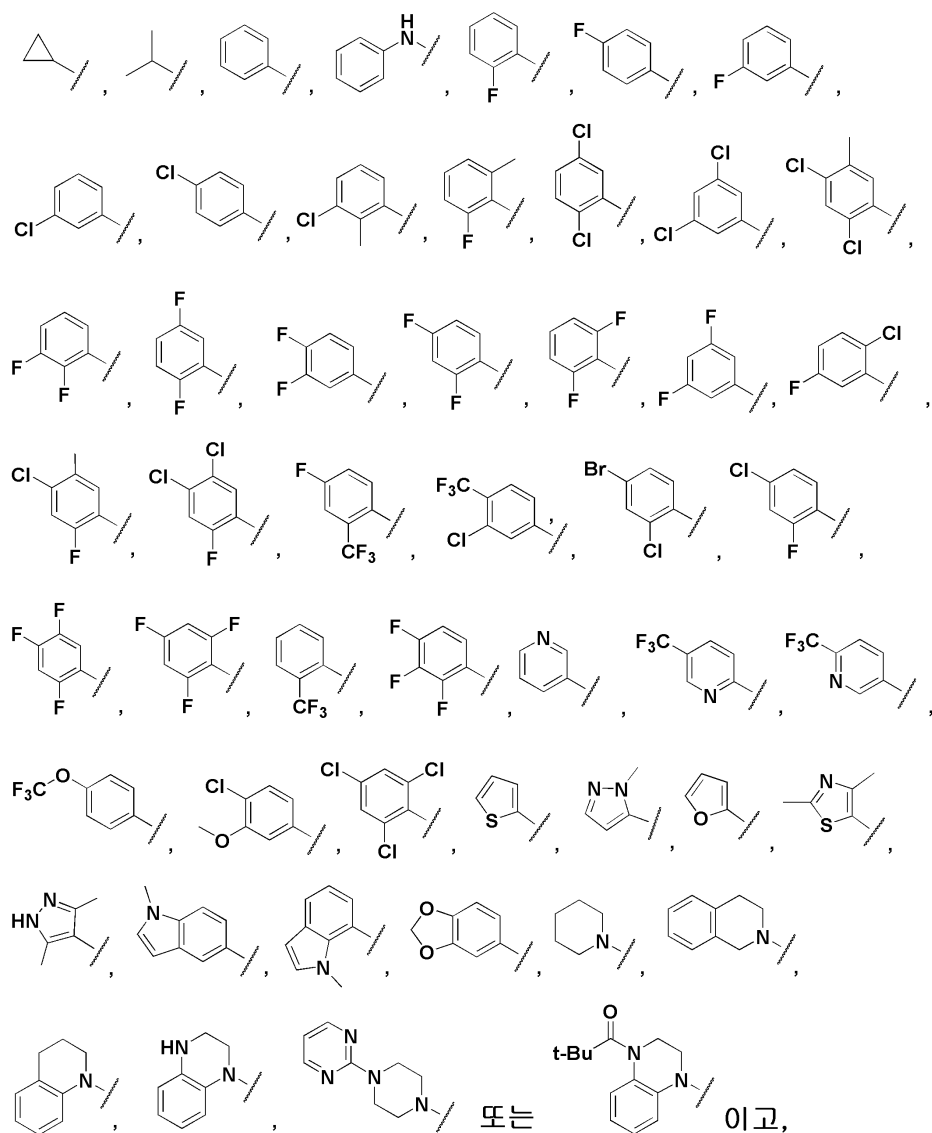
[0058] 상기 R^1 및 R^4 는 이들이 결합되어 있는 X 및 N과 함께 5-6 원자 단일고리 또는 8-9 원자 이중고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

[0059] R^4 는 결합되어 있는 N과 A와 함께 5-6 원자 단일고리 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.

[0060] 더욱 바람직하게는,

[0061] 상기 X는 카르보닐 또는 설포닐이고,

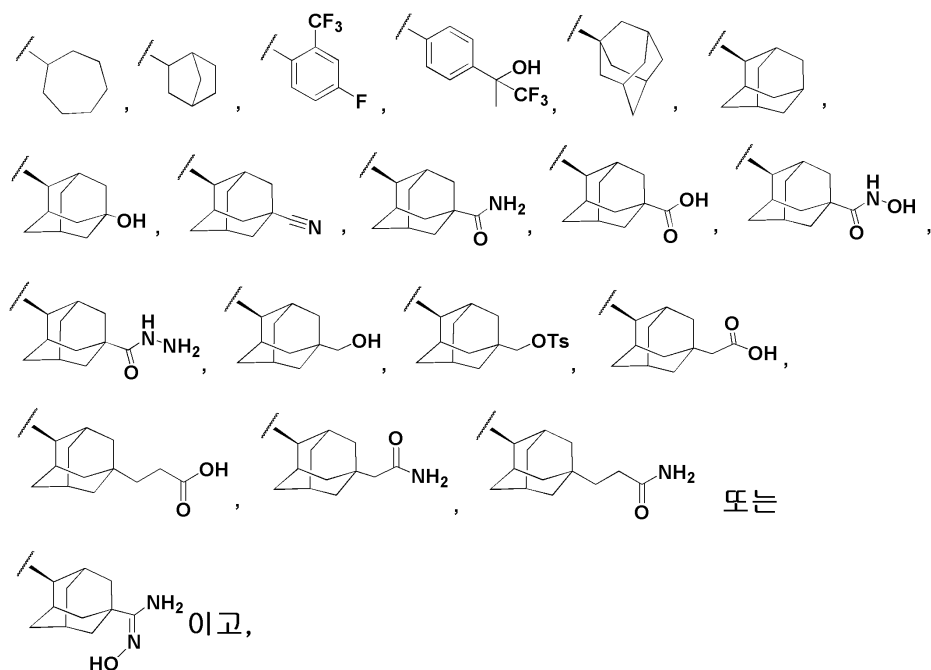
[0062] R^1 은



[0063]

[0064] R^2 는 -H 또는 $-(CH_2)_2CH_3$ 이고,

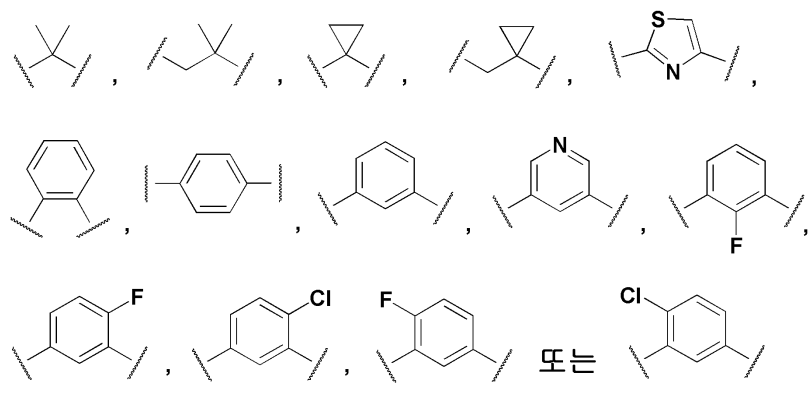
[0065] R^3 은



[0066]

[0067] R^4 는 -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH 또는 -Na이고,

[0068] A는



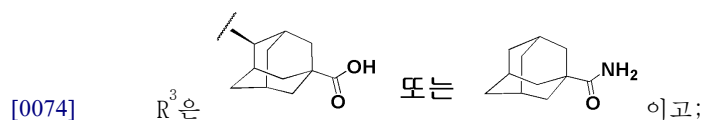
[0069]

[0070] 더욱더 바람직하게는,

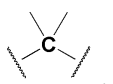
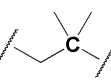
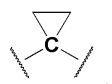
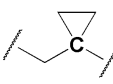
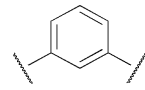
[0071] 상기 X는 설포닐이고;

[0072] R^1 은 페닐이고, 상기 페닐은 비치환되거나 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환될 수 있으며, 여기서 상기 할로젠은 복수로 치환될 수도 있고;

[0073] R^2 는 -H 또는 -CH₃이고;



[0075] R^4 는 -H이고,

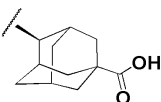
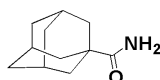
[0076] A는 , , ,  또는  이다.

[0077] 더욱더 바람직하게는,

[0078] 상기 X는 설포닐이고;

[0079] R¹은 페닐이고, 상기 페닐은 비치환되거나 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환될 수 있으며, 여기서 상기 할로젠은 복수로 치환될 수도 있고;

[0080] R²는 -H이고;

[0081] R³은  또는  이고;

[0082] R⁴는 -H 또는 -Na이고,

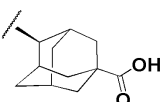
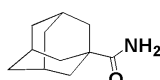
[0083] A는  이다.

[0084] 더욱더 바람직하게는,

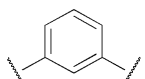
[0085] 상기 X는 설포닐이고;

[0086] R¹은 페닐이고, 상기 페닐은 비치환되거나 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환될 수 있으며, 여기서 상기 할로젠은 복수로 치환될 수도 있고;

[0087] R²는 -H이고;

[0088] R³은  또는  이고;

[0089] R⁴는 -H 또는 -Na이고,

[0090] A는  이다.

[0091] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다:

[0092] (1) *N*-(아다만탄-2-일)-1-[(3-클로로-2-메틸벤젠설포닐아미노)메틸]사이클로프로판카복사마이드;

[0093] (2) 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-*N*-(5-하이드록시아다만탄-2-일)사이클로프로판카복사마이드;

[0094] (3) *E*-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

[0095] (4) *Z*-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

[0096] (5) *E*-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

[0097] (6) *Z*-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- [0098] (7) E-4-[1-((3-클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0099] (8) E-4-[1-((3-클로로-2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0100] (9) E-4-[1-((3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0101] (10) E-4-[1-((2-플루오로-6-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0102] (11) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0103] (12) E-4-[1-((2,4,6-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0104] (13) E-4-[1-((2-플루오로-N,6-다이메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0105] (14) E-4-[1-((2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0106] (15) E-4-[1-((4-클로로-2-플루오로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0107] (16) E-4-[1-((4,5-다이클로로-2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0108] (17) E-4-[1-((퓨란-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0109] (18) E-4-[1-(3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0110] (19) E-4-[1-((싸이오펜-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0111] (20) E-4-[1-((2-(트리플루오로메틸)-4-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0112] (21) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0113] (22) E-4-[1-((2-플루오로-N-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0114] (23) E-4-[1-((4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0115] (24) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0116] (25) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0117] (26) E-4-[1-((1-메틸-1H-인돌-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0118] (27) E-4-[1-((1-메틸-1H-피라졸-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0119] (28) E-4-[1-((벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0120] (29) E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산;
- [0121] (30) N-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- [0122] (31) N-(아다만탄-1-일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- [0123] (32) E-4-[1-((N-에틸-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산

아미드;

- [0124] (33) E-3-(4-(1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사이드)아다만탄-1-일)프로파노익에시드;
- [0125] (34) E-N-(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드;
- [0126] (35) E-N-(5-아미노아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드 하이드로클로라이드;
- [0127] (36) E-4-[1-((2,4,5-트리플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0128] (37) E-4-[1-((4-클로로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0129] (38) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0130] (39) E-4-[1-(2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0131] (40) E-4-[1-(2-플루오로-6-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0132] (41) E-4-[1-(3-클로로-2-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0133] (42) E-4-[1-(4-플루오로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0134] (43) E-4-[1-(2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0135] (44) E-4-[1-(2,4-다이플루오로클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0136] (45) E-4-[1-(2-플루오로-4,5-다이클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0137] (46) E-4-[1-(2-플루오로-4-클로로-5-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0138] (47) E-4-[1-(2,3,4-트리플루오로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0139] (48) E-4-[1-(싸이오펜-2-설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0140] (49) E-4-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0141] (50) E-4-[1-(1-methyl-1H-인돌-7-설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0142] (51) 1-(3-클로로-벤젠설폰닐아니노)-N-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로프로판카복시아미드;
- [0143] (52) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-N-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0144] (53) 1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)-N-[4-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐]사이클로프로판카복시아미드;
- [0145] (54) E-4-[1-(3-클로로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0146] (55) N-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복시아미드;
- [0147] (56) E-4-[1-(1,1-다이옥시도벤조[d]아이소사시아졸-2(3H)-일)사이클로프로판카복시아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0148] (57) E-4-[1-(3,4-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0149] (58) E-4-[1-(1-메틸-1H-피라졸-5-설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0150] (59) E-4-[1-(2,3-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- [0151] (60) E-4-[1-(벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-*N*-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0152] (61) E-4-[1-(2-플루오로-*N*-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0153] (62) E-4-[1-(3-클로로-*N*-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0154] (63) E-4-[1-(2-플루오로벤즈아미도)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0155] (64) E-*N*-[1-(5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일]사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피콜린아미드;
- [0156] (65) E-4-(1-(벤조[*d*][1,3]다이옥솔-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0157] (66) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-*N*-사이클로헥실-*N*-프로필사이클로프로판카복사미드;
- [0158] (67) E-4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0159] (68) E-4-[3-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0160] (69) E-4-[3-(벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0161] (70) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0162] (71) E-4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0163] (72) E-4-[2-(2-플루오로-*N*-메틸-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0164] (73) E-4-[2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0165] (74) E-*N*-(5-사이아노아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- [0166] (75) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-[5-(*N*'-카바미미도일)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- [0167] (76) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-[5-(하이드록시메틸)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- [0168] (77) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-(5-포밀아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- [0169] (78) E-[4-(2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]메틸-4-메틸벤젠설포네이트;
- [0170] (79) E-2-[4-(2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]아세트산;
- [0171] (80) E-*N*-[5-(2-아미노-2-옥소에틸)아다만탄-2-일]-2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- [0172] (81) E-4-[2-메틸-2-(벤젠설포닐아미노)프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0173] (82) E-4-[2-(2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0174] (83) E-4-[2-(3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0175] (84) E-4-[2-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0176] (85) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- [0177] (86) E-*N*-(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- [0178] (87) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-*N*-(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- [0179] (88) E-4-[2-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0180] (89) E-4-[2-(2,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0181] (90) 2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-*N*-사이클로헥실-2-메틸-*N*-프로필프로판아미드;
- [0182] (91) E-4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0183] (92) E-4-[2-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0184] (93) E-4-[4-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0185] (94) E-4-[3-(4-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0186] (95) E-4-[3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- [0187] (96) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0188] (97) E-4-{3-[(3-클로로-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- [0189] (98) E-4-[3-*N*-(2-하이드록시에틸)-2-(트리플루오로메틸-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0190] (99) E-4-{3-[(2-트리플루오르메틸-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0191] (100) E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐](2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미드);
- [0192] (101) E-*N*-(5-카바모일아다만탄-2-일)-5-[(*N*-메틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)니코틴아미드];
- [0193] (102) E-4-[3-(싸이오펜-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- [0194] (103) E-4-[3-(퓨란-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0195] (104) E-4-[3-(피리딘-3-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- [0196] (105) E-4-(3-(벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0197] (106) E-4-[3-[(2-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0198] (107) E-4-[3-[(2,4-디메틸-티아졸-5-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0199] (108) E-4-[3-(3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0200] (109) E-*N*-(5-하이드록시-아다만탄-2-일)-3-벤젠설포닐아미노-벤즈아미드;
- [0201] (110) E-*N*-사이클로헥실-3-페닐설파모일-벤즈아미드;
- [0202] (111) E-*N*-(5-하이드록시아다만탄-2-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미드;
- [0203] (112) E-4-(3-(*N*-페닐설파모일벤즈아미노)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0204] (113) E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐]-2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미드;
- [0205] (114) E-4-[3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0206] (115) E-4-[3-[(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0207] (116) E-4-[3-(2-클로로-4-브로모-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0208] (117) E-4-[3-(2,4,6-트리클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0209] (118) E-4-[3-(3-클로로-5-플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0210] (119) E-4-[3-(3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0211] (120) E-4-[3-(3-플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0212] (121) E-4-[3-(2,4-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0213] (122) E-4-[3-(2,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0214] (123) E-4-[3-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0215] (124) E-*N*-사이클로헥실-*N*-프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미드;
- [0216] (125) E-4-[2-플루오로-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0217] (126) E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0218] (127) E-4-[3-(3-클로로벤젠설포닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0219] (128) E-4-[4-클로로-3-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0220] (129) E-4-[2-클로로-5-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0221] (130) E-4-[3-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;

- [0222] (131) E-4-[5-(3,5-다이클로로벤젠설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0223] (132) E-4-[2-플루오로-3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0224] (133) E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0225] (134) E-4-[4-클로로-3-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0226] (135) E-4-[5-(3-클로로-4-메톡시벤젠설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0227] (136) E-4-(3-(4-클로로-벤젠설포닐아미노-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0228] (137) E-4-(3-(4-클로로-벤젠설포닐아미노-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0229] (138) E-4-(3-(사이클로프로판설포나미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0230] (139) E-4-(3-(1-메틸에틸설포나미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0231] (140) E-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실산-1-[(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필 메틸]-아미드];
- [0232] (141) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필 메틸]-아미드;
- [0233] (142) E-피페리딘-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필 메틸]-아미드;
- [0234] (143) E-4-{{1-5-카바모일-아다만탄-2일카바모일}-사이클로프로필 메틸}-카바모일}-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산-부틸에스터;
- [0235] (144) E-4-피리미딘-2일-피페라진-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필 메틸]-아미드;
- [0236] (145) E-4-({1[(3-페닐-유레이도)메틸]-사이클로프로판카보닐}아미노)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0237] (146) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀살린-1-카복실릭 에시드[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필 메틸]-아미드;
- [0238] (147) E-3,4-다이하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실릭 에시드[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드;
- [0239] (148) E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드; 및
- [0240] (149) E-2-(2-플루오로-벤즈아미도)-티아졸-4-카복실릭 에시드(5-카바모일-아다만탄-2-일)아미드.
- [0241] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예는 다음과 같다:
- [0242] (1) N-(아다만탄-2-일)-1-[(3-클로로-2-메틸벤젠설포닐아미노)메틸]사이클로프로판카복사마이드;
- [0243] (2) 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-N-(5-하이드록시아다만탄-2-일)사이클로프로판카복사마이드;
- [0244] (3) E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0245] (4) Z-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0246] (5) E-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0247] (6) Z-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0248] (7) E-4-[1-((3-클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0249] (8) E-4-[1-((3-클로로-2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0250] (9) E-4-[1-((3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- [0251] (10) E-4-[1-((2-플루오로-6-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0252] (11) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0253] (12) E-4-[1-((2,4,6-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0254] (13) E-4-[1-((2-플루오로-N,6-다이메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0255] (14) E-4-[1-((2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0256] (15) E-4-[1-((4-클로로-2-플루오로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0257] (16) E-4-[1-((4,5-다이클로로-2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0258] (17) E-4-[1-((퓨란-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0259] (18) E-4-[1-(3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0260] (19) E-4-[1-((싸이오펜-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0261] (20) E-4-[1-((2-(트리플루오로메틸)-4-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0262] (21) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0263] (22) E-4-[1-((2-플루오로-N-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0264] (23) E-4-[1-((4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0265] (24) E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0266] (25) E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0267] (26) E-4-[1-((1-메틸-1H-인돌-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0268] (27) E-4-[1-((1-메틸-1H-피라졸-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0269] (28) E-4-[1-((벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0270] (29) E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산;
- [0271] (30)
N-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- [0272] (31) N-(아다만탄-1-일)-1-((2-플루오로-N-메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도;
- [0273] (32) E-4-[1-((N-에틸-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0274] (33)
E-3-(4-(1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도)아다만탄-1-일)프로파노익에시드;
- [0275] (34) E-N-(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드;

- [0276] (35) E-*N*-(5-아미노아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드 하이드로 클로라이드; 및
- [0277] (36) E-4-[1-((2,4,5-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드.
- [0278] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 다른 바람직한 예는 다음과 같다:
- [0279] (37) E-4-[1-((4-클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0280] (38) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0281] (39) E-4-[1-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0282] (40) E-4-[1-(2-플루오로-6-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0283] (41) E-4-[1-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0284] (42) E-4-[1-(4-플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0285] (43) E-4-[1-(2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0286] (44) E-4-[1-(2,4-다이플루오로클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0287] (45) E-4-[1-(2-플루오로-4,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0288] (46) E-4-[1-(2-플루오로-4-클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0289] (47) E-4-[1-(2,3,4-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0290] (48) E-4-[1-(싸이오펜-2-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0291] (49) E-4-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0292] (50) E-4-[1-(1-methyl-1H-인돌-7-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0293] (51) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-*N*-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로프로판카복사미드;
- [0294] (52) E-4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-*N*-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0295] (53) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-*N*-[4-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐]사이클로프로판 카복사미드;
- [0296] (54) E-4-[1-(3-클로로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0297] (55) *N*-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드;
- [0298] (56) E-4-[1-(1,1-다이옥시도벤조[d]아이소사이아졸-2(3*H*)-일)사이클로프로판카복사미드]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0299] (57) E-4-[1-(3,4-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0300] (58) E-4-[1-(1-메틸-1H-피라졸-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0301] (59) E-4-[1-(2,3-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0302] (60) E-4-[1-(벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-*N*-하이드록시아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0303] (61) E-4-[1-(2-플루오로-*N*-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산 아미드;

- [0304] (62) E-4-[1-(3-클로로-N-메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0305] (63) E-4-[1-(2-플루오로벤즈아미도)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0306] (64) E-N-[1-(5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일]사이클로프로필)-5-(트리플루오로메틸)피콜린아미드;
- [0307] (65) E-4-(1-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복시아미노)아다만탄-1-카복실산 아미드; 및
- [0308] (66) 1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-N-사이클로헥틸-N-프로필사이클로프로판카복시아미드.
- [0309] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 또 다른 바람직한 예는 다음과 같다:
- [0310] (67) E-4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0311] (68) E-4-[3-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0312] (69) E-4-[3-(벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드; 및
- [0313] (70) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드.
- [0314] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 다른 바람직한 예는 다음과 같다:
- [0315] (71) E-4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0316] (72) E-4-[2-(2-플루오로-N-메틸-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0317] (73) E-4-[2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0318] (74) E-N(5-사이아노아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- [0319] (75) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N-[5-(N'-카바미도일)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- [0320] (76) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N-[5-(하이드록시메틸)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- [0321] (77) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N(5-포밀아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- [0322] (78) E-[4-(2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]메틸-4-메틸벤젠설포네이트;
- [0323] (79) E-2-[4-(2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]아세트산;
- [0324] (80) E-N[5-(2-아미노-2-옥소에틸)아다만탄-2-일]-2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- [0325] (81) E-4-[2-메틸-2-(벤젠설포닐아미노)프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0326] (82) E-4-[2-(2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0327] (83) E-4-[2-(3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0328] (84) E-4-[2-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0329] (85) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- [0330] (86) E-N(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드;
- [0331] (87) E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드;
- [0332] (88) E-4-[2-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0333] (89) E-4-[2-(2,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드; 및
- [0334] (90) 2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-N-사이클로헥틸-2-메틸-N-프로필프로판아미드.
- [0335] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 또 다른 바람직한 예는 다음과 같다:

- [0336] (91) E-4-[3-(2-플루오르-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0337] (92) E-4-[2-(2-플루오르-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0338] (93) E-4-[4-(2-플루오르-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0339] (94) E-4-[3-(4-플루오르-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0340] (95) E-4-[3-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0341] (96) E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0342] (97) E-4-[3-[(3-클로로-벤젠설폰닐)-메틸아미노]-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- [0343] (98) E-4-[3-*N*-(2-하이드록시에틸)-2-(트리플루오로메틸-벤젠설폰닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0344] (99) E-4-[3-[(2-트리플루오로메틸-벤젠설폰닐)-메틸아미노]-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0345] (100) E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐](2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미드;
- [0346] (101) E-*N*-(5-카바모일아다만탄-2-일)-5-[(*N*-메틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)니코틴아미드;
- [0347] (102) E-4-[3-(싸이오펜-2-설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- [0348] (103) E-4-[3-(퓨란-2-설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0349] (104) E-4-[3-(피리딘-3-설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 ;
- [0350] (105) E-4-(3-(벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0351] (106) E-4-[3-[(2-클로로-벤젠설폰닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0352] (107) E-4-[3-[(2,4-디메틸-티아졸-5-설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0353] (108) E-4-[3-(3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0354] (109) E-*N*-(5-하이드록시-아다만탄-2-일)-3-벤젠설폰닐아미노-벤즈아미드;
- [0355] (110) E-*N*-사이클로헥실-3-페닐설파모일-벤즈아미드;
- [0356] (111) E-*N*-(5-하이드록시아다만탄-2-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)벤즈아미드;
- [0357] (112) E-4-(3-(*N*-페닐설파모일벤즈아미노)-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0358] (113) E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐]-2-플루오로-3-클로로-벤젠설폰닐아미드;
- [0359] (114) E-4-[3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0360] (115) E-4-[3-[(2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0361] (116) E-4-[3-(2-클로로-4-브로모-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0362] (117) E-4-[3-(2,4,6-트리클로로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0363] (118) E-4-[3-(3-클로로-5-플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0364] (119) E-4-[3-(3,5-다이클로로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0365] (120) E-4-[3-(3-플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0366] (121) E-4-[3-(2,4-다이플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0367] (122) E-4-[3-(2,5-다이플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0368] (123) E-4-[3-(2,6-다이플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드;
- [0369] (124) E-*N*-사이클로헥실-*N*-프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)벤즈아미드;
- [0370] (125) E-4-[2-플루오로-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드;

- [illegible]

폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산 또는 말론산 등을 사용할 수 있다. 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함한다. 예를 들면, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디설페이트, 에실레이트, 포메이트, 퓨마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오르포스페이트, 하이벤레이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프틸레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오르아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으며, 이들 중 하이드로클로라이드 또는 트리플루오르아세테이트가 바람직하다.

[0397] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 이성질체, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0398] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산수용액의 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

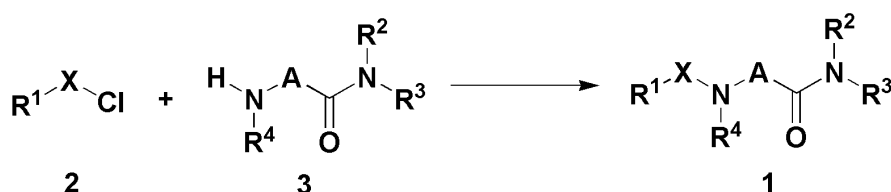
[0399] 화학식 1의 일부 화합물은 키랄 중심 또는 기하 이성체 중심(E 및 Z 이성체)을 포함하며, 본 발명은 11β-HSD1 억제 활성을 갖는 이러한 모든 광학 이성체, 부분 입체 이성체 및 기하 이성체를 포괄하는 것으로 이해될 수 있다.

[0400] 본 발명은 11β-HSD1 억제 활성을 갖는 화학식 1의 화합물의 임의의 모든 호변형에 관한 것으로 특정한 화학식 1의 화합물은 용매화물 형태 및 비용매화물 형태, 예컨대 수화된 형태로 존재할 수 있다고 이해될 수 있다. 본 발명은 11β-HSD1 억제 활성을 갖는 이러한 모든 용매화된 형태를 포괄하는 것으로 이해될 수 있다.

[0401] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

[0402] 유기용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0403] [반응식 1]



[0404]

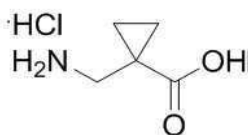
[0405] 상기 반응식 1에서,

[0406] R¹ 내지 R⁴, X 및 A는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0407] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물로는 설포닐할라이드 유도체 또는 아세틸할라이드 유도체를 사용할 수 있으며, 화학식 2 및 3의 화합물은 치환기 종류에 따라 상업적으로 시판되는 물질을 사용하거나, 당해 기술분야에 속하는 통상의 지식을 가진 자라면 용이하게 제조하여 사용할 수 있다.

- [0408] 구체적으로, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 다이클로로메탄과 같은 일반적인 유기용매 내에서 상기 화학식 3의 아민 유도체 화합물에 화학식 2의 설폰닐할라이드 유도체 또는 아세틸할라이드 유도체와 적당량의 다이아이소프로필에틸아민을 첨가하여 반응시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다. 이때, 반응 온도 및 반응 시간은 상기 화학식 2의 설폰닐할라이드 유도체 또는 아세틸할라이드 유도체의 화학적 반응성에 따라 상온 범위 내에서 1시간 내지 24시간 동안 수행하는 것이 바람직하나, 이에 제한하지 않는다.
- [0409] 상기와 같은 방법으로 제조된 화학식 1의 화합물은 제조 후, 적외선 분광법(IR), 핵자기 공명 스펙트럼(NMR), 질량 분광법(Mass), 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법 및 대표적인 화합물의 원소분석 계산치와 실측치의 비교에 의해 분자구조를 확인할 수 있다.
- [0410] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 11 β -HSD1 효소의 과활성으로 인하여 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0411] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 11 β -HSD1 효소 억제활성 평가에서 11 β -HSD1에 대한 활성 억제 IC₅₀ 농도가 0.02-672 nM로 나타나, 11 β -HSD1 활성 억제 효과가 매우 우수한 것으로 확인되었다.
- [0412] 따라서, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 11 β -HSD1 억제활성이 뛰어나므로 비정상적으로 활성화된 11 β -HSD1에 의하여 유발되는 질환, 예를 들면 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애, 대사 증후군 및 과도한 글루코코르티코이드 작용에 의해 매개되는 질환 등의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0413] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비 경구 투여 형태로 제제화 되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0414] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 이의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [0415] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1 ~ 1,000 mg/일이며, 바람직하게는 1 ~ 500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0416] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0417] <제조예 1> 1-(아미노메틸)-사이클로프로필아세트산 염산염의 제조

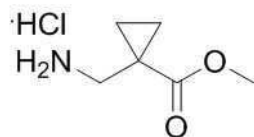


[0418]

[0419] 1-시아노-1-사이클로프로필아세트산 200 mg(1.75 mmol)을 메탄올 10 ml에 용해시키고 플래티늄옥사이드 40 mg(20 wt%)를 첨가한 뒤 진한염산 0.3 ml를 적가한 후 수소기류하에 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 필터하여 플래티늄옥사이드를 제거하고, 용매를 감압증류하여 1-(아미노메틸)-사이클로프로필아세트산 염산염 256 mg(수율: 97%)을 얻었다.

[0420] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.13 (s, 2H), 1.36-1.38 (m, 2H), 1.16-1.18 (m, 2H)

[0421] <제조예 2> 1-(아미노메틸)-사이클로프로필카복시산메틸에스터 염산염의 제조

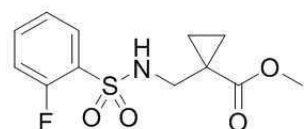


[0422]

[0423] 상기 제조예 1에서 제조된 1-(아미노메틸)-사이클로프로필아세트산 염산염 273 mg(1.8 mmol)을 메탄올 6 ml에 용해시키고 싸이오닐클로라이드 0.26 ml(3.6 mmol)를 첨가한 뒤 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 용매를 감압증류하여 1-(아미노메틸)-사이클로프로필카복시산메틸에스터 염산염 291 mg(수율: 98%)을 얻었다.

[0424] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.60 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H), 0.97-0.99 (m, 2H)

[0425] <제조예 3> 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-사이클로프로필카복시산 메틸에스터의 제조

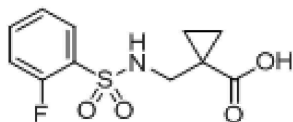


[0426]

[0427] 상기 제조예 2에서 제조된 1-(아미노메틸)-사이클로프로필카복시산 메틸에스터 염산염 150 mg(0.91 mmol)을 메틸렌클로라이드 3 ml에 용해시킨 뒤 TEA 0.25 ml를 가한 뒤 상온에서 5 분 동안 교반하였다. 반응물에 2-플루오로설포닐클로라이드 194 mg(1.0 mmol)을 가한 뒤 상온에서 3 시간 동안 교반 한 후 감압 증류하에 반응용매를 제거하였다. 잔류물을 물 5 ml에 용해시키고 에틸아세테이트 310 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-사이클로프로필카복시산메틸에스터 215 mg(수율: 83%)을 얻었다.

[0428] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.92 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 5.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.14-3.21 (m, 2H), 1.17-1.21 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H)

[0429] <제조예 4> 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-사이클로프로필카복시산의 제조

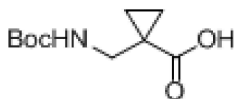


[0430]

[0431] 상기 제조예 3에서 제조된 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-사이클로프로필카복시산 메틸에스터 215 mg(0.75 mmol)을 증류수와 THF 7.5 ml(1:2)에 용해시킨 뒤 리튬하이드록사이드 모노하이드레이트 94 mg(2.25 mmol)를 가한 뒤 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응종료 후 감압증류하여 반응용매를 제거한 뒤 잔류물을 1N HCl로 pH 3으로 산성화하고 에틸아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하여 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-사이클로프로필카복시산 200 mg(수율: 98%)을 얻었다.

[0432] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.90 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 6.98-7.31 (m, 2H), 5.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.15-3.17 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 2H), 0.93-0.97 (m, 2H)

[0433] <제조예 5> 1-[(t-부톡시카보닐아미노)메틸]사이클로프로필 아세트 산의 제조

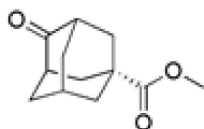


[0434]

[0435] 상기 제조예 1에서 제조된 1-(아미노메틸)-사이클로프로필아세트산 염산염 256 mg(1.69 mmol)을 메틸렌클로라이드 3 ml에 용해시킨 뒤 TEA 0.26 ml(1.86 mmol)을 가하고 10 분 동안 교반한 다음 메틸렌클로라이드를 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 반응물을 1.0N NaOH 용액 2 ml와 1,4-다이옥세인 6 ml에 용해시키고 Boc_2O 443 mg(2.0 mmol)을 가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 다음 1,4-다이옥세인을 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 1N HCl로 pH 3으로 산성화하고 에틸아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하여 1-[(t-부톡시카보닐아미노)메틸]사이클로프로필아세트산 345 mg (수율: 95%)을 얻었다.

[0436] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.51 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.13-1.16 (m, 2H), 0.89-0.91 (m, 2H)

[0437] <제조예 6> 4-옥소-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

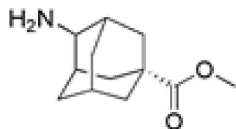


[0438]

[0439] 30 % 발연황산 용액을 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, 99% 포름산 6 ml에 녹아 있는 5-하이드록시-2-아다만탄은 1 g (6.02 mmol)을 1 시간에 걸쳐 천천히 가하였다. 99% 포름산 6 ml를 1시간에 걸쳐 천천히 더 가해준 후 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각 한 메탄올 50 ml에 반응 용액을 천천히 가하고, 상온에서 2 시간 교반 후 반응 용액을 감압증류하였다. 여기에 얼음 15 g과 메틸렌클로라이드 50 ml를 가하고, 메틸렌클로라이드로 두 번 더 추출하였다. 소금물로 세정 후 무수 황산마그네슘으로 건조 후 용매를 감압증류하여 4-옥소-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 1.09 g(수율: 87%)을 얻었다.

[0440] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.98-2.24 (m, 11H)

[0441] <제조예 7> 4-아미노-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

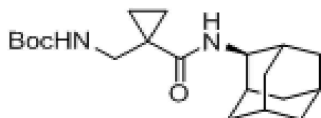


[0442]

[0443] 상기 제조예 6에서 제조된 4-옥소-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 1.09 g(5.234 mmol)과 4 Å 분자체 (Molecular sieves) 0.5 g을 7N 메탄올릭 암모니아 9.3 ml에 녹였다. 상온에서 밤새 교반 후 0 °C로 냉각하고, NaBH₄를 천천히 첨가하여 상온에서 2시간 교반하였다. 생성된 부유물을 필터하여 제거하고, 용매를 감압증류하여 제거하였다. 메틸렌클로라이드 100 ml에 녹이고, 10 % 시트릭 산으로 산성화 후 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, 소금물로 세정하였다. 메틸렌클로라이드로 두 번 더 추출 후 무수 황산마그네슘으로 건조 후 용매를 감압증류하여 4-아미노-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 800 mg(수율: 73%)을 얻었다.

[0444] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 1.48-2.02 (m, 13H)

[0445] <제조예 8> t-부틸[(1-(아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필)메틸]카바메이트의 제조

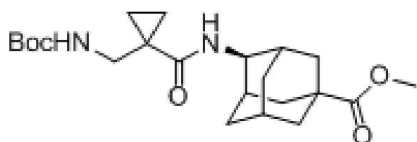


[0446]

[0447] 상기 제조예 5에서 제조된 1-[(t-부톡시카보닐아미노)메틸]사이클로프로필 아세트산 33 mg(0.15 mmol)과, 2-아다만탄아민 염산염 32 mg(0.17 mmol)을 메틸렌클로라이드 1.5 ml에 용해시키고, BOP-Cl 44 mg(0.17 mmol)을 첨가한 뒤 TEA 0.04 (0.31 mmol)을 가한다. 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 5 ml에 용해시키고 메틸렌클로라이드 310 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 t-부틸[(1-(아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필)메틸]카바메이트 34 mg(수율: 64%)을 얻었다.

[0448] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (brs, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.49-2.05 (m, 14 H), 1.44 (s, 9H), 1.23-1.26 (m, 2H). 0.60-0.66 (m, 2H)

[0449] <제조예 9> 4-[1-(t-부톡시카보닐아미노)메틸-사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

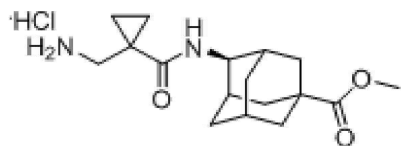


[0450]

[0451] 상기 제조예 5에서 제조된 1-[(t-부톡시카보닐아미노)메틸]사이클로프로필 아세트 산 391 mg(1.82 mmol)과, 상기 제조예 7에서 제조된 4-아미노-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 492 mg(2.00 mmol)을 메틸렌클로라이드 6.0 ml에 용해시키고, BOP-Cl 525 mg(2.00 mmol)을 첨가한 뒤 TEA 0.5 ml(3.64 mmol)을 가한다. 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼크로마토그래피로 분리하여 4-[1-(t-부톡시카보닐아미노)메틸-사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 400 mg(수율: 54%)을 얻었다.

[0452] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (brs, 1H), 4.87 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.94-2.05 (m, 9H), 1.89 (s, 2H), 1.54 (s, J = 12.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25-1.28 (m, 2H). 0.63-0.65 (m, 2H)

[0453] <제조예 10> 4-[1-(아미노메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염의 제조

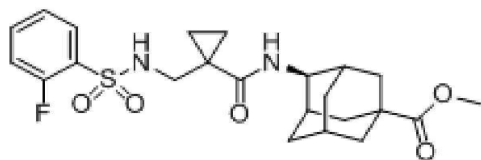


[0454]

[0455] 상기 제조예 9의 방법으로 제조된 4-[1-(t-부톡시카보닐아미노)메틸-사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 4.0 g(9.8 mmol)을 에틸아세테이트 33 ml에 용해시키고 4M HCl 1,4-다이옥세인 용액 25 ml를 가한다. 혼합물을 상온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 반응용매를 감압증류하여 제거하였다. 잔류물을 에틸렌아세테이트 50 ml에 용해시킨 뒤 가라앉은 고체화합물을 필터하여 4-[1-(아미노메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염 3.2 g (수율: 92%)을 얻었다.

[0456] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.90 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.90-2.05 (m, 11H), 1.55 (s, J=12.4 Hz, 2H), 1.35-1.38 (s, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H)

[0457] <제조예 11> 4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

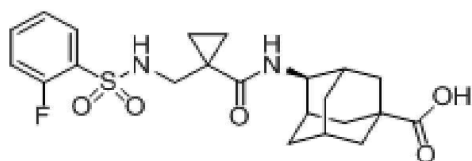


[0458]

[0459] 상기 제조예 10에서 제조된 4-[1-(아미노메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염 1.0 g(3.2 mmol)을 메틸렌클로라이드 10 ml에 용해시킨 뒤 TEA 0.8 ml를 가한 뒤 상온에서 5 분 동안 교반하였다. 반응물에 2-플루오로벤젠설포닐클로라이드 624 mg(3.2 mmol)을 가한 뒤 상온에서 6 시간 동안 교반 한 후 감압증류하여 반응용매를 제거하였다. 잔류물을 물 20 ml에 용해시키고 에틸아세테이트 350 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 1.5 g (수율: 99%)을 얻었다.

[0460] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.59-7.64(m, 1H), 7.32 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.91-2.05 (m, 11H), 1.47 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.21-1.23 (m, 2H), 0.67-0.70 (m, 2H)

[0461] <제조예 12> 4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산의 제조

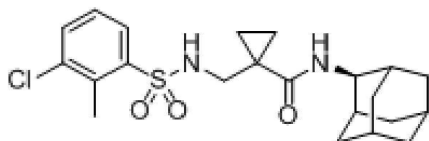


[0462]

[0463] 상기 제조예 11에서 제조된 4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 1.5 g(3.23 mmol)을 THF와 에탄올 1:1 혼합액 20 ml에 녹이고, 2N NaOH 수용액 8.0 ml를 가하였다. 상온에서 밤새 교반 후 1N HCl 수용액으로 산성화한 후 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 용매를 감압증류하여 4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 1.44 g(수율: 99%) 얻었다.

[0464] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 4.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.16 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.98-2.03 (m, 7H), 1.94 (s, 2H), 1.60 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.13-1.16 (m, 2H), 0.69-0.72 (m, 2H)

[0465] <실시예 1> *N*-(아다만탄-2-일)-1-[(3-클로로-2-메틸벤젠설포닐아미노)메틸]사이클로프로판카복사마이드의 제조

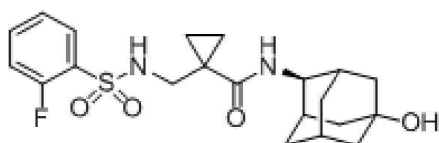


[0466]

[0467] 상기 제조예 8의 방법으로 제조된 *t*-부틸[(1-(아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필)메틸]카바메이트 34 mg (0.09 mmol)을 에틸아세테이트 1.0 ml에 용해시키고 4M HCl 1,4-다이옥세인 용액 0.12 ml를 가한다. 혼합물을 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 반응용매를 감압증류하에 제거하였다. 잔류물을 에틸렌아세테이트 10 ml에 용해시킨 뒤 가라앉은 고체화합물을 필터하여 한 후 건조한다. 이 고체화합물을 메틸렌클로라이드 2 ml에 용해시킨 뒤 TEA 0.03 ml를 가한 뒤 상온에서 5 분 동안 교반하였다. 반응물에 3-클로로-2-메틸벤젠설포닐클로라이드 24 mg (0.10 mmol)을 가한 뒤 상온에서 4 시간 동안 교반 한 후 감압증류하에 반응용매를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 *N*-(아다만탄-2-일)-1-[(3-클로로-2-메틸벤젠설포닐아미노)메틸]사이클로프로판카복사마이드 16 mg (수율: 39%)을 얻었다.

[0468] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.66-1.89 (m, 14H), 1.07-1.09 (m, 2H), 0.86-0.88 (m, 2H)

[0469] <실시예 2> 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-*N*-(5-하이드록시아다만탄-2-일)사이클로프로판카복사마이드의 제조

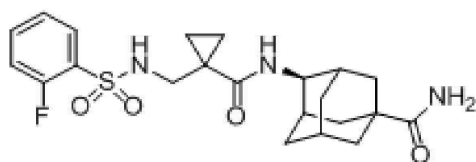


[0470]

[0471] 상기 제조예 4에서 제조된 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-사이클로프로판카복사산 43 mg(0.16 mmol)을 메틸렌클로라이드 1.6 ml에 용해시키고 BOP-Cl 44 mg(0.32 mmol), 4-아미노-아다만탄-1-올 29 mg(0.17 mmol) 그리고 TEA 0.04 ml(0.32 mmol)를 가하였다. 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반 후 메틸렌클로라이드를 감압하에 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 물 5 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 310 ml로 추출하였다. 이후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 1-[(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸]-*N*-(5-하이드록시아다만탄-2-일)사이클로프로판카복사마이드 9 mg(수율: 14%)을 얻었다.

[0472] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.92 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 2H), 6.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.12 (s, J = 6.4 Hz, 2H), 2.12-2.19 (m, 3H), 1.71-1.89 (m, 9H), 1.53 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.21-1.23 (m, 2H), 0.67-0.69 (m, 2H)

[0473] <실시예 3> *E*-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드의 제조



[0474]

[0475]

상기 제조예 12에서 제조된 4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 1.44 g(3.20 mmol)을 메틸렌클로라이드 107 ml에 용해시키고 HOBt 533 mg(3.84 mmol), EDCI 736 mg(3.84 mmol)을 가하였다. 상온에서 10 분간 교반한 다음 35% 암모니아수 107 ml을 가한 뒤 혼합물을 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 메틸렌클로라이드로 추출 후 소금물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드 1.09 g(수율: 76%)을 얻었다.

[0476]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.92 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.61 (brs, 1H), 5.45 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.33 (brs, 1H), 4.06 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.91-2.09 (m, 11H), 1.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.22-1.24 (m, 2H), 0.67-0.69 (m, 2H)

[0477]

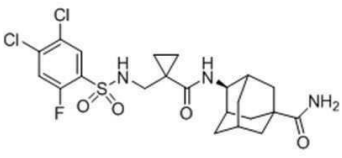
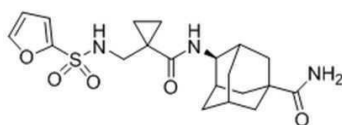
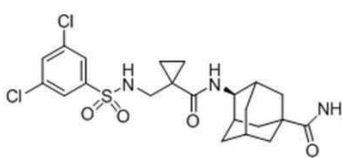
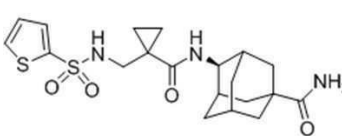
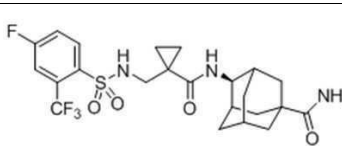
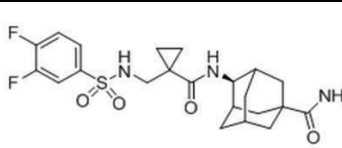
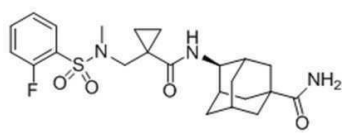
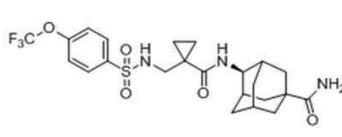
상기 실시예 3의 합성방법을 이용하여, 실시예 4 내지 실시예 37의 화합물을 제조하였다.

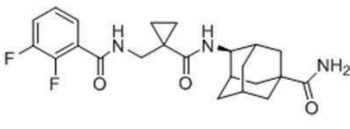
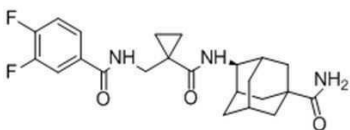
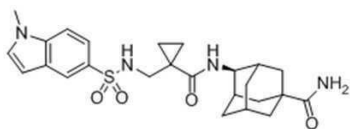
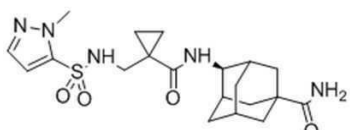
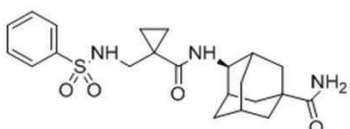
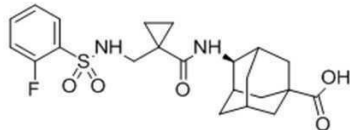
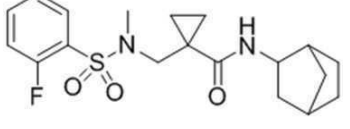
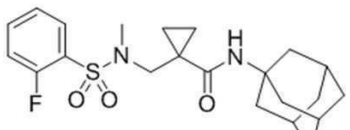
표 1

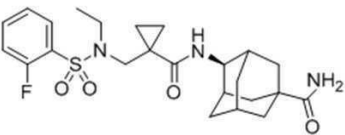
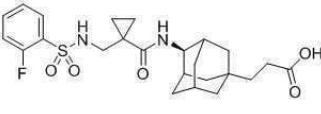
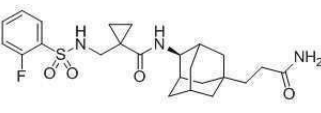
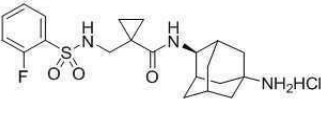
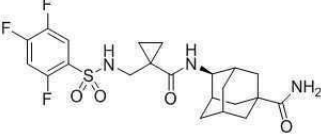
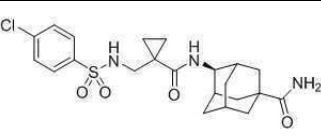
[0478]

실시예	화합물 명칭	구조	NMR 데이터
4	Z-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.87-7.89 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.28 (brs, 1H), 5.56 (brs, 1H), 4.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 4H), 1.92 (s, 2H), 1.74-7.84 (m, 7H), 1.27-1.30 (m, 2H), 0.65-0.67 (m, 2H)
5	E-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.02 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 7H), 1.90 (s, 2H), 1.86 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.14-1.16 (m, 2H), 0.71-0.73 (m, 2H)
6	Z-4-[1-((3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.23 (brs, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.07-3.08 (m, 2H), 2.70-2.75(m, 3H), 1.54-2.17 (m, 13H), 1.26-1.27 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H)
7	E-4-[1-((3-클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.86 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H), 5.51 (brs, 1H), 4.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.92-2.09 (m, 11H), 1.64 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.22-1.24 (m, 2H), 0.71-0.73 (m, 2H)

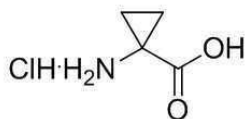
8	E-4-[1-((3-클로로-2-플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78-7.82 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.61-5.63 (m, 2H), 5.30 (brs, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 1.88-2.08 (m, 11H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 1.20-1.22 (m, 2H), 0.73-0.75 (m, 2H)
9	E-4-[1-((3,5-다이플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40-7.42 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (brs, 1H), 5.73 (brs, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.19-2.07 (m, 11H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H)
10	E-4-[1-((2-플루오로-6-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40-7.45 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.63 (brs, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (brs, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 1.82-2.06 (m, 9H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.25-1.27 (m, 2H), 0.66-0.68 (m, 2H)
11	E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.64-7.68 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.06 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 5.75 (brs, 1H), 5.63 (brs, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.90-2.07 (m, 11H), 1.61 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H)
12	E-4-[1-((2,4,6-트리플루오로-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.80-6.85 (m, 2H), 6.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 5.59 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.85-2.07 (m, 11H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 2H)
13	E-4-[1-((2-플루오로- <i>N</i> ,6-다이메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.30-7.44 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 5.93 (brs, 1H), 5.64 (brs, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 5H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.38-1.41 (m, 2H), 0.60-0.63 (m, 2H)
14	E-4-[1-((2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.59 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.07-4.06 (m, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.09-1.92 (m, 11H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H), 0.68-0.66 (m, 2H)
15	E-4-[1-((4-클로로-2-플루오로-5-메틸-벤젠설폰아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.51 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.06-4.06 (m, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.08-1.91 (m, 11H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H)

16	E-4-[1-((4,5-다이클로로-2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.07-1.83 (m, 11H), 1.64-1.59 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H)
17	E-4-[1-((퓨란-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.58 (dd, <i>J</i> = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.41 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.07-1.90 (m, 11H), 1.61 (d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H), 0.75-0.72 (m, 2H)
18	E-4-[1-((3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.06-1.82 (m, 11H), 1.50 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H)
19	E-4-[1-((싸이오펜-2-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.64-7.62 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.03 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.08-1.91 (m, 11H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H), 0.71-0.70 (m, 2H)
20	E-4-[1-((2-(트리플루오로메틸)-4-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.54 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.09 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.08-1.90 (m, 11H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H)
21	E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.08 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.07-1.91 (m, 11H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H)
22	E-4-[1-((2-플루오로- <i>N</i> -메틸-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86-7.90 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 6.05 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.90-2.12 (m, 11H), 1.61 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.36-1.38 (m, 2H), 0.57-0.60 (m, 2H)
23	E-4-[1-((4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (brs, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.74 (brs, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.00 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.91-1.76 (m, 9H), 1.45 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)

24	E-4-[1-((2,3-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.02-1.73 (m, 11H), 1.40 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H)
25	E-4-[1-((3,4-다이플루오로-벤젠아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.01-1.73 (m, 11H), 1.39 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 2H)
26	E-4-[1-((1-메틸-1H-인돌-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.08-1.78 (m, 11H), 1.48 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.60-0.57 (m, 2H)
27	E-4-[1-((1-메틸-1H-피라졸-5-설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.83-1.81 (m, 8H), 1.76-1.75 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H)
28	E-4-[1-((벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (s, 4H), 1.77 (s, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.64-0.62 (m, 2H)
29	E-4-[1-((2-플루오로-벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91-7.87 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.17-1.85 (m, 11H), 1.61 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H)
30	<i>N</i> -(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2일)-1-((2-플루오로- <i>N</i> -메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.11 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 3H), 1.26-1.45 (m, 5H), 1.00 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 0.56 (s, 2H)
31	<i>N</i> -(아다만탄-1-일)-1-((2-플루오로- <i>N</i> -메틸벤젠설포닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미도		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.07 (s, 9H), 1.65-1.73 (m, 6H), 1.28-1.31 (m, 2H), 0.51-0.53 (m, 2H)

32	E-4-[1-((<i>N</i> -에틸-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.32 (td, <i>J</i> ₁ = 1.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 6.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.63 (brs, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.18-1.86 (m, 13H), 1.39 (m, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (m, 2H)
33	E-3-(4-(1((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드)아다만탄-1-일)프로판노익에시드		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86-7.94 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.13 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 9H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 0.68-0.71 (m, 2H)
34	E- <i>N</i> -(5-(3-아미노-3-옥소프로필)아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88-7.92 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.45-5.48 (m, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 1.46-1.62 (m, 11H), 1.18-1.21 (m, 2H), 0.68-0.71 (m, 2H)
35	E- <i>N</i> -(5-아미노아다만탄-2-일)-1-((2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드 하이드로클로라이드		¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.79(dt, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.88-2.10 (m, 11H), 1.48 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 0.99-1.02 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 2H)
36	E-4-[1-((2,4,5-트리플루오로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73-7.79 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.99-2.07 (m, 7H), 1.91 (s, 2H), 1.85 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.19-1.22 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H)
37	E-4-[1-((4-클로로-벤젠설폰닐아미노)메틸)사이클로프로판카복사미드]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.76 (m, 11H), 1.46 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.65-0.63 (m, 2H)

[0479] <제조예 13> 1-아미노사이클로프로필 아세트산 염산염의 제조



[0480]

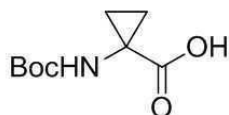
[0481]

반응용기를 감압 후 질소가스로 충전시킨 뒤 7N NH₃ in MeOH 6.8 ml를 적가한다. 다이메틸 사이클로프로판-1,1-다이카복실레이트 1.0 g(6.30 mmol)을 MeOH 63 ml에 용해시킨 뒤 반응용기에 적가한다. 출발물질이 남은 경우 NH₃ 가스를 15 분 동안 버블링 해 준다. 반응이 종료되면, 반응용매를 감압증류하여 제거한 뒤 생성된 고체를 필터하고 0 °C 메탄올로 닦아내고 감압건조한다. 얻은 생성물을 7.4 % NaOH/H₂O 5 ml에 녹인 뒤 40 °C에서 20분 동안 교반 후 상온으로 온도를 낮춘다(반응물 A). 12.3 % NaOCl 7 와 30 % NaOH/H₂O 2 ml를 상온에서 1 시간 교반한다(반응물 B). 반응물 A와 B를 섞어서 80 °C로 4분 동안 교반한다. 반응물의 온도를 낮춘 뒤 온도가 60 °C가 넘지 않도록 염산 4 ml를 서서히 적가한 뒤 감압증류하여 용매를 제거하고 에탄올에 녹인 뒤 생성된 고체를

필터한다. 여액을 감압증류한 뒤 뜨거운 아세톤에 녹이고 생성된 고체를 필터하여 건조한 뒤 1-아미노사이클로프로필 아세트산 염산염 0.5 g(수율: 58%)을 얻었다.

[0482] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.40-1.43 (m, 2H), 1.22-1.25 (m, 2H)

[0483] <제조예 14> 1-(t-부톡시카보닐아미노)사이클로프로필 아세트 산의 제조

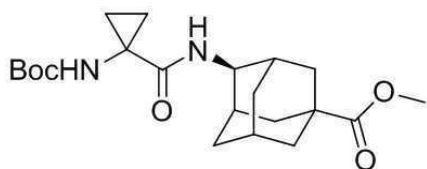


[0484]

[0485] 상기 제조예 13에서 제조된 1-아미노사이클로프로필아세트산 염산염 4.18 g(30.37 mmol)을 메틸렌클로라이드 61 ml에 용해시킨 뒤 TEA 4.7 ml(33.40 mmol)을 가하고 10 분 동안 교반한 다음 메틸렌클로라이드를 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 반응물을 1N NaOH 용액 36.5 ml와 1,4-다이옥세인 101 ml에 용해시키고 Boc_2O 8.4 ml(36.44 mmol)을 가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 다음 1,4-다이옥세인을 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 1N HCl로 pH 3으로 산성화하고 에틸아세테이트 3100 ml로 추출하였다. 이후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하여 1-(t-부톡시카보닐아미노)사이클로프로필아세트산 3.59 g(수율: 59%)을 얻었다.

[0486] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.51 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.44 (s, 4H)

[0487] <제조예 15> 4-[1-(t-부톡시카보닐아미노)-사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

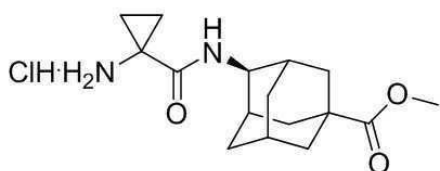


[0488]

[0489] 상기 제조예 13에서 제조된 1-(t-부톡시카보닐아미노)사이클로프로필 아세트 산 3.59 g(17.85 mmol)과, 상기 제조예 7에서 제조된 4-아미노-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 4.83 g(19.64 mmol)을 메틸렌클로라이드 60 ml에 용해시키고, BOP-Cl 5.15 g(19.64 mmol)을 첨가한 뒤 TEA 4.98 ml(35.70 mmol)을 가한다. 혼합물을 상온에서 16 시간동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 50 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 3100 ml로 추출하였다. 이후 무수황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[1-(t-부톡시카보닐아미노)-사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 4.95 g(수율: 71%)을 얻었다.

[0490] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (brs, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.90-2.05 (m, 9H), 1.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.53-1.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98-1.01 (m, 2H)

[0491] <제조예 16> 4-(1-아미노사이클로프로판카복사미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염의 제조

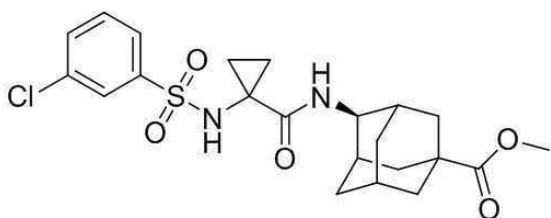


[0492]

[0493] 상기 제조예 15의 방법으로 제조된 4-[1-(*t*-부톡시카보닐아미노)-사이클로프로필카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 4.95 g(14.42 mmol)을 에틸아세테이트 48 ml에 용해시키고 4M HCl 1,4-다이옥세인 용액 36 ml를 가한다. 혼합물을 상온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 반응용매를 감압증류하에 제거하였다. 잔류물을 에틸렌아세테이트 50 ml에 용해시킨 뒤 가라앉은 고체화합물을 필터하여 4-(1-아미노사이클로프로필카복사미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염 4.1 g(86%)을 얻었다.

[0494] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.79 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.86-1.95 (m, 7H), 1.71 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.40-1.46 (m, 4H), 1.30-1.33 (m, 2H)

[0495] <제조예 17> 4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

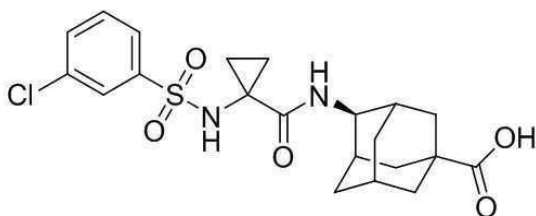


[0496]

[0497] 상기 제조예 16에서 제조된 4-(1-아미노사이클로프로판카복사미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염 200 mg(0.61 mmol)을 메틸렌클로라이드 2 ml에 용해시킨 뒤 TEA 0.17 ml를 가한 뒤 상온에서 5 분 동안 교반하였다. 반응물에 2-클로로설포닐클로라이드 142 mg(0.67 mmol)을 가한 뒤 상온에서 6 시간 동안 교반 한 후 감압 증류하에 반응용매를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸아세테이트 330 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 108 g(수율: 38%)을 얻었다.

[0498] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.89-2.05 (m, 10H), 1.64 (s, 1H), 1.59 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.44-1.48 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H)

[0499] <제조예 18> 4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산의 제조

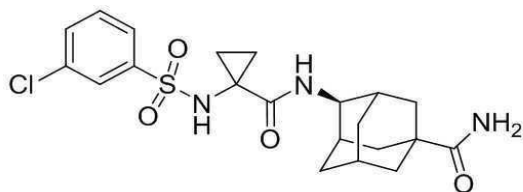


[0500]

[0501] 상기 제조예 17에서 제조된 4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 100 mg(0.21 mmol)을 THF와 에탄올 1:1 혼합액 1.5 ml에 녹이고, 2N NaOH 수용액 1.5 ml를 가하였다. 상온에서 밤새 교반 후 1N HCl 수용액으로 산성화한 후 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 용매를 감압증류하여 4-[1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 96 mg(수율: 98%) 얻었다.

[0502] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.98 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.75-2.01 (m, 11H), 1.47 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.16-1.19 (m, 2H), 0.88-0.91 (m, 11H)

[0503] <실시예 38> E-4-[1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드의 제조



[0504]

[0505] 상기 제조예 18에서 제조된 4-[1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 96 mg(0.21 mmol)을 아세트나이트릴 1 ml에 용해시키고 HOBt 34 mg(0.25 mmol), EDCI 48 mg(0.25 mmol), TEA 60 ml(0.42 mmol)을 가하였다. 상온에서 10 분간 교반한 다음 암모니움클로라이드 13 mg(0.25 mmol)을 가한 뒤 혼합물을 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 반응용매를 감압증류 하여 제거한 뒤 메틸렌클로라이드 60 ml에 녹여서 1N HCl (2 × 2 ml)로 유기층을 세정하고 소금물로 다시 세정한 뒤, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 E-4-[1-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 41 mg(수율: 43%)을 얻었다.

[0506] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.35 (brs, 1H), 3.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.92-1.99 (m, 8H), 1.63 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.45-1.48 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H)

[0507] 상기 실시예 38의 합성방법을 이용하여, 실시예 39 내지 실시예 66의 화합물을 제조하였다.

표 2

실시예	화합물 명칭	구조	NMR 데이터
39	E-4-[1-(2-플루오로-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.22 (brs, 1H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65-3.66 (m, 2H), 1.93-2.11 (m, 11H), 1.65 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.44-1.47 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H)
40	E-4-[1-(2-플루오로-6-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.02 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 7H), 1.90 (s, 2H), 1.86 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.14-1.16 (m, 2H), 0.71-0.73 (m, 2H)
41	E-4-[1-(3-클로로-2-메틸-벤젠설폰닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (brs, 2H), 5.77 (brs, 1H), 4.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.91-2.09 (m, 11H), 1.63 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 0.71-0.74 (m, 2H)

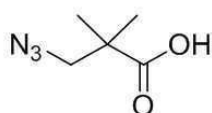
42	E-4-[1-(4-플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 7.82-7.85 (m, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.74 (brs, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.75-1.84 (m, 9H), 1.46 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.14-1.17 (m, 2H), 0.83-0.86 (m, 2H)
43	E-4-[1-(2,4-다이클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.66 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.92-2.10 (m, 10H), 1.63-1.70 (m, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 0.75-0.78 (m, 2H)
44	E-4-[1-(2,4-다이플루오로클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.91-7.96 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.92-2.05 (m, 9H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.45-1.48 (m, 2H), 0.73-0.82 (m, 2H)
45	E-4-[1-(2-플루오로-4,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.38 (brs, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.74-1.79 (m, 10H), 1.45 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.19-1.22 (m, 2H), 0.94-0.97 (m, 2H)
46	E-4-[1-(2-플루오로-4-클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.69 (brs, 1H), 5.61 (brs, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07-2.09 (m, 3H), 1.92-1.00 (m, 8H), 1.63 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.44-1.47 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H)
47	E-4-[1-(2,3,4-트리플루오로-벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.67-7.73 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.24 (brs, 1H), 5.64 (brs, 1H), 5.42 (brs, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 8H), 1.64 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 0.82-0.86 (m, 2H)
48	E-4-[1-(싸이오펜-2-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.11 (brs, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.04 (brs, 1H), 6.75 (brs, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.74-1.91 (m, 11H), 1.45 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.14-1.21 (m, 2H), 0.92-0.95 (m, 2H)
49	E-4-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.25 (brs, 1H), 3.93-3.95 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.83-2.04 (m, 12H), 1.48-1.51 (m, 2H), 0.93-0.96 (m, 2H)
50	E-4-[1-(1-methyl-1H-인돌-7-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) d 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.95-3.93 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 22H), 1.65 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.32-1.29 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H)

51	1-(3-클로로-벤젠설폰아미노)- <i>N</i> -(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로프로판카복시아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 1.50-1.53 (m, 2H), 0.94-0.97 (m, 2H)
52	E-4-[1-(3-클로로-벤젠설폰아미노)사이클로프로판카복사미도]- <i>N</i> -하이드록시아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (brs, 1H), 8.58 (brs, 1H), 7.73-7.77 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.74-1.90 (m, 11H), 1.45 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.15-1.17 (m, 2H), 0.88-0.91 (m, 2H)
53	1-(3-클로로-벤젠설폰아미노)- <i>N</i> -(4-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)사이클로프로판카복시아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.52-7.53 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.25-1.28 (m, 2H), 0.99-1.02 (m, 2H)
54	E-4-[1-(3-클로로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H) 7.92 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 11H), 1.40 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H)
55	<i>N</i> -(바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-1-(3-클로로-벤젠설폰아미노)사이클로프로판카복시아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dt, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.38-1.47 (m, 4H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.23-1.26 (m, 1H), 0.85-0.94 (m, 2H), 0.73-0.78 (m, 1H)
56	E-4-[1-(1,1-다이옥시도벤조[d]아이소시아졸-2(3H)-일)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.94-2.03 (m, 10 H), 1.84 (s, 2H), 1.66-1.71 (m, 3H), 1.48 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H)
57	E-4-[1-(3,4-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 11H), 1.40 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 2H)
58	E-4-[1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.83-1.81 (m, 8H), 1.76-1.75 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H)
59	E-4-[1-(2,3-다이플루오로-벤젠아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 11H), 1.47 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H)

60	E-4-[1-(벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]- <i>N</i> -하이드록시아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.82-1.75 (m, 10H), 1.46 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 1.15-1.12 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H)
61	E-4-[1-(2-플루오로- <i>N</i> -메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 8, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.93-1.77 (m, 11H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H)
62	E-4-[1-(3-클로로- <i>N</i> -메틸벤젠설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80-7.76 (m, 3H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.93-1.77 (m, 11H), 1.51 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H)
63	E-4-[1-(2-플루오로벤즈아미도)사이클로프로판카복사미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.74 (brs, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 10H), 1.45 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.24 (s, 1H) 1.01 (m, 2H)
64	E- <i>N</i> -[1-(5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일]사이클로프로판-5-(트리플루오로메틸)피콜린아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.97-1.64 (m, 11H), 1.34 (m, 4H), 1.02 (m, 2H)
65	E-4-(1-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설포닐아미노)사이클로프로판카복사미도)아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (brs, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 11H), 1.45 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.13 (m, 2H), 0.87 (m, 2H)
66	1-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)- <i>N</i> -사이클로헥틸- <i>N</i> -프로필사이클로프로판카복사아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.06/2.98 (m, 2H), 1.73-1.23 (m, 21H)

[0509]

<제조예 19> 3-아지도-2,2-디메틸프로파노익산의 제조



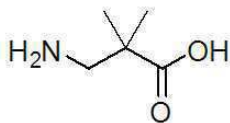
[0510]

[0511]

3-클로로-2,2-디메틸프로파노익산 1 g(7.32 mmol)을 물 15.0 ml에 용해시킨 뒤 NaN₃ 4.8 g(73.22 mmol)을 가하였다. 18 시간 동안 고온 환류 교반한 후 conc. HCl로 pH 3으로 산성화하고 에틸아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하여 3-아지도-2,2-디메틸프로파노익산 1 g (수율: 95%)을 얻었다.

[0512] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.48(s, 2H), 1.31 (s, 6H)

[0513] <제조예 20> 3-아미노-2,2-디메틸프로판노익산의 제조

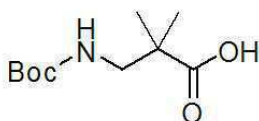


[0514]

[0515] 상기 제조예 19에서 제조된 3-아미노-2,2-디메틸프로판노익산 1 g(6.99 mmol)을 MeOH 100 ml에 용해시킨 뒤 10% Pd/C 695 mg을 가한 후 수소 하에서 3 시간 동안 교반한 다음 물 100 ml을 가하고 30분 동안 교반을 하였다. 혼합물을 celite 필터를 하여 얻은 용액을 감압 증류하여 3-아미노-2,2-디메틸프로판노익산 753 mg (수율: 92%)을 얻었다.

[0516] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.65 (s, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.01 (s, 6H)

[0517] <제조예 21> 3-(t-부톡시카보닐아미노)-2,2-디메틸프로판노익산의 제조

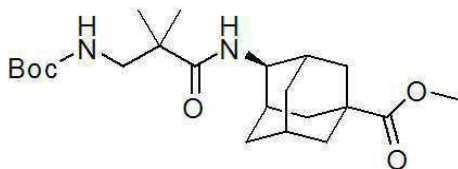


[0518]

[0519] 상기 제조예 20에서 제조된 3-아미노-2,2-디메틸프로판노익산 256 mg(2.22 mmol)을 물 2.0 ml와 t-BuOH 3.0 ml에 용해시킨 뒤 1.0N NaOH 용액 4.0 ml와 Boc_2O 725 mg(3.32 mmol)을 가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 다음 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 1N HCl로 pH 3으로 산성화하고 에틸아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하여 3-[(tert-부톡시카보닐아미노)-2,2-디메틸프로판노익산 305 mg (수율: 63%)을 얻었다.

[0520] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.25 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (s, 6H)

[0521] <제조예 22> 4-(3-(t-부톡시카보닐)아미도)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

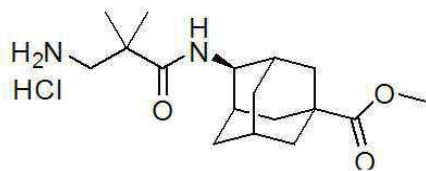


[0522]

[0523] 상기 제조예 21에서 제조된 3-[(t-부톡시카보닐아미노)-2,2-디메틸프로판노익산 305 mg(1.40 mmol)과, 상기 제조예 7에서 제조된 4-아미노-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 379 mg(1.54 mmol)을 메틸렌클로라이드 5.0 ml에 용해시키고, EDCI 323 mg(1.38 mmol)와 HOBt 227 mg(1.68 mmol)을 첨가한 뒤 TEA 0.6 ml(4.21 mmol)을 가한다. 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-(3-(t-부톡시카보닐)아미도)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 466 mg(수율: 95%)을 얻었다.

[0524] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.11 (brs, 1H), 5.12 (brs, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.05-1.74 (m, 10H), 1.63 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)

[0525] <제조예 23> 4-(3-아미도-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염의 제조

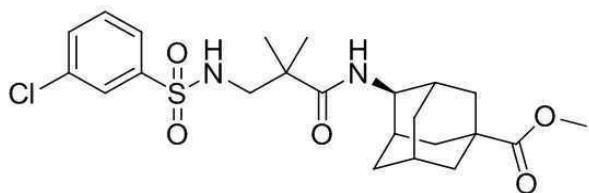


[0526]

[0527] 상기 제조예 22의 방법으로 제조된 4-(3-(*t*-부톡시카보닐)아미도)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 466 mg(1.33 mmol)을 에틸아세테이트 6 ml에 용해시키고 4M HCl 1,4-다이옥세인 용액 3.32 ml를 가한다. 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 반응용매를 감압증류하여 제거하여 4-(3-아미도-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸에스터 염산염 422 mg (수율: 92%)을 얻었다.

[0528] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (brs, 2H), 5.98 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.04-1.91 (m, 9H), 1.66 (s, 4H), 1.39 (s, 6H)

[0529] <제조예 24> 4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

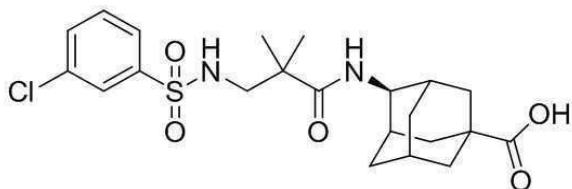


[0530]

[0531] 상기 제조예 23에서 제조된 4-(3-아미도-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 염산염 80 mg(0.23 mmol)을 메틸렌클로라이드 1 ml에 용해시킨 뒤 TEA 0.1 ml를 가한 뒤 상온에서 5 분 동안 교반하였다. 반응물에 3-클로로설포닐클로라이드 59 mg(0.28 mmol)을 가한 뒤 상온에서 16 시간 동안 교반 한 후 감압증류하여 반응용매를 제거하였다. 잔류물을 물 20 ml에 용해시키고 에틸아세테이트 350 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 101 g (수율: 91%)을 얻었다.

[0532] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 8H), 1.85 (s, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.26 (s, 6H)

[0533] <제조예 25> 4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산의 제조



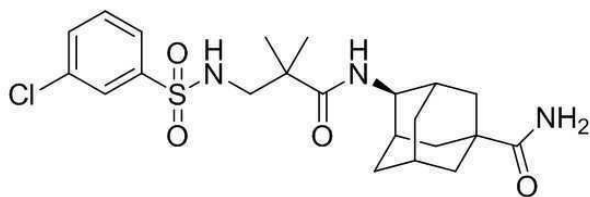
[0534]

[0535] 상기 제조예 24에서 제조된 4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 100 mg(0.21 mmol)을 THF와 에탄올 1:1 혼합액 1.0 ml에 녹이고, 2N NaOH 수용액 1.0 ml를 가하였다. 상온에서 밤새 교반 후 1N HCl 수용액으로 산성화한 후 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 용매를 감압증류하여 4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 98 mg(수율: 99%) 얻었다.

[0536] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.00 (m,

2H), 3.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.00 (s, 7H), 1.93 (s, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.26 (s, 6H)

[0537] <실시예 67> E-4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드의 제조



[0538]

[0539] 상기 제조예 25에서 제조된 4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 98 mg(0.21 mmol)을 메틸렌클로라이드 1.0 ml에 용해시키고 HOBt 44 mg(0.23 mmol), EDCI 31 mg(0.23 mmol)을 가하였다. 상온에서 10 분간 교반한 다음 35 % 암모니아수 1.0 ml을 가한 뒤 혼합물을 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 메틸렌클로라이드로 추출후 소금물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-(3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 아미드 20.7 mg(수율: 21%)을 얻었다.

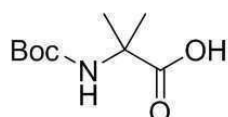
[0540] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.62-2.04 (m, 11H), 1.26 (s, 6H)

[0541] 상기 실시예 67의 합성방법을 이용하여, 실시예 68 내지 실시예 70의 화합물을 제조하였다.

표 3

실시예	화합물 명칭	구조	NMR 데이터
68	E-4-[3-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, DMSO) d 7.79 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 1.91-1.38 (m, 13H), 1.11 (s, 6H)
69	E-4-[3-(벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.84 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 6.16 (brs, 1H), 5.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.69 (brs, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.04-1.80 (m, 9H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.24 (s, 6H)
70	E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-2,2-다이메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.84 (dd, $J = 6.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.86 (m, 4H), 3.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.59-2.05 (m, 11H), 1.23 (s, 6H)

[0543] <제조예 26> 2-(t-부톡시카보닐아미노)-2-메틸프로판노익산의 제조

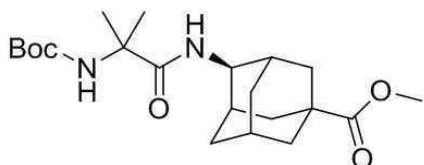


[0544]

[0545] 2-아미노-2-메틸프로파노익산 200 mg(1.94 mmol)을 1.0N NaOH 용액 8.0 ml와 1,4-다이옥세인 8.0 ml에 용해시키고 Boc_2O 846 mg(3.88 mmol)을 가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 다음 1,4-다이옥세인을 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 1N HCl로 pH 3으로 산성화하고 에틸아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하여 2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-메틸프로파노익산 315 mg (수율: 80%)을 얻었다.

[0546] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (brs, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)

[0547] <제조예 27> 4-(2-((t-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

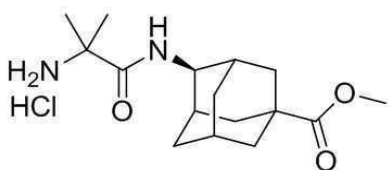


[0548]

[0549] 상기 제조예 26에서 제조된 2-[(t-부톡시카보닐)아미노]-2-메틸프로파노익산 380 mg(1.87 mmol)과, 상기 제조예 7에서 제조된 4-아미노-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 505 mg(2.06 mmol)을 메틸렌클로라이드 10.0 ml에 용해시키고, EDCI 430 mg(2.24 mmol)와 HOBt 303 mg(2.24 mmol)을 첨가한 뒤 TEA 0.8 ml(5.61 mmol)을 가한다. 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-(2-((t-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 580 mg(수율: 92%)을 얻었다.

[0550] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (s, 1H), 4.84 (brs, 1H), 3.98 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.02-1.44 (m, 28H)

[0551] <제조예 28> 4-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸에스터 염산염의 제조

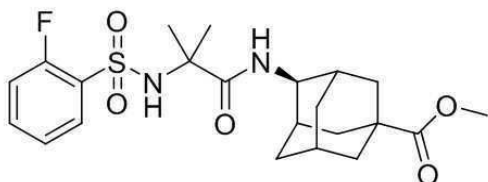


[0552]

[0553] 상기 제조예 27의 방법으로 제조된 4-(2-((t-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 580 mg(1.72 mmol)을 에틸아세테이트 6 ml에 용해시키고 4M HCl 1,4-다이옥세인 용액 4.31 ml를 가한다. 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 반응용매를 감압증류하여 제거하여 4-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸에스터 염산염 495 mg (수율: 87%)을 얻었다.

[0554] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (brs, 2H), 6.48 (brs, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.09-1.60 (m, 19H)

[0555] <제조예 29> 4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐)아미노]-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조



[0556]

[0557]

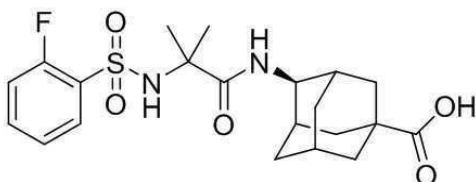
상기 제조예 28에서 제조된 4-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-카복실산 메틸에스터 염산염 100 mg(0.3 mmol)을 메틸렌클로라이드 1 ml에 용해시킨 뒤 TEA 0.13 ml를 가한 뒤 상온에서 5 분 동안 교반하였다. 반응물에 3-클로로설포닐클로라이드 70 mg(0.36 mmol)을 가한 뒤 상온에서 16 시간 동안 교반 한 후 감압증류하에 반응용매를 제거하였다. 잔류물을 물 20 ml에 용해시키고 에틸아세테이트 350 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 107 g (수율: 78%)을 얻었다.

[0558]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (td, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.03 (m, 7H), 1.88 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.39 (s, 6H)

[0559]

<제조예 30> 4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산의 제조



[0560]

[0561]

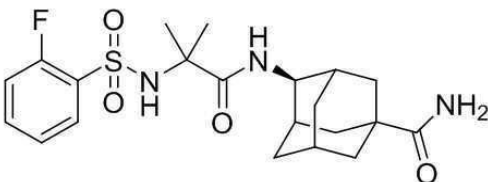
상기 제조예 29에서 제조된 4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 105 mg(0.23 mmol)을 THF와 에탄올 1:1 혼합액 1.0 ml에 녹이고, 2N NaOH 수용액 1.0 ml를 가하였다. 상온에서 밤새 교반 후 1N HCl 수용액으로 산성화한 후 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 용매를 감압 증류하여 4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 100 mg(수율: 99%) 얻었다.

[0562]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (td, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.05 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.88 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.39 (s, 6H)

[0563]

<실시예 71> E-4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드의 제조



[0564]

[0565]

상기 제조예 30에서 제조된 4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 100 mg(0.23 mmol)을 메틸렌클로라이드 7.0 ml에 용해시키고 HOBT 34 mg(0.25 mmol), EDCI 48 mg(0.25 mmol)을 가하였다. 상온에서 10 분간 교반한 다음 35 % 암모니아수 7.0 ml를 가한 뒤 혼합물을 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 메틸렌클로라이드로 추출후 소금물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드 15 mg(수율: 15%)을 얻었다.

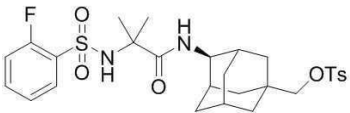
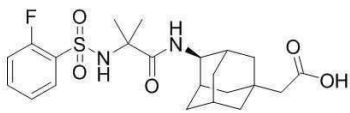
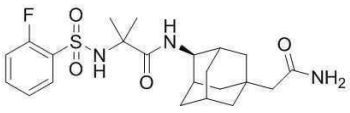
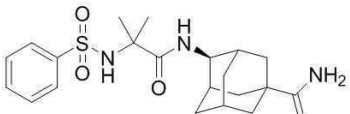
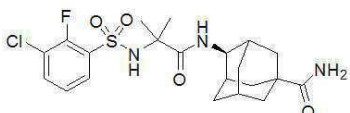
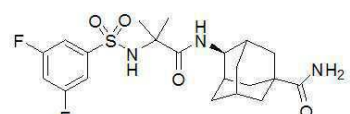
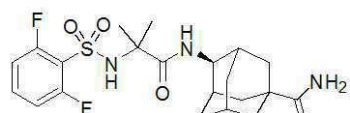
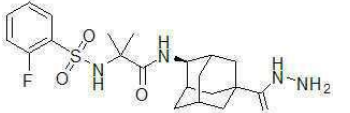
[0566] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (td, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.57 (brs, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.63 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.39 (s, 6H)

[0567] 상기 실시예 71의 합성방법을 이용하여, 실시예 72 내지 실시예 90의 화합물을 제조하였다.

표 4

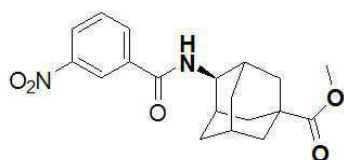
[0568]

실시예	화합물 명칭	구조	NMR 데이터
72	E-4-[2-(2-플루오로- <i>N</i> -메틸-벤젠설폰아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.93 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.31 (td, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (brs, 2H), 4.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.18-1.50 (m, 13H), 1.46 (s, 6H)
73	E-4-[2-(3-클로로-벤젠설폰아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.87 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H), 5.19 (brs, 1H), 3.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 4H), 1.92 (s, 2H), 1.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.44 (s, 6H)
74	E- <i>N</i> -(5-사이아노아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설폰아미노)-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.88 (td, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.16 (s, 4H), 2.09 (m, 5H), 1.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.34 (s, 6H)
75	E-2-(2-플루오로-벤젠설폰아미노)- <i>N</i> -[5-(<i>N</i> '-카바미미도일)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.89 (td, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.30 (td, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 11H), 1.61 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.39 (s, 6H)
76	E-2-(2-플루오로-벤젠설폰아미노)- <i>N</i> -[5-(하이드록시메틸)아다만탄-2-일]-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.61 (m, 8H), 1.39 (s, 6H)
77	E-2-(2-플루오로-벤젠설폰아미노)- <i>N</i> -(5-포밀아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 9.37 (s, 1H), 7.90 (td, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.13-1.61 (m, 13H), 1.39 (s, 6H)

78	E-[4-(2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]메틸-4-메틸벤젠설포네이트		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.88 (td, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.55 (m, 8H), 1.37 (s, 6H)
79	E-2-[4-(2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도)아다만탄-1-일]아세트산		^1H NMR (400 MHz, MeOD) d 7.75 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.11-1.16 (m, 13H), 1.34 (s, 6H)
80	E-N-[5-(2-아미노-2-옥소에틸)아다만탄-2-일]-2-(2-플루오로벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.43 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.89-1.34 (m, 13H), 1.24 (s, 6H)
81	E-4-[2-메틸-2-(벤젠설포닐아미노)프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.89 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.64 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 4H), 1.90 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.40 (s, 6H)
82	E-4-[2-(2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.80-7.77 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 11H), 1.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H), 1.42 (s, 6H)
83	E-4-[2-(3,5-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.45-7.40 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.98 ($J = 8.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 4H), 1.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H)
84	E-4-[2-(2,6-다이플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.58-7.51 (m, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.09-1.86 (m, 8H), 1.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H)
85	E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-N-(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 6.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 11H), 1.49 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

86	E- <i>N</i> -(5-(3-아미노-3-옥스포프로필)아다만탄-2-일)-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.84-7.91 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.63 (brs, 1H), 5.61 (brs, 1H), 3.90 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.17-2.21 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.85 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.46-1.58 (m, 10H), 1.39 (s, 6H)
87	E-2-(2-플루오로-벤젠설포닐아미노)- <i>N</i> -(5-(하이드라진카르보닐)아다만탄-2-일)-2-메틸프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.82-2.09 (m, 11H), 1.44 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H)
88	E-4-[2-(4-클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.26 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 11H), 1.46 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)
89	E-4-[2-(2,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-2-메틸프로판아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		^1H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.50 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 11H), 1.49 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)
90	2-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)- <i>N</i> -사이클로헥틸-2-메틸- <i>N</i> -프로필프로판아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 5H), 0.94 (t, 3H)

[0569] <제조예 31> 4-(3-나이트로-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

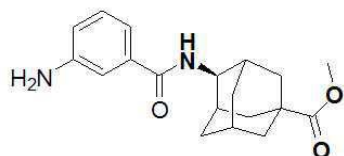


[0570]

[0571] 3-나이트로 벤조익 에시드 33 mg(0.2 mmol)과, 상 4-아미노-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 50 mg(0.2 mmol)을 메틸렌클로라이드 5.0 ml에 용해시키고, EDC 60 mg(0.3 mmol), HOBt 40 mg(0.3 mmol)을 첨가한 뒤 TEA 0.3 ml을 가한다. 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-(3-나이트로-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 70 mg(수율: 97%)을 얻었다.

[0572] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H) 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.27 -4.26 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.12-2.03 (m, 5H), 1.96 (s, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H).

[0573] <제조예 32> 4-(3-아미노-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조

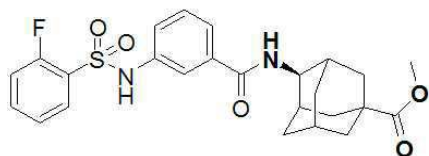


[0574]

[0575] 상기 제조예 31에서 제조된 4-(3-나이트로-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 30 mg(0.08 mmol)을 메탄올 10 ml에 용해시키고, Pd/C 3 mg을 첨가한다. 혼합물을 수소하에 상온에서 12 시간 동안 교반 후 여과하였다. 감압 하에 증발시켜 메탄올을 제거하였다. 화합물을 정제 없이 다음 반응을 진행시켰다.

[0576] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.36-6.35 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.18-1.85 (m, 9H), 1.88-1.85 (m, 2H) 1.69-1.61 (m, 2H).

[0577] <제조예 33> 4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸에스터의 제조

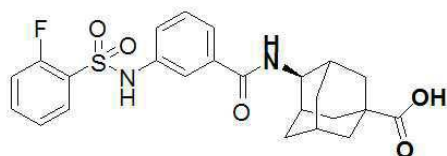


[0578]

[0579] 상기 제조예 32에서 제조된 4-(3-아미노-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 30 mg(0.09 mmol)을 메틸렌클로라이드 5.0 ml에 용해시키고, 피리딘 14 mg(0.18 mmol)을 첨가한 뒤 2-플루오로-벤젠설포닐클로라이드 20 mg(0.11 mmol)를 가한다. 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 30 mg(수율: 70%)을 얻었다.

[0580] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.22 -7.09 (m, 2H) 7.01 (s, 1H), 6.33-6.28 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.14- 1.93 (m 9H), 1.78-1.65 (m, 4H).

[0581] <제조예 34> 4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산의 제조



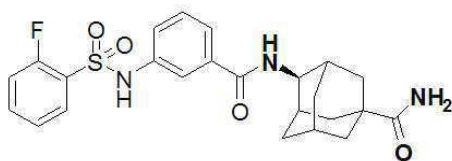
[0582]

[0583] 상기 제조예 33에서 제조된 4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 30 mg(0.06 mmol)을 메탄올 1.0 ml, 물 1.0 ml에 용해시키고, 소듐 하이드록사이드 24 mg(0.6 mmol)을 첨가한다. 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 1N 염산으로 산성화시키고 클로로포름 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 화합물을 정제 없이 다음 반응을 진행시켰다.

[0584] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.80 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 -7.45 (m, 1H) 7.35-7.21 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.20-2.00 (m 9H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.72-1.69 (m,

2H).

[0585] <실시예 91> E-4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드의 제조



[0586]

[0587] 상기 제조예 34에서 제조된 15 mg(0.03 mmol)을 메틸렌클로라이드 5.0 ml에 용해시키고, EDC 9 mg(0.045 mmol), HOBT 6 mg(0.045 mmol)을 첨가한 뒤 암모니아수를 가한다. 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 메틸렌 클로라이드 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[3-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드 6 mg(수율: 43%)을 얻었다.

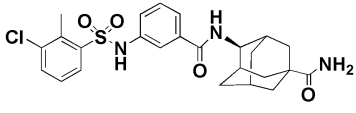
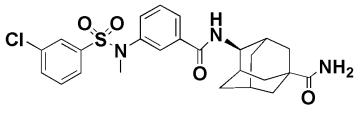
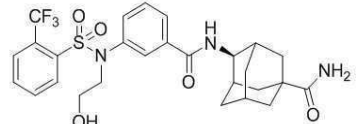
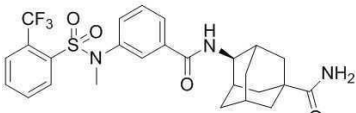
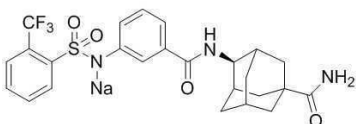
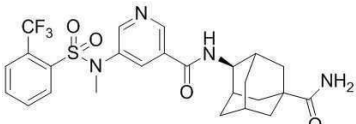
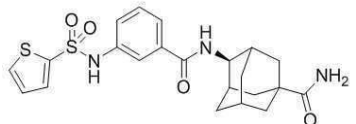
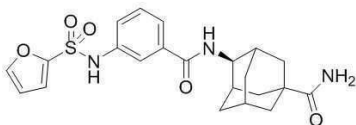
[0588] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H) 7.46-7.32 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.17-1.94 (m, 9H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.69- 1.66 (m, 2H).

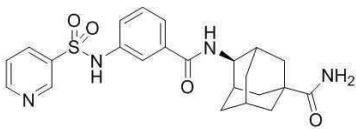
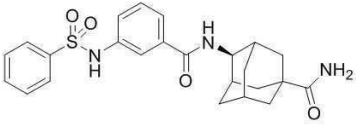
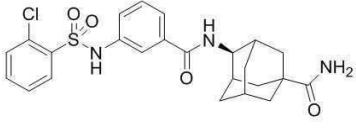
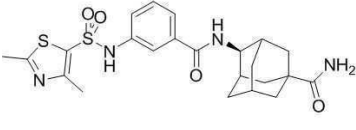
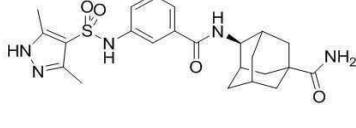
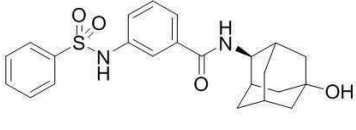
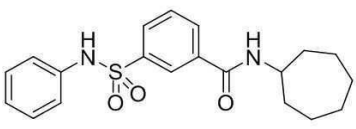
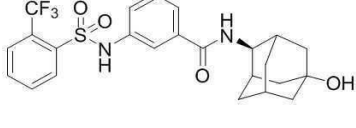
[0589] 상기 실시예 91의 합성방법을 이용하여, 실시예 92 내지 실시예 139의 화합물을 제조하였다.

표 5

[0590]

실시예	화합물 명칭	구조	NMR 데이터
92	E-4-[2-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 11.75 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 3H) 6.37 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.30-1.81 (m, 9H), 1.67-1.63 (m, 4H)
93	E-4-[4-(2-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, MeOD) d 7.92 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.63-7.16 (m, 6H), 6.61 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.29-1.83 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H)
94	E-4-[3-(4-플루오르-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.70 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H) 7.11-7.05 9m, 2H0, 6.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.18 -2.09 (m, 5H), 2.01-1.95 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H)
95	E-4-[3-(3-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.30 (brs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.68 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.19-2.10 (m, 5H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H)

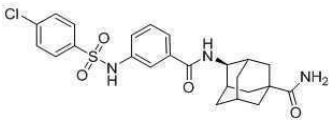
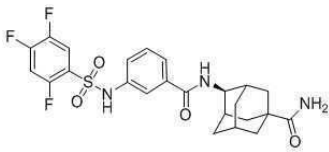
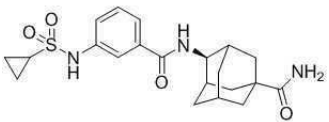
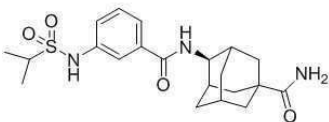
96	E-4-[3-(3-클로로-2-메틸-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.44-7.19 (m, 3H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (brs, 1H), 5.30 (s, 3H), 4.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.72 9s, 3H), 2.16-2.09 (m, 5H), 1.99-1.94 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H)
97	E-4-{3-[(3-클로로-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.69 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.44-7.28 (m, 3H), 6.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (brs, 1H), 5.26 (brs, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.10-1.95 (m, 7H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)
98	E-4-[3- <i>N</i> -(2-하이드록시에틸)-2-(트리플루오로메틸-벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.89 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 3H), 6.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.10-1.94 (m, 7H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H)
99	E-4-{3-[(2-트리플루오르메틸-벤젠설포닐)-메틸아미노]-벤즈아미도}-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.67-7.42 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (brs, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.19-2.18 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 5H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H)
100	E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐](2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00-6.72 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 1.98-1.74 (m, 1H) 1.42-1.39 (m, 2)
101	E- <i>N</i> -(5-카바모일아다만탄-2-일)-5-[(<i>N</i> -메틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)니코틴아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.81-7.71 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.68-1.60 (s, 2H)
102	E-4-[3-(싸이오펜-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.59 (brs, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.53-7.29 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 7H), 1.44-1.41 (m, 2H)
103	E-4-[3-(퓨란-2-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.22 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.37-4.36 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 5H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)

104	E-4-[3-(피리딘-3-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.89-8.87 (m, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.90-1.67 (m, 7H), 1.43-1.40 (m, 2H)
105	E-4-(3-(벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.47 (brs, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.46 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 1.91-1.89 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 7H), 1.43-1.40 (m, 2H)
106	E-4-[3-[(2-클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.90 (brs, 1H), 8.04-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.00-1.95 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 5H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 2H)
107	E-4-[3-[(2,4-디메틸-티아졸-5-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.70 (brs, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 7H), 1.48-1.40 (m, 2H)
108	E-4-[3-(3,5-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 12.98 (brs, 1H), 10.33 (brs, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 7H), 1.43-1.41 (m, 2H)
109	E- <i>N</i> -(5-하이드록시-아다만탄-2-일)-3-벤젠설포닐아미노-벤즈아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.17-2.14 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.53-1.50 (m, 2H)
110	E- <i>N</i> -사이클로헥틸-3-페닐설파모일-벤즈아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 6.97(s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.67-1.40(m, 10H)
111	E- <i>N</i> -(5-하이드록시-아다만탄-2-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.52 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, m, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 6H), 1.61-1.60 (m, 2H)

112	E-4-(3-(<i>N</i> -페닐설포 모일벤즈아미노)-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.40 (brs, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 3.97-3.96 (m, 4H), 2.09-2.05 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 17H), 1.45-1.42 (m, 2H)
113	E-소듐[3-((5-카바모일아다만탄-2-일)카바모일)페닐]-2-플루오로-3-클로로-벤젠설포닐아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 7.69-7.65 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.03 (brs, 1H), 6.97-6.92 (m, 3H), 6.73 (brs, 1H), 3.90 (brs, 1H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.99-1.73 (m, 7H), 1.43-1.40 (m, 2H)
114	E-4-[3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 11.07 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.85-1.80 (m, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H)
115	E-4-[3-[(2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.86 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (d, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.91-1.76 (m, 7H), 1.42 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H)
116	E-4-[3-(2-클로로-4-브로모-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.91 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 3H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.42(d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H)
117	E-4-[3-(2,4,6-트리클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 11.09 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 5H), 1.87 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H)
118	E-4-[3-(3-클로로-5-플루오로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.60-10.53 (m, 1H), 7.981-7.949 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 2.00 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 4H), 1.91-1.76 (m, 7H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H)
119	E-4-[3-(3,5-다이클로로-벤젠설포닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 7.89 (s, 2H), 7.70(s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.06 (d, <i>J</i> = 27.6 Hz, 7H), 1.91 (s 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 3H)

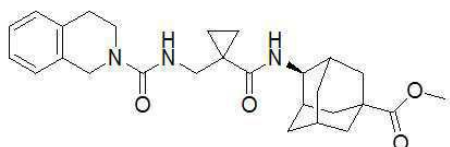
120	E-4-[3-(3-플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.74 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.98-1.78 (m, 8H), 1.47 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H)
121	E-4-[3-(2,4-다이플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.00 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.14 (t, 6H), 2.03 (t, 6H), 1.85 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H)
122	E-4-[3-(2,5-다이플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.96 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.92-1.79 (m, 8H), 1.47 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H)
123	E-4-[3-(2,6-다이플루오로-벤젠설폰닐아미노)-벤즈아미도]-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 11.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.94-1.79 (m, 7H), 1.47 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H)
124	E- <i>N</i> -사이클로헥틸- <i>N</i> -프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)벤즈아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.05 (t, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.24 (t, 1H), 2.98 (s, 1H), 1.86-1.60 (m, 10H), 1.40 (s, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.02-0.69 (m, 3H), 0.59 (s, 1H)
125	E-4-[2-플루오로-3-(2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.03 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (td, <i>J</i> ₁ = 1.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.57 (brs, 1H), 5.21 (brs, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.22-1.64 (m, 13H)
126	E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-벤젠설폰닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 9.04 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.36-2.15 (m, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.98 (t, 4H), 1.87-1.79 (m, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H)
127	E-4-[3-(3-클로로벤젠설폰닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93-7.56 (m, 6H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.92-1.69 (m, 8H), 1.44 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H)
128	E-4-[4-클로로-3-(3,5-다이클로로벤젠설폰닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.38-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.33-1.42 (m, 11H)

129	E-4-[2-클로로-5-(3,5-다이클로로벤질설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.67-7.63 (m, 3H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.21-1.60 (m, 14H)
130	E-4-[3-(3,5-다이클로로벤질설포닐아미노)-4-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.75-3.61 (m, 1H), 2.37-1.56 (m, 15H)
131	E-4-[5-(3,5-다이클로로벤질설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.90 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.32 (t, 4H), 2.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.01-1.95 (t, 4H), 1.86 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H)
132	E-4-[2-플루오로-3-(3-클로로벤질설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.84 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.66 (brs, 1H), 5.50 (brs, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.94 (m, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H)
133	E-4-[2-클로로-5-(3-클로로-4-메톡시벤질설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.92 (brs, 1H), 5.73 (brs, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.17 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.97 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.84 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H)
134	E-4-[4-클로로-3-(3-클로로-4-메톡시벤질설포닐아미노)벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.94 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.66 (td, <i>J</i> = 2.4, 4.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 33.2 Hz, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.22-1.69 (m, 13H)
135	E-4-[5-(3-클로로-4-메톡시벤질설포닐아미노)-2-플루오로벤즈아미도]아다만탄-1-카복실산아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.47 (brs, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.71 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.17 (m, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.82 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H)

136	E-4-(3-(4-클로로-벤젠설포닐아미노-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 11H), 1.42 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H)
137	E-4-(3-(2,4,5-트리플루오로-벤젠설포닐아미노-벤즈아미도)-아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.84-7.98 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.75 (brs, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 1.84-2.02 (m, 9H), 1.76 (s, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H)
138	E-4-(3-(사이클로프로판설포닐아미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (brs, 1H), 5.51 (brs, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 4H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.16-1.20 (m, 2H), 0.93-0.99 (m, 2H)
139	E-4-(3-(1-메틸에틸설포닐아미도)벤즈아미도)아다만탄-1-카복실산 아마이드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (brs, 1H), 5.73 (brs, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 2.19 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 4H), 1.92-2.04 (m, 5H), 1.86 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)

[0591]

<제조예 35> 4-[(1-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카보닐]-아미노)-메틸-사이클로프로판카보닐]-아미노]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터의 제조



[0592]

[0593]

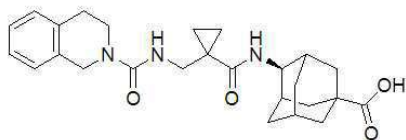
4-[(1-아미노메틸-사이클로프로판카보닐)-아미노]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 30 mg(0.1 mmol)을 클로로포름 1.0 ml에 용해시키고, 카보다이미드 16 mg(0.1 mmol), TEA를 첨가한 뒤 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 14 mg(0.1 mmol)를 가한다. 혼합물을 환류하에 12 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 클로로포름을 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 에틸 아세테이트 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4-[(1-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카보닐]-아미노)-메틸-사이클로프로판카보닐]-아미노]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 30 mg(수율: 65%)을 얻었다.

[0594]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 4H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00-3.82 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 4H), 2.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.19-1.74 (m, 11H), 1.48-1.42 (m, 2H), 0.90-0.87 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).

[0595]

<제조예 36> 4-[(1-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카보닐]-아미노)-메틸-사이클로프로판카보닐]-아미노]-아다만탄-1-카복실산의 제조



[0596]

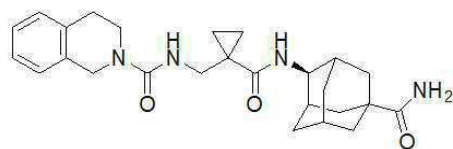
[0597]

상기 제조예 35에서 제조된 4-[(1-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카보닐]-아미노)-메틸-사이클로프로판 카보닐]-아미노]-아다만탄-1-카복실산 메틸 에스터 25 mg(0.05 mmol)을 메탄올 1.0 ml, 물 1.0 ml에 용해시키고, 소듐하이드록사이드 20 mg(0.5 mmol)을 첨가한 다. 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 1N 염산으로 산성화시키고 클로로포름 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 화합물을 정제 없이 다음 반응을 진행시켰다.

[0598]

[0599]

<실시예 140> E-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실산-1-[(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필메틸]-아미드]의 제조



[0600]

[0601]

상기 제조예 36에서 제조된 4-[(1-[3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카보닐]-아미노)-메틸-사이클로프로판 카보닐]-아미노]-아다만탄-1-카복실산 15 mg(0.03 mmol)을 메틸렌클로라이드 5.0 ml에 용해시키고, EDC 11 mg(0.06 mmol), HOBt 8 mg(0.06 mmol)을 첨가한 뒤 암모니아수를 가한다. 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반 후 감압 하에 증발시켜 메틸렌클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml에 용해시키고 메틸렌 클로라이드 320 ml로 추출하였다. 이후 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 [3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실산-1-[(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)사이클로프로필메틸]-아미드 7 mg(수율: 50%)을 얻었다.

[0602]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 4H), 5.63 (brs, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.05-1.86 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).

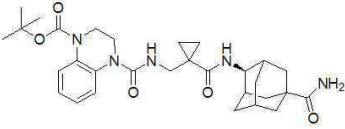
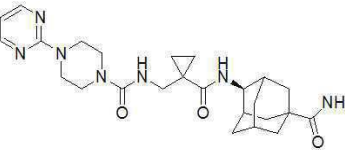
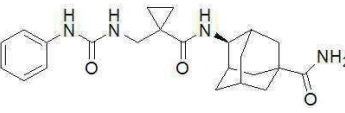
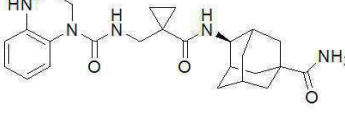
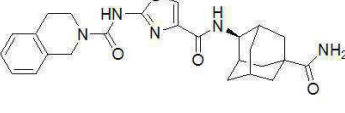
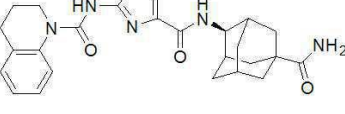
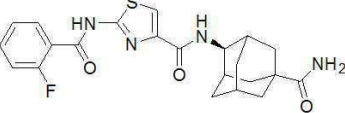
[0603]

상기 실시예 140의 합성방법을 이용하여, 실시예 141 내지 실시예 149 화합물을 제조하였다.

표 6

[0604]

실시예	화합물 명칭	구조	NMR 데이터
141	E-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 1H), 5.64 (brs, 1H), 5.53-5.50 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.11-1.89 (m, 11H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H)
142	E-피페리딘-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.66 (brs, 1H), 5.46 (brs, 1H), 4.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.08-1.76 (m, 11H), 1.59-1.50 (m, 8H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.65-0.63 (m, 2H)

143	E-4-([1-(5-카바모일-아다만탄-2일카바모일)-사이클로프로필메틸]-카바모일)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산t-부틸에스터		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 5.59 (brs, 1H), 5.51 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.28 (brs, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 4H), 3.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.19-1.90 (m, 11H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.27-1.25 9m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H)
144	E-4-피리미딘-2일-피페라진-1-카복실산[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.93 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50-3.48 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H)
145	E-4-([1-(3-페닐-유레이도)메틸]-사이클로프로판카보닐)아미노)-아다만탄-1-카복실산 아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.63-7.62 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.75-5.70 (brs, 2H), 5.42 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.07-1.85 (m, 11H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 0.66 (brs, 2H)
146	E-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1-카복실릭 에시드[1-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-사이클로프로필메틸]-아미드		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (brs, 1H), 7.41-7.24 (m, 3H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.18-1.84 (m, 9H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.20 (brs, 2H), 0.91 (brs, 2H)
147	E-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실릭 에시드[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.80-7.60 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 6H), 5.70 (brs, 1H), 5.60 (brs, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.10-1.80 (m, 9H), 1.65-1.55 (m, 2H)
148	E-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산[4-(5-카바모일-아다만탄-2-일카바모일)-티아졸-2-일]-아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.49-7.44 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05-1.80 9m, 13H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.54-1.51 9m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H)
149	E-2-(2-플루오로-벤즈아미도)-티아졸-4-카복실릭 에시드(5-카바모일-아다만탄-2-일)아미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.08-8.04 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.42 (brs, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 9H), 1.80-1.60 (m, 4H)

[0605] <실험예 1> 11β-HSD1 저해 효과시험

[0606] 본 발명의 실시예에서 제조한 화합물들의 11β-HSD1에 대한 저해 활성을 알아보기 위하여 다음과 같이 실험을 수행하였다.

[0607] 구체적으로, DMSO에 녹인 다양한 농도의 실시예 화합물들을 pH 6.0 트리스 20 mM EDTA 5 mM 완충액으로 희석한 후, 기질 코르티손(C2755, Sigma) 160 nM과 조효소 NADPH(N1630, Sigma) 200 μM을 첨가하였다. 인간 간으로부터 분리된 마이크로솜 분획(M0317, Sigma)으로서 11β-HSD1을 첨가함으로써 총 10 μl 부피의 반응 혼합물을 만들고 384 웰 미량 역가 플레이트에서 11β-HSD1 효소 어세이를 실시하였다. 37 °C에서 2시간 동안 반응 후, 코티졸 어세이 키트(62C02PEB, Cis bio)를 이용하여 유로퓸 크립테이트(europium cryptate)-라벨 항-코티졸 항

체 5 μ l 및 XL665-라벨 코티졸 5 μ l를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 추가의 반응 후에, 단일 시간-분해 형광 (homogeneous time-resolved fluorescence, HTRF) 신호를 측정하였다. 각각의 분석에서 수개의 공지된 농도의 코티졸로 산출된 표준 곡선에 의해 코티졸 생성량을 평가하였다. 화합물이 없는 코티졸 생성량을 대조군으로서 제공하고, 각각의 농도에서 시험 화합물에 의한 저해 백분율을 계산하였다. 저해 백분율 대 시험 화합물의 농도를 좌표로 하여 산출된 저해 곡선을 사용하여, 11 β -HSD1 에 대한 실시예 화합물들의 IC₅₀ 값을 획득하였고, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

[0608]

실시예	human IC ₅₀ (nM)	실시예	human IC ₅₀ (nM)
1	14.2	2	26.6
3	6.2	4	-
5	2.7	6	-
7	2.6	8	0.3
9	608.0	10	2.5
11	10.4	12	9.5
13	2.8	14	13.3
15	28.0	16	5.0
17	132.0	18	23.9
19	17.8	20	102.0
21	30.8	22	0.02
23	-	24	156.0
25	9.6	26	1.3
27	-	28	1.3
29	-	30	-
31	1.2	32	1.4
33	1.5	34	28.9
35	-	36	73.0
37	17.1	-	-
38	6.7	39	24.7
40	1.7	41	10.0
42	6.4	43	29.7
44	79.1	45	32.5
46	34.7	47	495.0
48	62.8	49	-
50	0.4	51	-
52	-	53	-
54	-	55	-
56	8.3	57	9.3
58	17.3	59	11.2
60	12.6	61	2.8
62	0.12	63	672.0
64	111.0	65	-
66	-	67	7.1
68	8.9	69	28.6
70	6.2	71	0.6
72	1.2	73	0.83
74	2.6	75	54.6
76	2.4	77	-
78	-	79	-
80	14.8	81	2.1
82	-	83	9.9
84	0.36	85	-
86	-	87	-
88	33.8	89	-
90	-	-	-
91	-	92	148.0
93	-	94	75.7

95	13.1	96	15.4
97	15.6	98	58.6
99	1.9	100	15.3
101	-	102	1.1
103	23.8	104	-
105	42.7	106	4.8
107	60.3	108	51.2
109	-	110	-
111	-	112	-
113	2.7	114	30.7
115	19.1	116	14.5
117	5.0	118	20.4
119	0.9	120	27.2
121	7.8	122	15.1
123	12.8	124	-
125	11.6	126	67.5
127	78.3	128	-
129	41.8	130	-
131	-	132	148.0
133	14.8	134	-
135	-	136	-
137	-	138	62.1
139	-	140	97.8
141	52.5	142	-
143	-	144	-
145	-	146	128.0
147	-	148	-
149	-	-	-

[0609] 상기 표 7에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예에 따른 화합물들은 11 β -HSD1에 대한 활성억제 IC₅₀ 농도값이 0.02 내지 672.0 nM로서 유의적인 억제활성을 나타냄을 확인할 수 있고, 특히 실시예 8, 22, 50, 62, 71, 73, 84 및 119에서 제조한 화합물의 경우 11 β -HSD1에 대한 활성억제 IC₅₀ 농도값이 1.0 nM 미만으로 나타나 매우 뛰어난 억제활성을 나타내었다.

[0610] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 비정상적으로 활성화된 11 β -HSD1에 의하여 유발되는 질환, 예를 들면 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애, 대사 증후군 및 과도한 글루코 코르티코이드 작용에 의해 매개되는 질환 등의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

[0611] <실험예 2> 11 β -HSD1 모델생체내(in vivo)에서의 혈장 포도당 농도 저해 효과 시험

[0612] 본 발명의 실시예에서 제조한 화합물들의 11 β -HSD1에 대한 저해활성이 뛰어난 화합물에 대해 in vivo에서 농도 별 혈장 포도당 농도 저하 효과를 시험하였다.

[0613] <2-1> 모델생체내(in vivo)에서의 시험방법

[0614] KK마우스에 Ay 유전자를 삽입하여 생산된 심한 비만과 고혈당 증상을 보이는 수컷 KKAy 마우스(9주령, 대한바이오텍)에 실시예 3, 22, 71, 84, 113 및 119 화합물 각각을 50 mg/kg, 100 mg/kg 농도로 경구투여한 후 4시간 절식 혈장 포도당 농도와 인슐린 농도를 확인하였으며, 실험은 3주간 진행하였다.

[0615] <2-2> 혈장 포도당 농도 저하 효과 측정

[0616] KKAy 마우스에 실시예 3, 22, 71, 113 화합물을 100 mg/kg 농도로 3주간 경구투여한 후 절식 혈당을 측정한 결과, 실시예 3 화합물 투여군에서는 약 9%의 혈당강하 효과를 보였으며, 실시예 22 화합물 투여군에서 약 32%,

실시예 71, 113 화합물 투여군에서는 각각 27%, 28%의 혈당강하 효과를 나타내었다.

[0617] 또한, 실시예 84 화합물 50 mg/kg 투여군에서 19% 혈장 포도당 농도 저하 효과를 나타내었으며, 실시예 119 화합물 50 mg/kg 투여군에서 47% 효과를 보였다. 이 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

표 8

	혈장 포도당 농도 저하					
	실시예 3	실시예 22	실시예 71	실시예 84	실시예 113	실시예 119
100 mg/kg	9%	32%	27%		28%	
50 mg/kg				19%		47%

[0619] <2-3> 혈장 인슐린 농도 저하 효과 측정

[0620] KKAY 마우스에 실시예 22, 71, 113 화합물을 100 mg/kg 농도로 3주간 경구투여한 후 혈장 인슐린을 측정할 결과, 실시예 22 화합물 투여군에서 약 53%, 실시예 71, 113 화합물 투여군에서는 각각 40%, 60%의 인슐린 농도 저하 효과를 나타내었다.

[0621] 또한, 실시예 84 화합물 50 mg/kg 투여군에서 43% 인슐린 농도 저하 효과를 나타내었으며, 실시예 119 화합물 50 mg/kg 투여군에서 52% 효과를 보였다. 이 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

표 9

	혈장 인슐린 농도 저하				
	실시예 22	실시예 71	실시예 84	실시예 113	실시예 119
100 mg/kg	53%	40%		60%	
50 mg/kg			43%		52%

[0623] 상기 표 8 및 9에 나타난 바와 같이, 실시예 3, 22, 71, 84, 113 및 119 화합물 모두 100 mg/kg 또는 50 mg/kg 농도로 KKAY 마우스에 투여할 경우 유의성 있는 혈장 포도당 농도 저하 효과와 혈장 인슐린 농도 저하 효과를 보였다. 따라서, 당뇨 치료 효능이 매우 우수함을 알 수 있다.

[0624] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 비정상적으로 활성화된 11 β -HSD1에 의하여 유발되는 질환, 예를 들면 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애, 대사 증후군 및 과도한 글루코 코르티코이드 작용에 의해 매개되는 질환 등의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

[0625] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0626] <제제예 1> 산제의 제조

[0627] 화학식 1의 화합물 2 g

[0628] 유당 1 g

[0629] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0630] <제제예 2> 정제의 제조

[0631] 화학식 1의 화합물 100 mg

[0632] 옥수수전분 100 mg

[0633]	유당	100 mg
[0634]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0635]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.	
[0636]	<제제예 3> 캡슐제의 제조	
[0637]	화학식 1의 화합물	100 mg
[0638]	옥수수전분	100 mg
[0639]	유당	100 mg
[0640]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0641]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0642]	<제제예 4> 주사제의 제조	
[0643]	화학식 1의 화합물	100 mg
[0644]	만니톨	180 mg
[0645]	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	26 mg
[0646]	증류수	2974 mg
[0647]	통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.	