(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0042188
(43) 공개일자 2025년03월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 235/22 (2006.01) *C07C 311/13* (2006.01)
C07C 311/24 (2006.01) *C07D 213/30* (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) *C07D 213/66* (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) *C07D 231/56* (2006.01)
C07D 237/14 (2006.01) *C07D 237/16* (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 235/22 (2013.01)
C07C 311/13 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007932(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년05월05일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7009107
원출원일자(국제) 2017년05월05일
심사청구일자 2023년04월14일
(85) 번역문제출일자 2025년03월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/031360
(87) 국제공개번호 WO 2017/193034
국제공개일자 2017년11월09일
(30) 우선권주장
62/332,278 2016년05월05일 미국(US)

(71) 출원인
칼리코 라이프 사이언시스 엘엘씨
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 베테랑 블러버드 1170
애브비 인코포레이티드
미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 워키건 로드 1
(72) 발명자
시드라우스키, 카멜라
미국 95070 캘리포니아주 새러토가 월넛 애비뉴 20434
플뤼쉬체브, 마리나
미국 60201 일리노이주 에번스턴 유닛 108 리지 애비뉴 1834
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **통합 스트레스 경로의 조정제**

(57) 요 약

본 명세서에서는 통합된 스트레스 반응(ISR)을 조절하고 관련된 질환; 장애 및 병태를 치료하는데 유용한 화합물, 조성물 및 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
C07C 311/24 (2013.01)
C07D 213/30 (2013.01)
C07D 213/64 (2013.01)
C07D 213/66 (2022.08)
C07D 213/73 (2013.01)
C07D 231/56 (2013.01)
C07D 237/14 (2013.01)
C07D 237/16 (2013.01)
C07D 241/18 (2013.01)
(72) 발명자
프로스트, 제니퍼, 엠.
미국 60031 일리노이주 구미 요크타운 레인 635
블랙, 로렌스, 에이.
미국 60061 일리노이주 버넌 힐스 그린 미도우 애비뉴 993
쉬, 시앙동
미국 60061 일리노이주 버넌 힐스 그린 미도우 애비뉴 993
스와이스, 람지, 파라스
미국 60044 일리노이주 레이크 블러프 플레이스터 애비뉴 1012
시, 레이
미국 60061 일리노이주 버넌 힐스 트레비노 테라스 1908
장, 칭웨이
미국 60048 일리노이주 리버티빌 에스 팔콘 드라이브 1820
통, 윤송
미국 60048 일리노이주 리버티빌 브랙스턴 로드 1408
허친스, 찰스, 더블유.
미국 60048 일리노이주 그린 오크스 프레리 리지 로드 31005
정, 승원
미국 60048 일리노이주 리버티빌 버지니아 애비뉴 1512
다트, 마이클, 제이.
미국 60035 일리노이주 하이랜드 파크 예일 레인 844

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간을 치료하기 위한 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2016년 5월 5일자로 출원된 미국 특허 제62/332,278호에 대한 우선권을 주장하며, 이 기초 출원은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 후생동물에서, 다양한 스트레스 신호는 공통 효과기인 세린 51에서의 단일 인산화 사건에서 번역 개시 인자 eIF2α를 수렴시킨다. 이 단계는 포유류 세포에서 4개의 eIF2α 키나제, 즉, 소포체(endoplasmic reticulum: ER)에서 언폴딩된(unfolded) 단의 축적에 반응하는 PERK, 아미노산 기아(starvation) 및 UV광에 반응하는 GCN2, 바이러스 감염 및 대사성 스트레스에 반응하는 PKR 및 헴(heme) 결핍에 반응하는 HRI에 의해 수행된다. 신호전달 경로의 이러한 수집은 동일한 분자 사건에 수렴하므로 "통합된 스트레스 반응"(integrated stress response: ISR)이라고 지칭되어 왔다. eIF2α 인산화는 세포가 다양한 스트레스에 대처할 수 있게 하는 결과로 번역의 감쇠를 초래한다(Wek, R.C. et al, *Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1): 7-11).

[0004] eIF2(α, β 및 γ의 3개의 소단위로 구성됨)는 GTP 및 개시제 Met-tRNA와 결합하여, 3성분 복합체(eIF2-GTP-Met-tRNA$_i$)를 형성하고, 이것은 이어서 mRNA의 5'UTR을 스캐닝하는 40S 리보솜 소단위와 연관되어, 개시 AUG 코돈을 선택한다. eIF2는, 그의 α-소단위의 인산화 시, GEF-교환 인자(GEF), eIF2B(Hinnebusch, A.G. 및 Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10))의 경쟁력있는 저해제가 된다. eIF2B에 인산화된 eIF2의 단단하고 비생산적인 결합은 GTP와의 eIF2 복합체의 로딩을 방지하므로, 3성분 복합체 형성을 차단하고 번역 개시를 감소시킨다(Krishnamoorthy, T. et al, *Mol Cell Biol* (2001) 21(15): 5018-5030). eIF2B는 eIF2보다 덜 풍부하기 때문에, 총 eIF2의 단지 작은 분획의 인산화가 세포에서의 eIF2B 활성에 극적인 영향을 미친다.

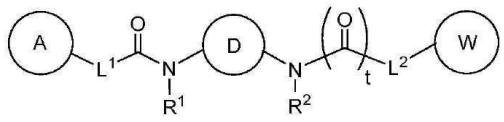
[0005] eIF2B는 eIF2B1내지 eIF2B5의 5개 소단위로 구성된 복잡한 분자 기계이다. eIF2B5는 GDP/GTP 교환 반응을 촉매하고, 부분적으로 상동성 소단위 eIF2B3과 함께 "촉매 코어"를 구성한다(Williams, D.D. et al, *J Biol Chem* (2001) 276: 24697-24703). 3개의 나머지 소단위(eIF2B1, eIF2B2 및 eIF2B4)는 또한 서로 고도로 상동성이고 eIF2B의 기질인 eIF2에 대한 결합 부위를 제공하는 "조절 서브-복합체"를 형성한다(Dev, K. et al, *Mol Cell Biol* (2010) 30: 5218-5233). eIF2에서 GTP의 GDP와의 교환은 그의 전용 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(guanine nucleotide exchange factor: GEF) eIF2B에 의해 촉매된다. eIF2B는 세포 내에 십량체($B1_2$ $B2_2$ $B3_2$ $B4_2$ $B5_2$) 또는 2개의 오량체의 이량체로서 존재한다(Gordiyenko, Y. et al, *Nat Commun* (2014) 5: 3902; Wortham, N.C. et al, *FASEB J* (2014) 28: 2225-2237). ISRIB와 같은 분자는 eIF2B 이량체 형태와 상호 작용하고 이를 안정화시킴으로써, 내인성 GEF 활성도를 증대시키고 세포를 eIF2α의 인산화의 세포 효과에 덜 민감하게 만든다(Sidrauski, C. et al, *eLife* (2015) e07314; Sekine, Y. et al, *Science* (2015) 348: 1027-1030). 이와 같이, eIF2B 활성도를 조절할 수 있는 소분자 치료제는 UPR 및 전체 ISR의 PERK 분지를 감쇠시키는 잠재성을 가질 수 있고, 따라서 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 암, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사 질환과 같은 다양한 질환의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 eIF2B의 조절(예컨대, eIF2B의 활성화) 및 ISR 신호전달 경로의 감소를 위한 화합물, 조성물 및 방법을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 eIF2B 조절제(예컨대, eIF2B 활성제)

를 특징으로 한다. 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 질환 또는 장애, 예컨대, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 암, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 ISR 경로(예컨대, eIF2 경로)에서 eIF2B 또는 성분의 손상된 기능과 연관된 질환 또는 장애의 치료를 위하여 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 사용하는 방법을 특징으로 한다.

[0007] 일 양상에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 특징으로 한다:

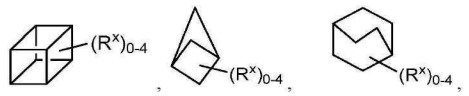


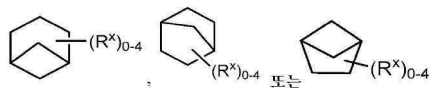
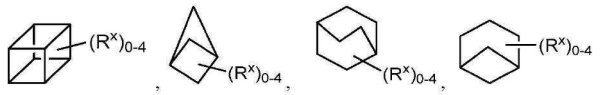
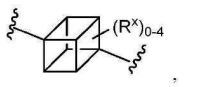
[0008] 화학식 (I)

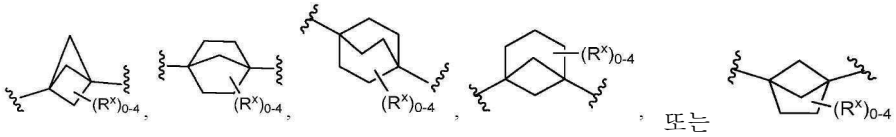
[0009] 식 중, D는 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐이되, 여기서 각각의 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 2-7-원(membered) 헤테로알킬렌, O 또는 NR^C이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환되며; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 실록시-C_1-C_6 알킬이고; A 및 W는 각각 독립적으로 아릴 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$ 및 G^2로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$ 및 G^1로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는 이들이 부착되는 원자들과 함께 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며; 각각의 G^1 및 G^2는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, 또는 $-C(O)OR^D$이고; R^B 및 R^C의 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^B 및 R^C 는 이들이 부착되는 원자와 함께 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1 내지 5개의 R^G로 선택적으로 치환되며; 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^H로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; m은 1, 3, 또는 5이며;

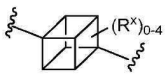
그리고 t는 0 또는 1이다.

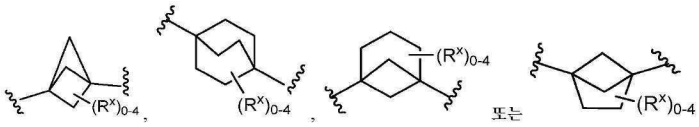
[0010] 몇몇 실시형태에 있어서, D는 브리지된 단환식 사이클로알킬 또는 큐바닐이되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 브리지된 4-6 원 단환식 사이클로알킬 또는 큐바닐, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 큐베인(cubane), 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 또는 바이사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 큐베인, 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 또는 바이사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는

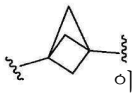
[0011] 

[0012]  로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는  로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 

[0013] 

[0014] 로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 

[0015]  로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 1개의 R^X로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, NR^BR^C 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, $C(O)OH$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C(예컨대, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$ 또는 $OC(O)R^D$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴(예컨대, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴)이다.

[0016] 몇몇 실시형태에 있어서, D는 0개의 R^X로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는  이다.

[0017] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌, O 또는 NR^C이되, 여기서 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은

독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 한쪽은 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, L^1 및 L^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, 각각의 C_1-C_6 알킬렌 및 C_2-C_6 알켄일렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일렌이다.

[0018] 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C, 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2\ CH_2CH_3$, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C(예컨대, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)R^D$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴(예컨대, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴)이다.

[0019] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 독립적으로 CH_2O-* 및 CH=CH-*로부터 선택되고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, -NHC(O)OCH_2-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되며, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0020] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

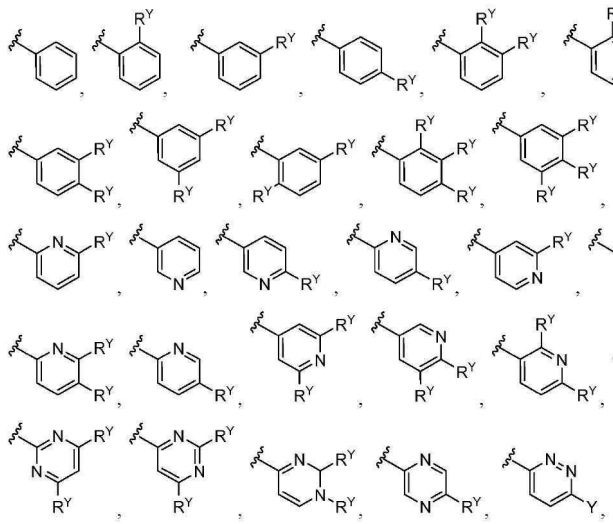
[0021] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는

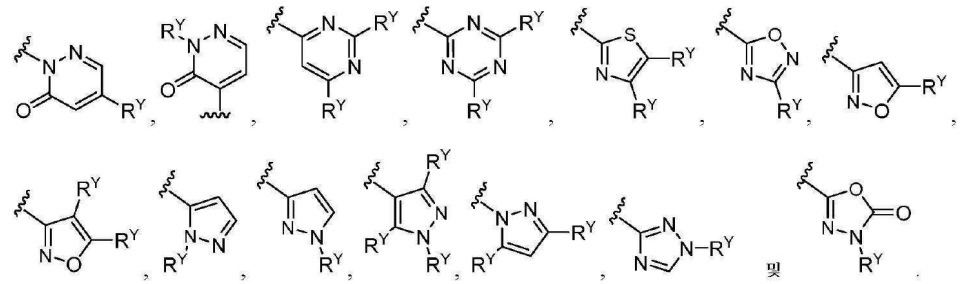
질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0022] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 독립적으로 페닐 또는 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 페닐이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 헤테로아릴(예컨대, 단환식 헤테로아릴 또는 이환식 헤테로아릴)이다.

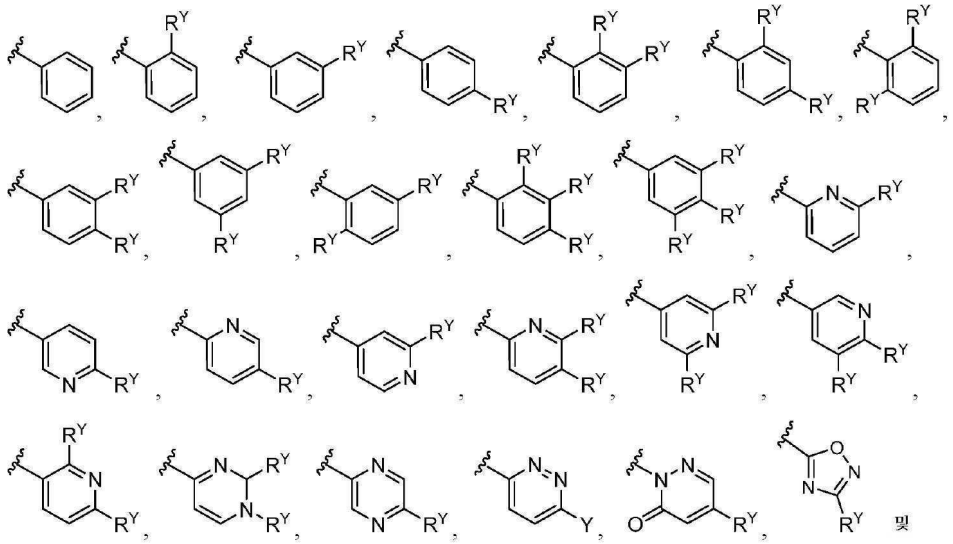
[0023] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 단환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 10-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 또는 5-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 질소-함유 헤테로아릴, 산소-함유 헤테로아릴, 또는 황-함유 헤테로아릴이다.

[0024] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

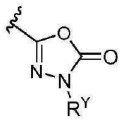
[0025] 

[0026] 

[0027] 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

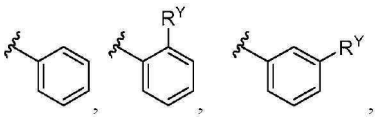


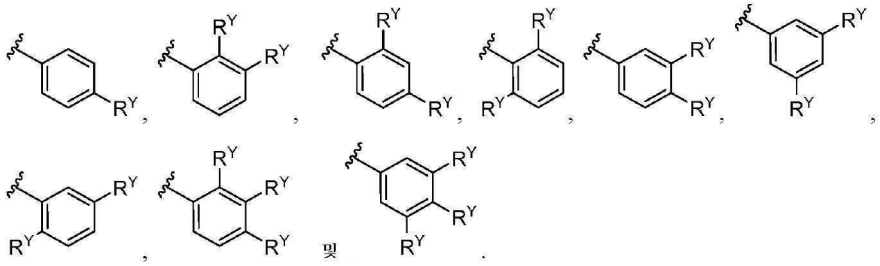
[0028] 및

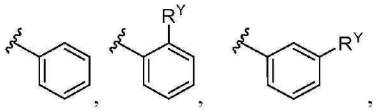


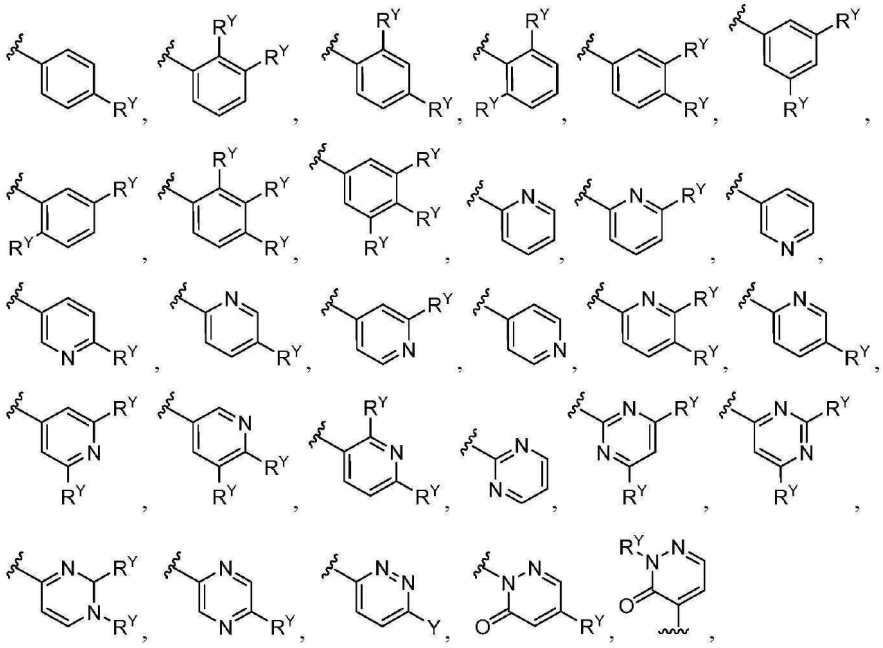
[0029] . 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 그리고 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

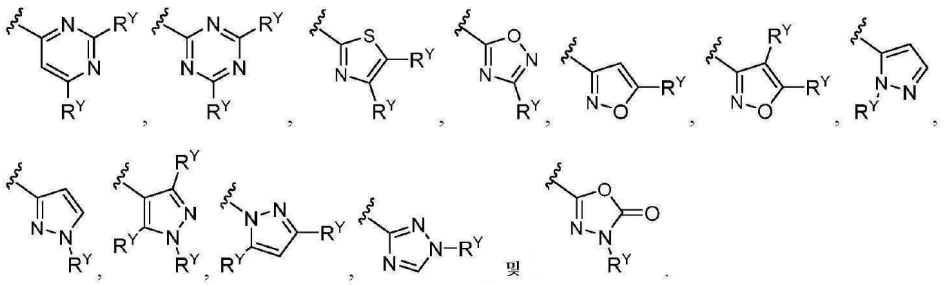
[0030] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다:





[0031] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다: 

[0032] 

[0033] 

[0034] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 그리고 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다.

[0035] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

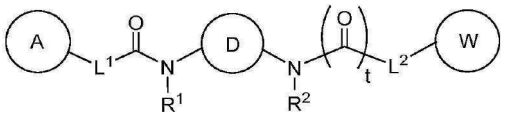
[0036] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0037] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어

서, 2개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자들과 함께 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0038] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 피페리딘일, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3) 또는 할로(예컨대, 클로로)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3)이다.

[0039] 일 양상에 있어서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 특징으로 한다:

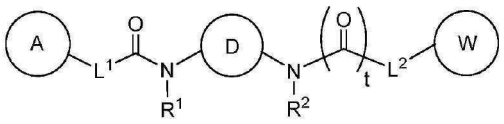


[0040] 화학식 (I-a)

[0041] 식 중, D는 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐이되, 여기서 각각의 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환되며; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 실록시-C_1-C_6 알킬이고; A 및 W는 각각 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되며; 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, 및 $-S(O)_2R^D$; 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$ 및 G^1로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는 이들이 부착되는 원자들과 함께 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 각각의 G^1은 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, 또는 $-C(O)OR^D$이고; R^B 및 R^C의 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를

형성하고; 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1 내지 5개의 R^G로 선택적으로 치환되며; 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^H로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; m은 1, 3, 또는 5이며; 그리고 t는 0 또는 1이다.

[0042] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

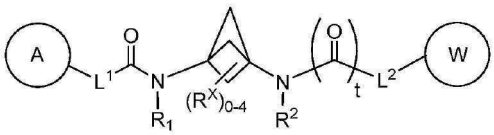


화학식 (I-b)

[0043]

[0044] 식 중, D는 (1,2,3,4,6,7)-큐베인, 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 또는 바이사이클[3.1.1]헵탄이되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*이고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타내며; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, CH_3, CH_2CH_2OH, 또는 $CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고; A 및 W는 각각 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 티아졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되며, 각각의 R^X는 독립적으로 CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, 또는 G^2로부터 선택되고; 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, C(O)OH, $OCHF_2$ 또는 G^1이거나; 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는 이들이 부착되는 원자들과 함께 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하고, 이들의 각각은 1 내지 2개의 R^X로 선택적으로 선택되고; G^1 및 G^2는 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 페닐, 피페리딘일, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴, 또는 피라졸릴이되, 이들의 각각은 1 내지 2개의 R^Z로 선택적으로 선택되며; 각각의 R^D는 1 내지 5개의 R^G로 선택적으로 치환된 CH_2O이고; 각각의 R^G는 독립적으로 1 내지 5개의 R^H로 선택적으로 치환된 피리딜이고; 각각의 R^H는 독립적으로 CF_3이고; 각각의 R^Z는 독립적으로 CH_3이며; 그리고 t는 0 또는 1이다.

[0045] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 화합물은 하기 화학식 (I-c), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



화학식 (I-c)

[0046]

[0047] 식 중, L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0048] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

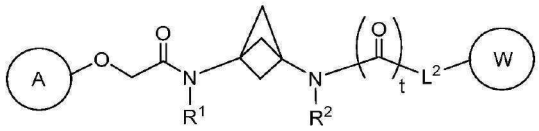


화학식 (I-d)

[0049]

[0050] 식 중, L^1, L^2, A 및 W의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0051] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-e)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

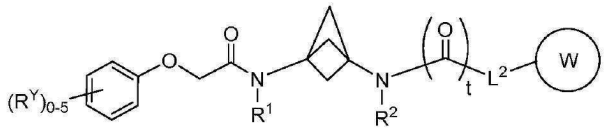


화학식 (I-e)

[0052]

[0053] 식 중, L^2, A, W, R^1, R^2 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0054] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-f)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

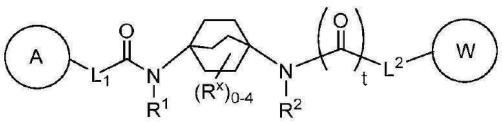


화학식 (I-f)

[0055]

[0056] 식 중, L^2, W, R^Y, R^1, R^2 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0057] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-g)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

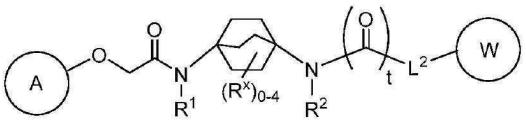


화학식 (I-g)

[0058]

[0059] 식 중, L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0060] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-h)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

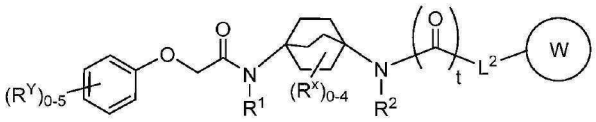


화학식 (I-h)

[0061]

[0062] 식 중, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0063] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-i)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

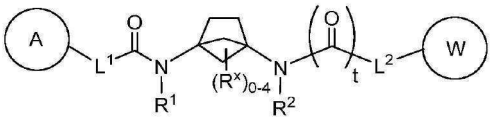


화학식 (I-i)

[0064]

[0065] 식 중, L^2, R^1, R^2, W, R^X, R^Y 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0066] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-j)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

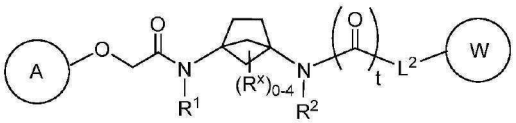


화학식 (I-j)

[0067]

[0068] 식 중, L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0069] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-k)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

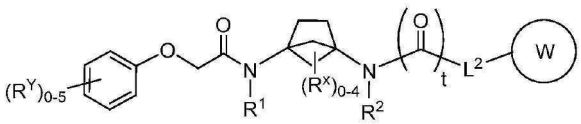


화학식 (I-k)

[0070]

[0071] 식 중, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0072] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-l)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



화학식 (I-l)

[0073]

[0074] 식 중, L^2, R^1, R^2 W, R^X, R^Y 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0075] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1에 제시된 임의의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체로부터 선택된다.

[0076] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물(예컨대, 화학식 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) 또는 (I-l)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 선행하는 청구항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 조성

물로서 제형화된다.

[0077] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 대상체에서 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 암, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 ISR 경로(예컨대, eIF2 경로) 내 eIF2B 또는 성분의 손상된 기능과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하되, 해당 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 이의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0078] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 신경퇴행성 질환의 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백질 소실 질환(vanishing white matter disease), CNS 저수초형성을 가진 아동기 운동실조, 백질이영양증, 백질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초성 질환, 지적 장애 증후군, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 전두측두엽 치매, 게르스트만-수트라우슬러-샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 헌팅턴병, 치매(예컨대, HIV-연관 치매 또는 루이소체 치매), 쿠루(Kuru), 파킨슨병, 진행성 핵마비, 타우병증, 또는 프라이온병을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백질 소실 질환을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 정신질환, 예컨대, 광장공포증, 알츠하이머병, 신경성 식욕부진증, 기억상실증, 불안장애, 양극성 장애, 신체변형장애, 폭식증, 폐소공포증, 우울증, 망상, 디오게네스 증후군, 행동곤란증, 불면증, 뮌하우젠 증후군, 기면증, 자기애성 인격장애, 강박 장애, 정신증, 공포장애, 조현병, 계절성 우울증, 조현성 성격장애, 수면보행증, 사회불안장애, 물질남용, 자연성 운동장애, 투렛 증후군 또는 발모광을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 인지기능장애 또는 인지력 감퇴의 증후군을 갖는 질환 또는 장애, 예컨대, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 조현병, 전두측두엽 치매, 치매(예컨대, HIV-연관 치매 또는 루이소체 치매), 연령 관련 치매, 만성 외상성 뇌병증, HIV-유도 신경인지기능장애, HIV-연관 신경인지 장애, 저산소 장해(예컨대, 조산 뇌 손상, 만성 분만기의 저산소증), 외상성 뇌 손상, 또는 수술후 인지 기능장애를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 지적 장애 증후군을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 경증 인지기능장애를 포함한다.

[0079] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 암의 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 또는 분비세포의 암을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 기억(예컨대, 장기 기억)의 증대를 위하여 화학요법제와 병용하는 암의 치료를 포함한다.

[0080] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 염증성 질환의 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애, 외상성 뇌 손상, 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 또는 청소년 특발성 관절염), 전신홍반성낭창(SLE), 중증근무력증, 당뇨병(예컨대, 청소년 개시 당뇨병 또는 제1형 진성 당뇨병), 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체 신염, 자가면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유사천포창, 사르코이드증, 어린선, 그레이브스 안병증, 염증성 장 질환, 애디슨병, 백반증, 천식(예컨대, 알레르기 천식), 보통 여드름, 셀리악병, 만성 전립선염, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식거부, 간질성 방광염, 아테롬성 동맥 경화증 또는 아토피 피부염을 포함한다.

[0081] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 근골격계 질환의 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 근골격계 질환은 근이영양증, 다발성 경화증, 프리드리히 운동실조증, 근소모성 장애(예컨대, 근위축증, 근육감소증, 악액질), 봉입체 근육병증, 진행성 근위축증, 운동뉴런증, 손목터널 증후군, 상과염, 건염, 요통, 근육통, 근육통, 반복 사용 긴장성 장애, 또는 마비를 포함한다.

[0082] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 대사 질환의 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대사 질환은 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 간 섬유화, 비만, 심장병, 아테롬성 동맥 경화증, 관절염, 시스틴축적증, 페닐케톤뇨증, 증식망막병증, 또는 컨스-세이어 질환(Kearns-Sayre 질환)을 포함한다.

[0083] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 대상체에서 eIF2B 활성도 또는 수준의 조절(예컨대, 감소), eIF2α 활성도 또는 수준의 조절(예컨대, 감소), eIF2α 인산화의 조절(예컨대, 증가), 인산화된 eIF2α 경로 활성도의 조절(예컨대, 증가), 또는 ISR 활성도의 조절(예컨대, 증가)와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하되, 여기서 방법은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 이의 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 질환은 eIF2 경로(예컨대, eIF2α 신호전달 경로 또는 ISR 경로)의 구성원과 관련된 유전자 또는 단백질 서열에 대한 돌연변이에 의해 초래될 수 있다.

[0084] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 백질이영양증, 예컨대, 백질 소실 질환(VWMD) 또는 중추신경계 저수초형성을 가진 아동기 운동실조를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 백질이영양증은 tRNA 합성효소에서 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 결실, 아미노산 부가, 또는 아미노산 치환)를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 투여는 백질이영양증, 예컨대, 백질 소실 질환(VWMD) 또는 중추신경계 저수초형성을 가진 아동기 운동실조를 가진 대상체에서 eIF2B 활성도를 증대시킨다.

[0085] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 단백질 합성을 조절하는(예컨대, 감소시키는) 유전자 또는 유전자 산물(예컨대, RNA 또는 단백질)에서 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 결실, 아미노산 부가 또는 아미노산 치환)과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 조성물을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물의 투여는 대상체에서 돌연변이체 GEF 복합체의 잔류 GEF 활성도를 증대시킨다.

[0086] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 대상체에서 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 암, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사 질환을 치료하는데 사용하기 위한 조성물을 특징으로 하되, 여기서 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함한다.

[0087] 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백질 소실 질환, CNS 저수초형성을 가진 아동기 운동실조, 백질이영양증, 백질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초성 질환, 지적 장애 증후군, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 전두측두엽 치매, 게르스트만-수트라우슬러-샤인커병, 헌팅턴병, 치매(예컨대, HIV-연관 치매 또는 루이소체 치매), 쿠루, 파킨슨병, 진행성 핵 마비, 타우병증, 또는 프라이온병을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백질 소실 질환을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 정신질환, 예컨대, 광장공포증, 알츠하이머병, 신경성 식욕부진증, 기억상실증, 불안장애, 양극성 장애, 신체변형장애, 폭식증, 폐소공포증, 우울증, 망상, 디오게네스 증후군, 행동곤란증, 불면증, 뮌하우젠 증후군, 기면증, 자기애성 인격장애, 강박 장애, 정신증, 공포장애, 조현병, 계절성 우울증, 조현성 성격장애, 수면보행증, 사회불안장애, 물질남용, 자연성 운동장애, 투렛 증후군 또는 발모광을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 인지기능장애 또는 인지력 감퇴 증후군과 연관된 질환 또는 장애, 예컨대, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 조현병, 전두측두엽 치매, 치매(예컨대, HIV-연관 치매 또는 루이소체 치매), 연령 관련 치매, 만성 외상성 뇌병증, HIV-유도 신경인지기능장애, HIV-연관 신경인지 장애, 저산소 장해 (예컨대, 조산 뇌손상, 만성 분만기의 저산소증), 외상성 뇌 손상, 또는 수술후 인지 기능장애를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 지적 장애 증후군을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 경증 인지기능장애를 포함한다.

[0088] 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 또는 분비세포의 암을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 기억(예컨대, 장기 기억)의 증대를 위하여 화학요법제와 병용하는 암의 치료를 포함한다.

[0089] 몇몇 실시형태에 있어서, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애, 외상성 뇌 손상, 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 또는 청소년 특발성 관절염), 전신홍반성낭창(SLE), 중증근무력증, 당뇨병(예컨대, 청소년 개시 당뇨병 또는 제1형 진성 당뇨병), 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체 신염, 자가면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유사천포창, 사르코이드증, 어린선, 그레이브스 안병증, 염증성 장 질환, 애디슨병, 백반증, 천식(예컨대, 알레르기 천식), 보통 여드름, 셀리악병, 만성 전립선염, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식거부, 간질성 방광염, 아테롬성 동맥 경화증 또는 아토피 피부염을 포함한다.

[0090] 몇몇 실시형태에 있어서, 근골격계 질환은 근이영양증, 다발성 경화증, 프리드리히 운동실조증, 근소모성 장애(예컨대, 근위축증, 근육감소증, 악액질), 봉입체 근육병증, 진행성 근위축증, 운동뉴런증, 손목터널 증후군, 상과염, 건염, 요통, 근육통, 근육통, 반복사용 긴장성 장애, 또는 마비를 포함한다.

[0091] 몇몇 실시형태에 있어서, 대사 질환은 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 간 섬유화, 비만, 심장병, 아테롬성 동맥 경화증, 관절염, 시스틴축적증, 페닐케톤뇨증, 증식망막병증, 또는 컨스-세이어 질환을 포함한다.

[0092] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 대상체에서 eIF2B 활성도 또는 수준의 조절(예컨대, 감소), eIF2α 활성도 또는 수준의 조절(예컨대, 감소), eIF2α 인산화의 조절(예컨대, 증가), 인산화된 eIF2α 경로 활성도의 조절(예컨대, 증가), 또는 ISR 활성도의 조절(예컨대, 증가)과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 조성물을 특징으로 하되, 여기서 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 질환은 eIF2 경로(예

컨대, eIF2α 신호전달 경로 또는 ISR 경로)의 구성원과 관련된 유전자 또는 단백질 서열에 대한 돌연변이에 의해 초래될 수 있다.

[0093] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 백질이영양증, 예컨대, 백질 소실 질환(VWMD) 또는 중추신경계 저수초형성을 가진 아동기 운동실조를 치료하는데 사용하기 위한 조성물을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 백질이영양증은 tRNA 합성효소에서 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 결실, 아미노산 부가, 또는 아미노산 치환)를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 백질이영양증, 예컨대, 백질 소실 질환(VWMD) 또는 중추신경계 저수초형성을 가진 아동기 운동실조를 가진 대상체에서 eIF2B 활성도를 증대시킨다.

[0094] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 단백질 합성을 조절하는(예컨대, 감소시키는) 유전자 또는 유전자 산물(예컨대, RNA 또는 단백질)에서 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 결실, 아미노산 부가 또는 아미노산 치환)과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 조성물을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 대상체에서 돌연변이체 GEF 복합체의 잔류 GEF 활성도를 증대시킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] 본 발명은, 예컨대, eIF2B의 조절(예컨대, 활성화) 및 ISR 신호전달 경로의 감소에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 화합물, 조성물 및 방법을 특징으로 한다.

[0096] **정의**

[0097] *화학적 정의*

[0098] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의는 이하에 보다 상세히 설명된다. 화학 원소는 문헌[the Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed], 그 내부 커버에 따라서 식별되며, 특정 작용기는 일반적으로 본 명세서에 기재된 바와 같이 정의된다. 부가적으로, 유기 화학의 일반적 원리뿐만 아니라, 특정 작용성 모이어티 및 반응성은 문헌[Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0099] 본 명세서에서 사용된 약어는 화학적 및 생물학적 분야에서 통상적인 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에서 공지된 화학 원자가의 표준 규칙에 따라 구성된다.

[0100] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예컨대, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 개별적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있고, 또는 하나 이상의 입체이성질체에 풍부한 혼합물 및 라세미 혼합물을 비롯한 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는, 카이럴 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이럴 염의 형성 및 결정화를 비롯하여 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)] 참조. 본 발명은 부가적으로 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별의 이성질체로서, 그리고 대안적으로, 각종 이성질체의 혼합물로서 본 명세서에 기재된 화합물을 포함한다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 순수한 거울상이성질체 화합물에는 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 없다(즉, 거울상이성질체 과잉이다). 즉, 화합물의 "S" 형태에는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없고, 따라서 "R" 형태의 거울상이성질체 과잉이다. 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 화합물이 75중량% 초과, 80중량% 초과, 85중량% 초과, 90중량% 초과, 91중량% 초과, 92중량% 초과, 93중량% 초과, 94중량% 초과, 95중량% 초과, 96중량% 초과, 97중량% 초과, 98중량% 초과, 99중량% 초과, 99.5중량%, 또는 99.9중량% 초과의 거울상이성질체를 포함하는 것을 나타낸다. 소정의 실시형태에

있어서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0102] 본 명세서에서 제공되는 조성물에 있어서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 이러한 조성물 중 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량으로, 적어도 약 95중량%의 R-화합물 및 최대 약 5중량%의 S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 90%의 부형제 및 약 10%의 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 이러한 조성물 중 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량으로, 적어도 약 95중량%의 S-화합물 및 최대 약 5중량%의 R-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 적게 또는 없이 제형화될 수 있다.

[0103] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 1개 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^{1}H, ^{2}H(D 또는 중수소) 및 ^{3}H(T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C, ^{13}C 및 ^{14}C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있는 등이다.

[0104] 단수 형태는 해당 표현의 문법적 대상체의 하나 또는 하나보다 많은(즉, 적어도 하나)를 지칭하도록 본 명세서에서 사용될 수 있다. 예로서, "유사체"는 하나의 유사체 또는 하나 초과의 유사체를 의미한다.

[0105] 값의 범위가 나열된 경우, 범위 내의 각 값 및 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어 "C_1-C_6 알킬"은, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, 및 C_5-C_6 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0106] 이하의 용어는 이하에서 제시되는 의미를 갖도록 의도되고 본 발명의 설명 및 의도된 범위를 이해하는데 유용하다.

[0107] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소기의 라디칼("C_1-C_{20} 알킬")을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_{12} 알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_8 알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_6 알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_5알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_4알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_3 알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_2 알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C_1 알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_6알킬"). C_1-C_6알킬기의 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 아이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), tert-부틸(C_4), sec-부틸(C_4), 아이소-부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜탄일(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부탄일(C_5), 3급 아밀(C_5) 및 n-헥실(C_6)을 포함한다. 알킬기의 추가의 예는 n-헵틸 (C_7), n-옥틸 (C_8) 등을 포함한다. 알킬기의 각 경우는 독립적으로 임의의 치환될 수 있으며, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기; 예컨대, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환될 수 있다("치환된 알킬"). 소정의 실시형태에 있어서, 알킬기는 비치환된 C_{1-10} 알킬(예컨대, $-CH_3$)이다. 소정의 실시형태에 있어서, 알킬기는 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 통상의 알킬 약어는 Me($-CH_3$), Et($-CH_2CH_3$), iPr($-CH(CH_3)_2$), nPr($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 또는 i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)를 포함한다.

[0108] 용어 "알킬렌"은, 자체로 또는 다른 치환기의 다른 부분으로서, 달리 기술되지 않는 한, 제한되지는 않지만, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$로 예시되는 바와 같이, 알킬로부터 유래된 2가의 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는, 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 본 발명에서 바람직하다. 용어 "알킬렌"은, 자체로 또는 다른 치환기의 다른 부분으로서, 달리 기술되지 않는 한, 알켄으로부터 유래된 2가의 라디칼을 의미한다. 알킬렌기는, 예컨대, C_1-C_6-원 알킬렌으로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"

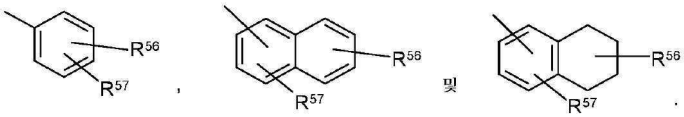
은 그 모이어티 내의 비-수소 원자를 지칭한다.

[0109] "알켄일"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 삼중 결합이 없는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기의 라디칼("C_2-C_{20} 알켄일")을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_{10} 알켄일"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_8 알켄일"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_6 알켄일"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_5 알켄일"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_4 알켄일"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_3 알켄일"). 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알켄일"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에(예컨대, 2-부텐일) 또는 말단에(예컨대, 1-부텐일)에 있을 수 있다. C_2-C_4 알켄일기의 예는 에텐일(C_2), 1-프로펜일(C_3), 2-프로펜일(C_3), 1-부텐일(C_4), 2-부텐일(C_4), 부타다이엔일(C_4) 등을 포함한다. C_2-C_6 알켄일기의 예는 상기 C_{2-4} 알켄일기뿐만 아니라 펜텐일(C_5), 펜타다이엔일(C_5), 헥센일(C_6) 등을 포함한다. 알켄일의 추가의 예는 헵탄일(C_7), 옥텐일(C_8), 옥타트라이엔일(C_8) 등을 포함한다. 알켄일기의 각 예는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있으며, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 알켄일") 또는 1개 이상의 치환기. 예컨대, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환될 수 있다("치환된 알켄일"). 소정의 실시형태에 있어서, 알켄일기는 비치환된 C_{2-10} 알켄일이다. 소정의 실시형태에 있어서, 알켄일기는 치환된 C_{2-6} 알켄일이다.

[0110] "아릴"은 방향족 고리계("C_6-C_{14} 아릴")에 제공된 0개의 헤테로원자와 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환식 또는 다환식(예컨대, 이환식 또는 삼환식) 4n+2 방향족 고리계(예컨대, 환식 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_6 아릴"; 예컨대, 페닐). 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{10} 아릴"; 예컨대, 나프틸, 예컨대, 1-나프틸 및 2-나프틸). 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{14} 아릴"; 예컨대, 안트라실). 아릴기는, 예컨대, C_6-C_{10}-원 아릴로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 그 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 아릴기는 페닐, 나프틸, 인덴일 및 테트라하이드로나프틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 아릴기의 각 예는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있으며, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다("치환된 아릴"). 소정의 실시형태에 있어서, 아릴기는 비치환된 C_6-C_{14} 아릴이다. 소정의 실시형태에 있어서, 아릴기는 치환된 C_6-C_{14} 아릴이다.

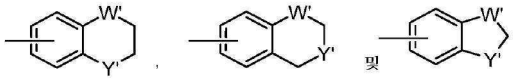
[0111] 소정의 실시형태에 있어서, 아릴기는 할로, C_1-C_8 알킬, 할로-C_1-C_8 알킬, 할록시-C_1-C_8 알킬, 사이아노, 하이드록시, 알콕시 C_1-C_8 알킬 및 아미노로부터 선택된 기 중 하나 이상으로 치환된다.

[0112] 대표적인 아릴의 예는 하기를 포함한다:

[0113] 

[0114] 여기서 R^{56} 및 R^{57} 중 하나는 수소일 수 있고, R^{56} 및 R^{57} 중 적어도 하나는 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬, 할로-C_1-C_8 알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, 알카노일, 알콕시-C_1-C_8 알킬, 헤테로아릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, C(O)O알킬, C(O)O아릴, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-알킬, S(O)-알킬, $S(O)_2$-알킬, S-아릴, S(O)-아릴, $S(O_2)$-아릴으로부터 선택되거나; 또는 R^{56}과 R^{57}은 접합되어, 선택적으로 N, O 또는 S기로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 5 내지 8개의 원자의 환식 고리(포화 또는 불포화)를 형성할 수 있다.

[0115] 융합된 헤테로사이클릴기를 갖는 다른 대표적인 아릴기는 하기를 포함한다:

[0116] 

[0117] 여기서 각각의 W'은 $C(R^{66})_2$, NR^{66}, O 및 S로부터 선택되고; 각각의 Y'은 카보닐, NR^{66}, O 및 S로부터 선택되며; 및 R^{66}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0118] "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 각각 아릴 및 헤테로아릴로부터 유래된 2가의 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 피리딘일, 피리딘일, 티오페닐, 티엔일, 퓨란일, 인돌릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤조다이옥사졸릴, 벤조다이옥산일, 티아나프탄일, 피롤로피리딘일, 인다졸릴, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 피리도피라진일, 퀴나졸리논일, 벤조아이소옥소졸릴, 이미다조피리딘일, 벤조퓨란일, 벤조티엔일, 벤조티오페닐, 페닐, 나프틸, 바이페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라진일, 옥사졸릴, 아이소옥소졸릴, 티아졸릴, 퓨릴티엔일, 피리딜, 피리미딜, 벤조티아졸릴, 퓨린일, 벤즈이미다졸릴, 아이소퀴놀릴, 티아다이졸릴, 옥사다이아졸릴, 피롤릴, 다이아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 아이소티아졸릴, 피라졸로피리딘일, 피롤로피리딘일, 벤조트라이아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 또는 퀴놀릴을 포함한다. 상기 예는 치환될 수 있거나 비치환될 수 있고, 상기 각각의 헤테로아릴 예의 2가 라디칼은 헤테로아릴렌의 비-제한적인 예이다.

[0119] "할로" 또는 "할로겐은", 독립적으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 기술되지 않는 한, 플루오린(F), 염소(Cl), 브로민(Br), 또는 요오드(I) 원자를 의미한다. 용어 "할라이드"는, 자체로 또는 다른 기의 부분으로서, 플루오린화물, 염화물 및 브로민화물 또는 요오드 원자를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 할로기는 플루오린 또는 염소 중 하나이다.

[0120] 부가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로-C_1-C_6 알킬"은 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0121] 용어 "헤테로알킬"은, 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 기술되지 않는 한, 적어도 1개의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는, 비환식의 안정적인 직쇄 또는 분지쇄 또는 이들의 조합을 의미하며, 여기서 질소 및 황은 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 선택적으로 4급화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S 및 Si는 알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치에 또는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 배치될 수 있다. 예시적인 헤테로알킬기는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)_2$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_2$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, 및 $-O-CH_2-CH_3$를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 최대 2개 또는 3개의 헤테로원자, 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$가 연속될 수 있다. "헤테로알킬"이 인용되고, 후속해서 $-CH_2O$, $-NR^BR^C$ 등과 같은 특정 헤테로알킬기가 인용된 경우, 용어 헤테로알킬 및 $-CH_2O$ 또는 $-NR^BR^C$는 중복되거나 상호 배제되는 것이 아닌 것으로 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬기는 명확성을 부가하기 위하여 인용된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은, $-CH_2O$, $-NR^BR^C$ 등과 같은, 특정 헤테로알킬기를 배제하는 것으로 본 명세서에서 해석되어서는 안된다.

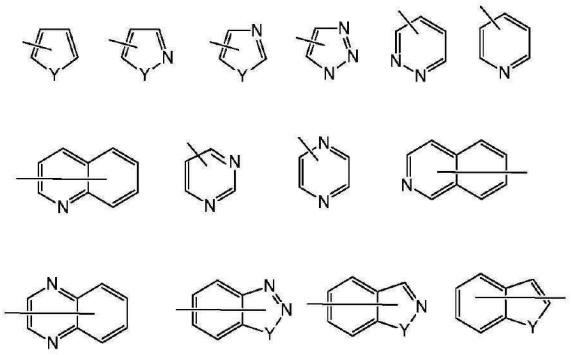
[0122] 유사하게는, 용어 "헤테로알킬렌," 자체로 또는 다른 기의 부분으로서, 달리 기술되지 않는 한, 헤테로알킬로부터 유래된 2가의 라디칼을 의미하며, 예로서, 제한 없이, $-CH_2O-$ 및 $-CH_2CH_2O-$를 들 수 있다. 헤테로알킬렌기는, 예컨대, 2-7-원 헤테로알킬렌으로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 그 모이어티 내의 비-수소 원자를 지칭한다. 헤테로알킬렌기에 대해서, 헤테로원자는 또한 사슬 말단의 한쪽 또는 양쪽을 점유할 수 있다(예컨대, 알킬렌옥시, 알킬렌다이옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌다이아미노 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에 대해서, 그 연결기의 배향은 연결기의 화학식이 기재되는 방향에 의해 암시되는 것은 아니다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)_2R'-$은 $-C(O)_2R'-$ 및 $-R'C(O)_2-$ 둘 다를 나타낼 수 있다.

[0123] "헤테로아릴"은, 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 단환식 또는 이환식 4n+2 방향족 고리계의 라디칼(예컨대, 환식 배열 내에 공유된 6 또는 10개의 π 전자를 갖는 것)("5-10 원 헤테로아릴")을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에 있어서, 부착점은 원자가가 허용함에 따라서 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환식 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴기와 융합되고 그 부착점이 아릴 또는 헤테로아릴 고리 중 한쪽 위에 있는 고리계를 포함하며, 그러한 경우에 고리원의 개수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 개수를 지칭한다. 이환식 헤테로아릴기는 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 것(예컨대, 인돌릴, 퀴놀린일, 카바졸 등)일 수 있고 그 부착점이 고리 상에 있거나, 또는 헤테로원자를 보유하는 고리(예컨대, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예컨대, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 헤테로아릴기는, 예컨대, 6-10-원 헤테로아릴로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 그 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다.

[0124] 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5-10 원 헤테로아릴"). 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-8원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5-8 원 헤테로아릴"). 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황("5-6 원 헤테로아릴")으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴기의 각 예는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있으며, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다("치환된 헤테로아릴"). 소정의 실시형태에 있어서, 헤테로아릴기는 비치환된 5-14 원 헤테로아릴이다. 소정의 실시형태에 있어서, 헤테로아릴기는 치환된 5-14 원 헤테로아릴이다.

[0125] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피롤릴, 퓨란일 및 티오페닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥소졸릴, 티아졸릴 및 아이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 및 티아다이아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피리딘일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피리다진일, 피리딘일 및 피라진일을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 각각 트라이아진일 및 테트라진일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 아제핀일, 옥세핀일 및 티에핀일을 포함한다. 예시적인 5,6-이환식 헤테로아릴기는, 제한 없이, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조티오페닐, 아이소벤조티오페닐, 벤조퓨란일, 벤조아이소퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이소옥소졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈아이소티아졸릴, 벤즈티아다이아졸릴, 인돌리진일 및 퓨린일을 포함한다. 예시적인 6,6-이환식 헤테로아릴기는, 제한 없이, 나프티리딘일, 프테리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 신놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일 및 퀴나졸린일을 포함한다.

[0126] 대표적인 헤테로아릴의 예는 하기 화학식을 포함한다:



[0127]

[0128] 식 중, 각각의 Y는 카보닐, N, NR^{65}, O 및 S로부터 선택되고; 및 R^{65}는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0129] "사이클로알킬"은 비-방향족 고리계 내에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_3-C_{10} 사이클로알킬") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 환식 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_8사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_6 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_6 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_5-C_{10} 사이클로알킬"). 사이클로알킬기는, 예컨대, C_4-C_7-원 사이클로알킬로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 그 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 예시적인 C_3-C_6 사이클로알킬기는, 제한 없이, 사이클로프로필 (C_3), 사이클로프로펜일(C_3), 사이클로부틸 (C_4), 사이클로부텐일(C_4), 사이클로펜틸 (C_5), 사이클로펜텐일(C_5), 사이클로헥실 (C_6), 사이클로헥센일(C_6), 사이클로헥사다이엔일(C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_3-C_8 사이클로알킬기는, 제한 없이, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸 (C_7), 사이클로헵텐일(C_7), 사이클로헵타다이엔일(C_7), 사이클로헵타트라이엔일(C_7), 사이클로옥틸 (C_8), 사이클로옥텐일(C_8), 큐바닐 (C_8), 바이사이클로[1.1.1]펜탄일(C_5), 바이사이클로[2.2.2]옥탄일(C_8), 바이사이클로[2.1.1]헥산일(C_6), 바이사이클로[3.1.1]헵탄일(C_7) 등을 포함한다. 예시적인 C_3-C_{10} 사이클로알킬기는, 제한 없이, 상기 C_3-C_8 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로노닐(C_9), 사이클로노넨일(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데센일(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인덴일(C_9), 데카하이드로나프탈렌일(C_{10}), 스피로[4.5]데칸일(C_{10}) 등을 포함한다. 상기 예는 예시적이므로, 소정의 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 단환식이거나("단환식 사이클로알킬") 또는 융합된, 브리지된 또는 스피로고리계, 예컨대, 이환식 계("이환식 사이클로알킬")를 함유하고, 포화될 수 있거나, 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. "사이클로알킬"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬 고리가 1개 이상의 아릴기와 융합되고 부착점이 사이클로알킬 상에 있는 고리계를 포함하며, 이러한 경우에 탄소의 개수는 계속해서 사이클로알킬 고리계 내의 탄소의 개수를 지칭한다. 사이클로알킬기의 각 예는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있으며, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 사이클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다("치환된 사이클로알킬"). 소정의 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다.

[0130] 몇몇 실시형태에 있어서, "사이클로알킬"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환식, 포화 사이클로알킬기("C_3-C_{10} 사이클로알킬")이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_8 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_6 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_5-C_6 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_5-C_{10} 사이클로알킬"). C_5-C_6 사이클로알킬기의 예는 사이클로펜틸(C_5) 및 사이클로헥실(C_5)을 포함한다. C_3-C_6

사이클로알킬기의 예는 상기 C_5-C_6 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로프로필(C_3) 및 사이클로부틸(C_4)을 포함한다. C_3-C_8 사이클로알킬기의 예는 상기 C_3-C_6 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7) 및 사이클로옥틸(C_8)을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 사이클로알킬기의 각 경우는 독립적으로 비치환된("비치환된 사이클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기를 갖는 치환된("치환된 사이클로알킬")이다. 소정의 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에 있어서, 사이클로알킬기는 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다.

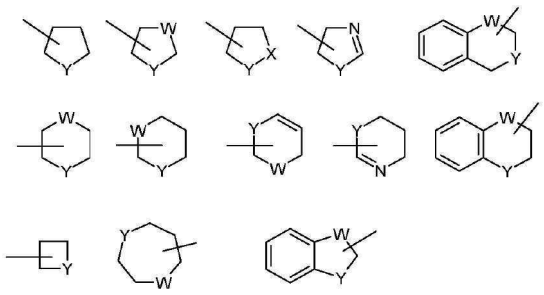
[0131] "헤테로사이클릴" 또는 "복소환식"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼("3-10 원 헤테로사이클릴")을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기에 있어서, 부착점은 원자가가 허용함에 따라서 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단환식("단환식 헤테로사이클릴") 또는 융합된, 브리지된 또는 스피로 고리계, 예컨대, 이환식 계("이환식 헤테로사이클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나, 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 이환식 고리계는 1개 이상의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 1개 이상의 사이클로알킬기와 융합되고, 그 부착점이 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계, 또는 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고 그 부착점이 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하며, 그 경우에, 고리계의 개수는 계속해서 헤테로사이클릴 고리계 내 고리 구성원의 개수를 지정한다. 헤테로사이클릴기는, 예컨대, 3-7-원 헤테로사이클릴로서 기재될 수 있고, 여기서 용어 "원(membered)"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자, 즉, 탄소, 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소이다. 헤테로사이클릴의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 헤테로사이클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다("치환된 헤테로사이클릴"). 소정의 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릴기는 비치환된 3-10 원 헤테로사이클릴이다. 소정의 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릴기는 치환된 3-10 원 헤테로사이클릴이다.

[0132] 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 비-방향족 고리계("5-10 원 헤테로사이클릴")이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-8원 비-방향족 고리계("5-8원 헤테로사이클릴")이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 비-방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5-6원 헤테로사이클릴"). 몇몇 실시형태에 있어서, 5-6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 5-6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 5-6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0133] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아지르딘일, 옥시란일, 티오렌일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아제티딘일, 옥세탄일 및 티에탄일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 다이옥솔란일, 옥사설푸란일, 다이설푸란일 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 트라이아졸린일, 옥사다이아졸린일 및 티아다이아졸린일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일 및 티안일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 피페라진일, 몰폴린일, 다이티안일, 다이옥산일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 트라이아진아닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아제판일, 옥세판일 및 티에판일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아조칸일, 옥세칸일 및 티오칸일을 포함한다. C_6 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기(여기서 5,6-이환식 복소환식 고리로도 지칭됨)은, 제한 없이, 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조티엔일, 벤즈옥사졸리논일 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기(여기서 6,6-이환식 복소환식

고리로도 지칭됨)는, 제한 없이, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일 등을 포함한다.

[0134] 헤테로사이클릴기의 특정 예는 하기 예시된 예에 나타낸다:



[0135]

[0136] 여기서 각각의 W는 CR^{67}, $C(R^{67})_2$, NR^{67}, O 및 S로부터 선택되고; 각각의 Y는 NR^{67}, O 및 S로부터 선택되며; 그리고 R^{67}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 및 5-10-원 헤테로아릴이다. 이들 헤테로사이클릴 고리는 아실, 아실아미노, 아실옥시, 알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카보닐 (예컨대, 아미도), 아미노카보닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카복실, 사이아노, 사이클로알킬, 할로겐, 하이드록시, 케토, 나이트로, 티올, -S-알킬, -S-아릴, -S(O)-알킬, -S(O)-아릴, $-S(O)_2$-알킬, 및 $-S(O)_2$-아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 치환기는, 예를 들어, 락탐 및 유레아 유도체를 제공하는, 카보닐 또는 티오카보닐을 포함한다.

[0137] "질소-함유 헤테로사이클릴"기는 예를 들어, 적어도 하나의 질소를 함유하는 4- 내지 7-원 방향족 환식 기를 의미하지만, 제한 없이, 몰폴린, 피페리딘(예컨대, 2-피페리딘일, 3-피페리딘일 및 4-피페리딘일), 피롤리딘(예컨대, 2-피롤리딘일 및 3-피롤리딘일), 아제티딘, 피롤리돈, 이미다졸, 이미다졸리디논, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대, N-메틸 피페라진이다. 특정 예는 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0138] "아미노"는, R^{70} 및 R^{71}이 각각 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 및 5-10-원 헤테로아릴인 $-NR^{70}R^{71}$ 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아미노는 NH_2를 지칭한다.

[0139] "사이아노"는 -CN 라디칼을 지칭한다.

[0140] "하이드록시"는 -OH 라디칼를 지칭한다.

[0141] 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된다(예컨대, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알켄일, "치환된" 또는 "비치환된" 알킨일, "치환된" 또는 "비치환된" 사이클로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴기). 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"가 선행하던지 그렇지 않던지 간에, 기(예컨대, 탄소 또는 질소 원자)에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용 가능한 치환기, 예컨대, 치환 시 안정적인 화합물, 예컨대, 재배열, 환화, 제거 또는 다른 반응 등에 의한 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 초래하는 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "치환된" 기는 그 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 치환기를 갖고, 주어진 임의의 구조에서의 하나 초과의 위치가 치환된 경우, 그 치환기는 각 위치에서 동일 또는 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기, 예컨대, 안정적인 화합물의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 치환기 중 임의의 것으로의 치환을 포함하도록 상정된다. 본 발명은 안정적인 화합물에 도달하기 위하여 임의의 그리고 모든 이러한 조합을 상정한다. 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로원자, 예컨대, 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있고, 안정적인 모이어티의 형성을 초래한다.

[0142] 2개 이상의 치환기는 선택적으로 접합되어 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성할 수 있다. 이러한 소위 고리-형성 치환기는, 전형적으로, 필수는 아니지만, 환식 베이스 구조에 부착되는 것

으로 확인된다. 일 실시형태에 있어서, 고리-형성 치환기는 베이스 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환식 베이스 구조의 인접한 구성원에 부착된 2개의 고리-형성 치환기는 융합된 고리 구조를 생성한다. 다른 실시형태에 있어서, 고리-형성 치환기는 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환식 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된 2개의 고리-형성 치환기는 스피로환식 구조를 생성한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 고리-형성 치환기는 베이스 구조의 비인접 구성원에 부착된다.

[0143] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자적 중성도를 유지하기 위하여 양이온성 4급 아미노기와 회합되는 음으로 하전된 기이다. 예시적인 반대이온은 할로이온(예컨대, F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, 설포네이트 이온(예컨대, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 10-캄퍼 설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1-설폰산-5-설포네이트, 에탄-1-설폰산-2-설포네이트 등), 및 카복실레이트 이온(예컨대, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 포함한다.

[0144] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 본 명세서에 기재된 화합물 상에서 발견되는 특정 치환기에 따라서 비교적 비독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유할 경우, 염기 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서 충분한 양의 목적하는 염기와 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유할 경우, 산 부가염은 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대, 염산, 브로민화수소산, 질산, 탄산, 탄산일수소, 인산이수소, 인산일수소, 황산, 황산일수소, 요오드화수소 또는 인산 등으로부터 유래된 것들뿐만 아니라, 비교적 비독성 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 아이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한 아미노산의 염, 예컨대, 알지네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 같은 유기산의 염 등이 포함된다(예컨대, 문헌[Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)] 참조). 본 발명의 소정의 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염 중 하나로 전환될 수 있게 하는 염기성 및 산성 작용기를 둘 다 함유한다. 당업자에게 공지된 기타 약제학적으로 허용 가능한 담체가 본 발명에 적합하다. 염은 대응하는 유리 염기 형태인 수성 또는 기타 양성자성 용매에 더 가용성이 되는 경향이 있다. 다른 경우에, 제제는, 예컨대, 사용 전에 제2 완충액과 조합되는, 4.5 내지 5.5의 pH 범위에서 제1 완충액으로, 예컨대, 1mM 내지 50mM 히스티딘, 0.1% 내지 2% 수크로스, 2% 내지 7% 만니톨로 동결건조된 분말일 수 있다.

[0145] 따라서, 본 발명의 화합물은 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 산과 함께 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 이러한 염의 예는, 염산염, 브로민화수소, 황산염, 메탄설포네이트, 질산염, 말레산염, 아세트산염, 시트르산염, 푸마르산염, 타르타르산염(예컨대, (+)-타르타르산염, (-)-타르타르산염, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물), 숙신산염, 벤조산염, 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0146] 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상의 방법으로 단리시킴으로써 재생된다. 화합물의 모 형태는, 각종 염 형태와는 소정의 물성, 예컨대, 극성 용매 중 용해도가 상이하다.

[0147] 산 형태에 부가해서, 본 발명은 전구약물 형태인 화합물을 제공한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 전구약물은 본 발명의 화합물을 제공하기 위하여 생리적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 겪는 화합물이다. 부가적으로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 경피 패취 저장소에 배치될 경우 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다.

[0148] 본 발명의 소정의 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라, 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 등가이며, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 소정의 화합물은 다수의 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 상정되는 용도에 대해서 등가이며, 본 발명의 범위 내인 것으로 의도된다.

[0149] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "염"은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 허용 가능한 염의 예시적인 예는 광산(염산, 브로민화수소산, 인산 등)염, 유기산(아세트산, 프로핀산,

글루탐산, 시트르산 등)염, 4급 암모늄(요오드화메틸, 요오드화에틸 등)염이다.

[0150] 본 발명의 소정의 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학적 또는 카이럴 중심) 또는 이중 결합을 갖고; 절대 입체화학의 관점에서, (R)- 또는 (S)-로서 또는 아미노산에 대해서 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체, 입체이성지체 형태, 및 개별의 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물은 너무 불안정하여 합성 및/또는 단리되기 어려운 것으로 당업계에 알려진 것을 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미 및 광학적으로 순수한 형태로 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 카이럴 신톤 또는 카이럴 시약을 이용해서 제조될 수 있거나, 또는 통상의 수법을 이용해서 분할될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀성 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심을 함유할 경우, 그리고 달리 특정되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것이 의도된다.

[0151] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이성질체"는 동일한 원자 수 및 종류를 갖고, 따라서 동일한 분자량을 지니지만, 원자의 구조적 배열 또는 입체 형태에 관하여 상이한 화합물을 지칭한다.

[0152] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "호변이성질체"는, 평형으로 존재하고 하나의 이성질체 형태로부터 다른 형태로 용이하게 전환 가능한 2개 이상의 구조적 이성질체 중 하나를 지칭한다.

[0153] 당업자에게는, 본 발명의 소정의 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화합물의 이러한 모든 호변이성지체 형태가 본 발명의 1범위 내임이 명백할 것이다.

[0154] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 손상, 질환, 병리 또는 병태의 치료 또는 개선의 성공의 임의의 식별자를 지칭하며, 이는 경감; 차도; 환자에게 더욱 내성이 있는 손상, 병리 또는 병태를 만들거나 증상을 감소; 퇴행 또는 감소 속도의 늦춤; 퇴행의 최종점을 덜 악화시키는 것; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 향상과 같은 객관적인 또는 주관적인 파라미터를 포함한다. 증상의 치료 또는 개선은 객관적인 또는 주관적인 파라미터에 기초할 수 있으며; 이는 신체 검사, 신경정신적 검사 및/또는 정신적 평가의 결과를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에서의 소정의 방법은 암(예컨대, 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 분비 세포의 암), 신경퇴행성 질환(예컨대, 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽 치매), 백질이영양증(예컨대, 백질 소실 질환, CNS 저수초형성을 가진 아동기 운동실조), 수술후 인지 기능장애, 외상성 뇌 손상, 지적 장애 증후군, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 ISR를 포함하는 신호 전달 또는 신호전달 경로의 성분 또는 eIF2B의 손상된 기능 및 감소된 eIF2 경로 활성도와 연관된 질환 또는 장애)를 치료한다. 예를 들어 본 명세서에서의 소정의 방법은, 암의 발병, 성장, 전이 또는 진행을 감소 또는 저감 또는 예방시키거나, 또는 암의 증상을 감소시킴으로써 암을 치료하거나; 정신적 웰빙을 개선시키거나, 정신적 기능을 증가시키거나, 정신적 기능의 감소를 늦추거나, 치매를 감소시키거나, 치매의 발병을 지연시키거나, 인지 기능을 개선시키거나, 인지 기능의 손실을 감소시키거나, 기억을 개선시키거나, 기억의 악화를 감소시키거나, 신경퇴행을 감소시키거나 또는 생존을 연장시킴으로써 신경퇴행을 치료하거나; 백질 소실 질환의 증상을 저감시키거나 백질의 손실을 저감시키거나 수초의 손실을 저감시키거나 수초량을 증가시키거나 또는 백질의 양을 증가시킴으로써 백질 소실 질환을 치료하거나; CNS 저수초형성을 가진 아동기 운동실조의 증상을 감소시키거나 소초의 수준을 증가시키거나 수초의 손실을 감소시킴으로써 CNS 저수초형성을 가진 아동기 운동실조를 치료하거나; 지적 장애 증후군의 증상을 감소시킴으로써 지적 장애 증후군을 치료하거나, 염증성 질환의 증상을 치료함으로써 염증성 질환을 치료하거나; 근골격계 질환의 증상을 치료함으로써 근골격계 질환을 치료하거나; 또는 대사 질환의 증상을 치료함으로써 대사 질환을 치료한다. 본 명세서에 기재된 질환, 장애, 또는 병태(예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 eIF2 경로, eIF2α 인산화. 또는 ISR 경로를 포함하는 신호 전달 경로에서의 eIF2B 또는 성분의 손상된 기능과 연관된 병태 또는 질환)의 증상은 당업자에게 공지되어 있거나 또는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 손상, 병리, 병태 또는 질환의 예방(예컨대, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 증상의 발증의 예방)을 포함한다.

[0155] "유효량"은 기술된 목적을 달성하기에(예컨대, 투여되는 효과를 달성하거나, 질환을 치료하거나, 효소 활성도를 저감시키거나, 효소 활성도를 증가시키거나, 또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 저감시키기에) 충분한 양이다. "유효량"의 일례는 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방 또는 저감에 기여하는데 충분한 양이며, 이는 "치료적 유효량"이라고도 지칭될 수 있다. 약물의 "예방적 유효량"은, 대상체에게 투여된 경우, 의도된 예방적 효과를 지니는, 예컨대, 손상, 질환, 병리 또는 병태의 발병(또는 재발)을 예방 또는 지연시키거나, 또는 손상, 질환, 병리 또는 병태, 또는 이들의 증상의 발병(또는 재발) 공산을 저감시키는 약물의 양이다. 전체적인 예방적 효과는 반드시 1회 용량의 투여에 의해 일어나지 않고, 일련의 용량의 투여 후에만 일어날 수 있다. 따

라서, 예방적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라서 좌우될 것이고, 공지된 기술을 이용해서 당업자에 의해 확인 가능할 것이다(예컨대, 문헌[Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).

[0156] 증상 또는 증상들의 "저감"(및 이 어구의 문법적 등가물)은 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다.

[0157] 질환(예컨대, 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애, 예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 eIF2 경로, eIF2α 인산화 또는 ISR 경로를 포함하는 신호 전달 경로에서의 eIF2B 또는 성분의 손상된 기능과 연관된 질환 또는 장애)과 연관된 물질 또는 물질 활성도 또는 기능의 맥락에서 용어 "연관된" 또는 "와 연관된"은, 질환이 물질 또는 물질 활성도 또는 기능에 의해 (전체적으로 또는 부분적으로) 초래되거나, 질환의 증상이 물질 또는 물질 활성도 또는 기능에 의해 (전체적으로 또는 부분적으로) 초래되는 것을 의미한다. 예를 들어, eIF2B의 손상된 기능과 연관된 질환 또는 병태의 증상은 eIF2B 활성도의 감소(예컨대, eIF2B 활성도 또는 수준의 감소, eIF2α 인산화 또는 인산화된 eIF2α의 활성도의 증가, 또는 저감된 eIF2 활성도 또는 인산화된 eIF2α 신호 전달 또는 ISR 신호전달 경로의 활성도의 증가)로부터 (전체적으로 또는 부분적으로) 유발되는 증상일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 질환과 연관된 것으로 기재되는 것(만약 원인 물질)은, 질환의 치료를 표적으로 할 수 있는 것이다. 예를 들어, 감소된 eIF2 활성도 또는 eIF2 경로 활성도와 연관된 질환은, eIF2 또는 eIF2 경로의 수준 또는 활성도의 증가 또는 인산화된 eIF2α 활성도 또는 ISR 경로의 감소에 유효한 제제(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물)로 치료될 수 있다. 예를 들어, 인산화된 eIF2α와 연관된 질환은 인산화된 eIF2α의 활성도 또는 인산화된 eIF2α의 하류의 성분 또는 효과기의 수준의 감소에 유효한 제제(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물)로 치료될 수 있다. 예를 들어, eIF2α와 연관된 질환은, eIF2의 활성도 또는 eIF2의 하류 성분 또는 효과기의 수준의 증가에 유효한 제제(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물)로 치료될 수 있다.

[0158] "대조" 또는 "대조 실험"은 이의 분명한 통상의 의미에 따라서 사용되고, 실험의 절차, 시약 또는 변수의 생략을 제외하고 부분적인 실험에서와 같이 실험의 대상 또는 시약이 처리되는 실험을 지칭한다. 몇몇 경우에, 대조는 실험 효과를 평가함에 있어서 비교 표준으로서 사용된다.

[0159] "접촉하는"은 이의 분명한 보통의 의미에 따라서 사용되며, 적어도 2가지 상이한 종류(예컨대, 바이오분자 또는 세포를 포함하는 화학적 화합물)가 반응, 상호작용 또는 물리적 터치하도록 충분히 근접하게 되는 과정을 지칭한다. 그러나, 얻어지는 반응 생성물은 반응 혼합물에서 생성될 수 있는 첨가된 시약의 1종 이상으로부터, 중간체로부터 또는 첨가된 시약 간의 반응으로부터 직접 생성될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "접촉하는"은 2종이 반응, 상호작용 또는 물리적 터치할 수 있는 것을 포함할 수 있고, 여기서 2종은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소(예컨대, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 접촉하는은 본 명세서에 기재된 화합물이 신호전달 경로에 포함된 단백질 또는 효소(예컨대, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)와 상호작용할 수 있는 것을 포함한다.

[0160] 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 단백질-저해제(예컨대, 길항제) 상호작용과 관련하여 용어 "저해", "저해하다", "저해하는" 등은 저해제의 부재 시에 단백질의 활성도 또는 기능에 비해서 단백질의 활성도 또는 기능에 부정적으로 영향을 미치는(예컨대, 감소시키는) 것을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 저해는 질환 또는 질환의 증상의 저감을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 저해는 신호 전달 경로 또는 신호전달 경로의 활성도의 저감을 지칭한다. 따라서, 저해는 자극을 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 차단하거나, 활성화를 감소, 예방 또는 지연시키거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성도 또는 단백질의 양을 비활성화, 탈감작화 또는 하향 조절하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 저해는 신호 전달 경로 또는 신호전달 경로 (예컨대, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로, eIF2α 인산화에 의해 활성화된 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 활성도의 감소를 지칭한다. 따라서, 저해는 자극을 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 감소시키거나, 활성화를 감소 또는 저감시키거나, 또는 질환에서의 신호 전달 또는 효소 활성도 또는 단백질의 양(예컨대, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분, 여기서 각각은 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사 질환과 연관됨)을 비활성화, 탈감작화 또는 하향 조절하는 것을 포함할 수 있다. 저해는 자극을 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 감소시키거나, 활성화를 감소 또는 저감시키거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성도 또는 단백질의 양(예컨대, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)을 비활성화, 탈감작화 또는 하향 조절하는 것을 포함할 수 있는 데, 이는 다른 단백질의

수준을 조절할 수 있거나 또는 세포 생존율을 증가시킬 수 있다(예컨대, 인산화된 eIF2α 경로 활성도의 감소는 세포의 세포 생존율을 증가시킬 수 있어, 비-질환 대조군에 비해서 인산화된 eIF2α 경로 활성도의 증가를 지닐 수 있거나 지니지 않을 수 있거나, 또는 eIF2α 경로 활성도의 감소는 세포의 세포 생존율을 증가시킬 수 있어 비-질환 대조군에 비해서 eIF2α 경로 활성도를 증가시킬 수 있거나 증가시키지 않을 수 있다).

[0161] 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 단백질-활성제(예컨대, 작용제) 상호작용과 관련하여 용어 "활성화", "활성화시키다", "활성화시키는" 등은 활성제(예컨대, 본 명세서에 기재된 화합물)의 부재 시에 단백질의 활성도 또는 기능에 비하여 단백질(예컨대, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 활성도 또는 기능에 긍정적으로 영향을 미치는(즉, 증가시키는) 것을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 활성화는 신호 전달 경로 또는 신호전달 경로(예컨대, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 활성도의 증가를 지칭한다. 따라서, 활성화는, 자극을 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 증가시키거나, 또는 활성화를 증가 또는 가능하게 하거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성도 또는 질환에서 감소된 단백질의 양(예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사 질환과 연관된 eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 수준)을 활성화, 감작화 또는 상승 조절하는 것을 포함할 수 있다. 활성화는 자극을 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 증가시키거나, 활성화를 증가 또는 가능하게 하거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성도 또는 단백질의 양(예컨대, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)을 활성화, 감작화 또는 상승 조절하는 것을 포함할 수 있으며, 이는 다른 단백질의 수준을 조절하거나 세포 생존율을 증가시킬 수 있다(예컨대, eIF2α 활성도의 증가는 비-질환 대조군에 비해서 eIF2α 활성도의 저감을 지닐 수 있거나 지니지 않을 수 있는 세포의 세포 생존율을 증가시킬 수 있다).

[0162] 용어 "조절"은 표적 분자 수준 또는 표적 분자의 기능의 증가 또는 감소를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절은 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 연관된 질환(예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사 질환) 또는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분에 의해 초래되지 않은 질환의 하나 이상의 증상의 중증도의 저감을 초래할 수 있지만 eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절(예컨대, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로의 수준 또는 활성도의 수준의 감소)로부터 유익할 수 있다.

[0163] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "조절제"는 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능의 조절(예컨대, 증가 또는 감소)을 지칭한다. 실시형태에 있어서, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절제는 항암제이다. 실시형태에 있어서, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절제는 신경보호제이다. 실시형태에 있어서, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절제는 기억 증강제이다. 실시형태에 있어서, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절제는 기억 증강제(예컨대, 장기 기억 증강제)이다. 실시형태에 있어서, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절제는 항염증제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절제는 통증-완화제이다.

[0164] 이를 필요로 하는 "환자" 또는 "대상체"는 본 명세서에서 제공된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 앓거나 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 비-제한적인 예는 인간, 다른 포유류, 소, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 젖소, 사슴 및 기타 비포유류 동물을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 인간이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 가축이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 개이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 앵무새이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 가축 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 포유류이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 고양이이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 말이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 소이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 갯과 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 고양잇과 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 유인원이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 원숭이이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 마우스이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 실험 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 래트이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 햄스터이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 시험 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 갓난 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 갓난 인간이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 갓난 포유류이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 나이든 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 노인이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 나이든 포유류이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 노인 환자이다.

[0165] "질환", "장애" 또는 "병태"는 본 명세서에서 제공된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료 가능한 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법은, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 통한, 질환, 장애, 또는

병태의 하나 이상의 증상의 저감 또는 제거를 포함한다.

[0166] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "신호전달 경로"는, 세포 성분과 선택적으로 세포외 성분(예컨대, 단백질, 핵산, 소분자, 이온, 지질) 간의 일련의 상호작용을 지칭하며, 이는 하나의 성분의 하나 이상의 다른 성분으로의 변화를 전달하며, 따라서 추가의 성분으로의 변화를 전달할 수 있고, 선택적으로 다른 신호전달 경로 성분으로 전파된다.

[0167] "약제학적으로 허용 가능한 부형제" 및 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 대상체에게 활성제의 투여 및 대상체에 의한 흡수를 돕고, 환자에게 상당한 독성 부작용을 유발하는 일 없이 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 물질을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 비-제한적인 예는 물, NaCl, 생리 식염수, 락트산염 링거액, 규정 수크로스, 규정 포도당, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 착향제, 염 용액(예컨대, 링거 용액), 알코올, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대, 락토스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스터, 하이드록시 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈 및 착색제 등을 포함한다. 이러한 제제는, 멸균화될 수 있고, 필요에 따라서, 본 발명의 화합물과 유해하게 반응하지 않는, 윤활제, 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제 및/또는 방향족 물질 등과 같은 보조제와 혼합될 수 있다. 당업자라면, 다른 약제학적 부형제가 본 발명에서 유용한 것을 인식한다.

[0168] 용어 "제제"는 다른 담체와 함께 또는 다른 담체 없이 활성 성분이 담체로 둘러싸여 있는(따라서 이와 회합하는) 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질에 의한 활성 화합물의 형성을 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 카세제 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환, 카세제 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고형 투약 형태로서 사용될 수 있다.

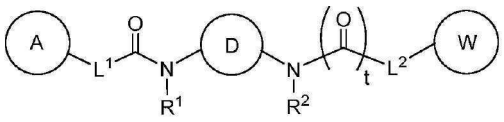
[0169] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는"은 대상체에게 경구 투여, 좌제로서의 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 척수강내, 두개내, 비강내 또는 피하 투여 또는 지연 방출 장치, 예를 들어, 미니 삼투 펌프의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 점막경우(예컨대, 협측, 설하, 구개, 치은, 비강, 질, 직장 또는 경피)를 비롯한 임의의 경로에 의한다. 비경구 투여는, 예컨대, 정맥내, 근육내, 동맥내, 피부내, 피하, 복강내, 심실내 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패취 등의 사용을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. "공동-투여하다"란, 본 명세서에 기재된 조성물이 하나 이상의 추가의 요법(예컨대, 항암제, 화학요법제 또는 신경퇴행성 질환용의 치료)의 투여와 동시에, 직전에 또는 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 환자에게 단독으로 투여될 수 있거나 또는 공동 투여될 수 있다. 공동투여는 개별적으로 또는 병용하여(1종 초과의 화합물 또는 제제) 화합물의 동시 또는 순차 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제는 또한 필요할 경우 (예컨대, 대사 저하를 감소시키기 위하여) 다른 활성 물질과 병용될 수 있다.

[0170] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "eIF2B"는 이종오량체성 진핵생물 번역 개시 인자 2B를 지칭한다. eIF2B는 5개의 소단위, 즉, eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 및 eIF2B5로 구성된다. eIF2B1은 엔트레즈 젠(Entrez gene) 1967, OMIM 606686, 유니프로트(Uniprot) Q14232, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_001405와 연관된 단백질을 지칭한다. eIF2B2는 엔트레즈 젠 8892, OMIM 606454, 유니프로트 P49770, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_055054과 연관된 단백질을 지칭한다. eIF2B3은 엔트레즈 젠 8891, OMIM 606273, 유니프로트 Q9NR50, 및/또는 RefSeq(단백질) NP_065098과 연관된 단백질을 지칭한다. eIF2B4는 엔트레즈 젠 8890, OMIM 606687, 유니프로트 Q9UI10, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_751945와 연관된 단백질을 지칭한다. eIF2B5는 엔트레즈 젠 8893, OMIM 603945, 유니프로트 Q13144, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_003898과 연관된 단백질을 지칭한다.

[0171] 용어 "eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"는 호환 가능하고, 단백질 "진핵생물 번역 개시 인자 2 알파 소단위 eIF2S1"을 지칭한다. 실시형태에 있어서, "eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"는 인간 단백질을 지칭한다. 용어 eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"에는 단백질의 야생형 및 돌연변이 형태가 포함된다. 실시형태에 있어서, "eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"는 엔트레즈 젠 1965, OMIM 603907, 유니프로트 P05198, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_004085와 연관된 단백질을 지칭한다. 실시형태에 있어서, 바로 위에서의 참조 번호는 본 출원의 출원일 당시에 알려진 단백질 및 관련된 핵산을 지칭한다.

[0172] **화합물**

[0173] 일 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 특징으로 한다:

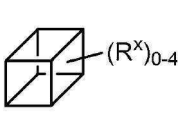
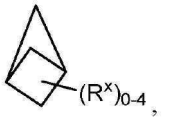
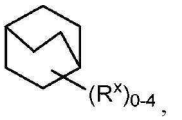


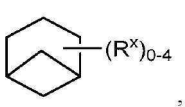
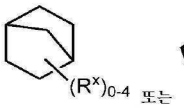
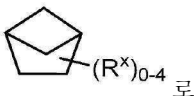
화학식 (I)

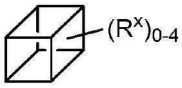
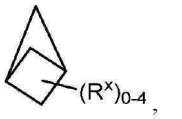
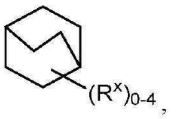
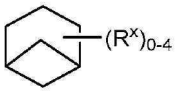
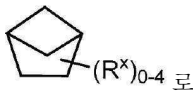
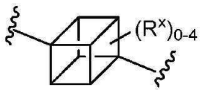
[0174]

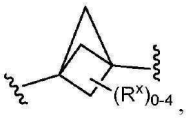
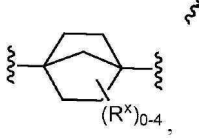
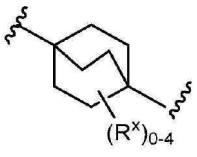
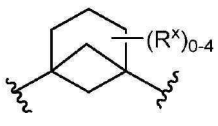
[0175] 식 중, D는 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐이되, 여기서 각각의 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 2-7-원 헤테로알킬렌, O 또는 NR^C이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환되며; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 실록시-C_1-C_6 알킬이고; A 및 W는 각각 독립적으로 아릴 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$,$-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 페닐, 5-6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$ 및 G^1로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 각각의 G^1은 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, 또는 $-C(O)OR^D$이고; R^B 및 R^C의 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1 내지 5개의 R^G로 선택적으로 치환되며; 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^H로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; m은 1, 3, 또는 5이며; 그리고 t는 0 또는 1이다.

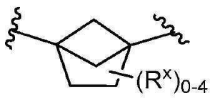
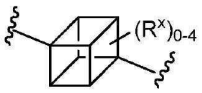
[0176] 몇몇 실시형태에 있어서, D는 브리지된 단환식 사이클로알킬 또는 큐바닐이되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 브리지된 4-6 원 단환식 사이클로알킬 또는 큐바닐이되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D 큐베인, 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 또는 바이사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에

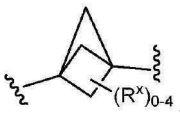
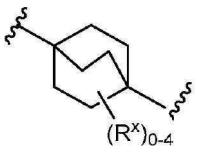
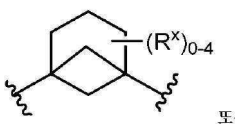
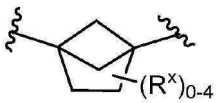
있어서, D는 큐베인, 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.1.1]헥산 또는 바이사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 , , ,

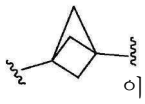
,  또는 

[0177] 로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 , , ,  또는  로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 ,

[0178] , , ,  또는

[0179]  로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 ,

[0180] , ,  또는  로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 1개의 R^X로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$ 또는 $-SCH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C(예컨대, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$ 또는 $OC(O)R^D$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴(예컨대, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴)이다.

[0181] 몇몇 실시형태에 있어서, D는 0개의 R^X로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는  이다.

[0182] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌, O 또는 NR^C이되, 여기서 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 한쪽은 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, 그리고 L^1 및 L^2 중 다른 한쪽은 독립적으

로 2-7-원 헤테로알킬렌이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, 그리고 각각의 C_1-C_6 알킬렌 및 C_2-C_6 알켄일렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일렌이다.

[0183] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 -C(O)R^D(예컨대, CH_3, OH, 옥소, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 $C(O)CH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 -C(O)R^D(예컨대, CH_3, 옥소 또는 $C(O)CH_3$)이다.

[0184] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 독립적으로 CH_2O-* 및 CH=CH-*로부터 선택되고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, -$NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되며, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0185] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

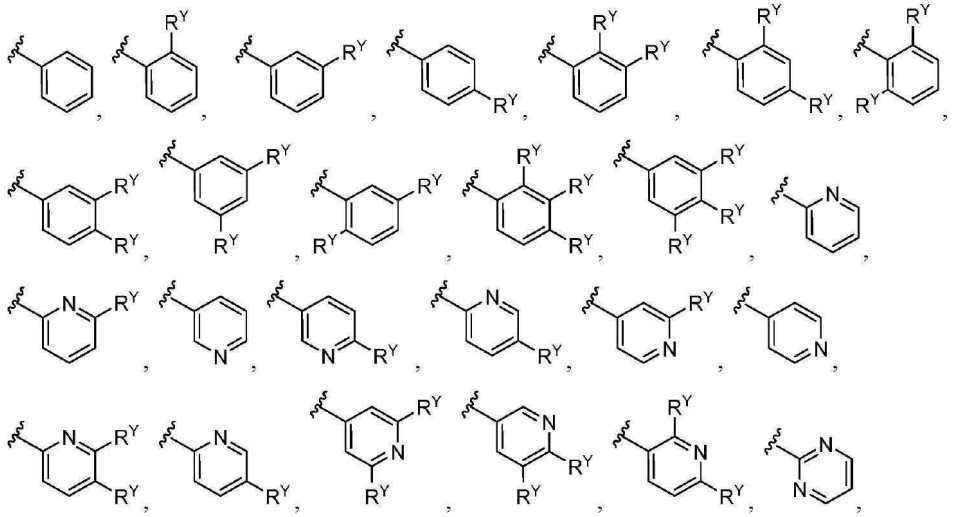
[0186] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

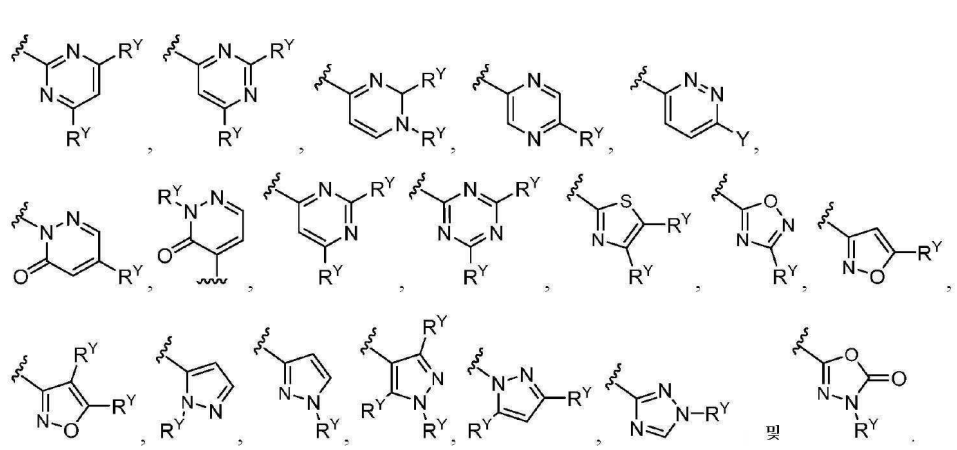
[0187] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 페닐이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 5-6-원 헤테로아릴이다.

[0188] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 단환식 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W의 인접한 원자 상의 2

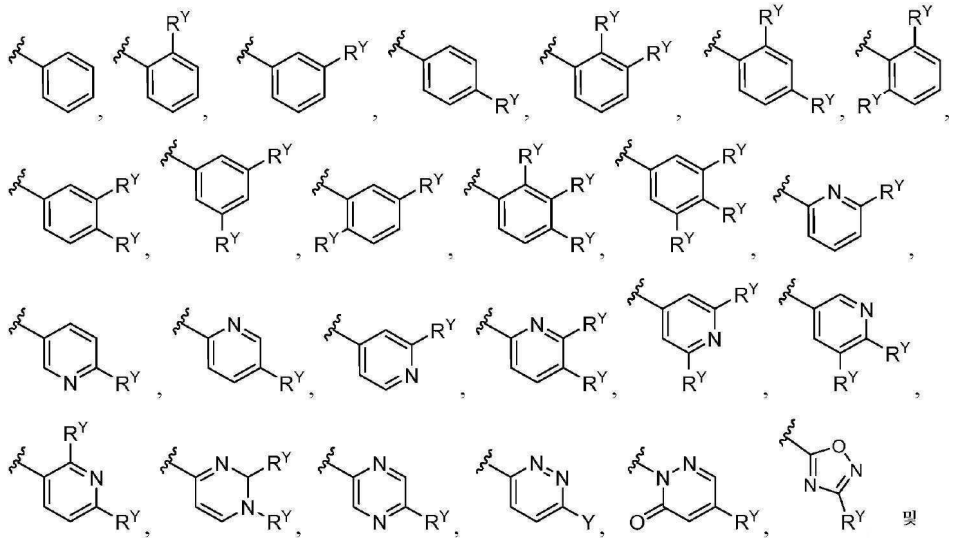
개의 R^Y기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하여, 이환식 헤테로아릴을 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 10-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 또는 5-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 원자가가 허용되는 바와 같은 질소, 산소 또는 황을 함유하는 헤테로아릴이다.

[0189] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

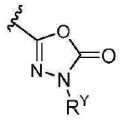
[0190] 

[0191] 
및 .

[0192] 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

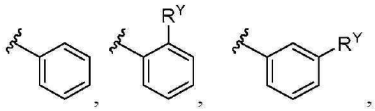


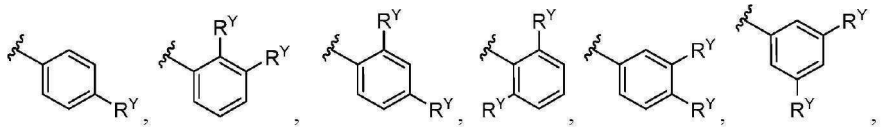
[0193] 및



[0194] . 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이며, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

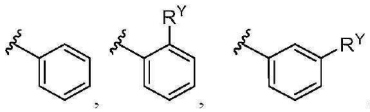
[0195] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다:

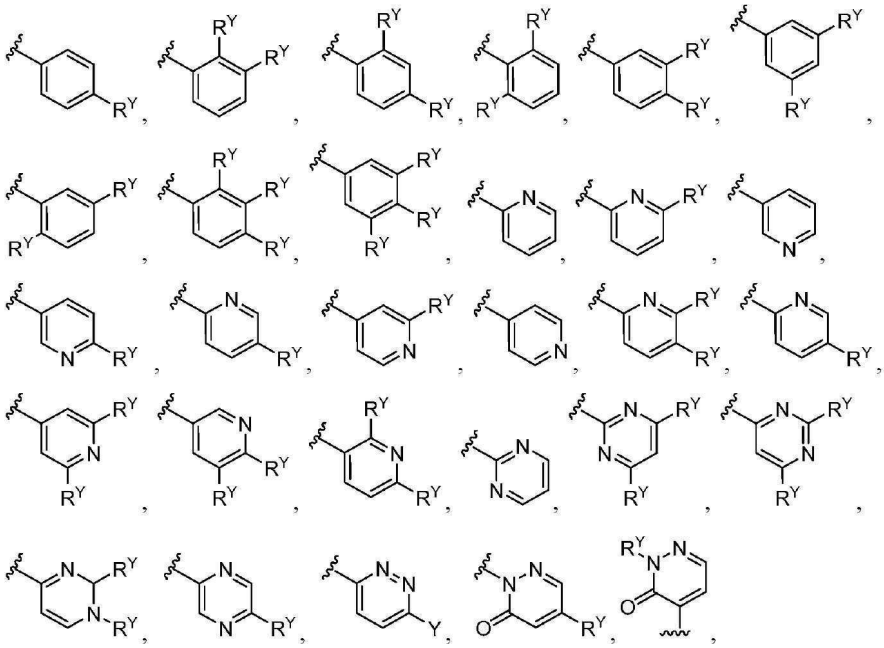


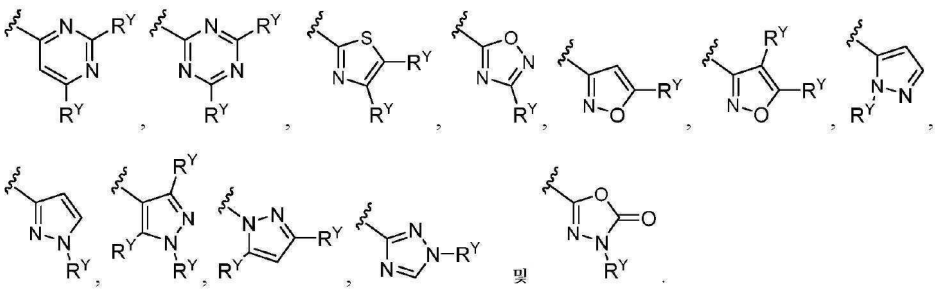


[0196] 및



[0197] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다: 

[0198] 

[0199] 

[0200] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다.

[0201] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

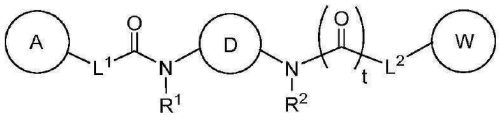
[0202] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0203] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어

서, 2개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0204] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 피페리딘일, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3) 또는 할로(예컨대, 클로로)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3)이다.

[0205] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 특징으로 한다:

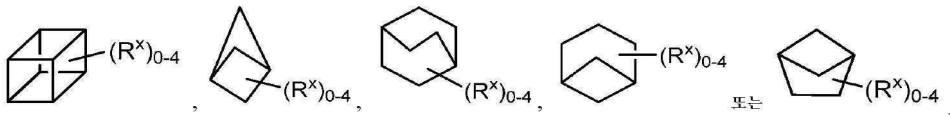


[0206] 화학식 (I-a)

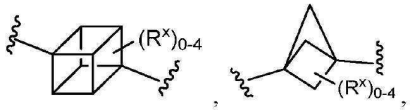
[0207] 식 중, D는 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐이되, 여기서 각각의 브리지된 단환식 사이클로알킬, 브리지된 단환식 헤테로사이클릴 또는 큐바닐은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환되며; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 실록시-C_1-C_6 알킬이고; A 및 W는 각각 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$ 및 G^1로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는 이들이 부착되는 원자들과 함께 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 각각의 G^1는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, 또는 $-C(O)OR^D$이고; R^B 및 R^C의 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1 내지 3개의 R^Z로 선택적으로 치환된 3-7-원 헤테로

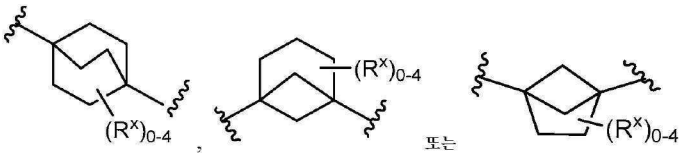
사이클릴 고리를 형성하고; 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1 내지 5개의 R^G로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이며; 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^H로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; m은 1, 3, 또는 5이며; 그리고 t는 0 또는 1이다.

[0208] 몇몇 실시형태에 있어서, D는 브리지된 단환식 사이클로알킬 또는 큐바닐이되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 브리지된 4-6 원 단환식 사이클로알킬 또는 큐바닐이되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 큐베인, 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 또는 바이사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는

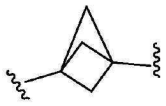
[0209] 

로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는





로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 1개의 R^X로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C(예컨대, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$ 또는 $OC(O)R^D$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는 0개의 R^X로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, D는


이다.

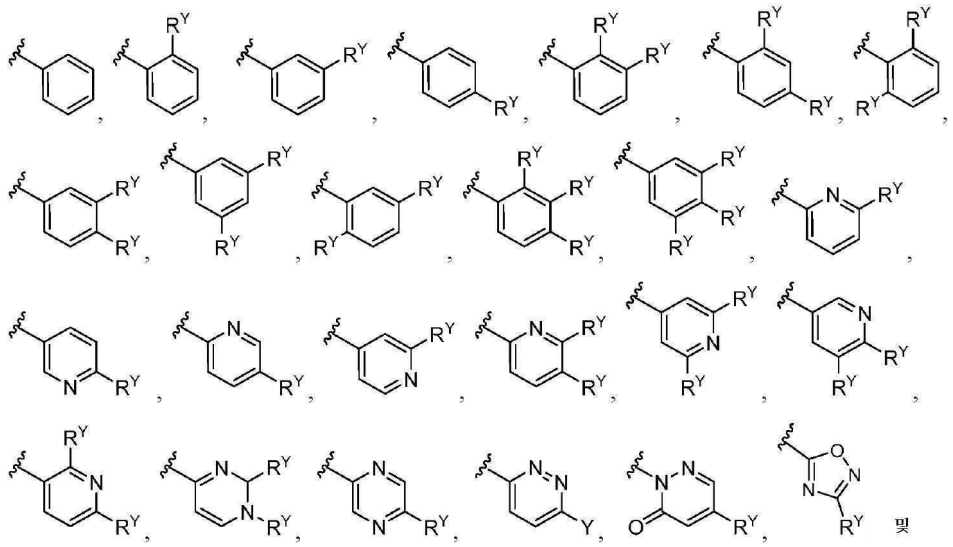
[0210] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 한쪽은 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, L^1 및 L^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 $-C(O)R^D$(예컨대, CH_3, 옥소 또는 $C(O)CH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*,

$CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다.

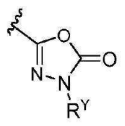
[0211] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

[0212] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

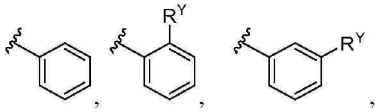
[0213] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

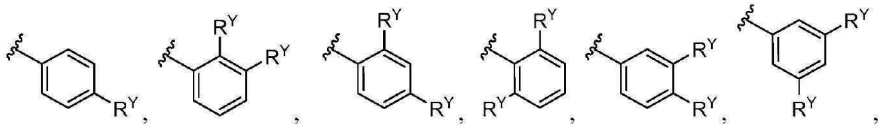


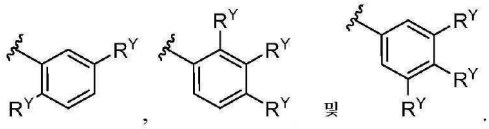
[0214] 및

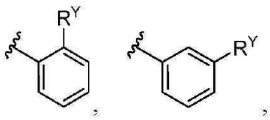


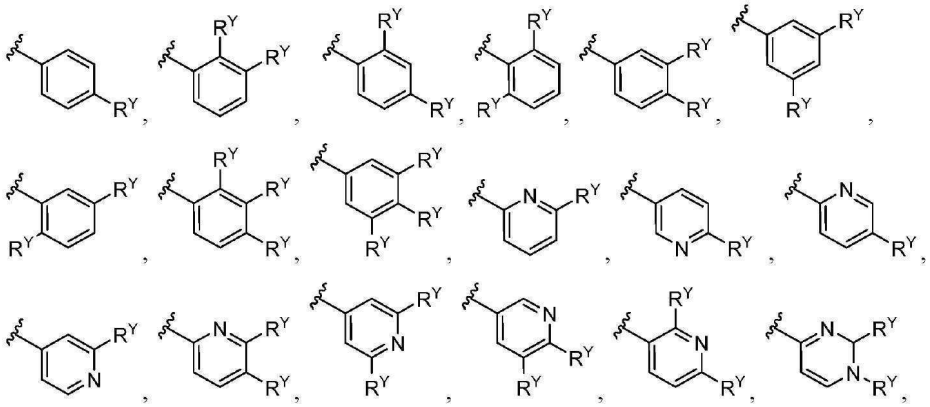
[0215] . 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이며, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

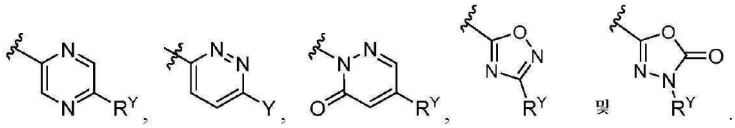
[0216] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다: 



[0217] 

[0218] 몇몇 실시형태에 있어서, 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다: 



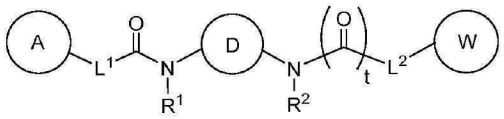
[0219] 

[0220] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, C(O)OH, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0221] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0222] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3)이다.

[0223] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

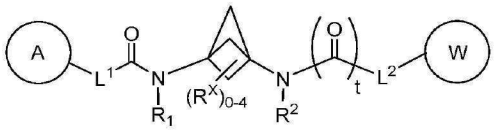


화학식 (I-b)

[0224]

[0225] 식 중, D는 (1,2,3,4,6,7)-큐베인, 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 또는 바이사이클[3.1.1]헵탄이되, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^X기로 선택적으로 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*이고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타내며; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, CH_3, CH_2CH_2OH, 또는 $CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$; A 및 W는 각각 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 티아졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^X는 독립적으로 CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, 또는 G^2로부터 선택되되, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, C(O)OH, $OCHF_2$ 또는 G^1이거나; 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하되, 이들의 각각은 1 내지 2개의 R^X로 선택적으로 치환되고; G^1 및 G^2는 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 페닐, 피페리딘일, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴, 또는 피라졸릴이되, 이들의 각각은 1 내지 2개의 R^Z로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^D는 1 내지 5개의 R^G로 선택적으로 치환된 CH_2O이고; 각각의 R^G는 독립적으로 1 내지 5개의 R^H로 선택적으로 치환된 피리딜이고; 각각의 R^H는 독립적으로 CF_3이고; 각각의 R^Z는 독립적으로 CH_3이며; 그리고 t는 0 또는 1이다.

[0226] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



화학식 (I-c)

[0227]

[0228] 식 중, L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0229] 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 옥소, $-OR^A$ 또는 NR^BR^C(예컨대, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$ 또는 $OC(O)R^D$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴(예컨대, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴)이다.

[0230] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌, O 또는 NR^C이되, 여기서 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 한쪽은 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, L^1 및 L^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 그리고 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, 그리고 각각의 C_1-C_6 알킬렌 및 C_2-C_6 알켄일렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일렌이다.

[0231] 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C, 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2\ CH_2CH_3$, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C(예컨대, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$ 또는 $OC(O)R^D$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴(예컨대, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴)이다.

[0232] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선태괴고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 독립적으로 CH_2O-* 및 CH=CH-*로부터 선택되고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, -NHC(O)OCH_2-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되며, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0233] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

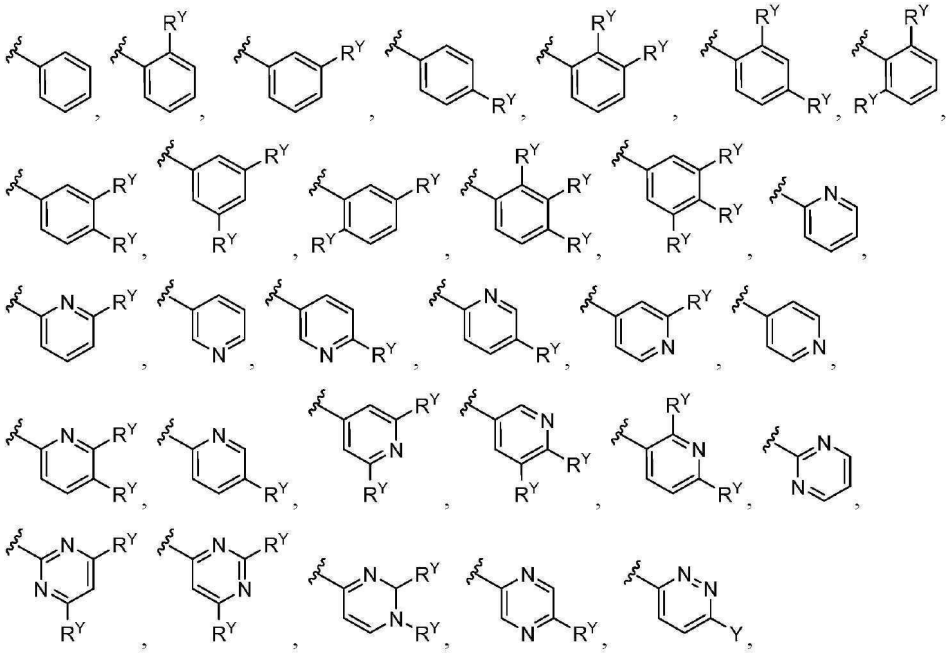
[0234] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에

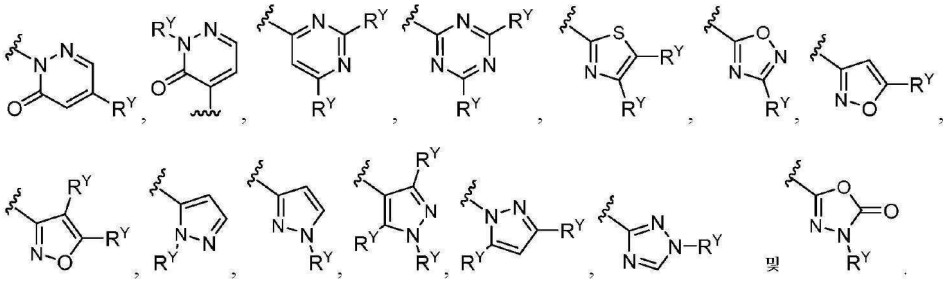
있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0235] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 페닐. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 5-6-원 헤테로아릴이다.

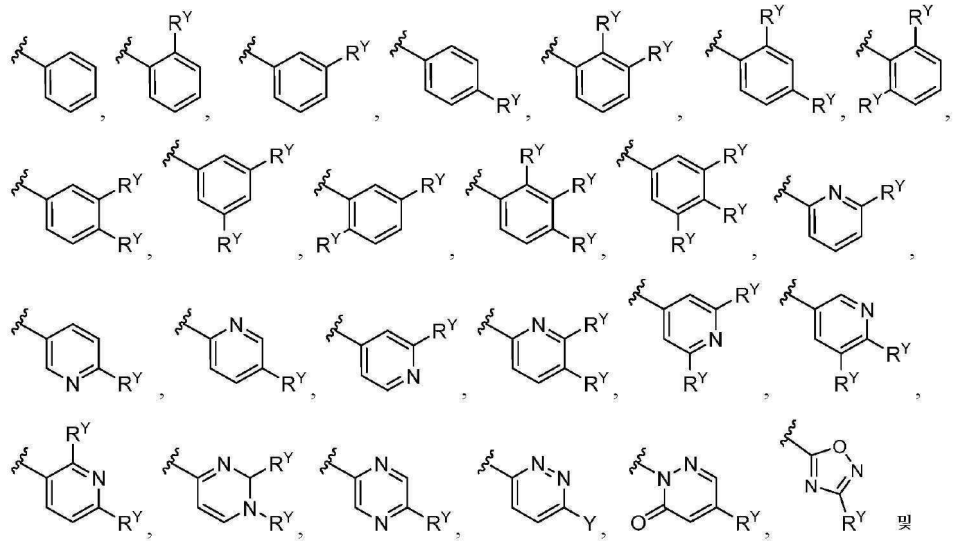
[0236] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 단환식 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W의 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하여, 이환식 헤테로아릴을 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 10-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 또는 5-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 원자가가 허용되는 바와 같은 질소, 산소 또는 황을 함유하는 헤테로아릴이다.

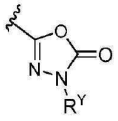
[0237] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

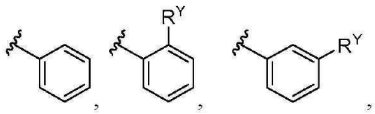
[0238] 

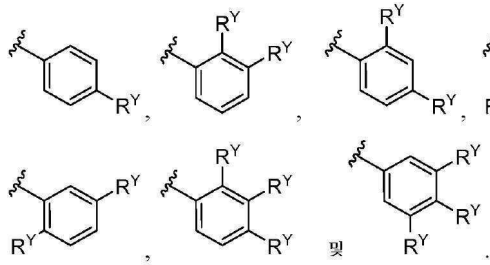
[0239] 

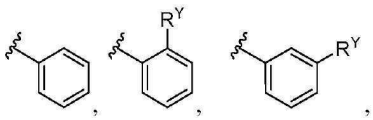
[0240] 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

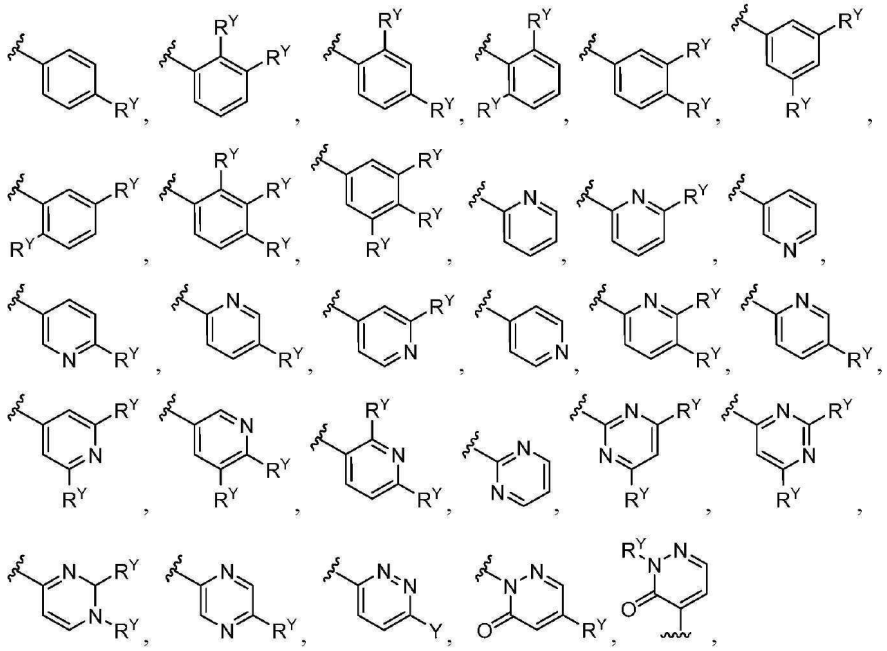
[0241] 

[0242] . 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이며, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

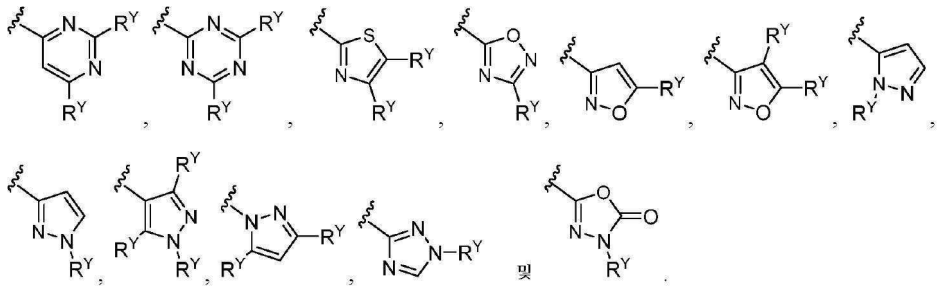
[0243] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다: 

[0244] 

[0245] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다: 



[0246]



[0247]

[0248] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다.

[0249] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

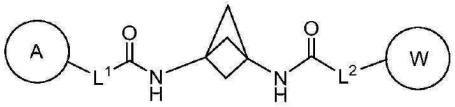
[0250] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0251] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어

서, 2개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0252] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 피페리딘일, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3) 또는 할로(예컨대, 클로로)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3)이다.

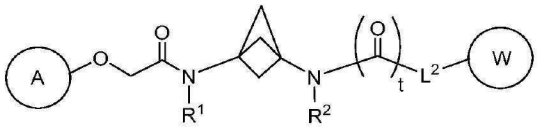
[0253] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-c)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



[0254] 화학식 (I-d)

[0255] 식 중, L^1, L^2, A 및 W의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0256] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-e)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



[0257] 화학식 (I-e)

[0258] 식 중, L^2, A, W, R^1, R^2 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0259] 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, NH-*, $S(O)_2CH$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0260] C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C, 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$).

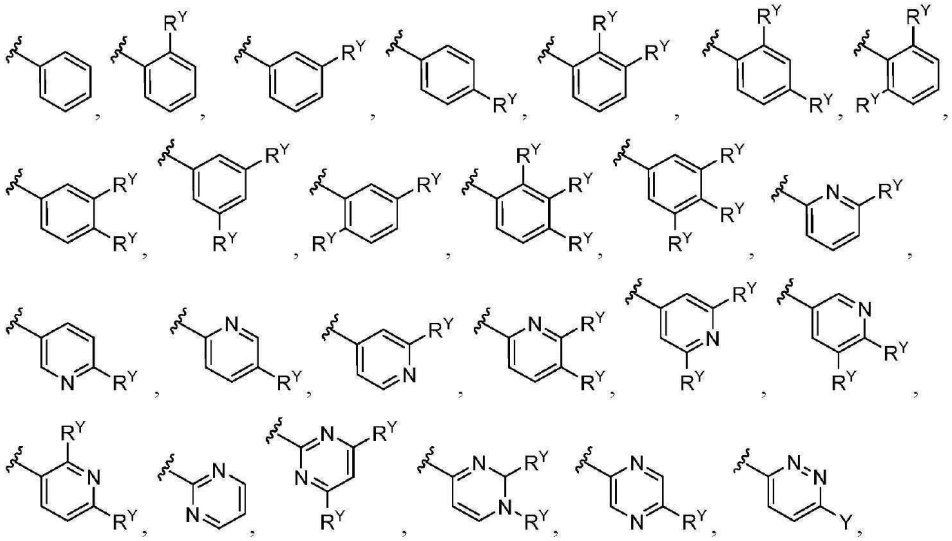
[0261] 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는

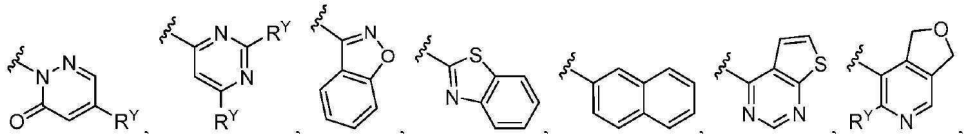
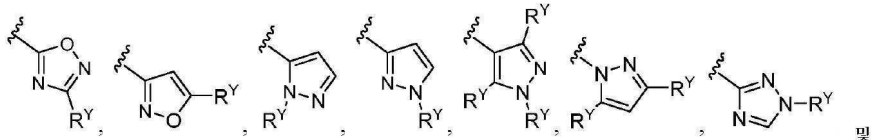
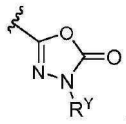
$CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0262] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

[0263] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

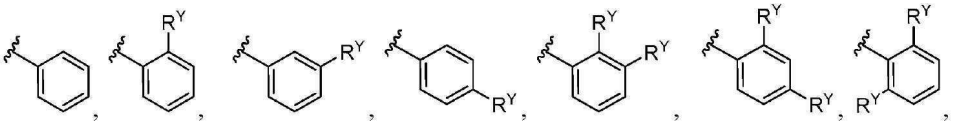
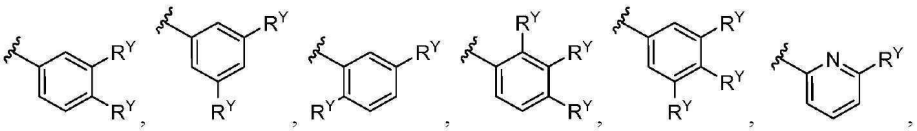
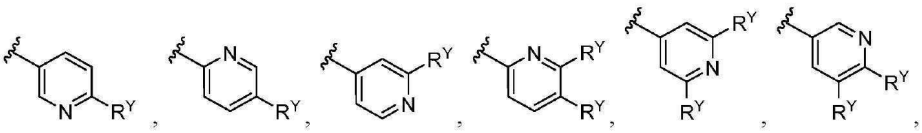
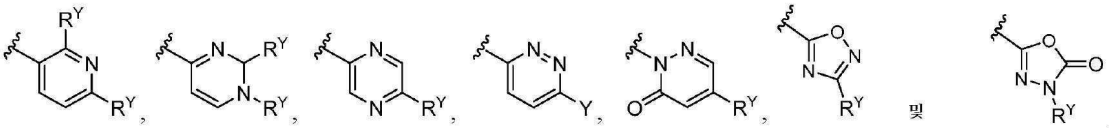
[0264] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이되, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

[0265] 




및

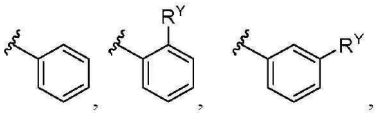
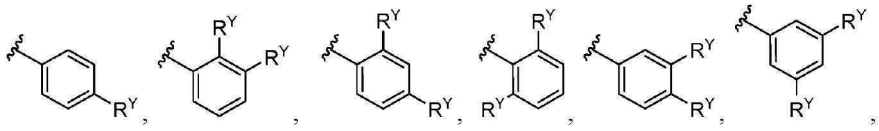
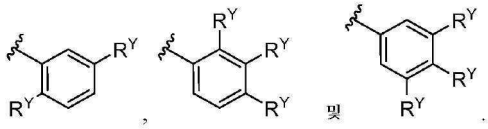
[0266] .

[0267] 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:





및

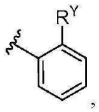
[0268] . 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이며, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 그리고 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

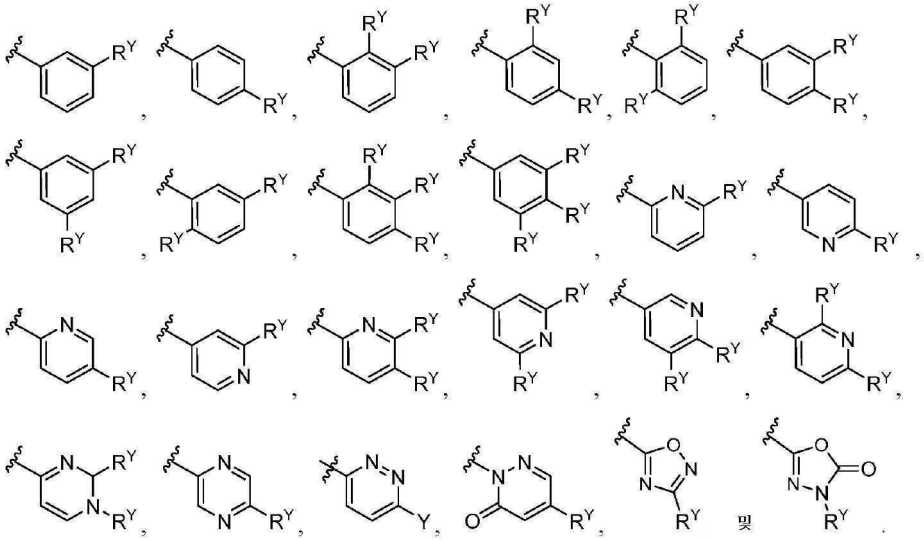
[0269] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다:




및

.

[0270] 몇몇 실시형태에 있어서, 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다:





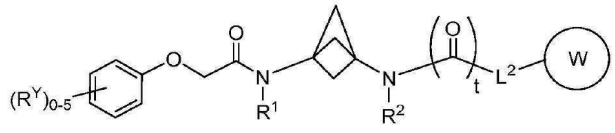
[0271] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0272] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0273] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0274] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 피페리딘일, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3) 또는 할로(예컨대, 클로로)이다.

[0275] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-f)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



화학식 (I-f)

[0276]

[0277] 식 중, L^2, W, R^Y, R^1, R^2 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0278] 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 2-7-원 헤테로알킬렌, O 또는 NR^C이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0279] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다.

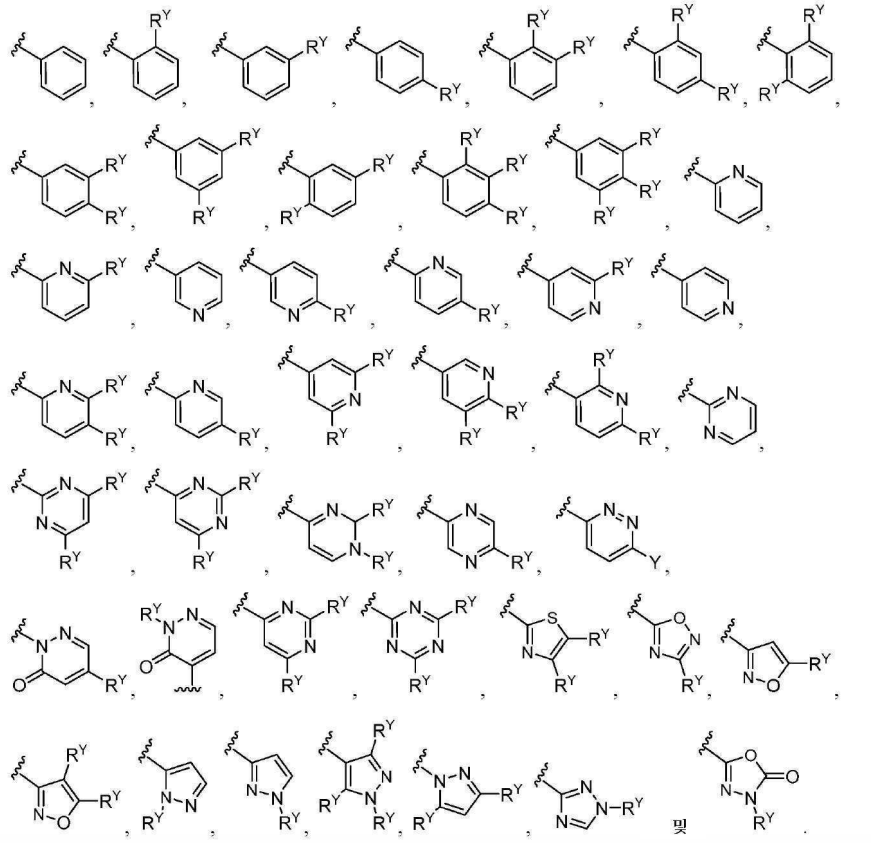
[0280] 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0281] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

[0282] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

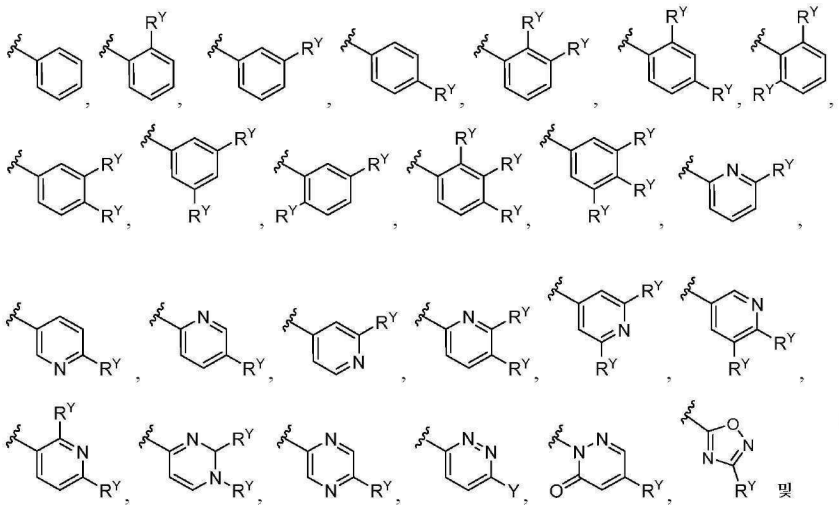
[0283] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된

다:



[0284]

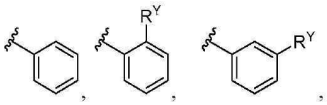
[0285] 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

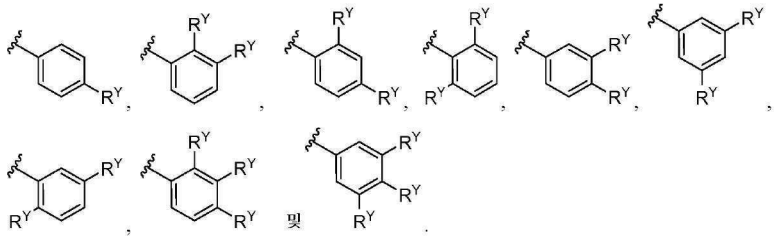


[0286]

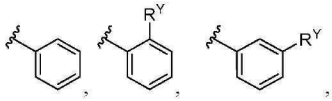
[0287] . 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

[0288] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다:

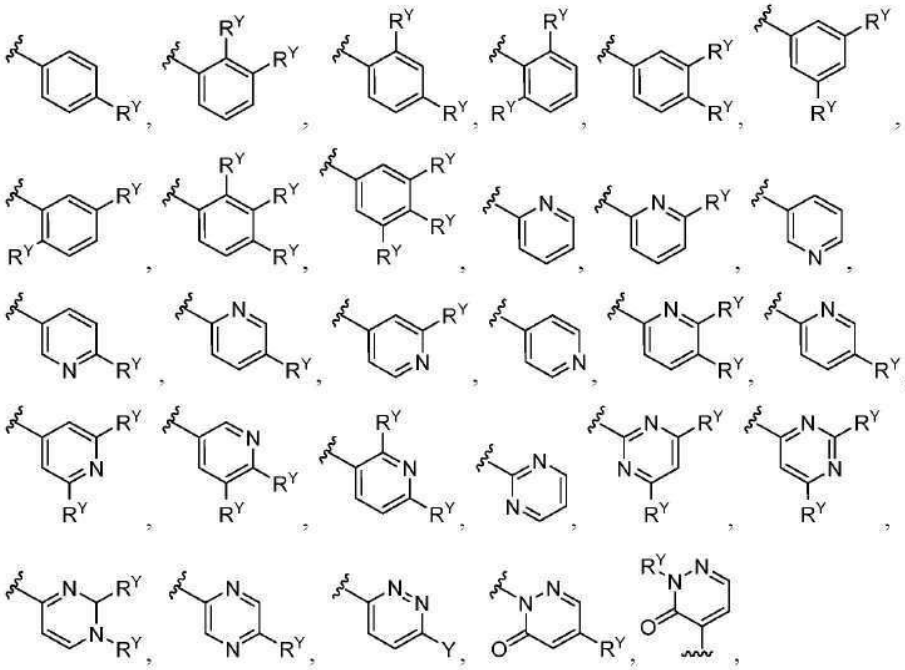




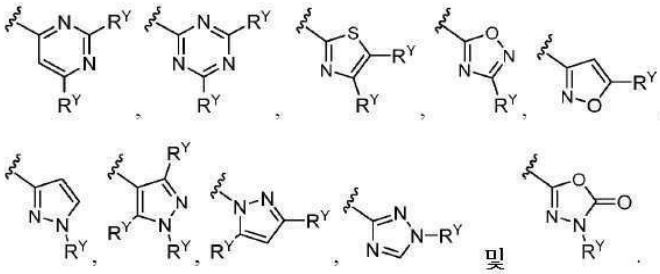
[0289] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다:



[0290]



[0291]



[0292] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다.

[0293] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3,

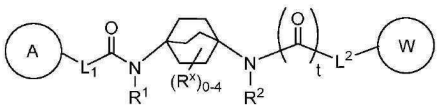
$C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, C(O)OH, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0294] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, C(O)OH, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0295] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0296] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 피페리딘일, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3) 또는 할로(예컨대, 클로로)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3)이다.

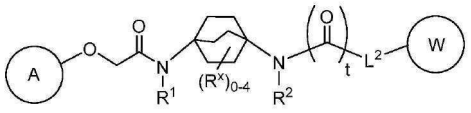
[0297] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-g)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



[0298] 화학식 (I-g)

[0299] 식 중, L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

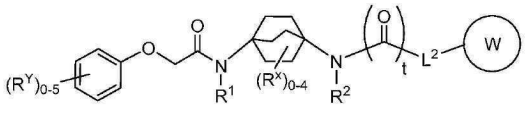
[0300] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-h)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



[0301] 화학식 (I-h)

[0302] 식 중, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0303] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-i)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



[0304] 화학식 (I-i)

[0305] 식 중, L^2, R^1, R^2, W, R^X, R^Y 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0306] 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 2-7-원 헤테로알킬렌, O 또는 NR^C이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0307] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C, 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다.

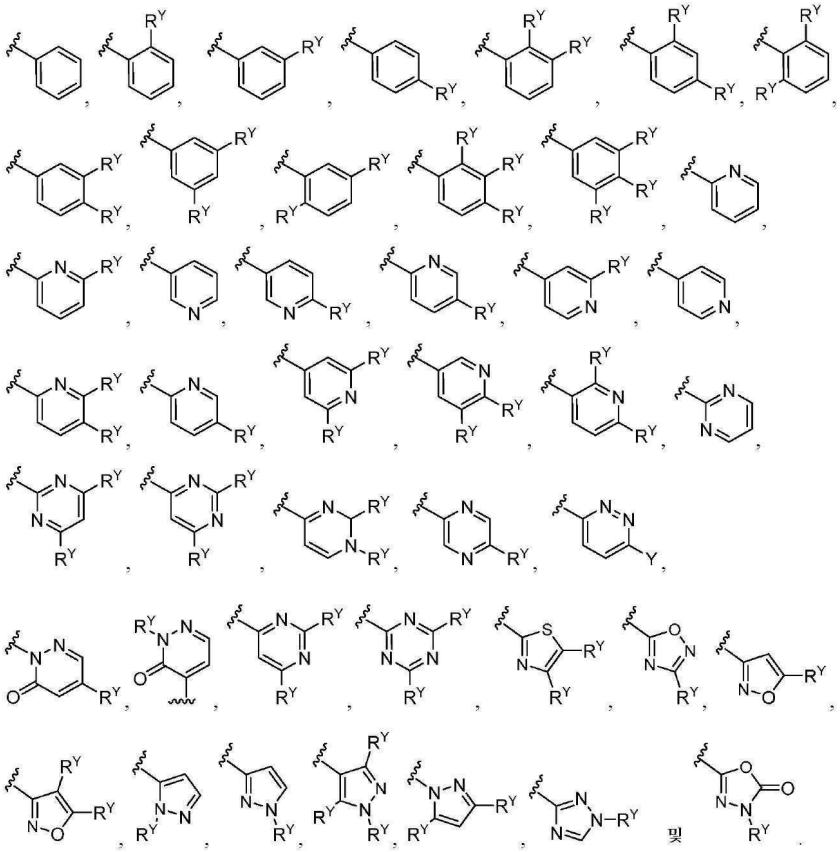
[0308] 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0309] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

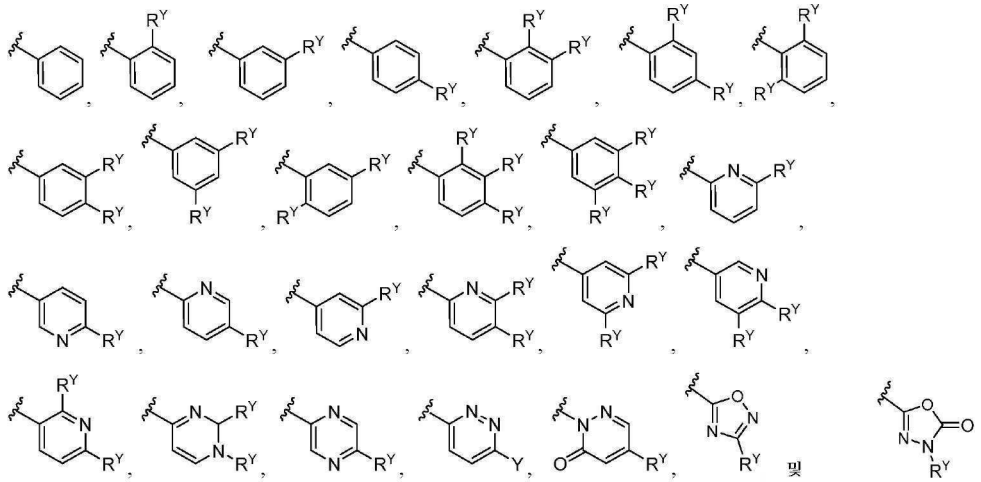
[0310] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0311] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된

다:

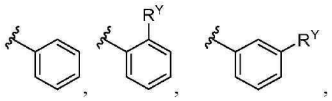
[0312] 

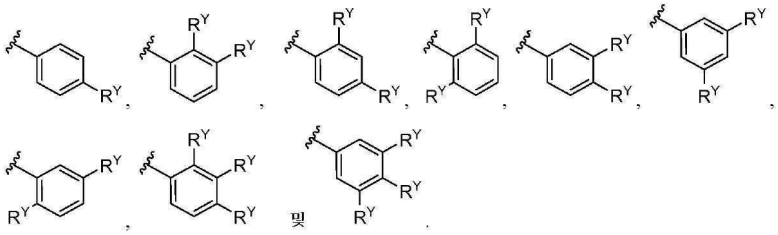
[0313] 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

[0314] 

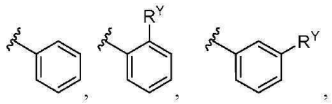
몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이며, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

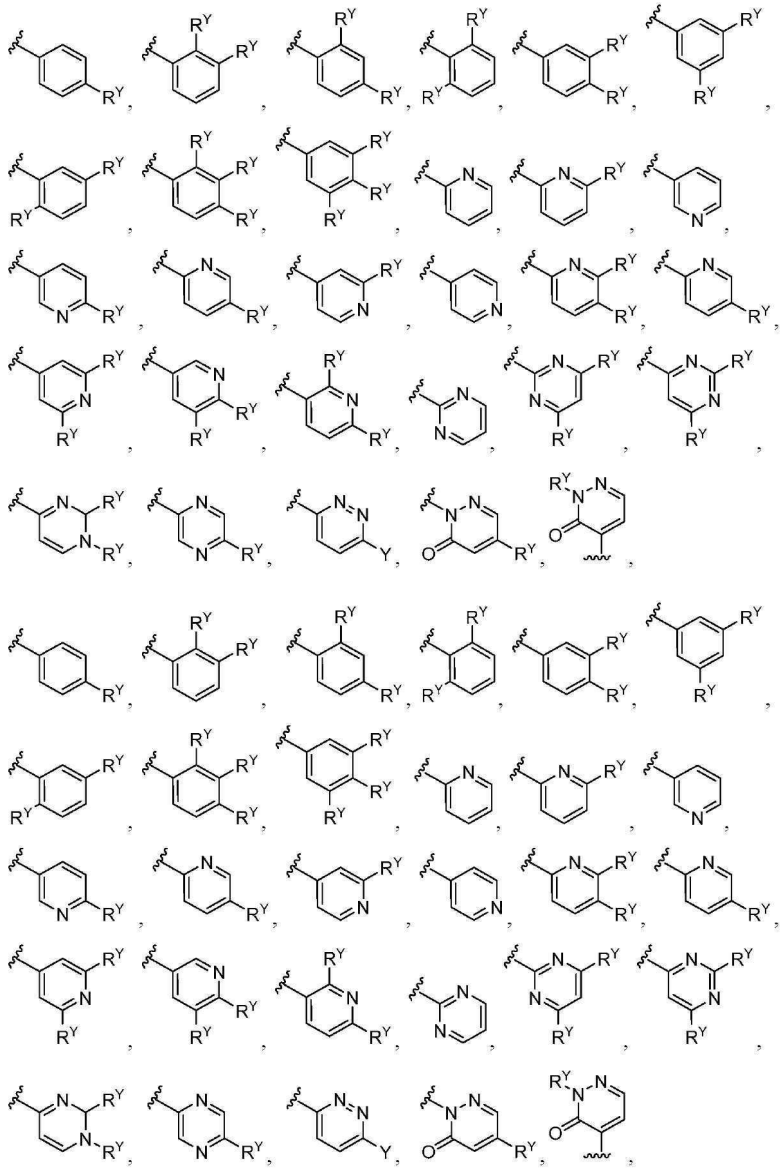
[0315] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다:

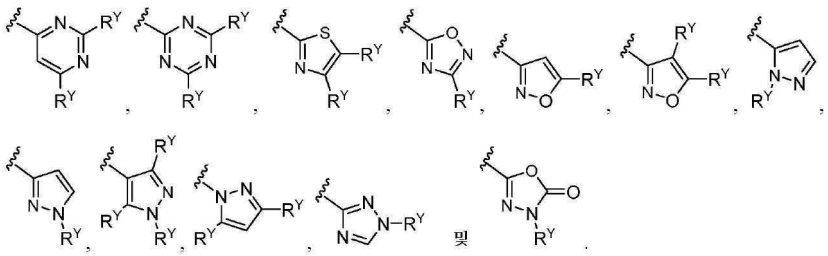




[0316] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다:







[0317] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다.

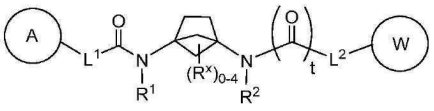
[0318] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0319] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0320] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0321] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 피페리딘일, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3) 또는 할로(예컨대, 클로로)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3)이다.

[0322] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-j)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

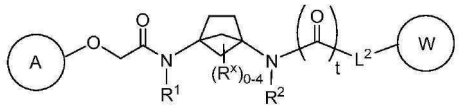


[0323] 화학식 (I-j)

[0324] 식 중, L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0325] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-k)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:

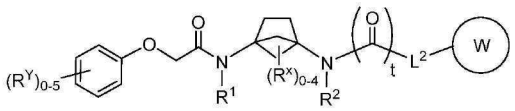


화학식 (I-k)

[0326]

[0327] 식 중, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0328] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-l)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다:



화학식 (I-l)

[0329]

[0330] 식 중, L^2, R^1, R^2 W, R^X, R^Y 및 t의 각각은 화학식 (I)에 대해서 정의되어 있다.

[0331] 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 둘 다는 독립적으로 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2 중 한쪽은 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알켄일렌이고, L^1 및 L^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이되, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 $-C(O)R^D$(예컨대, CH_3, 옥소 또는 $C(O)CH_3$)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1 및 L^2의 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 각각 A 및 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0332] 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-* 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, 그리고 "-*"는 W에 대한 부착점을 나타낸다.

[0333] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, NR^BR^C 또는 G^2(예컨대, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 사이아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, $C(O)OH$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다.

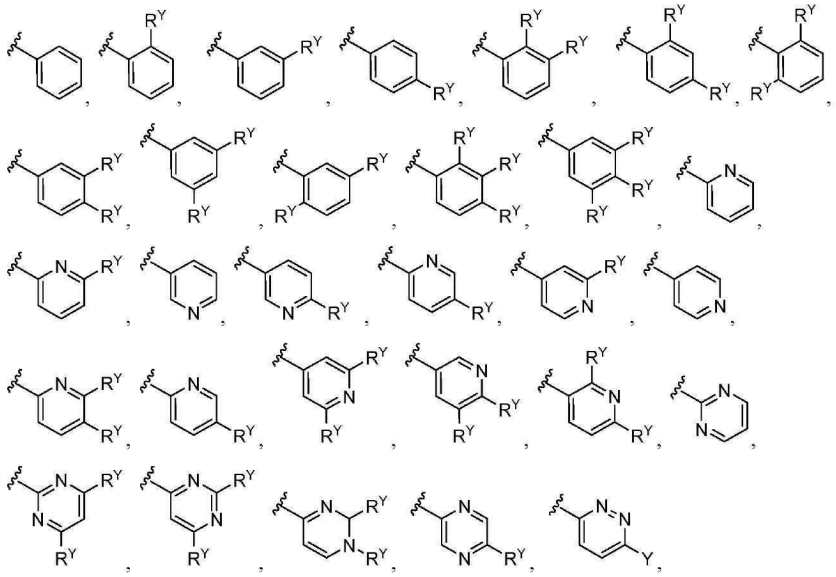
[0334] 몇몇 실시형태에 있어서, t는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다.

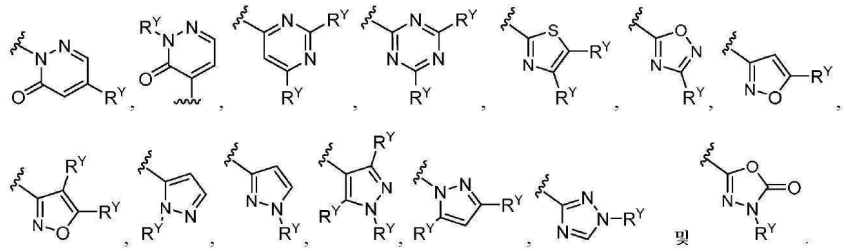
[0335] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 중 한쪽은 독립적으로 수소이고 그리고 R^1 및 R^2 중 다른 한쪽은 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, 그리고 "*-"는 질소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0336] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 페닐. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 5-6-원 헤테로아릴이다.

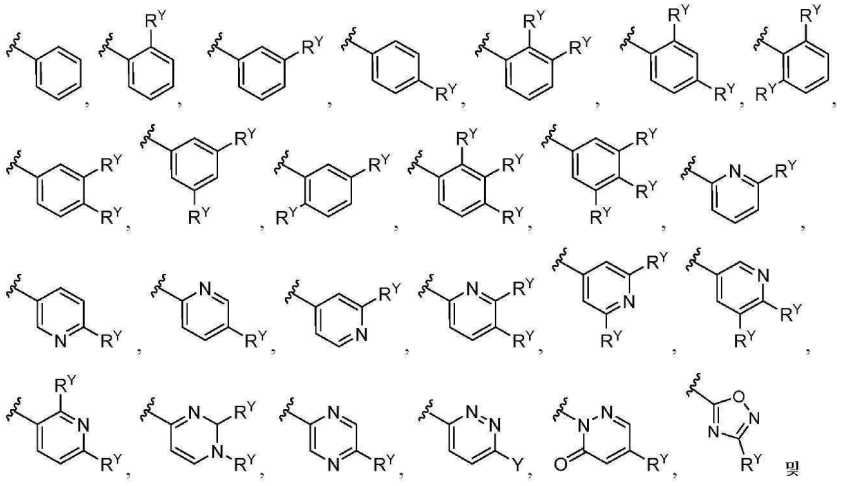
[0337] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 단환식 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W의 인접한 원자 상의 2개의 R^Y기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하여, 이환식 헤테로아릴을 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 10-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 또는 5-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, W는 원자가가 허용되는 바와 같은 질소, 산소 또는 황을 함유하는 헤테로아릴이다.

[0338] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 트라이아진일, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이되, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y기로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:



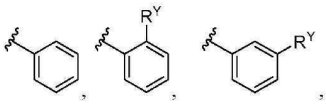


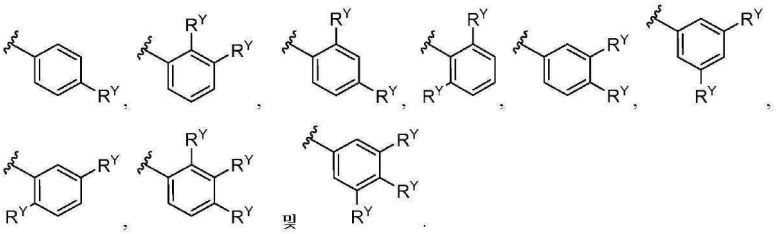
[0339] 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

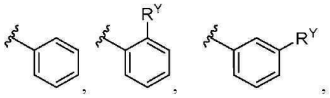
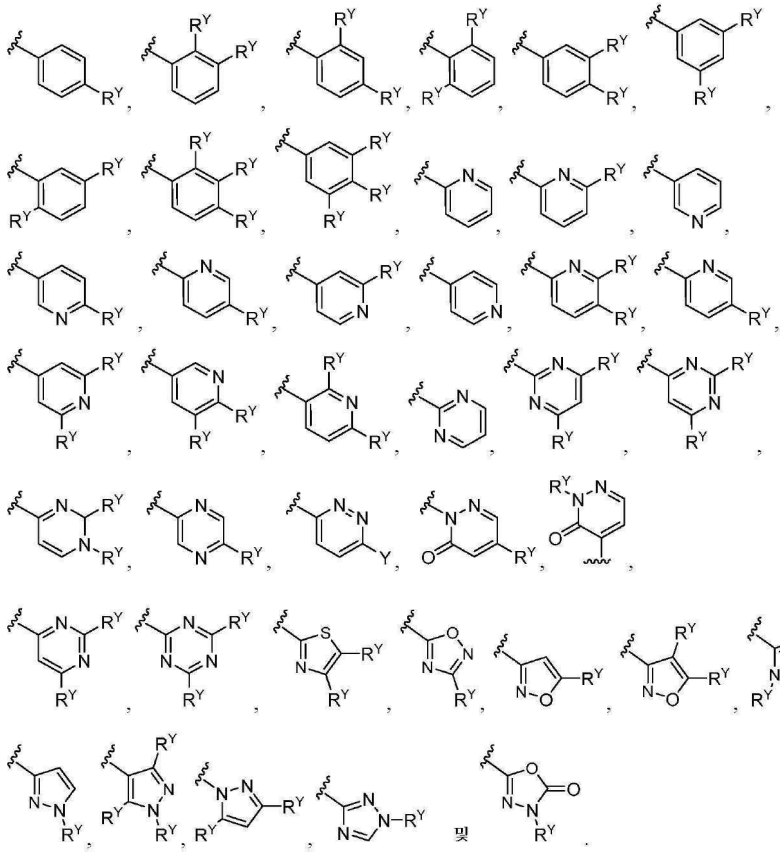


[0340] . 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이며, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피리다지노닐, 옥사다이아졸릴 또는 옥사다이아졸로닐이며, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환된다.

[0341] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 하기로부터 선택된다:





[0342] 몇몇 실시형태에 있어서, W는 하기로부터 선택된다: , 

[0343] 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐이고 그리고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, A 및 W의 각각은 1 내지 5개의 R^Y로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 사이아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$ 또는 G^1이다.

[0344] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0345] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0346] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 인접한 원자 상에 2개의 R^Y로 치환되고, 그리고 2개 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된, 3-7-원 융합된 사이클로알킬, 3-7-원 융합된 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 또는 5-6-원 융합된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피라졸릴, 피롤릴, 아이소옥소졸릴, 티오페닐, 퓨란일, 또는 다이옥솔란일 고리를 형성하고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^X로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에

있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로(예컨대, CH_3 또는 플루오로)이다.

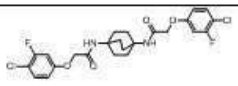
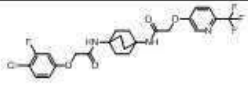
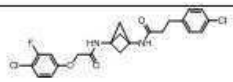
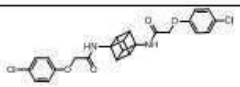
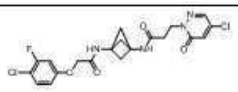
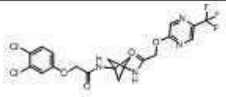
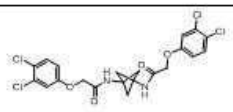
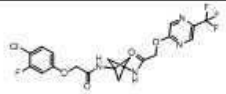
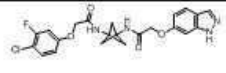
[0347] 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 피페리딘일, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 아이소옥소졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들의 각각은 1 내지 5개의 R^Z로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3) 또는 할로(예컨대, 클로로)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, CH_3)이다.

[0348] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물(예컨대, 화학식 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) 또는 (I-l)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 선행하는 청구항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로서 제형화된다.

[0349] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1에 제시된 임의의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체로부터 선택된다.

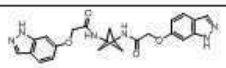
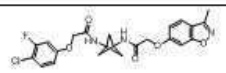
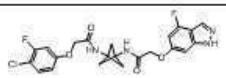
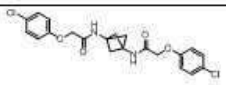
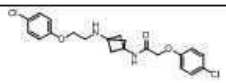
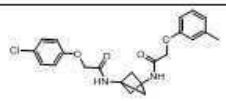
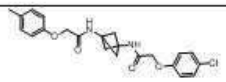
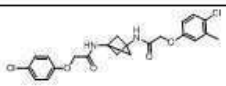
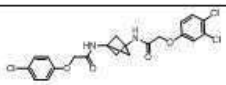
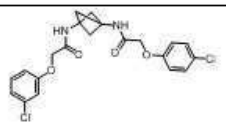
표 1

본 발명의 예시적인 화합물

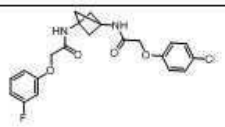
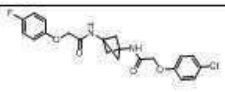
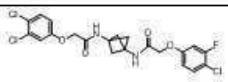
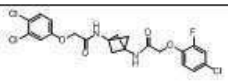
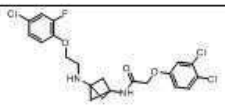
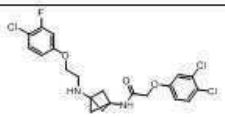
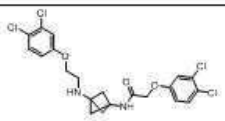
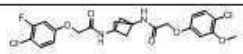
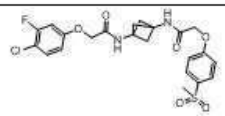
화합물 번호	구조
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

[0350]

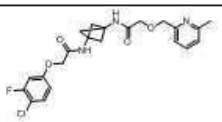
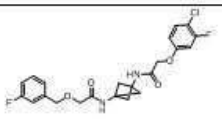
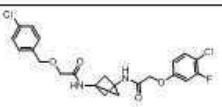
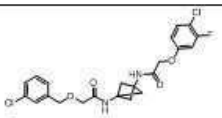
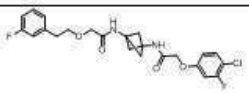
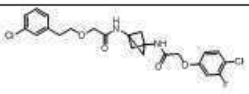
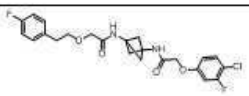
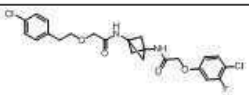
[0351]

화합물 번호	구조
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

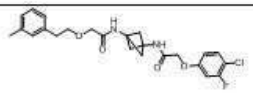
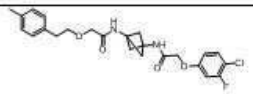
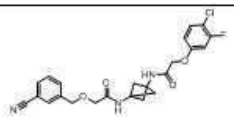
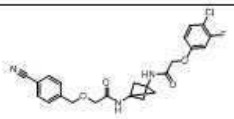
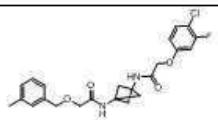
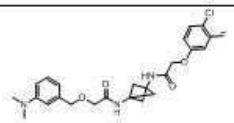
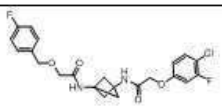
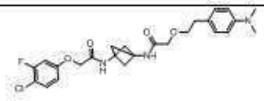
[0352]

화합물 번호	구조
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

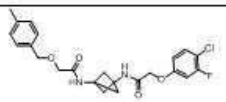
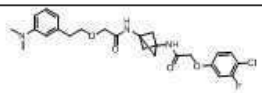
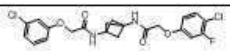
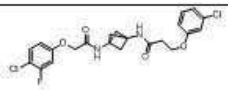
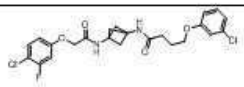
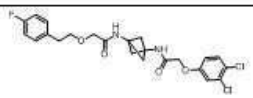
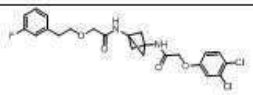
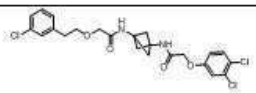
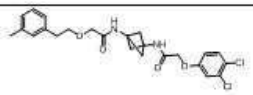
[0353]

화합물 번호	구조
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

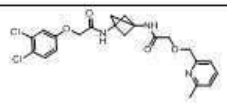
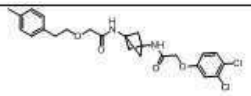
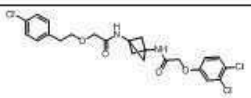
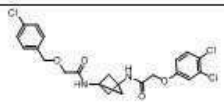
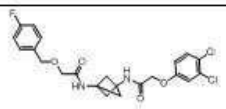
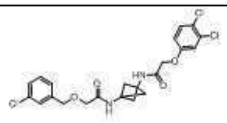
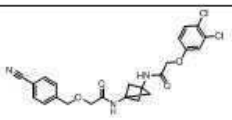
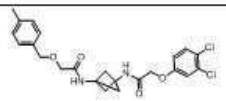
[0354]

화합물 번호	구조
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

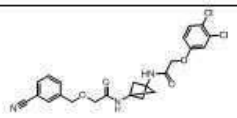
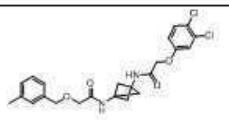
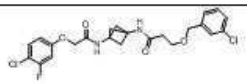
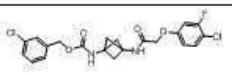
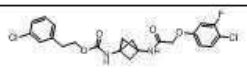
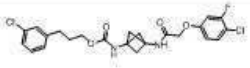
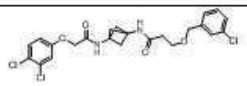
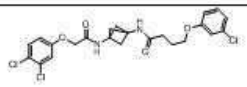
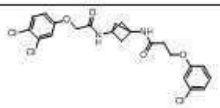
[0355]

화합물 번호	구조
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

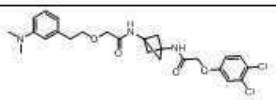
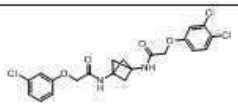
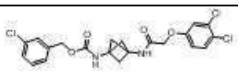
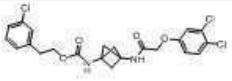
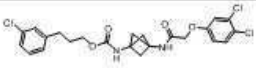
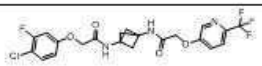
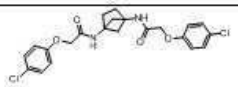
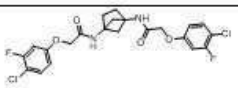
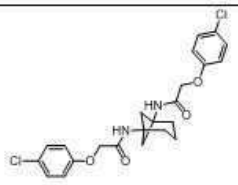
[0356]

화합물 번호	구조
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

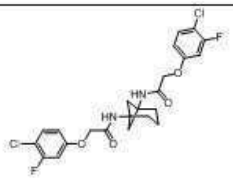
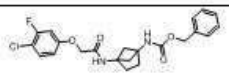
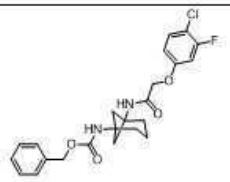
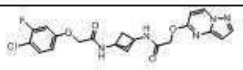
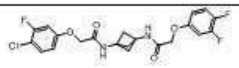
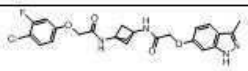
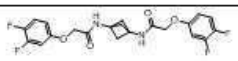
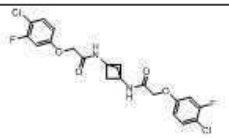
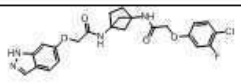
[0357]

화합물 번호	구조
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

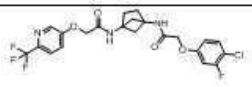
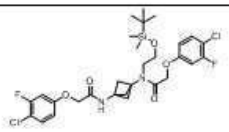
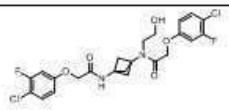
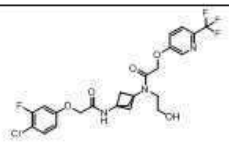
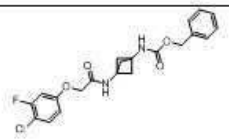
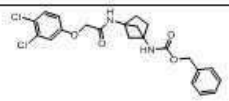
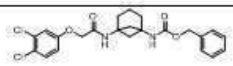
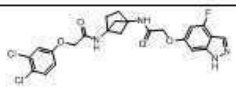
[0358]

화합물 번호	구조
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

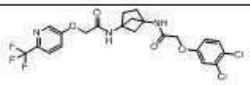
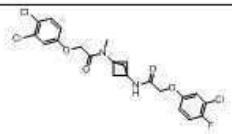
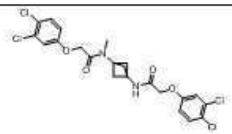
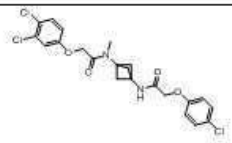
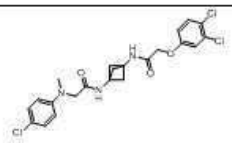
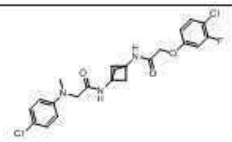
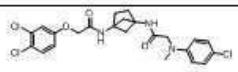
[0359]

화합물 번호	구조
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	

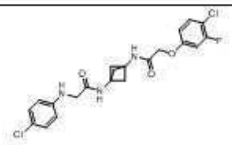
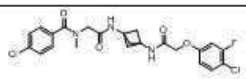
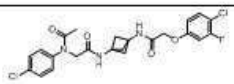
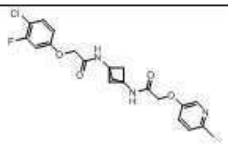
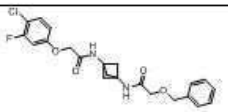
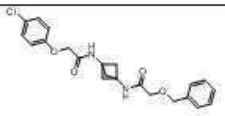
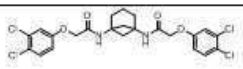
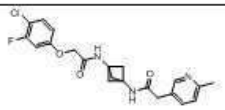
[0360]

화합물 번호	구조
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

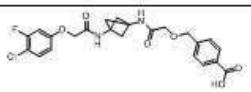
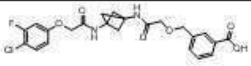
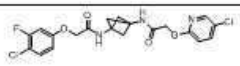
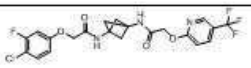
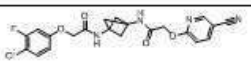
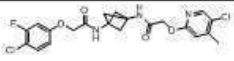
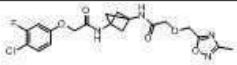
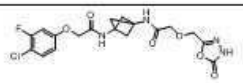
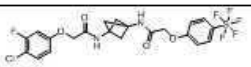
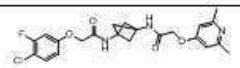
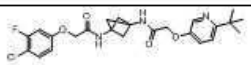
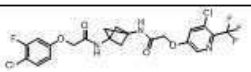
[0361]

화합물 번호	구조
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

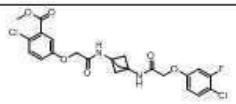
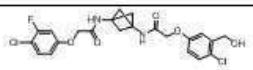
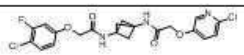
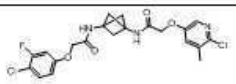
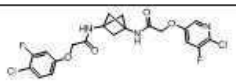
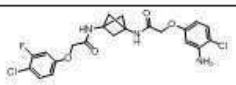
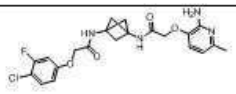
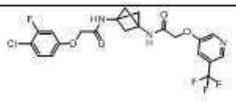
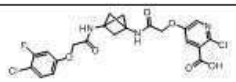
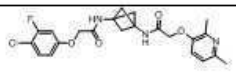
[0362]

화합물 번호	구조
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

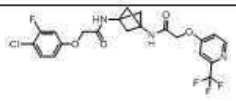
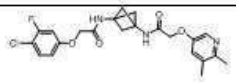
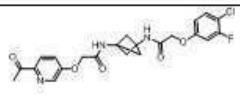
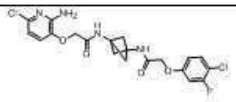
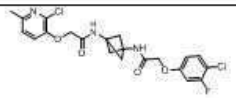
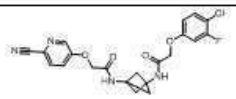
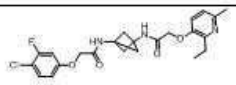
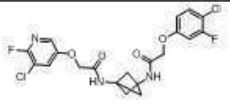
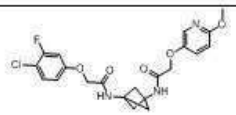
[0363]

화합물 번호	구조
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

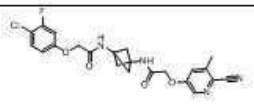
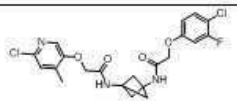
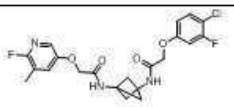
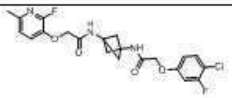
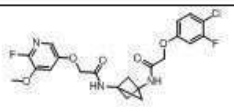
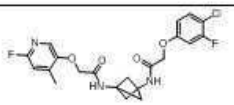
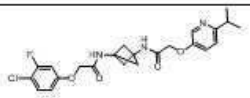
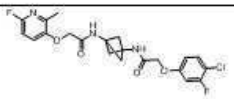
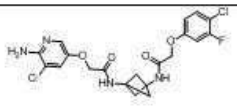
[0364]

화합물 번호	구조
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	

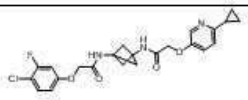
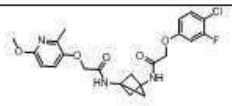
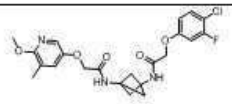
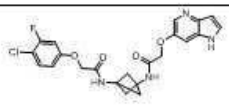
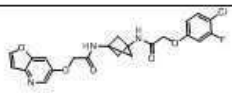
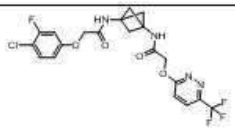
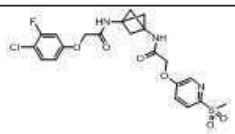
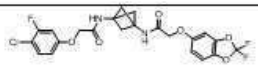
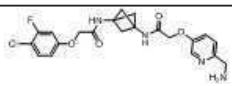
[0365]

화합물 번호	구조
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	

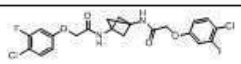
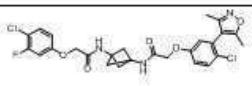
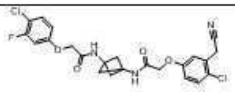
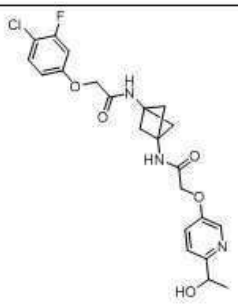
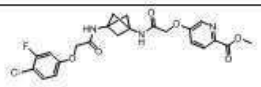
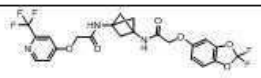
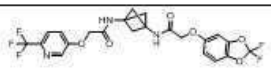
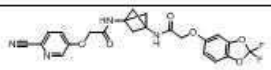
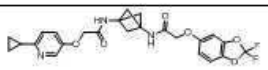
[0366]

화합물 번호	구조
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	

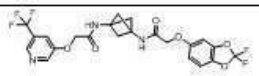
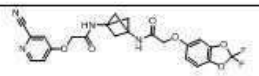
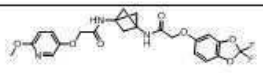
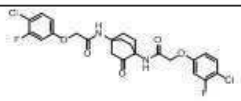
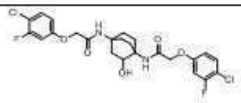
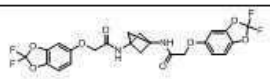
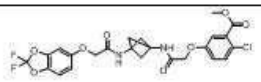
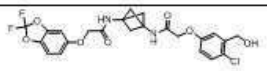
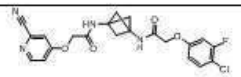
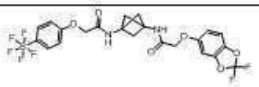
[0367]

화합물 번호	구조
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	

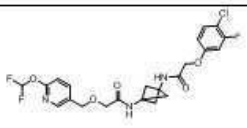
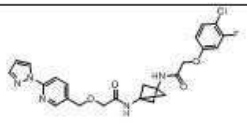
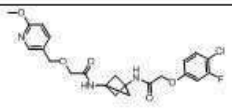
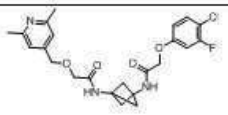
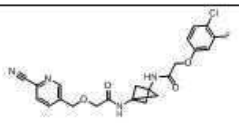
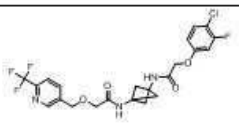
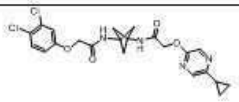
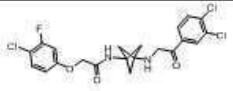
[0368]

화합물 번호	구조
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

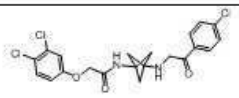
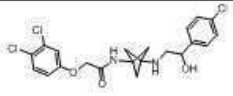
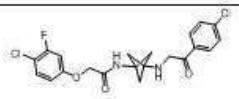
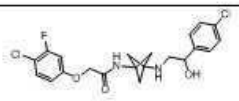
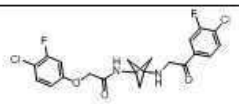
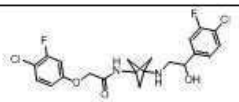
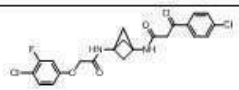
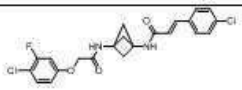
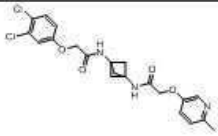
[0369]

화합물 번호	구조
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

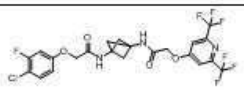
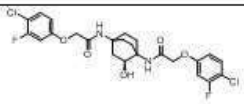
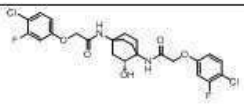
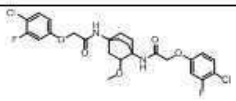
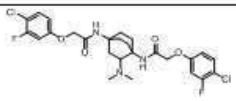
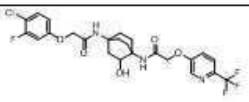
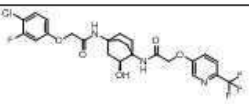
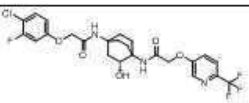
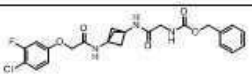
[0370]

화합물 번호	구조
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

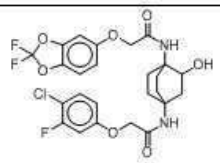
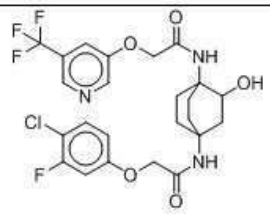
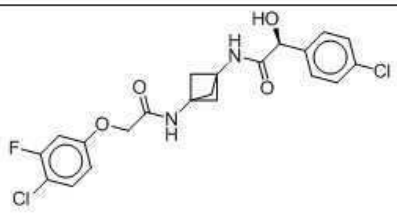
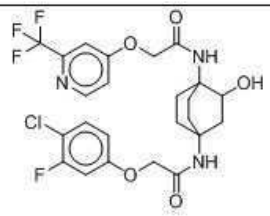
[0371]

화합물 번호	구조
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	

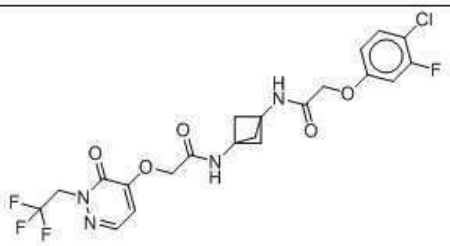
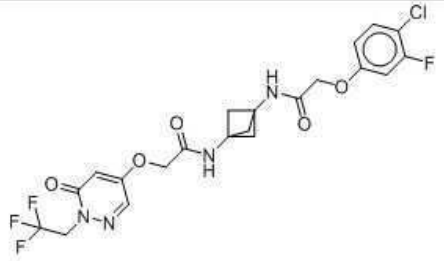
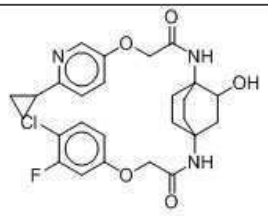
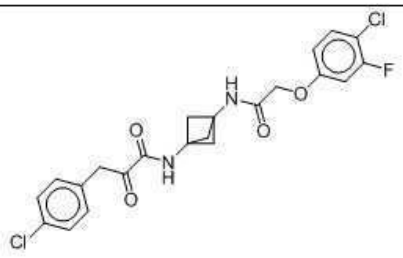
[0372]

화합물 번호	구조
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	

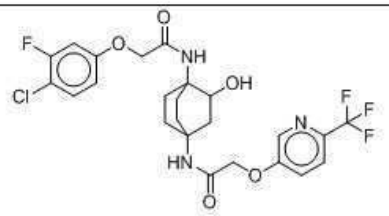
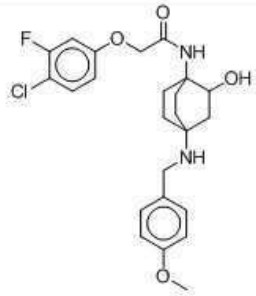
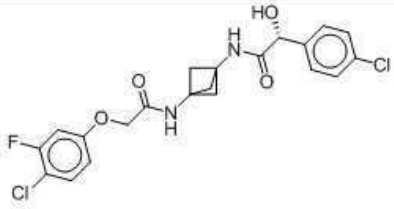
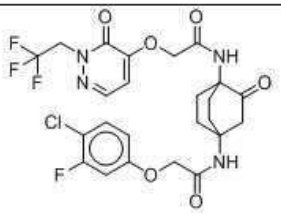
[0373]

화합물 번호	구조
305	
306	
307	
308	

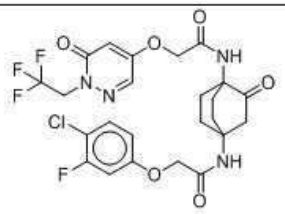
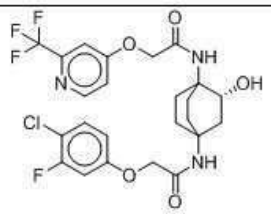
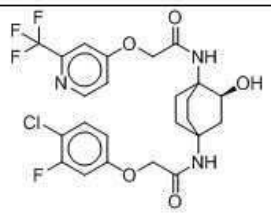
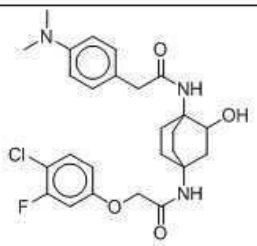
[0374]

화합물 번호	구조
309	
310	
311	
312	

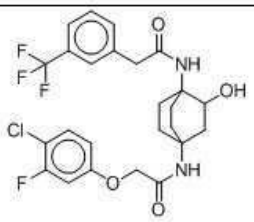
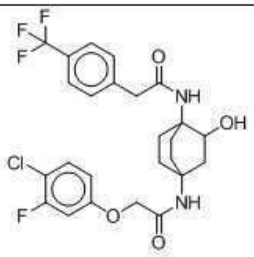
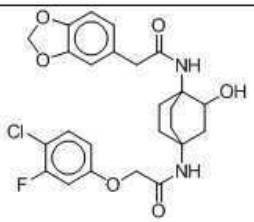
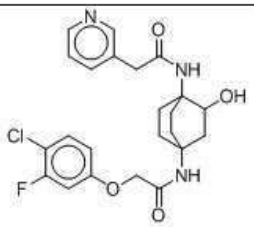
[0375]

화합물 번호	구조
313	
314	
315	
316	

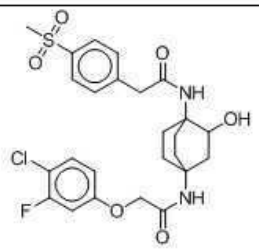
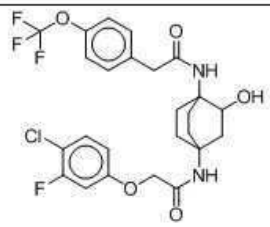
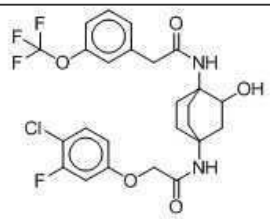
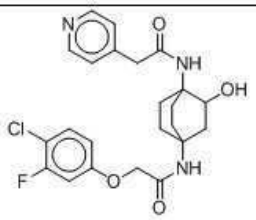
[0376]

화합물 번호	구조
317	
318	
319	
320	

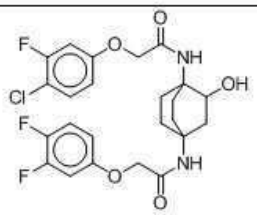
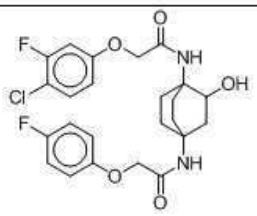
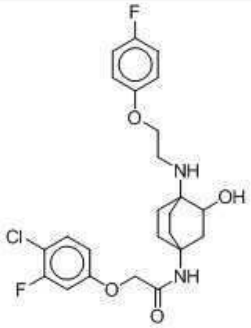
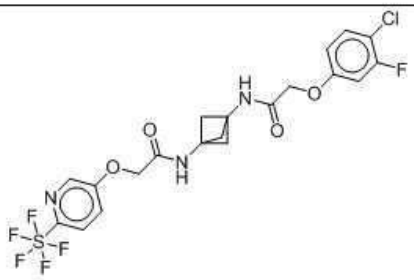
[0377]

화합물 번호	구조
321	
322	
323	
324	

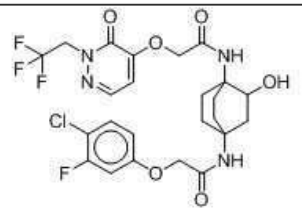
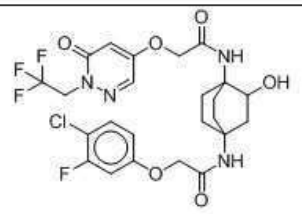
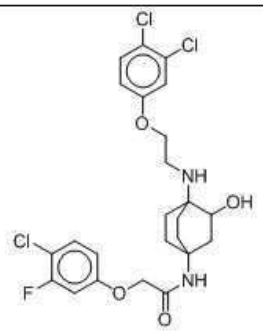
[0378]

화합물 번호	구조
325	
326	
327	
328	

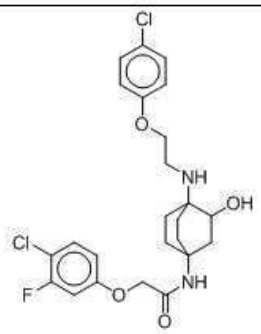
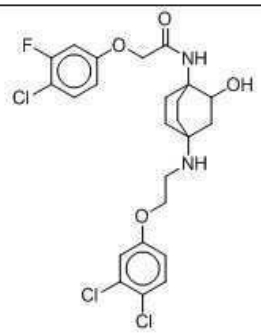
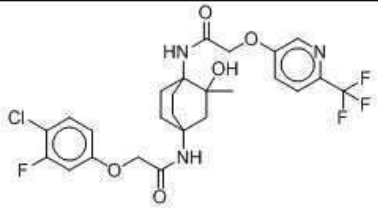
[0379]

화합물 번호	구조
329	
330	
331	
332	

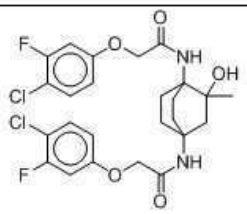
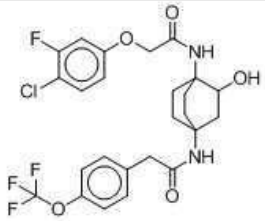
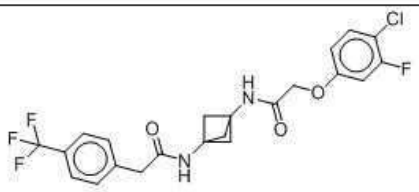
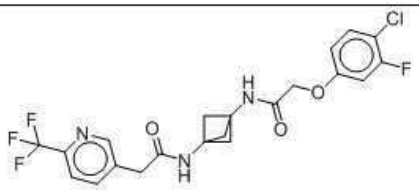
[0380]

화합물 번호	구조
333	
334	
335	

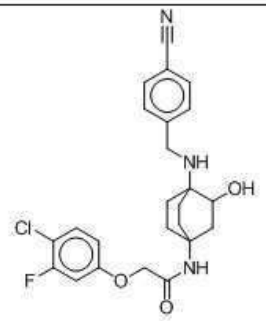
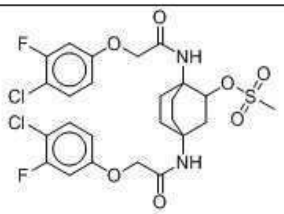
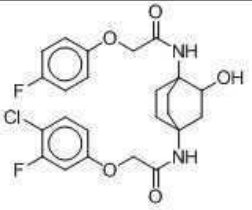
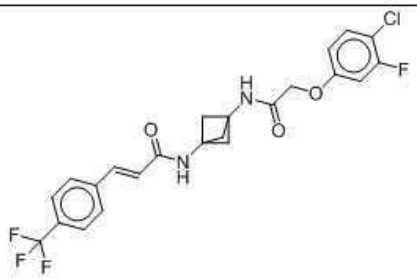
[0381]

화합물 번호	구조
336	
337	
338	

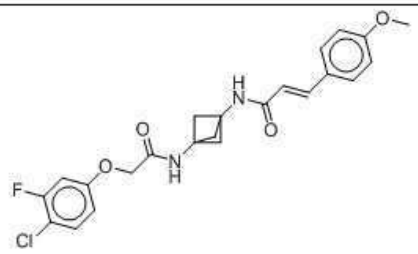
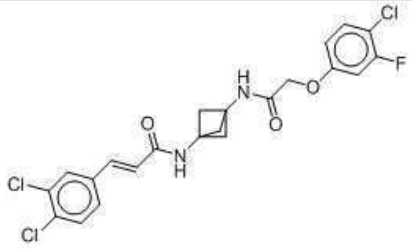
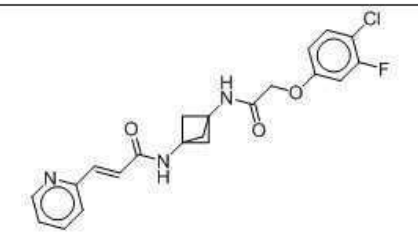
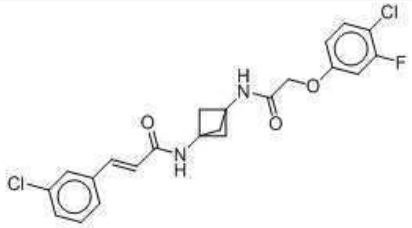
[0382]

화합물 번호	구조
339	
340	
341	
342	

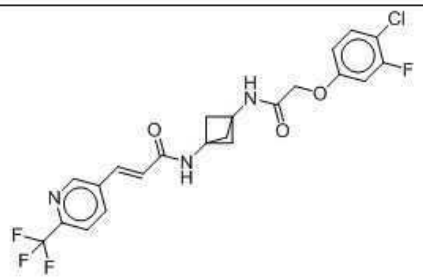
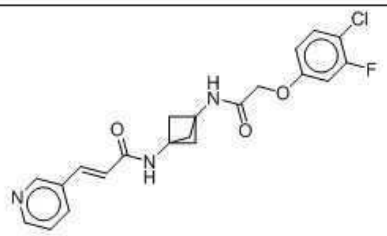
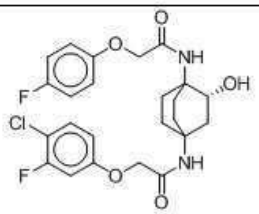
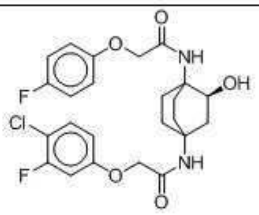
[0383]

화합물 번호	구조
343	
344	
345	
346	

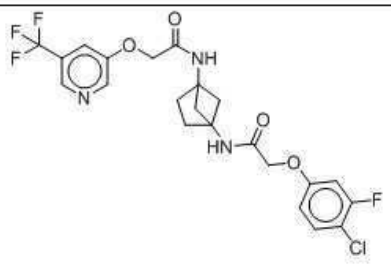
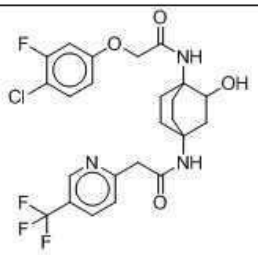
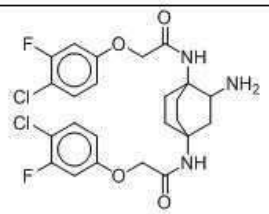
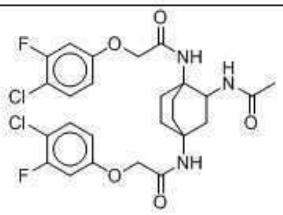
[0384]

화합물 번호	구조
347	
348	
349	
350	

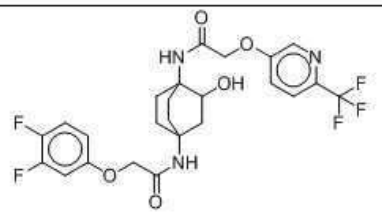
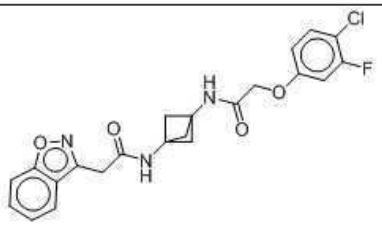
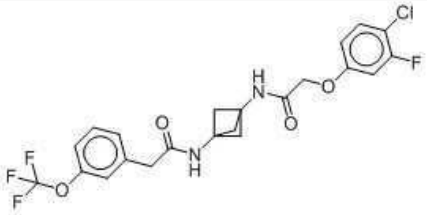
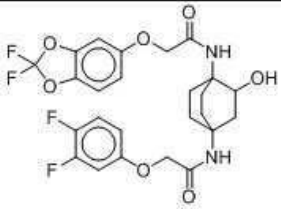
[0385]

화합물 번호	구조
351	
352	
353	
354	

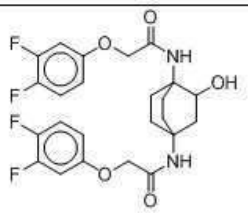
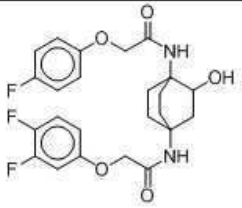
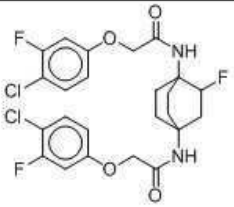
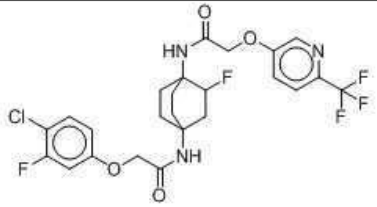
[0386]

화합물 번호	구조
355	
356	
357	
358	

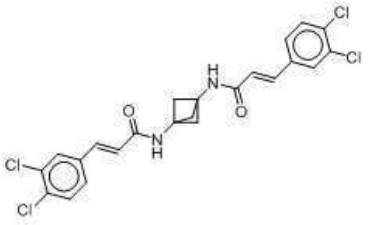
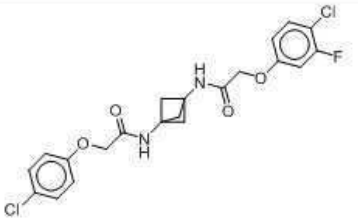
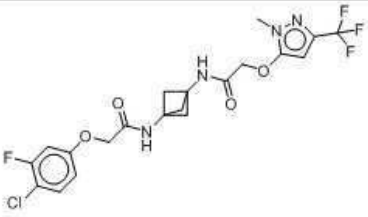
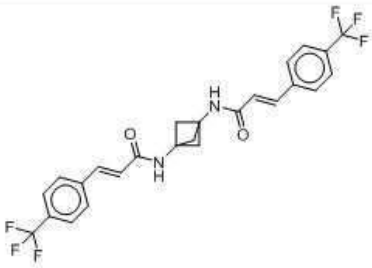
[0387]

화합물 번호	구조
359	
360	
361	
362	

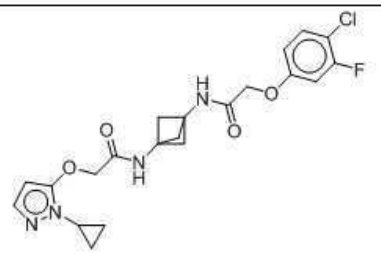
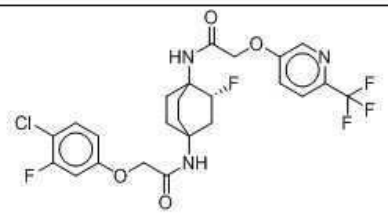
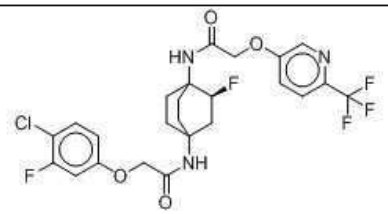
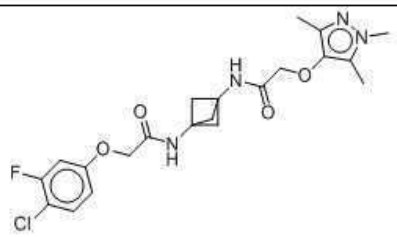
[0388]

화합물 번호	구조
363	
364	
365	
366	

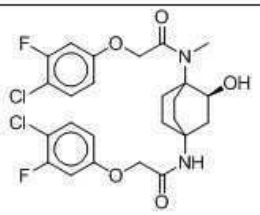
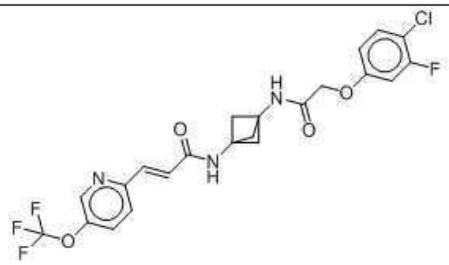
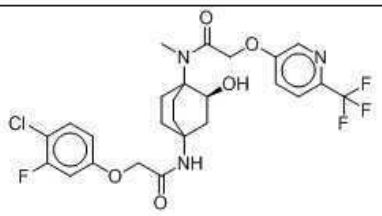
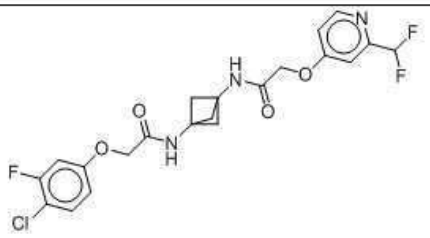
[0389]

화합물 번호	구조
367	
368	
369	
370	

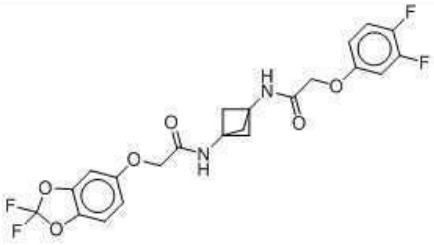
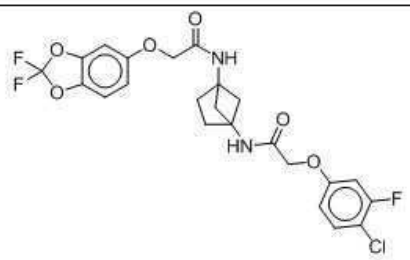
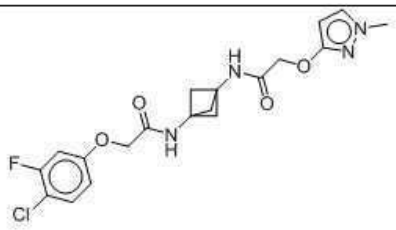
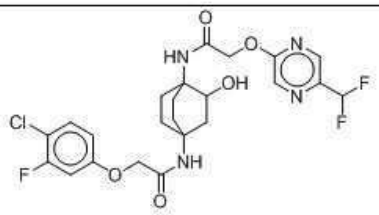
[0390]

화합물 번호	구조
371	
372	
373	
374	

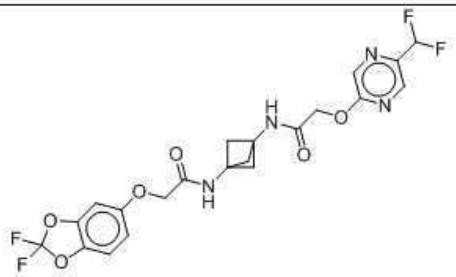
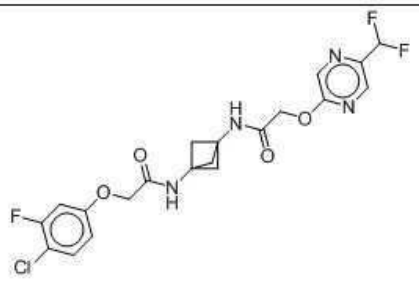
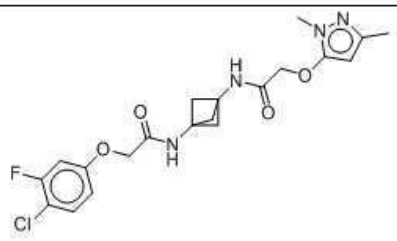
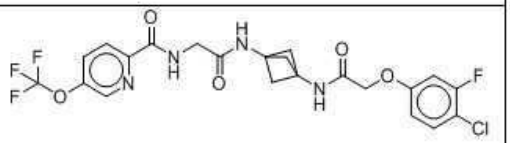
[0391]

화합물 번호	구조
375	
376	
377	
378	

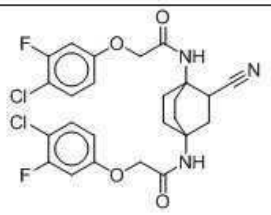
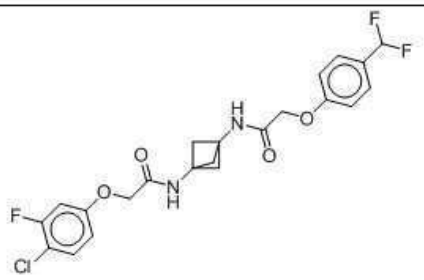
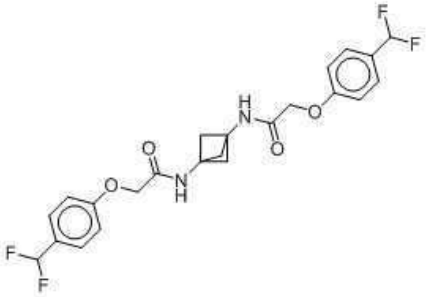
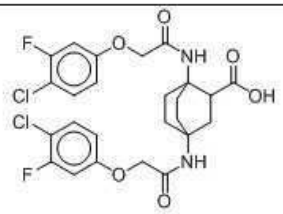
[0392]

화합물 번호	구조
379	
380	
381	
382	

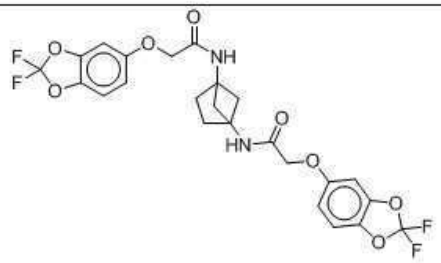
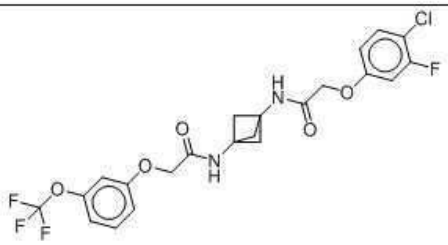
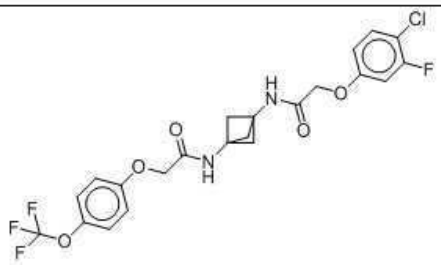
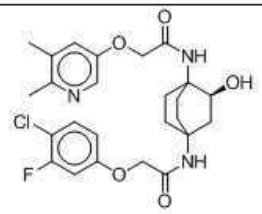
[0393]

화합물 번호	구조
383	
384	
385	
386	

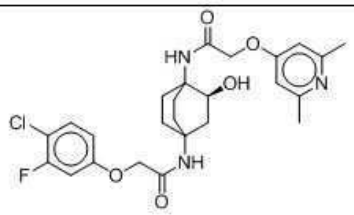
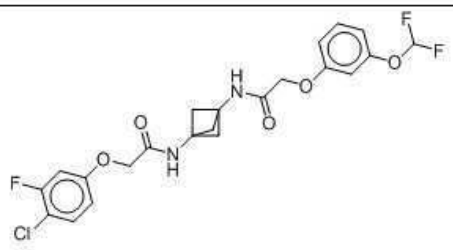
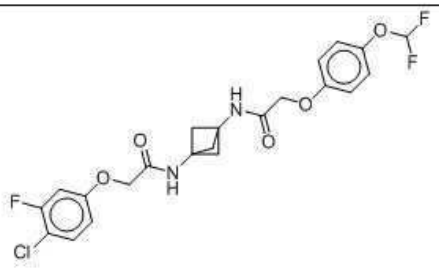
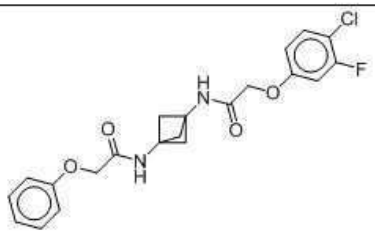
[0394]

화합물 번호	구조
387	
388	
389	
390	

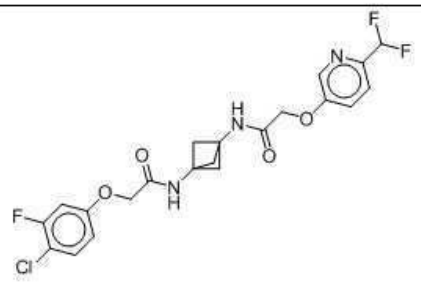
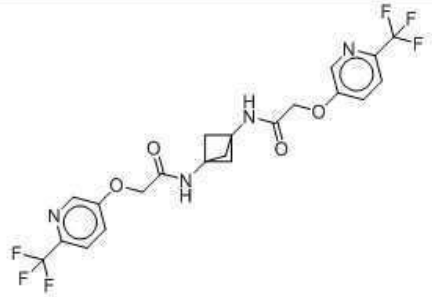
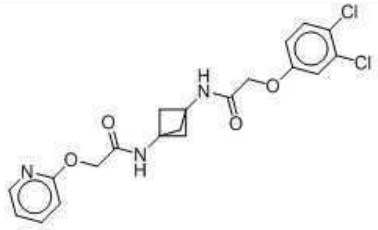
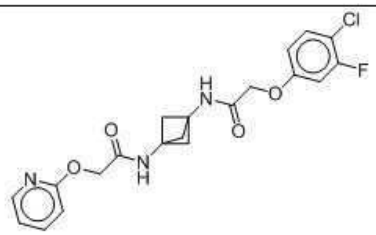
[0395]

화합물 번호	구조
391	
392	
393	
394	

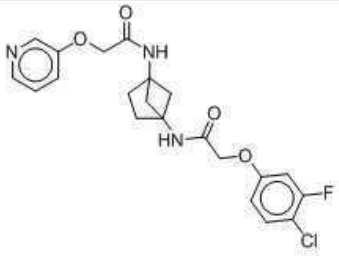
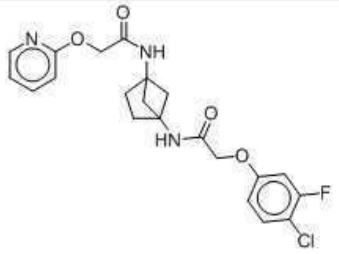
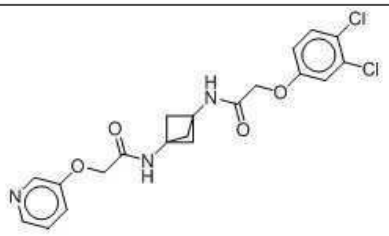
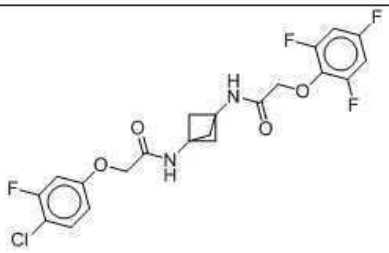
[0396]

화합물 번호	구조
395	
396	
397	
398	

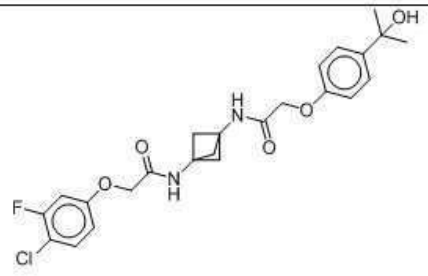
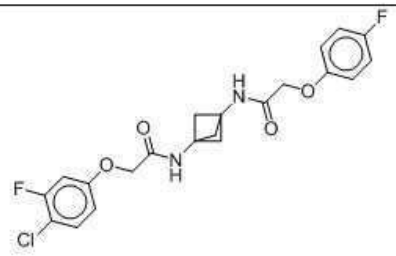
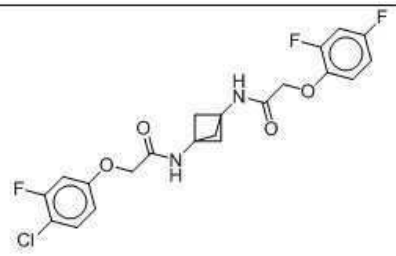
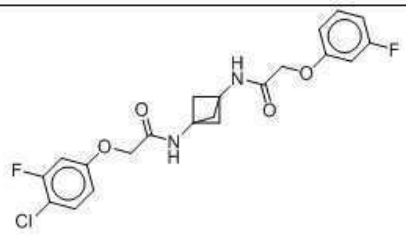
[0397]

화합물 번호	구조
399	
400	
401	
402	

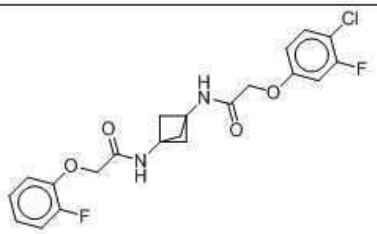
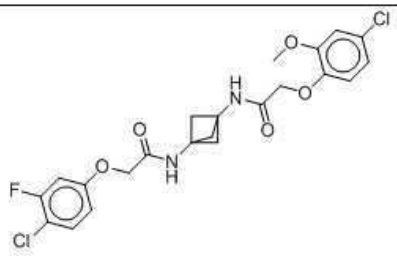
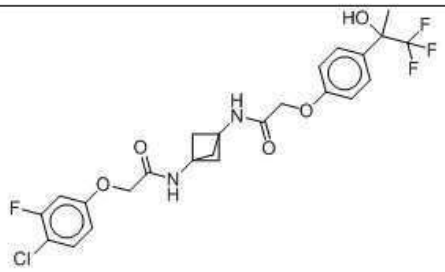
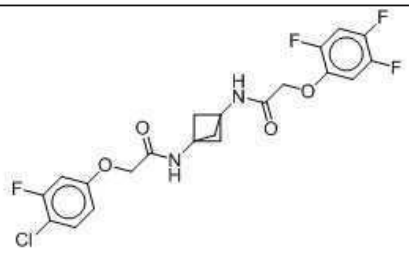
[0398]

화합물 번호	구조
403	
404	
405	
406	

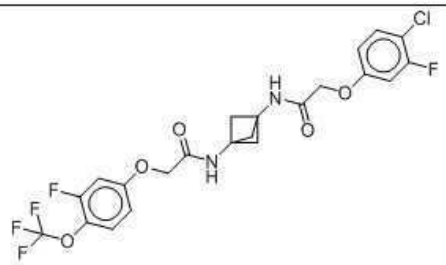
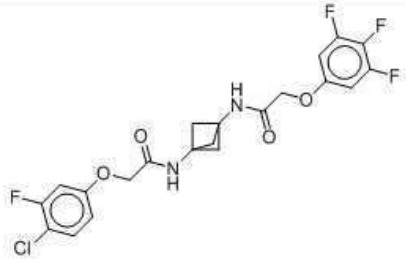
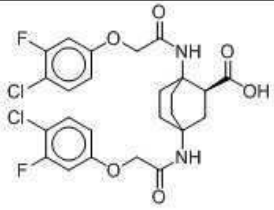
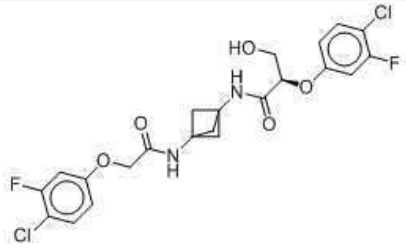
[0399]

화합물 번호	구조
407	
408	
409	
410	

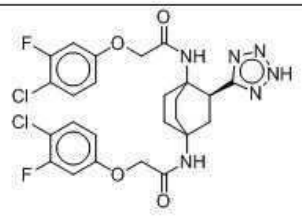
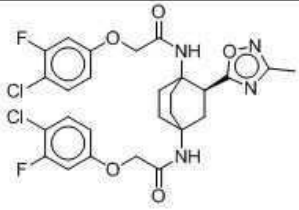
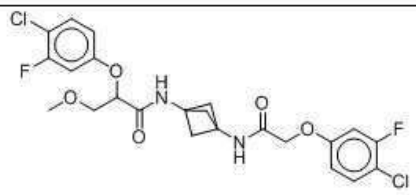
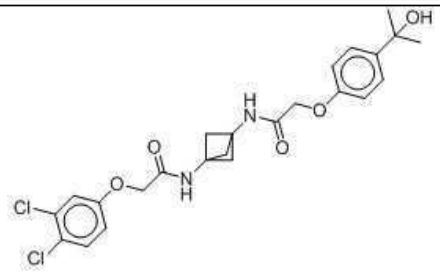
[0400]

화합물 번호	구조
411	
412	
413	
414	

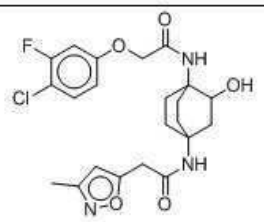
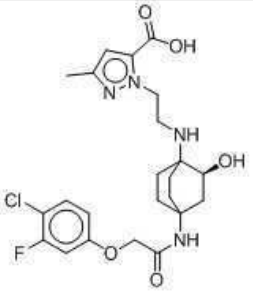
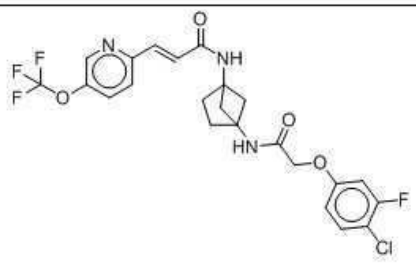
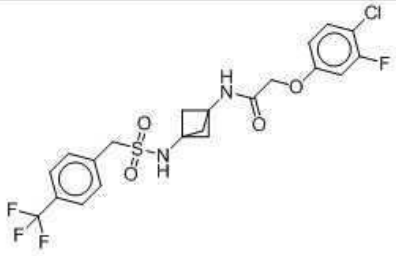
[0401]

화합물 번호	구조
415	
416	
417	
418	

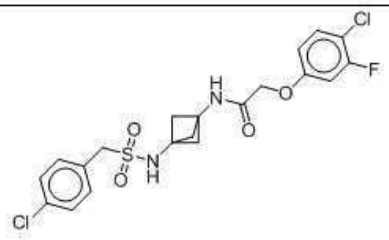
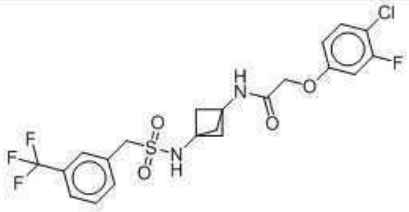
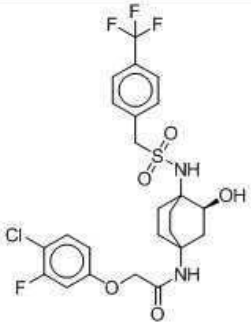
[0402]

화합물 번호	구조
419	
420	
421	
422	

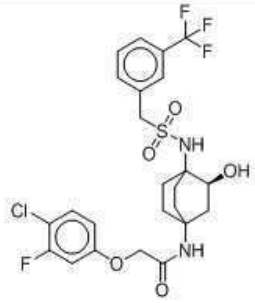
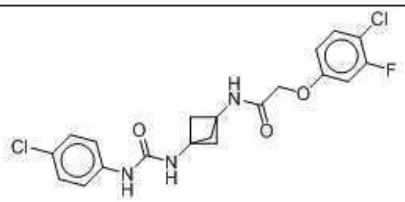
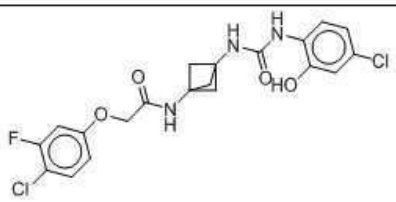
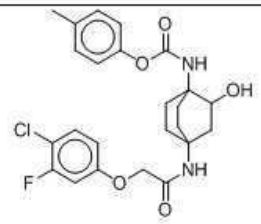
[0403]

화합물 번호	구조
423	
424	
425	
426	

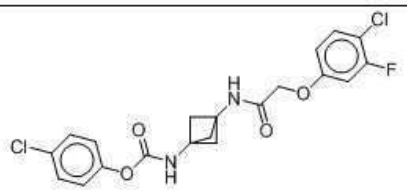
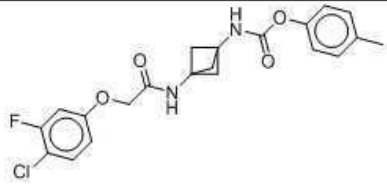
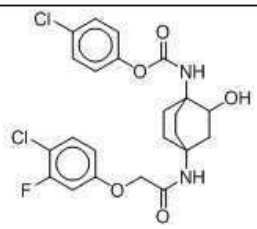
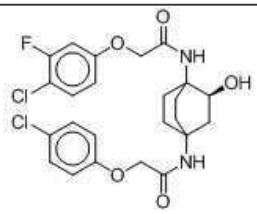
[0404]

화합물 번호	구조
427	
428	
429	

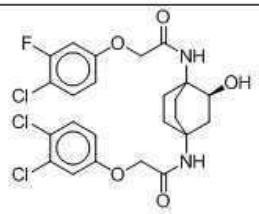
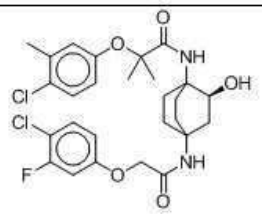
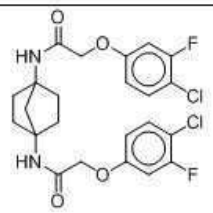
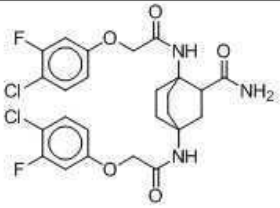
[0405]

화합물 번호	구조
430	
431	
432	
433	

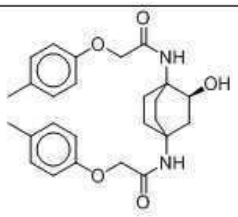
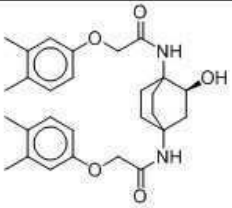
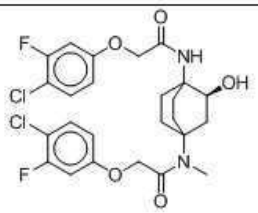
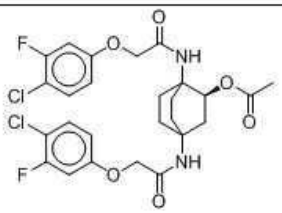
[0406]

화합물 번호	구조
434	
435	
436	
437	

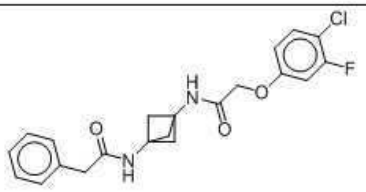
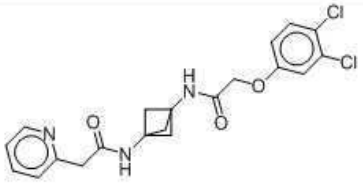
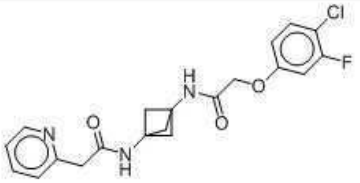
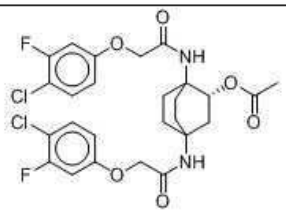
[0407]

화합물 번호	구조
438	
439	
440	
441	

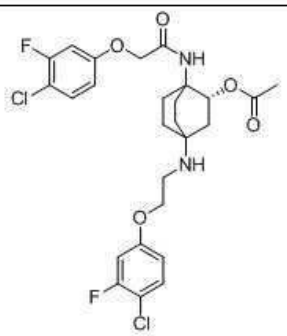
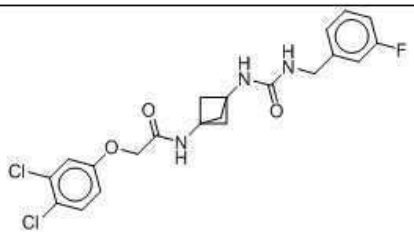
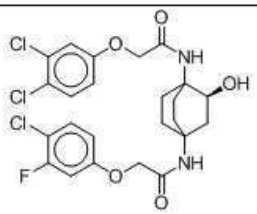
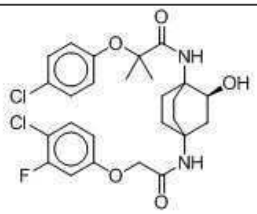
[0408]

화합물 번호	구조
442	
443	
444	
445	

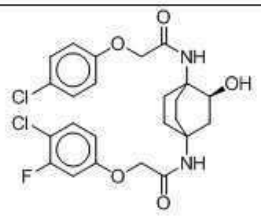
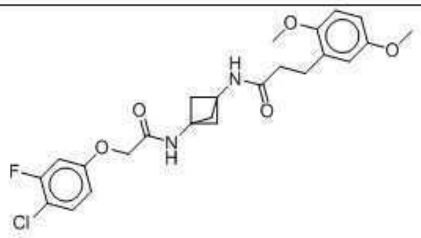
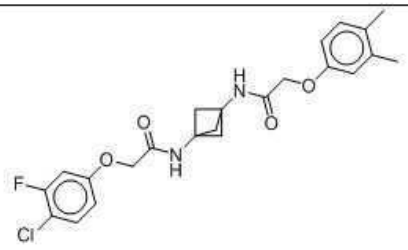
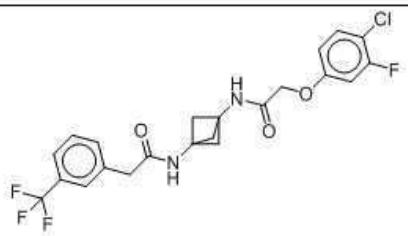
[0409]

화합물 번호	구조
446	
447	
448	
449	

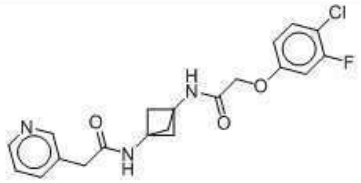
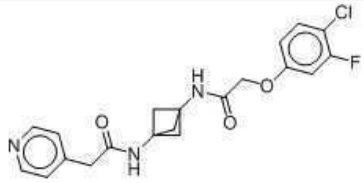
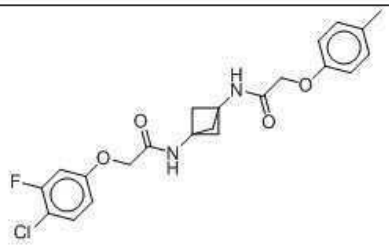
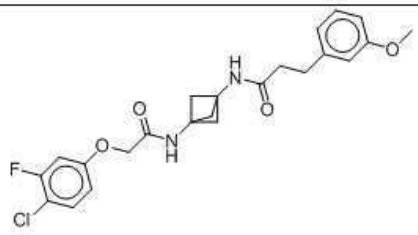
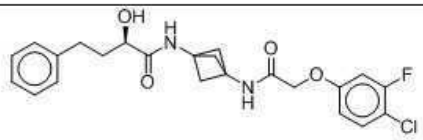
[0410]

화합물 번호	구조
450	
451	
452	
453	

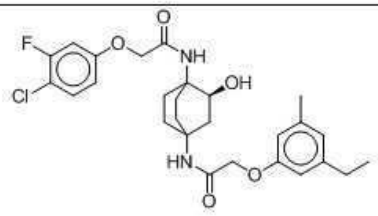
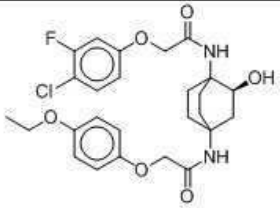
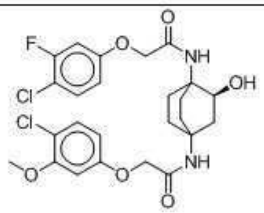
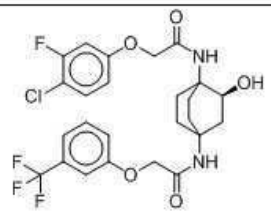
[0411]

화합물 번호	구조
454	
455	
456	
457	

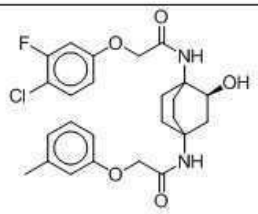
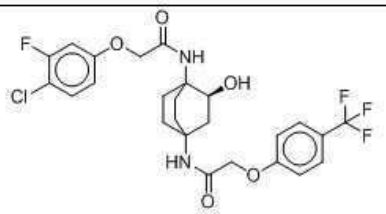
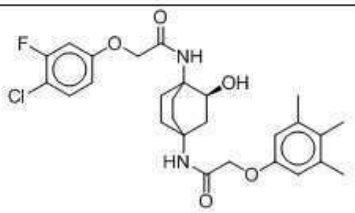
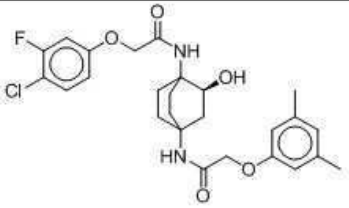
[0412]

화합물 번호	구조
458	
459	
460	
461	
462	

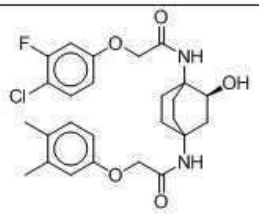
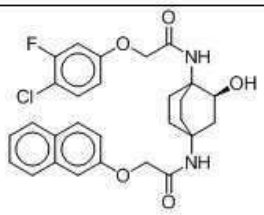
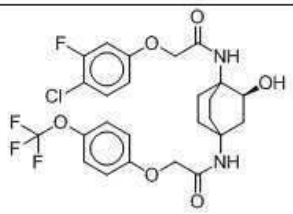
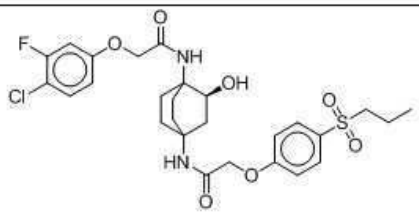
[0413]

화합물 번호	구조
463	
464	
465	
466	

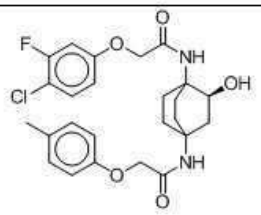
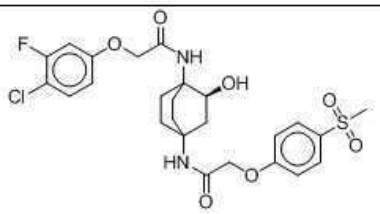
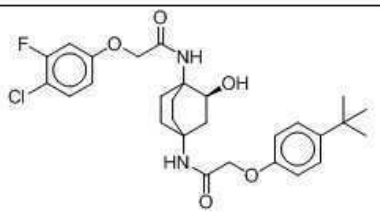
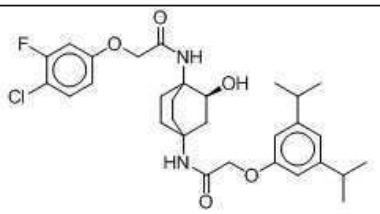
[0414]

화합물 번호	구조
467	
468	
469	
470	

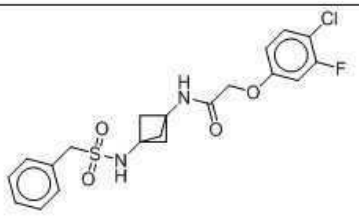
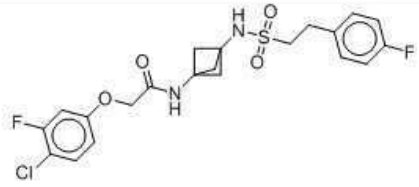
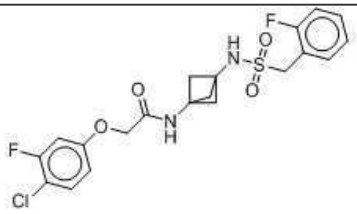
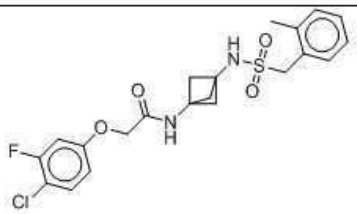
[0415]

화합물 번호	구조
471	
472	
473	
474	

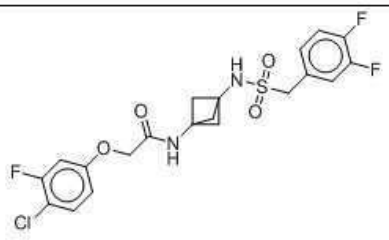
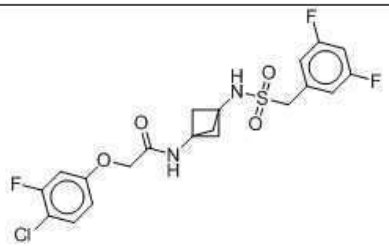
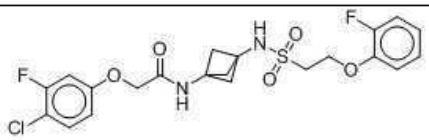
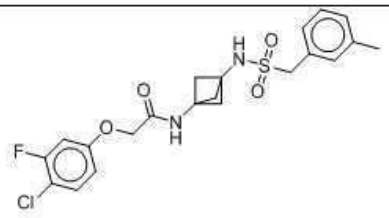
[0416]

화합물 번호	구조
475	
476	
477	
478	

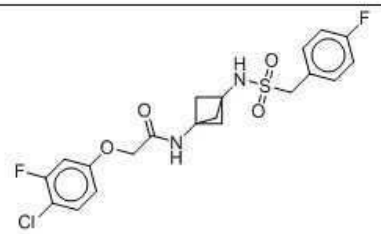
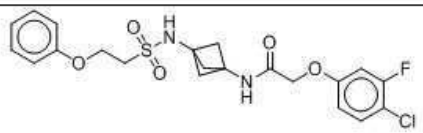
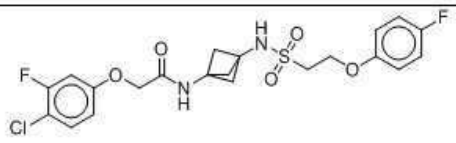
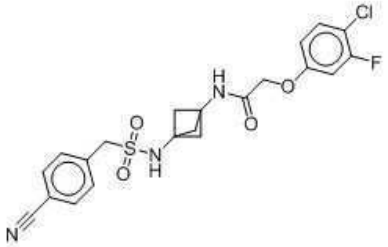
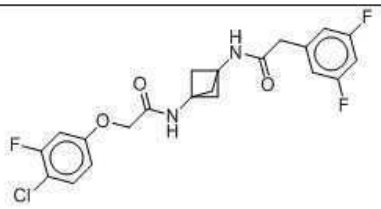
[0417]

화합물 번호	구조
479	
480	
481	
482	

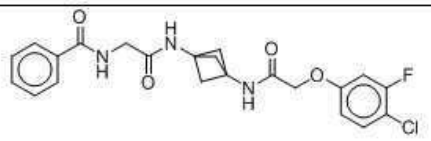
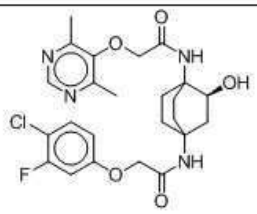
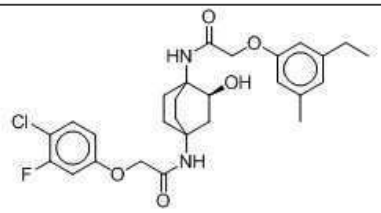
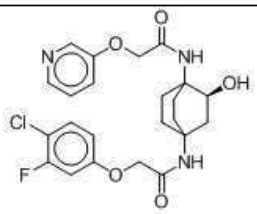
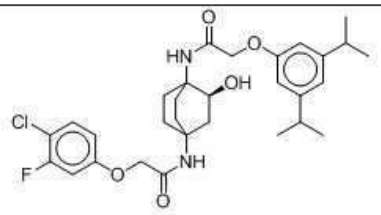
[0418]

화합물 번호	구조
483	
484	
485	
486	

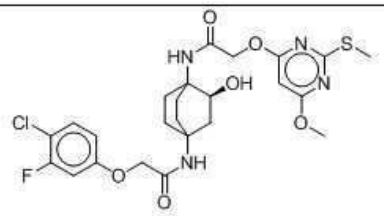
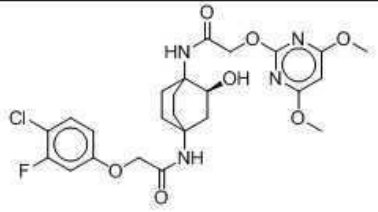
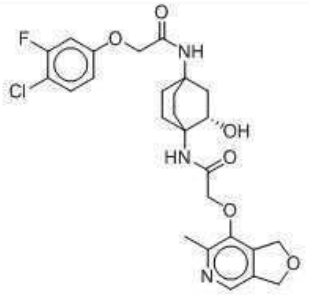
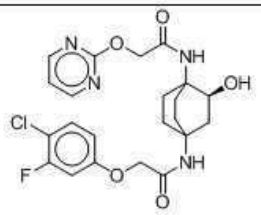
[0419]

화합물 번호	구조
487	
488	
489	
490	
491	

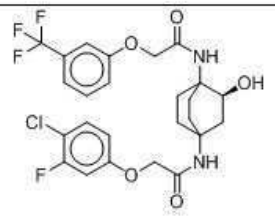
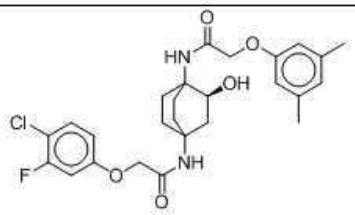
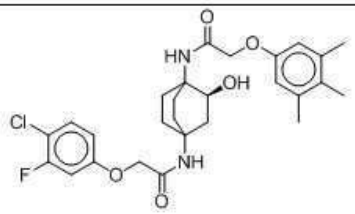
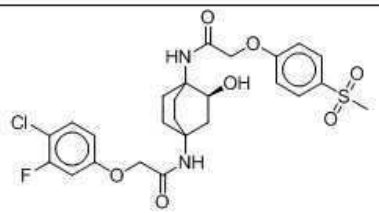
[0420]

화합물 번호	구조
492	
493	
494	
495	
496	

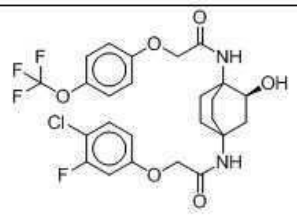
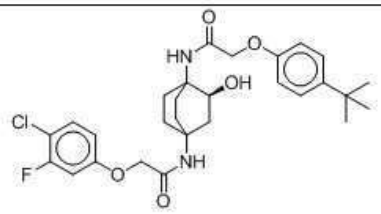
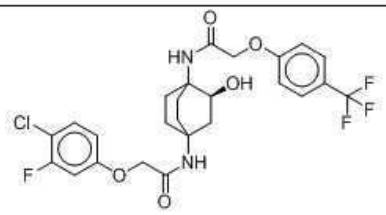
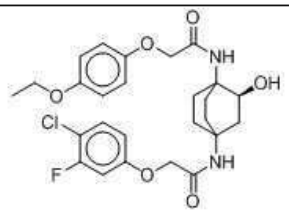
[0421]

화합물 번호	구조
497	
498	
499	
500	

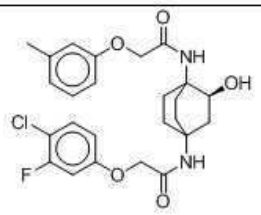
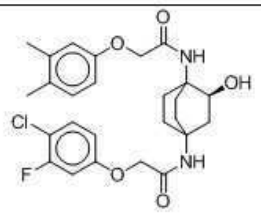
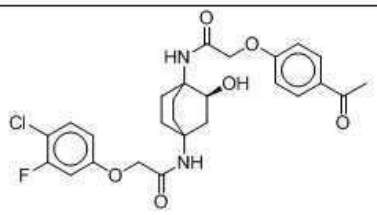
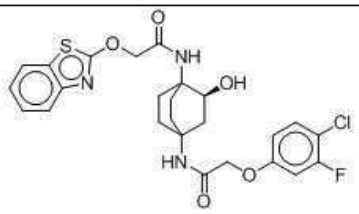
[0422]

화합물 번호	구조
501	
502	
503	
504	

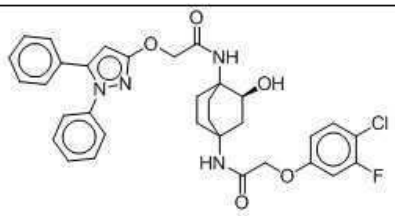
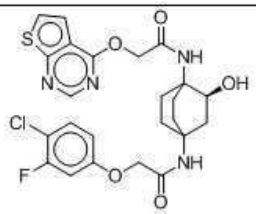
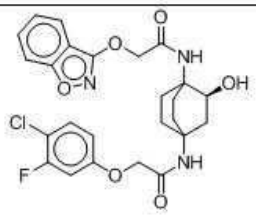
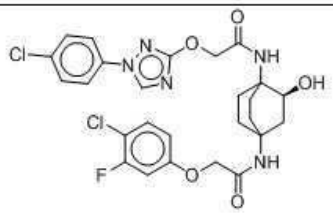
[0423]

화합물 번호	구조
505	
506	
507	
508	

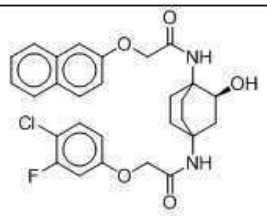
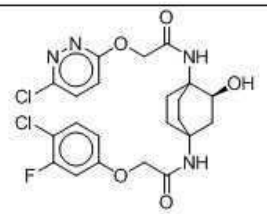
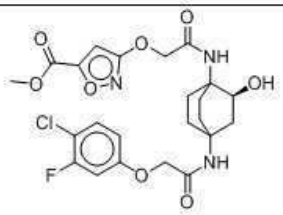
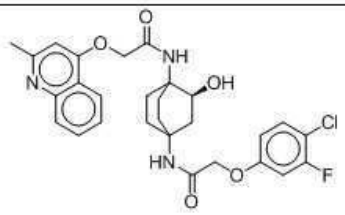
[0424]

화합물 번호	구조
509	
510	
511	
512	

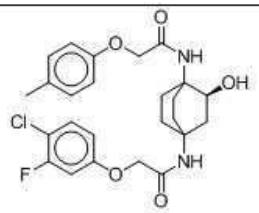
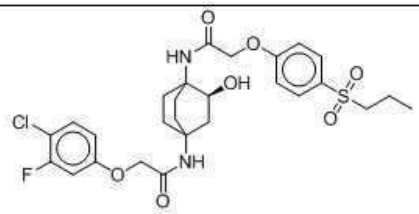
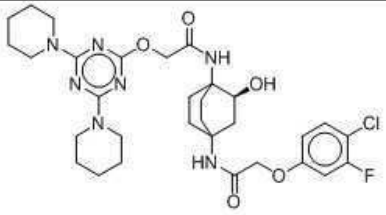
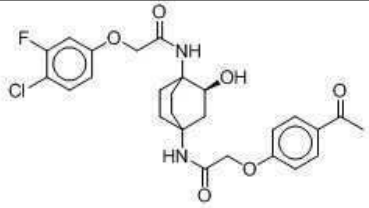
[0425]

화합물 번호	구조
513	
514	
515	
516	

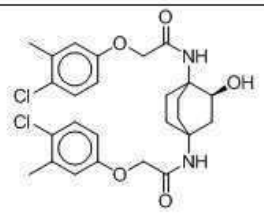
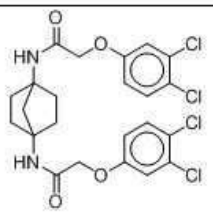
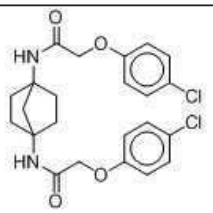
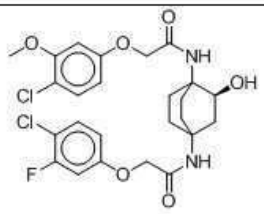
[0426]

화합물 번호	구조
517	
518	
519	
520	

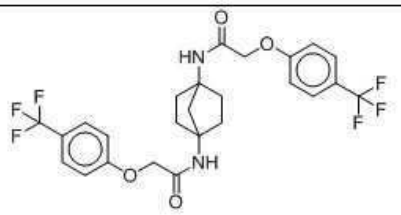
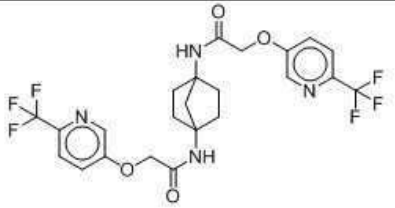
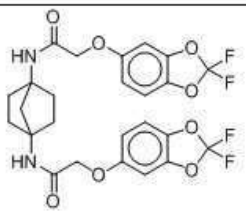
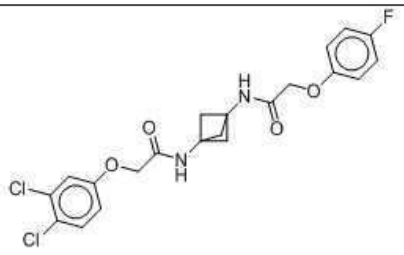
[0427]

화합물 번호	구조
521	
522	
523	
524	

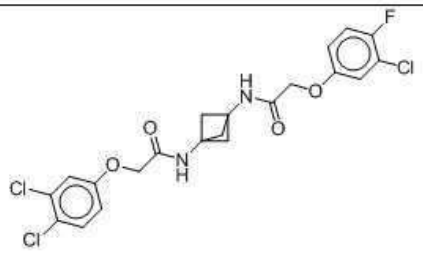
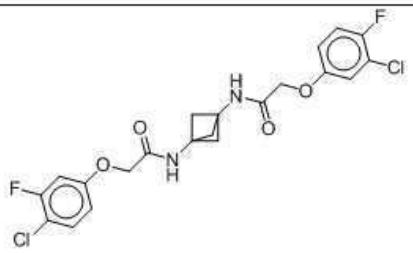
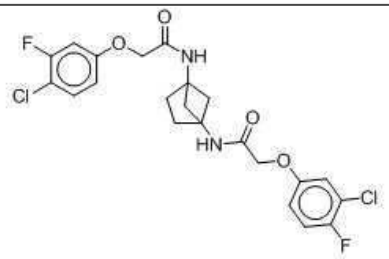
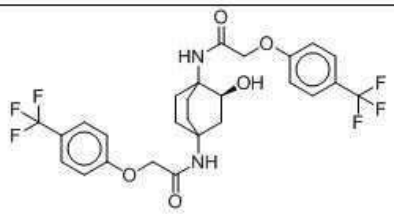
[0428]

화합물 번호	구조
525	
526	
527	
528	

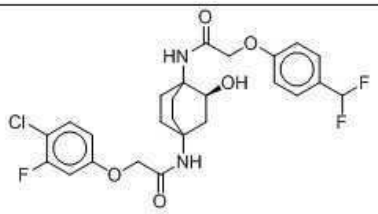
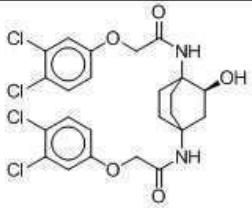
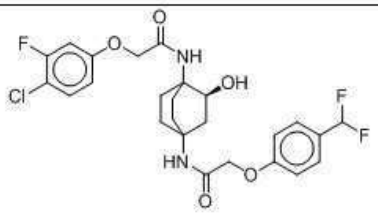
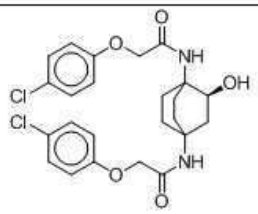
[0429]

화합물 번호	구조
529	
530	
531	
532	

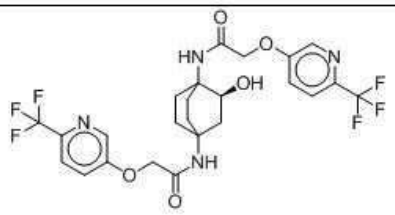
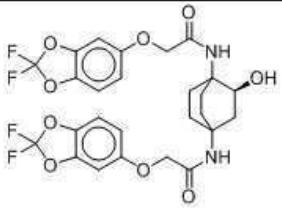
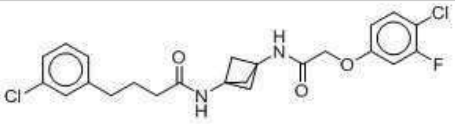
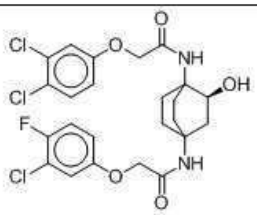
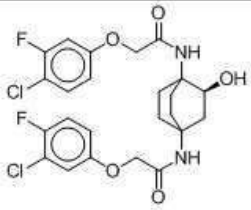
[0430]

화합물 번호	구조
533	
534	
535	
536	

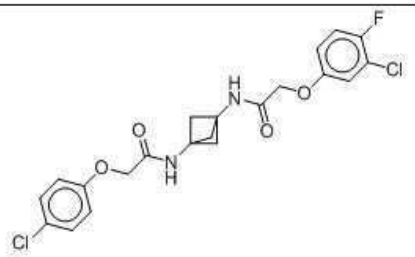
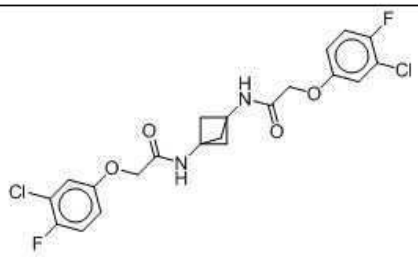
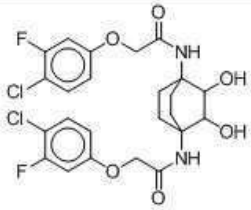
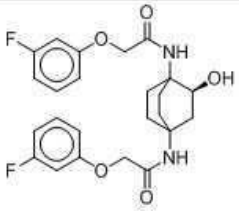
[0431]

화합물 번호	구조
537	
538	
539	
540	

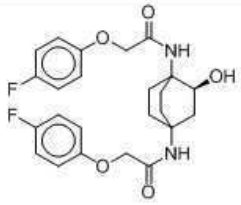
[0432]

화합물 번호	구조
541	
542	
543	
544	
545	

[0433]

화합물 번호	구조
546	
547	
548	
549	

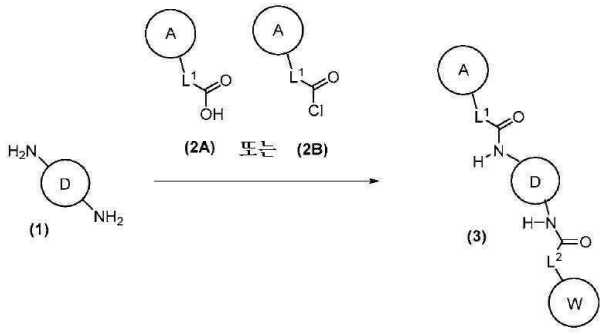
[0434]

화합물 번호	구조
550	

[0435] **예시적인 화합물의 제조 방법**

[0436] 본 발명의 화합물은 화합물이 제조될 수 있는 수단을 예시하는 이하의 합성 반응식 및 방법과 관련하여 더 잘 이해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다양한 합성 절차에 의해 제조될 수 있다. 대표적인 합성 절차는 반응식 1 내지 24에 제시되어 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 변수 A, D, W, L^1, L^2, R^1 및 R^2는 본 명세서에서, 예컨대, 발명의 내용 부문에서 상세히 기재된 바와 같이 정의된다.

[0437] 반응식 1: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



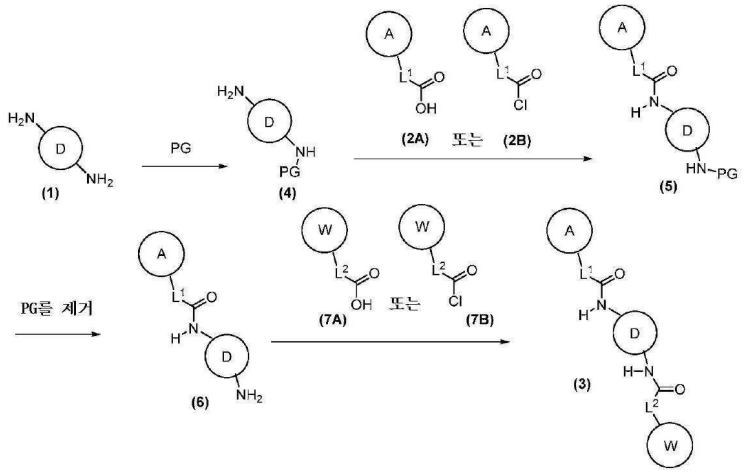
[0438]

[0439] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, A 및 W가 동일하고 그리고 L^1 및 L^2가 동일하며, 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (3)의 화합물은, 화학식 (1)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (2A)의 카복실산을 아마이드 결합 형성 조건 하에 화학식 (1)의 아민과 커플링시켜 화학식 (3)의 화합물을 제공할 수 있다. 카복실산과 아민의 혼합물로부터 아마이드를 생성시키는 것으로 공지된 조건의 예는, *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N*'-에틸카보다이이미드 또는 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드(EDC, EDAC 또는 EDCI) 또는 대응하는 염산염, 1,3-카보다이이미드카보다이이미드(DCC), 비스(2-옥소-3-옥사졸리딘일)포스핀산 클로라이드(BOPCl), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 또는 2-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 또는 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU), *O*-(벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 2-(1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(HBTU), 및 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드(T3P(등록상표))와 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 커플링 시약을 첨가하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 커플링 시약은 고체, 용액으로서, 또는 고체 지지 수지에 결합된 시약으로서 첨가될 수 있다.

[0440] 커플링 시약에 부가해서, 보조-커플링 시약은 커플링 반응을 용이하게 할 수 있다. 커플링 반응에 흔히 사용되는 보조 커플링 시약은 (다이메틸아미노)피리딘(DMAP), 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸(HOAT) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 반응은 선택적으로 트라이에틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 또는 피리딘과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 커플링 반응은, 테트라하이드로퓨란, *N*,*N*-다이메틸폼아마이드, *N*,*N*-다이메틸아세트아마이드, 다이메틸 설폭사이드, 다이클로로메탄 및 에틸 아세테이트와 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 수행될 수 있다. 반응은 주위 온도에서 또는 가열되어 수행될 수 있다. 가열은 통상적으로 또는 마이크로파 조사로 달성될 수 있다.

[0441] 대안적으로, 화학식 (2B)의 산 염화물은, 화학식 (1)의 아민과, 선택적으로 염기, 예를 들어, 트라이에틸아민 또는 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 3급 아민 또는 피리딘과 같은 방향족 염기의 존재 하에, 실온에서 반응시키거나, 또는 다이클로로메탄과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 가열하여 화학식 (3)의 아마이드를 제공할 수 있다. 화학식 (1)의 아민은 또한 수산화나트륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 물과 다이클로로메탄의 혼합물 중에서 화학식 (2B)의 산 염화물과 커플링될 수 있다.

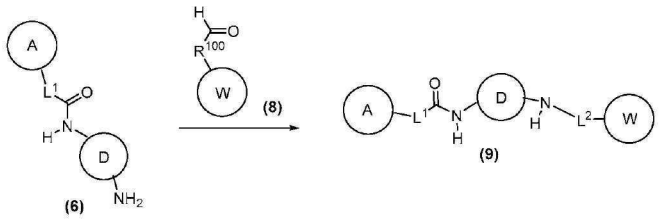
[0442] 반응식 2: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0443]

[0444] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, A 및 W가 동일 또는 상이하고 L^1 및 L^2가 동일 또는 상이하며, 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (3)의 화합물은, 화학식 (1)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (1)의 아민은 적합한 보호기(PG)로 보호되어 화학식 (4)의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (1)의 아민은 주위 온도에서 테트라하이드로퓨란과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트로 처리되어 화학식 (4)의 화합물(여기서 PG는 $C(O)OC(CH_3)_3$임)을 제공할 수 있다. 화학식 (2A)의 카복실산 또는 화학식 (2B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (4)의 아민과 커플링되어 화학식 (5)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (5) 중의 보호기(PG)는 제거되어 화학식 (6)의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, BOC 보호기는, 메탄올, 1,4-다이옥산 또는 다이클로로메탄, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 트라이플루오로아세트산 또는 염산과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 산을 이용해서 제거될 수 있다. 이 반응은 주위 또는 상승된 온도에서 수행된다. 화학식 (7A)의 카복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (6)의 아민과 커플링되어, 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (3)의 화합물을 제공할 수 있다.

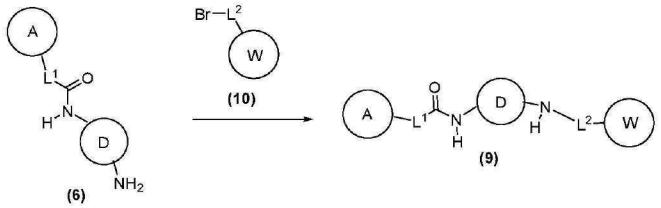
[0445] 반응식 3: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0446]

[0447] 반응식 3에 나타낸 바와 같이, t가 0인 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (9)의 화합물은, 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (6)의 화합물은, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드 또는 나트륨 사이아노보로하이드라이드와 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 환원제의 존재 하에, 화학식 (8)의 알데하이드(여기서, R^{100} 은 존재하지 않거나 또는 알킬렌 또는 헤테로알킬렌임)와 반응하여, 화학식 (9)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 1,2-다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

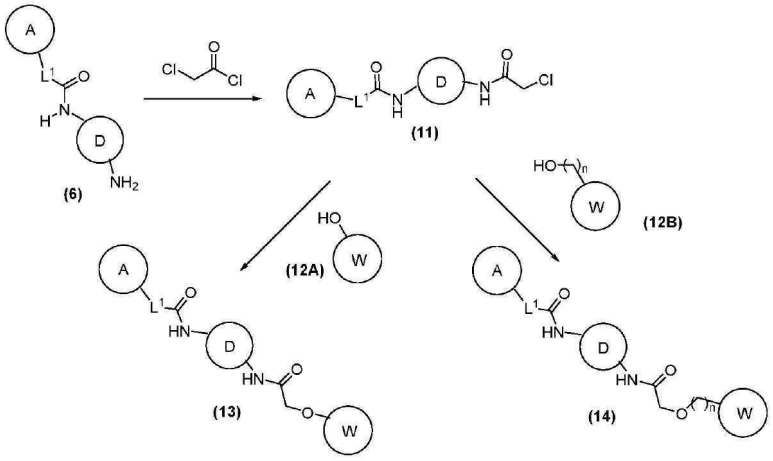
[0448] 반응식 4: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0449]

[0450] 대안적으로, t가 0인 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (9)의 화합물은 반응식 4에 나타낸 바와 같이 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은, 탄산칼륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에, 화학식 (10)의 브로민화물과 반응하여, 화학식 (9)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 *N,N*-다이메틸폼아마이드 또는 다이메틸 설폭사이드와 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다.

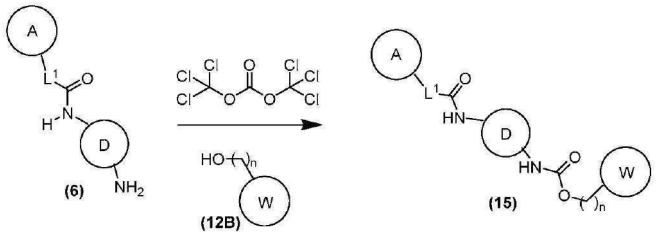
[0451] 반응식 5: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0452]

[0453] t가 1인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (13)의 화합물 및 화학식 (14)의 화합물은, 반응식 5에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (6)의 아민은, 탄산칼륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 2-클로로아세틸 클로라이드로 처리되어, 화학식 (11)의 화합물을 제공할 수 있다. 첨가는 전형적으로 테트라하이드로퓨란, 물, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도까지 가온시키기 전에 낮은 온도에서 수행된다. 화학식 (12A)의 알코올은 수소화나트륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 강염기의 존재 하에 화학식 (11)의 화합물과 반응하여, 화학식 (13)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 *N,N*-다이메틸폼아마이드와 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다. 대안적으로, 화학식 (12A)의 알코올은, 탄산칼륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에, 선택적으로 촉매량의 요오드화칼륨의 첨가와 함께 화학식 (11)의 화합물과 반응하여, 화학식 (13)의 화합물의 제공할 수 있다. 반응은, 전형적으로 상승된 온도에서, 선택적으로 마이크로파 중에서 그리고 아세토나이트릴, 아세톤, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 수행된다. 화학식 (12B)의 알코올(여기서 n은 1 내지 6임)은, 수소화나트륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 강염기의 존재 하에 화학식 (11)의 화합물과 반응하여, 화학식 (14)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 *N,N*-다이메틸폼아마이드와 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

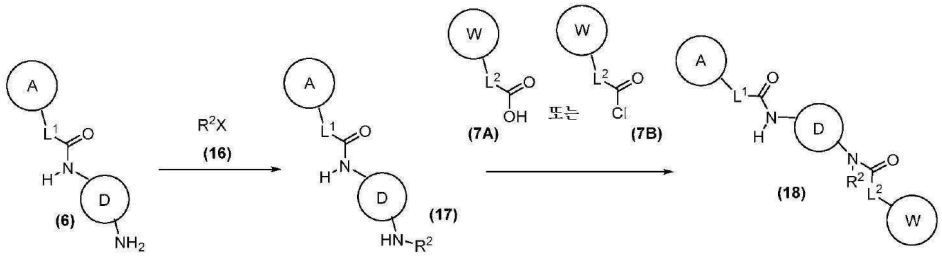
[0454] 반응식 6: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0455]

[0456] 반응식 6에 나타낸 바와 같이, t가 1이고 그리고 L^2가 C_2-C_7 헤테로알킬렌인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (15)의 화합물은 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은 비스(트라이클로로메틸) 카보네이트로 처리되고 나서, 화학식 (12B)의 알코올로 처리되어, 화학식 (15)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

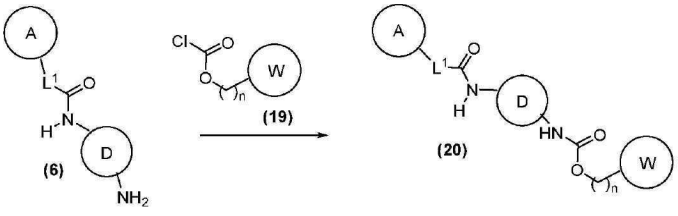
[0457] 반응식 7: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0458]

[0459] t가 1이고 그리고 R^2가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (18)의 화합물은, 반응식 7에 나타낸 바와 같은 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은, 탄산칼륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에, X가 할라이드인 화학식 (16)의 알킬화제로 알킬화되어, 화학식 (17)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드와 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다. 화학식 (7A)의 카복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (17)의 아민과 커플링되어 화학식 (18)의 화합물을 제공할 수 있다.

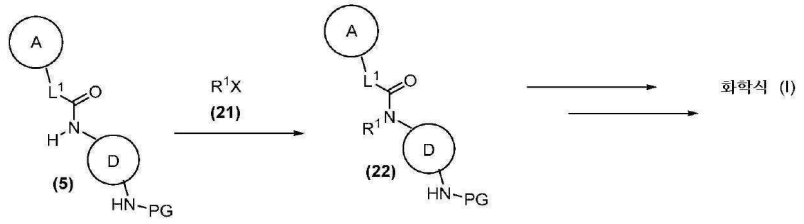
[0460] 반응식 8: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0461]

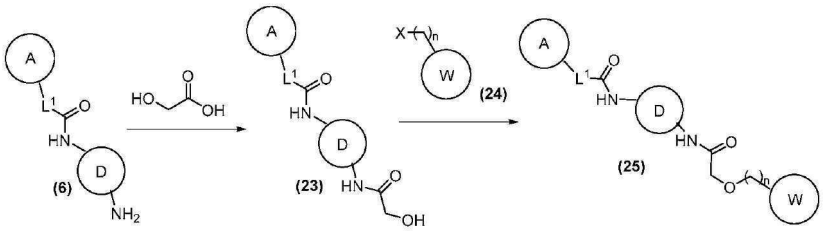
[0462] 반응식 8에 나타낸 바와 같이, t가 1인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (20)의 화합물은, 화학식 (6)의 아민으로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에, 화학식 (19)의 클로로폼에이트와 반응하여, 화학식 (20)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 톨루엔, 다이클로로메탄, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

[0463] 반응식 9: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0464] 

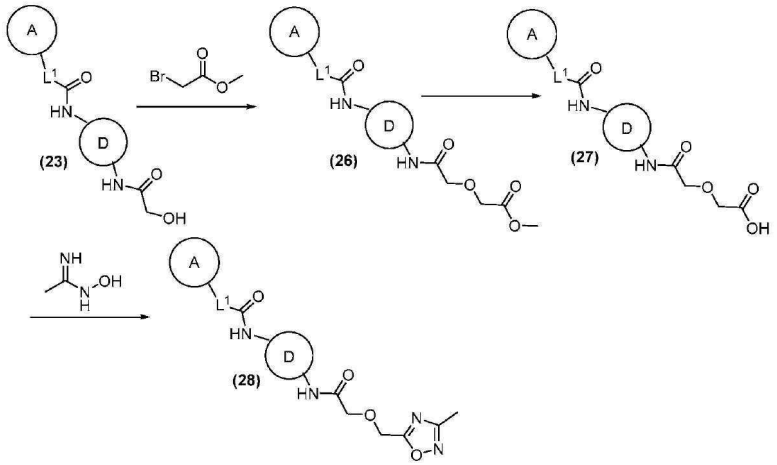
[0465] R^1이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬 또는 실록시-C_1-C_6 알킬인 화학식 (I)의 화합물은, 반응식 9에 나타낸 바와 같이 화학식 (5)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (5)의 아민은, 수소화나트륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에, X가 할라이드인 화학식 (21)의 알킬화제와 반응하여, 화학식 (22)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란, *N*,*N*-다이메틸아세트아마이드, *N*,*N*-다이메틸폼아마이드, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다. 보호기(PG)의 제거 후에, 화학식 (22)의 화합물은 반응식 2에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (7A)의 카복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물과 반응하여, 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0466] 반응식 10: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0467] 

[0468] 반응식 10에 나타낸 바와 같이, t가 1인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (25)의 화합물은, 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (6)의 아민은, 반응식 2에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 2-하이드록시아세트산과 반응하여 화학식 (23)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (23)의 화합물은, 수소화나트륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에, X가 할라이드이고 그리고 n이 0 내지 5인 화학식 (24)의 알킬화제로 알킬화하여, 화학식 (25)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란, *N*,*N*-다이메틸폼아마이드, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다.

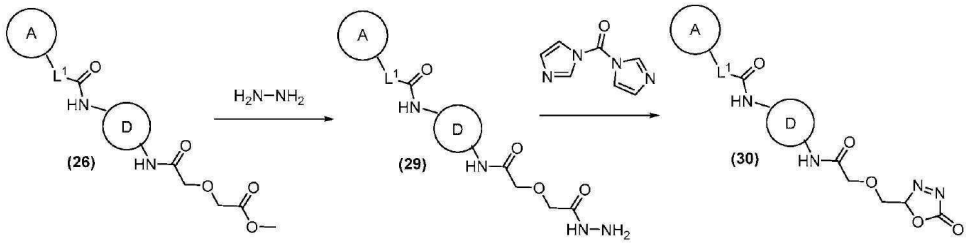
[0469] 반응식 11: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0470] 

[0471] t가 1인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (28)의 화합물은, 반응식 11에 나타낸 바와 같이 화학식 (23)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 10에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (23)의 화합물은, 탄산

세슘과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에, 메틸 2-브로모아세테이트와 반응하여, 화학식 (26)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다. 화학식 (26)의 화합물은 수성 수산화리튬으로 처리되어 화학식 (27)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 또는 이들의 혼합물과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다. 화학식 (27)의 화합물은, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU)와 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 커플링제 및 트라이에틸아민과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 *N*-하이드록시아세트이미드아마이드로 처리되어, 화학식 (28)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 아세토나이트릴과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다.

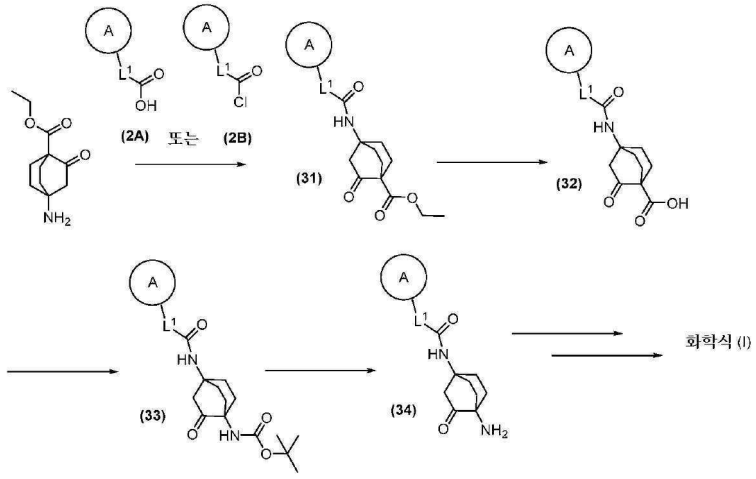
[0472] 반응식 12: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0473]

[0474] 반응식 12에 나타낸 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (30)의 화합물은 화학식 (26)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 11에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (26)의 화합물은 하이드라진 일수화물로 처리되어, 화학식 (29)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 에탄올과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다. 화학식 (29)의 화합물은 1,1'-카보닐다이이미다졸로 처리되어, 화학식 (30)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 1,4-다이옥산과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다.

[0475] 반응식 13: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

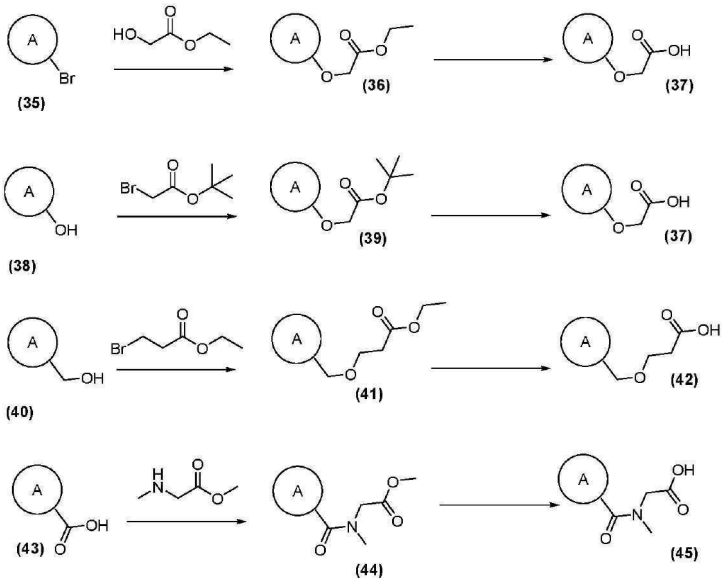


[0476]

[0477] 반응식 13은 화학식 (I)의 화합물(식 중, D는 2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일 코어임)의 합성을 기재한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 에틸 4-아미노-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트는, 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (2A)의 카복실산 또는 화학식 (2B)의 산 염화물과 반응하여, 화학식 (31)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (31)의 화합물은 주위 온도에서 수산화나트륨의 메탄올성 용액으로 처리되어 화학식 (32)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (32)의 산은, 트라이에틸아민과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 다이페닐포스포릴 아자이드로 처리되고 나서, *tert*-부탄올로 처리되어, 화학식 (33)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 톨루엔과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다. 화학식 (33)의 화합물은, 1,4-다이옥산과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 온도에서 염산과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 산과 처리되어, 화학식 (34)의 화합물을 제

공할 수 있다. 화학식 (34)의 화합물은 반응식 2에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (7A)의 카복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물과 반응하여 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0478] 반응식 14: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0479]

[0480] 반응식 14는, 화학식 (2A) 및 화학식 (7A)의 산을 대표하는 카복실산 (37), (42) 및 (45)의 합성을 기재한다.

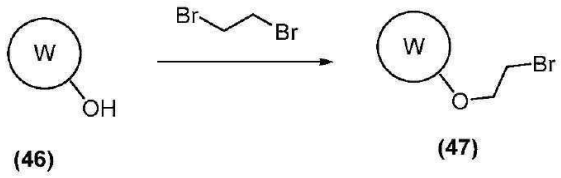
[0481] 화학식 (35)의 화합물은 칼륨 *tert*-부톡사이드와 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 강염기의 존재 하에 에틸 2-하이드록시아세테이트와 반응하여, 화학식 (36)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다. 화학식 (36)의 화합물은 수성 수산화리튬으로 처리되어 화학식 (37)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

[0482] 화학식 (38)의 알코올은 탄산칼륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트와 반응하여, 화학식 (39)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드와 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다. 화학식(39)의 화합물은, 염산과 같은(그러나 이들로 제한되는 것은 아님) 산으로 처리되어 화학식 (37)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 1,4-다이옥산과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

[0483] 화학식 (40)의 화합물은 수소화나트륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 강염기의 존재 하에 에틸 3-브로모프로파노에이트와 반응하여, 화학식 (41)의 화합물을 제공할 수 있다. 첨가는 전형적으로 테트라하이드로퓨란과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도로 가온시키기 전에 저온에서 수행된다. 화학식 (41)의 화합물은 수성 수산화나트륨으로 처리되어 화학식 (42)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 테트라하이드로퓨란과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

[0484] 화학식 (43)의 카복실산은, 반응식 1에 기재된 바와 같은 아마이드 결합 형성 조건 하에, 사르코신 메틸 에스터와 반응하여, 화학식 (44)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (44)의 화합물은 수성 수산화나트륨으로 처리되어 화학식 (45)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 에탄올과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 주위 온도에서 수행된다.

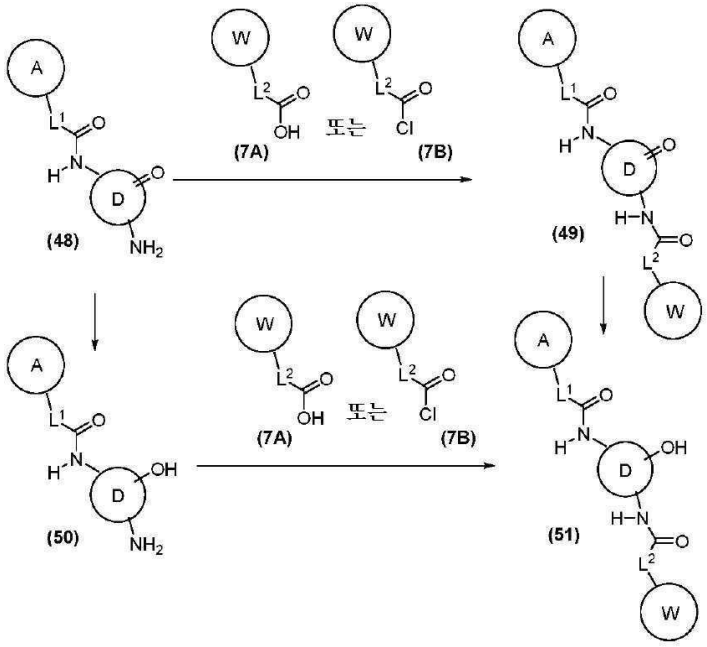
[0485] 반응식 15: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0486]

[0487] 반응식 15에 나타낸 바와 같이, 화학식 (10) 및 (24)의 화합물을 대표하는 화학식 (47)의 브로민화물은, 화학식 (46)의 알코올로부터 제조될 수 있다. 화학식 (46)의 화합물은 탄산칼륨과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 염기의 존재 하에 1,2-다이브로모에탄으로 처리되어, 화학식 (47)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 아세토나이트릴과 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 용매 중에서 상승된 온도에서 수행된다.

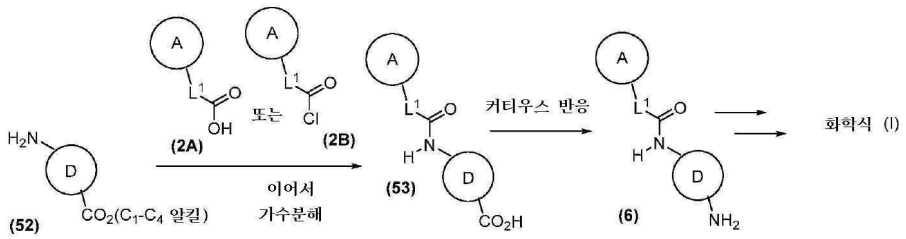
[0488] 반응식 16: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0489]

[0490] 반응식 16에 나타낸 바와 같이, A 및 W가 동일 또는 상이하고 L^1 및 L^2가 동일 또는 상이하며, 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (49)의 화합물은, 화학식 (48)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (7A)의 카복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (48)의 아민과 커플링되어 화학식 (49)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (48)의 케톤은 또한 메탄올과 다이클로로메탄의 혼합물과 같은 용매 중에서 수소화붕소나트륨과 같은(이것으로 제한되는 것은 아님) 환원제의 존재 하에 환원되어 화학식 (50)의 알코올을 제공할 수 있다. 화학식 (7A)의 카복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은, 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (50)의 아민과 커플링되어, 화학식 (51)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (49)의 케톤은 또한 메탄올과 다이클로로메탄의 혼합물과 같은 용액 중에서 수소화붕소나트륨과 같은(이것으로 제한되는 것은 아님) 환원제의 존재 하여 환원되어 화학식 (51)의 알코올을 제공할 수 있다. 화학식 (48), 화학식 (49), 화학식 (50) 및 화학식 (51)의 화합물은 이하의 실시예에 예시된 바와 같이 더욱 유도체화될 수 있다.

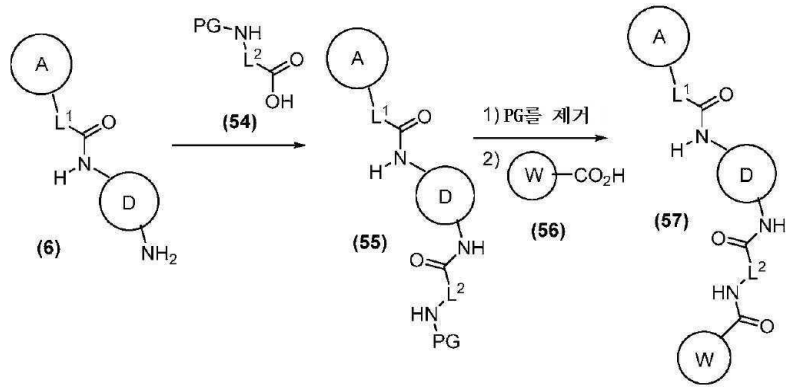
[0491] 반응식 17: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0492]

[0493] 반응식 17에 나타낸 바와 같이, 화학식 (52)의 화합물은 화학식 (6)의 화합물로 변형될 수 있고, 이것은 이어서 반응식 2 내지 8 및 10에 기재된 방법을 통해서 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (2A)의 카복실산 또는 화학식 (2B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 조건 하에서 화학식 (50)의 아민과 커플링되고 나서 당업자에게 공지된 조건을 이용해서 에스터 가수분해를 시행하여 화학식 (53)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (53)의 화합물은 가열된 톨루엔 중에서 다이페닐포스포릴 아자이드 및 트라이에틸아민과 같은 커티우스 반응 조건(Curtius reaction condition) 하에서 반응하고 나서 산 가수분해되어 화학식 (6)의 화합물을 제공할 수 있다.

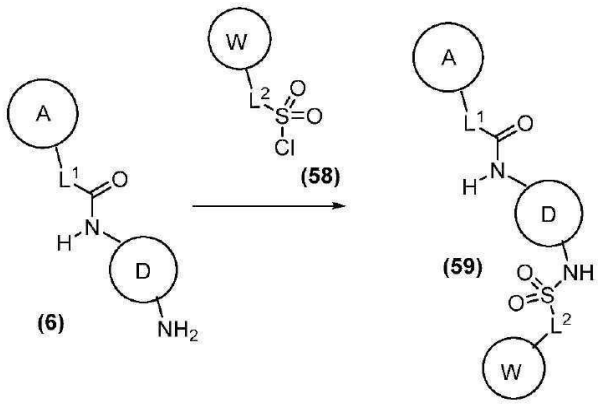
[0494] 반응식 18: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0495]

[0496] 반응식 18에 나타낸 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (57)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (6)의 화합물은, 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 커플링 조건을 이용해서, 화학식 (54)의 보호된 아미노산(여기서 PG는 적합한 아민 보호기임)과 커플링되어, 화학식 (55)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (55)의 화합물 중의 보호기인 PG는 당업자에게 공지된 조건 하에서 제거되어 1급 아민을 노출시키고 이것은 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 커플링 조건을 이용해서 화학식 (56)의 카복실산과 커플링되어 화학식 (57)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0497] 반응식 19: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

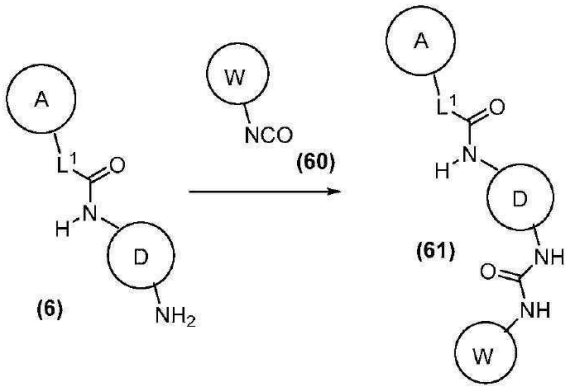


[0498]

[0499] 반응식 19에 나타낸 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (59)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 선택적으로 *N*,*N*-다이메틸

폼아마이드와 같은(그러나 이것으로 제한되는 것은 아님) 가온된 용매 중에서 화학식 (58)의 설포닐 클로라이드와 반응하여, 화학식 (59)의 화합물을 제공할 수 있다.

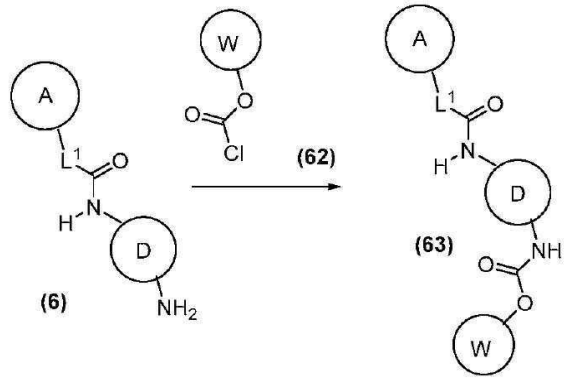
[0500] 반응식 20: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0501]

[0502] 반응식 20에 나타낸 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (61)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은 피리딘의 존재 하에 화학식 (60)의 아이소사이아네이트와 반응하여 화학식 (61)의 화합물을 제공할 수 있다.

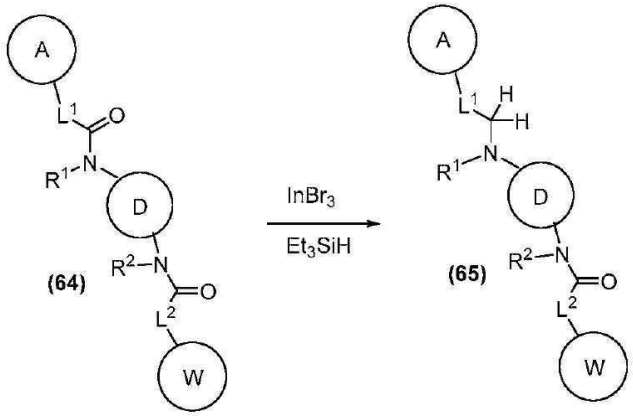
[0503] 반응식 21: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0504]

[0505] 반응식 21에 나타낸 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (63)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은, 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 화학식 (62)의 카보노클로리데이트와 반응하여, 화학식 (63)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0506] 반응식 22: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

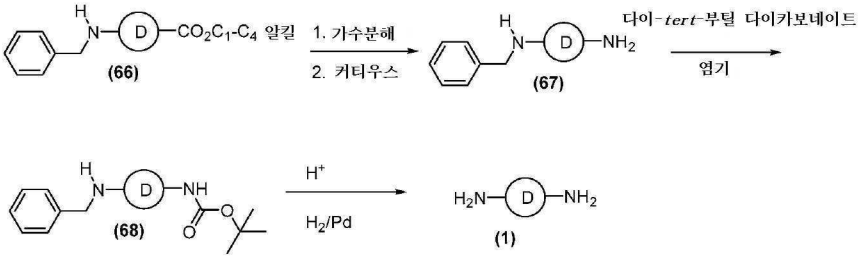


[0507]

[0508] 반응식 22에 나타낸 바와 같이, 화학식 (64)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (65)의 화합물로 변형될 수 있다. 화학식 (64)의 화합물은 가온된 다이클로로메탄 중에서 브로민화인듐(III) 및 트라이에틸실

란(Et_3SiH)으로 환원되어 화학식 (65)의 화합물을 제공할 수 있다.

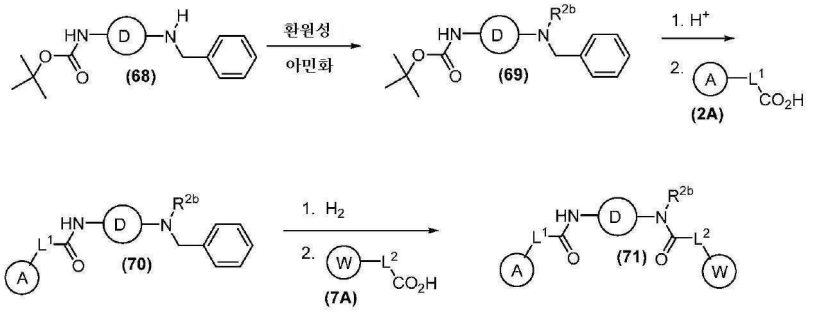
[0509] 반응식 23: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0510]

[0511] 반응식 23에 나타낸 바와 같이, 화학식 (66)의 화합물은 화학식 (1)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (66)의 화합물의 에스터 모이어티는 당업자에게 공지된 조건 하에서 가수분해되어 대응하는 카복실산을 제공할 수 있다. 카복실산은 커티우스 반응 조건 하에서 처리되어 화학식 (67)의 화합물로의 전환을 완료할 수 있다. 화학식 (67)의 화합물은 염기의 존재 하에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트와 반응하여 직교 보호된 (othogonally protected) 비스-아민(68)을 제공할 수 있다. 화학식 (68)의 화합물은, 가온된 다이옥산과 같은 용매 중에서 4M 염산과 같은 산의 존재 하에 촉매 수소화 조건 하에, 화학식 (1)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (1)의 화합물은 반응식 1 또는 반응식 2에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0512] 반응식 24: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0513]

[0514] 반응식 24에 나타낸 바와 같이, 화학식 (68)의 화합물은 화학식 (71)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (68)의 화합물은, R^{2b}가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (69)의 화합물로 환원적으로 아민화될 수 있다. 화학식 (69)의 화합물은 당업자에게 공지된 산성 조건 하에서 처리되어, *tert*-부톡시 카보닐 보호기를 선택적으로 제거하고 이어서 반응식 1에 기재된 아마이드 결합 형성 반응 조건을 이용해서 노출된 아민을 화학식 (2A)의 화합물과 커플링시켜 화학식 (70)의 화합물을 제공할 수 있다. 대안적으로, 화학식 (2B)의 산 염화물은 또한 반응식 1에 기재된 바와 같이 아민과 커플링될 수 있다. 화학식 (70)의 화합물의 벤질 보호기는 촉매적 수소화 조건 하에 제거될 수 있고, 이어서 드러난 아민은 화학식 (7A)의 카복실산과 커플링되어 화학식 (71)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (71)의 화합물은 또한 반응식 1에 기재된 조건을 이용해서 또한 대응하는 산 염화물을 앞서 언급된 드러난 아민과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 화학식 (71)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표한다.

[0515] **약제학적 조성물**

[0516] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체는 약제학적 조성물에서 유효량으로 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 실시형태에 있어서, 유효량은 예방적 유효량이다.

[0517] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약제학분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 화학식 (I)의 화합물("활성 성분")을 담체 및/또는 1종 이상의 다른 부속 성분과 합하는 단계, 그리고 이어서, 필요하다면 그리고/또는 바람직하다면 생성물을 목적으로 하는 단일 또는 다회 용량 단위로 성형

하고/하거나 패키징하는 단계를 포함한다. 약제학적 조성물은 단일 단위 용량으로서, 그리고/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 제조되고/되거나 패키징되고/되거나 벌크로서 판매될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 "단위 용량"은 사전결정된 양의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 별개의 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여되는 활성 성분의 투약량 및/또는 이러한 투약량의 편리한 분획, 예를 들어, 이러한 투약량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.

[0518] 본 발명의 약제학적 성분 중에서 상대적 양의 화학식 (I)의 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가적인 성분은 치료되는 대상체의 동일성, 크기 및/또는 상태에 따라서, 그리고 추가로 조성물이 투여될 경로에 따라서 다를 것이다. 예로서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 0.1% 내지 100%(w/w)를 포함할 수 있다.

[0519] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 그것이 제형화되는 화합물의 약제학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 애주번트, 희석제 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 약제학적 조성물의 제조에서 유용한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 약제학적 제형 분야에 잘 공지된 임의의 부형제이며, 비활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물의 제조에서 유용한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 솔브산, 솔브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소2나트륨, 인산수소칼륨, 염화나크륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0520] 본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로(피하, 근육내, 정맥내 및 피내를 포함), 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강내로, 협측으로, 질내로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제공된 화합물 또는 조성물은 정맥내로 및/또는 경구로 투여 가능하다.

[0521] 본 명세서에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 안구내, 유리체내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 복강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구로, 피하로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서, 비-독성의 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 용매 또는 현탁 매질로서 멸균, 고정유가 통상적으로 사용된다.

[0522] 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 투약 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 용도에 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원한다면, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제공되는 경구 제형은 즉시 방출 또는 지속/지연 방출을 위해 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 정제, 로젠지 및 파스틸을 포함하는 협측 또는 설하 투여에 적합하다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다.

[0523] 본 발명의 조성물은 경피로, 국소 경로로 전달될 수 있고, 도포용 스틱, 용액, 현탁액, 에멀션, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 경구 제제는 환자에 의한 섭취에 적합한 정제, 알약, 분말, 드라제, 캡슐, 액체, 로젠지, 카세, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 카세, 좌약 및 분산성 과립을 포함한다. 액체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀션, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 본 발명의 조성물은 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가적으로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 점액 모방 중합체, 겔화 다당류 및 미세하게 분할된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에서 더 상세하게 논의된다. 이들 특허의 전문은 그들의 전문이 본 명세서에 모든 목적을 위하여 참고로 포함된다. 본 발명의 조성물은 또한 신체에서의 느린 방출을 위해 마이크로스피어로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 마이크로스피어는 피하로 느리게 방출되는 약물-함유 마이크로스피어의 피

내 주사를 통해(문헌[Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995]; 생분해성 그리고 주사용 겔 제형으로서(예컨대, 문헌[*Gao Pharm. Res.*12:857-863, 1995] 참조); 또는 경구 투여를 위한 마이크로스피어로서(예컨대, 문헌[Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997] 참조) 투여될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물의 제형은 세포막과 융합되는 리포좀의 사용에 의해 전달될 수 있거나 또는 내포작용을 초래하는 세포의 표면막 단백질 수용체에 결합하는 리포좀에 부착된 수용체 리간드를 사용함으로써 흡수된다. 리포좀을 이용함으로써, 특히, 리포좀 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 운반하는 경우 또는 특정 기관으로 우선적으로 향하는 경우에, 생체내 표적 세포 내로의 본 발명의 조성물의 전달에 중점을 둘 수 있다. (예컨대, 문헌[Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, J. *Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989] 참조). 본 발명의 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

[0524] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 직장 투여를 위해 좌약 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 또한, 특히, 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하는 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함할 때에 국소로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 각각의 이들 영역 또는 기관에 대해 용이하게 제조된다.

[0525] 몇몇 실시형태에 있어서, 약물 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 비정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따르며, 이는 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해시키거나 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0526] 본 명세서에 제공되는 약제학적 조성물의 설명은 원칙적으로 인간에 대한 투여에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 부류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 다양한 동물에 대한 투여에 적합한 조성물을 제공하기 위한 인간에 대한 투여에 적합한 약제학적 조성물의 변형은 잘 이해되고 있으며, 보통의 숙련된 수의학적 약리학자는 보통의 실험을 이용하여 이러한 변형을 설계하고/하거나 수행할 수 있다.

[0527] 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이의 입체이성질체는 전형적으로 투여의 용이함 및 투약량의 균일함을 위해 투약 단위 형태, 예를 들어, 단일 단위 투약 형태로 제형화된다. 그러나, 본 발명의 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 대상체 또는 유기체에 대한 특정 치료적 유효 용량은 치료 중인 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별 및 식이요법; 사용되는 특정 활성 성분의 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도; 치료의 지속기간; 사용되는 특정 활성 성분과 조합되거나 또는 합쳐져서 사용되는 약물; 및 의학 분야에 잘 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0528] 유효량을 달성하는 데 필요한 화합물의 정확한 양은, 예를 들어, 대상체의 종, 연령 및 일반적 건강상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정 화합물(들)의 정체, 투여 방식 등에 의존하여 대상체에 따라 다를 것이다. 목적으로 하는 투약량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일로, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 전달될 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 목적으로 하는 투약량은 다중 투여(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14회 이상의 투여)를 이용하여 전달될 수 있다.

[0529] 특정 실시형태에 있어서, 1일 1회 이상의 투여에 대해 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 약 0.0001mg 내지 약 5000mg, 예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 4000mg, 약 0.0001mg 내지 약 2000mg, 약 0.0001mg 내지 약 1000mg, 약 0.001mg 내지 약 1000mg, 약 0.01mg 내지 약 1000mg, 약 0.1mg 내지 약 1000mg, 약 1mg 내지 약 1000mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 1000mg, 또는 약 100mg 내지 약 1000mg의 화합물/단위 투약 형태를 포함할 수 있다.

[0530] 특정 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 목적으로 하는 치료 효과를 얻기 위해 1일 1회 이상으로 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 대상체 신체 체중/일을 전달하기에 충분한 투약 수준일 수 있다.

[0531] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용량 범위는 제공된 약제학적 조성물의 성인에 대한 투여를 위한 가이드를 제공한다는 것이 인식될 것이다. 예를 들어, 아동 또는 청소년에게 투여될 양은 의료인 또는 당업자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 것보다 더 낮거나 또는 동일할 수 있다.

[0532] 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이의 입체이성질체는 1종 이상의 추가적인 약제와 조합하여 투여될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 화합물 또는 조성물은 그들의 생체이용 가능성을 개선시키고/시키거나, 그들의 대사를 감소 및/또는 변형시키고/시키거나, 그들의 배설을 저해하고/하거나 신체 내에서의 그들의 분포를 변형시키는 추가적인 약제와 조합하여 투여될 수 있다. 또한 사용되는 요법은 동일한 장애에 대해 목적으로 하는 효과를 달성할 수 있고/있거나 상이한 효과를 달성할 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0533] 화합물 또는 조성물은, 예를 들어, 병용 요법으로서 유용할 수 있는 1종 이상의 추가적인 약제학적 제제와 동시에, 전에 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 약제학적 제제는 치료적 활성제를 포함한다. 약제학적 제제는 또한 예방적 활성제를 포함한다. 각각의 추가적인 약제학적 제제는 해당 약제에 대해 결정되는 용량으로 그리고/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가적인 약제학적 제제는 또한 단일 용량으로 서로 함께 그리고/또는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 투여되거나 또는 상이한 용량으로 별개로 투여될 수 있다. 요법에서 사용하기 위한 특정 조합물은 추가적인 약제학적 제제 및/또는 달성될 치료적 및/또는 예방적 효과를 갖는 본 발명의 화합물의 적합성을 고려할 것이다. 일반적으로, 조합물에서 이용되는 추가적인 약제학적 제제는 그들이 개개로 이용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 이용된다는 것이 예상된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조합물에서 이용되는 수준은 개개로 이용되는 수준보다 더 낮을 것이다.

[0534] 예시적인 추가적인 약제학적 제제는 항증식제, 항암제, 항당뇨병제, 항염증제, 면역억제제 및 통증완화제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 약제학적 제제는 작은 유기 분자, 예를 들어, 약물 화합물(예컨대, 미국 연방 규정집(Code of Federal Regulations: CFR)에 제공되는 바와 같은 미국식품의약국에 의해 승인된 화합물), 펩타이드, 단백질, 탄수화물, 단당류, 올리고당, 다당류, 핵단백질, 뮤코단백질, 지방단백질, 합성 폴리펩타이드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다.

[0535] 본 발명에 의해 제공되는 약제학적 조성물은 활성 성분(예컨대, 실시형태 또는 실시예를 포함하는 본 명세서에 기재된 화합물)이 치료적 유효량으로, 즉, 그의 의도된 목적을 달성하기 위한 유효량으로 함유되는 조성물을 포함한다. 특정 용도에 유효한 실제량은 특히, 치료 중인 병태에 의존할 것이다. 질환을 치료하기 위한 방법에서 투여될 때, 이러한 조성물은 목적으로 하는 결과, 예를 들어, 표적 분자(예컨대, eIF2α 신호 형질도입 경로의 eIF2B, eIF2 또는 성분 또는 인산화된 eIF2α 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 활성을 조절하는 것, 및/또는 질환 증상(예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 손상된 기능과 관련된 질환 또는 장애의 증상)의 진행을 감소시키거나, 제거하거나 또는 늦추는 것을 달성하는 데 유효한 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 발명의 치료적 유효량의 화합물의 결정은 특히 본 명세서의 전술한 개시내용에 비추어 당업자의 능력 내에서 용이하다.

[0536] 포유류에게 투여되는 투약량 및 빈도(단일 또는 다회 용량)는 다양한 인자, 예를 들어, 포유류가 다른 질환을 앓고 있는지의 여부, 및 그의 투여 경로; 수용자의 크기, 연령, 성별, 건강상태, 체중, 체질량지수 및 식이요법; 치료 중인 질환의 증상의 특성 및 정도(예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 eIF2B, eIF2 α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 손상된 기능과 관련된 질환 또는 장애의 증상), 동시 치료의 종류, 치료 중인 질환으로부터의 합병증 또는 다른 건강 관련 문제에 따라 다를 수 있다. 다른 치료적 요법 또는 제제는 출원인의 본 발명의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확립된 투약량(예컨대, 빈도 및 지속기간)의 조절 및 조작은 당업자의 능력 내에서 용이하다.

[0537] 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효량은 세포 배양 분석으로부터 초기에 결정될 수 있다. 표적 농도는 본 명세서에 기재되거나 또는 당업계에 공지된 방법을 이용하여 측정되는 바와 같은, 본 명세서에 기재된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 해당 농도일 것이다.

[0538] 당업계에 잘 공지된 바와 같이, 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에서 유효한 것으로 발견된 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간에서의 투약량은 상기 기재한 바와 같이 화합물 유효성을 모니터링함으로써 그리고 투약량을 위로 또는 아래로 조절함으로써 조절될 수 있다. 상기 기재한 방법 및 기타 방법에 기반하여 인간에서 최대 효능을 달성하는

용량을 조절하는 것은 당업자의 능력 내에서 용이하다.

[0539] 투약량은 환자의 요구 및 사용 중인 화합물에 따라서 다를 수 있다. 본 발명과 관련하여 환자에게 투여되는 용량은 시간에 따라 환자에서 유리한 치료적 반응에 영향을 미치기에 충분하여야 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 유해한 부작용의 존재, 특성 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 대한 적절한 투약량의 결정은 실행자의 기술 내이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량 미만인 더 적은 투약량에 의해 개시된다. 이후에, 상황 하에서 최적의 효과가 도달될 때까지 투약량은 적은 증분만큼 증가된다. 투약량 및 간격은 치료 중인 특정 임상 적응증에 효과적인 투여되는 화합물 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 적합한 치료 요법을 제공할 것이다.

[0540] 본 명세서에 제공된 교시를 이용하여, 실질적인 독성을 야기하지 않으며 또한 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상에 대해 효과적인, 유효한 예방적 또는 치료적 치료 요법이 계획될 수 있다. 이 계획은 고려 인자, 예컨대 화합물 효능, 상대적 생체 이용 가능성, 환자 체중 및 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택 제제의 독성 프로파일에 의해 활성 화합물의 주의 깊은 선택을 수반하여야 한다.

[0541] 또한 본 발명에 의하면, 키트(예컨대, 약제 포장)가 포함된다. 본 발명의 키트는 질환(예컨대, 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 본 명세서에 기재된 다른 질환 또는 장애)을 예방하고/하거나 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0542] 제공되는 키트는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물 및 용기(예컨대, 바이알, 앰플, 병, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제공된 키트는 선택적으로는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 약제학적 부형제를 포함하는 제2의 용기를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 용기 및 제2 용기에 제공되는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물은 하나의 단위 투약 형태를 형성하기 위해 조합된다.

[0543] 따라서, 일 양상에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체, 또는 이들의 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시형태에 있어서, 상기 키트는 대상체에서 증식성 질환을 예방하고/하거나 치료하는 데 유용하다. 특정 실시형태에 있어서, 상기 키트는 본 명세서에 기재된 질환을 예방하고/하거나 치료하기 위해 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체, 또는 이들의 약제학적 조성물을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0544] **치료 방법**

[0545] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이의 입체이성질체를 포함하는 화합물, 조성물, 및 방법을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 화합물, 조성물 및 방법은 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 치료에서 사용된다. 예시적인 질환, 장애 또는 병태는 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 암, 염증성 질환, 근골격계 질환 또는 대사 질환을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0546] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 eIF2B 활성 또는 수준, eIF2α 활성 또는 수준, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 돌연변이(예컨대, 이들의 감소)에 관한 것이다(예컨대, 이들에 의해 야기된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분에 관한 신호 전달 경로(예컨대, eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 인산화)의 조절에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 신경퇴행에 관한 것이다(예컨대, 이에 의해 야기된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 신경 세포사 또는 기능장애에 관한 것이다(예컨대, 이들에 의해 야기된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 신경교 세포사 또는 기능장애에 관한 것이다(예컨대, 이들에 의해 야기된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 수준 또는 활성 증가에 관한 것이다(예컨대, 이에 의해 야기된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 수준 또는 활성 감소에 관한 것이다(예컨대, 이에 의해 야기된다).

[0547] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환은 eIF2 경로의 구성원(예컨대, eIF2B, eIF2α 또는 다른 성분)에 관한 유전자 또는 단백질 서열에 의해 야기될 수 있다. 예시적인 돌연변이는 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 소단위에서 아미노산 돌연변이를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질의 기능에 영향을 미치는 구조적 변화, 예를 들어, 입체배좌적 또는 입체적 변화를 초래할 수 있는 특정 단백질에서의 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노

산 치환, 첨가 또는 결실). 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질의 활성이 영향을 받도록, 활성 부위 내 또는 활성 부위 주변의 또는 결합 부위(예컨대, 인산화 부위, 소분자 결합 부위 또는 단백질 결합 부위)에 가까운 아미노산은 돌연변이될 수 있다. 일부 예에서, 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 치환, 첨가 또는 결실)은 보존적일 수 있고, 단백질의 구조 또는 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않을 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에, 세린 잔기의 트레오닌 잔기로의 치환은 단백질 기능에 유의하게 영향을 미치지 않을 수도 있다. 다른 경우에, 아미노산 돌연변이는 하전된 아미노산(예컨대, 아스파르트산 또는 라이신)의 다른 비극성 아미노산(예컨대, 페닐알라닌 또는 트립토판)으로의 치환과 같이 더 극적일 수 있으며, 따라서 단백질 기능에 대한 실질적인 영향을 가질 수 있다. 유전자 또는 단백질 기능 구조에 영향을 미치는 돌연변이의 특성은 표준 서열분석 기법, 예를 들어, 당업계에 잘 공지된 심층 서열분석 기법을 이용하여 용이하게 동정될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 경로 구성원의 돌연변이는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체의 결합 또는 활성에 영향을 미칠 수 있고, 이에 의해 특정 질환, 장애 또는 병태, 또는 이들의 병태의 치료를 조절한다.

[0548] 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 치환, 첨가 또는 결실)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 첨가를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 결실을 포함할 수 있다.

[0549] 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 소단위 내 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 치환, 첨가 또는 결실)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 소단위 내 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 소단위 내 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 첨가를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 소단위 내 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 또는 발린 잔기에서 아미노산 결실을 포함할 수 있다. 예시적인 돌연변이는 V183F(eIF2B1 소단위), H341Q(eIF2B3), I346T(eIF2B3), R483W(eIF2B4), R113H(eIF2B5) 및 R195H(eIF2B5)를 포함한다.

[0550] 몇몇 실시형태에 있어서, eIF2 경로의 구성원(예컨대, eIF2B 단백질 소단위)에서 아미노산 돌연변이(예컨대, 아미노산 치환, 첨가 또는 결실)는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체의 결합 또는 활성에 영향을 미칠 수 있고 이에 의해 특정 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상의 치료를 조절한다.

[0551] *신경퇴행성 질환*

[0552] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체는 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "신경퇴행성 질환"은 대상체의 신경계 기능이 손상되는 질환 또는 병태를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 신경퇴행성 질환의 예는 알렉산더병, 알파병, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 모세혈관확장성 실조증, 바텐병(또한 스필마이어-보고트-쇼그렌-바텐병으로서 알려짐), 광우병(BSE), 카나반병, 콕케인 증후군, 피질기저퇴행, 크로이츠펠트-야콥병, 전두측두엽치매, 게르스트만-슈트로

이슬러-샤인커병, 헌팅턴병, HIV-연관 치매, 케네디병, 크라베병, 쿠루병, 루이소체 치매, 마카도-조셉병(Machado-Joseph disease)(3형 척수소뇌질조증), 다계통 위축, 기면병, 신경 볼레리오시스, 파킨슨병, 펠리제우스-메르츠바하병, 피크병, 원발성 측삭경화증, 프라이온병, 레프섬병, 샌드호프병, 쉴더병, 악성빈혈에 2차적인 아급성 연합성 척수변성증, 조현병, 척수소뇌변성증(다양한 특징을 갖는 다중 유형), 척수성 근위축, 스틸-리처드슨-올스제브스키병 또는 척수로를 포함한다.

[0553] 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백질 소실 질환, 아동기 CNS 저수초형성 운동실조, 백질이영양증, 백질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초성 질환, 지적장애 증후군, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 전두측두엽치매, 게르스트만-수트라우슬러-샤인커병, 헌팅턴병, 치매(예컨대, HIV-연관 치매 또는 루이소체 치매), 쿠루병, 다발성 경화증, 파킨슨병 또는 프라이온병을 포함한다.

[0554] 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백질 소실 질환, 아동기 CNS 저수초형성 운동실조, 백질이영양증, 백질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초성 질환, 또는 지적장애 증후군을 포함한다.

[0555] 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환은 정신질환, 예컨대 광장공포증, 알츠하이머병, 신경성 식욕부진증, 기억상실증, 불안장애, 주의력 결핍 장애, 양극성 장애, 신체변형장애, 폭식증, 폐소공포증, 우울증, 망상, 디오게네스 증후군, 행동곤란증, 불면증, 뮌하우젠 증후군, 기면증, 자기애성 인격장애, 강박 장애, 정신증, 공포장애, 조현병, 계절성 우울증, 조현성 성격장애, 수면보행증, 사회불안장애, 물질남용, 자연성 운동장애, 투렛 증후군 또는 발모광을 포함한다.

[0556] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체는 백질 소실 질환을 치료하기 위해 사용된다. 백질 소실 질환을 치료하기 위한 예시적 방법은 대상체에서 백질 소실 질환의 증상을 감소시키거나 또는 제거하는 것, 백질의 상실을 감소시키는 것, 미엘린 상실을 감소시키는 것, 미엘린 양을 증가시키는 것 또는 백질의 양을 증가시키는 것을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0557] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 아동기 CNS 저수초형성 운동실조를 치료하기 위해 사용된다. 아동기 CNS 저수초형성 운동실조를 치료하는 예시적인 방법은 대상체에서 아동기 CNS 저수초형성 운동실조의 증상을 감소시키거나 또는 제거하는 것, 미엘린 수준을 증가시키는 것 또는 미엘린 상실을 감소시키는 것을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0558] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 지적장애 증후군을 치료하기 위해 사용된다. 지적장애 증후군을 치료하는 예시적인 방법은 지적장애 증후군 증상을 감소시키거나 또는 제거하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0559] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 신경퇴행을 치료하기 위해 사용된다. 신경퇴행을 치료하는 예시적인 방법은 정신적 건강의 개선, 정신 기능의 증가, 정신 기능 감소의 늦춤, 치매의 감소, 치매 개시의 지연, 인지 기능의 개선, 인지 기능 상실의 감소, 기억 개선, 기억 퇴행의 감소 또는 생존 연장을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0560] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이의 입체이성질체는 백질뇌병증 또는 탈수초성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 백질뇌병증은 진행 다초점 백질뇌병증, 백질뇌병증, 백질이 소멸된 독성 백질뇌병증, 신경축삭퇴행 구상체가 있는 백질뇌병증, 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군, 고혈압성 백질뇌병증, 피질하골 낭종이 있는 거대뇌성 백질뇌병증, 샤르코-마리-투스병 및 데빅병을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 백질뇌병증은 유전성 또는 후천성일 수 있는 탈수초성 질환을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 후천성 탈수초성 질환은 염증성 탈수초성 질환(예컨대, 감염성 염증성 탈수초성 질환 또는 비-감염성 염증성 탈수초성 질환), 독성 탈수초성 질환, 대사 탈수초성 질환, 저산소성 탈수초성 질환, 외상성 탈수초성 질환, 또는 허혈성 탈수초성 질환(예컨대, 빈스완거병)일 수 있다. 백질뇌병증 또는 탈수초성 질환을 치료하는 예시적인 방법은 백질뇌병증 또는 탈수초성 질환의 증상을 감소시키거나 또는 제거하는 것, 미엘린 상실을 감소시키는 것, 미엘린의 양을 증가시키는 것, 대상체에서 백질의 상실을 감소시키는 것 또는 대상체에서 백질의 양을 증가시키는 것을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0561] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체는 신경계(예컨대, 뇌)에 대한 외상성 손상 또는 독소-유도 손상을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 외상성 뇌손상은 뇌농양, 뇌진탕, 허혈, 뇌출혈, 두개 골절, 미만성 축삭 손상, 락트-인 증후군, 또는 외상성 힘에 관련된 손상 또는 기관 또는 조직에 대한 손상을 야기하는 신경계 또는 뇌에 대한 충격을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시적인 독소-유도 뇌 손상은 독성 뇌병증, 뇌수막염(예컨대, 박테리아 뇌수막염 또는 바이러스성 수막염), 수막뇌염, 뇌염(예컨대, 일본 뇌염, 동부 말 뇌염, 웨스트 나일 뇌염), 길랑 바레 증후군, 시드남 무도병, 공수병, 한센병, 신경매독, 프라이온병, 또는 화학물질에 대한 노출(예컨대, 비소, 납, 톨루엔, 에탄올, 망간, 플루오린화물, 다이클로로다이페닐트라이클로로에탄(DDT), 다이클로로다이페닐다이클로로에틸렌(DDE), 테트라클로로에틸렌, 폴리브로민화된 다이페닐 에터, 살충제, 나트륨 통로 저해제, 칼륨 통로 저해제, 염소 통로 저해제, 칼슘 통로 저해제 또는 혈액 뇌장벽 저해제)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0562] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 대상체에서 기억을 개선시키기 위해 사용된다. 기억의 유도는 증가된 eIF2α 인산화에 의해 감소되고 손상됨으로써 용이하게 되는 것으로 나타났다. 번역 조절제, 예컨대 본 명세서에 개시된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)은 기억 상실과 관련된 인간 장애, 예컨대 알츠하이머병에서 그리고 뉴런에서 UPR 또는 ISR을 활성화시키는 다른 신경학적 장애에서 치료제로서 작용할 수 있었고, 따라서 파킨슨병, 조현병, 근위축성 측색 경화증 및 프라이온병과 같은 기억 공고화에 부정적 효과를 가질 수 있었다. 추가로, 인간에서의 손상된 번역 개시에 대해 복합 완전성 관련 지적 장애(지적장애 증후군 또는 ID)를 방해하는 eIF2γ의 돌연변이. 따라서, 손상된 eIF2 기능, ID 및 VWM을 갖는 두 질환은 별개의 표현형을 나타내지만, 주로 뇌에 영향을 미치고 학습을 손상시킨다. 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 미흡한 기억(예컨대, 작업 기억, 장기 기억, 단기 기억 또는 기억 공고화)이다.

[0563] 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체 양상은 대상체에서 기억(예컨대, 작업 기억, 장기 기억, 단기 기억 또는 기억 공고화)을 개선시키는 방법에서 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 인간이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 비인간 포유류이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 가축 동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 개이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 조류이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 말이다. 실시형태에 있어서, 환자는 소이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 영장류이다.

[0564] *암*

[0565] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 암을 치료하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 "암"은 인간암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병, 흑색종 등(고형 및 림프암을 포함), 신장, 유방, 폐, 방광, 결장, 난소, 전립선, 췌장, 위, 뇌, 두경부, 피부, 자궁, 고환, 신경교종, 식도, 간암(간암종을 포함), 림프종(B-급성 림프아구성 림프종을 포함), 비호지킨 림프종 (예컨대, 버킷, 소세포 및 거대 세포 림프종), 호지킨 림프종, 백혈병(AML, ALL 및 CML을 포함), 및/또는 다발성 골수종을 지칭한다. 일부 추가 예에서, "암"은 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 췌장암, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌암, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 위암, 간암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 전립선암, 전이암 또는 암종을 지칭한다.

[0566] 본 명세서에서 사용되는 용어 "암"은 포유류에서 발견되는 모든 유형의 암, 신생물 또는 악성 종양(백혈병, 림프종, 암종 및 육종을 포함)을 지칭한다. 본 명세서에 제공되는 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 림프종, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌종양, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 위암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 백혈병, 전립선암, 유방암(예컨대, ER 양성, ER 음성, 화학치료제 내성, 허셉틴 내성, HER2 양성, 독소루비신 내성, 타목시펜 내성, 관암종, 소엽 암종, 원발성, 전이성), 난소암, 췌장암, 간암(예컨대, 간세포 암종), 폐암(예컨대, 비소세포 폐암종, 편평세포 폐암종, 선암종, 거대세포 폐 암종, 소세포 폐암종, 카시노이드, 육종), 다형성 신경교아종, 신경교종 또는 흑색종을 포함한다. 추가적인 예는 갑상선암, 내분비계암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 간암, 신장암, 폐암, 비소세포 폐암, 흑색종, 중피종, 난소암, 육종, 위암, 자궁암 또는 수모세포종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경아세포종, 신경교종, 다형성 신경교아종, 난소암, 횡문근육종, 원발성 혈소판 증가증, 원발성 마크로글로불린혈증, 원발성 뇌종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 카시노이드, 비뇨기 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경아세포종, 식도암, 비뇨생식관암, 악성 고칼슘혈증, 자궁내막암, 부신피질암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 수질 갑상선암, 수질 갑상선 암종, 흑색종, 직장결장암, 유두상 갑상선암, 간세포 암종, 유두의 파

제트병, 엽상종양, 소엽암종, 유관암종, 췌장 성상세포의 암, 간성상세포의 암 또는 전립선암을 포함한다.

[0567] 용어 "백혈병"은 광범위하게는 혈액-형성 기관의 진행성, 악성 질환을 지칭하며, 일반적으로 혈액 및 골수에서의 백혈구의 기형 증식 및 발생 및 그들의 전구체를 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로는 (1) 질환-급성 또는 만성의 지속기간 및 특징; (2) 수반되는 세포의 유형; 골수(골수성), 림프구(림프형성) 또는 단핵구; 및 (3) 혈액-백혈병 또는 비백혈병성(아백혈병)에서 비정상 세포 수의 증가 또는 비증가를 기준으로 임상적으로 분류된다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은, 예를 들어, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 성체 T 세포 백혈병, 비백혈병성 백혈병, 백적혈구성 백혈병, 호염기성 백혈병, 아세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 백혈병 피부, 배아성 백혈병, 호산성 백혈병, 그로스 백혈병, 털세포 백혈병, 조혈세포 백혈병, 혈구모세포 백혈병, 조직구 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 백혈구 감소 백혈병, 림프계 백혈병, 림프아구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프구 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만세포 백혈병, 거핵세포 백혈병, 소골수아구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 골수아세포 백혈병, 골수구성 백혈병, 골수 과립구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, 네겔리 백혈병, 혈장 세포 백혈병, 다발성 골수종, 형질세포 백혈병, 전골수구성 백혈병, 리더 세포 백혈병, 실링 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 아백혈병 백혈병, 또는 미분화 세포 백혈병을 포함한다.

[0568] 용어 "육종"은 일반적으로 배아 결합 조직과 같은 물질로 구성되고 일반적으로 원섬유성 또는 균질한 물질 중에 함입된 밀접하게 패킹된 세포로 구성된다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 육종은 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아베메시 육종, 지방질 육종, 지방육종, 포상연부 육종, 법랑아육종, 포도상 육종, 녹색종, 융모암종, 배아성 육종, 윌름 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질 육종, 유잉 육종, 근막성 육종, 섬유아세포 육종, 거대세포 육종, 과립구성 육종, 호지킨 육종, 특발성 다중 색소 출혈성 육종, B 세포의 면역아구성 육종, 림프종, T 세포의 면역아구성 육종, 젠센 육종, 카포시 육종, 카플러 세포 육종, 혈관육종, 백혈육종, 악성 간엽종 육종, 방골 육종, 망상내피 육종, 라우스 육종, 장액낭종 육종, 활액 육종, 또는 모세혈관 확장 육종을 포함한다.

[0569] 용어 "흑색종"은 피부 및 다른 기관의 멜라닌세포계로부터 생기는 종양을 의미하기 위해 취한다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법에 의해 치료될 수 있는 흑색종은, 예를 들어, 말단 흑자 흑색종, 멜라닌 결핍 흑색종, 양성 소아 흑색종, 클라우드만 흑색종, S91 흑색종, 하딩-파세이 흑색종, 청소년 흑색종, 흑색암 전구증 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 외골종 흑색종, 또는 표재 확산 흑색종을 포함한다.

[0570] 용어 "암종"은 주변 조직을 침윤하는 경향이 있는 상피 세포를 구성하는 악성의 새로운 성장을 지칭하며, 전이가 생긴다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법에 의해 치료될 수 있는 예시적인 암종은, 예를 들어, 수질 갑상선 암종, 가족성 수질 갑상선 암종, 샘꽈리 암종, 포도상 암종, 선양낭포 암종, 선모낭포 암종, 선암종, 부신피질암종, 폐포 암종, 폐포 세포 암종, 기저 세포 암종, 기저세포암종, 세포모양 암종, 기저편평 세포 암종, 세기관지폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지낭 암종, 대뇌모양 암종, 담관세포 암종, 융모막 암종, 콜로이드 암종, 면포 암종, 체부 암종, 소공질 암종, 흉부갑옷 암종, 피각 암종 원통형 암종, 원주 세포 암종, 유관암종, 관암종, 듀럼 암종, 배아성 암종, 뇌양 암종, 표피모양 암종, 상피 선양 암종, 외장성 암종, 궤양 암종, 섬유성암종, 젤라틴성 암종, 젤리성 암종, 거대세포 암종, 거대세포성 암종, 선상 암종, 과립층 세포 암종, 모발기질 암종, 혈액모양 암종, 간세포 암종, 허슬 세포 암종, 유리질 암종, 유부신종 암종, 유아 배아성 암종, 상피내암종, 표피내 암종, 상피속 암종, 크롬페처 암종, 쿨치키-세포 암종, 거대-세포 암종, 수정체 암종, 안구수정체 암종, 지방종성 암종, 소엽 암종, 임파상피성 암종, 수질체 암종, 수질 암종, 멜라닌성 암종, 무른궤양 암종, 점액 암종, 뮤시파룸 암종, 세포성암양 암종, 점액표피양 암종, 점막층암종, 점액 암종, 점액종성암종, 비인두 암종, 연맥세포 세포 암종, 화골성암종, 골상 암종, 유두상 암종, 문맥주위 암종, 전이전 암종, 가시 세포 암종, 수질모양 암종, 신장의 신세포 암종, 저장 세포 암종, 육종성암종, 쉬나이더 암종, 경성 암종, 음낭암종, 인장 세포 암종, 단순암종, 소-세포 암종, 폐포세포 암종, 회전 타원체 세포 암종, 방추 세포 암종, 해면체암종, 편평 암종, 편평세포 암종, 스트링 암종, 화농육아종, 모세혈관확장상암종, 이행 세포 암종, 결절성암종, 관모양 암종, 결절상 암종, 우상 암종 또는 유모 암종을 포함한다.

[0571] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 분비세포의 암을 치료하기 위해 사용된다. 예를 들어 본 명세서의 특정 방법은 암의 발생, 성장, 전이 또는 진행을 줄이거나 또는 감소시키거나 또는 방지함으로써 암을 치료한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법은 암 증상을 줄이거나 또는 제거함으로써 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으

로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 본 명세서에 기재된 암(예컨대, 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 분비세포의 암)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 제제로서 또는 조성물 중에서 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0572] *염증성 질환*

[0573] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 염증성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "염증성 질환"은 비정상적 염증(예컨대, 질환을 앓고 있지 않은 건강한 사람과 같은 대조군에 비해 증가된 염증 수준)을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 지칭한다. 염증성 질환의 예는 수술후 인지 기능장애, 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 청소년 특발성 관절염), 전신홍반성낭창(SLE), 중증근무력증, 청소년 개시 당뇨병, 제1형 진성 당뇨병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체 신염, 자가면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유사천포창, 사르코이드증, 어린선, 그레이브스 안병증, 염증성 장 질환, 애디슨병, 백반증, 천식(예컨대, 알레르기 천식), 보통 여드름, 셀리악병, 만성 전립선염, 염증성 장 질환, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식거부, 간질성 방광염, 아테롬성 동맥 경화증 및 아토피 피부염을 포함한다. 염증 및 염증성 질환과 관련된 단백질(예컨대, 비정상 발현은 질환의 증상 또는 원인 또는 마커가됨)은 인터류킨-6(IL-6), 인터류킨-8(IL-8), 인터류킨-18(IL-18), TNF-a(종양 괴사 인자-알파) 및 C-반응성 단백질(CRP)을 포함한다.

[0574] 몇몇 실시형태에 있어서, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애, 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 또는 청소년 특발성 관절염), 전신홍반성낭창(SLE), 중증근무력증, 당뇨병(예컨대, 청소년 개시 당뇨병 또는 제1형 진성 당뇨병), 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체 신염, 자가면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유사천포창, 사르코이드증, 어린선, 그레이브스 안병증, 염증성 장 질환, 애디슨병, 백반증, 천식(예컨대, 알레르기 천식), 보통 여드름, 셀리악병, 만성 전립선염, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식거부, 간질성 방광염, 아테롬성 동맥 경화증 또는 아토피 피부염을 포함한다.

[0575] 몇몇 실시형태에 있어서, 염증성 질환은 수술 후 인지 기능(예컨대, 기억 또는 실행 기능(예컨대, 작업 기억, 추론, 작업 유연성, 진행 속도 또는 문제 해결))의 감소를 지칭하는 수술후 인지 기능장애를 포함한다.

[0576] 다른 실시형태에 있어서, 치료 방법은 예방 방법이다. 예를 들어, 수술후 인지 기능장애를 치료하는 방법은 수술 전에 본 명세서에 기재된 화합물을 투여함으로써 수술후 인지 기능장애 또는 수술후 인지 기능장애의 증상을 예방하는 것 또는 수술후 인지 기능장애 증상의 중증도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0577] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 질환의 증상을 감소시키거나 또는 제거함으로써 염증성 질환(예컨대, 본 명세서에 기재된 염증성 질환)을 치료하기 위해 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 염증성 질환(예컨대, 본 명세서에 기재된 염증성 질환)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 제제로서 또는 조성물 중의 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0578] *근골격계 질환*

[0579] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 근골격계 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "근골격계 질환"은 대상체의 근골격계(예컨대, 근육, 인대, 힘줄, 연골 또는 뼈) 기능이 손상된 질환 또는 병태를 지칭한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 근골격계 질환은 근이영양증(예컨대, 듀시엔형(Duchenne) 근이영양증, 베커(Becker)증, 안면견갑상완형 근이영양증, 또는 근긴장성 근이영양증), 다발성 경화증, 근위축성 측색 경화증, 원발성 측색 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 연수마비, 가성구마비, 척수성 근위축, 진행성 척수성 근위축증, 척수 경직증상, 척수근 위축증, 중증근무력증, 신경통, 섬유근육통, 마카도-조셉병, 근육경련 섬유속성연축 증후군, 프리드리히 운동실조증, 근소모성 장애(예컨대, 근위축증, 근육감소증, 악액질), 봉입체 근육병증, 운동뉴런증 또는 마비를 포함한다.

[0580] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 질환 증상을 줄이거나 또는 제거함으로써 근골격계 질환(예컨대, 본 명세서에

기재된 근골격계 질환)을 치료하는 데 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 치료 방법은 근골격계 질환과 관련된 근육 톡증 또는 근육 경직의 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 근골격계 질환(예컨대, 본 명세서에 기재된 근골격계 질환)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 제제로서 또는 조성물 중의 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0581] *대사 질환*

[0582] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 대사 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "대사 질환"은 대상체에서 대사 과정에 영향을 미치는 질환 또는 병태를 지칭한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 대사 질환은 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 간 섬유화, 비만, 심장병, 아테롬성 동맥경화증, 관절염, 시스틴축적증, 당뇨병(예컨대, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병), 페닐케톤뇨증, 증식망막병증, 또는 컨스-세이어 질환을 포함한다.

[0583] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 질환 증상을 줄이거나 또는 제거함으로써 대사 질환(예컨대, 본 명세서에 기재된 대사 질환)을 치료하는 데 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 치료 방법은 상승된 혈압, 상승된 혈당 수준, 체중 증가, 피로, 흐린시력, 복통, 장내가스, 변비, 설사, 황달 등을 포함하는 증상을 감소시키거나 또는 제거하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 근골격계 질환(예컨대, 본 명세서에 기재된 대사 질환)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 제제로서 또는 조성물 중의 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0584] *단백질 생성을 증가시키는 방법*

[0585] 다른 양상에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 단백질 생성 결과물을 증가시키는 것이 바람직한 적용, 예컨대 단백질 생성을 위한 시험관내 무세포 시스템에서 유용할 수 있다.

[0586] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 세포 또는 시험관내 발현 시스템의 단백질 발현을 증가시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 세포 또는 발현 시스템에 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 방법은 세포에 의해 단백질을 증가시키는 방법이며, 세포에 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체)을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 방법은 시험관내 단백질 발현 시스템에 의해 단백질 발현을 증가시키는 방법이며, 시험관내(예컨대, 무세포) 단백질 발현 시스템에 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0587] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 비정상적 또는 저하된 단백질 생성 수준을 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 백질이영양증, 백질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초성 질환, 근소모성 질환 또는 근육감소증)에서 단백질 발현을 증가시키는 방법을 특징으로 한다.

[0588] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 제시된 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로서 제공된다. 방법의 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 제2 제제(예컨대, 치료제)와 공동투여된다. 방법의 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 치료적 유효량인 제2 제제(예컨대, 치료제)와 공동투여된다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 기억을 개선시키기 위한 제제이다.

[0589] **병용 요법**

[0590] 일 양상에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체뿐만 아니라 제2 제제(예컨대, 제2 치료제)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량으로 제2 제제(예컨대, 제2 치료제)를 포함한

다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제2 제제는 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환 또는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로 성분의 손상된 기능과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제제이다.

[0591] 본 명세서에 기재된 화합물은 암, 신경퇴행성 질환, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로 성분의 손상된 기능과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 데 유용한 것으로 알려진 다른 활성제와 또는 유효하지 않을 수도 있지만, 활성제의 효능에 기여할 수 있는 보조 제제와 함께 서로 병용하여 사용될 수 있다.

[0592] 몇몇 실시형태에 있어서, 공동 투여는 제2 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24시간 내에 1종의 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 공동투여는 2종의 활성제를 동시에, 거의 동시에(예컨대, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20 또는 30분 내에) 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 공동투여는 공동 제형화, 즉, 활성제를 둘 다 포함하는 단일 약제학적 조성물을 제조하는 것에 의해 달성될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 활성제는 별개로 제형화될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 활성 및/또는 보조제는 서로 연결되거나 또는 접합될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 암, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사 질환, 또는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 손상된 기능과 관련된 질환 또는 장애의 치료와 조합될 수 있다.

[0593] 실시형태에 있어서, 제2 제제는 항암제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 화학치료제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 기억을 개선시키기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 백질이영양증을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 백질 소실 질환을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 아동기 CNS 저수초형성 운동실조를 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 지적장애 증후군을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 췌장암을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 유방암을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 다발성 골수종을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 골수종을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 분비 세포의 암을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 eIF2α 인산화를 감소시키기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 eIF2α 인산화에 의해 활성화된 경로를 저해하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 eIF2α에 의해 활성화된 경로를 저해하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 통합된 스트레스 반응을 저해하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 항염증제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 수술후 인지 기능장애를 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 외상성 뇌 손상을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 근골격계 질환을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 대사 질환을 치료하기 위한 제제이다. 실시형태에 있어서, 제2 제제는 항당뇨병제이다.

[0594] *항암제*

[0595] "항암제"는 그의 있는 그대로의 보통의 의미에 따라 사용되며 항신생물 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 저해하는 능력을 갖는 조성물(예컨대, 약물, 길항제, 저해제, 조절제)을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항암제는 화학치료제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항암제는 암을 치료하는 방법에서 효용을 갖는 본 명세서에서 동정된 제제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항암제는 암을 치료하기 위해 FDA 또는 미국 이외의 국가의 유사한 규제 기관에 의해 승인된 제제이다. 항암제의 예는, MEK(예컨대, MEK1, MEK2, 또는 MEK1 및 MEK2) 저해제(예컨대, XL518, CI- 1040, PD035901, 셀루메티닙/AZD6244, GSK1120212/트라메티닙, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 클로람부실, 부설판, 멜팔란, 메클로르에타민, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소유레아, 질소 머스터드(예컨대, 메클로로에타민, 사이클로포스파마이드, 클로람부실, 멜팔란), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예컨대, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예컨대, 부설판), 니트로소유레아(예컨대, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신), 트라이아젠(데카바진), 항대사물질(예컨대, 5-아자티오프린, 류코보린, 카페시타빈, 플루다라빈, 겜시타빈, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 엽산 유사체(예컨대, 메토트렉세이트), 또는 피리미딘 유사체(예컨대, 플루오로유라실, 플록소유리딘, 사이타라빈), 퓨린 유사체(예컨대, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴) 등), 식물성 알칼로이드(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀 등), 토포아이소머라제 저해제(예컨대, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포사이드(VP 16), 에토포사이트 포스페이트, 테니포사이드 등), 항종양 항생제(예컨대, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신 등), 백금계 화합물(예컨대, 시스플라틴, 옥살로플라틴, 카보플라틴), 안트라센다이온(예컨대, 미톡산트론), 치환된 유레

아(예컨대, 하이드록시유레아), 메틸 하이드라진 유도체(예컨대, 프로카바진), 아드레노코티칼 억제제(예컨대, 미토탄, 아미노글루테티마이드), 에피포도필로톡신(예컨대, 에토포사이드), 항생제(예컨대, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소(예컨대, L-아스파라기나제), 미토겐-활성화 단백질 키나제 산호전달의 저해제(예컨대, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만닌 또는 LY294002, Syk 저해제, mTOR 저해제, 항체(예컨대, 리툭산), 고시폴, 게나센스, 폴리페놀 E, 클로로퓨신, 올트랜스-레티노산(ATRA), 브리오스타틴, 종양 괴사 인자-관련 세포자멸사-유도 리간드(TRAIL), 5-아자-2'-데옥시사이티딘, 올 트랜스 레티노산, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포사이드, 겜시타빈, 이마티닙(글리벡.RTM.), 겔다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조밉, 트라스투주맙, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-에피-1, 25 다이하이드록시비타민 D3; 5-에티닐유라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데사이페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노류불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관생성 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-배면 형태형성 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포자멸사 유전자 조절제; 세포자멸사 조절제; 아퓨린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스틴 1 ; 악시나스틴 2; 악시나스틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자타이로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스탯; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베툴린산; bFGF 저해제; 비칼루타마이드; 비산트렌; 비사지리딘일스퍼민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카복스아마이드-아미노-트라이아졸; 카복시아미도트라이아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 저해제; 카르젤레신; 카제인 키나제 저해제(ICOS); 카스타노스퍼민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 설폰아마이드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 사이클로펜탄트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클리시맙; 데시타빈; 데하이드로다이뎀닌 B; 데슬로렐린; 덱사메타손; 덱시포스파마이드; 덱스라족산; 덱스베라파밀; 다이아지쿠온; 다이뎀닌 B; 다이독스; 다이에틸노르스퍼민; 다이하이드로-5-아자사이티딘; 9-다이옥사마이신; 다이페닐 스피로무스틴; 도코산올; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나빈올; 듀오카마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미트푸르; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스팀; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 저해제; 겜시타빈; 글루타티온 저해제; 헵설팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비사세타마이드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스탯; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩타이드; 인슐린-유사 성장인자-1 수용체 저해제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 아이소벤가졸; 아이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카할라라이드 F; 라멜라린-N 트라이아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 설페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩타이드; 친유성 백금 화합물; 리소클리나마이드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 라이소필린; 용해 펩타이드; 메이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스탯; 마소프로콜; 마스핀; 마트리라이신 저해제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라마이드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 미스매칭 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나파이드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단클론성 항체, 인간 융모막 성선자극호르몬; 모노포스포릴 지질 A+마이코박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다재 약물 내성 유전자 저해제; 다중 종양 억제제 1-기반 요법; 머스터드 항암제; 마이카페록사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸다이날린; N-치환된 벤자민; 나파렐린; 나그레스팁; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다제; 닐루타마이드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온다세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드

론산; 파낙시트라이올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파마이드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성체 저해제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트라이아민 착물; 포피머 나트륨; 포피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 저해제; 단백질 A-기반 면역 조절제; 단백질 키나제 C 저해제; 단백질 키나제 C 저해제, 미세조류; 단백질 타이로신 포스파타제 저해제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 저해제; 푸르퓨린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸아민 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 레텔립틴 탈메틸화된; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아마이드; 로글레티마이드; 로히투킨; 로무르타이드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 세네센스 유래 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 형질도입 저해제; 신호 형질도입 조절제; 단일쇄 항원-결합 단백질; 시조퓨란; 소부족산; 보로카프테이트나트륨; 페닐아세트산나트륨; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포신산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰기스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 저해제; 줄기 세포 분할 저해제; 스티피아마이드; 스트로멜리신 저해제; 설피노신; 초활성 혈관 활성 장 펩타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나타륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라제 저해제; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르퓨린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 분화전능 줄기 세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트라이아세틸유리딘; 트라이시리빈; 트라이메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 타이로신 키나제 저해제; 티르포스틴스; UBC 저해제; 유베니멕스; 유로게니탈 시너스-유래 성장 저해 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 에리트로사이트 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 지노스타틴 스티말라머, 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아크라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티마이드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스탯; 벤조데파; 비칼루타마이드; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나파이드 다이메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부설판; 칵티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카르베티머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시롤레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파마이드; 사이타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 덱소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 다이아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트;듀아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르불로졸; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로유라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트라이엔신 나트륨; 겜시타빈; 겜시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시유레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파마이드; 이모포신; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II, 또는 rIL.sub.2를 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로르에타민 하이크로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 하이트로클로라이드;마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 페르포스파마이드; 피포브로만; 피포설판; 피록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포피머 나트륨; 포피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 하이드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 피라조퓨린; 리보프린; 로글레티마이드; 사핀골; 사핀골 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산

트론 하이드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이트; 테록시론; 테스톨락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조퓨린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트라이시리빈 포스페이트; 트라이메트렉세이트; 트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트라이프토렐린; 투불로졸 하이드로클로라이드; 유라실 머스터드; 유레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 빈에피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 하이드로클로라이드, G2 내지 M기에서 세포를 저지하고/하거나 미세소관의 형성 또는 안정성을 조절하는 제제(예컨대, 탁솔(즉, 파클리탁셀), 탁소텔, 탁산 골격을 포함하는 화합물, 에르불로졸(즉, R-55104), 돌라스타틴 10(즉, DLS-10 및 NSC-376128), 미보불린 이세티오네이트(즉, CI-980으로서), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코덜모라이드(즉, NVP-XX-A-296으로서), ABT-751(애보트사(Abbott), 즉, E-7010), 알토르하이틴(예컨대, 알토르하이틴 A 및 알토리틴 C), 스폰지스타틴(예컨대, 스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8 및 스폰지스타틴 9), 세마도틴 하이드로클로라이드(즉, LU-103793 및 SC-D-669356), 에포틸론(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(즉, 데스옥시에포틸론 A 또는 dEpoA), 에포틸론 D(즉, KOS-862, dEpoB, 및 데스옥시에포틸론 B), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 A N-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(즉, BMS-310705), 21-하이드록시에포틸론 D(즉, 데스옥시에포틸론 F 및 dEpoF), 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴 PE(즉, NSC-654663), 소블리도틴(즉, TZT-1027), LS-4559-P(파마시아사(Pharmacia), 즉, LS-4577), LS-4578(파마시아사, 즉, LS-477-P), LS-4477(파마시아사), LS-4559(파마시아사), RPR-1 12378(아벤티스사(Aventis)), 빈크리스틴 설페이트, DZ-3358(다이이치사(Daiichi)), FR-182877(푸지사와(Fujisawa), 즉, WS-9885B), GS-164(타케다사(Takeda)), GS-198(타케다사), KAR-2(헝가리 아카데미 오브 사이언시즈사(Hungarian Academy of Sciences)), BSF-223651(바스프사(BASF), 즉, ILX-651 및 LU-223651), SAH-49960(릴리사(Lilly)/노바티스사(Novartis)), SDZ-268970(릴리사/노바티스사), AM-97(아르마드사(Armad)/쿄와 하코사(Kyowa Hakko)), AM-132(아르마드사), AM-138(아르마드사/쿄와 하코사), IDN-5005(인데나(Indena)), 크립토피신 52(즉, LY-355703), AC-7739(아지노모토사(Ajinomoto), 즉, AVE-8063A 및 CS-39.HC1), AC-7700(아지노모토사, 즉, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HC1, 및 RPR-258062A), 비틸레부아마이드, 투불리신 A, 카나덴솔, 센타우레이딘(즉, NSC-106969), T-138067(툴라릭사(Tularik), 즉, T-67, TL-138067 및 TI-138067), COBRA-1(파커 휴즈 인스티튜트사(Parker Hughes Institute), 즉, DDE-261 및 WHI-261), H10(캔자스 스테이트 유니버시티(Kansas State University)), H16(캔자스 스테이트 유니버시티), 온코시딘 A 1(즉, BTO-956 및 DIME), DDE- 313(파커 휴즈 인스티튜트사), 필지아놀라이드 B, 라울리말라이드, SPA-2(파커 휴즈 인스티튜트사), SPA-1(파커 휴즈 인스티튜트사, 즉, SPIKET-P), 3-IAABU(세포골격/마운트 시나이 스쿨 오브 메디신(Mt. Sinai School of Medicine), 즉, MF-569), 나르코신(또한 NSC-5366으로서 알려짐), 나스카핀, D-24851(아스타 메디카사(Asta Medica)), A-105972(애보트사), 헤미아스테를린, 3-BAABU(세포골격/마운트 시나이 스쿨 오브 메디신, 즉, MF-191), TMPN(아리조사 스테이트 유니버시티(Arizona State University)), 바나도센 아세틸아세토네이트, T- 138026(툴라릭사), 몬사트롤(Monsatrol), 이나노신(즉, NSC-698666), 3-IAABE(세포골격/마운트 시나이 스쿨 오브 메디신), A-204197(애보트사), T-607(툴라릭사, 즉, T-900607), RPR-115781(아벤티스사), 엘류테로빈(예컨대, 데스메틸엘류테로빈, 데사에틸엘류테로빈, 아이소엘류테로빈 A, 및 Z-엘류테로빈), 카리바에오사이드, 카리바에올린, 할리콘드린 B, D-64131(아스타 메디카사), D-68144(아스타 메디카사), 디아존아마이드 A, A-293620(애보트사), NPI-2350 (네레우스사(Nereus)), 타칼로노라이드 A, TUB-245(아벤티스사), A-259754(애보트사), 디오조스타틴, (-)-페닐라히스틴(즉, NSCL-96F037), D-68838(아스타 메디카사), D-68836(아스타 메디카사), 마이오세베린 B, D-43411(젠타리스사(Zentaris), 즉, D-81862), A-289099(애보트사), A-318315(애보트사), HTI-286(즉, SPA-110, 트라이플루오로아세트산염)(와이어스사(Wyeth)), D-82317(젠타리스사(Zentaris)), D-82318(젠타리스사), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴 인산나트륨, BP R-OY-007(국립 건강 연구원(National Health Research Institutes)) 및 SSR-25041 1(사노피사(Sanofi)), 스테로이드(예컨대, 덱사메타손), 피나스테라이드, 방향화효소 저해제, 성선자극호르몬 방출 호르몬 작용제(GnRH), 예컨대 고세렐린 또는 류프롤라이드, 아드레노코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손), 프로게스틴(예컨대, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트),에스트로겐(예컨대, 다이에틸스틸베스트롤, 에티닐 에스트라다이올), 항에스트로겐(예컨대, 타목시펜), 안드로겐(예컨대, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐(예컨대, 플루타마이드), 면역자극제(예컨대, 바실러스 칼메트-구엘린(Bacillus Calmette-Guerin: BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론 등), 단클론성 항체(예컨대, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR 및 항-VEGF 단클론성 항체), 면역독소(예컨대, 항-CD33 단클론성 항체-칼리케아마이신 접합체, 항-CD22 단클론성 항체-슈도모나스 외독소 접합체 등), 방사면역

치료(예컨대, $^{U\ 1}$ln, ^{90}Y 또는 ^{131}I에 접합된 항-CD20 단클론성 항체 등), 트립토라이드, 호모하링토닌, 닥티노마이신, 독소루비신, 에피루비신, 토포테칸, 이트라코나졸, 빈데신, 세리바스타틴, 빈크리스틴, 데옥시아데노신, 세르트랄린, 피타바스타틴, 이리노테칸, 클로파지민, 5-노닐옥시트립타민, 베무라페닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 게피티닙, EGFR 저해제, 표피 성장 인자 수용체(EGFR)-표적화 요법 또는 치료제(예컨대, 게피티닙(이레사(Iressa)(상표명)), 에를로티닙(타세바(Tarceva)(상표명)), 세툭시맙(에르비툭스(Erbitux)(상표명)), 라파티닙(타이커브(Tykerb)(상표명)), 파니투무맙(벡티빅스(Vectibix)(상표명)), 반데타닙(카프렐사(Caprelsa)(상표명)), 아파티닙/BIBW2992, CI-1033/카네르티닙, 네라티닙/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, 다코미티닙/PF299804, OSI-420/데스메틸 에를로티닙, AZD8931, AEE788, 펠티닙/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), 소라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 다사티닙 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0596] "화학치료" 또는 "화학치료제"는 그의 있는 그대로의 보통의 의미에 따라 사용되며, 항신생물 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 저해하는 능력을 갖는 화학 조성물 또는 화합물을 지칭한다.

[0597] 추가적으로, 본 명세서에 기재된 화합물은 면역자극제(예컨대, 바실러스 칼메트-구에린(BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론 등), 단클론성 항체(예컨대, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR 및 항-VEGF 단클론성 항체), 면역독소(예컨대, 항-CD33 단클론성 항체-칼리케아마이신 접합체, 항- CD22 단클론성 항체 -슈도모나스 외독소 접합체 등), 및 방사면역치료(예컨대, ^{m}In, ^{90}Y 또는 ^{131}I에 접합된 항-CD20 단클론성 항체 등)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 통상적인 면역치료제와 공동투여될 수 있다.

[0598] 추가 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 종양 항원으로 향하는 항체에 선택적으로 접합되는 방사성핵종, 예컨대 ^{47}Sc, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{m}Ag, ^{m}In, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At 및 ^{212}Bi를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 통상적인 방사선치료제와 공동투여될 수 있다.

[0599] *추가적인 제제*

[0600] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 조성물과 병용하여 사용하기 위한 제2 제제는 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 제제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 조성물과 병용하여 사용하기 위한 제2 제제는 본 명세서에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위해 FDA 또는 미국 이외의 국가의 유사한 규제 기관에 의해 승인된 제제이다.

[0601] 몇몇 실시형태에 있어서, 신경퇴행성 질환, 백질이영양증, 염증성 질환, 근골격계 질환 또는 대사 질환을 치료하는데 사용하기 위한 제2 제제는 정신병약, 항우울제, 항불안제, 진통제, 자극제, 진정제, 통증경감제, 항-염증제, 벤조다이아제핀, 콜린에스터라제 저해제, 비스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID), 코르티코스테로이드, MAO 저해제, 베타-차단제, 칼슘 통로 차단제, 제산제 또는 기타 제제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시적인 제2 제제는 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 메만틴, 레보도파, 도파민, 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 독사프람, 옥사제팜, 쿠에티아핀, 셀레길린, 라사길린, 엔타카폰, 벤즈트로핀, 트라이헥시페니딜 릴루졸, 다이아제팜, 클로로다이아제프옥사이드, 로라제팜, 알프라졸람, 부스피론, 게피론, 이스파피론, 하이드록시진, 프로프라놀롤, 하이드록시진, 미다졸람, 트라이플루오페라진, 메틸페니데이트, 아토목세틴, 메틸페니데이트, 페몰린, 페르펜아진, 디발프로엑스, 발프로산, 세르트랄린, 플루옥세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 플루복사민, 트라조돈, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 벤라팍신, 아미트립틸린, 아목사핀, 클로미프라민, 데시프라민, 이미프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 트라이미프라민, 마프로틸린, 부프로피온, 네파조돈, 보르티옥세틴, 리튬, 클로자핀, 플루페나진, 할로페리돌, 팔리페리돈, 록사핀, 티오틱센, 피모자이드, 티오리다진, 리스페리돈, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 마이코페놀산, 레플루노마이드, 다이벤조일메탄, 실로스타졸, 펜톡시필린, 둘록세틴, 카나비노이드(예컨대, 나빌론), 시메티콘, 마갈드레이트, 알루미늄염, 칼슘염, 나트륨염, 마그네슘염, 알긴산, 아카보스, 알비글루타이드, 알로글립틴, 메트포르민, 인슐린, 리시노프릴, 아테놀롤, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴 등을 포함할 수 있다.

[0602] 천연 유래 제제 또는 보충물은 또한 신경퇴행성 질환, 염증성 질환, 근골격계 질환 또는 대사 질환을 치료하기 위해 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물과 함께 사용될 수 있다. 예시적인 천연 유래 제제 또는 보충물은 오메가-3 지방산, 카르니틴, 시티콜린, 쿠르쿠민, 징코, 비타민 E, 비타민 B(예컨대, 비타민 B5, 비타민 B6 또

는 비타민 B12), 후퍼진 A, 포스파티딜세린, 로즈마리, 카페인, 멜라토닌, 카모마일, 세인트존스워트, 트립토판 등을 포함한다.

[0603] **실시예**

[0604] 본 명세서에 기재된 본 발명이 더욱 완전히 이해될 수 있도록 하기 위하여, 이하의 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본 명세서에서 제공된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 예시하기 위하여 제공되며, 어떠한 방식으로도 이들의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0605] **합성 프로토콜**

[0606] 본 명세서에 제공된 화합물은 당업자에게 공지되어 있는 하기에 제시된 특정 합성 프로토콜에 대한 변형을 사용하여 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 통상적인 최적화 과정에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 예시적인 화합물을 제조하는 방법에 관한 일반적인 반응식은 화합물 제조 방법이라는 제목의 부문에서 추가로 기술된다.

[0607] 또한, 당업자에게 명백한 바와 같이, 통상의 보호기는 특정 작용기가 원치 않는 반응을 겪지 않도록 하기 위해 필요할 수도 있다. 특정 작용기에 대한 적합한 보호기의 선택뿐만 아니라 보호 및 탈보호를 위한 적절한 조건은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기와, 이들의 도입 및 제거는 문헌[Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991] 및 그 안에 인용된 문헌에 기재되어 있다.

[0608] *약어*

[0609] APCI: 대기압 화학 이온화; DCI: 탈착 화학 이온화; DMSO: 다이메틸 설폭사이드; ESI: 전기 분무 이온화; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; LC/MS: 액체 크로마토그래피/질량 분광분석; MS: 질량 스펙트럼; NMR: 핵자기공명; psi: 파운드/제곱인치; TLC: 박층 크로마토그래피.

[0610] **실시예 1: *N,N'*-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 100)**

[0611] 자력 교반바(magnetic stir bar)가 장비된 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에, 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이아민 이염산염(파마블록사(PharmaBlock), CAS#2277-93-2, 100mg, 0.455 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(205mg, 1.001 mmol), 및 (1-사이아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노-몰폴리노-카베늄헥사플루오로포스페이트(COMU(등록상표), 485mg, 1.092 mmol)를 주입하였다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기 하에 배치하고, 이어서 *N,N*-다이메틸폼아마이드(10㎖)를 시린지를 통해서 첨가하였다. 교반된 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 이어서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.66㎖, 3.78 mmol)을 시린지를 통해서 적가 도입하였다(반응 혼합물은 밝은 황색으로 변하였다). 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시켜, 백색의 불용성 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 메탄올로 처리하고, 이어서 여과에 의해 수집하였다. 이와 같이 해서 표제의 화합물이 백색 고체로서 얻어졌다(93.5mg, 40% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.51-7.44 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 4H), 1.90 (s, 12H). MS (+ESI) *m/z* 513 $(M+H)^+$, MS (-ESI) *m/z* 511 $(M-H)^-$.

[0612] **실시예 2: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 101)**

[0613] *실시예 2A: tert-부틸 (4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트*

[0614] 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이아민 이염산염(파마블록사, CAS#2277-93-2, 200mg, 1.43 mmol)을 메탄올(5㎖)에 용해시켰다. 이 용액을 50% 수성 수산화나트륨으로 염기성화시켰다. 15분 동안 교반 후(다소 발열), 이 혼합물을 물 및 염수로 희석시키고, 다이클로로메탄(3 x 150㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다. 유리 염기인 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이아민(176mg, 1.255 mmol), 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(274mg, 1.255 mmol) 및 테트라하이드로퓨란(100㎖)을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔

사를 에틸 아세테이트와 수성 탄산나트륨 간에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고($MgSO_4$), 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 중간체를 회백색 고체로서 제공하였다(258mg, 86% 수율). ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 1.91-1.85 (m, 7H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 12H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 241 $(M+H)^+$.

[0615] *실시예 2B: tert-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트*

[0616] 자력 교반바가 장비된 50mℓ 둥근 바닥 플라스크에, 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(234mg, 1.144 mmol), *tert*-부틸 (4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(실시예 2A, 250mg, 1.040 mmol) 및 COMU(등록상표)(535mg, 1.248 mmol)를 주입하였다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기 하에 배치하고, *N,N*-다이메틸폼아마이드(4mℓ)를 시린지를 통해서 도입하였다. 반응 혼합물을 이어서 주위 온도에서 교반하면서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.545mℓ, 3.12 mmol)을 시린지를 통해서 적가 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(pH = 10)로 희석시켰다. 불용성 베이지색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 철저하게 헹구었다. 이 물질을 아날로직스(Analogix)(등록상표) 인텔리플래시(IntelliFlash)$^{(상표명)}$-310(아이스코 레디셉(Isco RediSep)(등록상표) 40g 실리카겔 카트리지, 70:30 내지 0:100 헵탄/에틸 아세테이트) 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획 번호 15 내지 31을 합하고 감압 하에 농축시켜 표제의 중간체를 백색 고체로서 제공하였다(69.5mg, 15.65% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.05-1.91 (m, 12H), 1.42 (s, 9H). MS (+ESI) *m/z* 426 $(M+H)^+$, *m/z* 853 $(2M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 425 $(M-H)^-$.

[0617] *실시예 2C: N-(4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염*

[0618] 자력 교반바가 장비된 4mℓ 바이알에, *tert*-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(실시예 2B, 69mg, 0.162 mmol)를 주입하였다. 메탄올(1mℓ)을 첨가하고, 얻어진 용액을 주위 온도에서 교반하면서 다이옥산 중 4M HCl(1.2mℓ, 4.80 mmol)을 시린지를 통해서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 89시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 표제의 중간체를 백색 고체로서 제공하였다(58.3mg, 99% 수율). ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.15-2.08 (m, 6H), 1.94 1.87 (m, 6H). MS (+ESI) *m/z* 327 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 325 $(M-H)^-$.

[0619] *실시예 2D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[0620] 자력 교반바가 장비된 4mℓ 바이알에, *N*-(4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염(실시예 2C, 25mg, 0.069 mmol), 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산(18.26mg, 0.083 mmol) 및 COMU(등록상표)(41.3mg, 0.096 mmol)를 주입하였다. 바이알을 중격 나사캡으로 밀봉하고, 내용물을 질소 분위기 하에 배치하였다. *N,N*-다이메틸폼아마이드(0.5mℓ)를 시린지를 통해서 도입하고, 교반된 반응 혼합물을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.1mℓ, 0.573 mmol)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 19시간 동안 교반하였다. 분취액을 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 TLC(80:20 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 체크하였다. 출발 물질보다 더 높은 R_f를 갖는 주된 새로운 스팟이 명백하였다. LC/MS는 이 주된 신규한 물질이 표제의 화합물에 대한 정확한 질량을 가졌던 것을 확인해주었다. 반응물의 벌크는 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 2회 세척하고, 이어서 건조시키고($MgSO_4$), 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 담황색 고체를 제공하였다. 이 조질의 고체를 아날로직스(등록상표) 인텔리플래시$^{(상표명)}$-310(아이스코 레디셉(등록상표) 12g 실리카겔 카트리지, 70:30 헵탄/에틸 아세테이트) 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체를 제공하였으며, 이것을 *tert*-부틸 메틸 에터와 함께 교반하였다. 용매를 따라내 버리고, 고체를 회전증발기 상에서 건조시켜, 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(11.0mg, 30.2% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.73 (dd, J

= 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.08 (s, 12H). MS (+ESI) *m/z* 530 $(M+H)^+$. MS (- ESI) *m/z* 528 $(M-H)^-$.

[0621] **실시예 3: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로판아마이드(화합물 102)**

[0622] *실시예 3A: 3-(4-클로로페닐)프로판오일 클로라이드*

[0623] 자력 교반바가 장비된 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에, 3-(4-클로로페닐)프로판산의 백색 결정(알드리치사(Aldrich), CAS# 2019-34-3, 100㎎, 0.542 ㎜ol)을 주입하였다. 플라스크를 버블러(bubbler)에 부착된 중격으로 폐쇄하였다. 무수 다이클로로메탄(2㎖)를 시린지를 통해서 도입하여 용액을 제공하고, 이것을 주위 온도에서 교반하였다. 염화옥살릴(0.142㎖, 1.625 ㎜ol)을 시린지를 통해서 첨가하고 나서, *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.042㎕, 0.542 ㎛ol)를 첨가하고, 이 시점에서 기체 발생이 명백하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 담황색 오일을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 사용되었다.

[0624] *실시예 3B: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로판아마이드*

[0625] 실시예 3A를 다이클로로메탄(3㎖)에 재용해시키고, 이어서 다이클로로메탄(10㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염(실시예 112A, 174㎎, 0.542 ㎜ol)의 현탁액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 건조 질소 분위기 하에 교반하고, 트라이에틸아민(0.302㎖, 2.167 ㎜ol)을 시린지를 통해서 도입하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 20.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 시트르산으로 처리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고($MgSO_4$), 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 베이지색 고체를 제공하였으며, 이것을 *tert*-부틸 메틸 에터로 처리하였다. 불용성의 크림색 고체를 여과에 의해 수집하고, 아날로직스(등록상표) 인텔리플래시(상표명)-310(아이스코 레디셉(등록상표) 24g 실리카겔 카트리지, 90:10 내지 85:15 다이클로로메탄/아세톤, 모니터링된 파장: 220㎚) 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(97.9㎎, 40% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.77 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 2.31 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). MS (+ESI) *m/z* 451 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 449 $(M-H)^-$.

[0626] **실시예 4: *N,N'*-(펜타사이클로[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로페녹시)-아세트아마이드](화합물 103)**

[0627] *실시예 4A: 큐베인-1,4-다이아민 이염산염*

[0628] 자력 교반바가 장비된 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에, 큐베인-1,4-다이카복실산(알드리치사, CAS# 32846-66-5, 800㎎, 4.16 ㎜ol), 트라이에틸아민(1.16㎖, 8.32 ㎜ol), 다이페닐포스포릴 아자이드(1.8㎖, 8.35 ㎜ol) 및 *t*-부탄올(12.8㎖)을 주입하였다. 이 플라스크에 황산칼슘 건조관이 장착된 환류 응축기를 끼우고, 반응 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 이어서 포화 수성 중탄산나트륨(50㎖)에 부었다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이 고체를 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸 아세테이트 및 에탄올의 고온 혼합물에 용해시켰다. 이 가온된 용액을 건조시키고($MgSO_4$), 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 베이지색 고체를 제공하였으며, 이것을 에터로 처리하고 여과에 의해 수집하였다. 조질물인 비스-(*tert*-부톡시-카보닐)-보호된 중간체를 메탄올(30㎖)에 현탁시키고, 다이옥산 중 4M HCl(30㎖, 120 ㎜ol, 47.4 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 갈색 고체를 제공하였으며, 이것을 다이에틸 에터로 세척하고, 이어서 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이 고체를 고온 메탄올에 용해시키고, 아세톤으로 처리하여 석출을 유도하였다. 표제의 중간체 고체를 여과에 의해 수집하였다(125㎎, 14.5% 수율). ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 4.23 (s, 6H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 135 $(M+H)^+$,

m/z 152 $(M+NH_4)^+$, *m/z* 169 $(M+NH_4+NH_3)^+$.

[0629] *실시예 4B: N,N'-(펜타사이클로[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드]*

[0630] 자력 교반바가 장비된 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에, 큐베인-1,4-다이아민 이염산염(실시예 4A, 77㎎, 0.372 mmol)을 주입하였다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기 하에 배치하고, 이어서 다이클로로메탄(4㎖) 중 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드(알드리치사, CAS# 4122-68-3, 160㎎, 0.781 mmol)의 용액을 시린지를 통해서 도입하였다. 이 교반된 현탁액을 이어서 트라이에틸아민(0.4㎖, 2.87 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 건조 질소 분위기 하에 17시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 고형 잔사를 *tert*-부틸 메틸 에터와 빙수 간에 분배시켰다. 어느 한 층 내의 불용성인 재료가 생성물인 것으로 의심되어 여과에 의해 수집하였다. 이 조질의 베이지색 고체를 테트라하이드로퓨란 및 에탄올의 따뜻한 혼합물에 용해시켰다. 실리카겔(1.2g)을 첨가하고, 용매를 진공 중 제공하였다. 실리카겔에 흡수된 이 혼합물을 상부의 1.6g의 실리카겔이 제거된 프랙티켐(Practichem) 4g 실리카겔 카트리지의 상부에 배치하였다. 카트리지를 재조립하고 아이스코 레디셉(등록상표) 24g 실리카겔 카트리지의 상부에 연결하고, 이 조립체를 아날로직스(등록상표) 인텔리플래시(상표명)-310(모니터링된 파장: 220㎚) 상에서 100:0 내지 90:10 다이클로로메탄/아세톤으로 용리시켜, 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(25.6㎎, 14.6% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 4.49 (s, 4H), 3.96 (s, 6H). MS (+ESI) *m/z* 471 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 469 $(M-H)^-$.

[0631] **실시예 5: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6*H*)-일)프로판아마이드(화합물 104)**

[0632] *실시예 5A: 메틸 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로파노에이트*

[0633] 자력 교반바가 장비된 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로피리다진-3(2*H*)-온(메이브리지사(Maybridge), CAS# 660425-07-0, 350㎎, 2.68 mmol) 및 탄산세슘(1310㎎, 4.02 mmol)을 주입하였다. 이 바이알을 중격으로 밀봉하고, 건조 질소 분위기 하에 배치하고, 이어서 *N*,*N*-다이메틸 폼아마이드(7㎖)를 시린지를 통해서 도입하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 격렬하게 교반하면서 메틸 3-브로모프로파노에이트(0.351㎖, 3.22 mmol)를 시린지를 통해서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 수성 시트르산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고($MgSO_4$), 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 제공하였으며, 이것을 아날로직스(등록상표) 인텔리플래시(상표명)-310(아이스코 레디셉(등록상표) 40g 실리카겔 카트리지, 70:30 내지 65:35 헵탄/에틸 아세테이트) 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 중간체를 맑은 무색 오일로서 제공하였다(479㎎, 82% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 217 $(M+H)^+$, *m/z* 234 $(M+NH_4)^+$.

[0634] *실시예 5B: 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로판산*

[0635] 자력 교반바가 장비된 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6*H*)-일)프로파노에이트(실시예 5A, 100㎎, 0.462 mmol)를 주입하였다. 다이옥산(2.3㎖)을 첨가하고, 얻어진 용액을, 5N 수성 황산(2.3㎖, 11.50 mmol)을 첨가하면서 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 17.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 유성 잔사를 다이클로로메탄에 용해시켰다. 이 용액을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 중간체를 백색 고체로서 제공하였다(33.5㎎, 35.8% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 203 $(M+H)^+$, *m/z* 220 $(M+NH_4)^+$.

[0636] *실시예 5C: 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로판오일 클로라이드*

[0637] 자력 교반바가 장비된 4㎖ 바이알에, 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6*H*)-일)프로판산(실시예 5B, 47.7㎎, 0.235 mmol)을 주입하였다. 바이알을 중격 나사캡으로 밀봉하고, 버블러로 통기시키고, 바이알 내용물을 건조 질소 분위기 하에 배치하였다. 다이클로로메탄(1㎖)을 시린지를 통해서 도입하고, 교반된 반응 혼합물을 염화옥살릴(0.1㎖, 1.142 mmol) 및 촉매 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.018㎕, 0.235 μmol)로 처리하였다. 주위 온도에서 45분 동안 교반 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질의 산 염화물 중간체를 다음 단계에서 사용하였다.

[0638] *실시예 5D: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로판아마이드*

[0639] 산 염화물 중간체인 실시예 5C를 다이클로로메탄(1㎖)에 재용해시켰다. 고체 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염(실시예 112A, 76㎎, 0.235 mmol)을 첨가하고, 바이알을 중격 나사캡으로 재밀봉하고 버블러로 통기시켰다. 트라이에틸아민(0.2㎖, 1.435 mmol)을 시린지를 통해서 적가하였다(반응 혼합물이 어둡게 변한다). 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 다이클로로메탄을 증발시키고, 잔사를 pH = 4 물로 처리하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 수집하고, 물로 헹구었다. 남은 고체를 아날로직스(등록상표) 인텔리플래시(상표명)-310(아이스코 레디셉(등록상표) 12g 실리카겔 카트리지, 95:5 내지 70:30 다이클로로메탄/아세톤, 모니터링된 파장: 220㎚) 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 46.9㎎(42.4% 수율)의 표제의 화합물을 크림색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). MS (+ESI) *m/z* 469 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 467 $(M-H)^-$.

[0640] **실시예 6: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 105)**

[0641] *실시예 6A: 에틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세테이트*

[0642] 실온에서 테트라하이드로퓨란(4㎖) 중 에틸 2-하이드록시아세테이트(0.167㎖, 1.762 mmol)의 용액에 칼륨 *tert*-부톡사이드(1.850㎖, 1.850 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, 테트라하이드로퓨란(4㎖) 중 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피라진(0.2g, 0.881 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10㎖)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 x 30㎖)로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사는 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다(215㎎, 0.859 mmol, 98% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm -65.37 MS (ESI+) *m/z* 251 $(M+H)^+$.

[0643] *실시예 6B: 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세트산*

[0644] 테트라하이드로퓨란(4㎖) 중 에틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세테이트(215㎎, 0.859 mmol)(이전의 반응으로부터의 조질물)의 용액에 수산화리튬(82㎎, 3.44 mmol) 및 물(1.00㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수층을 분리시키고 2N HCl(수성)로 pH=3으로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 CH_2Cl_2(2 x 20㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(150㎎, 0.675 mmol, 79% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H), 8.76 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -64.84. MS (ESI+) *m/z* 223 $(M+H)^+$.

[0645] *실시예 6C: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드 염산염*

[0646] 다이클로로메탄(10㎖)/메탄올(1㎖) 중 실시예 22A(3.45g, 15 mmol)에 다이옥산 중 4N HCl(53.8㎖, 215 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켜 2.91g의 표제의 화합물(100% 수

율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.22 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 301 $(M+H)^+$.

[0647] 실시예 6D: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드

[0648] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드 염산염(0.05g, 0.148 mmol, 실시예 6C)의 현탁액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.078㎖, 0.444 mmol) 및 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세트산(0.036g, 0.163 mmol, 실시예 6B)을 첨가하고 나서, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.062g, 0.163 mmol, HATU)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이어서 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 24 g 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 헵탄 및 에틸 아세테이트(0 내지 100%)로 용리시켜 25mg의 표제의 화합물(33.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -64.74. MS (ESI^+) *m/z* 552 $(M+NH_4)^+$.

[0649] **실시예 7: *N*,*N*'-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드](화합물 106)**

[0650] 테트라하이드로퓨란(1㎖)/*N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.1㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드 염산염(50mg, 0.148 mmol, 실시예 6C)의 현탁액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.078㎖, 0.444 mmol) 및 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(36.0mg, 0.163 mmol)을 첨가하고 나서, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(61.9mg, 0.163 mmol, HATU)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 백색 고체를 여과시키고 건조시켜, 40mg의 표제의 화합물(53.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 505 $(M+H)^+$, MS (ESI^+) *m/z* 546 $(M+41)^+$.

[0651] **실시예 8: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 107)**

[0652] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.8㎖) 중 실시예 112A(30mg, 0.093 mmol)의 현탁액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.049㎖, 0.280 mmol) 및 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세트산(22.82mg, 0.103 mmol, 실시예 6B)을 첨가하고 나서, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(39.1mg, 0.103 mmol, HATU)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(워터스 엑스브리지(Waters XBridge)$^{(상표명)}$ C18 5 ㎛ OBD$^{(상표명)}$ 칼럼, 50 x 100㎜, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.1% CF_3CO_2H/H_2O) 중 CH_3CN의 5-95% 구배)에 의해 정제시켜 30mg의 표제의 화합물(65.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 506 $(M+NH_4)^+$.

[0653] **실시예 9: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 108)**

[0654] *실시예 9A: tert-부틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트*

[0655] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(25㎖) 중 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(알드랩 케미컬즈사(Aldlab Chemicals), 2.01g, 9.84 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(3.96㎖, 22.7 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(3.02g, 7.94 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반하고, 이어서 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(파마블록사, 1.5g, 7.57 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(20㎖)로 반응 중지시키고, 이어서 CH_2Cl_2(25㎖)로 세척하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2(3 x 5㎖)로 추출하고, 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.65g, 6.89 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 402 $(M+NH_4)^+$.

[0656] *실시예 9B: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드-2 트라이플루오로아세트산*

[0657] 주위 온도에서 CH_2Cl_2(7㎖) 중 실시예 9A(0.79g, 2.05 mmol)의 생성물의 용액에 트라이플루오로아세트산(3.16㎖, 41.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔과 공비혼합하여 표제의 화합물(1.06g, 2.07 mmol, 100% 수율)을 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계로 운반되었다. MS (ESI^+) *m/z* 285 $(M+H)^+$.

[0658] 실시예 9C: *tert*-부틸 2-((1H-인다졸-5-일)옥시)아세테이트

[0659] 다이옥산(20㎖) 중 6-하이드록시-1*H*-인다졸(0.89g, 6.64 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트(1.07㎖, 7.30 mmol)의 용액에 칼륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드(테트라하이드로퓨란 중 1M, 7.96㎖, 7.96 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(5㎖)로 반응 중지시키고, CH_2Cl_2(5㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2(3 x 5㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(0.56g, 2.26 mmol, 34% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 249 $(M+H)^+$.

[0660] *실시예 9D: 2-((1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산 - 트라이플루오로아세트산*

[0661] 주위 온도에서 CH_2Cl_2(10㎖) 중 실시예 9C의 생성물(0.56g, 2.26 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(3.92㎖, 50.9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시키고, 톨루엔과 공비혼합하여 표제의 화합물(0.85g, 2.36 mmol, >100% 수율)을 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계로 운반되었다. MS (ESI^+) *m/z* 193 $(M+H)^+$.

[0662] *실시예 9E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0663] 다이메틸아세트아마이드(3㎖) 중 실시예 9B의 생성물(0.1g, 0.195 mmol)과 실시예 9D의 생성물(0.090g, 0.293 mmol)의 혼합물을 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.136㎖, 0.780 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.078g, 0.205 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응 중지시키고, CH_2Cl_2(10㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성 층을 CH_2Cl_2(3 x 3㎖)로 추출하였다. 합한 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100㎜, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 메탄올의 20 내지 100% 구배)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(0.04, 0.087 mmol, 45% 수율)을 제공하였다. ^1H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (ddt, J = 7.5, 4.6, 1.7 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI^+) m/z 459 $(M+H)^+$.

[0664] **실시예 10: *N,N'*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스{2-[(1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아마이드} (화합물 109)**

[0665] *실시예 10A: tert-부틸 (3-(2-((1H-인다졸-6-일)옥시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트*

[0666] 다이메틸아세트아마이드(4㎖) 중 실시예 9D의 생성물(0.20g, 0.56 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.26㎖, 1.51 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.201g, 0.530 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2분 동안 교반하고, 이어서 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(파마블록사, 0.10g, 0.504 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 NH_4Cl(10㎖)로 반응 중지시키고, CH_2Cl_2(15㎖)로 희석시키고, 층들을 분리시켰다. 수성 층을 CH_2Cl_2(3 x 5㎖)로 추출하고, 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100㎜, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 메탄올의 20 내지 100% 구배)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.12g, 0.33 mmol, 65% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) m/z 373 $(M+H)^+$.

[0667] *실시예 10B: 2-((1H-인다졸-6-일)옥시)-N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드-3-트라이플루오로아세트산*

[0668] 주위 온도에서 CH_2Cl_2(3㎖) 중 실시예 10A의 생성물(0.12g, 0.33 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(0.51㎖, 6.6 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시키고 톨루엔과 공비혼합하여, 표제의 화합물(0.22g, 0.36 mmol, >100% 수율)을 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계로 운반되었다. MS (ESI^+) m/z 273 $(M+H)^+$.

[0669] *실시예 10C: N,N'-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스{2-[(1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아마이드}*

[0670] 다이메틸아세트아마이드(2㎖) 중 실시예 10B의 생성물(0.10g, 0.16 mmol)과 실시예 9D의 생성물(0.055g, 0.18 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.17㎖, 0.98 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.065g, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반시키고, 이것을 HPLC(워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100㎜, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 메탄올의 20 내지 100% 구배)를 통해서 직접 정제시켜 표제의 화합물(0.055g, 0.12 mmol, 76% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 7.92 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI^+) m/z 445 $(M-H)^+$.

[0671] **실시예 11: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸-1,2-벤즈옥사졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 110)**

[0672] *실시예 11A: tert-부틸 2-((3-메틸벤조[d]아이소옥사졸-6-일)옥시)아세테이트*

[0673] *N,N*-다이메틸폼아마이드(20㎖) 중 5-하이드록시-3-메틸벤조[*d*]아이소옥사졸(콘테크사(Chontech), 1.0g, 6.70 mmol), 탄산칼륨(1.85g, 13.4 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트(1.03㎖, 7.04 mmol)의 혼합물을 65℃로 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(10㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 5㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(1.45g, 5.51 mmol, 82% 수

율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 264 $(M+H)^+$.

[0674] *실시예 11B: 2-((3-메틸벤조[d]아이소옥사졸-6-일)옥시)아세트산*

[0675] 주위 온도에서 CH_2Cl_2(25㎖) 중 실시예 11A의 생성물(1.7g, 6.46 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(7.46㎖, 97 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 톨루엔과 공비혼합하여 표제의 화합물(1.68g, 6.49 mmol, 100% 수율)을 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계로 운반되었다. MS (ESI$^+$) *m/z* 208 $(M+H)^+$.

[0676] *실시예 11C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(3-메틸-1,2-벤즈옥사졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0677] 다이메틸아세트아마이드(3㎖) 중 실시예 9B의 생성물(0.20g, 0.390 mmol)과 실시예 11B의 생성물(0.204g, 0.51 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.272㎖, 1.56 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.156g, 0.410 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응 중지시키고, CH_2Cl_2(10㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 3㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(워터스 엑스브리지$^{(상표명)}$ C18 5 ㎛ OBD$^{(상표명)}$ 칼럼, 50 x 100㎜, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 메탄올의 20 내지 100% 구배)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(0.18g, 0.38 mmol, 97% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 474 $(M+H)^+$.

[0678] **실시예 12: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 111)**

[0679] *실시예 12A: tert-부틸 2-((4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시)아세테이트*

[0680] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(15㎖) 중 4-플루오로-1*H*-인다졸-6-올(아크팜사(ArkPharm, Inc.), 1.0g, 6.57 mmol), 탄산칼륨(1.82g, 13.2 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트(1.01㎖, 6.90 mmol)의 혼합물을 65℃로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(10㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 5㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(0.81g, 3.04 mmol, 46% 수율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 267 $(M+H)^+$.

[0681] *실시예 12B: 2-((4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산*

[0682] 주위 온도에서 CH_2Cl_2(5㎖) 중 실시예 12A의 생성물(0.81g, 3.04 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(2.34㎖, 30.4 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 톨루엔과 공비혼합하여 고체를 제공하였으며, 이것을 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 재침전시켜, 표제의 화합물(1.31g, 2.99 mmol, 98% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (s, 1H), 6.72 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H).

[0683] *실시예 12C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0684] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(3㎖) 중 실시예 9B의 생성물(0.15g, 0.29 mmol)과 실시예 12B의 생성물(0.14g, 0.32 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.20㎖, 1.17 mmol)을 첨가하고 나서, 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.18g, 0.31 mmol)를 첨

가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응 중지시키고, CH_2Cl_2(10㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2(3 x 3㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 75% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(0.11g, 0.23 mmol, 79% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.19 (s, 1H), 8.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). MS (ESI$^+$) m/z 475 (M+H)$^+$.

[0685] **실시예 13: *N,N'*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드](화합물 112)**

[0686] 테트라하이드로퓨란/물(1/1, 60㎖) 중 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이아민 이염산염(파마블록사, 2.588g, 15.13 mmol)을 탄산칼륨(10.45g, 76 mmol)으로 처리하고, 0℃로 냉각시키고, 이어서 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드(4.72㎖, 30.3 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜 5.635g(86%)의 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 4.39 (s, 4H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI) m/z 436 (M+H)$^+$.

[0687] **실시예 14: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페녹시)에틸]아미노}바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 113)**

[0688] *실시예 14A: tert-부틸 (3-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트*

[0689] 테트라하이드로퓨란/물(1/1, 6㎖) 중 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트 염산염(파마블록사, 0.469g, 2 mmol)을 탄산칼륨(0.732g, 5.30 mmol)으로 처리하고, 0℃로 냉각시키고, 이어서 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드(0.312㎖, 2 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜, 0.471g(57.4%)의 표제의 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/z 367 (M+H)$^+$.

[0690] *실시예 14B: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드*

[0691] 다이옥산(3㎖) 중 실시예 14A(0.471g, 1.148 mmol)의 용액을 다이옥산(3㎖) 중 4N HCl로 처리하고 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 0.347g(100%)의 표제의 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/z 267 (M+H)$^+$.

[0692] *실시예 14C: 2-(4-클로로페녹시)-N-(3-{[2-(4-클로로페녹시)에틸]아미노}바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0693] 메탄올성 pH4 완충액(2㎖) 중 실시예 14B(0.1g, 0.33 mmol) 및 2-(4-클로로페녹시)아세트알데하이드(0.051g, 0.3 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 나트륨 사이아노보로하이드레이트(0.062g, 0.99 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 이어서 다이클로로메탄(20㎖)과 물(20㎖) 간에 분배시켰다. 수성 층을 다이클로로메탄(3 x 20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 30㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(Phenomenex)(등록상표) 루나(Luna)(등록상표) C18(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250㎜ X 21.2㎜, 유량 25 ㎖/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배)에 의해 정제시켜 0.076g(60%)의 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 7.06 - 6.92 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI) m/z 422 (M+H)$^+$.

[0694] **실시예 15: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]-펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 114)**

[0695] *N,N*-다이메틸아세트아마이드(0.5㎖) 중 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산(13.7㎎, 0.0801 mmol)의 용액을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.052㎖, 0.299 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄

3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(71.3㎎, 0.187 ㎜ol) 및 실시예 14B(20.1㎎, 0.0701 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 조질의 반응물을 HPLC(2-커플링된 C8 5㎛ 100 Å 칼럼 30㎜ X 75㎜ 각각, 50 ㎖/분의 유량, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5-90% 구배)에 의해 정제시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.86 - 6.64 (m, 3H), 4.39 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 2.26 (m, 9H). MS (APCI) *m/z* 415.370 $(M+H)^+$.

[0696] **실시예 16: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 115)**

[0697] 표제의 화합물은 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(*p*-톨릴옥시)아세트산(13.7㎎, 0.0801 ㎜ol)으로 대체함으로써 실시예 15에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 4.38 (d, J = 24.1 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.22 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 415.330 $(M+H)^+$.

[0698] **실시예 17: 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 116)**

[0699] 표제의 화합물은 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)아세트산(16.6㎎, 0.0801 ㎜ol)으로 대체함으로써 실시예 15에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.27 (m, J = 5.1 Hz, 9H). MS (APCI) *m/z* 449.2 $(M+H)^+$.

[0700] **실시예 18: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 117)**

[0701] 표제의 화합물은 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(18.2㎎, 0.0801 ㎜ol)으로 대체함으로써 실시예 15에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 4.44 (d, J = 20.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 469.230 $(M+H)^+$.

[0702] **실시예 19: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 118)**

[0703] 표제의 화합물은 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(3-클로로페녹시)아세트산(15.4㎎, 0.0801 ㎜ol)으로 대체함으로써 실시예 15에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.06 - 6.88 (m, 6H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 435.280 $(M+H)^+$.

[0704] **실시예 20: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 119)**

[0705] 표제의 화합물은 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(3-플루오로페녹시)아세트산(14.1㎎, 0.0801 ㎜ol)으로 대체함으로써 실시예 15에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 3H), 4.43 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 419.280 $(M+H)^+$.

[0706] **실시예 21: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 120)**

[0707] 표제의 화합물은 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산(14.1㎎, 0.0801 ㎜ol)으로 대체함으로

써 실시예 15에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 4H), 4.40 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 419.260 $(M+H)^+$.

[0708] **실시예 22: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 121)**

[0709] *실시예 22A: tert-부틸 (3-(2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트*

[0710] *N,N*-다이메틸폼아마이드(50㎖) 중 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(3.53g, 15.98 mmol) 및 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(파마블록사, 3.2g, 14.53 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(12.69㎖, 72.6 mmol) 및 플루오로-*N,N,N',N'*-테트라메틸폼아미디늄 헥사플루오로포스페이트(8.28g, 21.79 mmol)를 주위 온도에서 질소 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 교반하고, 물(300㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 100㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 메틸 *tert*-부틸 에터(15㎖)로 처리하고 고진공 하에 건조시켜, 4.2g(72.3%)의 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 402 $(M+H)^+$.

[0711] *실시예 22B: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드*

[0712] 다이클로로메탄(100㎖) 중 실시예 22A(5.5g, 13.57 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(30㎖, 389 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 물(300㎖)로 희석시켰다. 수성상을 포화 $NaHCO_3$로 pH=8로 조정하고, 다이클로로메탄(4 x 150㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압 하에 농축시켜, 4g(87%)의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 302 $(M+H)^+$.

[0713] *실시예 22C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[0714] *N,N*-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(0.033g, 0.161 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.064㎖, 0.366 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.061g, 0.161 mmol) 및 실시예 22B(0.044g, 0.146 mmol). 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 농축시켰다. HPLC 정제(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5 ㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250mm X 21.2mm, 유량 25 ㎖/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배)에 의해 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$.

[0715] **실시예 23: 2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 122)**

[0716] 표제의 화합물은 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)아세트산(33㎎, 0.161 mmol)으로 대체함으로써 실시예 22C에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 - 8.66 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$.

[0717] **실시예 24: *N*-(3-{[2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드(화합물 123)**

[0718] *실시예 24A: 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-2-플루오로벤젠*

[0719] 아세토나이트릴(20㎖) 중의 4-클로로-2-플루오로페놀 (0.88g, 6 mmol) 및 탄산칼륨(1.244g, 9 mmol)의 현탁액을

1,2-다이브로모에탄(2.56㎖, 24 mmol)으로 처리하고, 90℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 세척하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 이어서 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물을 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 254 $(M+H)^+$.

[0720] *실시예 24B: N-(3-{[2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드*

[0721] *N,N*-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 실시예 24A(0.05g, 0.148 mmol) 및 실시예 22B(0.038g, 0.148 mmol)의 현탁액을 탄산칼륨(0.051g, 0.37 mmol)으로 처리하고, 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250㎜ X 21.2㎜, 유량 25 ㎖/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배) 상에서 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

[0722] **실시예 25: *N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드(화합물 124)**

[0723] *실시예 25A: 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-3-플루오로벤젠*

[0724] 표제의 화합물은 4-클로로-2-플루오로페놀을 4-클로로-3-플루오로페놀(0.88g, 6 mmol)으로 대체함으로써 실시예 24A에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. MS (APCI) *m/z* 254 $(M+H)^+$.

[0725] *실시예 25B: N-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드*

[0726] 표제의 화합물은 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-2-플루오로벤젠을 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-3-플루오로벤젠(0.05g, 0.148 mmol)으로 대체함으로써 실시예 24B에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

[0727] **실시예 26: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{[2-(3,4-다이클로로페녹시)에틸]아미노}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 125)**

[0728] *실시예 26A: 4-(2-브로모에톡시)-1,2-다이클로로벤젠*

[0729] 표제의 화합물은 4-클로로-2-플루오로페놀을 3,4-다이클로로페놀(0.88g, 6 mmol)으로 대체함으로써 실시예 24A에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. MS (APCI) *m/z* 270 $(M+H)^+$.

[0730] *실시예 26B: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-N-(3-{[2-(3,4-다이클로로페녹시)에틸]아미노}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0731] 표제의 화합물은 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-2-플루오로벤젠을 4-(2-브로모에톡시)-1,2-다이클로로벤젠(0.05g, 0.148 mmol)으로 대체함으로써 실시예 24B에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 12.2, 8.9 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 18.4, 2.9 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 18.0, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H);). MS (APCI) *m/z* 491 $(M+H)^+$.

[0732] **실시예 27: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 126)**

[0733] *실시예 27A: tert-부틸 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세테이트*

[0734] *N,N*-다이메틸폼아마이드(10㎖) 중 4-클로로-3-메톡시페놀(1g, 6.31 mmol)의 용액을 *tert*-부틸 2-브로모아세테이

트(1.024㎖, 6.94 mmol) 및 탄산칼륨(1.743g, 12.61 mmol)으로 처리하고 65℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 2회 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고 농축시켜 1.72g(100%)의 표제의 화합물을 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 273 $(M+H)^+$.

[0735] 실시예 27B: 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트산

[0736] 다이옥산(8㎖) 중 실시예 27A(1.72g, 6.31 mmol)의 용액을 다이옥산 중 4N HCl(8㎖)로 처리하고, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제의 화합물(1.365g, 100%)을 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 173 $(M+H)^+$.

[0737] *실시예 27C: tert-부틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트*

[0738] *N,N*-다이메틸폼아마이드(70㎖) 중 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(6.09g, 29.8 mmol) 및 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(파마블록사, 5.9g, 29.8 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(15.59mL, 89 mmol) 및 2-(7-aza-1*H*-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(16.97g, 44.6 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하고, 물(300㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 100㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 메틸 *tert*-부틸 에터(15㎖)로 처리하고, 얻어진 고체를 고진공 하에 건조시켜 6.07g(53%)의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 385 $(M+H)^+$.

[0739] *실시예 27D: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드*

[0740] 다이클로로메탄(100㎖) 중 실시예 27C(9g, 23.39 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(30㎖, 389 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 물(300㎖)로 희석시켰다. 수성 상을 $NaHCO_3$로 pH=8로 조정하고, 이어서 다이클로로메탄(4 x 150㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켜 6g(90%)의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 285 $(M+H)^+$

[0741] *실시예 27E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[0742] *N,N*-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 실시예 27B(0.037g, 0.171 mmol) 및 실시예 27D(0.05g, 0.156 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.07mL, 0.39 mmol) 및 2-(7-aza-1*H*-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.065g, 0.171 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔사를 메탄올(1㎖)/다이메틸 설폭사이드(1㎖)에 장입하고, 석출물을 여과에 의해 수집하였다. 석출물을 메탄올(2㎖)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 표제의 화합물(0.02g, 27%)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 484 $(M+H)^+$.

[0743] **실시예 28: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(메탄설포닐)-페녹시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 127)**

[0744] *실시예 28A: 2-클로로-N-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0745] 테트라하이드로퓨란(5㎖) 및 물(5㎖) 중 실시예 27D(0.93g, 2.90 mmol)의 용액을 탄산칼륨(1g, 7.24 mmol)으로 처리하고, 0℃로 냉각시키고, 2-클로로아세틸 클로라이드(0.254㎖, 3.19 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 여과시켰다. 석출물을 물로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 표제의 화합물(0.853g, 82%)을 제공하였다. MS (APCI) *m/z* 362 $(M+H)^+$.

[0746] *실시예 28B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0747] 아세토나이트릴(1㎖) 중 실시예 28A(0.03g, 0.083 mmol), 4-(메틸설포닐)페놀 (28.6mg, 0.166 mmol), 탄산칼륨(0.023g, 0.166 mmol) 및 요오드화칼륨(0.002g, 0.009 mmol)의 현탁액을 마이크로파 반응기(퍼스널 케미스트리사(Personal Chemistry), 300W) 오븐에서 140℃에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 아세토나이트릴로 세척하고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250mm X 21.2mm, 유량 25 ml/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배) 상에서 정제시켜 0.021g(51%)의 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 498 $(M+H)^+$.

[0748] **실시예 29: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-2-일)메톡시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 128)**

[0749] 다이메틸폼아마이드(0.3㎖) 중 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올(39mg, 6.5 당량, 0.31 mmol)의 용액을 수소화나트륨(10mg, 0.36 mmol)으로 처리하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 다이메틸폼아마이드(0.250㎖) 중 실시예 28A(18mg, 0.048 mmol)의 용액을 이 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과시키고, 건조 상태로 농축시켰다. 잔사를 1:1 다이메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고, 역상 HPLC(2-커플링된 C8 5㎛ 100 Å 칼럼 30mm X 75mm 각각, 50 ml/분의 유량, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5-90% 구배)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 22.4, 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 448.3 $(M+H)^+$.

[0750] **실시예 30: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-플루오로페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 129)**

[0751] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (3-플루오로페닐)메탄올(40mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 451.3 $(M+H)^+$.

[0752] **실시예 31: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-클로로페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 130)**

[0753] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (4-클로로페닐)메탄올(45mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 467.3 $(M+H)^+$.

[0754] **실시예 32: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-클로로페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 131)**

[0755] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (3-클로로페닐)메탄올(45mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.28 (m, 5H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 467.3 $(M+H)^+$.

[0756] **실시예 33: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 132)**

[0757] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(3-플루오로페닐)에탄올(45㎎, 0.31 ㎜ol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 4H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 465.3 $(M+H)^+$.

[0758] **실시예 34: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 133)**

[0759] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄올(49㎎, 0.31 ㎜ol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.8, 2.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$.

[0760] **실시예 35: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 134)**

[0761] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(4-플루오로페닐)에탄올(44㎎, 0.31 ㎜ol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 465.3 $(M+H)^+$.

[0762] **실시예 36: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-클로로페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 135)**

[0763] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(4-클로로페닐)에탄올(49㎎, 0.31 ㎜ol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$.

[0764] **실시예 37: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-메틸페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 136)**

[0765] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(*m*-톨릴)에탄올(43㎎, 0.31 ㎜ol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 461.3 $(M+H)^+$.

[0766] **실시예 38: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-메틸페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 137)**

[0767] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(*p*-톨릴)에탄올(43㎎, 0.31 ㎜ol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 4H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.20 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 461.3

$(M+H)^+$.

[0768] **실시예 39: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-사이아노페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 138)**

[0769] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 3-(하이드록시메틸)벤조나이트릴(42mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (td, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.57 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 458.3 $(M+H)^+$.

[0770] **실시예 40: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-사이아노페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 139)**

[0771] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 4-(하이드록시메틸)벤조나이트릴(42mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (h, J = 1.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 458.3 $(M+H)^+$.

[0772] **실시예 41: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 140)**

[0773] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 *m*-톨릴메탄올(38mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 447.3 $(M+H)^+$.

[0774] **실시예 42: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[3-(다이메틸아미노)페닐]메톡시}-)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 141)**

[0775] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (3-(다이메틸아미노)페닐)메탄올(47mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 3H), 4.45 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 476.3 $(M+H)^+$.

[0776] **실시예 43: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 142)**

[0777] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (4-플루오로페닐)메탄올(40mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.25 (s, 6H;). MS (APCI+) *m/z* 451.2 $(M+H)^+$.

[0778] **실시예 44: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{2-[4-(다이메틸아미노)페닐]에톡시}-아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 143)**

[0779] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)에탄올(52mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z*

490.3 $(M+H)^+$.

[0780] **실시예 45: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-메틸페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 144)**

[0781] 표제의 화합물은 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 *p*-톨릴메탄올(39mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.46 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 447.2 $(M+H)^+$.

[0782] **실시예 46: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{2-[3-(다이메틸아미노)페닐]에톡시}-아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 145)**

[0783] 표제의 화합물은(6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)에탄올(52mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.62 - 6.49 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 490.3 $(M+H)^+$.

[0784] **실시예 47: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 146)**

[0785] 표제의 화합물은 실시예 27B를 2-(3-클로로페녹시)아세트산(0.022g, 0.1 mmol)으로 대체함으로써 실시예 27E에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 454.3 $(M+H)^+$.

[0786] **실시예 48: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(3-클로로페녹시)프로판아마이드(화합물 147)**

[0787] 표제의 화합물은 실시예 27B를 3-(3-클로로페녹시)프로판산 (0.024g, 0.1 mmol)으로 대체함으로써 실시예 27E에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.87 (dddd, J = 23.3, 9.0, 2.6, 1.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 468.3 $(M+H)^+$.

[0788] **실시예 49: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-4-(3-클로로페녹시)부탄아마이드(화합물 148)**

[0789] 표제의 화합물은 실시예 27B를 4-(3-클로로페녹시)부탄산(0.028g, 0.1 mmol)으로 대체함으로써 실시예 27E에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 482.3 $(M+H)^+$.

[0790] **실시예 50: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 149)**

[0791] *실시예 50A: 2-클로로-N-(3-(2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0792] 표제의 화합물은, 표제의 화합물을 제공하기 위하여, 실시예 27D를 실시예 22B(1.118g, 3.31 mmol)로 대체함으로

써 실시예 28A에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다.

[0793] *실시예 50B*

[0794] 다이메틸폼아마이드(0.3㎖) 중 2-(4-플루오로페닐)에탄올(54㎎, 0.39 ㎜ol)의 용액을 수소화나트륨(18㎎, 0.71 ㎜ol)으로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.250㎖) 중 실시예 50A(22.5㎎, 0.060 ㎜ol)의 용액을 이 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과시키고, 건조상태로 농축시켰다. 잔사를 1:1 다이메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고, 역상 HPLC(2-커플링된 C8 5㎛ 100 Å 칼럼 30㎜ X 75㎜ 각각, 50 ㎖/분의 유량, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5-90% 구배)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.2 $(M+H)^+$.

[0795] **실시예 51: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 150)**

[0796] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(3-플루오로페닐)에탄올(54㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.2 $(M+H)^+$.

[0797] **실시예 52: 2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 151)**

[0798] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄올(60㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 497.1$(M+H)^+$.

[0799] **실시예 53: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-메틸페닐)에톡시]-아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 152)**

[0800] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(*m*-톨릴)에탄올(52㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 477.2 $(M+H)^+$.

[0801] **실시예 54: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-2-일)메톡시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 153)**

[0802] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (6-메틸피리딘-2-일)메탄올(47㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 7H). MS (APCI+) *m/z* 464.2 $(M+H)^+$.

[0803] **실시예 55: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-메틸페닐)에톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 154)**

[0804] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(*p*-톨릴)에탄올(53㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체하여 실시예 50B에 기재

된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 477.3 $(M+H)^+$.

[0805] **실시예 56: 2-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 155)**

[0806] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(4-클로로페닐)에탄올(61mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 497.1 $(M+H)^+$.

[0807] **실시예 57: 2-[(4-클로로페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 156)**

[0808] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (4-클로로페닐)메탄올(55mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.5 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 483.2 $(M+H)^+$.

[0809] **실시예 58: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]아세트아미도}-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 157)**

[0810] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (4-플루오로페닐)메탄올(49mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 467.2 $(M+H)^+$.

[0811] **실시예 59: 2-[(3-클로로페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 158)**

[0812] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (3-클로로페닐)메탄올(55mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 483.1 $(M+H)^+$.

[0813] **실시예 60: 2-[(4-사이아노페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 159)**

[0814] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 4-(하이드록시메틸)벤조나이트릴(52mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 474.2 $(M+H)^+$.

[0815] **실시예 61: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-메틸페닐)메톡시]-아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 160)**

[0816] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 *p*-톨릴메탄올(47mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.80 (s, 2H),

2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$.

[0817] **실시예 62: 2-[(3-사이아노페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 161)**

[0818] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 3-(하이드록시메틸)벤조나이트릴(52㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 474.2 $(M+H)^+$.

[0819] **실시예 63: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸페닐)메톡시]-아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 162)**

[0820] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 *m*-톨릴메탄올(47㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 3H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 3.82 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$.

[0821] **실시예 64: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[(3-클로로페닐)메톡시]프로판아마이드(화합물 163)**

[0822] *실시예 64A: 에틸 3-((3-클로로벤질)옥시)프로파노에이트*

[0823] 테트라하이드로퓨란(20㎖) 중 (3-클로로페닐)메탄올(1g, 7.01 ㎜ol)의 용액을 빙욕에서 냉각시키고, 수소화나트륨(0.365g, 9.12 ㎜ol)로 처리하고, 1시간 동안 0℃에서 교반 후, 에틸 3-브로모프로파노에이트(1.021㎖, 9.12 ㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 수성 포화 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수(3 x 300㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중 0-30% 에틸 아세테이트를 이용해서 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다.

[0824] *실시예 64B: 3-((3-클로로벤질)옥시)프로판산*

[0825] 테트라하이드로퓨란(7㎖) 중 실시예 64A(0.51g, 2.101 ㎜ol)의 용액을 수산화나트륨(10.51㎖, 10.51 ㎜ol)으로 처리하고, 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 6N 수성 HCl로 중화시켰다. 석출물을 물로 세척하고, 진공 오븐 속에서 건조시켜 표제의 화합물(0.408g, 90%)을 제공하였다.

[0826] *실시예 64C: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[(3-클로로페닐)메톡시]프로판아마이드*

[0827] 표제의 화합물은 실시예 27B를 실시예 64B(0.032g, 0.1 ㎜ol)로 대체함으로써 실시예 27E에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 482 $(M+H)^+$.

[0828] **실시예 65: (3-클로로페닐)메틸 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 164)**

[0829] 실시예 27D(0.1g, 0.311 ㎜ol)를 테트라하이드로퓨란(3㎖) 중 비스(트라이클로로메틸) 카보네이트(0.102g, 0.342 ㎜ol)의 용액에 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 상기 용액(1㎖)을 (3-클로로페닐)메탄올(71.3㎎, 0.500 ㎜ol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 72시간 동안 교반하고, 농축시키고, HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250㎜ X 21.2㎜, 유량 25 ㎖/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.027g, 59%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m,

3H), 7.31 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.18 (s, 6H). MS (APCI) m/z 454 $(M+H)^+$.

[0830] **실시예 66: 2-(3-클로로페닐)에틸 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 165)**

[0831] 표제의 화합물은 (3-클로로페닐)메탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄-1-올(0.078g, 0.5 mmol)(0.029g, 61%)로 대체함으로써 실시예 65에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.15 (s, 6H). MS (APCI) m/z 468 $(M+H)^+$.

[0832] **실시예 67: 3-(3-클로로페닐)프로필 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 166)**

[0833] 표제의 화합물은 (3-클로로페닐)메탄올을 3-(3-클로로페닐)프로파난-1-올(0.085g, 0.5 mmol)(0.031g, 65%)로 대체함으로써 실시예 65에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.84 (s, 2H). MS (APCI) m/z 482 $(M+H)^+$.

[0834] **실시예 68: 3-[(3-클로로페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}프로판아마이드(화합물 167)**

[0835] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.3㎖) 중 실시예 64B(9㎎, 0.042 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.017㎖, 0.0.096 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(16㎎, 0.042 mmol) 및 실시예 22B(13㎎, 0.039 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조질의 반응물을 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250㎜ X 21.2㎜, 유량 25 ㎖/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(14.2㎎, 74%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI) m/z 499 $(M+H)^+$.

[0836] **실시예 69: 4-(3-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}부탄아마이드(화합물 168)**

[0837] 표제의 화합물은 실시예 64B를 4-(3-클로로페녹시)부탄산(0.009g, 0.042 mmol)으로 대체함으로써 실시예 68에 기재된 방법을 이용해서 제조하여 표제의 화합물(14.3㎎, 75%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS (APCI) m/z 499 $(M+H)^+$.

[0838] **실시예 70: 3-(3-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}프로판아마이드(화합물 169)**

[0839] 표제의 화합물은 실시예 64B를 3-(3-클로로페녹시)프로판산(0.008g, 0.042 mmol)으로 대체함으로써 실시예 68에 기재된 방법을 이용해서 제조하여, 표제의 화합물(14.2㎎, 76%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s,

6H);). MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$.

[0840] **실시예 71: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-[3-(2-{2-[3-(다이메틸아미노)페닐]에톡시}-아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 170)**

[0841] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)에탄올(63㎎, 0.39 ㎜ol)로 대체함으로써 실시예 50B에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 506.3 $(M+H)^+$.

[0842] **실시예 72: 2-(3-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 171)**

[0843] *실시예 72A: 2-클로로-N-(3-(2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0844] 표제의 화합물은 실시예 27D를 실시예 22B(1.118g, 3.31 ㎜ol)로 대체함으로써 실시예 28A에 기재된 방법을 이용해서 제조하여, 표제의 화합물을 제공하였다.

[0845] 실시예 72: 2-(3-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드

[0846] 아세토나이트릴(1㎖) 중 실시예 72A(37.8㎎, 0.1 ㎜ol)의 용액을 3-클로로페놀 (0.021㎖, 0.200 ㎜ol) 및 탄산칼륨(27.6㎎, 0.200 ㎜ol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250㎜ X 21.2㎜, 유량 25 ㎖/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.033g, 70%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 471 $(M+H)^+$.

[0847] **실시예 73: (3-클로로페닐)메틸 {3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 172)**

[0848] 실시예 22B(0.1g, 0.296 ㎜ol)를 테트라하이드로퓨란(1㎖) 중 비스(트라이클로로메틸) 카보네이트(0.097g, 0.326 ㎜ol)의 용액에 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 이 용액(0.25㎖)을 (3-클로로페닐)메탄올(0.052g, 0.368 ㎜ol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 농축시키고, HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼 250㎜ X 21.2㎜, 유량 25 ㎖/분, 완충액(수중 0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 10 내지 80% 구배)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.016g, 45%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.18 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 471 $(M+H)^+$.

[0849] **실시예 74: 2-(3-클로로페닐)에틸 {3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 173)**

[0850] 표제의 화합물은 (3-클로로페닐)메탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄-1-올(0.058g, 0.386 ㎜ol)(0.019g, 53%)로 대체함으로써 실시예 73에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 8.1, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.13 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$.

[0851] **실시예 75: 3-(3-클로로페닐)프로필 {3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 174)**

[0852] 표제의 화합물은 (3-클로로페닐)메탄올을 3-(3-클로로페닐)프로파난-1-올(0.063g, 0.386 mmol)(0.0195g, 53%)로 대체함으로써 실시예 73에 기재된 방법을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.84 (s, 2H). MS (APCI) *m/z* 499 $(M+H)^+$.

[0853] **실시예 76: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 175)**

[0854] *실시예 76A: tert-부틸 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세테이트*

[0855] 표제의 화합물은 4-클로로-3-메톡시페놀을 6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(0.8g, 4.91 mmol)로 대체하여 실시예 27A에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. MS (APCI) *m/z* 278 $(M+H)^+$.

[0856] *실시예 76B: 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산*

[0857] 표제의 화합물은 *tert*-부틸 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세테이트를 실시예 76A(1.32g, 4.76 mmol)로 대체하여 실시예 27B에 기재된 방법에 따라서 제조하였다. MS (APCI) *m/z* 222 $(M+H)^+$.

[0858] *실시예 76C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드*

[0859] *N,N*-다이메틸폼아마이드(100㎖) 중 실시예 76B(7.57g, 34.2 mmol) 및 실시예 27D(8.85g, 31.1 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(13.59㎖, 78.0 mmol) 및 2-(7-aza-1*H*-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(13.02g, 34.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 물(500㎖)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 400㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 100㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(200㎖)에 장입하고, 가온 환류시켜 모든 고체를 용해시키고, 25℃에서 18시간 동안 방치하여 고체를 형성시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 소량의 다이클로로메탄으로 세척시켜 표제의 화합물(9.33g, 수율 61.4%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$.

[0860] **실시예 77: *N,N'*-(바이사이클로[2.1.1]헥산-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드](화합물 176)**

[0861] 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염(마크로켐사(MacroChem), 30㎎, 0.106 mmol)을 트라이플루오로아세트산(1㎖, 12.98 mmol)에 첨가하고 80℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사에 *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.1㎖), 트라이에틸아민(0.104㎖, 0.743 mmol), 4-클로로페녹시아세트산(알드리치사, 50㎎, 0.265 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(121㎎, 0.318 mmol, HATU)를 순차로 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 x 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 20 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(33㎎, 0.073 mmol, 68% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 4H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 6H). MS (APCI) *m/z* 449 $(M+H)^+$.

[0862] **실시예 78: *N,N'*-(바이사이클로[2.1.1]헥산-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화**

합물 177)

[0863] 표제의 화합물은 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(알드랩 케미컬즈사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 4-클로로페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 77에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 6H). MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$.

[0864] **실시예 79: *N,N'*-(바이사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-다이일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드](화합물 178)**

[0865] 표제의 화합물은 벤질 (5-아미노바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트 염산염(커피스(Curpys)사로부터 상업적으로 입수 가능함)를 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 77에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 7.00 - 6.92 (m, 4H), 4.40 (s, 4H), 2.20 - 2.12 (m, 4H), 1.78 (dd, J = 25.2, 6.9 Hz, 6H). MS (APCI) *m/z* 463 $(M+H)^+$.

[0866] **실시예 80: *N,N'*-(바이사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 179)**

[0867] 표제의 화합물은 벤질 (5-아미노바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트 염산염(커피스사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(알드랩 케미컬즈사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 4-클로로페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 77에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 463 $(M+H)^+$.

[0868] **실시예 81: 벤질 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일}카바메이트(화합물 180)**

[0869] *N,N*-다이메틸폼아마이드(9.9㎖), 트라이에틸아민(0.97㎖, 6.93 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.489g, 1.29 mmol, HATU)을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염(마크로켐사, 0.28g, 0.99 mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(알드랩 케미컬즈사, 0.223g, 1.09 mmol)의 혼합물에 순차로 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해 여과시키고, 분취 HPLC [워터스 엑스브리지$^{(상표명)}$ C18 5 ㎛ OBD$^{(상표명)}$ 칼럼, 30 x 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 아세토나이트릴의 20 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.36g, 0.83 mmol, 84% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 6H). MS (DCI) *m/z* 450 $(M+NH_4)^+$.

[0870] **실시예 82: 벤질 {5-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일}카바메이트(화합물 181)**

[0871] 표제의 화합물은 벤질 (5-아미노바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트 염산염(커피스사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 6H). MS (DCI) *m/z* 464 $(M+NH_4)^+$.

[0872] **실시예 83: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이**

클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 182)

[0873] *실시예 83A: tert-부틸 2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일옥시)아세테이트*

[0874] *N,N*-다이메틸폼아마이드(5.0㎖) 중 피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-올(아크 팜사(Ark Pharm), 0.25g, 1.85 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트(콤비-블록스사(Combi-Blocks), 0.41㎖, 2.78 mmol)의 용액에 칼륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드(알드리치사, 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 용액, 3.33㎖)를 첨가하였다. 주위 온도에서 10분 동안 교반 후, 30 그램의 실리카겔을 첨가하고, 얻어진 현탁액을 감압 하에 농축시켜 자유 유동 분말을 제공하였으며, 이 분말을 직접 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헵탄 중 25내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(0.26g, 1.04 mmol, 56% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 250 $(M+H)^+$.

[0875] *실시예 83B: 2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일옥시)아세트산*

[0876] 트라이플루오로아세트산(2.0㎖)을 실시예 83A의 생성물(0.25g, 1.0 mmol)에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공 중 농축시켜 표제의 화합물(0.2g, 1.0 mmol, 100% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 194 $(M+H)^+$.

[0877] *실시예 83C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0878] 실시예 9A의 생성물(35mg, 0.091 mmol)을 트라이플루오로아세트산(1.0㎖, 12.98 mmol)에 용해시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔사에 실시예 83B의 생성물(19.3mg, 0.10 mmol), *N,N*-다이메틸폼아마이드(3.0㎖), 트라이에틸아민(0.076㎖, 0.546 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(48mg, 0.13 mmol, HATU)를 순차로 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100mm, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(31mg, 0.067 mmol, 74.1% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 460 $(M+H)^+$.

[0879] **실시예 84: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 183)**

[0880] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산(콤비-블록스사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 83B의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.

[0881] **실시예 85: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(3-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 184)**

[0882] *실시예 85A: tert-부틸 2-((3-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)아세테이트*

[0883] 표제의 화합물은 3-메틸-1*H*-인다졸-6-올(아크 팜사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-올 대신에 치환하여 실시예 83A에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS (ESI^+) *m/z* 263 $(M+H)^+$.

[0884] *실시예 85B: 2-((3-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산, 트라이플루오로아세트산*

[0885] 표제의 화합물은 실시예 85A의 생성물을 실시예 83A의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83B에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS (APCI) *m/z* 207 $(M+H)^+$.

[0886] 실시예 85C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로

[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0887] 표제의 화합물은, 실시예 85B의 생성물을 실시예 9A의 생성물 대신에 치환하여, 실시예 83C에 기재된 커플링 방법을 이용해서 제조하고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 x 100㎜, 유량 40 ㎖/분, n 완충액(사용 직전에 15분 동안 탈이온수를 통해서 이산화탄소 기체 기포를 살포함으로써 제조된 탄산 완충액) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켰다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 473 (M+H)$^+$.

[0888] **실시예 86: *N,N'*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 185)**

[0889] *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트 염산염(콤비-블록스사, 20mg, 0.085 mmol)을 다이클로로메탄(1.0㎖)과 합하고, 주위 온도에서 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(1.0㎖, 12.98 mmol)을 첨가하고, 얻어진 용액을 주위 온도에서 20분 동안 교반하고, 이어서 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.0㎖)에 장입시켰다. 트라이에틸아민(0.059㎖, 0.43 mmol), 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산(콤비-블록스사, 35mg, 0.187 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(78mg, 0.204 mmol, HATU)를 순차로 첨가하였다. 주위 온도에서 20분 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[커스텀 패킹된 YMC TriArt(상표명) C18 하이브리드(Hybrid) 20 ㎛ 칼럼, 30 x 150㎜, 유량 70 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(31mg, 0.071 mmol, 83% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.37 (dt, J = 10.7, 9.3 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.8, 3.0 Hz, 2H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 439 (M+H)$^+$. **실시예 87: *N,N'*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 186)**

[0890] 표제의 화합물은 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(알드랩 케미컬즈사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 86에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI$^-$) *m/z* 468 (M-H)$^-$.

[0891] **실시예 88: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아마이드(화합물 187)**

[0892] *실시예 88A: tert-부틸 2-((1H-인다졸-5-일)옥시)아세테이트*

[0893] 표제의 화합물은 6-하이드록시-1*H*-인다졸 (알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-올 대신에 치환하여 실시예 83A에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 249 (M+H)$^+$.

[0894] *실시예 88B: 2-((1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산, 트라이플루오로아세트산*

[0895] 표제의 화합물은 실시예 88A의 생성물을 실시예 83A의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83B에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 193 (M+H)$^+$.

[0896] *실시예 88C: N-(4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드, 트라이플루오로아세트산*

[0897] 실시예 81의 생성물(110mg, 0.254 mmol)을 트라이플루오로아세트산(2.0㎖, 26.0 mmol)에 용해시키고, 밀봉 관에서 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 메탄올(3.0㎖)에 장입시키고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[커스텀 패킹된 YMC TriArt(상표명) C18 하이브리드 20 ㎛ 칼럼, 50 x 150㎜, 유량 130 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산)

중 아세토나이트릴의 3 내지 60% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(95mg, 0.230 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 299 (M+H)$^+$.

[0898] *실시예 88D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-{2-[(1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아마이드*

[0899] 표제의 화합물은 실시예 88C의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 실시예 88B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.81 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 473 (M+H)$^+$.

[0900] **실시예 89: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아마이드(화합물 188)**

[0901] 표제의 화합물은 실시예 88C의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 실시예 76B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+H)$^+$.

[0902] **실시예 90: *N*-(2-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}에틸)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 189)**

[0903] *실시예 90A: N-{3-[(2-{[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}에틸)아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드*

[0904] 실시예 27D의 생성물(240mg, 0.76 mmol) 및 K_2CO_3(524mg, 3.79 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이메틸폼아마이드(4.0mℓ)에 이어서(2-브로모에톡시)-*tert*-부틸다이메틸실란(0.488mℓ, 2.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 47℃에서 16시간 동안 교반하고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[커스텀 패킹된 YMC TriArt$^{(상표명)}$ C18 하이브리드 20 μm 칼럼, 30 x 150mm, 유량 90 mℓ/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.14g, 0.32 mmol, 42% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 9H), 0.03 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 443 (M+H)$^+$.

[0905] *실시예 90B N-(2-{[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}에틸)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[0906] 표제의 화합물은 실시예 90A의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 629 (M+H)$^+$.

[0907] **실시예 91: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*-(2-하이드록시에틸)아세트아마이드(화합물 190)**

[0908] 실시예 90의 생성물(40mg, 0.064 mmol)을 테트라하이드로퓨란(1.5mℓ)에 용해시키고 주위 온도에서 교반하였다. 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(알드리치사, 테트라하이드로퓨란 중 1M 용액, 0.32mℓ)를 한번에 첨가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 메탄올(3.0mℓ)에 장입시키고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 x 100mm, 유량 40 mℓ/분, 완충액(사용 직전에 15분 동안 탈이온수를 통해서 이산화탄소 기체 기포를 살포함으로써 제조된 탄산 완충액) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(16mg, 0.031 mmol, 48.9% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 - 8.71 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.21 - 4.80 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.45 - 2.28 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 515 $(M+H)^+$.

[0909] **실시예 92: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*-(2-하이드록시에틸)-2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아마이드(화합물 191)**

[0910] *실시예 92A =N-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-N-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트아마이드*

[0911] 표제의 화합물은 실시예 90A의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 실시예 76B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 646 $(M+H)^+$.

[0912] *실시예 92B N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-N-(2-하이드록시에틸)-2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아마이드*

[0913] 표제의 화합물은 실시예 92A의 생성물을 실시예 90의 생성물 대신에 치환하여 실시예 91에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 및 8.72 (2개의 s, 1H, 아마이드 회전이성질체), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.20 - 4.99 (m, 3H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 2.46 - 2.24 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 515 $(M+H)^+$.

[0914] **실시예 93: 벤질 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 192)**

[0915] 벤질 클로로폼에이트(알드리치사, 톨루엔 중 50% 용액, 40mg, 0.12 mmol)를 다이클로로메탄(3.0mℓ) 중 실시예 27D의 생성물(30mg, 0.11 mmol) 및 후니그의 염기(0.055mℓ, 0.32 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 메탄올(3mℓ)에 장입시키고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mℓ/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(27mg, 0.064 mmol, 61% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.18 (br s, 6H). MS (ESI$^-$) *m/z* 417 $(M-H)^-$.

[0916] **실시예 94: 벤질 {4-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일}카바메이트(화합물 193)**

[0917] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 6H). MS (ESI$^-$) *m/z* 447 $(M-H)^-$.

[0918] **실시예 95: 벤질 {5-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일}카바메이트(화합물 194)**

[0919] 표제의 화합물은 벤질 (5-아미노바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트 염산염(커피스사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H). MS (ESI$^-$) *m/z* 461 (M-H)$^-$.

[0920] **실시예 96: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(4-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아마이드(화합물 195)**

[0921] *실시예 96A: N-(4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드*

[0922] 표제의 화합물은 실시예 94의 생성물을 실시예 81의 생성물 대신에 치환하여 실시예 88C에 기재된 바와 같이 제조하고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 x 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켰다. MS (ESI$^+$) *m/z* 315 (M+H)$^+$.

[0923] *실시예 96B: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-N-(4-{2-[(4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아마이드*

[0924] 표제의 화합물은 실시예 12B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에, 실시예 96A의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 후니그의 염기를 트라이에틸아민 대신에 치환하여, 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.08 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 507 (M+H)$^+$.

[0925] **실시예 97: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-[4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아마이드(화합물 196)**

[0926] 표제의 화합물은 실시예 96A의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 실시예 76B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 518 (M+H)$^+$.

[0927] **실시예 98: *N*-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-메틸아세트아마이드(화합물 197)**

[0928] *실시예 98A*

[0929] *N,N*-다이메틸아세트아마이드(3.5㎖) 중 실시예 22A의 생성물(220㎎, 0.55 ㎜ol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 26㎎, 0.66 ㎜ol)을 한번에 첨가하였다. 테트라하이드로퓨란(2.0㎖)을 이어서 첨가하였다. 주위 온도에서 5분 동안 교반 후, 요오드화메틸(0.051㎖, 0.82 ㎜ol)을 한번에 첨가하였다. 더욱 10분 동안 교반 후, 메탄올(2.0㎖)을 첨가하고 얻어진 용액을 감압 하에 약 3㎖로 농축시키고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100㎜, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 35 내지 75% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.08g, 0.19

mmol, 35% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.39 (d, J = 0.6 Hz, 9H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415 (M+H)$^+$.

[0930] *실시예 98B: N-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(3,4-다이클로로페녹시)-N-메틸아세트아마이드*

[0931] 표제의 화합물은 실시예 98A의 생성물을 실시예 9A의 생성물 대신에 그리고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(알드랩 케미컬즈사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 83C의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 501/503 (M+H)$^+$.

[0932] **실시예 99: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*-메틸아세트아마이드(화합물 198)**

[0933] 표제의 화합물은 실시예 98A의 생성물을 실시예 9A의 생성물 대신에 그리고 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 83B의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 519/517 (M+H)$^+$.

[0934] **실시예 100: *N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-메틸아세트아마이드(화합물 199)**

[0935] 표제의 화합물은 실시예 98A의 생성물을 실시예 9A의 생성물 대신에 그리고 2-(4-클로로페녹시)아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 83B의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 483/485 (M+H)$^+$.

[0936] **실시예 101: N^2-(4-클로로페닐)-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-N^2-메틸글리신아마이드(화합물 200)**

[0937] 표제의 화합물은 실시예 22A의 생성물을 실시예 9A의 생성물 대신에 그리고 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)아세트산 염산염(엔아민사(Enamine)로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 83B의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 482/484 (M+H)$^+$.

[0938] **실시예 102: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-N^2-(4-클로로페닐)-N^2-메틸글리신아마이드(화합물 201)**

[0939] 표제의 화합물은 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)아세트산 염산염(엔아민사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 9B의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8

Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (br s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

[0940] **실시예 103: N^2-(4-클로로페닐)-*N*-{4-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일}-N^2-메틸글리신아마이드(화합물 202)**

[0941] 표제의 화합물은 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)아세트산 염산염(엔아민사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 96A의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 496/498 $(M+H)^+$.

[0942] **실시예 104: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-N^2-(4-클로로페닐)글리신아마이드(화합물 203)**

[0943] 표제의 화합물은 실시예 9B의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 2-((4-클로로페닐)아미노)아세트산(엔아민사로부터 상업적으로 입수 가능)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 2H), 5.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.19 (br s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 452 $(M+H)^+$.

[0944] **실시예 105: 4-클로로-*N*-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-*N*-메틸벤즈아마이드(화합물 204)**

[0945] *실시예 105A: 메틸 2-(4-클로로-N-메틸벤즈아미도)아세테이트*

[0946] 4-클로로벤조산(0.617g, 3.94 mmol), 사르코신 메틸 에스터 염산염(아크 팜사, 0.55g, 3.94 mmol) 및 트라이에틸아민(1.65㎖, 11.8 mmol)을 *N,N*-다이메틸아세트아마이드(8㎖)와 합하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(1.798g, 4.73 mmol, HATU)를 한번에 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 다이메틸 설폭사이드(2㎖)를 첨가하고, 얻어진 용액을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100mm, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5-45% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.30g, 1.24 mmol, 32% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 242 $(M+H)^+$.

[0947] *실시예 105B: 2-(4-클로로-N-메틸벤즈아미도)아세트산*

[0948] 실시예 105A의 생성물(0.46g, 1.738 mmol)을 에탄올(30㎖)에 용해시키고, 수성 수산화나트륨(2.5M, 10㎖)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100㎖)과 수성 시트르산(10 중량%, 100㎖) 간에 분배시켰다. 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜, 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI^-) *m/z* 226 $(M-H)^-$.

[0949] *실시예 105C: 4-클로로-N-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-N-메틸벤즈아마이드*

[0950] 표제의 화합물은 실시예 9B의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 그리고 실시예 105B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (br s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

[0951] **실시예 106: N^2-아세틸-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}-N^2-(4-클로로페닐)글리신아마이드(화합물 205)**

[0952] 염화아세틸(7.9㎕, 0.11 mmol)을 피리딘(1.0㎖) 중 실시예 104의 생성물(25mg, 0.055 mmol)의 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반 후, 메탄올(1㎖)을 첨가하고, 얻어진 용액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(2㎖)에 장입하고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 x 100㎜, 유량 90 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(24mg, 0.049 mmol, 88% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120℃) δ ppm 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 7.00 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.25 (br s, 6H), 1.86 (s, 3H). MS (ESI$^+$) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

[0953] **실시예 107: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 206)**

[0954] *실시예 107A: 2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산, 2.5 수산화나트륨*

[0955] 에틸 2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세테이트(알드리치사-CPR, 1.0g, 5.12 mmol)를 에탄올(15㎖)에 용해시키고, 수성 수산화나트륨(2.5M, 5.12㎖)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반하고, 이어서 진공 중 농축시켜, 표제의 화합물을 2.5 당량 수산화나트륨 부형제(1.4g, 5.12 mmol, 정량적)와의 나트륨 염으로서 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 168 $(M+H)^+$.

[0956] *실시예 107B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0957] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1.0㎖), 피리딘(1.0㎖, 12.4 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(100mg, 0.26 mmol, HATU)를 실시예 107A의 생성물(73mg, 0.241 mmol)과 실시예 9B의 생성물(84mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 순차로 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 x 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(35mg, 0.08 mmol, 38% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 2H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$.

[0958] **실시예 108: 2-(벤질옥시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 207)**

[0959] 표제의 화합물은 벤질옥시아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 107A의 생성물 대신에 치환하여, 실시예 107B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.30 (ddd, J = 7.7, 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.24 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$.

[0960] **실시예 109: 2-(벤질옥시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 208)**

[0961] *실시예 109A: tert-부틸 (3-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트*

[0962] 테트라하이드로퓨란(40㎖) 중 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(파마블록사, 1.1g, 5.55 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(2.32㎖, 16.64 mmol)을 첨가하고 나서, 4-클로로페녹시아세틸 클로라이드(알드리치사, 0.866㎖, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 얻어진

고체를 여과를 통해서 단리시켜 표제의 화합물(2.0g, 5.45 mmol, 98% 수율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 384 $(M+NH_4)^+$.

[0963] *실시예 109B: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드, 트라이플루오로아세테이트*

[0964] 주위 온도에서 다이클로로메탄(25㎖) 중 실시예 109A의 생성물(2.0g, 5.45 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(8.40㎖, 109 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 에터/헵탄으로 처리하여 표제의 화합물을 고체로서 제공하였다(1.5g, 3.94 mmol, 72% 수율). MS (ESI$^+$) *m/z* 302 $(M+NH_4)^+$.

[0965] 실시예 109C: 2-(벤질옥시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드

[0966] 표제의 화합물은 벤질옥시아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 107A의 생성물 대신에 그리고 실시예 109B의 생성물을 실시예 9B의 생성물 대신에 치환하여, 실시예 107B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 7H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.24 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415 $(M+H)^+$.

[0967] **실시예 110: *N,N'*-(바이사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-다이일)비스[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드(화합물 209)**

[0968] *실시예 110A: 벤질 (5-(2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트*

[0969] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 벤질 (5-아미노바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트 염산염(커피스사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 480 $(M+NH_4)^+$.

[0970] *실시예 110B: N,N'-(바이사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-다이일)비스[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드*

[0971] 실시예 110A의 생성물(25mg, 0.054 mmol)을 트라이플루오로아세트산(0.5㎖, 6.49 mmol) 중에서 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사에 *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.0㎖), 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산(알드리치사로부터 상업적으로 입수 가능함, 17.9mg, 0.081 mmol), 트라이에틸아민(38㎕, 0.27 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(30.8mg, 0.081 mmol, HATU)를 순차로 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지$^{(상표명)}$ C18 5 ㎛ OBD$^{(상표명)}$ 칼럼, 30 x 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% TFA) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(16mg, 0.03 mmol, 56% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415 $(M+H)^+$.

[0972] **실시예 111: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(6-메틸피리딘-3-일)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 210)**

[0973] 표제의 화합물은 2-(6-메틸피리딘-3-일)아세트산(엔아민사로부터 상업적으로 입수 가능함)을 실시예 107A의 생성물 대신에 치환하여, 실시예 107B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J

= 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (br s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 418 $(M+H)^+$.

[0974] **실시예 112: 4-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산(화합물 211)**

[0975] *실시예 112A: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염*

[0976] 다이옥산(10㎖) 중 실시예 9A(1.20g, 3.12 mmol)와 4N HCl(다이옥산 중, 4.68㎖, 18.71 mmol)의 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 고체를 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 오븐-건조시켜 표제의 화합물(0.985g, 98%)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 284.9 $(M+H)^+$.

[0977] *실시예 112B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-하이드록시아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[0978] 테트라하이드로퓨란(8㎖) 중 수중 실시예 112A(0.475g, 1.479 mmol), 2-하이드록시아세트산(0.193g, 1.775 mmol) 70%, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU, 0.675g, 1.775 mmol) 및 트라이에틸아민(0.618㎖, 4.44 mmol)의 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 이어서 물 및 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(1:9) 내지 에틸 아세테이트로 용리시키는 바이오타지(Biotage)(등록상표) 아이소렐라(Isolera)$^{(상표명)}$ 원 플래시 시스템(One flash system)을 이용해서 40g 실리카겔 칼럼 상에 정제시켜 표제의 화합물(0.323g, 64%)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 342.9 $(M+H)^+$.

[0979] *실시예 112C: 메틸 4-((2-((3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)-2-옥소에톡시)메틸)벤조에이트*

[0980] 테트라하이드로퓨란(3.5㎖) 중 실시예 112B(100.0mg, 0.292 mmol) 및 광유 중 60% 수소화나트륨(12.84mg, 0.321 mmol)의 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트(73.5mg, 0.321 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 염수로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(4:6 내지 1:9)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라$^{(상표명)}$ 원 플래시 시스템(원 플래시 시스템)을 이용하는 12g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, 표제의 화합물(55.1mg, 39%)을 제공하였다. MS ($APCI^+$) *m/z* 491.1 $(M+H)^+$.

[0981] *실시예 112D: 4-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산*

[0982] 테트라하이드로퓨란(1.2㎖) 및 메탄올(0.8㎖) 중 실시예 112C(53.0mg, 0.108 mmol)의 용액을 물(0.6㎖) 중 LiOH(7.76mg, 0.324 mmol)의 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔사를 10% 내지 95% 아세토나이트릴:0.1% 수성 트라이플루오로아세트산의 구배를 사용해서 30분에 걸쳐서 18 ㎖/분의 유량에서 조르박스(Zorbax) Rx-C18 칼럼(250 x 21.2㎜, 7㎛ 입자 크기) 상에 수행된 역상 HPLC에 의해 정제시켜, 표제의 화합물(22.7mg, 44%)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 476.9 $(M+H)^+$.

[0983] **실시예 113: 3-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산(화합물 212)**

[0984] *실시예 113A: 메틸 3-((2-((3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)-2-옥소에톡시)메틸)벤조에이트*

[0985] 테트라하이드로퓨란(4㎖) 중 실시예 112B(100.0mg, 0.292 mmol)와 광유 중 60% 수소화나트륨(12.84mg, 0.321 mmol)의 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 메틸 3-(브로모메틸)벤조에이트(73.5mg, 0.321 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 염수로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(4:6 내지 1:

9)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 이용하는 12g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, 표제의 화합물(46.1mg, 32%)을 제공하였다. MS (APCI$^+$) *m/z* 491.1 (M+H)$^+$.

[0986] *실시예 113B: 3-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산*

[0987] 테트라하이드로퓨란(1.2mℓ) 및 메탄올(0.8mℓ) 중 실시예 113A(45.0mg, 0.092 mmol)의 용액을 물(0.6mℓ) 중 LiOH(6.59mg, 0.275 mmol)의 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(11.8mg, 27%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 476.9 (M+H)$^+$.

[0988] **실시예 114: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 213)**

[0989] 다이메틸폼아마이드(1.5mℓ) 중 실시예 112B(50mg, 0.146 mmol) 및 5-클로로-2-플루오로피리딘(0.018mℓ, 0.175 mmol)의 혼합물에 광유 중 60% NaH(7.58mg, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물 및 염수로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다(23.9mg, 28.8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 454.0 (M+H)$^+$.

[0990] **실시예 115: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 214)**

[0991] 다이메틸폼아마이드(2mℓ) 중 실시예 112B(65mg, 0.190 mmol), 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘(0.027mℓ, 0.228 mmol), 및 광유 중 60% NaH(25.03mg, 0.626 mmol)의 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 염수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다(10.3mg, 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 2H), (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI$^+$) *m/z* 487.8 (M+H)$^+$.

[0992] **실시예 116: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-사이아노피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 215)**

[0993] 다이메틸폼아마이드(4mℓ) 중 실시예 112B(80.2mg, 0.234 mmol), 6-플루오로니코티노나이트릴(51.4mg, 0.421 mmol) 및 탄산세슘(152mg, 0.468 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물 및 염수로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다(68.7mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 - 8.55 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.7, 6.6, 1.8 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.20 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 444.9 (M+H)$^+$.

[0994] **실시예 117: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-클로로-4-메틸피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}바이사**

이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 216)

[0995] 다이메틸폼아마이드(2㎖) 중 실시예 112B(65㎎, 0.190 ㎜ol), 5-클로로-2-플루오로-4-메틸피리딘(0.026㎖, 0.228 ㎜ol), 및 광유 중 60% NaH(25.03㎎, 0.626 ㎜ol)의 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 트라이플루오로아세트산염(7.0㎎, 6.3%)으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI$^+$) *m/z* 468.1 (M+H)$^+$.

[0996] **실시예 118: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)메톡시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 217)**

[0997] *실시예 118A: 메틸 [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]아세테이트*

[0998] 테트라하이드로퓨란(20㎖) 중 실시예 112B(600.0㎎, 1.751 ㎜ol) 및 메틸 2-브로모아세테이트(0.282㎖, 2.98 ㎜ol)의 혼합물에 탄산세슘(1711㎎, 5.25 ㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(5:95)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 이용하는 40g 실리카겔 칼럼 상에 정제시켜 표제의 화합물(0.310 g. 43%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415.0 (M+H)$^+$.

[0999] *실시예 118B: [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]아세트산*

[1000] 테트라하이드로퓨란(4.5㎖) 및 메탄올(3㎖) 중 실시예 118A(0.345g, 0.832 ㎜ol)의 용액을 물(2㎖) 중 LiOH(0.060g, 2.495 ㎜ol)의 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 대부분의 용매가 증발될 때까지 농축시켰다. 남은 밝은 현탁액을 pH=3이 될 때까지 5% 시트르산으로 처리하였다. 얻어진 현탁액을 여과시켰다. 수집한 고체를 물로 세척하고, 진공 오븐-건조시켜 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 401.0 (M+H)$^+$.

[1001] *실시예 118C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)메톡시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[1002] 아세토나이트릴(6㎖) 중 실시예 118B(71.5㎎, 0.178 ㎜ol), *N*-하이드록시아세트이미드아마이드(15.86㎎, 0.214 ㎜ol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU, 81㎎, 0.214 ㎜ol) 및 트라이에틸아민(0.037㎖, 0.268 ㎜ol)의 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 10㎎의 4Å 분자체(molecular sieves)를 첨가하고, 이 반응물을 81℃에서 하룻밤 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 농축액을 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(42.5 ㎎, 54%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 439.0 (M+H)$^+$.

[1003] **실시예 119: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-옥소-4,5-다이하이드로-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)메톡**

시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 218)

[1004] *실시예 119A: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(2-하이드라진일-2-옥소에톡시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[1005] 에탄올 중 실시예 118A(0.245g, 0.591 mmol) 및 하이드라진 일수화물(0.046㎖, 1.477 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 농축액을 메탄올/에틸 아세테이트(1:9)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 이용하는 12g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415.0 (M+H)$^+$.

[1006] *실시예 119B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(5-옥소-4,5-다이하이드로-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)메톡시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[1007] 1,4-다이옥산(1.5㎖) 중 실시예 119A(50.0mg, 0.121 mmol) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸(23.45mg, 0.145 mmol)의 혼합물을 45분 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(34.2mg, 64%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 440.9 (M+H)$^+$.

[1008] **실시예 120: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 219)**

[1009] 아세톤(2㎖) 중 실시예 28A(60.0mg, 0.166 mmol), 4-(펜타플루오로티오)페놀 (54.9mg, 0.249 mmol) 및 탄산칼륨(45.9mg, 0.332 mmol)의 혼합물을 바이오타지(바이오타지)(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기(Initiator microwave reactor)에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(54.1mg, 60%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 544.8 (M+H)$^+$.

[1010] **실시예 121: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,6-다이메틸피리딘-4-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 220)**

[1011] 아세톤(2.5㎖) 중 실시예 28A(65.0mg, 0.180 mmol), 2,6-다이메틸피리딘-4-올(33.2mg, 0.270 mmol), 탄산칼륨(49.7mg, 0.360 mmol) 및 요오드화칼륨(2.091mg, 0.013 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 140℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다(53.2mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 448.1 (M+H)$^+$.

[1012] **실시예 122: 2-[(6-*tert*-부틸피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 221)**

[1013] 아세톤(2㎖) 중 실시예 28A(65.0mg, 0.180 mmol), 6-(*tert*-부틸)피리딘-3-올(40.8mg, 0.270 mmol) 및 탄산칼륨(49.7mg, 0.360 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 30분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 트라이플루오로

아세트산염으로서 제공하였다(49.8mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 8.26 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI$^+$) *m/z* 476.2 (M+H)$^+$.

[1014] **실시예 123: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 222)**

[1015] 아세톤(2.5mℓ)실시예 28A(70.0mg, 0.194 mmol), 5-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(57.4mg, 0.291 mmol) 및 탄산칼륨(53.6mg, 0.388 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔사를 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(32.9mg, 47%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 522.0 (M+H)$^+$.

[1016] **실시예 124: 메틸 2-클로로-5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]벤조에이트(화합물 223)**

[1017] *실시예 124A: 2-(4-클로로-3-(메톡시카보닐)페녹시)아세트산*

[1018] 표제의 화합물은 메틸 2-클로로-5-하이드록시벤조에이트를 6-하이드록시-1H-인다졸 대신에 치환한 이외에는 실시예 9C 및 실시예 9D에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[1019] *실시예 124B: 메틸 2-클로로-5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]벤조에이트*

[1020] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(5.0mℓ) 중 실시예 9B(0.16g, 0.401 mmol), 실시예 124A(0.123g, 0.502 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.350mℓ, 2.006 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.229g, 0.602 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 고진공 하에 제거하고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼 상에서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10~95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 171mg의 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.52 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 510.9 (M+H)$^+$.

[1021] **실시예 125: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-클로로-3-(하이드록시메틸)페녹시]-아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 224)**

[1022] 테트라하이드로퓨란(5.0mℓ) 중 실시예 124(0.13g, 0.254 mmol) 및 리튬 테트라하이드로보레이트(0.055g, 2.54 mmol)의 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 고진공 하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼 상에서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10~95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 66mg의 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 5.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 482.9 (M+H)$^+$.

[1023] **실시예 126: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 225)**

[1024] 표제의 화합물은 2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-(메톡시카보닐)페녹시)아세트산 대신

에 치환한 이외에는 실시예 124에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 454.0 $(M+H)^+$.

[1025] **실시예 127: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 226)**

[1026] 아세톤(2.0㎖) 중 실시예 28A(0.06g, 0.166 mmol), 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올(0.048g, 0.332 mmol), 탄산칼륨(0.046g, 0.332 mmol) 및 요오드화칼륨(1.930mg, 0.012 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기(0-450 W)에서 140℃에서 45분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시키고, 여과액을 메탄올로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼 상에서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10~85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 59mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50 7.41 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI-) m/z 466.0 $(M-H)^-$..

[1027] **실시예 128: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 227)**

[1028] 표제의 화합물은 6-클로로-5-플루오로피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI-) m/z 470.0 $(M-H)^-$..

[1029] **실시예 129: 2-(3-아미노-4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 228)**

[1030] *실시예 129A: 2-(4-클로로-3-나이트로페녹시)아세트산*

[1031] 주위 온도에서 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(25.0㎖) 중 4-클로로-3-나이트로페놀(2.2g, 12.68 mmol)의 용액에 탄산칼륨(3.50g, 25.4 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트(2.138㎖, 14.58 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 65℃로 가온시키고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50㎖)와 H_2O(50㎖) 간에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 15㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 0~10% 에틸 아세테이트/헵탄)을 통해서 정제시켜 3.8g의 *tert*-부틸 2-(4-클로로-3-나이트로페녹시)아세테이트를 제공하였다. 메탄올(30㎖) 및 물(10㎖) 중 *tert*-부틸 2-(4-클로로-3-나이트로페녹시)아세테이트(3.65g, 12.68 mmol)의 혼합물에 NaOH(12.68㎖, 63.4 mmol)(수중 5M 용액)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 제공하였으며, 이것을 물에 용해시켰다. pH를 1N HCl로 대략 1로 조정하고, 얻어진 백색 고체를 여과를 통해서 단리시켜 표제의 화합물(2.0g, 8.64 mmol, 68.1% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H).

[1032] *실시예 129B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(4-클로로-3-나이트로페녹시)-아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[1033] 표제의 화합물은 실시예 129A를 2-(4-클로로-3-(메톡시카보닐)페녹시)아세트산 대신에 치환한 이외에는 실시예 124B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz,

1H), 6.81 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H).

[1034] *실시예 129C: 2-(3-아미노-4-클로로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[1035] 테트라하이드로퓨란(20㎖)중 실시예 129B(0.19g, 0.381 mmol)의 혼합물에 50㎖ 압력 병에서 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(0.4g, 3.41 mmol)를 첨가하고, 이 반응 용기를 수소(50 psi) 및 주위 온도 하에서 5시간 동안 진탕시켰다. 이 현탁액을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼 상의 0.1% 트라이플루오로아세트산/수중 10~85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 72mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 467.9 $(M+H)^+$.

[1036] **실시예 130: 2-[(2-아미노-6-메틸피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 229)**

[1037] 표제의 화합물은 2-아미노-6-메틸피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$.

[1038] **실시예 131: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 230)**

[1039] 표제의 화합물은 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 15.7, 2.2 Hz, 4H), 7.73 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 488.0 $(M+H)^+$.

[1040] **실시예 132: 2-클로로-5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]피리딘-3-카복실산(화합물 231)**

[1041] 표제의 화합물은 2-클로로-5-하이드록시니코틴산을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.66 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 19.7 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 497.9 $(M+H)^+$.

[1042] **실시예 133: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,6-다이메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 232)**

[1043] 표제의 화합물은 2,6-다이메틸피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 448.1 $(M+H)^+$.

[1044] **실시예 134: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 233)**

[1045] 표제의 화합물은 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-올 대신에 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에

는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 488.1 $(M+H)^+$.

[1046] **실시예 135: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5,6-다이메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 234)**

[1047] 표제의 화합물은 5,6-다이메틸피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 448.1 $(M+H)^+$.

[1048] **실시예 136: 2-[(6-아세틸피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]0-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 235)**

[1049] 2.5㎖ 마이크로파 바이알에 실시예 28A(35㎎, 1 당량, 0.096 ㎜ol), K_2CO_3(27㎎, 0.19 ㎜ol), 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온(27㎎, 0.19 ㎜ol) 및 요오드화칼륨(1,2㎎, 0.07 당량, 0.05 ㎜ol)을 주입하였다. 이 혼합물에 아세톤(1.5㎖)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파에서 45분 동안 140℃(0-450 W)에서 가열하였다. 완료 시, 이 혼을 이어서 여과시키고, 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 잔사를 1:1 다이메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C8(2) 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(30㎜ X 150㎜) 상에서의 분취 역상 HPLC에 의해 정제시켰다. 아세토나이트릴(A) 및 수중 0.1% 트라이플루오로아세트산(B)의 구배를 50 ㎖/분의 유량(0 내지 0.5 분 5% A, 0.5 내지 8.5분 선형 구배 5 내지 100% A, 8.7 내지 10.7분 100% A, 10.7 내지 11.0분 선형 구배 100 내지 5% A)에서 사용하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). MS (APCI) m/z 462.3 $(M+H)^+$.

[1050] **실시예 137: 2-[(2-아미노-6-클로로피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 236)**

[1051] 표제의 화합물은 2-아미노-6-클로로피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H). MS (APCI) m/z 469.2 $(M+H)^+$.

[1052] **실시예 138: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 237)**

[1053] 표제의 화합물은 2-클로로-6-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H). MS (APCI) m/z 469.2 $(M+H)^+$.

[1054] **실시예 139: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-사이아노피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 238)**

[1055] 표제의 화합물은 5-하이드록시피콜리노나이트릴을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H),

7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 445.2 $(M+H)^+$.

[1056] **실시예 140: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-에틸-6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 239)**

[1057] 표제의 화합물은 2-에틸-6-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.96 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS (APCI) *m/z* 462.3 $(M+H)^+$.

[1058] **실시예 141: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-클로로-6-플루오로피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 240)**

[1059] 표제의 화합물은 5-클로로-6-플루오로피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 472.2 $(M+H)^+$.

[1060] **실시예 142 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 241)**

[1061] 표제의 화합물은 6-메톡시피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dd, *J* = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 450.2 $(M+H)^+$.

[1062] **실시예 143: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-사이아노-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 242)**

[1063] 표제의 화합물은 5-하이드록시-3-메틸피콜리노나이트릴을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 459.1 $(M+H)^+$.

[1064] **실시예 144: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로-4-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 243)**

[1065] 표제의 화합물은 6-클로로-4-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H). MS (APCI) *m/z* 468.2 $(M+H)^+$.

[1066] **실시예 145: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 244)**

[1067] 표제의 화합물은 6-플루오로-5-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H),

2.27 (s, 6H), 2.21 (dt, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 3H). MS (APCI) *m/z* 452.2 $(M+H)^+$.

[1068] **실시예 146 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 245)**

[1069] 표제의 화합물은 2-플루오로-6-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 452.2 $(M+H)^+$.

[1070] **실시예 147 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 246)**

[1071] 표제의 화합물은 6-플루오로-5-메톡시피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 468.2 $(M+H)^+$.

[1072] **실시예 148 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-4-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 247)**

[1073] 표제의 화합물은 6-플루오로-4-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.90 - 6.82(m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 9H). MS (APCI) *m/z* 452.2 $(M+H)^+$.

[1074] **실시예 149 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 248)**

[1075] 표제의 화합물은 6-아이소프로필피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). MS (APCI) *m/z* 462.3 $(M+H)^+$.

[1076] **실시예 150 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 249)**

[1077] 표제의 화합물은 6-플루오로-2-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 452.2 $(M+H)^+$.

[1078] **실시예 151 2-[(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 250)**

[1079] 표제의 화합물은 6-아미노-5-클로로피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 469.2 $(M+H)^+$.

[1080] **실시예 152 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-사이클로프로필피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 251)**

[1081] 표제의 화합물은 6-사이클로프로필피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 460.3 $(M+H)^+$.

[1082] **실시예 153 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 252)**

[1083] 표제의 화합물은 6-메톡시-2-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s,3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 464.2 $(M+H)^+$.

[1084] **실시예 154 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 253)**

[1085] 표제의 화합물은 6-메톡시-5-메틸피리딘-3-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (dd, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.11 (t, *J* = 0.8 Hz, 3H). MS (APCI) *m/z* 464.2 $(M+H)^+$.

[1086] **실시예 155 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 254)**

[1087] 표제의 화합물은 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 6H). MS (APCI) *m/z* 459.2 $(M+H)^+$.

[1088] **실시예 156 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(퓨로[3,2-*b*]피리딘-6-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 255)**

[1089] 표제의 화합물은 퓨로[3,2-*b*]피리딘-6-올을 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 대신에 치환한 이외에는 실시예 136에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 460.2 $(M+H)^+$.

[1090] **실시예 157**
2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 201)

[1091] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1.5㎖) 중 실시예 112B(0.06g, 0.175 mmol) 및 3-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리다진(0.038g, 0.210 mmol)의 혼합물에 수소화나트륨(8.75mg, 0.219 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 고진공 하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(250mm X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트

산/물 중 10 내지 85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 26.5mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 488.9 $(M+H)^+$.

[1092] **실시예 158 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(메탄설포닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 257)**

[1093] *N*-메틸-2-피롤리돈(0.5㎖) 중 실시예 112B(0.06g, 0.175 mmol), 5-클로로-2-(메틸설포닐)피리딘(0.034g, 0.175 mmol) 및 탄산세슘(0.057g, 0.175 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 120℃(0-450W)에서 0.5시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA$^{(상표명)}$ 칼럼(250mm X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 28mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 6.99 (m, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 431.0 $(M+H)^+$.

[1094] **실시예 159 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 258)**

[1095] *실시예 159A 2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-올*

[1096] 테트라하이드로퓨란(80㎖) 중 5-브로모-2,2-다이플루오로벤조[*d*][1,3]다이옥솔(5.75㎖, 42.2 mmol)의 냉각 용액에 테트라하이드로퓨란 중 아이소프로필마그네슘 클로라이드의 2.0M 용액(28.1㎖, 56.1 mmol)을 5 내지 10분 이내에 첨가하면서 온도를 10 내지 20℃로 유지시켰다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 더욱 15분 동안 교반하고, 이어서 하룻밤 계속 교반하면서 실온에 도달시켰다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 트라이아이소프로필 보레이트(12.74㎖, 54.9 mmol)를 2분에 걸쳐서 적가하고, 실온에서 30분 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고 10% H_2SO_4 용액(50㎖)을 서서히 첨가하여 20℃까지 약간 발열시켰다. 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시키고, 합한 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 100㎖의 *tert*-부틸 메틸 에터에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 수중 30% 과산화수소 용액(5.39㎖, 52.7 mmol)을 서서히 첨가하고 나서 물(60㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도까지 가온시키면서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 티오황산나트륨 용액 및 염수로 2회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 6.43g의 표제의 화합물을 호박색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H). MS (ESI-) *m/z* 173.1 $(M-H)^-$.

[1097] *실시예 159B 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[1098] 표제의 화합물은 2,2-다이플루오로벤조[*d*][1,3]다이옥솔-5-올(실시예 159A)을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 498.9 $(M+H)^+$.

[1099] **실시예 160 2-{[6-(아미노메틸)피리딘-3-일]옥시}-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 259)**

[1100] 아세톤(1.5㎖) 중 실시예 28A(0.038g, 0.089 mmol), *tert*-부틸 ((5-하이드록시피리딘-2-일)메틸)카바메이트(0.04g, 0.178 mmol), 탄산칼륨(0.025g, 0.178 mmol) 및 요오드화칼륨(1.036mg, 6.24 μmol)의 혼합물을 바이오타

지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 140℃(0-450 W)에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사, 다이옥산 중 4N HCl(1.1㎖) 및 다이클로로메탄(5㎖)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 농축 후, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 48㎎의 표제의 화합물을 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.16 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 449.1 $(M+H)^+$.

[1101] **실시예 161 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-아이오도페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 260)**

[1102] *실시예 161A: 2-(4-클로로-3-아이오도페녹시)아세트산*

[1103] 표제의 화합물은 메틸 4-클로로-3-아이오도페놀을 4-클로로-3-나이트로페놀 대신에 치환한 이외에는 실시예 129A에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.97 (s, 1H), 7.46 7.38 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H).

[1104] *실시예 161B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-아이오도페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[1105] 표제의 화합물은 실시예 161A를 2-(4-클로로-3-(메톡시카보닐)페녹시)아세트산 대신에 치환한 이외에는 실시예 124B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.56 7.46 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.4 Hz, 4H), 2.28 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 578.8 $(M+H)^+$.

[1106] **실시예 162 2-[4-클로로-3-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)페녹시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 261)**

[1107] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1.5㎖) 중 실시예 161B(0.1g, 0.173 ㎜ol), (3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)보론산(0.036g, 0.259 ㎜ol) 및 탄산나트륨(0.173㎖, 0.345 ㎜ol)의 혼합물을 탈기시키고 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(0.012g, 0.017 ㎜ol)를 첨가하고, 이 혼합물을 아그론으로 5분 동안 살포하였다. 이 용기를 밀봉시키고, 이어서 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 145℃(0-450 W)에서 60분 동안 가열하였다. 이 현탁액을 냉각시키고 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 15 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 62㎎의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.10 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 548.0 $(M+H)^+$.

[1108] **실시예 163 2-[4-클로로-3-(사이아노메틸)페녹시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 262)**

[1109] 표제의 화합물은 실시예 162에 기재된 절차에서 부산물로서 수득되었다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 4.03 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 492.0 $(M+H)^+$.

[1110] **실시예 164 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 263)**

[1111] 아세톤(2.0㎖) 중 실시예 28A(0.1g, 0.235 ㎜ol), 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 (0.065g, 0.471 ㎜ol), 탄

산칼륨(0.065g, 0.471 mmol) 및 요오드화칼륨(2.73mg, 0.016 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 140℃(0-450 W)에서 45분 동안 교반하였다. 이 현탁액을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 메탄올 중 이 잔사와 $NaBH_4$(0.089g, 2.35 mmol)를 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(250mm X 21.2mm) 상에서 25 mℓ/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 59mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, *J* = 26.6 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 464.0 $(M+H)^+$.

[1112] **실시예 165 메틸 5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]피리딘-2-카복실레이트(화합물 264)**

[1113] 표제의 화합물은 메틸 5-하이드록시피콜리네이트를 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 431.0 $(M+H)^+$.

[1114] **실시예 166 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 265)**

[1115] *실시예 166A: 2-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)옥시)아세트산*

[1116] 표제의 화합물은 실시예 159A를 4-클로로-3-나이트로페놀 대신에 치환한 이외에 실시예 129A에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.10 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H).

[1117] *실시예 166B: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)옥시)아세트아마이드 염산염*

[1118] 표제의 화합물은 2-((2,2-다이플루오로벤조[*d*][1,3]다이옥솔-5-일)옥시)아세트산(실시예 166A)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환한 이외에 실시예 9A 및 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 3H), 8.88 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.21 (s, 6H).

[1119] *실시예 166C: 2-클로로-N-(3-(2-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)옥시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[1120] 표제의 화합물은 실시예 166B를 실시예 27D 대신에 치환한 이외에 실시예 28A에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 388.9 $(M+H)^+$.

[1121] *실시예 166D: 2-[(2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-N-[3-(2-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드*

[1122] 표제의 화합물은 실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* =

8.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 516.0 $(M+H)^+$.

[1123] **실시예 167 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)-피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 266)**

[1124] 표제의 화합물은 실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고 6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z*. 516.0 $(M+H)^+$.

[1125] **실시예 168 2-[(6-사이아노피리딘-3-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 267)**

[1126] 표제의 화합물은 실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고 5-하이드록시피콜리노나이트릴을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI-) *m/z* 470.9 $(M-H)^-$.

[1127] **실시예 169 2-[(6-사이클로프로필피리딘-3-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 268)**

[1128] 표제의 화합물은 실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고6-사이클로프로필피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10 (tt, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 1.04 0.92 (m, 2H), 0.88 (dt, *J* = 4.8, 3.1 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 488.1 $(M+H)^+$.

[1129] **실시예 170 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 269)**

[1130] 표제의 화합물은 실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 15.2, 2.2 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 516.0 $(M+H)^+$.

[1131] **실시예 171 2-[(2-사이아노피리딘-4-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 270)**

[1132] 표제의 화합물은 실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고 4-하이드록시피콜리노나이트릴을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환하여, 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.33 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 473.0 $(M+H)^+$.

[1133] **실시예 172 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(6-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 271)**

[1134] 표제의 화합물은 실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고 6-메톡시피리딘-3-올을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 6.69 (m, 2H), 4.40 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 478.1 $(M+H)^+$.

[1135] **실시예 173: *N,N'*-(2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 272)**

[1136] *실시예 173A: 에틸 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트*

[1137] 톨루엔(200) 중 에틸 4-옥소사이클로헥산카복실레이트(11.70㎖, 73.4 mmol), 에탄-1,2-다이올(12.29㎖, 220 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(1.397g, 7.34 mmol)의 혼합물을 딘-스타크 트랩 장치(Dean-Stark trap apparatus)로 180분 동안 120℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민으로 중화시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0~30% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 12.77g의 표제의 화합물을 맑은 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, J = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 1.71 (m, 2H), 1.66 1.57 (m, 1H), 1.62 1.38 (m, 5H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1138] *실시예 173B: 에틸 8-아세틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트*

[1139] 0℃에서 25㎖의 테트라하이드로퓨란 중 다이아이소프로필아민(5.19㎖, 36.4 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(14.56㎖, 헥산 중 2.5M)을 5℃ 미만에서 서서히 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, 이 용액을 -78℃에서 질소 하에 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란(3㎖) 중 에틸 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트(6.0g, 28.0 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 30분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 이어서 염화아세틸(2.59㎖, 36.4 mmol)을 서서히 첨가하여 -60℃ 미만의 온도를 유지시키고, 이 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응 중지시키고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 6.78g의 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.19 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, J = 13.9, 9.6, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (th, J = 13.6, 4.7 Hz, 4H), 1.18 (dd, J = 7.6, 6.5 Hz, 3H).

[1140] *실시예 173C: 에틸 1-아세틸-4-옥소사이클로헥산카복실레이트*

[1141] 아세톤(60㎖) 중 실시예 173B(6.5g, 25.4 mmol) 및 HCl(21.13㎖, 127 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄에 장입시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 5.46g의 표제의 화합물을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1142] *실시예 173D: 에틸 4-(벤질아미노)-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트*

[1143] 톨루엔(100㎖) 중 에틸 1-아세틸-4-옥소사이클로헥산카복실레이트(실시예 173C, 9.7g, 45.7 mmol), 벤질아민(14.98㎖, 137 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(0.087g, 0.457 mmol)의 혼합물을 딘-스타크 트랩 장치에서 130℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 50㎖의 에틸 아세테이트와 100㎖의 3N 수성 HCl의 혼합물과 함께 30분 동안 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트/헵탄의 혼합물로 세척하고 공기-건조시켜 11.3g의 표제의 화합물을 염산염으로서 제공하였다. 여과액을 6N 수성 NaOH로 중화시키고 에틸 아세테이트(100㎖ x 2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 더욱 0.77g의 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.87 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, J = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.1

Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 302.1 $(M+H)^+$.

[1144] *실시예 173E: 에틸 4-아미노-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트염산염*

[1145] 50㎖ 압력 병에서 테트라하이드로퓨란(110㎖) 중 에틸 4-(벤질아미노)-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트염산염(실시예 173D, 11.2g, 33.2 mmol)의 혼합물에 20% $Pd(OH)_2/C$, 습식(2.2g, 1.598 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 50℃에서 50 psi의 수소 하에 22시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 냉각시키고, 여과시키고, 고체를 1000㎖의 메탄올로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 7.9g의 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 2.05 (m, 2H), 2.04 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1146] *실시예 173F: 에틸 4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트*

[1147] *N,N*-다이메틸폼아마이드(200㎖) 중 실시예 173E(7.8g, 31.5 mmol), *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(22.00㎖, 126 mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(7.41g, 36.2 mmol)의 현탁액에, 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(14.97g, 39.4 mmol)를 첨가하고, 얻어진 갈색 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜, 12.1g의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 398.0 $(M+H)^+$.

[1148] *실시예 173G: 4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산*

[1149] 메탄올(100㎖) 중 실시예 173F(11.37g, 28.6 mmol) 및 수산화나트륨(7.15㎖, 57.2 mmol)(8M 용액) 의 현탁액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 1N 수성 HCl로 산성화시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 진공 오븐 속에서 건조시켜 9.9g의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H). MS (ESI-) *m/z* 368.1 $(M-H)^-$.

[1150] *실시예 173H: tert-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트*

[1151] 톨루엔(3㎖) 중 실시예 173G(0.33g, 0.892 mmol) 다이페닐포스포릴 아자이드(0.193㎖, 0.892 mmol) 및 트라이에틸아민(0.124㎖, 0.892 mmol)의 혼합물을 110℃에서 약 45분 동안 가열하였다. 얻어진 황색 용액에, *tert*-부탄올(0.427㎖, 4.46 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 약 110℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 $NaHCO_3$와 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 106㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다.

[1152] *실시예 173I: N,N'-(2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1153] 실시예 173H(0.1g, 0.227 mmol) 및 다이옥산 중 4N 염화수소(4.0㎖, 16.00 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 45분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔사를 추가의 정제 없이 사용하였다. *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.000㎖) 중 이 잔사, 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(0.058g, 0.284 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.198㎖, 1.134 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.129g, 0.340 mmol)로 처리하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 고진공 하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에서 0.1% 트라이플루오로아세트

산/물 중 20 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 96mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.03 (ddd, *J* = 15.1, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dddd, *J* = 10.3, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 2.33 (m, 2H), 2.08 1.91 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.80 (td, *J* = 11.8, 4.5 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 527.0 $(M+H)^+$.

[1154] **실시예 174 *N,N'*-(2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 273)**

[1155] 메탄올/다이클로로메탄의 혼합물(1.0㎖, 1:1) 중 실시예 173 (65mg, 0.123 mmol) 및 나트륨 테트라하이드로보레이트(23.32mg, 0.616 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(250mm X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 20 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 54mg의 표제의 화합물을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 12.5, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dddd, *J* = 9.0, 7.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (dt, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.86 1.78 (m, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 12.9, 7.8, 2.4 Hz, 4H).MS (ESI+) *m/z* 528.9 $(M+H)^+$.

[1156] **실시예 175**
***N,N'*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아마이드} (화합물 274)**

[1157] 표제의 화합물은 실시예 166B를 실시예 9B 대신에 그리고 실시예 166A를 2-(4-클로로-3-(메톡시카보닐)페녹시)아세트산 대신에 치환한 이외에는 실시예 124B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 2.24 (s, 6H).MS (ESI+) *m/z* 526.8 $(M+H)^+$.

[1158] **실시예 176 메틸 2-클로로-5-{2-[(3-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노]-2-옥소에톡시}벤조에이트(화합물 275)**

[1159] 표제의 화합물은 실시예 166B를 실시예 9B 대신에 치환한 이외에는 실시예 124B에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 6H).MS (ESI-) *m/z* 536.8 $(M-H)^-$.

[1160] **실시예 177 2-[4-클로로-3-(하이드록시메틸)페녹시]-*N*-(3-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 276)**

[1161] 테트라하이드로퓨란(2.0㎖) 중 실시예 176 (0.07, 0.130 mmol) 및 리튬 테트라하이드로보레이트(0.028g, 1.299 mmol)의 화합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 5㎛ 100 Å AXIA(상표명) 칼럼(250mm X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 23mg의 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 10.7, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 14.7, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H).MS (ESI-) *m/z* 509.0 $(M-H)^-$.

[1162] **실시예 178 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-사이아노피리딘-4-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 277)**

[1163] 표제의 화합물은 4-하이드록시피콜리노나이트릴을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 8.49 (m, 1H), 7.68 7.63 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H).MS (ESI+) *m/z* 445.0 $(M+H)^+$.

[1164] **실시예 179 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-(3-{2-[4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 278)**

[1165] 표제의 화합물은실시예 166C를 실시예 28A 대신에 그리고 4-(펜타플루오로티올)페놀을 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 대신에 치환한 이외에는 실시예 127에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).MS (ESI+) *m/z* 572.9 $(M+H)^+$.

[1166] **실시예 180**
2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(다이플루오로메톡시)피리딘-3-일]메톡시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 279)

[1167] 2.5㎖ 마이크로파 바이알에 실시예 112B(35㎎, 1 당량, 0.102 ㎜ol), Cs_2CO_3(66㎎, 0.2 ㎜ol), 5-(클로로메틸)-2-(다이플루오로메톡시)피리딘(39㎎, 0.2 ㎜ol) 및 요오드화칼륨(1.2㎎, 0.07 당량, 0.07 ㎜ol)을 주입하였다. 아세톤(1.5㎖)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기 45분 동안 140℃(0-450 W)에서 가열하였다. 완결 시, 이어서 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 농축시켰다. 잔사를 1:1 다이메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C8(2) 5㎛ 100 Å AXIA$^{(상표명)}$ 칼럼(30㎜ X 150㎜) 상에서의 분취 역상 HPLC에 의해 정제시켰다. 아세토나이트릴(A) 및 수중 0.1% 트라이플루오로아세트산(B)의 구배를 50 ㎖/분(0 내지 0.5분 5% A, 0.5 내지 8.5분 선형 구배 5 내지 100% A, 8.7 내지 10.7분 100% A, 10.7 내지 11.0분 선형 구배 100 내지 5% A)에서 사용하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 - 8.21 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).MS (APCI) *m/z* 500.1 $(M+H)^+$.

[1168] **실시예 181 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(1*H*-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메톡시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 280)**

[1169] 표제의 화합물은 5-(클로로메틸)-2-(1*H*-피라졸-1-일)피리딘을 5-(클로로메틸)-2-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 치환한 이외에는 실시예 180에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.58 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).MS (APCI) *m/z* 500.2 $(M+H)^+$.

[1170] **실시예 182 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메톡시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 281)**

[1171] 표제의 화합물은 5-(클로로메틸)-2-메톡시피리딘을 5-(클로로메틸)-2-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 치환한 이외에는 실시예 180에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 4.46 (d, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.23 (s, 6H).MS (APCI) *m/z* 464.2 $(M+H)^+$.

[1172] **실시예 183 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,6-다이메틸피리딘-4-일)메톡시]아세트아미도}바이사이**

클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 282)

[1173] 표제의 화합물은 4-(클로로메틸)-2,6-다이메틸피리딘을 5-(클로로메틸)-2-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 치환한 이외에는 실시예 180에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (s, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.27 (s, 6H).MS (APCI) *m/z* 462.2 $(M+H)^+$.

[1174] **실시예 184 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-사이아노피리딘-3-일)메톡시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 283)**

[1175] 표제의 화합물은 5-(클로로메틸)피콜리노나이트릴염산염을 5-(클로로메틸)-2-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 치환한 이외에는 실시예 180에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.02 (qd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).MS (APCI) *m/z* 459.1 $(M+H)^+$.

[1176] **실시예 185**
2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]메톡시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 284)

[1177] 표제의 화합물은 5-(클로로메틸)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을 5-(클로로메틸)-2-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 치환한 이외에는 실시예 180에 기재된 바와 같이 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).MS (APCI) *m/z* 502.1$(M+H)^+$.

[1178] **실시예 186 2-[(5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 285)**

[1179] *실시예 186A: 에틸 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세테이트*

[1180] 실온에서 테트라하이드로퓨란(40㎖) 중 에틸 2-하이드록시아세테이트(1.475g, 14 mmol)에 칼륨 *tert*-부톡사이드(20㎖, 테트라하이드로퓨란 중 1M, 20 mmol)를 첨가하였다. 5분 후에, 테트라하이드로퓨란(5㎖) 중 2-브로모-5-사이클로프로필피라진(1.752g, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(20㎖)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이어서 에틸 아세테이트(100㎖)로 추출하였다. 유기상을 농축시켜 1.97g의 에틸 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세테이트를 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI+) *m/z* 223 $(M+H)^+$.

[1181] *실시예 186B 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세트산*

[1182] 메탄올(8㎖) 중 에틸 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세테이트(1.96g, 8.8 mmol)의 용액에 2M 수성 수산화칼륨 용액(11㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 수성 혼합물을 이어서 에틸 아세테이트(80㎖)로 추출하였다. 이어서, 수성 상을 2N 수성 HCl 용액으로 pH 대략 3으로 산성화시키고, 이어서 에틸 아세테이트(100㎖ x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 유기상을 여과시키고 농축시켜 0.6g의 표제의 화합물을 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).MS (ESI+) *m/z* 195 $(M+H)^+$.

[1183] *실시예 186C 2-[(5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시]-N-{3-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[1184] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(2㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드 염산염(0.169g, 0.5 mmol, 실시예 6C) 및 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세트산(실시예 186B, 0.097g, 0.5 mmol)의 혼합물에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.194g, 1.5 mmol)에 이어서, 1-[비스(다이메틸아미

노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.209g, 0.55 mmol, HATU)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 다이클로로메탄(60㎖)으로 희석시켰다. 이 혼합물을 물(50㎖ x 2) 및 0.02M 수성 Na_2CO_3 용액(50㎖ x 2)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 0.24g의 고체 잔사를 제공하였다. 이 고체를 에틸 아세테이트/메탄올(1:1, 3㎖)에 용해시키고, 헵탄 및 에틸 아세테이트(10 내지 60%)로 용리시키는 실리카겔(80g) 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 81mg의 표제의 화합물(34% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8, 1H),7.24 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).MS (ESI+) *m/z* 477 $(M+H)^+$.

[1185] **실시예 187 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(3,4-다이클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 286)**

[1186] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.6㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염(실시예 112A, 0.096g, 0.3 mmol), 2-브로모-1-(3,4-다이클로로페닐)에탄온(0.096g, 0.36 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.116g, 0.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40㎖)로 희석시키고 0.1M 수성 Na_2HPO_3 용액(60㎖ x3)으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 0.16g의 고체 잔사를 제공하였다. 고체를 에틸 아세테이트(1.5㎖)에 용해시키고, 헵탄 및 에틸 아세테이트(70 내지 100%)로 용리시키는 실리카겔(80g) 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 40mg의 표제의 화합물(28% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2, 1H), 7.94 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.82 (d, J = 8, 1H), 7.48 (t, J = 8, 1H), 7.07 (dd, J =8, 2, 1H), 6.85 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.97 (s, 6H).MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$.

[1187] **실시예 188 *N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드(화합물 287)**

[1188] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드 염산염(0.338g, 1 mmol, 실시예 6C), 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.45g, 3.5 mmol)에 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.5㎖) 중 2-클로로-1-(4-클로로페닐)에탄온 (0.208g, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100㎖)로 희석시키고, 0.1M 수성 Na_2HPO_3 용액(80㎖ x 3)으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 0.46g의 잔사를 제공하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(2㎖)에 용해시키고, 헵탄 및 에틸 아세테이트(70 내지 100%)로 용리시키는 실리카겔(80g) 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 286mg 표제의 화합물(63% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8, 2H), 7.60 (d, J = 8, 2H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.25 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.96 (s, 6H).MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$.

[1189] **실시예 189 *N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드(화합물 288)**

[1190] 메탄올(2㎖) 중 *N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드(실시예 188, 0.254g, 0.56 mmol) 및 수소화붕소나트륨(0.085g, 2.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 1N 수성 HCl(1.5㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 2M 수성 탄산나트륨 용액으로 pH 대략 10으로 염기성화시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(25㎖ x 3)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 0.26g의 잔사를 제공하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(2㎖)에 용해시키고 에틸 아세테이트 및 메탄올(0 내지 8%)로 용리시키는 실리카겔(40g) 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 182mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.25 (t, J = 2, 1H),6.98 (dd, J =8, 2,

1H),5.35 (d, J = 5, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.58 (d, J = 8, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.95 (m, 6H).MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.

[1191] **실시예 190 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 289)**

[1192] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(2㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염(실시예 112A, 0.642g, 2 mmol), 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.9g, 7 mmol)에 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 2-클로로-1-(4-클로로페닐)에탄온(0.416g, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100㎖)로 희석시키고, 0.1M 수성 Na_2HPO_3 용액(80㎖ x 3)으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 0.88g의 잔사를 제공하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(2㎖)에 용해시키고 헵탄 및 에틸 아세테이트(70 내지 100%)으로 용리시키는 실리카겔(80g) 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 359㎎의 표제의 화합물(41% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8, 2H), 7.60 (d, J = 8, 2H), 7.49 (d, t = 8, 1H), 7.06 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.96 (s, 6H).MS (ESI+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.

[1193] **실시예 191 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 290)**

[1194] 메탄올(5㎖) 중 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(0.341g, 0.78 mmol, 실시예 190) 및 수소화붕소나트륨(0.118g, 3.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 1N 수성 HCl(1.5㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 2M 수성 탄산나트륨으로 pH 대략 10으로 염기성화시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖ x 2)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 0.36g의 잔사를 제공하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(2㎖)에 용해시키고, 에틸 아세테이트 및 메탄올(0 내지 9%)로 용리시키는 실리카겔(40g) 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 310㎎의 표제의 화합물(90% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.06 (dd, J =8, 2, 1H),6.84 (m, 1H),5.36 (d, J = 5, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.59 (d, J = 8, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 6H).MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$.

[1195] **실시예 192 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 291)**

[1196] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염(실시예 112A, 0.321g, 1. mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.45g, 3.5 mmol)에 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(0.5㎖) 중 2-클로로-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄온(0.23g, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(80㎖)로 희석시키고 이어서 2M 수성 탄산나트륨 용액(50㎖ x 3)으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 0.46g의 잔사를 제공하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(2㎖)에 용해시키고, 헵탄 및 에틸 아세테이트(70 내지 100%)로 용리시키는 실리카겔(80g) 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 164㎎의 표제의 화합물(36% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.83 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.76 (d, t = 8, 1H), 7.47 (d, t = 8, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.95 (s, 6H).MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.

[1197] **실시예 193 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 292)**

[1198] 메탄올(5㎖) 중 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(실시예 192, 0.15g, 0.33 mmol) 및 수소화붕소나트륨(0.050g, 1.32 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 1N 수성 HCl(1㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동

안 교반하고, 이어서 2M 수성 탄산나트륨 용액으로 pH 대략 10으로 염기성화시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖ x 2)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 0.36g의 잔사를 제공하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(2㎖)에 용해시키고, 에틸 아세테이트 및 메탄올(0 내지 9%)로 용리시키는 실리카겔(40g) 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 127mg의 표제의 화합물(84% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (dd, J =8, 1, 1H), 7.21 (dd, J =7, 1, 1H),7.06 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.85 (m, 1H),5.48 (d, J = 5, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.61 (d, J = 8, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.95 (m, 6H).MS (ESI+) *m/z* 457 $(M+H)^+$.

[1199] **실시예 194: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판아마이드(화합물 293)**

[1200] *실시예 194A: 3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판산*

[1201] 자력 교반바가 장비된 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에, KOH(1.35g, 24.1 mmol)를 주입하였다. 물(28.2㎖)을 첨가하고, 이 용액을 주위 온도에서 교반하고, 메틸-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트(3g, 14.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 44시간 동안 교반하였다. 염기성 수성 반응 혼합물을 메틸 *tert*-부틸 에터(2 X 10㎖)로 2회 세척하고, 이어서 빙욕에서 냉각시키고, 1N 수성 HCl로 서서히 처리하였다. 얻어진 백색 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 헹구어 표제의 화합물(209mg, 1.05 mmol, 7.4% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.72 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H).

[1202] *실시예 194B: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판아마이드*

[1203] 자력 교반바가 장비된 4㎖ 바이알에, 실시예 194A의 생성물(87mg, 0.44 mmol), 실시예 112A의 생성물(128mg, 0.40 mmol) 및 (1-사이아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노-몰폴리노-카베늄헥사플루오로포스페이트(COMU, 206mg, 0.48 mmol)를 주입하였다. 바이알을 중격 나사캡으로 밀봉하고, 이 내용물을 건조 질소 분위기 하에 배치하였다. *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(DMF)(2㎖)를 시린지를 통해서 도입하여 용액을 제공하였으며, 이것을 주위 온도에서 교반하면서 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.21㎖, 1.20 mmol)을 시린지를 통해서 적가 첨가하였다. 첨가가 완료된 경우, 반응 혼합물을 주위 온도에서 20.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 시트르산(5㎖)과 에틸 아세테이트(5㎖) 간에 분배시켰다. 유기층을 염수(2 X 5㎖)로 2회 세척하고, 이어서 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 제공하였으며, 이것을 온수와 함께 교반하였다. 물을 따라버리고, 잔사를 메틸 *tert*-부틸 에터로 처리하여 담황색 고체를 제공하였으며, 이것을 여과에 의해 단리시키고, 이하에 기재된 바와 같은 추가의 물질과 합하였다. 여과액을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C8(2) 5 ㎛ 100Å AXIA$^{(상표명)}$ 칼럼(30㎜ X 75㎜))에 의해 정제시키고; 아세토나이트릴(A) 및 수중 0.1% 트라이플루오로아세트산(B)의의 구배가 50 ㎖/분의 유량(0 내지 1.0분 5% A, 1.0 내지 8.5분 선형 구배 5 내지 100% A, 8.5 내지 11.5분 100% A, 11.5 내지 12.0분 선형 구배 95 내지 5% A)에서 사용되어, 추가의 고체를 제공하였다. 이 고체를 합하여 표제의 화합물(136mg, 0.29 mmol; 73% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.48 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 465 $(M+H)^+$.

[1204] **실시예 195: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로프-2-엔아마이드(화합물 294)**

[1205] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.39 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 449 $(M+H)^+$.

[1206] **실시예 196: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 295)**

[1207] 실시예 6C의 생성물을 실시예 9B의 생성물 대신에 치환하여 실시예 107B에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (br s, 2H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 450 (M+H)$^+$.

[1208] **실시예 197: 2-{[2,6-비스(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 296)**

[1209] 아세톤(2.5㎖) 중 실시예 28A(60.0㎎, 0.166 ㎜ol), 2,6-비스(트라이플루오로메틸)피리딘-4-올(57.6㎎, 0.25 ㎜ol) 및 탄산칼륨(45.9㎎, 0.33 ㎜ol)의 화합물을 20분 동안 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 130℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(35㎎, 0.063 ㎜ol, 38% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 556.0 (M+H)$^+$.

[1210] **실시예 198: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 297)**

[1211] *실시예 198A: 에틸 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트*

[1212] 톨루엔(200㎖) 중 에틸 4-옥소사이클로헥산카복실레이트(11.70㎖, 73.4 ㎜ol), 에탄-1,2-다이올(12.29㎖, 220 ㎜ol), 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(1.397g, 7.34 ㎜ol)의 혼합물을 딘-스타크 트랩 장치에서 120℃에서 180분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민으로 중화시키고 이어서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 12.77g의 표제의 화합물을 맑은 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 5H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1213] *실시예 198B: 에틸 8-아세틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트*

[1214] 0℃에서 테트라하이드로퓨란(25㎖) 중 다이아이소프로필아민(5.19㎖, 36.4 ㎜ol)의 용액에 *n*-부틸리튬을 5℃ 미만에서 서서히 첨가하였다. 30분 동안 교반 후에, 이 용액을 -78℃로 질소 하에 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란(3㎖) 중 실시예 198A(6.0g, 28.0 ㎜ol)의 용액을 서서히 첨가하고, 얻어진 혼합물을 30분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 이어서, 염화아세틸(2.59㎖, 36.4 ㎜ol)을 서서히 첨가하여 -60℃ 미만으로 온도를 유지시키고, 이 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 반응 중지시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 6.78g의 표제의 화합물을 맑은 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, *J* = 13.9, 9.6, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (th, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 4H), 1.18 (dd, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 3H).

[1215] *실시예 198C: 에틸 1-아세틸-4-옥소사이클로헥산-1-카복실레이트*

[1216] 아세톤(60㎖) 중 실시예 198B(6.5g, 25.4 ㎜ol) 및 HCl(21.13㎖, 127 ㎜ol)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 물과 다이클로로메탄 간에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 5.46g의 표제의 화합물을 맑은 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.16 (q, *J* = 7.1

Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1217] *실시예 198D: 에틸 4-(벤질아미노)-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트*

[1218] 톨루엔(100㎖) 중 실시예 198C(9.7g, 45.7 mmol), 벤질아민(14.98㎖, 137 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(0.087g, 0.457 mmol)의 혼합물을 딘-스타크 트랩 장치에서 130℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(50㎖)와 3N HCl(100㎖)의 혼합물과 함께 30분 동안 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트/헵탄의 혼합물로 세척하고, 공기-건조시켜, 11.3g의 표제의 화합물을 HCl염으로서 제공하였다. 여과액을 6N NaOH로 중화시키고, 에틸 아세테이트(100㎖ X 2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 더욱 0.77g의 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.87 - 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, *J* = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 302.1 (M+H)$^+$.

[1219] *실시예 198E: 에틸 4-아미노-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트, 염산*

[1220] 50㎖ 압력 병 내 테트라하이드로퓨란(110㎖) 중 실시예 198D(11.2g, 33.2 mmol)의 혼합물에 20% Pd(OH)$_2$/C, 습식(2.2g, 1.598 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 50℃에서 50 psi의 수소 하에 22시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 제거하고 메탄올(1ℓ)로 세척하였다. 여과액과 세척액을 농축시켜 7.9g의 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1221] *실시예 198F: 에틸 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트*

[1222] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(200㎖) 중 실시예 198E(7.8g, 31.5 mmol), *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(22.00㎖, 126 mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(7.41g, 36.2 mmol)의 현탁액에, 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(14.97g, 39.4 mmol)를 첨가하고, 얻어진 갈색 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜, 12.1g의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 398.0 (M+H)$^+$.

[1223] *실시예 198G: 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산*

[1224] 메탄올(100㎖) 중 실시예 198F(11.37g, 28.6 mmol) 및 수산화나트륨(7.15㎖, 57.2 mmol, 8M 용액)의 현탁액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 1N HCl로 산성화시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 진공 오븐 속에서 건조시켜, 9.9g의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI$^-$) *m/z* 368.1 (M-H)$^-$.

[1225] *실시예 198H: N-(4-아미노-3-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드*

[1226] 톨루엔(100㎖) 중 실시예 198G(3.24g, 8.76 mmol), 다이페닐포스포릴 아자이드(2.84㎖, 13.14 mmol) 및 트라이에틸아민(3.66㎖, 26.3 mmol)의 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 150㎖의 3N HCl 용액에 부었다. 이 혼합물을 16시간 동안 교반하여 현탁액을 제공하였다. 석출물을 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 공기-건조시켜 표제의 화합물(1.63 g)을 백색 고체로서 HCl염으로서 제공하였다. 이어서, 여과액을 고체 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 실리카겔(0 내지 10% 메탄올/다이클로

로메탄)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.6g)을 유리 염기로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.12 - 1.79 (m, 8H).

[1227] *실시예 198I: N-(4-아미노-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염*

[1228] 메탄올/다이클로로메탄의 1:1 혼합물(50㎖) 중 실시예 198H(2.5g, 6.63 mmol) 및 수소화붕소나트륨(1.254g, 33.1 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 물과 다이클로로메탄 간에 분배시켰다. 유기 분획을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 잔사를 이어서 다이옥산 중 4N HCl로 처리하였다. 현탁액을 초음파 처리하고 농축시켰다. 잔사를 진공 하 건조시켜 2.82g의 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 10.8, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.51 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.0 $(M+H)^+$.

[1229] *실시예 198J: N,N'-(2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1230] *N,N*-다이메틸폼아마이드(20㎖) 중 실시예 198H(0.5g, 1.325 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(0.339g, 1.657 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(1.157㎖, 6.63 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.756g, 1.988 mmol)로 처리하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하여, 완전한 전환을 보였다. 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 50℃에서 2시간 동안 진공 오븐 속에서 건조시켜, 0.64g의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.03 (ddd, J = 15.0, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dddd, J = 10.3, 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.81 (td, J = 11.6, 6.3 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 527.0 $(M+H)^+$.

[1231] *실시예 198K: N,N'-(2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1232] 다이클로로메탄(10㎖) 및 메탄올(10㎖) 중 실시예 198J(0.63g, 1.195 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(0.226g, 5.97 mmol)을 나누어서 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄/메탄올과 배산(triturate)시켜 0.32g의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 0.21g의 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 12.4, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.78 (tdd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H), 4.00 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[1233] *실시예 198L: N,N'-[(2S)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1234] 표제의 화합은 실시예 198K의 카이럴 분취 SFC(Supercritical Fluid Chromatography: 초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 칼럼으로부터 용리된 두 번째 피크로서 단리되었다. 분취 SFC는 수퍼크롬(SuperChrom)(상표명) 소프트웨어 제어 하에 가동 중인 THAR/워터스(Waters) SFC 80 시스템 상에서 수행되었다. 분취 SFC 시스템에는 8-방 분취 칼럼 스위처(8-way preparative column switcher), CO_2 펌프, 조절자 펌프(modifier pump), 자동화 배압 조절기(ABPR), UV 검출기 및 6-위치 분별 수집기가 장비되었다. 이동상은 70 g/분의 유량에서 메탄올의 조절자

로 350 psi로 가압된 본-드라이 비검증(bone-dry non-certified) CO_2에 의해 공급된 초임계 CO_2로 구성되었다. 칼럼은 주위 온도였고, 배압 조절기는 100 bar를 유지하도록 설정되었다. 샘플을 메탄올/다이클로로메탄(1:1)의 혼합물에 10mg/mL의 농도에서 용해시켰다. 샘플을 1mℓ(10mg) 주입부에서 조절자 스트림 내로 장입되었다. 이동상은 30% 메탄올:CO_2로 등용매 방식으로 유지되었다. 분획 수집은 시간 촉발되었다. 이 기기에 5㎛ 입자를 갖고 치수 21mm 내경 X 250mm 길이를 갖는 카이럴팩(Chiralpak)(등록상표) AD-H 칼럼을 끼웠다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 12.4, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dddd, *J* = 9.0, 8.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 4.00 (dd, *J* = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 12.6, 6.7, 2.4 Hz, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1235] **실시예 199: *N,N'*-[(2*R*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 298)**

[1236] 표제의 화합물은 실시예 198에 기재된 카이럴 분취 SFC를 사용해서 칼럼으로부터 용리된 첫 번째 피크로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 12.3, 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (tdd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 4.04 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 12.2, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1237] **실시예 200: *N,N'*-(2-메톡시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 299)**

[1238] 0℃에서 다이메틸 설폭사이드(1.0mℓ) 중 실시예 198K(0.05g, 0.094 mmol) 및 수산화칼륨(6.62mg, 0.118 mmol)의 현탁액에 아이오도메탄(7.38㎕, 0.118 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 5㎛ 100Å AXIA(상표명) 칼럼(250mm X 21.2mm) 또는 페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 10㎛ 100Å AXIA(상표명) 칼럼(250mm X 50mm) 상에서 수행됨)에 의해 정제시켰다. 아세토나이트릴(A) 및 수중 0.1% 트라이플루오로아세트산(B)의 구배가 25 mℓ/분의 유량에서 사용되었다. 선형 구배는 약 10분에 걸쳐서 약 5%의 A에서부터 약 95%의 A까지 사용되었다. 검출 방법은 218nM 및 254nM의 파장에서의 UV였고 18mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (td, J = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.75 - 6.61 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.73 (ddd, J = 9.2, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.65 - 2.45 (m, 3H), 2.17 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI$^-$) *m/z* 541.2 (M-H)$^-$.

[1239] **실시예 201: *N,N'*-[2-(다이메틸아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 300)**

[1240] 다이클로로에탄(2.0mℓ) 중 실시예 198J (100mg, 0.190 mmol), 다이메틸아민(0.119mℓ, 0.237 mmol) 및 테트라아이소프로폭시티타늄(IV)(0.167mℓ, 0.569 mmol)의 혼합물을 마이크로파 바이알에서 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. 바이알을 주위 온도로 냉각시키고, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(201mg, 0.948 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛(250mm X 21.2mm) 칼럼 상에서 25 mℓ/분에 15분에 걸쳐서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 6mg의 표제의 화합물을 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.10 (td, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.88 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 4H), 4.34 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 21.6, 4.7 Hz, 6H), 2.37 (td, *J* = 11.9, 10.4, 2.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 3H), 1.52 (ddd, *J* = 22.1, 14.1, 8.1 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 556.1 (M+H)$^+$.

[1241] **실시예 202: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥**

시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 301)

[1242] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(2.0㎖) 중 실시예 198I (0.1g, 0.219 ㎜ol), 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산(0.073g, 0.328 ㎜ol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.153㎖, 0.876 ㎜ol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.125g, 0.328 ㎜ol)로 처리하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 고진공 하에 제거하고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛(250㎜ X 21.2㎜) 칼럼 상에서 25 ㎖/분에서 15분에 걸쳐서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 47㎎의 표제의 화합물을 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.0 (M+H)$^+$.

[1243] **실시예 203: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 302)**

[1244] 표제의 화합물은 실시예 198에 기재된 방법론을 이용해서 실시예 202의 카이럴 분취 SFC에 의해 칼럼으로부터 용리된 두 번째 피크로서 단리되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dt, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 9.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 4H), 1.86 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545.9 (M+H)$^+$.

[1245] **실시예 204: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*R*)-3-하이드록시-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 303)**

[1246] 표제의 화합물은 실시예 198에 기재된 방법론을 이용해서 실시예 202의 카이럴 분취 SFC에 의해 칼럼으로부터 용리된 첫 번째 피크로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 7.36 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 4H), 1.83 - 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.0 (M+H)$^+$.

[1247] **실시예 205: 벤질 [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]카바메이트(화합물 304)**

[1248] ((벤질옥시)카보닐)글리신(알드리치사)을 실시예 107A의 생성물 대신에 치환하여 실시예 107B에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.22 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 476 (M+H)$^+$.

[1249] **실시예 206: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 305)**

[1250] *실시예 206A: 2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-올*

[1251] 테트라하이드로퓨란(80㎖) 중 5-브로모-2,2-다이플루오로벤조[*d*][1,3]다이옥솔(5.75㎖, 42.2 ㎜ol)의 냉각 용액에 테트라하이드로퓨란(28.1㎖, 56.1 ㎜ol) 중 아이소프로필 마그네슘 클로라이드의 2.0M 용액을 온도를 10 내지 20℃ 부근으로 유지시킴으로써 5 내지 7분 이내에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 15분 동안 동일 온도에서 교반하고, 이어서 하룻밤 주위 온도를 달성하였다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 트라이아이소프로필 보레이트(12.74㎖, 54.9 ㎜ol)를 2분에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 10% 황산 용액(50㎖)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하여, 20℃까지의 다

소 발열로 되었다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하고, 분액 깔대기로 옮겼다. 일부 물을 첨가하여 염을 용해시켰다. 수성 층을 분리시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 분획을 중탄산나트륨의 포화 수성 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 분리시키고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 이어서 *tert*-부틸 메틸 에터 (100㎖)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고 수중 30% 과산화수소(5.39㎖, 52.7 mmol)를 이 반응 혼합물에 서서히 첨가하고 나서 물(60㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도까지 가온시키면서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 10% 티오황산나트륨 용액 및 염수로 2회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 6.43g의 표제의 화합물을 호박색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.79 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H).

[1252] *실시예 206B: 2-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)옥시)아세트산*

[1253] 주위 온도에서 *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(30㎖) 중 실시예 206A의 용액에 탄산칼륨(4.76g, 34.5 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트(2.91㎖, 19.82 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 65℃로 가온시키고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50㎖) 및 물(50㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(3 X 15㎖)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 [(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세테이트를 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. 이 조질물을 메탄올(60㎖) 및 물(20.00㎖)에 용해시키고, 5M 수산화나트륨 용액(17.35㎖, 87 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 1N HCl 용액으로 산성화시켰다. 얻어진 석출물을 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켜 표제의 화합물(3.28g, 14.13 mmol, 81% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.10 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 231.0 $(M-H)^-$.

[1254] *실시예 206C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-{2-[(2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드*

[1255] 표제의 화합물은 실시예 206B를 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 202에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 4.39 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 3.99 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$.

[1256] **실시예 207: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 306)**

[1257] *실시예 207A: 2-클로로-N-{4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드*

[1258] 테트라하이드로퓨란(10.0㎖) 중 실시예 198H (0.6g, 1.591 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(1.389㎖, 7.95 mmol)의 혼합물에, 2-클로로아세틸 클로라이드(0.198g, 1.750 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔(헵탄 중 0 내지 75% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 0.43g의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.37 - 1.75 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 417.0 $(M+H)^+$.

[1259] *실시예 207B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-하이드록시-4-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미*

도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드

[1260] 아세톤(1.0㎖) 중 실시예 207A(0.043g, 0.103 mmol), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(0.034g, 0.206 mmol), 탄산칼륨(0.028g, 0.206 mmol) 및 요오드화칼륨(1.198mg, 7.21 μmol)의 혼합물을 2㎖ 마이크로파 바이알에서 45분 동안 140℃에서 교반하였다. 냉각된 현탁액을 여과시키고, 조질의 물질을 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5 μm 칼럼 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 44mg의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-옥소-4-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. 고체를 메탄올/다이클로로메탄(1:1, 2㎖)의 혼합물에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(0.019g, 0.515 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켜 32mg의 표제의 화합물을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 - 8.50 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.76 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 546.1 $(M+H)^+$.

[1261] **실시예 208: (2*S*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트아마이드(화합물 307)**

[1262] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (s, 4H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 453 $(M+H)^+$.

[1263] **실시예 209: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 308)**

[1264] 표제의 화합물은 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-올을 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올 대신에 치환하여 실시예 207에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.74 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 546.2 $(M+H)^+$.

[1265] **실시예 210: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 309)**

[1266] *실시예 210A 및 B: tert-부틸 {[5-클로로-3-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트(A) 및 tert-부틸 {[5-클로로-6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트(B)*

[1267] 자력 교반바가 장비된 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에, *tert*-부틸 2-하이드록시아세테이트(1.07g, 8.10 mmol) 및 4,5-다이클로로-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피리다진-3(2*H*)-온(FCH 그룹(FCH Group); CAS: 97137-16-1; 2g, 8.10 mmol)을 주입하였다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기 하에 배치하고, 테트라하이드로퓨란(THF)(16㎖)을 시린지를 통해서 도입하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 교반하면서 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 1.0M; 8.10㎖, 8.10 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 65시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30㎖)로 희석시키고, 수성 시트르산(2 X 10㎖) 및 염수(1 X 10㎖)로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조질의 혼합물을 제공하였으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 내지 35% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해서 정제시켜 초기 용리되는 표제의 화합물 A(577mg, 1.7 mmol, 21% 수율)와 나중에 용리되는 표제의 화합물 B(768mg, 2.2 mmol, 28% 수율)를 제공하였다. 표제의 화합물 A: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.71 (q, J = 8.3 Hz, 2H),

1.45 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343 (M+H)$^+$. 표제의 화합물 B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (s, 1H), 4.80 (q, 8.3 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343 (M+H)$^+$.

[1268] *실시예 210C: tert-부틸 {[3-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트*

[1269] 실시예 210A의 생성물(575mg, 1.7 mmol) 및 테트라하이드로퓨란(THF)(14mℓ)을 20mℓ 용기 내에서 5% Pd/C(습식, 131mg, 0.55 mmol) 및 트라이에틸아민(0.47mℓ, 3.4 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 22시간 동안 50 psi 수소 및 25℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(397mg, 1.3 mmol, 77% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 326 (M+NH_4)$^+$.

[1270] *실시예 210D: {[3-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트산*

[1271] 자력 교반바가 장비된 100mℓ 둥근 바닥 플라스크에, 실시예 210C의 생성물(360mg, 1.17 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(40mℓ)를 주입하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 교반하면서 트라이플루오로아세트산(0.41mℓ, 5.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 75℃에서 40분 동안 교반하고, 이어서 열을 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 일부 출발 물질이 유지되었으므로, 추가의 트라이플루오로아세트산(0.41mℓ, 5.32 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 7.5시간 동안 70℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(268mg, 1.06 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 270 (M+NH_4)$^+$.

[1272] *실시예 210E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드*

[1273] 자력 교반바가 장비된 4mℓ 바이알에, 실시예 210D의 생성물(43.2mg, 0.17 mmol)을 주입하였다. 바이알을 중격 나사캡으로 밀봉하고, 내용물을 건조 질소 분위기 하에 배치하였다. 다이클로로메탄(1.0mℓ)을 시린지를 통해서 도입하고, 얻어진 용액을 주위 온도에서 교반하면서 염화옥살릴(0.027mℓ, 0.31 mmol)을 시린지를 통해서 첨가하고 나서 *N,N*-다이메틸폼아마이드(~0.05mℓ)를 1점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제공하였다. 잔사를 실시예 112A의 생성물(50mg, 0.16 mmol)로 처리하고, 바이알을 재밀봉하였다. 내용물을 재차 건조 질소 분위기 하에 배치하고, 다이클로로메탄(3mℓ)을 시린지를 통해서 첨가하였다. 이 현탁액을 주위 온도에서 교반하면서 트라이에틸아민(0.065mℓ, 0.47 mmol)을 적가하였다. 첨가가 완료된 경우, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2.25시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 묽은 수성 시트르산(10mℓ)과 에틸 아세테이트(10mℓ) 간에 분배시켰다. 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨(10mℓ)로 세척하고, 이어서 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, CH_2Cl_2 중 100% CH_2Cl_2 내지 3% CH_3OH)을 통해서 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.52 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 519 (M+H)$^+$.

[1274] **실시예 211: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 310)**

[1275] *실시예 211A: tert-부틸 {[6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트*

[1276] 실시예 210B의 생성물은 실시예 210C에 기재된 바와 같이 처리되어 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49

(s, 2H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 309 $(M+H)^+$.

[1277] *실시예 211B: {[6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트산*

[1278] 실시예 211A의 생성물은 실시예 210D에 기재된 바와 같이 처리되어 표제의 화합물(415mg, 1.65 mmol, 93% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 270 $(M+NH_4)^+$.

[1279] *실시예 211C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드*

[1280] 실시예 211B의 생성물은 실시예 210E에 기재된 바와 같이 처리되어 표제의 화합물물(48.5mg, 0.093 mmol, 60% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.68 (ddd, J = 10.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H),6.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.54 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 519 $(M+H)^+$.

[1281] **실시예 212: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(6-사이클로프로필피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 311)**

[1282] 표제의 화합물은 6-사이클로프로필피리딘-3-올을 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올 대신에 치환하여 실시예 207에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (ddt, J = 17.8, 10.6, 5.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.04 (dt, J = 8.4, 3.3 Hz, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 518.2 $(M+H)^+$.

[1283] **실시예 213: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-2-옥소프로판아마이드(화합물 312)**

[1284] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.52 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 465 $(M+H)^+$.

[1285] **실시예 214: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[2-하이드록시-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 313)**

[1286] *실시예 214A: 에틸 4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트*

[1287] 표제의 화합물은 4-메톡시벤질아민을 벤질아민 대신에 치환하여 실시예 198D에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (s, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 8H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1288] *실시예 214B: 4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산*

[1289] 표제의 화합물은 214A를 198F 대신에 치환하여 실시예 198G에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 303.8 $(M+H)^+$.

[1290] *실시예 214C: 1-아미노-4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-온*

[1291] 표제의 화합물은 214B 대신에 198G 대신에 치환하여 실시예 198H에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 2H), 8.55 - 8.50 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 6H), 1.91 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H).

[1292] *실시예 214D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드*

[1293] 표제의 화합물은 214C를 198E 대신에 치환하여 실시예 198F에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 460.9 (M+H)$^+$.

[1294] *실시예 214E: N-(4-아미노-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드*

[1295] 물(15.0㎖) 및 아세토나이트릴(2.0㎖) 중 실시예 214D(1.24g, 2.69 mmol), 세륨 암모늄 질산(ceric ammonium nitrate)(6.64g, 12.11 mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로아세트산(15.0㎖, 195 mmol)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 가온시키고, 더욱 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성 상 수산화암모늄과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 80% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 1.14g의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.35 (dd, J = 13.4, 9.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 341.2 (M+H)$^+$.

[1296] *실시예 214F: N-(4-아미노-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드, 트라이플루오로아세테이트*

[1297] 표제의 화합물은 214E를 198H 대신에 치환하여 실시예 198I에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (s, 3H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 2.21 - 1.52 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.1 (M+H)$^+$.

[1298] *실시예 214G: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[2-하이드록시-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[1299] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1.5㎖) 중 실시예 214F(0.055g, 0.121 mmol), 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산(0.031g, 0.139 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.053㎖, 0.302 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.069g, 0.181 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 36㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.1, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$.

[1300] **실시예 215: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(2-하이드록시-4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 314)**

[1301] 메탄올/다이클로로메탄의 혼합물 중 실시예 214D(0.042g, 0.091 mmol) 및 수소화붕소나트륨(0.017g, 0.456 m

mol)을 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250mm X 21.2mm) 상에서 25 mℓ/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 39mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.07 6.92 (m, 3H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.95 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.30 - 1.64 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 463.0 (M+H)$^+$.

[1302] **실시예 216: (2*R*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트아마이드(화합물 315)**

[1303] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.34 (s, 4H), 7.30 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.74 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 453 (M+H)$^+$.

[1304] **실시예 217: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-옥소-4-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 316)**

[1305] 테트라하이드로퓨란(4mℓ) 중 실시예 198H(0.090g, 0.239 mmol), 실시예 210D(0.066g, 0.262 mmol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*p*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 0.109g, 0.286 mmol) 및 트라이에틸아민(0.133mℓ, 0.954 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 처리하고 EtOAc(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 100% 에틸 아세테이트로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 이용하는 12g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, 표제의 화합물(0.10g, 0.17 mmol, 74% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 4H), 1.83 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 575.0 (M+H)$^+$.

[1306] **실시예 218: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-옥소-4-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 317)**

[1307] 실시예 211B를 실시예 210D 대신에 치환하여 실시예 217에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.83 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.90 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 575.4 (M+H)$^+$.

[1308] **실시예 219: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*R*)-3-하이드록시-4-(2-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 318)**

[1309] 표제의 화합물은 실시예 209의 카이럴 분취 HPLC에 의해 단리되었는데, 첫 번째 피크가 칼럼으로부터 용리되었다. 구배는 19분에 25 내지 36% B, 이어서 5분 동안 50% B에서 유지시키는 단계(20 mℓ/분 유량)로 진행되었다. 이동상 B는 HPLC 등급 에탄올이었고, 이동상 A는 첨가된 0.2% 다이에틸아민가 함께 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피는 다이셀(Daicel) 카이럴팩(등록상표) IC 칼럼, 21 X 250mm 칼럼(5㎛ 입자)을 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.86 (m, 4H), 1.75 (tdd, J = 11.6, 7.3, 2.9 Hz, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$. X-선 결정해석은 배정된 입체화학을 확인해주었다.

[1310] **실시예 220: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-(2-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 319)**

[1311] 표제의 화합물은 실시예 219에 기재된 방법론을 이용해서 실시예 209의 카이럴 분취 HPLC에 의해 칼럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$.

[1312] **실시예 221: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[4-(다이메틸아미노)페닐]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 320)**

[1313] 4㎖ 바이알에 교반바, *N,N*-다이메틸아세트아마이드 중 실시예 198I(47.74㎎, 0.13 ㎜ol)의 500㎕ 용액, 1000㎕의 *N,N*-다이메틸아세트아마이드 중 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산(25.2㎎, 0.14 ㎜ol)의 용액으로 사전 칭량된 바이알 0.35 ㎜ol의 395.7㎕, *N,N*-다이메틸아세트아마이드 중 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(57.4㎎, 0.15 ㎜ol)의500㎕ 용액 및 트라이에틸아민(53.01㎕, 0.38 ㎜ol)을 주입하였다. 이것을 캐핑하고, 실온에서 1시간 동안 교반하도록 배치하였다. 완료 시, 혼합물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C8(2) 5㎛ 100Å AXIA(상표명) 칼럼(50㎜ X 30㎜)에 의해 정제시켰다. 아세토나이트릴(A) 및 H_2O 중 0.1% CF_3CO_2H(B)의 구배는 40 ㎖/분의 유량에서 사용되었다(0 내지 0.5분 5% A, 0.5 내지 6.5분 선형 구배 5 내지 100% A, 6.5 내지 8.5분 100% A, 8.5 내지 9.0분 선형 구배 100 내지 5% A, 9.0 내지 10.0분 5% A). 검출 방법은 표제의 화합물을 수득하기 위하여 양성 APCI 이온화 조건) 하에 다이오드 어레이(DAD)이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (td, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 2.26 (ddd, *J* = 12.4, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.71 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 504.1 (M+H)$^+$.

[1314] **실시예 222: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 321)**

[1315] 표제의 화합물은 2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 - 7.51 (m, 4H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 13.2, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1316] **실시예 223: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 322)**

[1317] 표제의 화합물은 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.6, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1318] **실시예 224: 2-(2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)-*N*-{4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 323)**

[1319] 표제의 화합물은 2-(벤조[*d*][1,3]다이옥솔-5-일)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하

여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 6.70 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 2.26 (ddd, J = 13.2, 9.1, 2.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 7H); MS (ESI$^+$) m/z 505.1 (M+H)$^+$.

[1320] **실시예 225: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-하이드록시-4-[2-(피리딘-3-일)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 324)**

[1321] 표제의 화합물은 2-(피리딘-3-일)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 - 8.66 (m, 2H), 8.39 (dt, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.47 (td, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (ddd, J = 12.8, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 6H), 1.71 (ddt, J = 15.4, 12.0, 6.1 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 462.1 (M+H)$^+$.

[1322] **실시예 226: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[4-(메탄설포닐)페닐]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 325)**

[1323] 표제의 화합물은 2-(4-(메탄설포닐)페닐)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (dt, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.26 (ddd, J = 13.1, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.78 (m, 4H), 1.81 - 1.64 (m, 5H); MS (ESI$^+$) m/z 539.1 (M+H)$^+$.

[1324] **실시예 227: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 326)**

[1325] 표제의 화합물은 2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.26 (ddd, J = 13.1, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 5H); MS (ESI$^+$) m/z 545.1 (M+H)$^+$.

[1326] **실시예 228: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[3-(트라이플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 327)**

[1327] 표제의 화합물은 2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.26 (ddd, J = 12.4, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 545.1 (M+H)$^+$.

[1328] **실시예 229: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-하이드록시-4-[2-(피리딘-4-일)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 328)**

[1329] 표제의 화합물은 2-(피리딘-4-일)아세트산을 2-(4-(다이메틸아미노)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 221에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (q, J = 10.9, 10.5 Hz, 2H), 1.81 (td, J = 19.2, 16.3, 11.6 Hz, 5H), 1.77 - 1.65 (m, 2H); MS

(ESI$^+$) *m/z* 462.1 (M+H)$^+$.

[1330] **실시예 230: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 329)**

[1331] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산을 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 214에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.39 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 10.5, 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.83 - 6.66 (m, 2H), 5.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.4, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.08 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 5131 (M+H)$^+$.

[1332] **실시예 231: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 330)**

[1333] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 214에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 3H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.0 (M+H)$^+$.

[1334] **실시예 232: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(4-플루오로페녹시)에틸]아미노}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 331)**

[1335] 완충액(1.5㎖, pH = 4) 중 실시예 198I(0.05g, 0.146 ㎜ol) 및 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드(0.027g, 0.175 ㎜ol)의 혼합물에, 나트륨 사이아노보로하이드라이드(0.014g, 0.219 ㎜ol)를 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 고진공 하에 제거하고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 37㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.26 (tt, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 2.34 (td, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 5H), 1.80 - 1.66 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 481.2 (M+H)$^+$.

[1336] **실시예 233: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 332)**

[1337] *실시예 233A: [6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-일]보론산*

[1338] 퍼플루오로알콕시(PFA) 관 내 테트라하이드로퓨란(20㎖) 중 5-브로모-2-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘(500㎎, 1.67 ㎜ol) 및 트라이아이소프로필 보레이트(157㎎, 8.36 ㎜ol)의 교반된 용액에 2.5M *n*-부틸리튬(1.0㎖, 2.51 ㎜ol)을 -78℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 -78℃에서 반응 중지시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 X)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄으로 처리하고, 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 고진공 하에 건조시켜 표제의 화합물(272㎎, 1.09 ㎜ol, 65% 수율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 250 (M+H)$^+$.

[1339] *실시예 233B: 6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-올*

[1340] 에탄올(100㎖) 및 물(10㎖, 555 ㎜ol) 중 실시예 233A(1.2g, 4.58 ㎜ol) 및 트라이에틸아민(6.38㎖, 45.8 ㎜ol)의 교반된 용액에 아이오도소벤젠 다이아세테이트(7.37g, 22.89 ㎜ol)를 20℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서

12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물(250㎖)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3 X 100㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 80 ㎖/분의 유량에서 20분에 걸쳐서 25% 내지 55% 아세토나이트릴/0.09% 수성 트라이플루오로아세트산의 구배를 사용하는 페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18 칼럼(500 X 50㎜, 10 ㎛ 입자 크기 크기) 상에서 수행되는 분취 HPLC에 의해 정제시켰다. 목적하는 HPLC 분획을 다이클로로메탄(3 X 100㎖)으로 추출하고, 합한 유기층을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(820mg, 3.7 mmol, 수율, 80% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 222 $(M+H)^+$.

[1341] *실시예 233C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드*

[1342] 아세톤(3㎖) 중 실시예 28A의 생성물(80.0mg, 0.221 mmol), 실시예 233B(73.5mg, 0.332 mmol), KI(1.84mg, 0.011 mmol) 및 탄산칼륨(61.2mg, 0.44 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(59.6mg, 0.11 mmol, 49% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 546.0 $(M+H)^+$.

[1343] **실시예 234: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 333)**

[1344] CH_2Cl_2(1.5㎖) 및 메탄올(1.5㎖) 중 실시예 217(88.0mg, 0.153 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(6.95mg, 0.184 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 이 용액을 염수, 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고, CH_2Cl_2(2X)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(54.5mg, 0.094 mmol, 62% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 1H). 2.05 - 1.69 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 577.0 $(M+H)^+$.

[1345] **실시예 235: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 334)**

[1346] 실시예 218을 실시예 217 대신에 치환하여 실시예 234에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.68 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 577.1 $(M+H)^+$.

[1347] **실시예 236: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(3,4-다이클로로페녹시)에틸]아미노}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 335)**

[1348] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트알데하이드를 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드 대신에 치환하여 실시예 232에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dq, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 13.0, 9.6, 2.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.77 - 1.63 (m, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 531.2 $(M+H)^+$.

[1349] **실시예 237: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(4-클로로페녹시)에틸]아미노}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 336)**

[1350] 표제의 화합물은 2-(4-클로로페녹시)아세트알데하이드를 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드 대신에 치환하여 실시예 232에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 - 8.47 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 3H), 6.81 (dt, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.36 (ddd, *J* = 12.8, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.09 (td, *J* = 11.7, 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.81 (dd, *J* = 14.5, 6.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 597.2 (M+H)$^+$.

[1351] **실시예 238: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(3,4-다이클로로페녹시)에틸]아미노}-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 337)**

[1352] 표제의 화합물은 실시예 214F의 생성물을 실시예 198I의 생성물 대신에 치환하고 그리고 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트알데하이드를 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드 대신에 치환하여 실시예 232에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 11.9, 10.2, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (dt, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (dt, *J* = 22.4, 3.8 Hz, 3H), 3.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (ddd, *J* = 12.3, 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.99 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 1.85 (dq, *J* = 15.2, 9.2, 7.2 Hz, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.65 (dt, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 531.2 (M+H)$^+$.

[1353] **실시예 239: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-3-메틸-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 338)**

[1354] *실시예 239A: tert-부틸 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시-2-메틸바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}카바메이트*

[1355] -78℃에서 테트라하이드로퓨란(15㎖) 중 실시예 173H의 생성물(300.0mg, 0.680 mmol)의 용액에 다이에틸 에터(2.3㎖) 중 1.5M 메틸리튬 리튬 브로마이드 복합체를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 염수로 반응 중지시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라$^{(상표명)}$ 원 플래시 시스템을 이용해서 25g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜 표제의 화합물(0.23g, 0.50 mmol, 75% 수율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 455.0 (M+H)$^+$.

[1356] *실시예 239B: N-(4-아미노-3-하이드록시-3-메틸바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드, 염산*

[1357] CH_2Cl_2(5㎖) 중 실시예 239A의 생성물(0.225g, 0.49 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(0.379㎖, 4.92 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 메탄올(2㎖)에 용해시켰다. 이 용액을 에터 중 2M HCl(2㎖)으로 처리하고, 이 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(0.161g, 0.41 mmol, 83% 수율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 357.1 (M+H)$^+$.

[1358] *실시예 239C 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-하이드록시-3-메틸-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[1359] 테트라하이드로퓨란(3㎖) 중 실시예 239B의 생성물(78.0mg, 0.20 mmol), 실시예 301B(48.2mg, 0.22 mmol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 90mg, 0.24 mmol) 및 트라이에틸아민(0.11㎖, 0.79 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에

서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(46.4mg, 0.083 mmol, 42% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.53 (s, brd,1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (tt, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.04 (dddt, J = 13.6, 11.2, 5.9, 2.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.69 (m, 6H), 1.62 (td, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 557.9 (M+H)$^+$.

[1360] **실시예 240: *N,N'*-(2-하이드록시-2-메틸바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 339)**

[1361] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 301B 대신에 치환하여 실시예 239C에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 - 7.41 (m, 6H), 7.03 (td, J = 11.7, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dddd, J = 9.0, 7.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.21 (dd, J = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.69 (m, 6H), 1.62 (td, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 540.9 (M+H)$^+$.

[1362] **실시예 241: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(2-하이드록시-4-{2-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 340)**

[1363] 표제의 화합물은 2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산을 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 214에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 12.3, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545.0 (M+H)$^+$.

[1364] **실시예 242: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 341)**

[1365] 테트라하이드로퓨란(2㎖) 중 실시예 112A의 생성물(70.0mg, 0.22 mmol), 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(48.9mg, 0.24 mmol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 99mg, 0.262 mmol) 및 트라이에틸아민(0.122㎖, 0.872 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 처리하고 에틸 아세테이트(2 X)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(57.6mg, 0.122 mmol, 56% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.18 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 471.0 (M+H)$^+$.

[1366] **실시예 243: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 342)**

[1367] 2-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아세트산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472.2 (M+H)$^+$.

[1368] **실시예 244: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[(4-사이아노페닐)메틸]아미노}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 343)**

[1369] 표제의 화합물은 2-(4-사이아노페닐)아세트알데하이드를 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드 대신에 치환하

여 실시예 232에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 2H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 10.4, 9.5, 5.3 Hz, 1H), 2.13 (td, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 1H); MS (ESI$^+$) m/z 458.2 (M+H)$^+$.

[1370] **실시예 245: 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 메탄설포네이트(화합물 344)**

[1371] 다이클로로메탄(4.0㎖) 중 실시예 198K(0.32g, 0.605 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(0.169㎖, 1.209 mmol)에 이어서 메탄설포닐 클로라이드(0.061㎖, 0.786 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 30분 동안 물과 함께 교반하였다. 석출물을 수집하고 공기-건조시켜 186㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. 수성 여과액을 다이클로로메탄으로 추출하고, 유기 분획을 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(21.2 X 250㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 120㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.47 (td, J = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (ddt, J = 8.9, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.19 (dt, J = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 1.68 (m, 8H); MS (ESI$^+$) m/z 623.8 $[M+NH_4]^+$.

[1372] **실시예 246: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 345)**

[1373] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 202에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (dd, J = 17.3, 8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 10.0, 9.2, 5.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI$^+$) m/z 495.1 (M+H)$^+$.

[1374] **실시예 247: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아마이드(화합물 346)**

[1375] (*E*)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아크릴산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.54 - 7.36 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 483.1 (M+H)$^+$.

[1376] **실시예 248: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-메톡시페닐)프로프-2-엔아마이드(화합물 347)**

[1377] (*E*)-3-(4-메톡시페닐)아크릴산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.31 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 445.1 (M+H)$^+$.

[1378] **실시예 249: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-**

(3,4-다이클로로페닐)프로프-2-엔아마이드(화합물 348)

[1379] (*E*)-3-(3,4-다이클로로페닐)아크릴산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 483.0 (M+H)$^+$.

[1380] **실시예 250: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드(화합물 349)**

[1381] 테트라하이드로퓨란(2㎖) 중 실시예 112A(65.0mg, 0.20 mmol), (*E*)-3-(피리딘-2-일)아크릴산(30.2mg, 0.20 mmol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 92mg, 0.24 mmol) 및 트라이에틸아민(0.11㎖, 0.81 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 이 현탁액에 물(10㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고 물(10㎖) 및 에터(10㎖)로 세척하고, 진공 오븐-건조시켜 표제의 화합물(68.8mg, 0.165 mmol, 82% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.34 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 416.2 (M+H)$^+$.

[1382] **실시예 251: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(3-클로로페닐)프로프-2-엔아마이드(화합물 350)**

[1383] (*E*)-3-(3-클로로페닐)아크릴산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.59 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 449.1 (M+H)$^+$.

[1384] **실시예 252: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]프로프-2-엔아마이드(화합물 351)**

[1385] (*E*)-3-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 - 8.84 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 484.1 (M+H)$^+$.

[1386] **실시예 253: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔아마이드(화합물 352)**

[1387] (*E*)-3-(피리딘-3-일)아크릴산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 416.1 (M+H)$^+$.

[1388] **실시예 254: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 353)**

[1389] 표제의 화합물은 실시예 198에 기재된 방법론을 이용해서 실시예 246의 카이럴 분취 SFC에 의해 칼럼으로부터

용리된 첫 번째 피크로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$.

[1390] **실시예 255: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 354)**

[1391] 표제의 화합물은 실시예 198에 기재된 방법론을 이용해서 실시예 246의 카이럴 분취 SFC에 의해 칼럼으로부터 용리된 두 번째 피크로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (dd, J = 18.0, 9.1 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.98 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.12 (tt, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.1 $(M+H)^+$.

[1392] **실시예 256: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[4-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아마이드(화합물 355)**

[1393] *실시예 256A: {[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트산*

[1394] 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(알드리치사)을 5-하이드록시-3-메틸벤조[*d*]아이소옥사졸 대신에 치환하여 실시예 11A 및 실시예 11B에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 278 $(M+H)^+$.

[1395] *실시예 256B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[4-(2-{[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아마이드*

[1396] 실시예 256A의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 88C의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.73 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 502 $(M+H)^+$.

[1397] **실시예 257: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(2-하이드록시-4-{2-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아마이드(화합물 356)**

[1398] 표제의 화합물은 2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트산을 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 214에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.2, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, *J* = 12.2, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 6H).; MS (ESI$^+$) *m/z* 530.1 $(M+H)^+$.

[1399] **실시예 258: *N,N'*-(2-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 357)**

[1400] *실시예 258A: N,N'-(2-아지도바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1401] 마이크로파 반응기 바이알에 *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.5㎖) 중 실시예 245(0.25g, 0.412 mmol) 및 아자이드화나트륨(0.134g, 2.058 mmol)의 혼합물을 마이크로파 오븐(바이오타지(등록상표) 이니시에이터, 450 W)에서 120℃에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 34mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dddd, *J* = 8.5, 5.5, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.66 (ddd, *J* = 10.3, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 4H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.99 - 1.59 (m, 9H).

[1402] *실시예 258B: N,N'-(2-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드] 트라이플루오로아세테이트*

[1403] 50㎖ 압력 병 내 테트라하이드로퓨란(6㎖) 중 실시예 258A(32mg, 0.058 mmol) 및 라니(Raney)(등록상표)-니켈 2800, 물 슬러리(85.1mg, 0.652 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 50 psi의 수소 하에 주위 온도에서 진탕시켰다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 27mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.7, 5.8 Hz, 2H), 6.89 (ddd, J = 16.3, 10.9, 2.8 Hz, 2H), 6.79 (tq, J = 8.8, 3.0, 2.4 Hz, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 4H), 4.33 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 2.58 -2.41 1.69 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 528.1 (M+H)$^+$.

[1404] **실시예 259: *N,N'*-(2-아세트아미도바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 358)**

[1405] 다이클로로메탄(1.0㎖) 중 실시예 258 (0.018g, 0.028 mmol) 및 피리딘(0.011㎖, 0.140 mmol)의 용액에, 무수 아세트산(7.93㎕, 0.084 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 12mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9, 6.9 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 15.7, 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.80 (ddt, J = 24.1, 9.0, 1.9 Hz, 2H), 4.44 - 4.23 (m, 4H), 4.07 (s, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.02 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.56 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 570.2 (M+H)$^+$.

[1406] **실시예 260: 2-(3,4-다이플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 359)**

[1407] *실시예 260A: N-(4-아미노-3-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아마이드*

[1408] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 198F 내지 198H에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.76 - 6.68(m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 325.0 (M+H)$^+$.

[1409] *실시예 260B: 2-(3,4-다이플루오로페녹시)-N-[3-하이드록시-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[1410] 다이메틸폼아마이드(DMF)(3.0㎖) 중 실시예 260A(0.1g, 0.308 mmol), 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산(0.085g, 0.385 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.135㎖, 0.771 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.176g, 0.463 mmol)으로 처리하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 고진공 하에 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(1:1, 2㎖)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(0.058g,

1.542 mmol)으로 1시간 동안 주위 온도에서 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 HPLC(25 mℓ/분의 유량에서 페노메넥스(등록상표) C18 5μm 칼럼(25mm X 21.2mm) 상에서의 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴 선형 구배)에 의해 정제시켜 85mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.71 (dq, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 9.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.78 (m, 4H), 1.82 - 1.67 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 530.2 (M+H)$^+$.

[1411] **실시예 261: 2-(1,2-벤즈옥사졸-3-일)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 360)**

[1412] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 444 (M+H)$^+$.

[1413] **실시예 262: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(트라이플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 361)**

[1414] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 487 (M+H)$^+$.

[1415] **실시예 263: 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-{4-[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 362)**

[1416] 표제의 화합물은 실시예 206B를 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 260에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 8.9, 4.1, 2.1 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.2 Hz, 4H), 4.02 (dt, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.3, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 541.1 (M+H)$^+$.

[1417] **실시예 264: *N,N'*-(2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 363)**

[1418] *실시예 264A: N-(4-아미노-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염*

[1419] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 198F 내지 198I에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (dt, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (dtd, *J* = 8.5, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (dt, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 12.9, 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.85 (tt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 5H), 1.68 (ddt, *J* = 11.5, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 1.59 (ddt, *J* = 14.4, 10.3, 2.2 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 327.3 (M+H)$^+$.

[1420] *실시예 264B: N,N'-(2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1421] 표제의 화합물은 실시예 264A을 198I 대신에 치환하고 그리고 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산을 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 202에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.32 (td, J = 9.4, 7.7 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02

(tdd, J = 12.3, 6.7, 3.0 Hz, 2H), 6.73 (tt, J = 9.2, 2.6 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 2.23 (td, J = 10.4, 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.76 (tt, J = 9.9, 7.0 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 497.1 $(M+H)^+$.

[1422] **실시예 265: 2-(3,4-다이플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 364)**

[1423] 표제의 화합물은 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 264에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.32 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 - 6.86 (m, 5H), 6.72 (ddt, J = 10.8, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 3.96 (dt, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 12.6, 11.9, 8.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 479.2 $(M+H)^+$.

[1424] **실시예 266: *N,N'*-(2-플루오로바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 365)**

[1425] *실시예 266A: 에틸 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트*

[1426] CH_2Cl_2(5㎖) 및 메탄올(5㎖) 중 실시예 173F의 생성물(350㎎, 0.88 ㎜ol)의 용액에 수소화붕소나트륨(36.6㎎, 0.97 ㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 염수, 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고, CH_2Cl_2(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(5:5 내지 4:6)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 이용하는 12g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, 표제의 화합물(0.223g, 0.56 ㎜ol, 63% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 399.9 $(M+H)^+$.

[1427] *실시예 266B: 에틸 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-플루오로바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트*

[1428] 0℃에서 CH_2Cl_2(10㎖) 중 실시예 266A의 생성물(185.0㎎, 0.46 ㎜ol)의 용액에 (다이에틸아미노)설퍼 트라이플루오라이드(DAST, 0.12㎖, 0.93 ㎜ol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 이 반응물을 주위 온도로 가온시키고, 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응 중지시키고, CH_2Cl_2(2 X 10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(6:4)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 이용하는 12g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, 표제의 화합물(0.124g, 0.31 ㎜ol, 67% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 402.2 $(M+H)^+$.

[1429] *실시예 266C: 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-플루오로바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산*

[1430] 메탄올(1.5㎖) 및 테트라하이드로퓨란(1.5㎖) 중 실시예 266B(0.12g, 0.30 ㎜ol)의 용액에 물(0.5㎖) 중 수산화리튬(0.021g, 0.90 ㎜ol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 남은 용액을 물(1㎖)로 희석시키고, 백색 현탁액이 사라질 때까지 2.5N HCl로 처리하였다. 현탁액을 여과시키고, 수집한 고체를 물로 세척하고, 진공 오븐-건조시켜 표제의 화합물(88.9㎎, 0.24 ㎜ol, 80% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 374.1 $(M+H)^+$.

[1431] *실시예 266D: N-(4-아미노-3-플루오로바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드, 트라이플루오로아세트산*

[1432] 톨루엔(2㎖) 중 실시예 266C의 생성물(85.0㎎, 0.227 ㎜ol)의 현탁액에 트라이에틸아민(0.063㎖, 0.46 ㎜ol) 및 다이페닐포스포릴 아자이드(0.074㎖, 0.34 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 3N HCl(2㎖)로 처리하고 나서 16시간 동안 교반하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(17.4㎎, 0.050 ㎜ol, 17% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 345.1 $(M+H)^+$.

[1433] *실시예 266E: N,N'-(2-플루오로바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1434] 실시예 266D를 실시예 112A 대신에 치환하고 그리고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.30 (dd, J = 54.2, 8.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.46 - 1.61 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 531.0 (M+H)$^+$.

[1435] **실시예 267: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-플루오로-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 366)**

[1436] 실시예 266D를 실시예 112A 대신에 그리고 실시예 301B를 2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산 대신에 치환하여 실시예 242에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.45 - 1.69 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 (M+H)$^+$.

[1437] **실시예 268: (2*E*,2'*E*)-*N*,*N*'-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스[3-(3,4-다이클로로페닐)프로프-2-엔아마이드](화합물 367)**

[1438] 테트라하이드로퓨란(3㎖) 중 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이아민 이염산염(30.0㎎, 0.175 ㎜ol), (*E*)-3-(3,4-다이클로로페닐)아크릴산(91㎎, 0.42 ㎜ol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 160㎎, 0.42 ㎜ol) 및 트라이에틸아민(0.15㎖, 1.05 ㎜ol)의 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 현탁액을 여과시키고, 수집한 고체를 에틸 아세테이트 및 물로 세척하고, 진공 오븐-건조시켜 표제의 화합물(60.2㎎, 0.12 ㎜ol, 69% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 8.76 (s, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 496.9 (M+H)$^+$.

[1439] **실시예 269: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 368)**

[1440] 다이클로로메탄(0.33㎖) 및 물(0.17㎖) 중 실시예 9B의 생성물(40㎎, 0.100 ㎜ol)의 용액에 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드(0.017㎖, 0.110 ㎜ol) 및 수산화나트륨(12.0㎎, 0.301 ㎜ol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 이 반응 혼합물에 첨가하여, 백색 고체를 형성시켰다. 고체를 여과를 통해서 단리시키고, 물로 세척하고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지$^{(상표명)}$ C18 5 ㎛ OBD$^{(상표명)}$ 칼럼, 30 X 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]로 정제시켜 표제의 화합물(30㎎, 0.066 ㎜ol, 66% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 455 (M+H)$^+$.

[1441] **실시예 270: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 369)**

[1442] 아세토나이트릴(0.772㎖) 중 실시예 28A(50㎎, 0.138 ㎜ol)의 용액에 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올(25.3㎎, 0.152 ㎜ol) 및 탄산칼륨(57.4㎎, 0.415 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 추가의 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올(25.3㎎, 0.152 ㎜ol)을 첨가하고, 이 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC[워터스 엑스브리지$^{(상표명)}$ C18 5 ㎛ OBD$^{(상표명)}$ 칼럼, 30 X 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1%

트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(55mg, 0.112 mmol, 81% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 491 (M+H)$^+$.

[1443] **실시예 271: (2*E*,2'*E*)-*N*,*N*'-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스{3-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아마이드} (화합물 370)**

[1444] (*E*)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아크릴산을 (*E*)-3-(3,4-다이클로로페닐)아크릴산 대신에 치환하여 실시예 268에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (s, 2H), 7.77 (s, 8H), 7.48 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.1 (M+H)$^+$.

[1445] **실시예 272: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1-사이클로프로필-1*H*-피라졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 371)**

[1446] 1-사이클로프로필-1*H*-피라졸-5-올을 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 대신에 치환하여 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (tt, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 0.95 - 0.83 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 449 (M+H)$^+$.

[1447] **실시예 273: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*R*)-3-플루오로-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 372)**

[1448] 실시예 267은 CO_2 중 0.1% 다이에틸아민으로 완충된 30% CH_3OH(유량 70 g/분, 배압 101 bar)로 용리시키는 카이럴팩(등록상표) AD-H 칼럼(21 X 250㎜, 주위 온도)을 사용하는 카이럴 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(칼럼으로부터 용리되는 첫 번째 거울상이성질체)을 제공하였다. 절대 입체화학 배정은 임의였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.45 - 1.58 (m, 10H). MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 (M+H)$^+$.

[1449] **실시예 274: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-플루오로-4-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 373)**

[1450] 실시예 267은 CO_2 중 0.1% 다이에틸아민으로 완충된 30% CH_3OH(유량 70 g/분, 배압 101 bar)로 용리시키는 카이럴팩(등록상표) AD-H 칼럼(21 X 250㎜, 주위 온도)을 사용하는 카이럴 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(칼럼으로부터 용리되는 두 번째 거울상이성질체)을 제공하였다. 절대 입체화학 배정은 임의였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 54.2, 8.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.46 - 1.54 (m, 10H). MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 (M+H)$^+$.

[1451] **실시예 275: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1,3,5-트라이메틸-1*H*-피라졸-4-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 374)**

[1452] 1,3,5-트라이메틸-1*H*-피라졸-4-올을 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 대신에 치환하여 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s,

3H); MS (ESI^+) *m/z* 451 $(M+H)^+$.

[1453] **실시예 276: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-*N*-메틸아세트아마이드(화합물 375)**

[1454] *실시예 276A: N-[(3S)-4-아미노-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 트라이플루오로아세테이트*

[1455] 표제의 화합물은 실시예 198I의 카이럴 분취 SFC에 의해 칼럼으로부터 용리된 두 번째 피크로서 단리되고 나서, 역상 HPLC 정제되어 생성물을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. 분취 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)는 카이럴팩(등록상표) IC, 300 X5 0㎜ 내경, 10㎛ 칼럼을 이용해서 Thar 200 분취 SFC(SFC-5) 시스템 상에서 수행되었다. 칼럼은 38℃였고, 배압 조절기는 100 bar를 유지하도록 설정되었다. 이동상 A는 CO_2이고 그리고 B는 아이소프로판올(0.1% 수산화암모늄)이다. 크로마토그래피는 200 ㎖/분의 유량에서 45%의 이동상 B에서 등용매 방식으로 수행되었다. 분획 수집은 220㎚에서 설정된 UV 모니터 파장으로 시간 촉발되었다. 분취 HPLC는 페노메넥스(등록상표) 루나(등록상표) C18(2) 10㎛ 100Å AXIA(상표명) 칼럼(250㎜ X 80㎜) 칼럼을 사용해서 길슨(Gilson) 281 반-분취 HPLC 시스템 상에서 수행되었다. 아세토나이트릴(A) 및 수중 0.075% 트라이플루오로아세트산(B)의 구배가 80 ㎖/분의 유량에서 사용되었다. 선형 구배는 약 30분에 걸쳐서 약 30%의 A에서부터 약 100%의 A까지 사용되었다. 검출 방법은 220nM 및 254nM의 파장에서의 UV였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J*=9.21 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, *J*=8.33 Hz, 1H), 2.55 (br t, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.35 - 1.84 (m, 8H), 1.83 - 1.58 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 343.0 $(M+H)^+$.

[1456] *실시예 276B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-3-하이드록시-4-(메틸아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[1457] 물(1.0㎖) 중 실시예 276A(0.2g, 0.438 ㎜ol), 폼알데하이드(0.049㎖, 0.657 ㎜ol) 및 아세트산(0.100㎖, 1.751 ㎜ol)의 혼합물을 아연(0.057g, 0.876 ㎜ol)으로 처리하고, 이 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 메탄올/다이메틸 설폭사이드의 1:1 혼합물에 용해시키고, 여과시켰다. 여과액을 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 10㎛ 칼럼(25 X 80㎜) 상에서 80 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 5-70% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 136㎎의 표제의 화합물을 백색 유리질 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.89 (ddd, J = 8.7, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.74 - 1.44 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 357.2 $(M+H)^+$.

[1458] *실시예 276C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-N-메틸아세트아마이드*

[1459] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1.5㎖) 중 실시예 276B(65㎎, 0.138 ㎜ol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(35.3㎎, 0.173 ㎜ol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.121㎖, 0.690 ㎜ol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(79㎎, 0.207 ㎜ol)로 처리하고, 이 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 20 내지 100% 아세토나이트릴)에 의해 3회 정제시켜, 15㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.77 - 8.68 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 5H), 1.98 - 1.82 (m, 6H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 543.2 $(M+H)^+$.

[1460] **실시예 277: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[5-(트**

라이플루오로메톡시)피리딘-2-일]프로프-2-엔아마이드(화합물 376)

[1461] *실시예 277A: (E)-에틸 3-(5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-일)아크릴레이트*

[1462] 다이메톡시에탄(5㎖) 및 물(0.1㎖)을 마이크로파 관에서 (*E*)-에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아크릴레이트(프론티어사(Frontier), 0.684g, 3.02 mmol), 탄산칼륨(0.87g, 6.30 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(0.21g, 0.25 mmol) 및 2-브로모-5-(트라이플루오로메톡시)피리딘(아크 팜사, 0.61g, 2.52 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 관을 밀봉하고 매번 질소 백 플러시(back flush)로 3회 탈기시켰다. 이어서 관을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터+ 마이크로파 반응기에서 110℃에서 30분 동안 가열하였다. 밀봉을 개방하고, 층들을 분리시켰다. 유기층을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC[YMC TriArt(상표명) C18 하이브리드 20 ㎛ 칼럼, 25 X 150㎜, 유량 80 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.37g, 1.42 mmol, 56% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 262 $(M+H)^+$

[1463] *실시예 277B: (E)-3-(5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-일)아크릴산*

[1464] 실시예 277A의 생성물을 실시예 105A의 생성물 대신에 치환하여 실시예 105B에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 234 $(M+H)^+$.

[1465] *실시예 277C: (2E)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-일]프로프-2-엔아마이드*

[1466] 실시예 277B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 27D의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (DCI) *m/z* 517 $(M+NH_4)^+$.

[1467] **실시예 278: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-*N*-메틸-2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아마이드(화합물 377)**

[1468] 표제의 화합물은 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 276에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 560.2 $(M+H)^+$.

[1469] **실시예 279: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[2-(다이플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 378)**

[1470] 아세톤(2.5㎖) 중 실시예 28A(65.0mg, 0.180 mmol), 2-(다이플루오로메틸)피리딘-4-올(39.2mg, 0.27 mmol), 탄산칼륨(49.7mg, 0.36 mmol) 및 요오드화칼륨(2.09mg, 0.013 mmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 140℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(68.4mg, 0.145 mmol, 81% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 2.3H), 6.94 - 6.70 (m, 1.8H), 4.64 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 470.2 $(M+H)^+$.

[1471] **실시예 280: 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-{3-[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트**

아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 379)

[1472] *실시예 280A: [(2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트산*

[1473] 실시예 159A의 생성물을 5-하이드록시-3-메틸벤조[*d*]아이소옥사졸 대신에 치환하여 실시예 11A 및 실시예 11B에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 233 $(M+H)^+$.

[1474] *실시예 280B: tert-부틸 (3-{2-[(2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트*

[1475] 실시예 280A의 생성물을 실시예 11B의 생성물 대신에, 그리고 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트를 실시예 9B의 생성물 대신에 치환하여 실시예 11C에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 435 $[M+Na]^+$.

[1476] *실시예 280C: N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-[(2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아마이드*

[1477] 실시예 280B의 생성물을 실시예 9C의 생성물 대신에 치환하여 실시예 9D에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 313 $(M+H)^+$.

[1478] *실시예 280D: 2-[(2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-N-{3-[2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[1479] 2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트산(콤비-블록스사)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 280C의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 483 $(M+H)^+$.

[1480] **실시예 281: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아마이드(화합물 380)**

[1481] 실시예 280A의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 88C의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 530 $(M+NH_4)^+$.

[1482] **실시예 282: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 381)**

[1483] *실시예 282A: tert-부틸 2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)옥시)아세테이트*

[1484] 아세토나이트릴(10㎖) 중 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(0.90㎖, 6.12 mmol)의 용액에 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올(400mg, 4.08 mmol) 및 탄산칼륨(1.69g, 12.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 6N HCl(3㎖) 및 물(20㎖)로 반응 중지시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(3 X 40㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(450mg, 2.12 mmol, 52% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 213 $(M+H)^+$.

[1485] *실시예 282B: 2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)옥시)아세트산*

[1486] 다이클로로메탄(10㎖) 중 실시예 282A의 생성물(400mg, 1.89 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1.45㎖,

18.9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이어서 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(200mg, 1.28 mmol, 68% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 157 $(M+H)^+$.

[1487] *실시예 282C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)옥시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드*

[1488] *N,N*-다이메틸폼아마이드(0.80㎖) 중 실시예 9B의 생성물(40mg, 0.100 mmol)의 용액에 주위 온도에서 실시예 282B의 생성물(17.2mg, 0.110 mmol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 42.0mg, 0.110 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.053㎖, 0.301 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 주위 온도에서 교반하고, 이어서 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 X 100mm, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]로 정제시켜 표제의 화합물(32mg, 0.076 mmol, 75% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.21 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 423 $(M+H)^+$.

[1489] **실시예 283: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 382)**

[1490] *실시예 283A: {[5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트산*

[1491] 표제의 화합물은 5-(다이플루오로메틸)피라진-2-올을 실시예 206A 대신에 치환하여 실시예 206B에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.01 (*J* = 52.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 205.1 $(M+H)^+$.

[1492] *실시예 283B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-4-(2-{[5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[1493] 표제의 화합물은 실시예 276A를 실시예 198I 대신에 치환하고 그리고 실시예 283A를 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 202에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 6.98 - 6.72 (m, 3H), 4.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.62 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[1494] **실시예 284: 2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 383)**

[1495] 실시예 280C(75mg, 0.215 mmol), 실시예 283A(43.9mg, 0.215 mmol), *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.188㎖, 1.075 mmol), *N,N*-다이메틸폼아마이드(1.5㎖), 및 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(123mg, 0.323 mmol)의 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2mm) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 85% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 85mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 499.0 $(M+H)^+$.

[1496] **실시예 285: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 384)**

[1497] 표제의 화합물은 실시예 9B를 실시예 280C 대신에 치환하여 실시예 284에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 471.0 (M+H)$^+$.

[1498] **실시예 286: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1,3-다이메틸-1*H*-피라졸-5-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 385)**

[1499] 1,3-다이메틸-1*H*-피라졸-5-올을 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올 대신에 치환하여 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437 (M+H)$^+$.

[1500] **실시예 287: *N*-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-카복스아마이드(화합물 386)**

[1501] *실시예 287A: tert-부틸 [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]카바메이트*

[1502] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)글리신을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 27D의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI$^-$) *m/z* 440 (M-H)$^-$.

[1503] *실시예 287B: 2-아미노-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드*

[1504] 실시예 287A의 생성물을 실시예 83A의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83B에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 342 (M+H)$^+$.

[1505] *실시예 287C: N-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-*카복스아마이드

[1506] 5-(트라이플루오로메톡시)피콜린산(아크 팜사)을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 287B의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 531 (M+H)$^+$.

[1507] **실시예 288: *N,N'*-(2-사이아노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 387)**

[1508] *N,N*-다이메틸폼아마이드(3.0㎖) 중실시예 245 (0.43g, 0.708 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 사이아나이드 (0.248g, 0.920 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 213㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.58 (tdd, J = 8.9, 4.1, 2.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.92 (ddp, J = 8.3, 4.6, 1.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 5H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J =

12.0 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 554.9 $(M+NH_4)^+$.

[1509] **실시예 289: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(다이플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 388)**

[1510] 2-(4-(다이플루오로메틸)페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 27E에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물(35mg, 0.075 mmol, 83% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 60 Hz, 1H), 6.85 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 469 $(M+H)^+$.

[1511] **실시예 290: *N,N'*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스{2-[4-(다이플루오로메틸)페녹시]아세트아마이드}(화합물 389)**

[1512] *실시예 290A: 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이아민 비스(2,2,2-트라이플루오로아세테이트)*

[1513] 다이클로로메탄(0.3mℓ) 중 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(0.026g, 0.13 mmol)와 2,2,2-트라이플루오로아세트산(0.222g, 1.95 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(42mg, 99% 수율)을 제공하였으며, 이것은 정제 또는 특성 규명 없이 사용되었다.

[1514] *실시예 290B: 메틸 2-(4-(다이플루오로메틸)페녹시)아세테이트*

[1515] 아세톤(1.5mℓ) 중 4-(다이플루오로메틸)페놀 (221mg, 1.53 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트(351mg, 2.30 mmol) 및 탄산칼륨(486mg, 3.52 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(5mℓ)를 첨가하고, 이 용액을 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 5 내지 40% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리시키는 실리카겔 40g 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(97mg, 29% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

[1516] *실시예 290C: 2-(4-(다이플루오로메틸)페녹시)아세트산*

[1517] 메탄올(3mℓ) 중 실시예 290B의 생성물(90mg, 0.416 mmol)에 4N 수성 수산화나트륨 용액(1.77mℓ, 7.08 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 1N 수성 HCl 용액으로 pH 대략 6으로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(2 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(70mg, 83% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H).

[1518] *실시예 290D: N,N'-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스{2-[4-(다이플루오로메틸)페녹시]아세트아마이드}*

[1519] *N,N*-다이메틸폼아마이드(1mℓ) 중 실시예 290C의 생성물(40.4mg, 0.20 mmol) 및 *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 84mg, 0.220 mmol)를 주위 온도에서 5분 동안 교반하고, 이어서 *N,N*-다이메틸폼아마이드(0.5mℓ) 중 실시예 290A의 생성물(32.6mg, 0.1 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(103mg, 0.80 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 50 X 100mm, 유량 90 mℓ/분, 완충액(0.1% 수성 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(35mg, 75% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 4H), 6.96 (t, J = 56 Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 465 $(M-H)^-$.

[1520] **실시예 291: 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산(화합물 390)**

[1521] 실시예 288(40mg, 0.074 mmol), 진한 염산(1.0mℓ, 32.9 mmol) 및 아세트산(1.0mℓ, 17.47 mmol)의 혼합물을 마이크

로파 바이알에서 110℃에서 0.5시간 동안 가열하였다. 이 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 4.5mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (dt, J = 11.9, 8.9 Hz, 2H), 6.98 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dt, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.53 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$.

[1522] **실시예 292: *N,N'*-(바이사이클로[2.1.1]헥산-1,4-다이일)비스{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아마이드}(화합물 391)**

[1523] 실시예 280A의 생성물(2당량)을 실시예 83B의 생성물 대신에, 그리고 *tert*-부틸 4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥스-1-일카바메이트(엔아민사)를 실시예 9A의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83C에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 558 $(M+NH_4)^+$.

[1524] **실시예 293: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(트라이플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 392)**

[1525] 3-(트라이플루오로메톡시)페놀을 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올 대신에 치환하여 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.1, 2.2 Hz, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 520 $(M+NH_4)^+$.

[1526] **실시예 294: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(트라이플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 393)**

[1527] 4-(트라이플루오로메톡시)페놀을 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올 대신에 치환하여 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 520 $(M+NH_4)^+$.

[1528] **실시예 295: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(5,6-다이메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 394)**

[1529] *실시예 295A: 2-클로로-N-{(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드*

[1530] 테트라하이드로퓨란(10㎖) 중 실시예 276A(0.50g, 1.1 mmol), 2-클로로아세트산(0.114g, 1.20 mmol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 0.50g, 1.31 mmol) 및 트라이에틸아민(0.46㎖, 3.28 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헵탄(8:2 내지 9:1)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라$^{(상표명)}$ 원 플래시 시스템을 이용하는 80g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, 표제의 화합물(0.261g, 0.62 mmol, 57% 수율)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 419.1 $(M+H)^+$.

[1531] *실시예 295B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-4-{2-[(5,6-다이메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[1532] 아세톤(2.5㎖) 중 실시예 295A(55.0mg, 0.13 mmol), 5,6-다이메틸피리딘-3-올(24.2mg, 0.197 mmol), 탄산칼륨

(36.3mg, 0.26 mmol), 및 요오드화칼륨(1.524mg, 9.18 μmol)의 혼합물을 바이오타지(등록상표) 이니시에이터 마이크로파 반응기에서 140℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 트라이플루오로아세트산염(24.4mg, 0.048 mmol, 30% 수율)으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 506.2 $(M+H)^+$.

[1533] **실시예 296: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,6-다이메틸피리딘-4-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 395)**

[1534] 2,6-다이메틸피리딘-4-올을 5,6-다이메틸피리딘-3-올 대신에 치환하여 실시예 295B에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.67 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 506.2 $(M+H)^+$.

[1535] **실시예 297: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(다이플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 396)**

[1536] 3-(다이플루오로메톡시)페놀을 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올 대신에 치환하여 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 - 8.65 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 502 $(M+NH_4)^+$.

[1537] **실시예 298: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(다이플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 397)**

[1538] 4-(다이플루오로메톡시)페놀을 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올 대신에 치환하여 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 - 6.86 (m, 6H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 502 $(M+NH_4)^+$.

[1539] **실시예 299: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-페녹시아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 398)**

[1540] DMF(0.8㎖) 중 27D의 용액에 2-페녹시아세트산(17.6mg, 0.116 mmol), *N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(HATU, 44.1mg, 0.116 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.055㎖, 0.316 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 이어서 물을 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과를 통해서 단리시켜 표제의 화합물(18mg, 0.043 mmol, 41% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 436 $(M+NH_4)^+$.

[1541] **실시예 300: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 399)**

[1542] 6-(다이플루오로메틸)피리딘-3-올을 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올 대신에 치환하여 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H),

8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.20, -114.12; MS (ESI^+) *m/z* 436 $(M+NH_4)^+$.

[1543] **실시예 301: *N,N'*-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아마이드)(화합물 400)**

[1544] *실시예 301A: tert-부틸 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세테이트*

[1545] *N,N*-다이메틸폼아마이드(100㎖) 중 6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(콤비-블록스사, 10g, 60.1 mmol), 탄산칼륨(16.6g, 120 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트(9.25㎖, 63.1 mmol)의 혼합물을 65℃까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(40㎖)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(40㎖) 및 물(20㎖)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(3 X 15㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 15-25% 에틸 아세테이트/헵탄)을 통해서 정제시켜 표제의 화합물(16.2g, 58.4 mmol, 97% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 278 $(M+H)^+$.

[1546] *실시예 301B: 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산*

[1547] 주위 온도에서 다이클로로메탄(100㎖) 중 실시예 301A의 생성물(16.2g, 58.4 mmol)의 용액을 트라이플루오로아세트산(45.0㎖, 584 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시키고, 톨루엔과 공비혼합하여 고체를 제공하였으며, 이것을 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 재석출시켜 표제의 화합물(12.3g, 55.4 mmol, 95% 수율)을 제공하였다. MS (DCI) *m/z* 239 $(M+NH_4)^+$.

[1548] *실시예 301C: tert-부틸 [3-(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]카바메이트*

[1549] 실시예 301B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 *tert*-부틸 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(파마블록사)를 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 402 $(M+H)^+$.

[1550] *실시예 301D: N,N'-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아마이드)*

[1551] 실시예 301B의 생성물을 실시예 83B의 생성물 대신에, 그리고 실시예 301C의 생성물을 실시예 9A의 생성물 대신에 치환하여 실시예 83C에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 2H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 2H), 4.66 (s, 4H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 505 $(M+H)^+$.

[1552] **실시예 302: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 401)**

[1553] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.9, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 436 $(M+H)^+$.

[1554] **실시예 303: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 402)**

[1555] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (ddd, J = 5.0, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49

(t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 7.1, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$.

[1556] **실시예 304: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아마이드(화합물 403)**

[1557] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 434 $(M+H)^+$.

[1558] **실시예 305: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아마이드(화합물 404)**

[1559] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.1, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 434 $(M+H)^+$.

[1560] **실시예 306: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 405)**

[1561] 표제의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 436 $(M+H)^+$.

[1562] **실시예 307: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2,4,6-트라이플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 406)**

[1563] 2,4,6-트라이플루오로페놀을 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 대신에 치환하여 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 9.0, 0.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 473 $(M+H)^+$.

[1564] **실시예 308: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 407)**

[1565] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)페놀을 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 대신에 치환하여 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 458 $(M-OH)^+$.

[1566] **실시예 309: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 408)**

[1567] 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을

이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 477 $(M+NH_4)^+$.

[1568] **실시예 310: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2,4-다이플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 409)**

[1569] 2-(2,4-다이플루오로페녹시)아세트산을 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 11.7, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (dddd, J = 9.2, 8.2, 3.0, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495 $(M+NH_4)^+$.

[1570] **실시예 311: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 410)**

[1571] 2-(3-플루오로페녹시)아세트산을 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 478 $(M+CH_3CN)^+$.

[1572] **실시예 312: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 411)**

[1573] 2-(2-플루오로페녹시)아세트산을 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 11.8, 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dddd, J = 8.2, 7.4, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (dddd, J = 8.1, 7.4, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 478 $(M+CH_3CN)^+$.

[1574] **실시예 313: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 412)**

[1575] 2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)아세트산을 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 484 $(M+H)^+$.

[1576] **실시예 314: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 413)**

[1577] 4-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페놀을 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 대신에 치환하여 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.62 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 530 $(M+H)^+$.

[1578] **실시예 315: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2,4,5-트라이플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 414)**

[1579] 2,4,5-트라이플루오로페놀을 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 대신에 치환하여 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57 (td, J = 10.9, 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 12.2, 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472 (M+H)$^+$.

[1580] **실시예 316: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 415)**

[1581] 3-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페놀을 1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 대신에 치환하여 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 520 (M+H)$^+$.

[1582] **실시예 317: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4,5-트라이플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 416)**

[1583] 2-(3,4,5-트라이플루오로페녹시)아세트산을 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472 (M+H)$^+$.

[1584] **실시예 318: (2*S*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산(화합물 417)**

[1585] *실시예 318A: N-[(3R)-4-아미노-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 트라이플루오로아세테이트*

[1586] 표제의 화합물은, 실시예 276에 기재된 방법론을 이용해서 칼럼으로부터 용리된 첫 번째 피크로서 실시예 198I의 카이럴 분취 SFC에 의해 단리시키고 나서 역상 HPLC에 의해 단리시켜, 트라이플루오로아세트산염으로서의 생성물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, *J*=8.33 Hz, 1H), 2.55 (br t, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.32 - 1.86 (m, 8H), 1.82 - 1.58 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.0 (M+H)$^+$.

[1587] *실시예 318B: N,N'-[(2R)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1588] 표제의 화합물은 실시예 318A를 실시예 198H 대신에 치환하여 실시예 198J에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 6.82 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 4.04 (dt, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1589] *실시예 318C: (2R)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 메탄설포네이트*

[1590] 표제의 화합물은 실시예 318B를 실시예 198K 대신에 치환하여 실시예 245에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.82 (ddt, *J* = 9.0, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 5.37 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz,

1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.19 (dt, *J* = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.69 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 343.0 $(M+H)^+$.

[1591] *실시예 318D: N,N'-[(2S)-2-사이아노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1592] 표제의 화합물은 실시예 318C를 실시예 245 대신에 치환하여 실시예 288에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 6.83 (dddd, *J* = 9.0, 6.3, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 4H), 2.26 - 1.81 (m, 5H), 1.84 - 1.61 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 554.9 $(M+NH_4)^+$.

[1593] *실시예 318E: (S)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산*

[1594] 표제의 화합물은 실시예 318D를 실시예 288 대신에 치환하여 실시예 291에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.10 (ddd, J = 19.1, 11.2, 2.8 Hz, 2H), 6.90 (td, J = 10.8, 10.0, 2.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.19 - 1.85 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$.

[1595] **실시예 319: (2*R*)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-하이드록시프로판아마이드(화합물 418)**

[1596] *실시예 319A: (S)-메틸 3-(벤질옥시)-2-하이드록시프로파노에이트*

[1597] 메탄올(42.3㎖) 중 (*S*)-3-(벤질옥시)-2-하이드록시프로판산 (1.66g, 8.46 mmol)의 용액에 진한 황산(2.5㎖, 46.5 mmol) 및 트라이메틸오쏘폼에이트(4.2㎖, 38.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 하에 교반하고, 이어서 주위 온도로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 소량의 물에 현탁시키고 하프-포화 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트(3 X 50㎖)로 추출시키고, 합한 유기 추출물을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헵탄 중 0 내지 30% 이어서 30% 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(1.2g, 5.71 mmol, 68% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 7.19 (m, 6H), 5.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 3H), 4.23 (dt, J = 6.3, 4.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.58 (d, J = 4.7 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 228 $(M+NH_4)^+$.

[1598] *실시예 319B: (R)-메틸 3-(벤질옥시)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로파노에이트*

[1599] 0℃에서 테트라하이드로퓨란(7㎖) 중 트라이페닐포스핀(1.5g, 5.71 mmol)의 용액에, 다이-*tert*-부틸 (*E*)-다이아젠-1,2-다이카복실레이트(2.15㎖, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(7㎖) 중 4-클로로-3-플루오로페놀(0.84g, 5.71 mmol), 실시예 319A(1.2g, 5.71 mmol) 및 트라이에틸아민(1.43㎖, 10.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 5 내지 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켰다. 이 물질은 특성 규명 없이 운반되었다.

[1600] *실시예 319C: (R)-3-(벤질옥시)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로판산*

[1601] 테트라하이드로퓨란(4㎖) 중 실시예 319B(500㎎, 1.48 mmol)의 용액에 수산화리튬(141㎎, 5.90 mmol) 및 물(1.0㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 물(10㎖) 및 에틸 아세테이트(10㎖)로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성 층을 이어서 2N HCl(수성)로 pH=3으로 산성화시키고, 이어서 CH_2Cl_2 (3 X 20㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 X 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에

의해 정제시켜 표제의 화합물(45mg, 0.139 mmol, 9% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 5H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 2H).

[1602] *실시예 319D: (2R)-3-(벤질옥시)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}프로판아마이드*

[1603] 실시예 319C을 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 591 (M+H)$^+$.

[1604] *실시예 319E: (2R)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-하이드록시프로판아마이드*

[1605] 10mℓ 압력관에 메탄올(1mℓ) 중 실시예 319D의 생성물(45mg, 0.076 mmol), 5% Pd/C(습식 JM#9)(25mg, 0.104 mmol) 및 다이옥산 중 4M HCl(0.038mℓ, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 psi의 수소 하에 외부 가열 없이 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC[워터스 엑스브리지$^{(상표명)}$ C18 5 ㎛ OBD$^{(상표명)}$ 칼럼, 30 X 100mm, 유량 40 mℓ/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(25mg, 0.050 mmol, 66% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 11.4, 10.5, 2.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 518 (M+NH_4)$^+$.

[1606] **실시예 320: *N,N'*-[(2*S*)-2-(2*H*-테트라졸-5-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 419)**

[1607] 실시예 318(100mg, 0.186 mmol), 아자이드화나트륨(121mg, 1.857 mmol) 및 염화암모늄(99mg, 1.857 mmol)의 혼합물을 마이크로파 바이알에서 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 물과 다이클로로메탄 간에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2mm) 상에서 25 mℓ/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 30 내지 100% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 45mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.10 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.00 (dddd, J = 22.3, 16.5, 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 4.58 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.68 (m, 7H), 1.42 - 1.23 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 581.1 (M+H)$^+$.

[1608] **실시예 321: *N,N'*-[(2*S*)-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 420)**

[1609] 다이클로로메탄(5mℓ) 중 실시예 318 (80mg, 0.144 mmol), *N*-하이드록시아세트이미드아마이드(13.29mg, 0.179 mmol) 및 *N*-에틸-*N'*-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(41.3mg, 0.215 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 테트라하이드로퓨란(5mℓ)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1.435mℓ, 1.435 mmol, 테트라하이드로퓨란 중 1M)로 처리하고, 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물과 다이클로로메탄 간에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250 X 21.2mm) 상에서 25 mℓ/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 30 내지 100% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 45mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.74 (m, 2H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 2.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 595.0 (M+H)$^+$.

[1610] **실시예 322: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로**

[1.1.1]펜탄-1-일}-3-메톡시프로판아마이드(화합물 421)

[1611] *실시예 322A: 메틸 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3-메톡시프로파노에이트*

[1612] 아세토나이트릴(5㎖) 중 메틸 2-브로모-3-메톡시프로파노에이트(0.33㎖, 2.46 mmol)의 용액에 4-클로로-3-플루오로페놀(300mg, 2.047 mmol) 및 탄산칼륨(849mg, 6.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조질의 물질은 특성 규명 없이 운반되었다.

[1613] *실시예 322B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3-메톡시프로판산*

[1614] 테트라하이드로퓨란(4㎖) 중 실시예 322A의 생성물(300mg, 1.14 mmol)의 용액에 수산화리튬(109mg, 4.57 mmol) 및 물(1.0㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10㎖) 및 에틸 아세테이트(20㎖)로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하고, 이어서 2N HCl(수성)로 pH=3으로 산성화시켰다. 이 용액을 CH_2Cl_2(3 X 20㎖)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 여과시키고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. MS (ESI^+) *m/z* 266 $(M+NH_4)^+$.

[1615] *실시예 322C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-메톡시프로판아마이드*

[1616] 실시예 322B를 2-페녹시아세트산 대신에 치환하여 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (td, J = 8.9, 1.6 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 2.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 2.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69 (qd, J = 11.0, 4.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 551 $(M+H)^+$.

[1617] **실시예 323: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 422)**

[1618] 아세토나이트릴(0.5㎖) 중 실시예 50A의 생성물(40.0mg, 0.106 mmol), 4-(2-하이드록시프로판-2-일)페놀(32.2mg, 0.212 mmol), 탄산칼륨(43.9mg, 0.318 mmol), 및 요오드화칼륨(1.231mg, 7.41 μmol)의 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 수집한 고체를 아세토나이트릴(2㎖)로 두 번 세척하였다. 여과액과 세척액을 합하여 농축시키고, 잔사를 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 X 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% 수성 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(9mg, 0.018 mmol, 17.2% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

[1619] **실시예 324: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{2-하이드록시-4-[2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 423)**

[1620] 표제의 화합물은 2-(3-메틸아이소옥사졸-5-일)아세트산을 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 214에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.21 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.5, 10.6, 5.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 466.1 $(M+H)^+$.

[1621] **실시예 325: 1-[2-({(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카복실산(화합물 424)**

[1622] *실시예 325A: 메틸 1-(2-브로모에틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트*

[1623] 메틸 5-메틸-1*H*-피라졸-3-카복실레이트(140㎎, 1 ㎜ol), 1,2-다이브로모에탄(939㎎, 5.00 ㎜ol) 및 탄산칼륨(276 ㎎, 2.00 ㎜ol)의 혼합물을 아세토나이트릴(10㎖) 중에서 환류 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(50㎖)로 희석시키고, 물(2 X 20㎖)로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 생성물을 헵탄 중 20 내지 60% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 40g 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.080g, 0.32 ㎜ol, 32% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.64 (s, 1H), 4.87 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 248 $(M+H)^+$.

[1624] *실시예 325B: 메틸 1-[2-({(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트*

[1625] 다이메틸 설폭사이드(0.1㎖) 중 실시예 276A의 생성물(120㎎, 0.26 ㎜ol), 실시예 325A의 생성물(40㎎, 0.16 ㎜ol), 요오드화칼륨(26.9㎎, 0.16 ㎜ol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(73.2㎎, 0.57 ㎜ol)의 혼합물을 120℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(0.082g, 0.16 ㎜ol, 100% 수율)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 509 $(M+H)^+$.

[1626] *실시예 325C: 1-[2-({(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실산*

[1627] 메탄올(1㎖) 중 실시예 325B의 생성물에 3N NaOH 용액(0.27㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 X 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.035g, 0.057 ㎜ol, 36% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.69 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (m, 2H),1.65 - 1.90 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 495 $(M+H)^+$.

[1628] **실시예 326: (2*E*)-*N*-{4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일}-3-[5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-일]프로프-2-엔아마이드(화합물 425)**

[1629] 실시예 277B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 88C의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.6, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 514 $(M+NH)^+$.

[1630] **실시예 327: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-({[4-(트라이플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 426)**

[1631] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(1.5㎖) 중 실시예 27D(50.0㎎, 0.176 ㎜ol) 및 (4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드(45.4㎎, 0.176 ㎜ol)의 용액에 트라이에틸아민(0.061㎖, 0.439 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 물로 처리하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 석출물을 이어서 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(24.5㎎, 88%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 507.0 $(M+H)^+$.

[1632] **실시예 328: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-클로로페닐)메탄설포닐]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 427)**

[1633] (5-클로로피리딘-2-일)메탄설포닐 클로라이드를 (4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드 대신에 치환하여 실시예 327에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.16 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 473.0 $(M+H)^+$.

[1634] **실시예 329: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-({[3-(트라이플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 428)**

[1635] (3-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드를 (4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드 대신에 치환하여 실시예 327에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 507.1 $(M+H)^+$.

[1636] **실시예 330: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-({[4-(트라이플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 429)**

[1637] *실시예 330A: N-[(3S)-4-아미노-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드 염산염*

[1638] 에터(100㎖) 중 실시예 276A(4.5g, 9.85 mmol) 및 염화수소(1,4-다이옥산 중 4N, 10.0㎖, 40.0 mmol)를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2/CH_3OH/헥산과 배산시켜 표제의 화합물(3.2g, 86%)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 343.2 $(M+H)^+$.

[1639] *실시예 330B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-3-하이드록시-4-({[4-(트라이플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드*

[1640] *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(2㎖) 중 실시예 330A(60.0mg, 0.158 mmol) 및 (4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드(40.9mg, 0.158 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(0.055㎖, 0.396 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 그리고 45℃에서 3시간 동안 교반하였다. 더 많은 설포닐 클로라이드(40.9mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(20.0mg, 22%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 18.1, 9.2 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 581.9 $(M+NH_4)^+$.

[1641] **실시예 331: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-({[3-(트라이플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 430)**

[1642] (3-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드를 (4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드 대신에 치환하여 실시예 330B에 기재된 반응을 시행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 17.7, 8.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 4H), 4.00 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.63 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 581.9 $(M+NH_4)^+$.

[1643] **실시예 332: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-클로로페닐)카바모일]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 431)**

[1644] 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(35㎎, 0.23 ㎜ol)를 실시예 27D의 생성물(65㎎, 0.23 ㎜ol)의 피리딘(5.0㎖) 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, *N*,*N*-다이메틸폼아마이드(3㎖)에 장입시키고, 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[YMC TriArt(상표명) C18 하이브리드 20 ㎛ 칼럼, 25 X 150㎜, 유량 80 ㎖/분, 완충액(0.025M 수성 중탄산암모늄, 수산화암모늄으로 pH 10으로 조정됨) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(76㎎, 0.17 ㎜ol, 76% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 438 (M+H)$^+$.

[1645] **실시예 333: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-클로로-2-하이드록시페닐)카바모일]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 432)**

[1646] 다이메틸 설폭사이드(0.2㎖) 중 실시예 9B의 생성물(35㎎, 0.088 ㎜ol), 2,6-다이클로로벤조[*d*]옥사졸(17.33㎎, 0.092 ㎜ol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(56.7㎎, 0.439 ㎜ol)의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 유리 마이크로섬유 프릿을 통해서 여과시키고, 분취 HPLC[워터스 엑스브리지(상표명) C18 5 ㎛ OBD(상표명) 칼럼, 30 X 100㎜, 유량 40 ㎖/분, 완충액(0.1% 트라이플루오로아세트산) 중 아세토나이트릴의 5 내지 100% 구배]에 의해 정제시켜 표제의 화합물(11㎎, 0.024 ㎜ol, 28% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H),6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8, 3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 454 (M+H)$^+$.

[1647] **실시예 334: 4-메틸페닐 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}카바메이트(화합물 433)**

[1648] 테트라하이드로퓨란(1.0㎖) 중 실시예 198H의 생성물(30㎎, 0.088 ㎜ol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.038㎖, 0.220 ㎜ol)의 혼합물에 *p*-톨릴 카보노클로리데이트(0.019㎖, 0.13 ㎜ol)를 첨가하고, 맑은 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(1:1, 2㎖)의 혼합물에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(16.7㎎, 0.44 ㎜ol)으로 1시간 동안 주위 온도에서 처리하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC(25 ㎖/분의 유량에서 페노메넥스(등록상표) C18 5㎛(250㎜ X 21.2㎜) 칼럼 상에서의 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 20 내지 100% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(28 ㎎, 67% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.68 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$.

[1649] **실시예 335: 4-클로로페닐 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 434)**

[1650] 테트라하이드로퓨란(2㎖) 중 실시예 112A(65.0㎎, 0.202 ㎜ol) 및 트라이에틸아민(0.071㎖, 0.506 ㎜ol)의 현탁액에 4-클로로페닐 카보노클로리데이트(0.031㎖, 0.223 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(19.1㎎, 21%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 439.1 (M+H)$^+$.

[1651] **실시예 336: 4-메틸페닐 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카바메이트(화합물 435)**

[1652] *p*-톨릴 카보노클로리데이트를 4-클로로페닐 카보노클로리데이트 대신에 치환하여 실시예 335에 기재된 반응을

수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 419.1 (M+H)$^+$.

[1653] **실시예 337: 4-클로로페닐 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}카바메이트(화합물 436)**

[1654] 표제의 화합물은 4-클로로페닐 카보노클로리데이트를 *p*-톨릴 카보노클로리데이트 대신에 치환하여 실시예 334에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dt, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (dt, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 12.7, 9.5, 2.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497.0 (M+H)$^+$.

[1655] **실시예 338: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 437)**

[1656] *실시예 338A: N-(4-아미노-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드, 염산*

[1657] 메탄올(200mℓ)과 염화메틸렌(200mℓ)의 혼합물 중 실시예 214E(7g, 15.39 mmol) 및 $NaBH_4$(0.582g, 15.39 mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 용액을 농축시키고, 잔사를 분취 HPLC(200 mℓ/분의 유량에서 SNAP C18(20-35㎛, 800g) 상에서 0.05% HCl과 함께 수중 5 내지 100% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(5.0g, 83%)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 343.1 (M+H)$^+$.

[1658] *실시예 338B:* 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드

[1659] 표제의 화합물은 카이럴 분취 SFC(실시예 276A에서의 프로토콜 참조)에 의해 칼럼으로부터 용리된 첫 번째 피크로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.71 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=10.91, 2.76 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=8.82, 1.32 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (br d, J = 8.60 Hz, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.90 (td, J = 11.74, 4.30 Hz, 1H), 1.82 - 1.49 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.1 (M+H)$^+$.

[1660] *실시예 338C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드*

[1661] *N,N*-다이메틸폼아마이드(1.5mℓ) 중 실시예 338B(40mg, 0.117 mmol), 2-(4-클로로페녹시)아세트산(25.04mg, 0.134 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.071mℓ, 0.408 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(66.6mg, 0.175 mmol)로 처리하고, 이 반응물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 고진공 하에 제거하고, 잔사를 HPLC(50 mℓ/분의 유량에서 페노메넥스(등록상표) C18 10㎛(250㎜ X 50㎜) 칼럼 상에서의 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 20 내지 100% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 63mg의 표제의 칼럼을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.43 (d, J = 31.5 Hz, 4H), 4.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.78 (ddd, J = 13.3, 6.8, 2.5 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 511.1 (M+H)$^+$.

[1662] **실시예 339: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 438)**

[1663] 표제의 화합물은 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예

338C에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.04 (dt, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 542.9 $(M-H)^-$.

[1664] **실시예 340: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-2-메틸프로판아마이드(화합물 439)**

[1665] 표제의 화합물은 실시예 276A를 실시예 338B 대신에 그리고 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-2-메틸프로판산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 338C에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.87 6.70 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 3.79 (m, 1H), 2.50 2.37 (m, 1H), 2.34 2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 1.93 (m, 1H), 1.97 1.86 (m, 1H), 1.89 1.72 (m, 6H), 1.37 (d, J = 5.3 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 553.3 $(M+H)^+$.

[1666] **실시예 341: *N,N'*-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드](화합물 440)**

[1667] *실시예 341A: 바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이카복실산*

[1668] 메탄올(20㎖) 및 물(40㎖) 중 다이메틸 바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이카복실레이트(1.0g, 4.71 mmol) 및 수산화리튬 일수화물(0.593g, 14.13 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하 제거하고, 잔사를 1N HCl 용액으로 산성화시켰다. 백색 현탁액을 이어서 에틸 아세테이트(100㎖)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 0.85g의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.16 (s, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H).

[1669] *실시예 341B: 바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이아민 이염산염*

[1670] 톨루엔(10.0㎖) 중 실시예 341A(0.87g, 4.72 mmol), 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드(에틸 아세테이트 중 50% 용액 7.03㎖, 11.81 mmol) 및 트라이에틸아민(2.96㎖, 21.26 mmol)의 혼합물을 아지도트라이메틸실란(1.553㎖, 11.81 mmol)로 처리하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 반응 용기를 주위 온도로 냉각시키고, 3N HCl(23.62㎖, 70.9 mmol)을 주의해서 첨가하고 나서 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 용액을 농축시키고, 잔사를 아세토나이트릴과 배산시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켜 0.38g의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 6H), 1.99 1.70 (m, 10H).

[1671] *실시예 341C: N,N'-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드]*

[1672] *N,N*-다이메틸폼아마이드(1.5㎖) 중 바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이아민 이염산염(0.05g, 0.251 mmol), 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산(0.094g, 0.459 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(0.321㎖, 1.838 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.210g, 0.551 mmol)로 처리하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 HPLC(50 ㎖/분의 유량에서 페노메넥스 C18 10㎛(250㎜ X 50㎜) 칼럼 상에서 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 20 내지 100% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 80㎎의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.85 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.85 1.68 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 515.9 $(M+NH_4)^+$.

[1673] **실시예 342: 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복스아마이드**

(화합물 441)

[1674] 자력 교반바가 장비된 20㎖ 바이알에 염화수소(12N, 4㎖, 132 mmol), 아세트산(4㎖, 69.9 mmol) 및 실시예 288의 생성물(0.5g, 0.929 mmol)을 주입하였다. 이 반응물을 50℃에서 6시간 동안 가열하고 나서 물에 부었다. 석출물을 여과에 의해 수집하였다. 석출물을 분취 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 ㎖/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(41.5mg, 8% 수율). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (ddd, J = 11.4, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 6.83 (dddd, J = 9.0, 8.0, 2.9, 1.2 Hz, 3H), 4.61 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.99 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 3H), 1.86 (q, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 557.2 $(M+H)^+$.

[1675] **실시예 343: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-메틸페녹시)아세트아마이드](화합물 442)**

[1676] *실시예 343A: 4-(벤질아미노)-2-옥소바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산, 염산*

[1677] 메탄올(200㎖) 및 물(200㎖) 중 198D(HCl염, 20.7g, 61.3 mmol) 및 25% 수성 수산화나트륨(49.0㎖, 306 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 1N HCl로 산성화시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜, 16.4g(86%)의 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.70 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.08 (tdq, J = 14.4, 10.8, 5.8, 5.0 Hz, 8H).

[1678] *실시예 343B: 1-아미노-4-(벤질아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-온, 염산*

[1679] 톨루엔(100㎖) 중 실시예 343A(10.01g, 32.3 mmol)의 현탁액에 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드(22㎖, 37.0 mmol), 트라이메틸실릴 아자이드(TMS-N_3)(5.0㎖, 37.7 mmol) 및 트라이에틸아민(11.5㎖, 83 mmol)의 50% 에틸 아세테이트 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 2시간 동안 85℃에서 가열하고, 이어서 3N 수성 염산(86㎖, 258 mmol)을 첨가하였다. 85℃에서 90분 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 농축액을 아세토나이트릴(150㎖)과 함께 교반하여 백색 고체를 석출시켰으며, 이것을 여과에 의해 수집하고, 아세토나이트릴(30㎖) 및 CH_2Cl_2(25㎖)로 세척하고, 진공-건조시켜 표제의 화합물을 HCl염으로서 제공하였다(6.244g, 60.9% 수율). MS (APCI$^+$) *m/z* 245.0 $(M+H)^+$.

[1680] *실시예 343C: tert-부틸 (S)-(4-(벤질아미노)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트*

[1681] 실시예 343B(2.50 g), $MgSO_4$(1M, 200㎕) 및 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트(NADPH, 50mg)를 50㎖의 인산칼륨 완충액(120 mM, pH = 7.0) 및 25㎖의 아이소프로판올에 혼합하였다. 이 용액에 25㎖의 동일한 인산칼륨 완충액에 용해된 코덱시스(Codexis) KRED P02C2 효소(200mg)를 첨가하였다. 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 흐린 수성 용액을 50중량%/중량 수성 수산화나트륨으로 pH > 11로 조절하였다. 이것에 100㎖의 에틸 아세테이트 중 2.58g(11.58 mmol, 1.5 eq)의 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트를 첨가하였다. 이상성(biphasic) 용액을 2시간 동안 교반하고, 반응이 진행됨에 따라서 모니터링하였다. 수성 층을 관례적으로 pH > 10을 유지하도록 체크하였다. 2시간째에, 추가의 0.42mg (0.25 eq) 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트를 첨가하고, 추가의 시간 동안 계속 반응시켰다. 2층을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(50㎖ X 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수(30㎖)로 세척하고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산에 석출시켜 표제의 화합물(1.30g, 48%)을 제공하였다. MS (APCI$^+$) *m/z* 347.4 $(M+H)^+$.

[1682] *실시예 343D: (S)-1,4-다이아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-올 이염산염*

[1683] 메탄올(13.17㎖) 및 다이옥산 중 4M HCl(2.3㎖, 9.20 mmol)을 50㎖ 압력 병 내 실시예 343C(1.10g, 3.17 mmol) 및 20% $Pd(OH)_2$/탄소(0.441g, 0.321 mmol, 수중 51%)에 첨가하였다. 이 혼합물을 60 psi의 수소 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응기를 냉각시키고, 총 19.3시간 동안 진탕시켰다. 반응기를 통기시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 농축액을 에탄올과 배산시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 오븐-건조시켜 표제의 화합물(0.628g, 86%)을 제공하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS

(DCI$^+$) *m/z* 157.0 (M+H)$^+$.

[1684] *실시예 343E: N,N'-[(2S)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-메틸페녹시)아세트아마이드](화합물 442)*

[1685] 테트라하이드로퓨란(3㎖) 중 실시예 343D(40.0㎎, 0.175 ㎜ol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU, 173㎎, 0.454 ㎜ol), 2-(*p*-톨릴옥시)아세트산(75㎎, 0.454 ㎜ol) 및 트라이에틸아민(0.122㎖, 0.873 ㎜ol)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 염수로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 농축액을 테트라하이드로퓨란(1㎖) 및 메탄올(0.6㎖)에 용해시키고, 1N NaOH(0.4㎖)로 처리하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 물 및 염수로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(37.2㎎, 47%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 5.15 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 2.33 - 2.09 (m, 8H), 1.96 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 453.2 (M+H)$^+$.

[1686] **실시예 344: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(3,4-다이메틸페녹시)아세트아마이드](화합물 443)**

[1687] 2-(3,4-다이메틸페녹시)아세트산을 2-(*p*-톨릴옥시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 343E에 기재된 반응을 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 6.63 (ddd, J = 10.7, 8.3, 2.8 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (dt, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.12 (m, 14H), 2.00 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 481.3 (M+H)$^+$.

[1688] **실시예 345: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-*N*-메틸아세트아마이드(화합물 444)**

[1689] *실시예 345A: (S)-tert-부틸 (4-(벤질(메틸)아미노)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트*

[1690] CH_2Cl_2(25㎖) 중 실시예 343C의 생성물(1.00g, 2.89 ㎜ol)의 혼합물에 아세트산(0.496㎖, 8.66 ㎜ol), 폼알데하이드(수중 37%, 0.901㎖, 11.55 ㎜ol), 및 매크로기공 사이아노보로하이드라이드 수지(2.32g, 5.77 ㎜ol, 바이오타지(등록상표)로부터의 고체 지지체 상의 시약, 2.49 ㎜ol/g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 장입시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2/CH_3OH(95:5)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 사용해서 40g 실리카 칼럼 상에서 정제시켜 표제의 화합물(0.599g, 58%)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 361.3 (M+H)$^+$.

[1691] *실시예 345B: (S)-1-아미노-4-(벤질(메틸)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-올, 2 염산*

[1692] CH_2Cl_2(8㎖) 중 실시예 345A(0.520g, 1.442 ㎜ol) 및 트라이플루오로아세트산(1.11㎖, 14.42 ㎜ol) 의 화합물을 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 CH_3OH(5㎖)에 용해시켰다. 얻어진 용액에 에터 중 2N HCl(4㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 농축액을 에터에 현탁시키고, 이 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에터로 세척하고, 진공 오븐-건조시켜 표제의 화합물(0.415g, 86%)을 제공하였다. MS (ESI$^+$) *m/z* 261.3 (M+H)$^+$.

[1693] *실시예 345C: N-{(2S)-4-[벤질(메틸)아미노]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드*

[1694] *N,N*-다이메틸폼아마이드(6㎖) 중 실시예 345B(0.409g, 1.227 ㎜ol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-

트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.980g, 2.58 mmol, HATU), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(0.527g, 2.58 mmol) 및 트라이에틸아민(0.684㎖, 4.91 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 농축액을 CH_3OH(2㎖) 및 테트라하이드로퓨란(2㎖)에 용해시키고 2.5M 수산화나트륨(1.96㎖, 4.91 mmol)으로 처리하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 염수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트(1:9)로 용리시키는 바이오타지(등록상표) 아이소렐라(상표명) 원 플래시 시스템을 사용하는 12g 실리카 칼럼 상에서 정제시켜 표제의 화합물(0.205g, 37%)을 제공하였다. MS (ESI^+) *m/z* 447.2 $(M+H)^+$.

[1695] *실시예 345D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-(메틸아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드, 염산*

[1696] 20㎖ 반스테드 하스텔로이 C 반응기(Barnstead Hastelloy C reactor)에서 메탄올(3㎖) 중 실시예 345C의 생성물(150mg, 0.336 mmol) 및 다이옥산 중 4M HCl(0.252㎖, 1.007 mmol)에 20% $Pd(OH)_2$/탄소(65mg, 0.047 mmol, 수중 51%)를 첨가하였다. 반응기를 아르곤으로 퍼지시켰다. 이 혼합물을 50 psi의 수소 하에 25℃에서 1600 RPM에서 교반하였다. 반응기를 1.6시간 후에 통기시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 표제의 화합물(0.125g, 95%)을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI^+) *m/z* 357.2 $(M+H)^+$.

[1697] *실시예 345E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(3S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-N-메틸아세트아마이드(화합물 444)*

[1698] *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.5㎖) 중 실시예 345D의 생성물(30.0mg, 0.076 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산(18.73mg, 0.092 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, (HATU, 34.8mg, 0.092 mmol) 및 트라이에틸아민(0.032㎖, 0.229 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2X)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(실시예 112D에서의 프로토콜 참조)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(18.7mg, 45%)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (dt, J = 16.0, 8.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dt, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.41 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.13 - 1.72 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 543.0 $(M+H)^+$.

[1699] **실시예 346: (2*S*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트(화합물 445)**

[1700] 0℃에서 CH_2Cl_2(80㎖) 중 실시예 198K(7.80g, 14.7 mmol), *N,N*-다이메틸피리딘-4-아민(1.88g, 15.4 mmol) 및 트라이에틸아민(2.70㎖, 19.4 mmol)의 현탁액에 염화아세틸(1.35㎖, 19.0 mmol)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 물질을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 이 혼합물을 1N HCl(40㎖), 물(25㎖), 포화 수성 $NaHCO_3$(25㎖) 및 염수(25㎖)로 순차 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 실리카 상에 흡착시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 25 내지 30% 에틸 아세테이트/다이클로로메탄)에 의해 정제시켜 7.78g의 라세미체인 표제의 화합물, 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트를 제공하였다. 이 물질을 이어서 CO_2 중 40% CH_3OH로 용리시키는 카이럴팩(등록상표) AD-H 칼럼을 사용하는 카이럴 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(칼럼으로부터 용리되는 제1 거울상이성질체)(2.97g, 5.2 mmol, 35% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 16.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (dddd, *J* = 8.6, 7.1, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 -

4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd, *J* = 14.0, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 571 $(M+H)^+$.

[1701] **실시예 347: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-페닐아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 446)**

[1702] 페닐아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 27D의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.21 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 403 $(M+H)^+$.

[1703] **실시예 348: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-2-일)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 447)**

[1704] 2-피리딜아세트산 염산염을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 6C의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$.

[1705] **실시예 349: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-2-일)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 448)**

[1706] 2-피리딜아세트산 염산염을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 대신에 그리고 실시예 27D의 생성물을 벤질 (4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카바메이트 염산염 대신에 치환하여 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 404 $(M+H)^+$.

[1707] **실시예 350: (2*R*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트(화합물 449)**

[1708] 실시예 346에 기재된 카이럴 분리로부터 두 번째로 용리되는 거울상이성질체가 표제의 화합물(3.23g, 5.7 mmol, 38% 수율)이었다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 16.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (dddd, *J* = 8.6, 7.1, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd, *J* = 14.0, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 571 $(M+H)^+$.

[1709] **실시예 351: (2*R*)-1-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-4-{[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노}바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트(화합물 450)**

[1710] 다이클로로메탄(1mℓ) 중 실시예 350(0.114g, 0.2 mmol), 브로민화인듐(III)(0.106g, 0.300 mmol) 및 트라이에틸실란(0.319mℓ, 2.000 mmol)의 현탁액을 질소 하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응 중지시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(페노메넥스(등록상표) C18 5㎛ 칼럼(250㎜ X 21.2㎜) 상에서 25 mℓ/분에 0.1% 트라이플루오로아세트산/물 중 10 내지 95% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을

백색 고체로서 제공하였다(15mg, 13% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 20.1, 8.9 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.29 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.81 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.72 (dt, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 558.2 $(M+H)^+$.

[1711] **실시예 352: 2-(3,4-다이클로로페녹시)-*N*-[3-({[(3-플루오로페닐)메틸]카바모일}아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드(화합물 451)**

[1712] 3-플루오로벤질 아이소사이아네이트를 4-클로로페닐 아이소사이아네이트 대신에 그리고 실시예 6C의 생성물을 실시예 27D의 생성물 대신에 치환하여 실시예 332에 기재된 반응 및 정제 조건을 이용해서 표제의 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452 $(M+H)^+$.

[1713] **실시예 353: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 452)**

[1714] 표제의 화합물은 실시예 276A를 실시예 338B 대신에 그리고 2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 338C에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.04 (dt, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.2, 10.5, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 542.9 $(M-H)^-$.

[1715] **실시예 354: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-2-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로판아마이드(화합물 453)**

[1716] 표제의 화합물은 실시예 276A를 실시예 338B 대신에 그리고 2-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로판산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산 대신에 치환하여 실시예 338C에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 9.6, 3.7, 1.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 15.1, 10.6 Hz, 1H), 1.79 (tdd, J = 13.3, 8.3, 3.0 Hz, 5H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.9 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 539.1 $(M-H)^-$.

[1717] **실시예 355: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 454)**

[1718] 표제의 화합물은 실시예 276A를 실시예 338B 대신에 치환하여 실시예 338C에 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.11 - 3.96 (m, 1H),2.27 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 511.1 $(M+H)^+$.

[1719] 이하의 표에 있어서의 화합물은 위에서 기재된 방법론을 이용해서 제조하였다.

[1720]

실시예	명칭 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 356	*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(2,5-다이메톡시페닐)프로판아마이드(화합물 455)		MS (APCI+) *m/z* 477 $(M+H)^+$
실시예 357	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-다이메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 456)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-*d*6_D2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)	MS (APCI+) *m/z* 447 $(M+H)^+$
실시예 358	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아미도}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 457)		MS (APCI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$
실시예 359	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-3-일)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 458)		MS (APCI+) *m/z* 404 $(M+H)^+$
실시예 360	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-4-일)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-		MS (APCI+) *m/z* 404 $(M+H)^+$

[1721]

	일}아세트아마이드(화합물 459)		
실시예 361	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 460)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.24 (s, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$
실시예 362	*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(3-메톡시페닐)프로판아마이드(화합물 461)		MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
실시예 363	(2*R*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-하이드록시-4-페닐부탄아마이드(화합물 462)		MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
실시예 364	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.40 (m,	MS (APCI$^+$)

[1722]

	{(2*S*)-4-[2-(3-에틸-5-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 463)	2H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J = 18.2 Hz, 3H), 2.02 (dt, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.6, 10.7 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	*m/z* 519.3 $(M+H)^+$
실시예 365	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-에톡시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 464)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 4H), 6.83 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2,	MS (APCI$^+$) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$

[1723]

		9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	
실시예 366	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 465)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 24.2 Hz, 4H),4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.7, 10.6 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 541.1 $(M+H)^+$
실시예 367	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}바이	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$

[1724]

	사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 466)	Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H).	
실시예 368	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(3-메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 467)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.67 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$
실시예 369	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$

[1725]

	일]아세트아마이드(화합물 468)	= 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 7H)	
실시예 370	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(3,4,5-트라이메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 469)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 21.4, 10.6 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 371	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,5-다이메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H),	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$

[1726]

	일아세트아마이드(화합물 470)	6.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H)	
실시예 372	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-다이메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 471)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.5 Hz, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$
실시예 373	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(나프탈렌-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.29	MS (APCI$^+$) *m/z* 527.2

[1727]

	일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 472)	(m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 1.74 (m, 9H)	$(M+H)^+$
실시예 374	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트라이플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 473)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 18.6 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.2 $(M+H)^+$
실시예 375	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(프로판-1-설포닐)페녹시]아세트아	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m,	MS (APCI$^+$) *m/z* 583.2 $(M+H)^+$

[1728]

	미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 474)	2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.11 - 4.93 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.72 (m, 8H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	
실시예 376	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 475)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$
실시예 377	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H),	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.2 $(M+H)^+$

[1729]

	일]아세트아마이드(화합물 476)	4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 13.4, 9.7, 1.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 5H)	
실시예 378	2-(4-*tert*-부틸페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)아세트아미도]-3- 하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일}아세트아마이드(화합물 477)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 22.3, 10.5 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.25 (s, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 533.1 $(M+H)^+$
실시예 379	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- [(2*S*)-4-{2-[3,5- 다이(프로판-2- 일)페녹시]아세트아미도}-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.5	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.3 $(M+H)^+$

[1730]

[1731]

	하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 478)	Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.81 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.77 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H)	
실시예 380	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[(페닐메탄설포닐)아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 479)		MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$
실시예 381	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-플루오로페닐)에탄설포닐]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 480)		MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$
실시예 382	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-		MS (ESI+)

[1732]

	{[(2- 플루오로페닐)메탄설포닐]아미노}바이사이클로[1. 1.1]펜탄-1- 일)아세트아마이드(화합 물 481)		*m/z* 457 $(M+H)^+$
실시예 383	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*-(3- {[(2- 메틸페닐)메탄설포닐]아 미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1- 일)아세트아마이드(화합 물 482)		MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$
실시예 384	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*-(3- {[(3,4- 다이플루오로페닐)메탄설 포닐]아미노}바이사이클 로[1.1.1]펜탄-1- 일)아세트아마이드(화합 물 483)		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$
실시예 385	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*-(3- {[(3,5- 다이플루오로페닐)메탄설 포닐]아미노}바이사이클		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$

	로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 484)		
실시예 386	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(2-플루오로페녹시)에탄설포닐]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 485)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)	MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$
실시예 387	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(3-메틸페닐)메탄설포닐]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 486)		MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$
실시예 388	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-플루오로페닐)메탄설포닐]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$

[1733]

[1734]

	일)아세트아마이드(화합물 487)		
실시예 389	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[(2-페녹시에탄설포닐)아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 488)		MS (ESI+) m/z 469 $(M+H)^+$
실시예 390	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{[2-(4-플루오로페녹시)에탄설포닐]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(화합물 489)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)	MS (ESI+) m/z 487 $(M+H)^+$
실시예 391	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{[(4-사이아노페닐)메탄설포닐]아미노}바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86	MS (ESI+) m/z 464 $(M+H)^+$

	일)아세트아마이드(화합물 490)	(ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)	
실시예 392	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,5-다이플루오로페닐)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 491)		MS (APCI$^+$) *m/z* 439 $(M+H)^+$
실시예 393	*N*-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]벤즈아마이드(화합물 492)		MS (APCI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
실시예 394	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-다이메틸피리딘-5-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H),	MS (APCI$^+$) *m/z* 507.2 $(M+H)^+$

[1735]

	일]아세트아마이드(화합물 493)	2.45 (s, 6H),2.33 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.82 (ddt, J = 15.6, 12.8, 2.6 Hz, 4H)	
실시예 395	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(3S)-4-[2-(3-메틸-5-메틸페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 494)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.50 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.94 (td, J = 14.0, 13.0, 6.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 396	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-3-하이드록시-4-{2-[(피리딘-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 8.01	MS (APCI$^+$) *m/z* 478.2 $(M+H)^+$

[1736]

	일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 495)	(ddd, J = 8.8, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 4H), 1.89 - 1.71 (m, 5H)	
실시예 397	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3,5-다이(프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 496)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.82 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.13 (td, J = 13.5, 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m,	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.3 (M+H)$^+$

[1737]

		8H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H)	
실시예 398	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-(2-{[6-메톡시-2-(메틸설파닐)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 497)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.72 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.1 $(M+H)^+$
실시예 399	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-다이메톡시피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 498)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.68 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.74	MS (APCI$^+$) *m/z* 539.2 $(M+H)^+$

[1738]

		(s, 12H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H)	
실시예 400	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(6-메틸-1,3-다이하이드로퓨로[3,4-*c*]피리딘-7-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 499)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.23 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 534.1 $(M+H)^+$
실시예 401	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 500)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.33 - 2.23	MS (APCI$^+$) *m/z* 479.2 $(M+H)^+$

[1739]

		(m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.79 (dddd, J = 20.6, 15.9, 9.1, 3.8 Hz, 6H)	
실시예 402	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 501)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J = 7.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$
실시예 403	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,5-다이메틸페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dt, J =	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$

[1740]

[1741]

	2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 502)	1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H)	
실시예 404	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-3-하이드록시-4-[2-(3,4,5-트라이메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 503)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 405	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz,	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.2

	{2-[4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 504)	1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.91 - 1.72 (m, 5H)	$(M+H)^+$
실시예 406	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트라이플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 505)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.1 $(M+H)^+$
실시예 407	2-(4-*tert*-부틸페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.01 (dd,	MS (APCI$^+$) *m/z* 533.2 $(M+H)^+$

[1742]

[1743]

	미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 506)	J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.30 (m, 4H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.25 (s, 9H)	
실시예 408	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 507)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.3, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$
실시예 409	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9	MS (APCI$^+$) *m/z*

[1744]

	{(3*S*)-4-[2-(4-에톡시페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 508)	Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 4H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	521.2 $(M+H)^+$
실시예 410	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-3-하이드록시-4-[2-(3-메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 509)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.69 (m, 4H), 4.45 - 4.31 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 1H), 1.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 14.0, 13.5, 7.0 Hz, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$
실시예 411	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-다이메틸페녹시)아세트아미도]-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0,	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$

	하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 510)	2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 6H)	
실시예 412	2-(4-아세틸페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 511)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 41.0 Hz, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 413	2-[(1,3-벤조티아조-2-일)옥시]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm7.64 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J =	MS (APCI$^+$) *m/z* 534.2

[1745]

	플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 512)	8.9 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.1, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 11.7, 6.5, 4.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 6H)	$(M+H)^+$
실시예 414	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(1,5-di 페닐-1*H*-피라졸-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 513)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 7.21 (ddt, J = 13.7, 6.0, 1.7 Hz, 4H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (s, OH), 2.30 (ddd, J =	MS (APCI$^+$) *m/z* 619.1 $(M+H)^+$

[1746]

		12.5, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 11.5, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H)	
실시예 415	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(티에노[2,3-*d*]피리딘-4-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 514)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.9, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 535.0 (M+H)$^+$
실시예 416	2-[(1,2-벤즈옥사졸-3-일)옥시]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 515)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.17 - 4.09	MS (APCI$^+$) *m/z* 518.1 (M+H)$^+$

[1747]

		(m, 1H), 2.29 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 5H)	
실시예 417	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[1-(4-클로로페닐)-1*H*-1,2,4-트라이아졸-3-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 516)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.78 (tt, J = 13.4, 5.7 Hz, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 578.1 $(M+H)^+$
실시예 418	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(나프탈렌-2-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.31	MS (APCI$^+$) *m/z* 527.2 $(M+H)^+$

[1748]

[1749]

	1-일]아세트아마이드(화합물 517)	- 7.20 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.7, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 18.3, 9.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H)	
실시예 419	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(6-클로로피리다진-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 518)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 13.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 513.1 $(M+H)^+$
실시예 420	메틸 3-[2-({(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0,	MS (APCI$^+$) *m/z* 526.1 $(M+H)^+$

[1750]

	하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]-1,2-옥사졸-5-카복실레이트(화합물 519)	2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H)	
실시예 421	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(2-메틸퀴놀린-4-일)옥시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 520)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.09 (dtd, J = 17.1, 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.87 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (tdd, J = 12.9, 6.7, 3.1 Hz, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 542.1 $(M+H)^+$
실시예 422	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47	MS (APCI$^+$) *m/z*

	{(3*S*)-3-하이드록시-4-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 521)	(t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.93 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	491.2 $(M+H)^+$
실시예 423	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(프로판-1-설포닐)페녹시]아세트아미도}바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 522)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.83 - 1.71 (m, 5H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t,	MS (APCI$^+$) *m/z* 583.3 $(M+H)^+$

[1751]

		J = 7.5 Hz, 3H)	
실시예 424	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[4,6-다이(피페리딘-1-일)-1,3,5-트라이아진-2-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 523)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 22.7, 8.2 Hz, 3H), 1.78 (qd, J = 16.5, 15.0, 11.6 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 1.47 (s, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 646.2 $(M+H)^+$
실시예 425	2-(4-아세틸페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 524)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.4, 1.6 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.1	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$

[1752]

[1753]

		Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 5H)	
실시예 426	*N*,*N*'-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로-3-메틸페녹시)아세트아마이드] (화합물 525)		
실시예 427	*N*,*N*'-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이일)비스[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트아마이드] (화합물 526)		
실시예 428	*N*,*N*'-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드] (화합물 527)		
실시예 429	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-3-		

	하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 528)		
실시예 430	*N,N'*-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이일)비스{2-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트아마이드}(화합물 529)		
실시예 431	*N,N'*-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이일)비스(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아마이드)(화합물 530)		
실시예 432	*N,N'*-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-다이일)비스{2-[(2,2-다이플루오로-2*H*-1,3-벤조다이옥사졸-5-일)옥시]아세트아마이드}(화합물 531)		

[1754]

[1755]

실시예 433	2-(3,4- 다이클로로페녹시)-N-{3- [2-(4- 플루오로페녹시)아세트아 미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1- 일}아세트아마이드(화합 물 532)		
실시예 434	2-(3-클로로-4- 플루오로페녹시)-N-{3- [2-(3,4- 다이클로로페녹시)아세트 아미도]바이사이클로[1.1 .1]펜탄-1- 일}아세트아마이드(화합 물 533)		
실시예 435	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-N-{3- [2-(3-클로로-4- 플루오로페녹시)아세트아 미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1- 일}아세트아마이드(화합 물 534)		
실시예 436	2-(3-클로로-4- 플루오로페녹시)-N-{4- [2-(4-클로로-3-		

	플루오로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일}아세트아마이드(화합물 535)		
실시예 437	*N*,*N*''-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스{2-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트아마이드}(화합물 536)		
실시예 438	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-(다이플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 537)		
실시예 439	*N*,*N*''-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(3,4-다이클로로페녹시)아세트		

[1756]

	아마이드] (화합물 538)		
실시예 440	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-(다이플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아마이드(화합물 539)		
실시예 441	*N*,*N*''-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드] (화합물 540)		
실시예 442	*N*,*N*''-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스(2-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아마이드) (화합물 541)		
실시예 443	*N*,*N*''-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[		

[1757]

	2.2.2]옥탄-1,4- 다이일]비스{2-[(2,2- 다이플루오로-2*H*-1,3- 벤조다이옥사졸-5- 일)옥시]아세트아마이드} (화합물 542)		
실시예 444	*N*-{3-[2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)아세트아 미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-4-(3- 클로로페닐)부탄아마이드 (화합물 543)		
실시예 445	2-(3-클로로-4- 플루오로페녹시)-*N*- {(3*S*)-4-[2-(3,4- 다이클로로페녹시)아세트 아미도]-3- 하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일}아세트아마이드(화합 물 544)		
실시예 446	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- {(2*S*)-4-[2-(3-클로로-4- 플루오로페녹시)아세트아 미도]-2- 하이드록시바이사이클로[		

[1758]

	2.2.2]옥탄-1-일}아세트아마이드(화합물 545)		
실시예 447	2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아마이드(화합물 546)		
실시예 448	*N*,*N*'-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-다이일)비스[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아마이드] (화합물 547)		
실시예 449	*N*,*N*'-(2,3-다이하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드] (화합물 548)		
실시예 450	*N*,*N*'-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[		

[1759]

	2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(3-플루오로페녹시)아세트아마이드] (화합물 549)		
실시예 451	*N*,*N*'-[(2*S*)-2-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-다이일]비스[2-(4-플루오로페녹시)아세트아마이드] (화합물 550)		

[1760]

[1761] **실시예 452: 세포 백질 소실 질환(vanishing cell white matter disease: VWMD)의 시험관내 모델에서의 예시적인 화합물의 활성도**

[1762] 세포 맥락에서 본 발명의 예시적인 화합물을 시험하기 위하여, 안정적인 VWMD 세포주를 먼저 작제하였다. ATF4 리포터는 Sidrauski 등(eLife 2013)에 기재된 바와 같이 개시제인 메티오닌을 결여하는 반딧불이 루시페라제(FLuc) 암호화 서열의 앞쪽에 인간 전장 ATF4 5'-UTR(NCBI 수탁 번호 BC022088.2)를 융합시킴으로써 제조하였다. 작제물은 표준 방법을 이용해서 재조합 레트로바이러스를 생산하는데 사용되었고, 얻어진 바이러스 상청액은 HEK293T 세포를 형질도입하는데 사용되었으며, 이것은 이어서 안정적인 세포주를 생성하기 위하여 퓨로마이신으로 선택되었다.

[1763] ATF4 루시페라제 리포터를 운반하는 HEK293T 세포는 웰당 30,000개의 세포에서 폴리라이신 코팅된 384-웰 플레이트(그라이너 바이오-온사(Greiner Bio-one))에 평판 배양하였다. 세포를 다음날 1 ㎍/㎖ 투니카마이신 및

200nM의 화학식 (I)의 화합물로 7시간 동안 처리하였다. 발광은 제조사가 특정한 바와 같은 원 글로(One Glo) (프로메가사(Promega))를 사용해서 측정하였다. 세포를 10% 열-비활성화된 FBS(깁코사(Gibco)) 및 안티바이오틱-인타마이코틱(Antibiotic-Antimycotic) 용액(깁코사)이 보충된 L-글루타민을 가진 DMEM에서 유지시켰다.

[1764] 이하의 표 2는 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 ATF4-Luc 검정을 이용해서 얻어진 EC_{50} 데이터를 요약한다. 이 표에서, "A"는 10nM 미만의 EC_{50}; "B"는 10nM 내지 50nM의 EC_{50}; "C"는 50nM 내지 250nM의 EC_{50}; "D"는 250nM 내지 500μM의 EC_{50}; "E"는 500nM 내지 2μM의 EC_{50}; "F"는 2μM 초과의 EC_{50}을 나타내고; 그리고 "G"는 데이터가 이용 가능하지 않음을 나타낸다.

표 2

ATF4-Luc 검정에서 본 발명의 예시적인 화합물의 EC_{50}값.

[1765]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}	화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
100	A	114	B
101	B	115	C
102	C	116	A
103	B	117	A
104	D	118	B
105	B	119	C
106	A	120	B
107	C	121	A
108	B	122	A
109	E	123	B
110	E	124	B
111	A	125	A
112	A	126	A
113	C	127	E

[1766]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{60}
128	E
129	G
130	B
131	B
132	C
133	C
134	C
135	D
136	D
137	E
138	D
139	D
140	C
141	E
142	B
143	F
144	D
145	F
146	A
147	C
148	C
149	B
150	B
151	A
152	C
153	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{60}
154	D
155	B
156	B
157	B
158	A
159	C
160	C
161	C
162	B
163	D
164	E
165	C
166	D
167	E
168	C
169	D
170	F
171	A
172	D
173	C
174	D
175	A
176	B
177	A
178	F
179	F

[1767]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
180	C
181	F
182	F
183	A
184	C
185	B
186	A
187	C
188	C
189	E
190	E
191	E
192	E
193	F
194	F
195	B
196	B
197	C
198	C
199	C
200	F
201	E
202	F
203	C
204	E
205	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
206	C
207	C
208	C
209	F
210	F
211	F
212	F
213	C
214	C
215	C
216	C
217	E
218	E
219	A
220	E
221	E
222	A
223	E
224	C
225	B
226	B
227	A
228	A
229	E
230	B
231	F

[1768]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
232	E
233	B
234	C
235	C
236	B
237	C
238	B
239	F
240	A
241	B
242	B
243	D
244	A
245	B
246	B
247	C
248	C
249	D
250	C
251	B
252	C
253	B
254	D
255	C
256	C
257	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
258	A
259	D
260	A
261	B
262	B
263	E
264	E
265	B
266	A
267	C
268	B
269	B
270	D
271	B
272	A
273	A
274	A
275	E
276	B
277	D
278	B
279	D
280	F
281	E
282	F
283	E

[1769]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
284	B
285	C
286	C
287	C
288	C
289	C
290	E
291	D
292	E
293	D
294	B
295	C
296	F
297	A
298	A
299	B
300	B
301	A
302	A
303	B
304	E
305	A
306	A
307	F
308	A
309	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
310	C
311	A
312	C
313	A
314	F
315	E
316	E
317	F
318	B
319	A
320	E
321	E
322	C
323	F
324	F
325	F
326	C
327	F
328	F
329	A
330	A
331	A
332	B
333	D
334	E
335	A

[1770]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
336	A
337	A
338	B
339	A
340	C
341	C
342	D
343	C
344	A
345	A
346	C
347	D
348	B
349	E
350	C
351	D
352	E
353	A
354	A
355	C
356	B
357	A
358	A
359	B
360	F
361	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
362	A
363	A
364	A
365	A
366	B
367	F
368	A
369	F
370	F
371	D
372	C
373	C
374	F
375	C
376	D
377	E
378	B
379	A
380	B
381	E
382	F
383	F
384	F
385	E
386	F
387	A

[1771]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
388	B
389	D
390	C
391	D
392	A
393	A
394	A
395	E
396	B
397	B
398	B
399	B
400	C
401	B
402	C
403	E
404	E
405	C
406	B
407	C
408	A
409	A
410	A
411	B
412	C
413	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
414	A
415	A
416	A
417	G
418	B
419	C
420	A
421	C
422	D
423	F
424	G
425	E
426	C
427	E
428	E
429	C
430	E
431	C
432	C
433	C
434	D
435	D
436	C
437	A
438	A
439	A

[1772]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
440	A
441	B
442	A
443	A
444	B
445	A
446	F
447	F
448	F
449	B
450	B
451	F
452	A
453	B
454	A
455	F
456	A
457	F
458	F
459	F
460	B
461	F
462	F
463	F
464	B
465	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
466	A
467	A
468	A
469	F
470	B
471	A
472	A
473	A
474	F
475	A
476	C
477	F
478	F
479	F
480	F
481	F
482	F
483	F
484	F
485	E
486	F
487	F
488	F
489	E
490	E
491	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
492	F
493	F
494	D
495	B
496	E
497	E
498	D
499	F
500	F
501	A
502	C
503	B
504	C
505	A
506	D
507	A
508	B
509	A
510	A
511	B
512	F
513	F
514	B
515	A
516	F
517	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
518	B
519	F
520	B
521	A
522	F
523	F
524	B
525	A
526	B
527	B
528	A
529	B
530	E
531	D
532	A
533	A
534	A
535	B
536	A
537	A
538	A
539	A
540	A
541	B
542	A
543	C

[1773]

[1774] VWMD 돌연변이는 OFP 레포트 키트(Reporter kit)를 갖는 젠 아트 CRISPR 뉴클레아제 벡터(Gene Art CRISPR Nuclease Vector)(써모피셔사(ThermoFisher); 이하의 표 3 참조)를 사용해서 HEK293T ATF4-Fluc 안정적인 세포주의 게놈에 도입하였다. 가이드 RNA는 CRISPR 디자인 툴(Design Tool)(http: //crispr.mit.edu)을 사용해서 설계하고 CRISPR OFP 뉴클레아제 벡터에 결찰시켰다. 게놈 내 VWMD 점 돌연변이를 편입하고 있는 상동 직접 수선(homology directed repair: HDR)을 얻기 위하여, 관심 대상인 특정 돌연변이를 함유하는 150 bp ssDNA 울트라머 올리고를 인테그레이티드 DNA 테크놀로지즈(Integrated DNA Technologies)에 의해 합성하였다. VWMD 돌연변이에 부가해서, ssDNA HDR 주형은 (추가의 Cas9 절단을 회피하기 위하여) CRISPR gRNA 서열의 PAM 부위에 침묵 돌연변이와 돌연변이의 각 측 상에 75 bp의 상동체를 함유하였다.

[1775] HEK293T ATF4-Fluc 세포에 제조사의 지시에 따라서 리포펙타민 3000(lipofectamine 3000)(써모피셔사) 또는 SF 세포주 4D-뉴클레오펙터 X 키트(4D-nucleofector X Kit(론자사(Lonza))를 사용해서 500ng의 CRISPR OFP 뉴클레아제 벡터 및 1uL의 10 μM ssDNA HDR 주형을 형질주입시켰다. 회수 2 내지 3일 후에, 단일 세포를 96 웰 플레이트의 웰 내에 FACS Aria II(BD 바이오사이언시스사(BD Biosciences)) 상에서의 양성 OFP 발현용으로 분류하고 1 내지 2주 동안 회복시켰다.

[1776] 얻어진 클론은, 퓨어링크 게노믹 DNA 키트(PureLink Genomic DNA kit)(써모피셔사)로 게놈 DNA를 수확하고, 편집 부위 근처에서 대략 500bp 유전자좌를 증폭시키고, 앰플리콘을 서열분석함으로써 CRISPR 편집 및 HDR에 대해서 조사하였다. 예상된 CRISPR 편집 부위 근처의 모호한 크로마토그램을 나타낸 클론은, TA 클로닝(인비트로젠사(Invitrogen)) 및 앰플리콘의 서열분석에 의해 더욱 조사하여, 클론의 각 대립유전자의 서열을 얻었다. 얻어진 전형적인 클론은 VWMD 점돌연변이에 대해서 반접합성이었는데, 1개 또는 2개의 대립유전자가 목적하는 돌연

변이를 수용하였고, 나머지 대립유전자가 넉아웃(조산 정지 코돈을 생산하도록 편집)되었다.

[1777] 이하의 표 3은 본 발명의 예시적인 화합물과 함께 VWMD eIF2B 돌연변이체에 대한 ATF4-Luc 검정을 이용해서 얻어진 EC_{50} 데이터를 요약한다. 이 표에서, "A"는 10nM 미만의 EC_{50}; "B"는 10nM 내지 50nM의 EC_{50}; "C"는 50nM 내지 250nM의 EC_{50}; "D"는 250nM 내지 500μM의 EC_{50}; "E"는 500nM 내지 2μM의 EC_{50}; 그리고 "F"는 2μM 초과의 EC_{50}을 나타낸다.

표 3

예시적인 eIF2B 돌연변이체 및 대응하는 4-Luc EC50 데이터.

[1778]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}						
	B1 V184	B3 H341Q	B3 I346T	B4 R357W	B4 R483W	B5 R113H	B5 R195H
112	A	A	A	A	A	A	A
175	C	B	A	B	A	B	B
217	F	F	F	F	F	F	F
298	A	A	A	A	A	A	A

[1779] **균등론 및 범위**

[1780] 청구범위에서, 단수 형태는 문맥으로부터 반대로 지시되지 않거나 또는 달리 명백하지 않는 한 하나 이상을 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명 부문은 군의 구성원의 하나, 하나 초과 또는 모두가 문맥으로부터 반대로 지시되지 않거나 또는 달리 명백하지 않는 한 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나 이용되거나 또는 달리 관련된다면 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나 이용되거나 또는 달리 관련되는 실시형태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원의 하나 초과 또는 모두가 문맥으로부터 반대로 지시되지 않거나 또는 달리 명백하지 않는 한 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나 이용되거나 또는 달리 관련되는 실시형태를 포함한다.

[1781] 또한, 본 발명은 열거된 청구항들 중 하나 이상으로부터 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 설명적인 용어가 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속되는 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속하는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소들이 리스트로서, 예컨대, 마쿠시 군 형태로 제시되는 경우, 요소들의 각 하위 군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 그 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양상들이 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 소정의 실시형태 또는 본 발명의 양상은, 그러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나 또는 이것으로 본질적으로 이루어진다. 간략화를 목적으로 하기 위하여, 이들 실시형태는 본 명세서에 이들 단어로 구체적으로 제시되지 않았다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방형인 것으로 의도되며 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것임에 유의해야 한다. 범위가 주어진 경우, 종점이 포함된다. 또한, 문맥으로부터 달리 표시되지 않거나 달리 명확하지 않는 한 그리고 당업자가 이해하는 한, 범위로 표현된 값은, 달리 문맥으로부터 명확하게 기술되지 않는 한, 본 발명의 상이한 실시형태에서 기재된 범위 내의 임의의 특정 값 및 하위 범위 내지 그 범위의 하한치의 단위의 십분의 일까지 가정할 수 있다.

[1782] 본 출원은 각종 발행된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 논문 및 기타 간행물을 참조하는데, 이들 모두는 본 명세서에 참고로 원용된다. 원용된 문헌 중 어느 하나와 본 명세서 간에 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 지배해야 한다. 또한, 종래 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정 실시형태는 청구범위의 임의의 하나 또는 그 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있다. 이러한 실시형태는 당업자에게 알려진 것으로 간주되기 때문에, 이들은 본 명세서에서 배제가 명백하게 명시되지 않아도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 실시형태는, 종래 기술의 존재와 관련되든 또는 그렇지 않든 간에, 어떠한 이유로도, 임의의 청구범위로부터 배제될 수 있다.

[1783] 당업자라면 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 특정 실시형태에 대한 많은 균등물을 인식할 것이거나 또는 확인할 수 있다. 본 명세서에 기재된 본 실시형태의 범위는 상기 실시하기 위한 구체적인 내용으로 제한되도록 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 당업자라면 이하의 청구 범위에서 정의되는 바와 같은 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나는 일 없이 본 발명의 설명에 대한 다양한 변형 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.