(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월21일
(11) 등록번호 10-2667831
(24) 등록일자 2024년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 311/46 (2006.01) *A61K 31/351* (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01) *A61K 31/541* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *C07D 295/26* (2006.01)
C07D 309/08 (2006.01) *C07D 335/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 311/46 (2013.01)
A61K 31/351 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7036425
(22) 출원일자(국제) 2019년05월17일
심사청구일자 2020년12월17일
(85) 번역문제출일자 2020년12월17일
(65) 공개번호 10-2021-0010925
(43) 공개일자 2021년01월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/032925
(87) 국제공개번호 WO 2019/226490
국제공개일자 2019년11월28일
(30) 우선권주장
62/674,981 2018년05월22일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2015525238 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 42 항

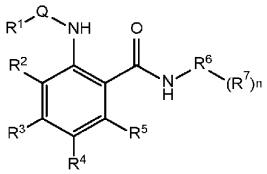
(73) 특허권자
오르소바이오, 인크.
미국 캘리포니아 (우편번호 94303) 팔로 알토 마샬 드라이브 2671
(72) 발명자
파란드, 줄리
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
카플란, 조슈아 에이.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

심사관 : 전지은

(54) 발명의 명칭 **술피닐아미노벤즈아미드 및 술포닐아미노벤즈아미드 유도체**

(57) 요 약

하기 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



(I)

상기 식에서 가변기는 본원에 정의되어 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/382 (2013.01)
A61K 31/541 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
C07D 295/26 (2013.01)
C07D 309/08 (2013.01)
C07D 335/02 (2013.01)
C07C 2602/38 (2017.05)
C07C 2602/42 (2017.05)
C07C 2602/44 (2017.05)

(72) 발명자
노테, 그레고리
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
올렌, 케이시 락우드
미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 레이크 로드 2221 넘버7
산지, 마이클
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
스페란디오, 데이비드
미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 네이선 코트 3779

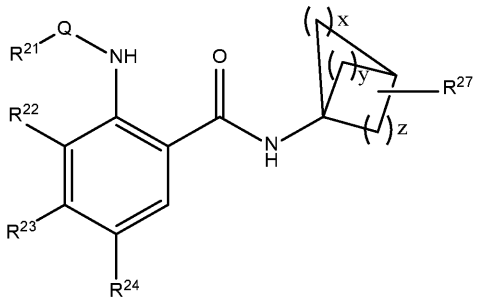
(56) 선행기술조사문헌
Chemistry - A European Journal, Vol.19 (23), 2013, pp.7328-7333*
DATABASE REGISTRY [Online], CAS Registry Number: 1005134-02-0*
DATABASE REGISTRY [Online], CAS Registry Number: 2036868-48-9*
US20170226053 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체:



II

상기 식에서,

x, y, 및 z는 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고,

Q는 $-S(O)_2-$이고,

R^{21}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NR^{33}R^{33}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{31} 기로 추가로 치환되고;

R^{31}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-P(O)R^{34}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)_{1-2}NR^{33}R^{33}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-OS(O)_2R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, 및 $-C(O)NR^{33}R^{33}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{29} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{29}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-OS(O)_2R^{34}$ $-C(O)OR^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)_{1-2}NR^{33}R^{33}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-SF_5$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환되고;

각각의 R^{33}은 독립적으로 -H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12

원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{35} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{34}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{35} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{35}는 독립적으로 -H, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{36}$, $-S(O)(NR^{28})R^{36}$, $-S(O)(NH)NR^{36}R^{36}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{36}R^{36}$, $-S(O)_{0-2}R^{36}$, $-S(O)_2NH_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2NR^{36}R^{36}$, $C(O)R^{36}$, $-C(O)NR^{36}R^{36}$ 및 $C(O)OR^{36}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{36} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{36}은 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 또는 $-S(O)_2NH_2$로부터 선택되고;

R^{22}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{23} 및 R^{24}는 독립적으로 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, -SH, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{29} 기로 추가로 치환되고;

여기서 R^{22} 및 R^{23}, 또는 R^{23} 및 R^{24}는 임의로 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 5-6원 시클로알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 각각의 이러한 시클릭 기는 각각 이들이 부착되어 있는 페닐에 융합되고, 각각은 1개 이상의 R^{29} 기로 임의로 치환되고;

R^{27}은 -H, 할로, -CN, 옥소, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}R^{33}$, $-P(O)R^{34}R^{34}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-C(O)R^{34}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{35}로 임의로 치환되고;

R^{28}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{34}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테

로시클릴, -C(O)OR^{34}, -C(O)NR^{33}R^{33}, 및 -SO$_2$R^{34}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C$_{1-6}$ 알킬, 3-12원 시클로알킬, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴은 할로, -CN, 옥소, 히드록실, C$_{1-6}$ 알킬, C$_{1-6}$ 알콕시, -S(O)$_{1-2}$R^{34}, -S(O)$_2$NR^{33}R^{33}, -NO$_2$, -SF$_5$, C$_{1-6}$ 할로알킬, C$_{1-6}$ 할로알콕시, C$_{1-6}$ 히드록시알킬, -NR^{33}R^{33}, -C(O)OR^{34}, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 3-6원 시클로알킬, 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 4-12원 헤테로시클릴, 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 6-10원 아릴, 및 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로 임의로 치환되고;

단:

(i) x + y + z가 6 내지 10이고, R^{23} 및 R^{27}이 둘 다 H인 경우에, R^{24}는 C$_{7-12}$ 시클로알킬, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{1-6}$ 히드록시알킬, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴, 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴, -SF$_5$, -NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)OR^{34}, -NR^{33}SO$_2$R^{34}, -NR^{33}S(O)$_2$NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}, 트리-C$_{1-4}$ 알킬실릴, -C(O)R^{34}, -C(O)OR^{34}, -C(O)NR^{33}R^{33}, -S(O)$_{0-2}$R^{34}, -S(O)(NH)R^{34}, -S(O)(NR^{28})R^{34}, -S(O)(NH)NR^{33}R^{33}, -S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}, -SH 및 -NO$_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C$_{7-12}$ 시클로알킬, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{1-6}$ 히드록시알킬, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴 및 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{29}로 임의로 치환되고; 5-6원 헤테로시클릴은 R^{37}로 임의로 치환되고; 8-10원 비시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{38}로 임의로 치환되고;

(ii) x + y + z가 4 또는 5이고, R^{27}이 -H 또는 메틸인 경우에, R^{23}은 할로, -CN, C$_{1-6}$ 알킬, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{1-6}$ 알콕시, C$_{1-6}$ 히드록시알킬, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, -SF$_5$, -S(O)$_{0-2}$R^{34}, -S(O)(NH)R^{34}, -S(O)(NR^{28})R^{34}, -S(O)(NH)NR^{33}R^{33}, -S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}, -SH, -NR^{33}R^{33}, -NR^{33}SO$_2$R^{34}, -NR^{33}S(O)$_2$NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)OR^{34}, 트리-C$_{1-4}$ 알킬실릴, -C(O)R^{34}, -C(O)OR^{34}, -C(O)NR^{33}R^{33}, 및 -NO$_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C$_{1-6}$ 알킬, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{1-6}$ 알콕시, C$_{1-6}$ 히드록시알킬, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{29} 기로 추가로 치환되고;

여기서 R^{37}은 -OH, 옥소, -CN, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{1-6}$ 히드록시알킬, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, -S(O)$_{0-2}$R^{34}, -NR^{33}SO$_2$R^{34}, -NR^{33}S(O)$_2$NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)OR^{34}, -C(O)R^{34}, -C(O)OR^{34} 및 -C(O)NR^{33}R^{33}으로부터 선택되고;

여기서 R^{38}은 C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{1-6}$ 알콕시, C$_{1-6}$ 할로알콕시, C$_{1-6}$ 히드록시알킬, C$_{1-6}$ 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, -S(O)$_{0-2}$R^{34}, -NR^{33}R^{33}, -NR^{33}SO$_2$R^{34}, -NR^{33}S(O)$_2$NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}, -NR^{33}C(O)OR^{34}, -C(O)R^{34}, -C(O)OR^{34} 및 -C(O)NR^{33}R^{33}으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{21}은 C$_{1-6}$ 알킬, -NR^{33}R^{33}, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C$_{3-12}$ 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C$_{1-6}$ 알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C$_{3-12}$ 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{31} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{22}는 -H, -CN, -F, 메틸, C_1할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, 메톡시 및 C_1 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^{22}는 -H, -CN, -F, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^{24}는 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{29} 기로 추가의 치환되는 것인 화합물.

청구항 6

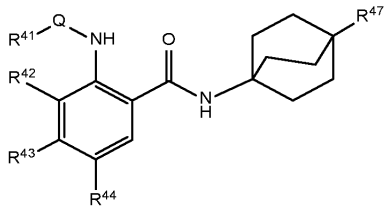
제5항에 있어서, R^{24}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $S(O)_{0-2}R^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{34}는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{35} 기로 임의로 치환되고, R^{35}는 독립적으로 할로, -CN 및 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^{24}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-SR^{34}$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{34}는 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체:



III

상기 식에서,

Q는 $-S(O)_2-$이고,

R^{41}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NR^{53}R^{53}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12

원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{51} 기로 추가로 치환되고;

R^{51}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-P(O)R^{54}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-OS(O)_2R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{49}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-OS(O)_2R^{54}$ $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-SF_5$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 R^{56}으로 임의로 치환되고;

각각의 R^{53}은 독립적으로 -H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{55} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{54}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{55} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{55}는 독립적으로 -H, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{56}$, $-S(O)(NR^{48})R^{56}$, $-S(O)(NH)NR^{56}R^{56}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{56}R^{56}$, $-S(O)_{0-2}R^{56}$, $-S(O)_2NH_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2NR^{56}R^{56}$, $C(O)R^{56}$, $-C(O)NR^{56}R^{56}$ 및 $C(O)OR^{56}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{56} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{56}은 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-S(O)_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{42}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진

군으로부터 선택되고;

각각의 R^{43} 및 R^{44}는 독립적으로 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, -SH, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환되고;

여기서 R^{42} 및 R^{43}, 또는 R^{43} 및 R^{44}는 임의로 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 5-6원 시클로알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성하고, 각각의 이러한 시클릭 기는 각각 이들이 부착되어 있는 페닐에 융합되고, 각각은 1개 이상의 R^{49} 기로 임의로 치환되고;

R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, -SH, $-NR^{53}R^{53}$, $-P(O)R^{54}R^{54}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{55}로 임의로 치환되고;

R^{48}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{54}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $C(O)OR^{54}$, $C(O)NR^{53}R^{53}$, 및 SO_2R^{54}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴은 할로, -CN, 옥소, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_{1-2}R^{54}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, $-NR^{53}R^{53}$, $-C(O)OR^{54}$, C_{1-6} 헤테로알킬, R^{56}으로 임의로 치환된 3-6원 시클로알킬, 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환된 4-12원 헤테로시클릴, 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환된 6-10원 아릴, 및 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로 임의로 치환되고;

단:

R^{43} 및 R^{47}이 둘 다 H인 경우에, R^{44}는 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴, 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴, $-SF_5$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, 트리-$C_{1-4}$ 알킬실릴, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, -SH 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴 및 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{49}로 임의로 치환되고; 5-6원 헤테로시클릴은 R^{57}로 임의로 치환되고; 8-10원 비시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{58}로 임의로 치환되고;

여기서 R^{57}은 -OH, 옥소, -CN, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬,

4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 R^{58}은 C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 9

제8항에 있어서, R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{55}로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{55}로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 6-10원 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 상기 6-10원 아릴, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{55}로 임의로 치환되고, 여기서 R^{55}는 할로, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{41}은 C_{1-6} 알킬, $-NR^{53}R^{53}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{51} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 13

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{51}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{53}R^{53}$,

$-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 14

제8항 또는 제9항에 있어서, 각각의 R^{49}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-NR^{53}R^{53}$, $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-SF_5$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN, 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 15

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{42}는 -H, -CN, -F, 메틸, C_1 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, 메톡시 및 C_1할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 16

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{42}는 -H 및 -F로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 17

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{44}는 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 18

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{44}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{54}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{55} 기로 임의로 치환되고, R^{55}는 독립적으로 할로, -CN, -OH, 및 옥소로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 19

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{44}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-SR^{54}$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{54}는 C_{1-3} 할로알킬인 화합물.

청구항 20

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{43}은 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$,

$-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 21

제8항 또는 제9항에 있어서, R^{49}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-NR^{53}R^{53}$, $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, 및 $-C(O)R^{54}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 22

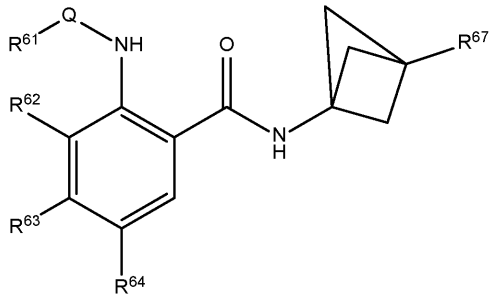
제8항 또는 제9항에 있어서, R^{43}은 -H, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^{49}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, 및 $-C(O)R^{54}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 24

하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체:



IV

상기 식에서,

Q는 $-S(O)_2$이고,

R^{61}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NR^{73}R^{73}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-10원

아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{71} 기로 추가로 치환되고;

R^{71}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-P(O)R^{74}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-OS(O)_2R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, 및 $-C(O)NR^{73}R^{73}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{69} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{69}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-OS(O)_2R^{74}$ $-C(O)OR^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-SF_5$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{76} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{73}은 독립적으로 -H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{75} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{74}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{75} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{75}는 독립적으로 -H, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{76}$, $-S(O)(NR^{68})R^{76}$, $-S(O)(NH)NR^{76}R^{76}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{76}R^{76}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{76}$, $-S(O)_2NH_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2NR^{76}R^{76}$, $C(O)R^{76}$, $-C(O)NR^{76}R^{76}$ 및 $C(O)OR^{76}$으로부터 선택되고, 여기서 상기 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{76} 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{76}은 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 티오알킬, 티오할로알킬, 티오시클로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-S(O)_2NH_2$로부터 선택되고;

R^{62}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{63} 및 R^{64}는 독립적으로 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, -SH, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$ 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로 치환되고;

여기서 R^{62} 및 R^{63}, 또는 R^{63} 및 R^{64}는 임의로 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 5-6원 시클로알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 각각의 이러한 시클릭 기는 각각 이들이 부착되어 있는 페닐에 융합되고, 각각은 1개 이상의 R^{69} 기로 임의로 치환되고;

R^{67}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, -SH, $-NR^{73}R^{73}$, $-P(O)R^{74}R^{74}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-C(O)R^{74}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{75}로 임의로 치환되고;

R^{68}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{74}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, 및 $-SO_2R^{74}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴은 할로, -CN, 옥소, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_{1-2}R^{74}$, $-S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, $NR^{73}R^{73}$, $-C(O)OR^{74}$, C_{1-6} 헤테로알킬, R^{76}으로 임의로 치환된 3-6원 시클로알킬, 1개 이상의 R^{76}으로 임의로 치환된 4-12원 헤테로시클릴, 1개 이상의 R^{76}으로 임의로 치환된 6-10원 아릴, 및 1개 이상의 R^{76}으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로 임의로 치환된다.

청구항 25

제24항에 있어서, R^{61}은 C_{1-6} 알킬, $-NR^{73}R^{73}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{71} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 26

제24항에 있어서, R^{62}는 -H, -CN, -F, 메틸, C_1 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, 메톡시 및 C_1 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R^{62}는 -H, 및 -F로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 28

제24항에 있어서, R^{64}는 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R^{64}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-SF_5$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{74}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{75} 기로 임의로 치환되고, R^{75}는 할로, -CN, -OH, 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R^{64}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, SR^{74}, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{74}는 C_{1-3} 할로알킬인 화합물.

청구항 31

제24항에 있어서, R^{63}은 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 32

제24항에 있어서, R^{69}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-NR^{73}R^{73}$, $-C(O)OR^{74}$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, 및 $-C(O)R^{74}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, R^{63}은 -H, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 및

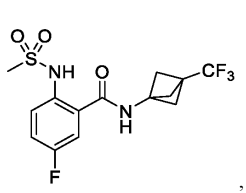
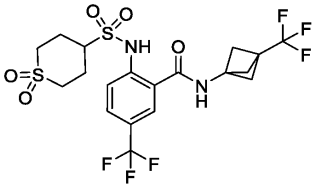
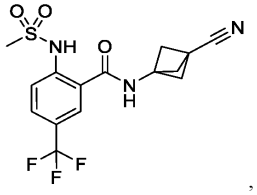
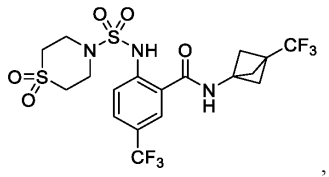
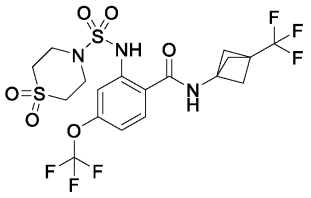
5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로 치환되는 것인 화합물.

청구항 34

제32항에 있어서, R^{69}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)OR^{74}$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, 및 $-C(O)R^{74}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환되는 것인 화합물.

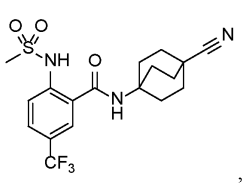
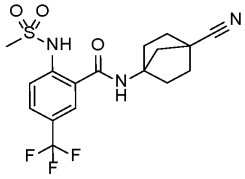
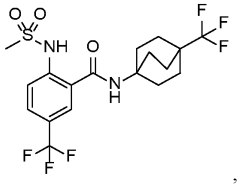
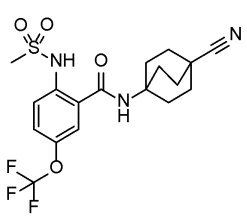
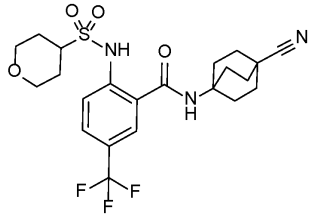
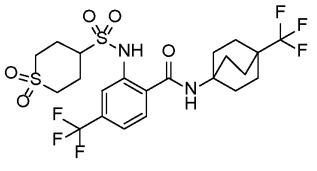
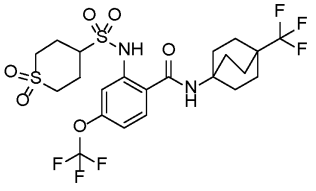
청구항 35

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:


,

,

,

, 및

.

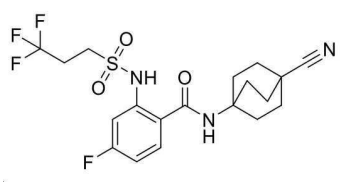
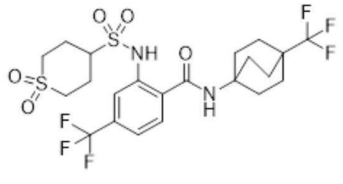
청구항 36

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:


,

,

,

,

,

, 및

.

청구항 37

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

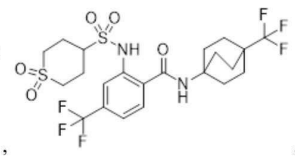
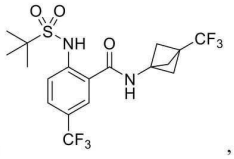
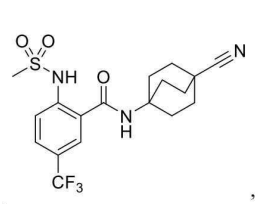
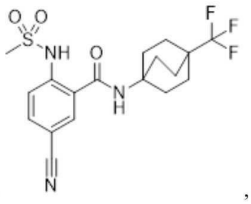
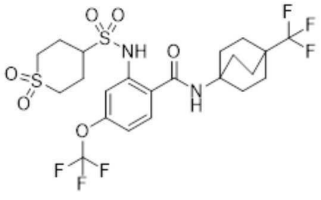



및

.

청구항 38

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:


,

,

,

,

, 및

.

청구항 39

제1항, 제8항, 제9항, 제24항, 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체를 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함하는, 대사 장애, 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비-알콜성 지방간염(NASH), 알콜성 지방간염(ASH), 또는 지방이영양증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 40

유효량의 제1항, 제8항, 제9항, 제24항, 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 대사 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 대사 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 대사 장애가 당뇨병, 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 상승된 혈청 콜레스테롤, 및 상승된 트리글리세리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 42

유효량의 제1항, 제8항, 제9항, 제24항, 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비-알콜성 지방간염(NASH), 알콜성 지방간염(ASH), 또는 지방이영양증의 치료를 필요로 하는 환자에서 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비-알콜성 지방간염(NASH), 알콜성 지방간염(ASH), 또는 지방이영양증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 미토콘드리아 산화성 인산화를 탈커플링시킬 수 있는 신규 화합물에 관한 것이다. 개시내용은 또한 화합물을 제조하는 방법, 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 치유적 치료에서 화합물 또는 제약 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 미토콘드리아는 진핵 세포에서 에너지-풍부 분자로부터 ATP를 생성하는 효율적 경로를 제공하는 이중-막 세포 소기관이다. 산화성 기질로부터의 전자가 일련의 산화환원 반응을 통해 산소로 전달되어 물을 생성한다. 이 과정에서, 양성자는 매트릭스로부터 호흡 복합체 I, III 및 IV를 통하여 미토콘드리아 내막을 가로질러 펌핑된다. 양성자가 그의 전기화학적 구배를 따라내려가 미토콘드리아 매트릭스로 복귀할 때, 복합체 V (ATP 신타제)에 의해 ATP가 합성된다.

[0003] 미토콘드리아 기능장애는 다른 상태 중에서도 특히, 신경변성 질환 및 암 (de Moura et al., Environmental and Molecular Mutagenesis 51:391-405 (2010)), 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 고혈압 및 이상지혈증 (Kim et al., Circ Res. 2008 February 29; 102(4): 401-414), 알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간 질환 및 비-알콜성 지방간염 (NASH)과 연관되어 있다.

[0004] 주요 간 장애인 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)은 최근 세계 인구의 25 퍼센트 초과, 그리고 3명의 미국인 중 1명이 앓고 있는 것으로 추정되었다 (Younosi et al., Hepatology, 2016; 64:73-84; (Shulman, 2000, J. Clin. Invest. 106:171-176)). 치료되지 않은 채로 두었을 경우, NAFLD는 종종 NASH로 진행될 것이고, 섬유증, 간경변증 또는 간세포성 암종 (HCC) 또는 이들 3종 중 임의의 질환 또는 모든 질환으로 이어질 수 있다.

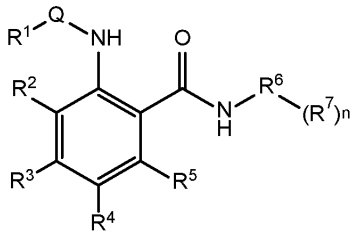
[0005] NAFLD, NASH, 및 미토콘드리아 기능장애에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 다른 질환을 치료하기 위해 제안된 하나의 요법은 미토콘드리아 탈커플링제의 사용이다. 프로토노포어 (또는 양성자 전위체)를 사용하는 것은 미토콘드리아의 전자 수송 메카니즘을 "탈커플링"하기 위해 제안된 하나의 방법이다. 이러한 탈커플링은 에너지 풍부 화합물, 예컨대 지질 및 지방산의 프로세싱 (분해)을 초래한다. 또한, 미토콘드리아 탈커플링은 반응성 산소 종 (ROS)의 생성을 감소시키는 것으로 생각된다. ROS는 생체내 DNA 손상 및 단백질의 변형의 원인이 되며, 따라서 세포 기능장애 또는 프로그램화된 세포 사멸 (아폽토시스)을 야기할 수 있다. 여러 미토콘드리아 탈커플링 화합물이 제안되었다 (예를 들어, 문헌 [L. Santos et al., Small Molecule Mitochondrial Uncouplers 및 Their Therapeutic Potential, J. Med. Chem. Nov. 2017, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01182] 참조).

[0006] 체온을 현저하게 상승시키지 않으면서 미토콘드리아 매개 질환 또는 상태를 치료할 수 있는 탈커플링제 화합물을 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 개시내용의 한 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체가 제공된다:



I

[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] Q는 $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S(O)(NH)-$, $-S(O)(NR^8)-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0012] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NR^{13}R^{13}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{11} 기로 추가로 치환되고;

[0013] R^{11}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-P(O)R^{14}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^8)R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)_{1-2}NR^{13}R^{13}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-OS(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, 및 $-C(O)NR^{13}R^{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^9 기로 임의로 치환되고;

[0014] 각각의 R^9는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-OS(O)_2R^{14}$ $-C(O)OR^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^8)R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)_{1-2}NR^{13}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, SF_5 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{16} 기로 임의로 치환되고;

[0015] 각각의 R^{13}은 독립적으로 -H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{15} 기로 임의로 치환된다.

[0016] 각각의 R^{14}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{15} 기로 임의로 치환되고;

[0017] 각각의 R^{15}는 독립적으로 -H, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{16}$, $-S(O)(NR^{8})R^{16}$, $-S(O)(NH)NR^{16}R^{16}$, $-S(O)(NR^{8})NR^{16}R^{16}$, $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-S(O)_2NH_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2NR^{16}R^{16}$, $C(O)R^{16}$, $-C(O)NR^{16}R^{16}$ 및 $C(O)OR^{16}$으로부터 선택되고, 여기서 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{16} 기로 임의로 치환되고;

[0018] 각각의 R^{16}은 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-S(O)_2NH_2$로부터 선택되고;

[0019] R^{2}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] 각각의 R^{3} 및 R^{4}는 독립적으로 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^{8})R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^{8})NR^{13}R^{13}$, -SH, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{9} 기로 추가로 치환되고;

[0021] R^{5}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] 여기서 R^{2} 및 R^{3}, 또는 R^{3} 및 R^{4}, 또는 R^{4} 및 R^{5}는 임의로 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 5-6원 시클로알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 각각의 이러한 시클릭 기는 각각 이들이 부착되어 있는 페닐에 융합되고, 각각은 1개 이상의 R^{9} 기로 임의로 치환되고;

[0023] R^{6}은 5-10원 카르보비시클릭 고리, 8-10원 트리시클릭 고리, 6-12원 헤테로비시클릭 고리, 및 8-12원 폴리시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 8-10원 트리시클릭 고리, 8-12원 폴리시클릭 고리, 또는 6-12원 헤테로비시클릭 고리는 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 8-10원 트리시클릭 고리, 6-12원 헤테로비시클릭 및 8-12원 폴리시클릭 고리는 1개 이상의 R^{7}로 치환되고;

[0024] R^{7}은 -H, 할로, -CN, 옥소, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^{8})R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^{8})NR^{13}R^{13}$, -SH, $-NR^{13}R^{13}$, $-P(O)R^{14}R^{14}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-C(O)R^{14}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{15}로 임의로 치환되고; n은 1, 2, 또는 3이고;

[0025] R^8은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{14}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, 및 $-SO_2R^{14}$이고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{14}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴은 할로, -CN, 옥소, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_{1-2}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, $-NR^{13}R^{13}$, $-C(O)OR^{14}$, C_{1-6} 헤테로알킬, 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된 3-6원 시클로알킬, 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된 4-12원 헤테로시클릴, 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된 6-10원 아릴, 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로 임의로 치환되고;

[0026] 단:

[0027] R^6이 C_{8-12} 카르보비시클릭 고리이고, R^3 및 R^7이 둘 다 H인 경우에,

[0028] R^4는 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴, 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴, $-SF_5$, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, 트리-$C_{1-4}$ 알킬실릴, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^8)R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$, -SH 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴 및 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^9로 임의로 치환되고; 5-6원 헤테로시클릴은 R^{17}로 임의로 치환되고; 8-10원 비시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{18}로 임의로 치환되고;

[0029] R^6이 8-10원 헤테로비시클릭 고리이고, R^3이 H이고, R^7이 -H, 할로, 시아노, 옥소, -OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 경우에,

[0030] R^4는 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴, 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴, $-SF_5$, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, 트리-$C_{1-4}$ 알킬실릴, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^8)R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$, -SH, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴 및 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^9로 임의로 치환되고; 5-6원 헤테로시클릴은 R^{17}로 임의로 치환되고, 8-10원 비시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{18}로 임의로 치환되고;

[0031] R^6이 C_6-C_7 카르보비시클릭 고리이고, R^7이 H 또는 메틸인 경우에,

[0032] R^3은 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^8)R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$, -SH, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^9 기로 추

가로 치환되고;

[0033] 여기서 R^{17}은 -OH, 옥소, -CN, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$ 및 $-C(O)NR^{13}R^{13}$으로부터 선택되고;

[0034] 여기서 R^{18}은 C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$ 및 $-C(O)NR^{13}R^{13}$으로부터 선택된다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, R^6은 5-10원 카르보비시클릭 고리, 6-12원 헤테로비시클릭 고리, 및 8-10원 트리시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 8-10원 트리시클릭 고리, 또는 6-12원 헤테로비시클릭 고리는 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 6-12원 헤테로비시클릭 고리 및 8-10원 트리시클릭 고리는 1개 이상의 R^7로 치환된다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, R^6은 5-10원 카르보비시클릭 고리, 8-10원 트리시클릭 고리, 및 6-12원 헤테로비시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 8-10원 트리시클릭 고리, 또는 6-12원 헤테로비시클릭 고리는 가교되고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 8-10원 트리시클릭 고리, 및 6-12원 헤테로비시클릭은 1개 이상의 R^7로 치환된다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, R^6은 5-10원 카르보비시클릭 고리, 및 6-12원 헤테로비시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 또는 6-12원 헤테로비시클릭 고리는 가교되고, 여기서 5-10원 카르보비시클릭 고리, 및 6-12원 헤테로비시클릭은 1개의 R^7로 치환된다.

[0038] 일부 실시양태에서, Q는 $-S(O)_2-$, -S(O)-, 및 $-S(O)(NR^8)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0039] 일부 실시양태에서, R^1은 C_{1-6} 알킬, $-NR^{13}R^{13}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{11} 기로 추가로 치환된다.

[0040] 일부 실시양태에서, R^2는 -H, -CN, -F, 메틸, 메톡시 및 C_1 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, R^2는 -H 및 -F로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 일부 실시양태에서, R^4는 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^8)R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^9 기로 추가로 치환된다.

[0043] 일부 실시양태에서, R^4는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-SF_5$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{14}는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{16} 기로 임의로 치환되고, R^{16}은 독

립적으로 할로, -CN, -OH로부터 선택된다.

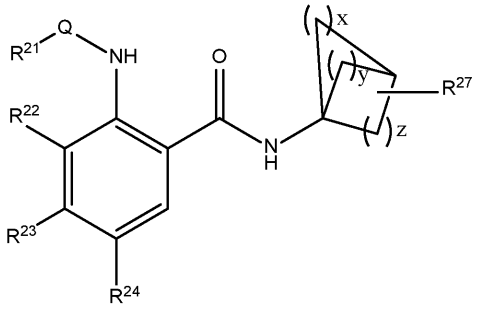
[0044] 일부 실시양태에서, R^4는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-SR^{14}$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{14}는 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0045] 일부 실시양태에서, R^3은 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-NO_2$, 및 $-SF_5$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 임의로 1개 이상의 R^9 기로 추가로 치환된다.

[0046] 일부 실시양태에서, R^3은 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SR^{14}$, 및 $-SF_5$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고, R^{14}는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0047] 일부 실시양태에서, R^5는 -H, -F 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] 본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체가 제공된다:



II

[0049]

[0050] 상기 식에서,

[0051] 여기서 x, y, 및 z는 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0052] Q는 $-S(O)_2-$, -S(O)-, -S(O)(NH)-, $-S(O)(NR^{28})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0053] R^{21}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NR^{33}R^{33}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{31} 기로 추가로 치환되고;

[0054] R^{31}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-P(O)R^{34}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)_{1-2}NR^{33}R^{33}$, $-SF_5$,

$-NO_2$, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-OS(O)_2R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, 및 $-C(O)NR^{33}R^{33}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{29} 기로 임의로 치환되고;

[0055] 각각의 R^{29}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-OS(O)_2R^{34}$ $-C(O)OR^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{8})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)_{1-2}NR^{33}R^{33}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-SF_5$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환되고;

[0056] 각각의 R^{33}은 독립적으로 -H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{35} 기로 임의로 치환되고;

[0057] 각각의 R^{34}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{35} 기로 임의로 치환되고;

[0058] 각각의 R^{35}는 독립적으로 -H, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{36}$, $-S(O)(NR^{28})R^{36}$, $-S(O)(NH)NR^{36}R^{36}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{36}R^{36}$, $-S(O)_{0-2}R^{36}$, $-S(O)_2NH_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2NR^{36}R^{36}$, $C(O)R^{36}$, $-C(O)NR^{36}R^{36}$ 및 $C(O)OR^{36}$으로부터 선택되고, 여기서 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{36} 기로 임의로 치환되고;

[0059] 각각의 R^{36}은 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-S(O)_2NH_2$로부터 선택되고;

[0060] R^{22}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0061] 각각의 R^{23} 및 R^{24}는 독립적으로 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, -SH, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6}

헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{29} 기로 추가로 치환되고;

[0062] 여기서 R^{22} 및 R^{23}, 또는 R^{23} 및 R^{24}는 임의로 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 5-6원 시클로알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 각각의 이러한 시클릭 기는 각각 이들이 부착되어 있는 페닐에 융합되고, 각각은 1개 이상의 R^{29} 기로 임의로 치환되고;

[0063] R^{27}은 -H, 할로, -CN, 옥소, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}R^{33}$, $-P(O)R^{34}R^{34}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-C(O)R^{34}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{35}로 임의로 치환되고;

[0064] R^{28}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{34}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-SO_2R^{34}$이고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴은 할로, -CN, 옥소, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_{1-2}R^{34}$, $-S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, $-NR^{33}R^{33}$, $-C(O)OR^{34}$, C_{1-6} 헤테로알킬, 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 3-6원 시클로알킬, 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 4-12원 헤테로시클릴, 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 6-10원 아릴, 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로 임의로 치환되고;

[0065] 단:

[0066] x + y + z가 6 내지 10이고, R^{23} 및 R^{27}이 둘 다 H인 경우에, R^{24}는 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴, 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴, $-SF_5$, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, 트리-$C_{1-4}$ 알킬실릴, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, -SH 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴 및 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{29}로 임의로 치환되고; 5-6원 헤테로시클릴은 R^{37}로 임의로 치환되고; 8-10원 비시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{38}로 임의로 치환되고;

[0067] x + y + z가 4 또는 5이고, R^{27}이 -H 또는 메틸인 경우에, R^{23}은 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, -SH, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{29} 기로 추가로 치환되고;

[0068] 여기서 R^{37}은 -OH, 옥소, -CN, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$ 및 $-C(O)NR^{33}R^{33}$으로부터 선택되고;

[0069] 여기서 R^{38}은 C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$ 및 $-C(O)NR^{33}R^{33}$으로부터 선택된다.

[0070] 일부 실시양태에서, Q는 $-S(O)_2-$, -S(O)-, 및 $-S(O)(NR^{28})-$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0071] 일부 실시양태에서, R^{21}은 C_{1-6} 알킬, $-NR^{33}R^{33}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{31} 기로 추가로 치환된다.

[0072] 일부 실시양태에서, R^{22}는 -H, -CN, -F, 메틸, C_1할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, 메톡시 및 C_1 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0073] 일부 실시양태에서, R^{22}는 -H, -CN, -F, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0074] 일부 실시양태에서, R^{24}는 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}C(O)OR^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{29} 기로 추가로 치환된다.

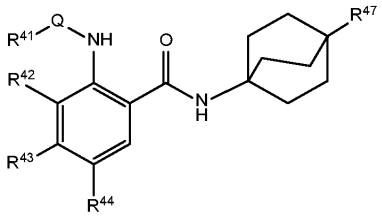
[0075] 일부 실시양태에서, R^{24}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $S(O)_{0-2}R^{34}$, $-C(O)R^{34}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{34}는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{36} 기로 임의로 치환되고, R^{36}은 독립적으로 할로, -CN 및 -OH로부터 선택된다.

[0076] 일부 실시양태에서, R^{24}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-SR^{34}$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{34}는 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0077] 일부 실시양태에서, R^{23}은 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-NO_2$ 및 $-SF_5$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, 및 3-12원 시클로알킬은 임의로 1개 이상의 R^{36} 기로 추가로 치환된다.

[0078] 일부 실시양태에서, R^{23}은 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SR^{34}$, 및 $-SF_5$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{36} 기로 추가로 치환되고, R^{34}는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0079] 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체가 제공된다:



[0080] III

[0081] 상기 식에서,

[0082] Q는 $-S(O)_2-$, -S(O)-, -S(O)(NH)-, $-S(O)(NR^{48})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0083] R^{41}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NR^{53}R^{53}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{51} 기로 추가로 치환되고;

[0084] R^{51}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-P(O)R^{54}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-OS(O)_2R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 임의로 치환되고;

[0085] 각각의 R^{49}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-OS(O)_2R^{54}$ $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-SF_5$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 R^{56}으로 임의로 치환되고;

[0086] 각각의 R^{53}은 독립적으로 -H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{55}

기로 임의로 치환되고;

[0087] 각각의 R^{54}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{55} 기로 임의로 치환되고;

[0088] 각각의 R^{55}는 독립적으로 -H, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{56}$, $-S(O)(NR^{48})R^{56}$, $-S(O)(NH)NR^{56}R^{56}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{56}R^{56}$, $-S(O)_{0-2}R^{56}$, $-S(O)_2NH_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2NR^{56}R^{56}$, $C(O)R^{56}$, $-C(O)NR^{56}R^{56}$ 및 $C(O)OR^{56}$으로부터 선택되고, 여기서 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{56} 기로 임의로 치환되고;

[0089] 각각의 R^{56}은 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-S(O)_2NH_2$로부터 선택되고;

[0090] R^{42}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0091] 각각의 R^{43} 및 R^{44}는 독립적으로 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, -SH, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{353}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환되고;

[0092] 여기서 R^{42} 및 R^{43}, 또는 R^{43} 및 R^{44}는 임의로 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 5-6원 시클로알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 각각의 이러한 시클릭 기는 각각 이들이 부착되어 있는 페닐에 융합되고, 각각은 1개 이상의 R^{49} 기로 임의로 치환되고;

[0093] R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, -SH, $-NR^{53}R^{53}$, $-P(O)R^{54}R^{54}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{55}로 임의로 치환되고;

[0094] R^{48}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{54}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $C(O)OR^{54}$, $C(O)NR^{53}R^{53}$, 및 SO_2R^{54}이고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, 3-12원

시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴은 할로, -CN, 옥소, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_{1-2}R^{54}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, $-NR^{53}R^{53}$, $-C(O)OR^{54}$, C_{1-6} 헤테로알킬, R^{56}으로 임의로 치환된 3-6원 시클로알킬, 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환된 4-12원 헤테로시클릴, 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환된 6-10원 아릴, 및 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로 임의로 치환되고;

[0095] 단:

[0096] R^{43} 및 R^{47}이 둘 다 H인 경우에, R^{44}는 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴, 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴, $-SF_5$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, 트리-$C_{1-4}$ 알킬실릴, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{8})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{8})NR^{53}R^{53}$, -SH 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{7-12} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 4-원 헤테로시클릴, 7-원 헤테로시클릴 및 7-12원 모노시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{49}로 임의로 치환되고; 5-6원 헤테로시클릴은 R^{57}로 임의로 치환되고; 8-10원 비시클릭 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{58}로 임의로 치환되고;

[0097] 여기서 R^{57}은 -OH, 옥소, -CN, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로부터 선택되고;

[0098] 여기서 R^{58}은 C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로부터 선택된다.

[0099] 일부 실시양태에서, R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{55}로 임의로 치환된다.

[0100] 일부 실시양태에서, R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환된다.

[0101] 일부 실시양태에서, R^{47}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 6-10원 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 상기 6-10원 아릴, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{56}으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{56}은 할로, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-}

$_3$ 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬로부터 선택된다.

[0102] 일부 실시양태에서, Q는 $-S(O)_2-$, -S(O)-, 및 $-S(O)(NR^{48})-$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0103] 일부 실시양태에서, R^{41}은 C_{1-6} 알킬, $-NR^{53}R^{53}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{51} 기로 추가로 치환된다.

[0104] 일부 실시양태에서, R^{51}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, 및 $-C(O)NR^{53}R^{53}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 임의로 치환된다.

[0105] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{49}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-NR^{53}R^{53}$, $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-SF_5$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 3-6원 시클로알킬은 -CN, 1개 이상의 할로, 또는 C_{1-6} 헤테로알킬로 임의로 치환된다.

[0106] 일부 실시양태에서, R^{42}는 -H, -CN, -F, 메틸, C_1 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, 메톡시 및 C_1할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0107] 일부 실시양태에서, R^{42}는 -H 및 -F로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0108] 일부 실시양태에서, R^{44}는 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환된다.

[0109] 일부 실시양태에서, R^{44}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{54}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{55} 기로 임의로 치환되고, R^{55}는 독립적으로 할로, -CN, -OH, 옥소로부터 선택된다.

[0110] 일부 실시양태에서, R^{44}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-SR^{54}$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{54}는 C_{1-3} 할로알킬이다.

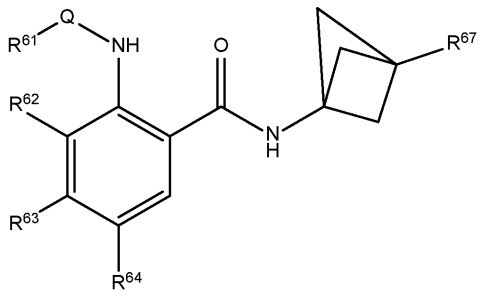
[0111] 일부 실시양태에서, R^{43}은 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)(NH)R^{54}$, $-S(O)(NR^{48})R^{54}$, $-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}SO_2R^{54}$, $-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$, $-NR^{53}C(O)OR^{54}$, $-C(O)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환된다.

[0112] 일부 실시양태에서, R^{49}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-NR^{53}R^{53}$, $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-C(O)NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환된다.

[0113] 일부 실시양태에서, R^{43}은 -H, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{49} 기로 추가로 치환된다.

[0114] 일부 실시양태에서, R^{49}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)OR^{54}$, $-S(O)_{0-2}R^{54}$, $-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$, $-C(O)R^{54}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환된다.

[0115] 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체가 제공된다:



[0116] IV

[0117] 상기 식에서,

[0118] Q는 $-S(O)_2-$, -S(O)-, -S(O)(NH)-, $-S(O)(NR^{68})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0119] R^{61}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NR^{73}R^{73}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 임의로 1개 이상의 R^{71} 기로 추가로 치환되고;

[0120] R^{71}은 히드록실, 옥소, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-P(O)R^{74}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-OS(O)_2R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, 및 $-C(O)NR^{73}R^{73}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{69} 기로 임의로 치환되고;

[0121] 각각의 R^{69}는 독립적으로 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-OS(O)_2R^{74}$ $-C(O)OR^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, -SH, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-SF_5$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{76} 기로 임의로 치환되고;

[0122] 각각의 R^{73}은 독립적으로 -H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{75} 기로 임의로 치환되고;

[0123] 각각의 R^{74}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 6-10원 아릴, 4-12원 헤테로시클릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{75} 기로 임의로 치환되고;

[0124] 각각의 R^{75}는 독립적으로 -H, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-S(O)(NH)R^{66}$, $-S(O)(NR^{68})R^{66}$, $-S(O)(NH)NR^{66}R^{66}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{66}R^{66}$, --SH, $-S(O)_{0-2}R^{66}$, $-S(O)_2NH_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2NR^{66}R^{66}$, $C(O)R^{66}$, $-C(O)NR^{666}R^{66}$ 및 $C(O)OR^{66}$으로부터 선택되고, 여기서 3-6원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{76} 기로 임의로 치환되고;

[0125] 각각의 R^{76}은 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 옥소, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 티오알킬, 티오할로알킬, 티오시클로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-S(O)_2NH_2$로부터 선택되고;

[0126] R^{62}는 -H, -CN, -F, -Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0127] 각각의 R^{63} 및 R^{64}는 독립적으로 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$,

$-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, $-SH$, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, $-C(O)R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$ 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴은 임의로 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로 치환되고;

[0128] 여기서 R^{62} 및 R^{63}, 또는 R^{63} 및 R^{64}는 임의로 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 5-6원 시클로알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 각각의 이러한 시클릭 기는 각각 이들이 부착되어 있는 페닐에 융합되고, 각각은 1개 이상의 R^{69} 기로 임의로 치환되고;

[0129] R^{67}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, $-SH$, $-NR^{73}R^{73}$, $-P(O)R^{74}R^{74}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-C(O)R^{74}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 트리-C_{1-4} 알킬실릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{75}로 임의로 치환되고;

[0130] R^{68}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{74}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, $-SO_2R^{74}$이고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴은 할로, -CN, 옥소, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_{1-2}R^{74}$, $-S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, $NR^{73}R^{73}$, $-C(O)OR^{74}$, C_{1-6} 헤테로알킬, R^{76}으로 임의로 치환된 3-6원 시클로알킬, 1개 이상의 R^{76}으로 임의로 치환된 4-12원 헤테로시클릴, 1개 이상의 R^{76}으로 임의로 치환된 6-10원 아릴, 및 1개 이상의 R^{76}으로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴로 임의로 치환된다.

[0131] 일부 실시양태에서, Q는 $-S(O)_2-$, -S(O)-, 및 $-S(O)(NR^{68})-$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0132] 일부 실시양태에서, R^{61}은 C_{1-6} 알킬, $-NR^{73}R^{73}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{3-12} 시클로알킬, 및 4-12원 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{71} 기로 추가로 치환된다.

[0133] 일부 실시양태에서, R^{62}는 -H, -CN, -F, 메틸, C_1 할로알킬, C_{1-3} 헤테로알킬, 메톡시 및 C_1 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0134] 일부 실시양태에서, R^{62}는 -H, 및 -F로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0135] 일부 실시양태에서, R^{64}는 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로

치환된다.

[0136] 일부 실시양태에서, R^{64}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-SF_5$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{74}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{75} 기로 임의로 치환되고, R^{75}는 독립적으로 할로, -CN, -OH, 옥소로부터 선택된다.

[0137] 일부 실시양태에서, R^{64}는 -H, -F, -Cl, -OH, -CN, SR^{74}, $-SF_5$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 1개 이상의 -F로 임의로 치환되고, R^{74}는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0138] 일부 실시양태에서, R^{63}은 -H, 할로, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)(NH)R^{74}$, $-S(O)(NR^{68})R^{74}$, $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$, $-S(O)(NR^{48})NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}SO_2R^{74}$, $-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$, $-NR^{73}C(O)OR^{74}$, $-C(O)R^{74}$, $-C(O)OR^{74}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로 치환된다.

[0139] 일부 실시양태에서, R^{69}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-NR^{73}R^{73}$, $-C(O)OR^{74}$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, $-C(O)NR^{73}R^{73}$, $-C(O)R^{74}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환된다.

[0140] 일부 실시양태에서, R^{63}은 -H, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, 및 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클릴, 및 5-10원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{69} 기로 추가로 치환된다.

[0141] 일부 실시양태에서, R^{69}는 -H, 옥소, -OH, -CN, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-C(O)OR^{74}$, $-S(O)_{0-2}R^{74}$, $-S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$, $-C(O)R^{74}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 -CN 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환된다.

[0142] 화학식 I의 화합물, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체를 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다.

[0143] NAFLD, NASH, ASH 또는 지방이영양증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 또는 중수소화 유사체의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, NAFLD, NASH, ASH 또는 지방이영양증을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0144] 또 다른 실시양태에서, R^{7}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록

시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-S(O)(NH)R^{14}$, $-S(O)(NR^{8})R^{14}$, $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)(NR^{8})NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}R^{13}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)_{2}NR^{13}R^{13}$, $-C(O)R^{14}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{15}로 임의로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0145] 또 다른 실시양태에서, R^{7}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{14}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-S(O)_{2}NR^{13}R^{13}$, $-C(O)R^{14}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0146] 또 다른 실시양태에서, R^{7}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 6-10원 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 상기 6-10원 아릴, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{16}은 할로, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클로알킬로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0147] 또 다른 실시양태에서, R^{8}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{14}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, 및 $-SO_2R^{14}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0148] 또 다른 실시양태에서, R^{27}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-12원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-S(O)(NH)R^{34}$, $-S(O)(NR^{28})R^{34}$, $-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$, $-NR^{33}R^{33}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)_{2}NR^{33}R^{33}$, $-C(O)R^{34}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-12원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{35}로 임의로 치환되는 것인 화학식 II의 화합물이 제공된다.

[0149] 또 다른 실시양태에서, R^{27}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 3-6원 시클로알킬, $-S(O)_{0-2}R^{34}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, $-S(O)_{2}NR^{33}R^{33}$, $-C(O)R^{34}$, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 상기 4-12원 헤테로시클릴, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 3-6원 시클로알킬은 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환되는 것인 화학식 II의 화합물이 제공된다.

[0150] 또 다른 실시양태에서, R^{27}은 -H, 할로, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 6-10원 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 상기 6-10원 아릴, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 헤테로알킬은 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{36}은 할로, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 티오할로알킬, 술포닐알킬, 술포닐할로알킬, 술포닐시클

로알킬로부터 선택되는 것인 화학식 II의 화합물이 제공된다.

[0151] 또 다른 실시양태에서, R^{28}은 C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{34}$, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로시클릴, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{33}R^{33}$, 및 $-SO_2R^{34}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-12원 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 6-10원 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로시클릴은 1개 이상의 R^{36}으로 임의로 치환되는 것인 화학식 II의 화합물이 제공된다.

[0152] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 미토콘드리아 기능장애에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 하기 예시된 각각의 개별 화합물을 포함하는 개시내용의 제약 조성물의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 미토콘드리아 기능장애에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0153] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 미토콘드리아 탈커플링을 통하여 치료가능한 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 하기 예시된 각각의 개별 화합물을 포함하는 개시내용의 제약 조성물의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 미토콘드리아 탈커플링을 통하여 치료가능한 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0154] 정의

[0155] 하기 설명은 예시적인 방법, 파라미터 등을 제시한다. 그러나, 이러한 설명은 본 개시내용의 범주에 대해 제한하려는 의도가 아니며, 대신에 예시적인 실시양태의 설명으로서 제공되는 것으로 인식되어야 한다.

[0156] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 파선 ("-")은 치환기에 대한 부착 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, $-C(O)NH_2$는 탄소 원자를 통해 부착된다. 화학적 기의 앞 또는 뒤의 파선은 편의적인 것이며; 화학적 기는 그의 통상의 의미를 상실하지 않으면서 1개 이상의 파선과 함께 또는 그 없이 도시될 수 있다. 구조에서 선을 통과하도록 그려진 파상선은 기의 부착 지점을 나타낸다. 달리 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 화학적 기가 쓰여지거나 명명된 순서에 의해 방향성이 나타내어지거나 암시되는 것은 아니다.

[0157] 접두어 "C_{u-v}"는 후속하는 기가 u 내지 v개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0158] 본원의 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약"은 제시된 양 ± 10%를 포함한다. 다른 실시양태에서, 용어 "약"은 제시된 양 ± 5%를 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 용어 "약"은 제시된 양 ± 1%를 포함한다. 또한, 용어 "약 X"는 "X"의 기재를 포함한다. 또한, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 1종 이상의 검정 및 그의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

[0159] "아실"은 기 -C(O)-를 지칭한다.

[0160] "알킬카르보닐"은 기 $-C_{1-6}$ C(O)-를 지칭한다.

[0161] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 쇄를 지칭한다. 본원에 사용된 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{1-20} 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{1-8} 알킬), 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{1-6} 알킬), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{1-4} 알킬)를 갖는다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함한다. 구체적 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 화학 명칭에 의해 명명되거나 또는 분자식에 의해 확인되는 경우에, 그러한 수의 탄소를 갖는 모든 위치 이성질체가 포괄될 수 있으며; 따라서, 예를 들어 "부틸"은 n-부틸 (즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-부틸 (즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 이소부틸 (즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$) 및 tert-부틸 (즉, $-C(CH_3)_3$)을 포함하고; "프로필"은 n-프로필 (즉, $-(CH_2)_2CH_3$) 및 이소프로필 (즉, $-CH(CH_3)_2$)을 포함한다.

[0162] "알케닐"은, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 알케닐), 2 내

지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알케닐)를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로페닐, 부타디에닐 (1,2-부타디에닐 및 1,3-부타디에닐 포함)을 포함한다.

[0163] "알키닐"은, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 알키닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알키닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알키닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알키닐)를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 용어 "알키닐"은 또한 1개의 삼중 결합 및 1개의 이중 결합을 갖는 이들 기를 포함한다.

[0164] "알콕시"는 기 "알킬-O-"를 지칭한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시 및 1,2-디메틸부톡시를 포함한다. 본원에 사용된 알콕시는 비-고리원 산소를 통하여 부착된 시클릭 탄화수소를 포함한다. 예는 시클로프로폭시 및 시클로부톡시를 포함한다.

[0165] 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기가 임의로 치환되는 경우, 생성된 2가 (또는 2가 초과) 기는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌으로 명명될 수 있는 것으로 이해된다. 본 명세서에서, 단순화를 위해, 명칭 "알킬, 알케닐 및 알키닐은 모이어티가 1가, 2가 또는 다가이든 아니든 유지된다. 원자가에 기초하여 상이한 명칭을 가질 수 있는 본원의 모든 치환기에 대해서도 마찬가지이다.

[0166] "할로알콕시"는 1개 이상의 수소 원자가 할로겐에 의해 대체된 것인 상기 정의된 바와 같은 알콕시 기를 지칭한다.

[0167] "티오알킬"은 기 "알킬-S-"를 지칭한다.

[0168] "티오할로알킬"은 할로겐화 알킬-S-를 의미한다.

[0169] "티오시클로알킬"은 기 "C_{3-6} 시클로알킬-S-"를 의미한다.

[0170] "술포닐알킬"은 기 "C_{1-6} 알킬-$S(O)_2$-"을 의미한다.

[0171] "술포닐할로알킬"은 할로겐화 C_{1-6} 알킬-$S(O)_2$를 의미한다.

[0172] "술포닐시클로알킬"은 기 "C_{3-6} 시클로알킬-$S(O)_2$-"를 의미한다.

[0173] "아미노"는 기 $-NR^yR^y$를 지칭하며, 여기서 각각의 R^y는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴, 시클로알킬 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0174] "아릴"은 단일 고리 (예를 들어 모노시클릭)를 갖거나 또는 융합된 계를 포함한 다중 고리 (예를 들어 비시클릭 또는 트리시클릭)를 갖는 방향족 카르보시클릭 기를 지칭한다. 본원에 사용된 아릴은 6 내지 20개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{6-20} 아릴), 6 내지 12개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{6-12} 아릴), 또는 6 내지 10개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{6-10} 아릴)를 갖는다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 및 안트릴을 포함한다. 그러나, 아릴은 어떠한 방식으로도 하기 정의된 헤테로아릴을 포괄하지 않거나 또는 그와 중첩되지 않는다. 1개 이상의 아릴 기가 헤테로아릴과 융합된 경우에, 생성된 고리계는 헤테로아릴이다. 1개 이상의 아릴 기가 헤테로시클릴과 융합된 경우에, 생성된 고리계는 헤테로시클릴이다.

[0175] "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.

[0176] "케토" 또는 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.

[0177] "카르바모일"은 기 $-O-C(O)NR^yR^z$를 지칭하는 "O-카르바모일" 기, 및 기 $-NR^yC(O)OR^z$를 지칭하는 "N-카르바모일" 기 둘 다를 지칭하며, 여기서 R^y 및 R^z는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 할로알킬, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.

[0178] "카르복실"은 -C(O)OH를 지칭한다.

[0179] "에스테르"는 -OC(O)R 및 -C(O)OR 둘 다를 지칭하며, 여기서 R은 치환기이고; 이들 각각은 본원에 정의된 바와

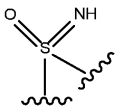
같이 임의로 치환될 수 있다.

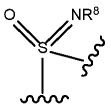
[0180] "시클로알킬"은 단일 고리 또는 융합된, 가교된, 및 스피로인 고리계를 비롯한 다중 고리를 갖는 포화 또는 부분 불포화 시클릭 알킬 기를 지칭하며, 단지 탄화수소 또는 치환된 탄화수소를 함유하는 비시클릭 고리의 경우에 본원에서 "카르보비시클릭" 고리계로 또한 불린다. 용어 "시클로알킬"은 시클로알케닐 기 (즉, 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 시클릭 기)를 포함한다. 본원에 사용된 시클로알킬은 3 내지 20개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-20} 시클로알킬), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-12} 시클로알킬) 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-6} 시클로알킬)를 갖는다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다.

[0181] 비시클릭 탄화수소 고리계 (또는 카르보비시클릭 고리계) 치환기는 융합된, 가교된 및 스피로인 사이클, 예컨대 비제한적으로 옥타히드로-1H-인데닐, 나프탈레닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 비시클로[2.1.1]헥사닐, 비시클[2.2.1]헵타닐; 스피로 [5.2]옥타닐, 스피로[4.3]옥타닐, 스피로[5.4]데카닐 등을 포함한다.

[0182] 트리시클릭 기는 3개의 융합된, 가교된 또는 스피로인 고리계를 함유하며, 예로서 비제한적으로 아다만타닐 (IUPAC 체계적 명칭: 트리시클로[3.3.1.13,7]데카닐) 등을 포함한다.

[0183] 폴리시클릭 탄화수소 고리계 치환기는 3개 초과의 고리계를 함유하며, 예를 들어 쿠바닐 (IUPAC 체계적 명칭: 펜타시클로[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]옥타닐)을 포함한다.

[0184] 표현 -S(O)(NH)-는 화학식:  에 의해 나타내어진다.

[0185] 표현 -S(O)(NR^8)-는 화학식:  에 의해 나타내어지며, 여기서 R^8은 본원에 정의된다.

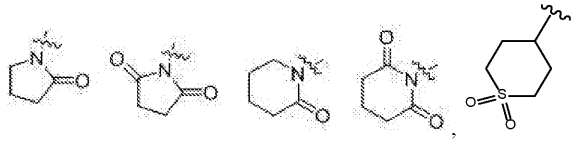
[0186] 표현 $-S(O)_{0-2}$는 산소가 부재 또는 존재하고, 존재하는 경우에 1 또는 2개의 산소 원자일 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어 $S(O)_0R^{14}$는 SR^{14}와 동일하다.

[0187] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 할로겐에 의해 대체된 것인 상기 정의된 바와 같은 비분지형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 잔기가 1개 초과의 할로겐으로 치환된 경우에, 이는 부착된 할로겐 모이어티의 수에 상응하는 접두어를 사용함으로써 지칭될 수 있다. 디할로알킬 및 트리할로알킬은, 동일한 할로겐일 수 있지만 반드시 그러한 것은 아닌 2개 ("디") 또는 3개 ("트리")의 할로 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 할로알킬의 예는 디플루오로메틸 ($-CHF_2$) 및 트리플루오로메틸 ($-CF_3$)을 포함한다.

[0188] "헤테로알킬"은 탄소 원자 (및 임의의 회합된 수소 원자) 중 1개 이상이 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 대체된 것인 알킬 기를 지칭한다. 용어 "헤테로알킬"은 탄소 및 헤테로원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 포화 쇄를 포함한다. 예로서, 1, 2 또는 3개의 탄소 원자는 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 대체될 수 있다. 헤테로원자 기는 -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ 등을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R은 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기의 예는 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-CH_2S(O)CH_3$, 및 $-CH_2S(O)_2CH_3$을 포함하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고, 그의 각각은 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 헤테로알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자; 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 내지 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함한다.

[0189] "헤테로아릴"은 1개 이상의 고리 헤테로원자가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 것인 단일 고리, 다중 고리 또는 다중 융합된 고리를 갖는 방향족 기를 지칭한다. 본원에 사용된 헤테로아릴은 1 내지 20개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{1-20} 헤테로아릴), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-12} 헤테로아릴), 또는 3 내

지 8개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{3-8} 헤테로아릴); 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자, 1 내지 4개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리미디닐, 퓨리닐, 피리딜, 피리다지닐, 벤조티아졸릴, 및 피라졸릴을 포함한다. 융합된-헤테로아릴 고리의 예는 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 및 이미다조[1,5-a]피리디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 헤테로아릴은 융합된 계 중 어느 고리를 통해서나 결합될 수 있다. 단일 또는 다중 융합된 고리를 가지며 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 방향족 고리는 분자의 나머지에 대한 (즉, 융합된 고리 중 어느 하나를 통한) 부착과 상관없이, 헤테로아릴로 간주된다. 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같은 아릴을 포괄하지 않거나 또는 그와 중첩되지 않는다.

[0190] "헤테로시클릴"은 N, NO, O, S, S(O), S(O)(NH), S(O)(NR) 및 $S(O)_2$로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 시클릭 알킬 기를 지칭한다. 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로시클로알케닐기 (즉, 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 헤테로시클릴 기), 비시클릭 헤테로시클릴 기, 가교된-헤테로시클릴 기, 융합된-헤테로시클릴 기, 및 스피로-헤테로시클릴 기를 포함한다. 헤테로시클릴은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있으며, 여기서 다중 고리는 융합되거나, 가교되거나, 또는 스피로일 수 있다. 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 고리는 부착과 상관없이 (즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있음), 헤테로시클릴로 간주된다. 또한, 용어 헤테로시클릴은 분자의 나머지에 대한 부착과 상관없이, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있는, 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 고리를 포괄하도록 의도된다. 본원에 사용된 헤테로시클릴은 4 내지 20개의 고리 원자 (즉, 4-20원 헤테로시클릴), 4 내지 12개의 고리 원자 (즉, 4-12원 헤테로시클릴), 4 내지 10개의 고리 원자 (즉, 4-10원 헤테로시클릴), 4 내지 8개의 고리 원자 (즉, 4-8원 헤테로시클릴), 또는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자 (즉, 4-6원 헤테로시클릴)를 가지며; 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로시클릴은 1개 이상의 옥소 및/또는 티옥소 기를 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 아제티디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 4-7원 술탐, 4-7원 시클릭 카르바메이트, 4-7원 시클릭 카르보네이트, 4-7원 시클릭 술피드, 

(여기서 J는 임의적인 치환기임) 및 모르폴리닐를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "가교된-헤테로시클릴"은, 헤테로시클릴의 2개의 비-인접 원자에서, 적어도 1개의 헤테로원자를 가지며 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 것인 1개 이상 (예를 들어 1 또는 2개)의 4- 내지 10-원 시클릭 모이어티와 연결된 4- 내지 10-원 시클릭 모이어티를 지칭한다. 본원에 사용된 가교된-헤테로시클릴은 비시클릭 및 트리시클릭 고리계를 포함한다. 또한 본원에 사용된 용어 "스피로-헤테로시클릴"은, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이 1개 이상의 추가의 고리를 가지며, 여기서 1개 이상의 추가의 고리는 3- 내지 10-원 시클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 여기서 1개 이상의 추가의 고리 중 단일 원자는 또한 3- 내지 10-원 헤테로시클릴의 원자인 고리계를 지칭한다. 스피로-헤테로시클릴 고리의 비배타적인 예는 비시클릭 및 트리시클릭 고리계, 예컨대 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노나닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐, 및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐을 포함한다. 융합된-헤테로시클릴 고리의 예는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 인돌리닐, 및 이소인돌리닐을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 헤테로시클릴은 융합된 계의 어느 고리를 통해서나 결합될 수 있다. 본원에 사용된, 비시클릭 헤테로시클릴 기는 또 다른 시클릭 기에 2개의 지점에서 부착된 헤테로시클릴 기이며, 여기서 다른 시클릭 기 그 자체는 헤테로시클릭 기 또는 카르보시클릭 기일 수 있다.

[0191] 본원에 사용된 용어 "질소 또는 황 함유 헤테로시클릴"은 고리 구조 내에 적어도 1개의 질소 원자 또는 적어도 1개의 황 원자 또는 질소 원자 및 황 원자 둘 다를 함유하는 헤테로시클릴 모이어티를 의미한다. 산소를 포함한 다른 헤테로원자가 질소, 황 또는 그의 조합에 추가로 존재할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 질소 또는 황 함유 헤테로시클릴의 예는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸리디논 1,2 디티올릴, 피페리디닐, 피페라지닐 등을 포함한다.

[0192] "히드록시" 또는 "히드록실"은 기 -OH를 지칭한다. "히드록시알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 히드록실에 의해

대체된 것인 상기 정의된 바와 같은 비분지형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.

[0193] "니트로"는 기 $-NO_2$를 지칭한다.

[0194] "술포닐"은 기 $-S(O)_2R$을 지칭하며, 여기서 R은 치환기 또는 정의된 기이다.

[0195] "알킬술포닐"은 기 $-S(O)_2R$을 지칭하며, 여기서 R은 알킬 기이다.

[0196] "알킬술피닐"은 기 -S(O)R을 지칭하며, 여기서 R은 치환기 또는 정의된 기이다.

[0197] "알킬술피닐"은 기 -S(O)R을 지칭하며, 여기서 R은 알킬 기이다.

[0198] "폴리시클릭"은 3개 초과의 고리를 포함하는 고리계를 지칭한다.

[0199] "티오시아네이트"는 -SCN을 지칭한다.

[0200] "티올"은 기 -SH를 지칭한다.

[0201] "티옥소" 또는 "티온"은 기 (=S) 또는 (S)를 지칭한다.

[0202] 특정의 흔히 사용되는 대안적 화학 명칭이 사용될 수 있다. 예를 들어, 2가 기, 예컨대 2가 "알킬" 기, 2가 "아릴" 기 등은 또한 각각 "알킬렌" 기 또는 "알킬레닐" 기, "아릴렌" 기 또는 "아릴레닐" 기로 지칭될 수 있다. 또한, 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 기들의 조합이 본원에서 1개의 모이어티, 예를 들어 아릴알킬로서 지칭된 경우에는, 마지막에 언급된 기가 모이어티를 분자의 나머지에 부착시키는 원자를 함유한다.

[0203] 용어 "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있고, 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 또한, 용어 "임의로 치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 1개 이상의 수소 원자가 수소 이외의 다른 모이어티에 의해 대체될 수 있거나 대체되지 않을 수 있음을 지칭한다. "임의로 치환된"은 0 내지 최대 수의 가능한 치환일 수 있고, 각각의 경우는 독립적이다. 용어 "치환된"이 사용되는 경우에, 그 치환은 나타낸 치환기의 치환가능한 수소 원자에서 이루어질 것이 요구된다. 임의적인 치환은 (요구되는) 치환과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0204] 모이어티가 "임의로 치환"되고 일반 용어, 예컨대 임의의 "알킬", "알케닐", "알키닐", "할로알킬", "시클로알킬", "아릴" 또는 "헤테로아릴"에 대한 언급이 이루어지는 경우에, 일반 용어는 앞에서 구체적으로 언급된 임의의 용어, 예컨대 (C_{1-3} 알킬), (C_{4-6} 알킬), -O(C_{1-4} 알킬), (C_{3-10} 시클로알킬), O-(C_{3-10} 시클로알킬) 등을 지칭할 수 있다. 예를 들어, "임의의 아릴"은 "아릴" 및 "-O(아릴)" 둘 다, 뿐만 아니라 아릴의 예, 예컨대 페닐 또는 나프틸 등을 포함한다. 또한, 용어 "임의의 헤테로시클릴"은 용어 "헤테로시클릴" 및 "O-(헤테로시클릴)" 둘 다, 뿐만 아니라 헤테로시클릴의 예, 예컨대 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 피페리디닐 등을 포함한다. 동일한 방식으로, 용어 "임의의 헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴" 및 "O-(헤테로릴)", 뿐만 아니라 특정 헤테로아릴, 예컨대 피리딘 등을 포함한다.

[0205] 화합물 중 일부는 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체는 서로 평형 상태로 존재한다. 예를 들어, 아미드 함유 화합물은 이미드산 호변이성질체와 평형 상태로 존재할 수 있다. 어느 호변이성질체가 제시되었는지와 상관없이, 및 호변이성질체 중 평형의 성질과 상관없이, 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 아미드 및 이미드산 호변이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 아미드 함유 화합물은 그의 이미드산 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 그의 아미드 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0206] 본원에 주어진 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 비표지된 형태뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되는 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 개시내용의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, ^{2}H (중수소, D), ^{3}H (삼중수소), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl 및 ^{125}I를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 다양한 동위원소 표지된 화합물은, 예를 들어 방사성 동위원소 예컨대 ^{3}H, ^{13}C 및 ^{14}C가 혼입된 것이다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 동역학 연구, 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터

단층촬영 (SPECT)에 유용하거나 또는 환자의 치료에 유용할 수 있다.

[0207] 본 개시내용은 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 것인 화학식 I의 화합물의 "중수소화 유사체"를 또한 포함하며, 여기서 n은 분자 내 수소의 수이다. 이러한 화합물은 대사에 대해 증가된 저항성을 나타내고, 이에 따라 포유동물, 특히 인간에게 투여되는 경우에 화학식 I의 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들어, 문헌 [Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 수단에 의해, 예를 들어 1개 이상의 수소가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

[0208] 본 개시내용의 중수소 표지된 또는 치환된 치료 화합물은 분포, 대사 및 배출 (ADME)과 관련된 개선된 DMPK (약물 대사 및 약동학) 특성을 가질 수 있다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정의 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투여량 요건 및/또는 치료 지수의 개선을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로, 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환시켜 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 이와 관련하여 중수소가 화학식 I의 화합물에서의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다.

[0209] 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본 개시내용의 화합물에서 특정한 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 그러한 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 지정된 경우에, 위치는 수소를 그의 천연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물에서 중수소 (D)로서 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것으로 의도된다.

[0210] 다수의 경우에서, 본 개시내용의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0211] 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체 및 전구약물이 또한 제공된다. "제약상 허용되는" 또는 "생리학상 허용되는"은 수의학적 또는 인간 제약 용도에 적합한 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

[0212] 주어진 화합물에 대한 용어 "제약상 허용되는 염"은, 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. "제약상 허용되는 염" 또는 "생리학상 허용되는 염"은, 예를 들어 무기 산과의 염 및 유기 산과의 염을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 화합물이 산 부가염으로서 수득되는 경우에, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화시킴으로써 수득될 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우에, 부가염, 특히 제약상 허용되는 부가염은 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하기 위한 통상적인 절차에 따라, 유리 염기를 적합한 유기 용매 중에 용해시키고, 용액을 산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비독성 제약상 허용되는 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인식할 것이다. 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유래된 염은 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기 산으로부터 유래된 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 마찬가지로, 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은, 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 예컨대 알킬 아민 (즉, NH_2(알킬)), 디알킬 아민 (즉, HN(알킬)$_2$), 트리알킬 아민 (즉, N(알킬)$_3$), 치환된 알킬 아민 (즉, NH_2(치환된 알킬)), 디(치환된 알킬) 아민 (즉, HN(치환된 알킬)$_2$), 트리(치환된 알킬) 아민 (즉, N(치환된 알킬)$_3$), 알케닐 아민 (즉, NH_2(알케닐)), 디알케닐 아민 (즉, HN(알케닐)$_2$), 트리알케닐 아민 (즉, N(알케닐)$_3$), 치환된 알케닐 아민 (즉, NH_2(치환된 알케닐)), 디(치환된 알케닐) 아민 (즉, HN(치환된 알케닐)$_2$), 트리(치환된 알케닐) 아민 (즉, N(치환된 알케닐)$_3$), 모노-, 디- 또는 트리-시클로알킬 아민 (즉, NH_2(시클로알킬), HN(시클로알킬)$_2$, N(시클로알킬)$_3$), 모노-, 디- 또는 트리-아릴아민 (즉, NH_2(아릴), HN(아릴)$_2$, N(아릴)$_3$), 또는 혼합된 아민 등의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 아민의 구체적 예는, 단지 예로서 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-

프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다.

[0213] 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 1개 이상의 수소 원자가 수소 이외의 1개 이상의 치환기로 대체되는 것을 의미하며, 단 지정된 원자의 정상 원자가는 초과하지 않는다. 1개 이상의 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아미노, 아미도, 아미디노, 아릴, 아지도, 카르바모일, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시아노, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록시, 히드라지노, 이미노, 옥소, 니트로, 알킬술피닐, 술폰산, 알킬술포닐, 티오시아네이트, 티올, 티온, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 무한히 부가되는 추가의 치환기를 갖는 치환기를 정의함으로써 도달되는 중합체 또는 유사한 비규정 구조 (예를 들어, 치환된 헤테로알킬 기에 의해 추가로 치환된, 그 자체로 치환된 아릴 기로 치환된, 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴 등)는 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물에서의 최대 연속 치환 수는 3이다. 예를 들어, 치환된 아릴 기의 2개의 다른 치환된 아릴 기로의 연속 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴에 제한된다. 유사하게, 상기 정의는 허용불가능한 치환 패턴 (예를 들어, 5개의 플루오린으로 치환된 메틸, 또는 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용불가능한 치환 패턴은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 화학적 기를 변형시키기 위해 사용되는 경우에, 용어 "치환된"은 본원에 정의된 다른 화학적 기를 기재할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 기가 임의로 치환된 것으로 기재된 경우에, 기의 임의의 치환기는 그 자체로 비치환된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 용어 "치환된 알킬"은 히드록실, 할로, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴을 포함한 1개 이상의 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 1개 이상의 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있고, 이들 각각은 치환된다. 다른 실시양태에서, 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록실, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있고, 이들 각각은 비치환된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에서의 화학식의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가 허용가능하게 안정한 제약 조성물로 제제화될 수 있는 제약상 유용한 화합물을 제공하기에 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 기재된 정의 및 치환기의 임의의 조합이 실시불가능한 종 또는 화합물을 생성시키지 않아야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0214] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물 내에 혼입될 수 있다.

[0215] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물 내에 혼입될 수 있다.

[0216] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 염의 용매화물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 화합물의 수화물이 또한 제공된다.

[0217] 제약 조성물

[0218] 활성 성분은 단독으로 투여되는 것이 가능하나, 제약 제제 (조성물)로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 수의학 및 인간 사용 둘 다를 위한 본 발명의 제제는 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을 1종 이상의 그에 대한 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 "허용되는" 것이어야 하고, 그의 수용자에게 생리학상 무해하여야 한다.

[0219] 제제는 상기 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있고 제약 기술분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 발견된다. 이러한 방법은 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 불활성 성분 (예를 들어, 담체, 제약 부형제 등)과 활성 성분을 회합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀

하게 회합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0220] 특정 실시양태에서, 경구 투여에 적합한 제제는 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카쉐 또는 정제와 같은 이산 단위로서 존재한다.

[0221] 특정 실시양태에서, 제약 제제는 1종 이상의 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어 경구 사용을 위해 사용되는 경우에, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조에 대한 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함한 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 소듐, 포비돈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 비코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시켜 보다 긴 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공하도록 마이크로캡슐화를 포함한 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0222] 투여 형태를 제조하기 위해 불활성 성분과 조합되는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간에게 경구 투여하기 위한 투여 형태는 적절하고 편리한 양의 담체 물질 (예를 들어, 불활성 성분 또는 부형제 물질)로 제제화된 활성 물질 대략 1 내지 1000 mg을 함유한다. 특정 실시양태에서, 담체 물질은 총 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 다양하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 약 1 내지 800 mg, 1 내지 600 mg, 1 내지 400 mg, 1 내지 200 mg, 1 내지 100 mg 또는 1 내지 50 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 약 400 mg 이하의 화학식 I의 화합물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 약 100 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

[0223] 구체적으로 상기 언급된 성분 이외에, 제제는 해당 제제의 유형에 관한 관련 기술분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0224] 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물이 추가로 제공된다.

[0225] 수의학적 담체는 조성물을 투여할 목적에 유용한 물질이고, 달리 불활성이거나 또는 수의학적 기술분야에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체상 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용성이다. 이들 수의학적 조성물은 경구로, 비경구로 또는 임의의 다른 목적하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0226] 활성 성분의 유효 용량은 치료될 상태의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로 (보다 낮은 용량으로) 사용되는지 여부, 전달 방법 및 제약 제제에 따라 좌우되고, 통상적인 용량 증량 연구를 사용하여 임상의에 의해 결정될 것이다.

[0227] 투여 경로

[0228] 화학식 I의 1종 이상의 화합물 (본원에서 활성 성분으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 치료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있는 것으로 인지될 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은 이들이 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다는 것이다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 경구 투여 형태이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 경구 고체 투여 형태이다. 궁극적으로, 특정한 치료될 질환 또는 장애를 갖는 특정한 환자에게 적절한, 적절한 용량 및 투여 경로를 결정하는 것은 숙련된 의사의 재량에 따른다.

[0229] 제제 실시예 1

[0230] 하기 성분을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐을 제조한다:

성분	양 (mg/캡슐)
활성 성분	30.0
녹말	305.0
스테아르산마그네슘	5.0

[0231]

[0232] 상기 성분을 혼합하고 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[0233] 제제 실시예 2

[0234] 정제 제제를 하기 성분을 사용하여 제조한다:

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	25.0
미세결정질 셀룰로스	200.0
콜로이드성 이산화규소	10.0
스테아르산	5.0

[0235]

[0236] 성분을 블렌딩하고 압축시켜 정제를 형성한다.

[0237] 제제 실시예 3

[0238] 하기 성분을 함유하는 건조 분말 흡입 제제를 제조한다:

성분	중량 %
활성 성분	5
락토스	95

[0239]

[0240] 상기 활성 성분을 락토스와 혼합하고, 혼합물을 건조 분말 흡입 기구에 첨가한다.

[0241] 제제 실시예 4

[0242] 각각 50 mg의 활성 성분을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조한다:

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	50.0 mg
녹말	45.0 mg
미세결정질 셀룰로스	35.0 mg
폴리비닐피롤리돈 (멸균수 중 10% 용액으로서)	4.0 mg
소듐 카르복시메틸 스타치	4.5 mg
스테아르산마그네슘	0.5 mg
활석	1.0 mg
총	140 mg

[0243]

[0244] 활성 성분, 전분 및 셀룰로스를 No. 20 메쉬 U.S. 체를 통해 통과시키고 완전히 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈의 용액을 생성된 분말과 혼합한 다음, 이것을 16 메쉬 U.S. 체를 통해 통과시킨다. 이렇게 생성된 과립을 50℃ 내지 60℃에서 건조시키고, 16 메쉬 U.S. 체를 통해 통과시킨다. 이어서, 이전에 No. 30 메쉬 체에 통과시킨 소듐 카르복시메틸 전분, 스테아르산마그네슘 및 활석을 과립에 첨가하고, 혼합 후 정제 기기 상에서 압축시켜 각각 중량이 120 mg인 정제를 수득한다.

[0245] 제제 실시예 5

[0246] 각각 25 mg의 활성 성분을 함유하는 좌제를 하기와 같이 제조한다:

성분	양
활성 성분	25 mg
포화 지방산 글리세리드 (우측 기재량까지)	2,000 mg

[0247]

[0248] 활성 성분을 No. 60 메시 U.S. 체를 통해 통과시키고, 포화 지방산 글리세리드 중에 현탁시킨 후, 필요한 최소 가열을 이용하여 용융시킨다. 이어서, 혼합물을 공칭 2.0 g 용량의 좌제 금형 내에 붓고 냉각되도록 한다.

[0249] 제제 실시예 6

[0250] 각각 5.0 mL 용량당 50 mg의 활성 성분을 함유하는 현탁액을 하기와 같이 제조한다:

성분	양
활성 성분	50.0 mg
크산탄 검	4.0 mg
소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (11%) 미세결정질 셀룰로스 (89%)	50.0 mg
수크로스	1.75 g
벤조산나트륨	10.0 mg
향미제 및 색소	q.v.
정제수 (우측 기재량까지)	5.0 mL

[0251]

[0252] 활성 성분, 수크로스 및 크산탄 검을 블렌딩하고, No. 10 메쉬 체를 통해 통과시킨 다음, 물 중 미세결정질 셀

롤로스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스의 사전 제조된 용액과 혼합한다. 벤조산나트륨, 향미제 및 착색제를 약간의 물로 희석시키고 교반하면서 첨가한다. 이어서, 충분한 물을 첨가하여 필요한 부피를 생성한다.

[0253] 제제 실시예 7

[0254] 피하 제제를 하기와 같이 제조할 수 있다:

성분	양
활성 성분	5.0 mg
옥수수 오일	1.0 mL

[0255]

[0256] 제제 실시예 8

[0257] 하기 조성을 갖는 주사가능한 제제를 제조한다:

성분	양
활성 성분	2.0 mg/mL
만니톨, USP	50 mg/mL
글루콘산, USP	q.s. (pH 5-6)
물 (멸균 증류수)	q.s. (1.0 mL까지)
질소 기체, NF	q.s.

[0258]

[0259] 제제 실시예 9

[0260] 하기 조성을 갖는 국소 제제를 제조한다:

성분	그램
활성 성분	0.2-10
스팬(Span) 60	2.0
트윈(Tween) 60	2.0
미네랄 오일	5.0
페트롤라툼	0.10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA (부틸화 히드록시 아니솔)	0.01
물	q.s. (100까지)

[0261]

[0262] 물을 제외한 모든 상기 성분을 합하고 교반하면서 60℃로 가열한다. 이어서, 60℃에서 충분한 양의 물을 격렬하게 교반하면서 첨가하여 성분을 유화시킨 다음, 물을 100 g까지의 충분량으로 첨가한다.

[0263] 제제 실시예 10

[0264] 지속 방출 조성물

성분	중량% 범위
활성 성분	50-95
미세결정질 셀룰로스 (충전제)	1-35
메타크릴산 공중합체	1-35
수산화나트륨	0.1-1.0
히드록시프로필 메틸셀룰로스	0.5-5.0
스테아르산마그네슘	0.5-5.0

[0265]

[0266] 본 개시내용의 지속 방출 제제를 하기와 같이 제조할 수 있다: 화합물 및 pH-의존성 결합제 및 임의의 임의적인 부형제를 친밀하게 혼합한다 (건식-블렌딩함). 이어서, 건식-블렌딩된 혼합물을 블렌딩된 분말에 분무되는 강염기의 수용액의 존재 하에 과립화한다. 과립을 건조시키고, 스크리닝하고, 임의적인 윤활제 (예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘)와 혼합하고, 정제로 압축한다. 강염기의 바람직한 수용액은 물 (임의로 25% 이하의 수혼화성 용매, 예컨대 저급 알콜을 함유함) 중 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 바람직하게는 수산화나트륨의 용액이다.

[0267] 생성된 정제는 임의적인 필름-형성제로, 확인, 맛-차폐 목적을 위해, 및 삼키기 용이하게 하기 위해 코팅될 수 있다. 필름 형성제는 전형적으로 정제 중량의 2% 내지 4% 범위의 양으로 존재할 것이다. 적합한 필름-형성제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 양이온성 메타크릴레이트 공중합체 (디메틸아미노에틸 메타크릴레이트/ 메틸-부틸 메타크릴레이트 공중합체 - 유드라짓(Eudragit)® E - 룀 파마(Roehm Pharma)) 등을 포함한다. 이들 필름-형성제는 임의로 착색제, 가소제 및 다른 보충 성분을 함유할 수 있다.

[0268] 압축 정제는 바람직하게는 8 Kp 압축을 견디기에 충분한 경도를 갖는다. 정제 크기는 주로 정제 중 화합물의 양에 좌우될 것이다. 정제는 300 내지 1100 mg의 화합물 유리 염기를 포함할 것이다. 바람직하게는, 정제는 400-600 mg, 650-850 mg 및 900-1100 mg 범위의 양의 화합물 유리 산을 포함할 것이다.

[0269] 용해 속도에 영향을 주기 위해, 분말을 함유하는 화합물을 습식 혼합하는 시간을 제어한다. 바람직하게는, 총 분말 혼합 시간, 즉 분말이 수산화나트륨 용액에 노출되는 시간은 1 내지 10분, 바람직하게는 2 내지 5분의 범위일 것이다. 과립화 후, 입자를 과립화기로부터 제거하고, 약 60℃에서의 건조를 위해 유동층 건조기에 배치한다.

[0270] 제제 실시예 11

[0271] 정제 제제를 하기 성분을 사용하여 제조한다:

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	300.0
미세결정질 셀룰로스	100.0
콜로이드성 이산화규소	10.0
스테아르산	5.0

[0272]

[0273] 성분을 블렌딩하고 압축시켜 정제를 형성한다.

[0274] 방법

[0275] 고지혈증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 고지혈증을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원의 화합물은 원발성 (유전성) 이상지혈증, 예컨대 가족성 고콜레스테롤혈증, 월만병 및 콜레스테릴 에스테르 축적 질환, 뿐만 아니라 속발성 (후천성) 이상지혈증, 예컨대 당뇨병과 연관된 고지혈증, 상승된 콜레스테롤 (특히 상

승된 LDL 콜레스테롤), 조합된 고지혈증/유형 IIb, 상승된 트리글리세리드 알콜 남용, 만성 신장 질환, 갑상선 기능저하증 및 원발성 담즙성 간경변증을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0276] 대사 장애, 예컨대 비제한적으로, 당뇨병, 예컨대 제I형 및 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 상승된 혈청 콜레스테롤, 및 상승된 트리글리세리드의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 대사 장애, 예컨대 비제한적으로, 당뇨병, 예컨대 제I형 및 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 상승된 혈청 콜레스테롤, 및 상승된 트리글리세리드를 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0277] 간 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 간 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법이 또한 본원에 개시된다. 활성 간 질환의 존재는 혈액 중 상승된 효소 수준의 존재에 의해 검출될 수 있다. 구체적으로, 임상적으로 허용되는 정상 범위를 넘는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)의 혈액 수준은 진행중인 간 손상을 나타내는 것으로 알려져 있다. ALT 및 AST의 혈액 수준에 대한 간 질환 환자의 상용 모니터링은 의학적 치료 시에 간 질환의 진행을 측정하기 위해 임상적으로 사용된다. 상승된 ALT 및 AST를 허용된 정상 범위 내로 감소시키는 것은 환자의 진행중인 간 손상의 중증도 감소를 반영하는 임상 증거로 간주된다.

[0278] 특정 실시양태에서, 간 질환은 만성 간 질환이다. 만성 간 질환은 간 실질의 진행성 파괴 및 재생을 수반하며, 섬유증 및 간경변증으로 이어진다. 일반적으로, 만성 간 질환은 바이러스 (예컨대 B형 간염, C형 간염, 시토메갈로바이러스 (CMV) 또는 엡스타인 바르 바이러스 (EBV)), 독성제 또는 약물 (예컨대 알콜, 메토트렉세이트, 또는 니트로푸란토인), 대사 질환 (예컨대 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 혈색소증, 또는 윌슨병), 자가면역 질환 (예컨대 자가면역 만성 간염, 원발성 담즙성 담관염 (이전에 원발성 담즙성 간경변증으로 공지됨) 또는 원발성 경화성 담관염) 또는 다른 원인 (예컨대 우심부전)에 의해 유발될 수 있다.

[0279] 한 실시양태에서, 간경변증의 수준을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 간경변증은 병리학적으로 섬유증 및 결절성 재생을 동반한, 정상 현미경적 소엽성 구조의 손실을 특징으로 한다. 간경변증의 정도를 측정하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 간경변증의 수준은 약 5% 내지 약 100%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 간경변증의 수준은 대상체에서 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0280] 특정 실시양태에서, 간 질환은 대사성 간 질환이다. 한 실시양태에서, 간 질환은 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)이다. NAFLD는 인슐린 저항성 및 대사 증후군 (비만, 복합 고지혈증, 당뇨병 (제II형) 및 고혈압)과 연관된다. NAFLD는 질환 활성의 스펙트럼을 포괄하는 것으로 간주되고, 간에서의 지방 축적 (간 지방증)으로 시작된다.

[0281] 비만 및 인슐린 저항성 둘 다는 NAFLD의 질환 과정에서 강력한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 불량한 식이 이외에, NAFLD는 여러 다른 기지의 원인을 갖는다. 예를 들어, NAFLD는 특정 의약, 예컨대 아미오다론, 항바이러스 약물 (예를 들어, 뉴클레오시드 유사체), 아스피린 (드물게 소아 라이에 증후군의 일부로서), 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트, 타목시펜, 또는 테트라시클린에 의해 유발될 수 있다. NAFLD는 또한 고과당 옥수수 시럽의 존재를 통해 청량 음료의 소모에 연관되었으며, 비록 수크로스의 소모가 유사한 효과를 제시하지만 (그의 프룩토스로의 분해로 인한 것일 가능성 있음), 이는 복부에서의 지방의 증가된 침착을 유발할 수 있다. 이러한 감수성에 대한 2개의 유전자 돌연변이가 확인되었기 때문에 유전학이 또한 소정의 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

[0282] 치료되지 않은 상태로 둔 경우에, NAFLD는 지방증이 염증 및 섬유증과 조합된 상태인 NAFLD의 가장 극단적인 형태인 비-알콜성 지방간염 (NASH)으로 발달될 수 있다. NASH는 간경변증의 주요 원인으로 여겨진다. 따라서, 비알콜성 지방간염 (NASH)의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 비알콜성 지방간염 (NASH)을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0283] 간 섬유증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 간 섬유증을 치료 및/또는 예방하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 간 섬유증은 대

부분 유형의 만성 간 질환에서 발생하는, 콜라겐을 포함한 세포외 매트릭스 단백질의 과도한 축적이다. 특정 실시양태에서, 진행성 간 섬유증은 간경변증 및 간부전을 유발한다. 간 조직상태, 예컨대 섬유증, 소엽성 간염 및 문맥주위 가교 괴사의 정도의 변화를 측정하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 치료는 환자의 섬유증을 기준선으로부터 개선시킬 수 있으며, 예를 들어 F4로부터 F3으로, F3으로부터 F2로, 또는 F2로부터 F1로 개선시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 환자의 섬유증 점수는 24주의 매일의 치료 후에 1점 이상만큼 개선된다.

[0284] 한 실시양태에서, 섬유성 조직의 형성, 유섬유종 또는 섬유성 변성인 간 섬유증의 수준은 약 90% 초과만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 섬유성 조직의 형성, 유섬유종 또는 섬유성 변성인 섬유증의 수준은 적어도 약 90%, 적어도 약 80%, 적어도 약 70%, 적어도 약 60%, 적어도 약 50%, 적어도 약 40%, 적어도 약 30%, 적어도 약 20%, 적어도 약 10%, 적어도 약 5% 또는 적어도 약 2%만큼 감소된다.

[0285] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 간에서 섬유생성의 수준을 감소시킨다. 간 섬유생성은 섬유증으로 알려져 있는, 간에서의 과잉의 세포외 매트릭스 성분의 침착으로 이어지는 과정이다. 이는 다수의 상태, 예컨대 만성 바이러스성 B형 및 C형 간염, 알콜성 간 질환, 약물-유도된 간 질환, 혈색소증, 자가면역 간염, 윌슨병, 원발성 담즙성 담관염 (이전에 원발성 담즙성 간경변증으로 알려짐), 경화성 담관염, 간 주혈흡충증 및 다른 것들에서 관찰된다. 한 실시양태에서, 섬유생성의 수준은 약 90% 초과만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 섬유생성의 수준은 적어도 약 90%, 적어도 약 80%, 적어도 약 70%, 적어도 약 60%, 적어도 약 50%, 적어도 40%, 적어도 약 30%, 적어도 약 20%, 적어도 약 10%, 적어도 약 5% 또는 적어도 2%만큼 감소된다.

[0286] 또 다른 실시양태에서, 원발성 경화성 담관염 (PSC)의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 원발성 경화성 담관염 (PSC)을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0287] 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 심혈관 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 심혈관 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 또한 본원에 개시된다. 심혈관 질환은 예를 들어 심부전 (울혈성 심부전, 확장기 심부전, 수축기 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 포함), 급성 심부전, 허혈, 재발성 허혈, 심근경색, 부정맥, 협심증 (운동 유발 협심증, 변이형 협심증, 안정형 협심증, 불안정형 협심증 포함), 급성 관상동맥 증후군, 당뇨병, 간헐성 파행 및 특발성 폐 섬유증 중 임의의 1종 또는 1종 초과를 지칭한다.

[0288] 산화성 스트레스와 연관된 병리학적 결과 또는 성과의 개선을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 미토콘드리아 탈커플링 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 산화성 스트레스와 연관된 병리학적 결과 또는 성과를 개선시키는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0289] 조합 요법

[0290] 본 개시내용의 화합물을 바람직한 조합 제품에 사용할 수 있을 것으로 고려된다. 이러한 제품은 화합물 단독의 형태일 수 있는 반면, 때때로 2종 이상의 화합물을 단일 투여 형태로 공-제제화하는 것이 바람직할 수 있다.

[0291] 본 개시내용의 미토콘드리아 탈커플링 화합물의 투여에 의해 치료될 환자는 종종 다른 치료제로의 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 상태를 나타낸다. 이들 질환 또는 상태는 신경변성 성질을 가질 수 있거나 또는 암, 대사 장애, 간 질환, 위장 장애 등에 관련될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 한 측면은 대사 관련 질환 또는 상태, 또는 신경변성 장애, 간 질환 또는 상태, 또는 암 등의 치료를 필요로 하는 대상체, 특히 인간 대상체에게 이러한 질환의 치료에 유용한 1종 이상의 화합물과 조합하여 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대사 관련 질환 또는 상태, 또는 신경변성 장애, 간 질환 또는 상태, 또는 암 등을 치료하는 방법이다.

[0292] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 추가의 1종 이상의 활성 성분과 공-제제화된다. 일부 실시양태에서, 다른 활성 성분은 개별 투여 형태로, 거의 동일한 시간에 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 활성 성분은 순차적으로 투여되고, 본 개시내용의 화합물에 관련하여 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0293] 간 질환 및 상태를 위한 조합물

[0294] 일부 실시양태에서, 치료제 또는 치료제의 조합은 ACE 억제제, 아세틸 CoA 카르복실라제 억제제, 아데노신 A3 수용체 효능제, 아디포넥틴 수용체 효능제, AKT 단백질 키나제 억제제, AMP-활성화 단백질 키나제 (AMPK), 아밀린 수용체 효능제, 안지오텐신 II AT-1 수용체 길항제, 오토탁신 억제제, 생물활성 지질, 칼시토닌 효능제, 카스파제 억제제, 카스파제-3 자극제, 카텝신 억제제, 카베올린 1 억제제, CCR2 케모카인 길항제, CCR3 케모카인

길항제, CCR5 케모카인 길항제, 클로라이드 채널 자극제, CNR1 억제제, 시클린 D1 억제제, 시토크롬 P450 7A1 억제제, DGAT1/2 억제제, 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제, 엔도시알린 조정제, 에오탁신 리간드 억제제, 세포외 매트릭스 단백질 조정제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, 지방산 신타제 억제제, FGF1 수용체 효능제, 섬유모세포 성장 인자 (FGF-15, FGF-19, FGF-21) 리간드, 갈렉틴-3 억제제, 글루카곤 수용체 효능제, 글루카곤-유사 펩티드 1 효능제, G-단백질 커플링된 담즙산 수용체 1 효능제, 헷지호그 (Hh) 조정제, C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 억제제, 간세포 핵 인자 4 알파 조정제 (HNF4A), 간세포 성장 인자 조정제, HMG CoA 리덕타제 억제제, IL-10 효능제, IL-17 길항제, 회장 나트륨 담즙산 공동수송체 억제제, 인슐린 감작제, 인테그린 조정제, 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 4 (IRAK4) 억제제, Jak2 티로신 키나제 억제제, 클로토 베타 자극제, 5-리폭시게나제 억제제, 지단백질 리파제 억제제, 간 X 수용체, LPL 유전자 자극제, 리소포스파티데이트-1 수용체 길항제, 리실 옥시다제 상동체 2 억제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP) 억제제, MEKK-5 단백질 키나제 억제제, 막 구리 아민 옥시다제 (VAP-1) 억제제, 메티오닌 아미노펩티다제-2 억제제, 메틸 CpG 결합 단백질 2 조정제, 마이크로 RNA-21(miR-21) 억제제, 미엘린 염기성 단백질 자극제, NACHT LRR PYD 도메인 단백질 3 (NLRP3) 억제제, NAD-의존성 데아세틸라제 시르투인 자극제, NADPH 옥시다제 억제제 (NOX), 니코틴산 수용체 1 효능제, P2Y13 퓨린수용체 자극제, PDE3 억제제, PDE4 억제제, PDE5 억제제, PDGF 수용체 베타 조정제, 포스포리파제 C 억제제, PPAR 알파 효능제, PPAR 델타 효능제, PPAR 감마 효능제, PPAR 감마 조정제, 프로테아제-활성화 수용체-2 길항제, 단백질 키나제 조정제, Rho 연관 단백질 키나제 억제제, 나트륨 글루코스 수송체-2 억제제, SREBP 전사 인자 억제제, STAT-1 억제제, 스테아로일 CoA 데새투라제-1 억제제, 시토카인 신호전달-1 자극제의 억제자, 시토카인 신호전달-3 자극제의 억제자, 형질전환 성장 인자 β (TGF-β), 형질전환 성장 인자 β 활성화된 키나제 1 (TAK1), 갑상선 호르몬 수용체 베타 효능제, TLR-4 길항제, 트랜스글루타미나제 억제제, 티로신 키나제 수용체 조정제, GPCR 조정제, 핵 호르몬 수용체 조정제, WNT 조정제, 또는 YAP/TAZ 조정제이다.

[0295] 치료제 및 표적의 비제한적 예는 하기를 포함한다:

[0296] ACE 억제제, 예컨대 에날라프릴;

[0297] 아세틸 CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 예컨대 NDI-010976 (피르소코스타트), DRM-01, 겜카벤, PF-05175157, QLT-091382, PF-05221304;

[0298] 아데노신 수용체 효능제, 예컨대 CF-102 (나모데노손), CF-101, CF-502, CGS21680;

[0299] 아디포넥틴 수용체 효능제, 예컨대 ADP-355;

[0300] 아밀린/칼시토닌 수용체 효능제, 예컨대 KBP-042;

[0301] AMP 활성화 단백질 키나제 자극제, 예컨대 O-304;

[0302] 안지오텐신 II AT-1 수용체 길항제, 예컨대 이르베사르탄;

[0303] 오토탁신 억제제, 예컨대 PAT-505, PAT-048, GLPG-1690, X-165, PF-8380, AM-063;

[0304] 생물활성 지질, 예컨대 DS-102;

[0305] 칸나비노이드 수용체 유형 1 (CNR1) 억제제, 예컨대 나마시주맙, GWP-42004;

[0306] 카스파제 억제제, 예컨대 엠리카산;

[0307] Pan 카텝신 B 억제제, 예컨대 VBY-376;

[0308] Pan 카텝신 억제제, 예컨대 VBY-825;

[0309] CCR2/CCR5 케모카인 길항제, 예컨대 세니크리비록;

[0310] CCR2 케모카인 길항제, 예컨대 프로파게르마늄;

[0311] CCR3 케모카인 길항제, 예컨대 베르틸리무맙;

[0312] 클로라이드 채널 자극제, 예컨대 코비프로스톤;

[0313] 디글리세리드 아실트랜스퍼라제 2 (DGAT2) 억제제, 예컨대 IONIS-DGAT2Rx, PF-06865571;

[0314] 디글리세리드 아실트랜스퍼라제 1 (DGAT1) 억제제, 예컨대 GSK-3008356;

[0315] 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제, 예컨대 리나글립틴, 에보글립틴;

[0316] 에오탁신 리간드 억제제, 예컨대 베르틸리무맙;

[0317] 세포외 매트릭스 단백질 조정제, 예컨대 CNX-024;

[0318] 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 효능제, 예컨대 AGN-242266, AKN-083, EDP-305, GNF-5120, GS-9674, LJN-452 (트로펙소르), LMB-763, 오베티콜산, Px-102, Px-103, M790, M780, M450, M480, PX20606, EYP-001, INT-2228;

[0319] 파르네소이드 X 수용체 (FXR)/ G-단백질 커플링된 담즙산 수용체 1(TGR5) 효능제, 예컨대 INT-767;

[0320] 지방산 신타제 억제제, 예컨대 TVB-2640;

[0321] 섬유모세포 성장 인자 19 (rhFGF19)/시토크롬 P450 (CYP) 7A1 억제제, 예컨대 NGM-282;

[0322] 섬유모세포 성장 인자 21(FGF-21) 리간드, 예컨대 BMS-986171,

[0323] BMS-986036;

[0324] 섬유모세포 성장 인자 21(FGF-21)/글루카곤 유사 펩티드 1 (GLP-1) 효능제, 예컨대 YH-25723;

[0325] 갈렉틴-3 억제제, 예컨대 GR-MD-02;

[0326] 글루카곤-유사 펩티드 1(GLP1R) 효능제, 예컨대 AC-3174, 리라글루티드, 세마글루티드;

[0327] G-단백질 커플링된 담즙산 수용체 1(TGR5) 효능제, 예컨대 RDX-009, INT-777;

[0328] 열 쇼크 단백질 47 (HSP47) 억제제, 예컨대 ND-L02-s0201;

[0329] HMG CoA 리덕타제 억제제, 예컨대 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴;

[0330] IL-10 효능제, 예컨대 peg-일로데카킨;

[0331] 회장 나트륨 담즙산 공동수송체 억제제, 예컨대 A-4250, 볼릭시바트 포타슘 에탄올레이트 수화물 (SHP-262), GSK2330672;

[0332] 인슐린 감작제, 예컨대, KBP-042, MSDC-0602K, Px-102, RG-125 (AZD4076), VVP-100X;

[0333] 베타 클로토 (KLB)- FGF1c 효능제, 예컨대 NGM-313;

[0334] 5-리폭시게나제 억제제, 예컨대 티펠루카스트 (MN-001);

[0335] 지단백질 리파제 억제제, 예컨대 CAT-2003;

[0336] LPL 유전자 자극제, 예컨대 알리포겐 티파르보벡;

[0337] 간 X 수용체 (LXR) 억제제, 예컨대 PX-L603, PX-L493, BMS-852927, T-0901317, GW-3965, SR-9238;

[0338] 리소포스파티데이트-1 수용체 길항제, 예컨대 BMT-053011, UD-009. AR-479, ITMN-10534, BMS-986020, KI-16198;

[0339] 리실 옥시다제 상동체 2 억제제, 예컨대 심투주맙;

[0340] MEKK-5 단백질 키나제 (ASK-1) 억제제, 예컨대 세론세르팁;

[0341] 세미카르바지드-감수성 아민 옥시다제/혈관 부착 단백질-1 (SSAO/VAP-1) 억제제, 예컨대 PXS-4728A;

[0342] 메티오닌 아미노펩티다제-2 억제제, 예컨대 ZGN-839;

[0343] 메틸 CpG 결합 단백질 2 조정제, 예컨대 메르캅타민;

[0344] 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 (MCRA), 예컨대 MT-3995;

[0345] 미엘린 염기성 단백질 자극제, 예컨대 올레속심;

[0346] 미엘로퍼옥시다제 억제제, 예컨대 PF-06667272;

[0347] NADPH 옥시다제 1/4 억제제, 예컨대 GKT-831;

[0348] 니코틴산 수용체 1 효능제, 예컨대 ARI-3037MO;

[0349] NACHT LRR PYD 도메인 단백질 3 (NLRP3) 억제제, 예컨대 KDDF-201406-03, NBC-6;

[0350] 핵 수용체 조정제, 예컨대 DUR-928;

[0351] P2Y13 퓨린수용체 자극제, 예컨대 CER-209;

[0352] PDE 3/4 억제제, 예컨대 티펠루카스트 (MN-001);

[0353] PDE 5 억제제, 예컨대 실데나필;

[0354] PDGF 수용체 베타 조정제, 예컨대 BOT-191, BOT-509;

[0355] PPAR 효능제, 예컨대 엘라피브라노르 (GFT-505), MBX-8025, 중수소화 피오글리타존 R-거울상이성질체, 피오글리타존, DRX-065, 사로글리타자르, IVA-337;

[0356] 프로테아제-활성화된 수용체-2 길항제, 예컨대 PZ-235;

[0357] 단백질 키나제 조정제, 예컨대 CNX-014;

[0358] Rho 연관 단백질 키나제 (ROCK) 억제제, 예컨대 KD-025;

[0359] 나트륨 글루코스 수송체-2(SGLT2) 억제제, 예컨대 이프라글리플로진, 레모글리플로진 에타보네이트, 에르투글리플로진, 다파글리플로진, 소타글리플로진;

[0360] SREBP 전사 인자 억제제, 예컨대 CAT-2003, MDV-4463;

[0361] 스테아로일 CoA 데새투라제-1 억제제, 예컨대 아람콜;

[0362] 갑상선 호르몬 수용체 베타 효능제, 예컨대 MGL-3196, MGL-3745, VK-2809;

[0363] TLR-4 길항제, 예컨대 JKB-121;

[0364] 티로신 키나제 수용체 조정제, 예컨대 CNX-025;

[0365] GPCR 조정제, 예컨대 CNX-023;

[0366] 핵 호르몬 수용체 조정제, 예컨대 Px-102.

[0367] 일부 실시양태에서, 치료제 또는 치료제의 조합은 A-4250, AC-3174, 아세틸살리실산, AK-20, 알리포겐 티파르보벡, 아람콜, ARI-3037MO, ASP-8232, 베르틸리무맙, 베타인 무수물, BI-1467335, BMS-986036, BMS-986171, BMT-053011, BOT-191, BTT-1023, CAT-2003, 세니크리비록, CER-209, CF-102, CGS21680, CNX-014, CNX-023, CNX-024, CNX-025, 코비프로스톤, 콜레세벨람, 다파글리플로진, 중수소화 피오글리타존 R-거울상이성질체, 2,4-디니트로페놀, DRX-065, DS-102, DUR-928, EDP-305, 엘라피브라노르 (GFT-505), 엠리카산, 에날라프릴, 에르투글리플로진, 에보글립틴, F-351, GKT-831, GNF-5120, GRI-0621, GR-MD-02, 셀론세르팁, GS-9674, 히드로클로로티아지드, 이코사펜트 에틸 에스테르, IMM-124-E, INT-767, IONIS-DGAT2Rx, 이프라글리플로진, 이르베사르타, 프로파게르마늄, IVA-337, JKB-121, KB-GE-001, KBP-042, KD-025, M790, M780, M450, 메트포르민, 실데나필, LC-280126, 리나글립틴, 리라글루티드, LJN-452, LMB-763, MBX-8025, MDV-4463, 메르캅타민, MGL-3196, MGL-3745, MSDC-0602K, 나마시주맙, NC-101, NDI-010976, ND-L02-s0201, NGM-282, NGM-313, NGM-386, NGM-395, 노르우르소데옥시콜산, O-304, 오베티콜산, 25HC3S, 올레속심, PAT-505, PAT-048, peg-일로데카킨, 피오글리타존, 피르페니돈, PRI-724, PX20606, Px-102, PX-L603, PX-L493, PXS-4728A, PZ-235, RDX-009, 레모글리플로진 에타보네이트, RG-125 (AZD4076), 사로글리타자르, 세마글루티드, 심투주맙, 솔리트로마이신, 소타글리플로진, 스타틴 (아토르바스타틴, 플루바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴), TCM-606F, TEV-45478, 티펠루카스트 (MN-001), TLY-012, TRX-318, TVB-2640, UD-009, 우르소데옥시콜산, VBY-376, VBY-825, VK-2809, 비스모데깁, 볼릭시바트 포타슘 에탄올레이트 수화물 (SHP-626), VVP-100X, WAV-301, WNT-974 또는 ZGN-839이다.

[0368] 대사 질환 또는 상태를 위한 조합물

[0369] 대사 장애의 예는, 비제한적으로, 제I형 및 제II형 당뇨병을 비롯한 당뇨병, 대사 증후군, 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 상승된 혈청 콜레스테롤, 및 상승된 트리글리세리드를 포함한다.

[0370] 대사 장애를 치료하는데 사용된 치료제의 예는 항고혈압제 및 지질 강하제를 포함한다. 대사 장애를 치료하는데 사용되는 추가의 치료제는 인슐린, 술포닐우레아, 비구아니드, 알파-글루코시다제 억제제, 및 인크레틴 모방

제를 포함한다. 따라서, 본 개시내용의 한 측면은 대사 질환의 치료를 필요로 하는 대상체, 특히 인간 대상체에게 본 개시내용의 화합물을 대사 질환의 치료에 유용한 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 대사 질환을 치료하는 방법이다.

[0371] 실시예

[0372] 하기 실시예는 본 개시내용의 구체적 실시양태를 입증하기 위해 포함된다. 하기 실시예에 개시된 기술은 본 개시내용의 실시에서 잘 기능하는 기술을 나타내고, 따라서 그의 실시를 위한 특정 모드를 구성하는 것으로 간주될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되어야 한다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 본 개시내용에 비추어, 개시된 구체적 실시양태에서 많은 변화가 이루어질 수 있으며 여전히 본 개시내용의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않고 동일하거나 유사한 결과를 수득한다는 것을 인지하여야 한다.

[0373] 약어 및 두문자어 목록

약어	의미
°C	섭씨 도
Ac	아세틸
aq.	수성
br	넓은
BSA	소 혈청 알부민
d	이중선
DCM	디클로로메탄
dd	이중선의 이중선
ddd	이중선의 이중선의 이중선
DMA	디메틸아세트아미드
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸술폭시드
dt	이중선-삼중선
EC_{50}	반수 최대 유효 농도
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
Eq 또는 equiv.	당량
ESI	전기분무 계면
Et	에틸
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올 (에틸 알콜)
FBS	태아 소 혈청
g	그램

[0374]

HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3- 트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
HEPES	2-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]에탄술폰산
HCl	염산
HOBT	1-히드록시벤조트리아졸
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
Hrs	시간
Hz	헤르츠
i-pr	이소프로필
J	커플링 상수 (MHz)
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
M	몰
m	다중선
M+	질량 피크
M+H	질량 피크 더하기 수소
M-H	질량 피크 마이너스 수소
Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올 (메틸 알콜)
Mg	밀리그램
$MgSO_4$	황산마그네슘
MHz	메가헤르츠
Min	분
ml/mL	밀리리터
mM	밀리몰

[0375]

mmol	밀리몰
MS	질량 분광분석법
μ웨이브	마이크로웨이브
n-	노르말
nBu/Bu	n-부틸 (노르말 부틸)
nL	나노리터
nm	나도미터
NMP	1-메틸피롤리딘-2-온
NMR	핵 자기 공명
NP-40	노닐 페녹시폴리에톡실에탄올
Ph	페닐
q	사중선
q.s.	언급된 기능을 달성하도록 하는 충분한 양
RP	역상
Rt	실온
s	단일선
t	삼중선
T3P	1-프로판포스폰산 무수물
TBTU	*O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'- 테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
THF	테트라히드로푸란

[0376]

[0377] 상업적 공급원

[0378] 본원에 사용된 중간체 중 일부는 상업적으로 입수가능하다. 공급원은 하기를 포함한다:

[0379] J&W 파마랩(Pharmalab), 미국 19056 펜실베니아주 레빗타운 네브래스카 애비뉴 3930;

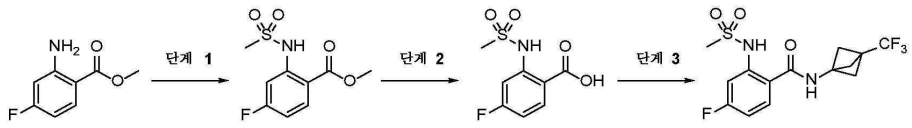
[0380] TCI 아메리카(TCI America), 미국 97203 오리건 주 포틀랜드 노쓰 하버게이트 스트리트 9211

[0381] 스피로켐 아게(SpiroChem AG), 스위스 4058 바젤 마텐스트라쎄 24 로젠탈 에어리어 WRO-1047-3

[0382] 신노베이터, 인크.(Synnovator, Inc.), 27709 노스캐롤라이나주 더럼 TW 알렉산더 드라이브 104; 및

[0383] 아크 파마, 인크.(Ark Pharma, Inc.), 미국 60004 일리노이주 알링턴 하이츠 노쓰 벤투라 드라이브 3860.

[0384] 일반적 합성 1

[0385] 

[0386] 실시예 1

[0387] 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0388] 단계 1

[0389] 디클로로메탄 (100 mL) 중 메틸 2-아미노-4-플루오로벤조에이트 (1.64 g, 9.71 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (5.28 mL, 115 mmol)의 용액에 피리딘 (7.86 mL, 97.1 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 켄칭하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조에이트를 수득하였다.

[0390] 단계 2

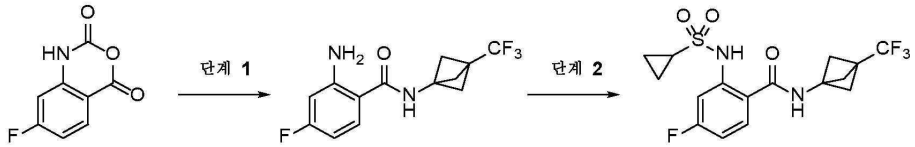
[0391] THF/MeOH/물 (1:1:1, 66.0 mL) 중 메틸 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조에이트 (1.65 g, 6.67 mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (1.40 g, 33.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 켄칭하고, 농축시켰다. 조 생성물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0392] 단계 3

[0393] DMF (30.0 mL) 중 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (650 mg, 2.79 mmol), 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (706 mg, 3.76 mmol), EDCI (801 mg, 4.18 mmol) 및 HOBT (565 mg, 4.18 mmol)의 혼합물을 5분 동안 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (2.43 mL, 13.9 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, pH를 1N HCl을 첨가하여 3으로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 이어서 결정화에 의해 정제하여 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[0394] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

[0395] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 367.07; 측정치 367.01.

[0396] 

[0397] 실시예 2

[0398] 2-(시클로프로판술폰아미도)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0399] 단계 1

[0400] 1,4-디옥산 (3.0 mL) 중 7-플루오로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온 (50.0 mg, 0.276 mmol), 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (51.8 mg, 0.276 mmol) 및 수산화나트륨 (20.0 mg, 0.500 mmol)의 혼합물을 105℃에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-아미노-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

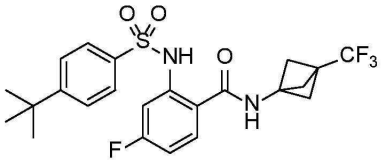
[0401] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 289.10; 측정치 289.48.

[0402] 단계 2

[0403] DCM (2.0 mL) 중 2-아미노-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (32.0 mg, 0.111 mmol), 메탄술포닐 클로라이드 (0.113 mL, 1.11 mmol) 및 피리딘 (0.135 mL, 1.67 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 조 생성물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(시클로프로판술폰아미도)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[0404] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.89 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.03 - 0.99 (m, 4H).

[0405] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 393.09; 측정치 393.75.

[0406] 

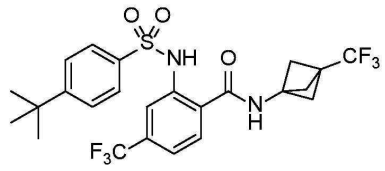
[0407] 실시예 3

[0408] 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0409] 일반적 합성 1에 따라, 4-tert-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 단계 1에서 사용하고, 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제한 후 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[0410] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.26 (s, 9H).

[0411] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 485.15; 측정치 485.09.

[0412] 

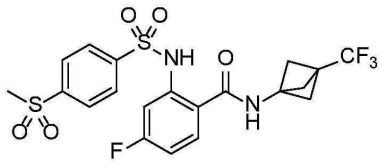
[0413] 실시예 4

[0414] 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0415] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-tert-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (1.2 당량)를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0416] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).

[0417] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 535.15; 측정치 535.08.

[0418] 

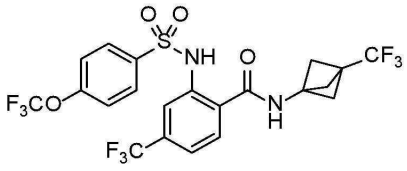
[0419] 실시예 5

[0420] 4-플루오로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0421] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.2 당량)을 사용하고, 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-플루오로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0422] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

[0423] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 507.07; 측정치 507.04.

[0424] 

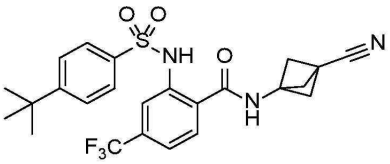
[0425] 실시예 6

[0426] 2-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0427] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 실온에서 36시간에 걸쳐 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(트리플루오로메톡시)벤젠술포닐 클로라이드 (2 x 1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0428] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.66 - 7.54 (m, 4H), 2.31 (s, 6H).

[0429] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 563.07; 측정치 563.05.

[0430] 

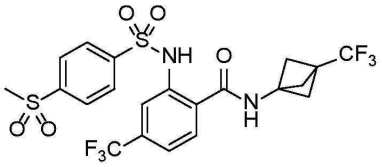
[0431] 실시예 7

[0432] 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0433] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-tert-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (1.2 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0434] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.26 (s, 9H).

[0435] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 492.16; 측정치 492.10.

[0436] 

[0437] 실시예 8

[0438] 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0439] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0440] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

[0441] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 577.06; 측정치 577.06.

[0442] 

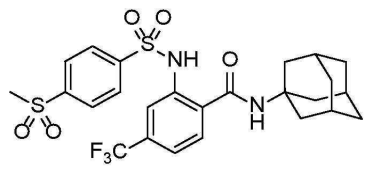
[0443] 실시예 9

[0444] N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0445] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0446] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 6H), 1.89 - 1.79 (m, 6H).

[0447] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 549.11; 측정치 549.12.

[0448] 

[0449] 실시예 10

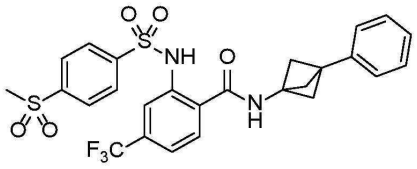
[0450] N-((3s,5s,7s)-아다만탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0451] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-

(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 1-아다만틸아민을 사용하여 N-((3s,5s,7s)-아다만탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0452] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.04 (bs, 3H), 1.95 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.64 (bs, 6H).

[0453] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 557.14; 측정치 557.11.

[0454] 

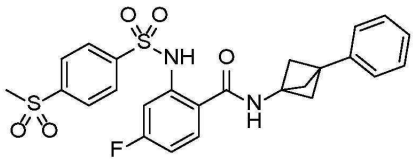
[0455] 실시예 11

[0456] 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0457] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0458] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

[0459] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 565.11; 측정치 565.02.

[0460] 

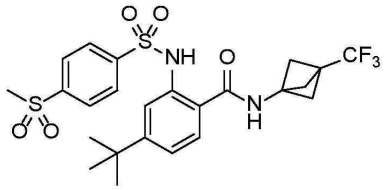
[0461] 실시예 12

[0462] 4-플루오로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0463] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.2 당량)을 사용하고, 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-플루오로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0464] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

[0465] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 515.11; 측정치 515.01.



[0466]

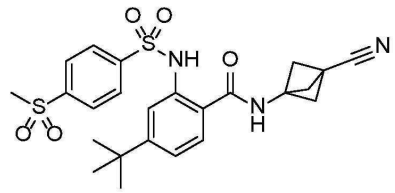
[0467] 실시예 13

[0468] 4-(tert-부틸)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0469] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(tert-부틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-(tert-부틸)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0470] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.22 (s, 9H).

[0471] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 545.14; 측정치 545.00.



[0472]

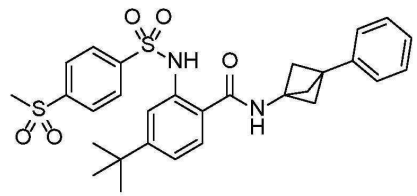
[0473] 실시예 14

[0474] 4-(tert-부틸)-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0475] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(tert-부틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 4-(tert-부틸)-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0476] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).

[0477] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 502.15; 측정치 501.99.



[0478]

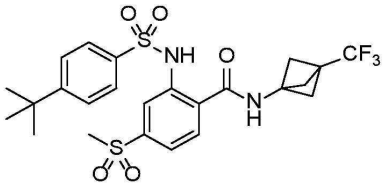
[0479] 실시예 15

[0480] 4-(tert-부틸)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0481] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(tert-부틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-(tert-부틸)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0482] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.23 (s, 9H).

[0483] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 553.18; 측정치 553.11.

[0484] 

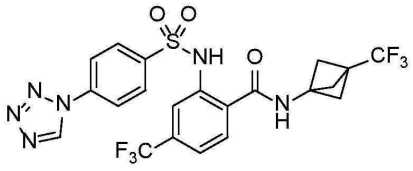
[0485] 실시예 16

[0486] 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-4-(메틸술포닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0487] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(메틸술포닐)벤조에이트 및 4-tert-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(tert-부틸)페닐)술폰아미도)-4-(메틸술포닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0488] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).

[0489] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 545.14; 측정치 545.08.

[0490] 

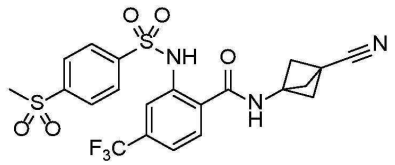
[0491] 실시예 17

[0492] 2-((4-(1H-테트라졸-1-일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0493] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(1H-테트라졸-1-일)벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(1H-테트라졸-1-일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0494] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 2.32 (s, 6H).

[0495] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 547.10; 측정치 547.05.

[0496] 

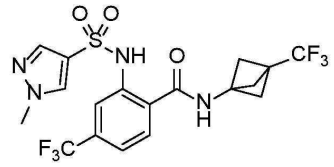
[0497] 실시예 18

[0498] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0499] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.95 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0500] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.54 (s, 6H).

[0501] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 514.07; 측정치 514.09.

[0502] 

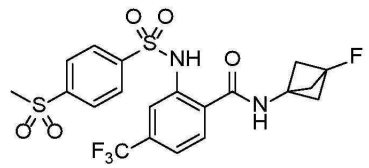
[0503] 실시예 19

[0504] 2-((1-메틸-1H-피라졸)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0505] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 72시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 1-메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드 (2.25 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((1-메틸-1H-피라졸)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0506] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

[0507] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 483.09; 측정치 483.1.

[0508] 

[0509] 실시예 20

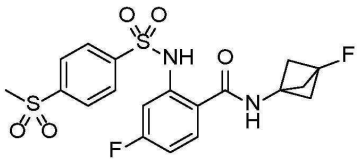
[0510] N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0511] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.95 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-플루오로비시클로[1.1.1]펜

탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0512] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.38 (d, J = 2.2 Hz, 6H).

[0513] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 507.07; 측정치 507.07.

[0514] 

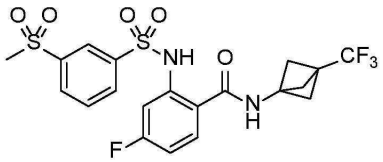
[0515] 실시예 21

[0516] 4-플루오로-N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0517] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.2 당량)을 사용하고, 단계 3에서 3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-플루오로-N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0518] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.39 (d, J = 2.2 Hz, 6H).

[0519] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 457.07; 측정치 457.00.

[0520] 

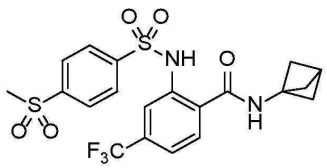
[0521] 실시예 22

[0522] 4-플루오로-2-((3-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0523] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.2 당량)을 사용하고, 단계 3에서 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-플루오로-2-((3-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0524] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

[0525] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 507.07; 측정치 507.02.

[0526] 

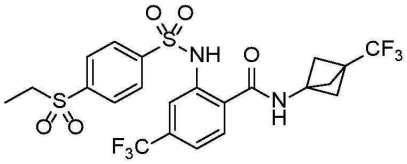
[0527] 실시예 23

[0528] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0529] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.95 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0530] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.13 (s, 6H).

[0531] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 489.08; 측정치 489.06.

[0532] 

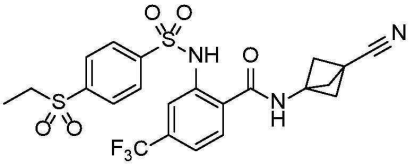
[0533] 실시예 24

[0534] 2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0535] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(에틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0536] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 3.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0537] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 571.08; 측정치 571.14.

[0538] 

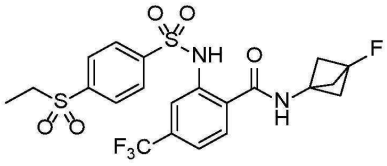
[0539] 실시예 25

[0540] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0541] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(에틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0542] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 3.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0543] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 528.09; 측정치 528.13.

[0544] 

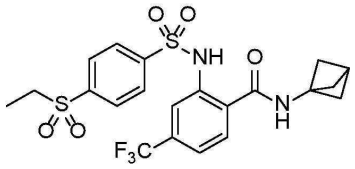
[0545] 실시예 26

[0546] 2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0547] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(에틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0548] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 3.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0549] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 521.08; 측정치 521.11.

[0550] 

[0551] 실시예 27

[0552] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

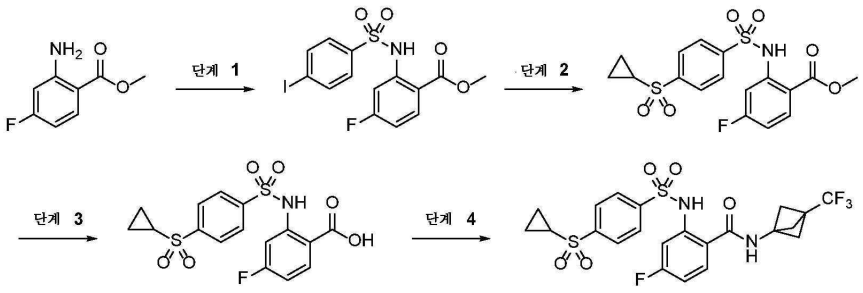
[0553] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(에틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(에틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0554] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 3.35 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0555] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 503.09; 측정치 503.06.

[0556] 실시예 28

[0557] 2-((4-(시클로프로필술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조



[0558]

[0559] 단계 1

[0560] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 4-아이오도벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하여 메틸 4-플루오로-2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)벤조에이트를 합성하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0561] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [(M-CH_3OH)+H]+ 계산치 403.93; 측정치 404.04.

[0562] 단계 2

[0563] 10 mL 용기에 메틸 4-플루오로-2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)벤조에이트 (100 mg, 0.230 mmol), 소듐 시클로프로판술피네이트 (58.9 mg, 0.460 mmol), 구리 트리플루오로메탄술포네이트 톨루엔 착물 (119 mg, 0.230 mmol) 및 DMSO (2.3 mL)를 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 (55.2 μL, 0.460 mmol)을 첨가하고, 용액을 120℃에서 10시간 동안 가열한 다음, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-((4-(시클로프로필술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조에이트를 수득하였다.

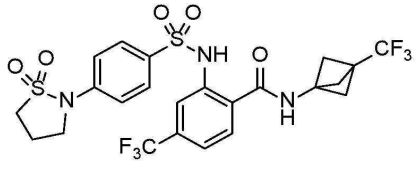
[0564] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.04 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 8.9, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H).

[0565] 단계 3-4

[0566] 일반적 합성 1에 따라, 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(시클로프로필술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0567] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.18 - 1.02 (m, 4H).

[0568] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 533.08; 측정치 533.07.

[0569] 

[0570] 실시예 29

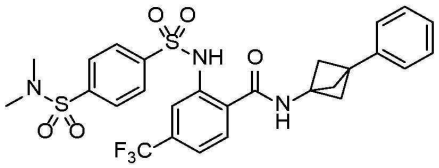
[0571] 2-((4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0572] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리

플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0573] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 6H).

[0574] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 598.09; 측정치 598.16.

[0575] 

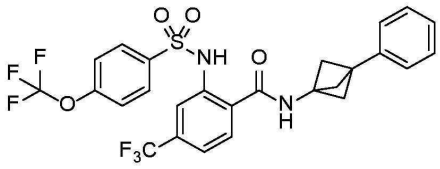
[0576] 실시예 30

[0577] 2-((4-(N,N-디메틸술파모일)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0578] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 환류 하에 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(N,N-디메틸술파모일)벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(N,N-디메틸술파모일)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0579] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 5H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.32 (s, 6H).

[0580] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 594.13; 측정치 594.14.

[0581] 

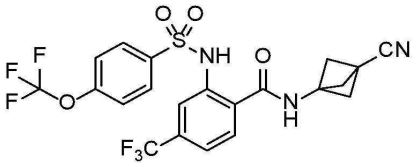
[0582] 실시예 31

[0583] N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0584] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 7일 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(트리플루오로메톡시)벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0585] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71-7.43 (m, J = 34.0 Hz, 4H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 2.32 (s, 6H).

[0586] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 571.11; 측정치 571.19.

[0587] 

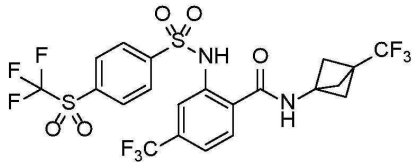
[0588] 실시예 32

[0589] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0590] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 7일 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(트리플루오로메톡시)벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0591] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.65-7.53 (m, 4H), 2.56 (s, 6H).

[0592] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 520.08; 측정치 520.12.

[0593] 

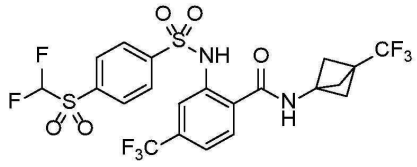
[0594] 실시예 33

[0595] 4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-((트리플루오로메틸)술포닐)페닐)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0596] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 36시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-((트리플루오로메틸)술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-((트리플루오로메틸)술포닐)페닐)술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0597] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.15 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.27 (s, 6H).

[0598] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 611.04; 측정치 611.15.

[0599] 

[0600] 실시예 34

[0601] 2-((4-((디플루오로메틸)술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0602] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 36시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-

((디플루오로메틸)술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-((디플루오로메틸)술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0603] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H).

[0604] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 593.05; 측정치 593.16.

[0605] 

[0606] 실시예 35

[0607] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(나프탈렌-2-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

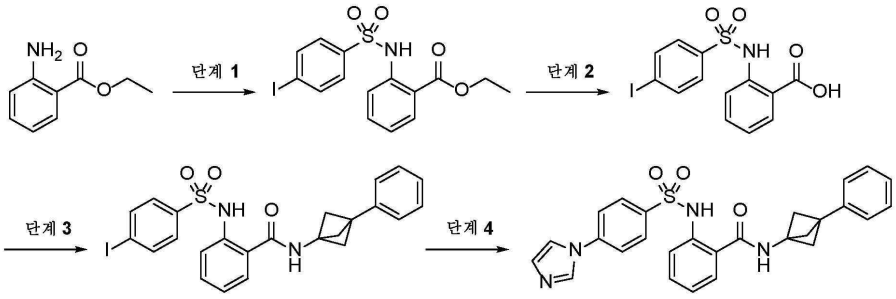
[0608] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 36시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드 (1.2 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(나프탈렌-2-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0609] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 16.7, 8.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 6H).

[0610] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 486.11; 측정치 486.17.

[0611] 실시예 36

[0612] 2-((4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0613] 

[0614] 단계 1-3

[0615] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 에틸 2-아미노벤조에이트 및 4-아이오도벤젠술포닐 클로라이드 (1.2 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0616] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 545.04; 측정치 545.07.

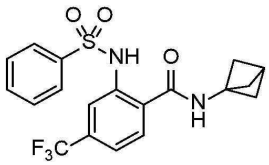
[0617] 단계 4

[0618] 10 mL 마이크로웨이브 바이알에 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (100 mg, 0.184 mmol), 이미다졸 (16.3 mg, 0.239 mmol), 탄산세슘 (150 mg, 0.459 mmol), 산화구리 (I)

(1.31 mg, 0.009 mmol), 8-히드록시퀴놀린 (5.33 mg, 0.037 mmol), PEG3350 (36.0 mg), 및 질소 탈기된 15:1 DMA/물 (2.0 mL)을 채웠다. 혼합물을 후속적으로 10분 동안 질소로 탈기하고, 이어서 110℃에서 18시간 동안 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 EtOAc로 헹구었다. 용액을 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-((4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[0619] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.13 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 2.34 (s, 6H).

[0620] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 485.16; 측정치 485.38.

[0621] 

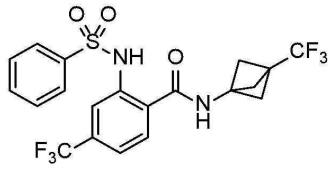
[0622] 실시예 37

[0623] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(페닐술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0624] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 7일 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(페닐술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0625] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 4H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 2.50 (s, 1H, DMSO 피크와 함께 보이지 않음), 2.09 (s, 6H).

[0626] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 411.10; 측정치 411.17.

[0627] 

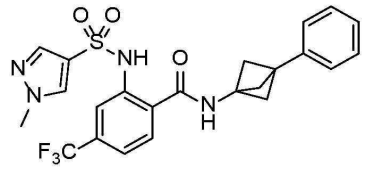
[0628] 실시예 38

[0629] 2-(페닐술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0630] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 7일 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-(페닐술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0631] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 4H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 2.33 (s, 6H).

[0632] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 479.09; 측정치 479.12.



[0633]

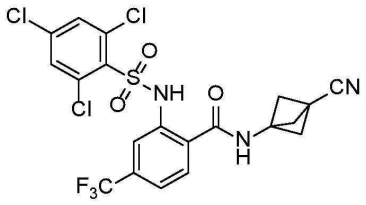
[0634] 실시예 39

[0635] 2-((1-메틸-1H-피라졸)-4-술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0636] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 72시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 1-메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드 (2.25 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((1-메틸-1H-피라졸)-4-술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0637] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

[0638] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 491.14; 측정치 491.20.



[0639]

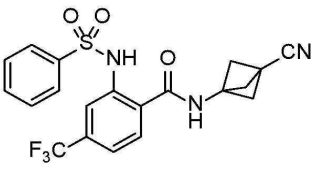
[0640] 실시예 40

[0641] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((2,4,6-트리클로로페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0642] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 72시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 2,4,6-트리클로로벤젠술포닐 클로라이드 (2 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((2,4,6-트리클로로페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0643] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.00-7.86 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.60 (s, 6H).

[0644] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 537.98, 실측치 538.02.



[0645]

[0646] 실시예 41

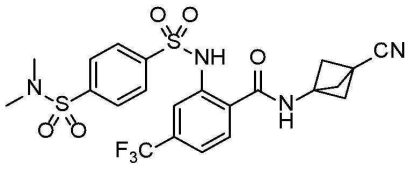
[0647] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(페닐술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0648] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 7일 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 벤젠

술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(페닐술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0649] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 4H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 2.57 (s, 6H).

[0650] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 436.09; 측정치 436.13.

[0651] 

[0652] 실시예 42

[0653] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(N,N-디메틸술파모일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0654] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 3일 동안 환류 하에 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(N,N-디메틸술파모일)벤젠술포닐 클로라이드 (1.3 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(N,N-디메틸술파모일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0655] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.92 (s, 4H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.54 (s, 6H).

[0656] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 543.10; 측정치 543.17.

[0657] 

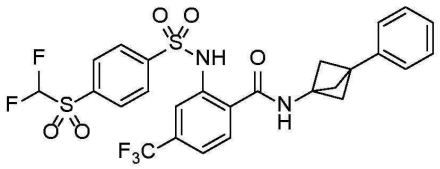
[0658] 실시예 43

[0659] 2-((4-(1H-테트라졸-1-일)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0660] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(1H-테트라졸-1-일)벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-(1H-테트라졸-1-일)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0661] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 5H), 2.33 (s, 6H).

[0662] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 555.14; 측정치 555.08.



[0663]

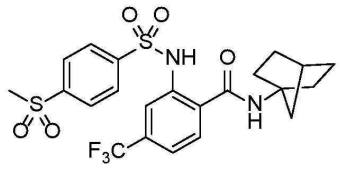
[0664] 실시예 44

[0665] 2-((4-((디플루오로메틸)술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0666] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 36시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-((디플루오로메틸)술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-((디플루오로메틸)술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0667] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65(s, 2H), 7.56 - 7.18 (m, 6H), 2.30 (s, 6H).

[0668] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 601.09; 측정치 601.18.



[0669]

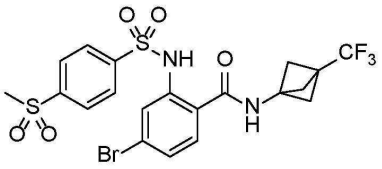
[0670] 실시예 45

[0671] N-(비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0672] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 (1r,4r)-비시클로[2.2.1]헵탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0673] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 - 7.85 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.76-1.57 (m, 8H), 1.41-1.29 (m, 2H).

[0674] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 517.11; 측정치 517.31.



[0675]

[0676] 실시예 46

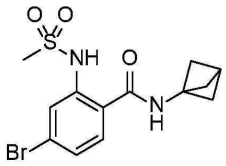
[0677] 4-브로모-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드

[0678] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 24시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여

4-브로모-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0679] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.24-7.84 (m, 4H), 7.83-7.31 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

[0680] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 566.99; 측정치 566.99.

[0681] 

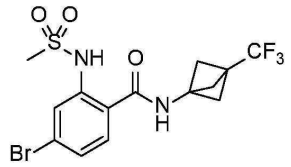
[0682] 실시예 47

[0683] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-브로모-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0684] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 및 메탄술포닐 클로라이드 (7.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-브로모-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0685] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.10 (s, 6H).

[0686] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 359.01; 측정치 359.01.

[0687] 

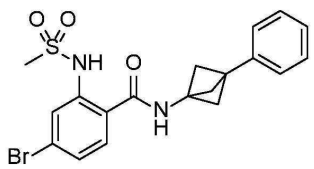
[0688] 실시예 48

[0689] 4-브로모-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0690] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 및 메탄술포닐 클로라이드 (7.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-브로모-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0691] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

[0692] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 426.99; 측정치 426.97.

[0693] 

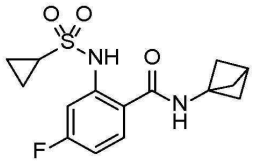
[0694] 실시예 49

[0695] 4-브로모-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0696] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 48시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 및 메탄술포닐 클로라이드 (7.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-브로모-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0697] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

[0698] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 435.04; 측정치 435.08.

[0699] 

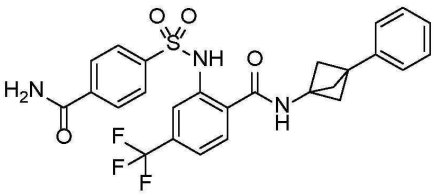
[0700] 실시예 50

[0701] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(시클로프로판술폰아미도)-4-플루오로벤즈아미드의 제조

[0702] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 72시간 동안 실온에서 시클로프로판술포닐 클로라이드 (6.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(시클로프로판술폰아미도)-4-플루오로벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0703] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.9, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.04 - 0.96 (m, 4H).

[0704] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 325.10; 측정치 325.03.

[0705] 

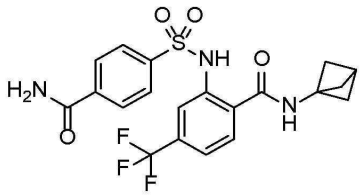
[0706] 실시예 51

[0707] 2-((4-카르바모일페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0708] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 72시간 동안 50℃에서 4-카르바모일벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-카르바모일페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0709] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (m, 5H), 2.34 (s, 6H).

[0710] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 530.14; 측정치 529.95.



[0711]

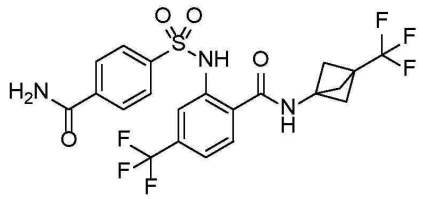
[0712] 실시예 52

[0713] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-카르바모일페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0714] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 72시간 동안 50℃에서 4-카르바모일벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-카르바모일페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0715] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 2.49 (s, 1H, DMSO 피크 하에 부분적으로 확인가능함), 2.07 (s, 6H).

[0716] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 454.10; 측정치 454.04.



[0717]

[0718] 실시예 53

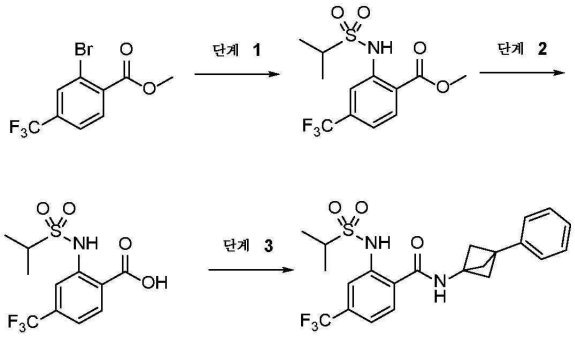
[0719] 2-((4-카르바모일페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0720] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 72시간 동안 50℃에서 4-카르바모일벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-카르바모일페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0721] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 2.31 (s, 6H).

[0722] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 522.09; 측정치 521.95.

[0723] 일반적 합성 2

[0724] 

[0725] 실시예 54

[0726] 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0727] 단계 1

[0728] 20 mL μ웨이브 바이알에 메틸 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (306 mg, 1.08 mmol), 프로판-2-술폰아미드 (266 mg, 2.16 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0)-클로로포름 부가물 (112 mg, 0.108 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (188 mg, 0.324 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (1.15 g, 5.41 mmol) 및 톨루엔 (10.0 mL)을 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 5분 동안 질소로 퍼징하고, 이어서 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 물로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다.

[0729] $LCMS\text{-}ESI^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 326.07; 측정치 326.00.

[0730] 단계 2

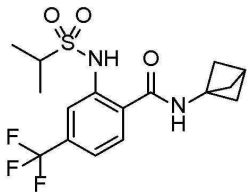
[0731] THF/MeOH/물 (1:1:1, 30.0 mL) 중 메틸 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (304 mg, 0.935 mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (196 mg, 4.67 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 켄칭하고, 농축시켰다. 조 생성물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산을 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0732] 단계 3

[0733] DMF (1.50 mL) 중 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (45.0 mg, 0.145 mmol), 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (34.0 mg, 0.173 mmol), EDCI (33.7 mg, 0.217 mmol) 및 HOBT (29.3 mg, 0.217 mmol)의 혼합물을 5분 동안 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (126 μL, 0.723 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 조 생성물을 결정화에 의해 정제하여 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[0734] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 5H), 3.51-3.38 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0735] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 453.15; 측정치 453.00.



[0736]

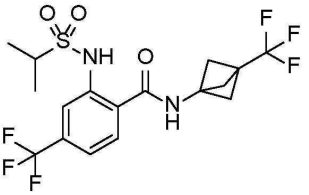
[0737] 실시예 55

[0738] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0739] 일반적 합성 2에 따라, 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0740] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.50 (s, 1H, DMSO 피크 하에 부분적으로 확인 가능함) 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0741] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 377.11; 측정치 376.94.



[0742]

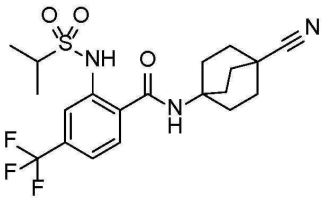
[0743] 실시예 56

[0744] 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0745] 일반적 합성 2에 따라, 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0746] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.45 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0747] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 445.10; 측정치 444.90.



[0748]

[0749] 실시예 57

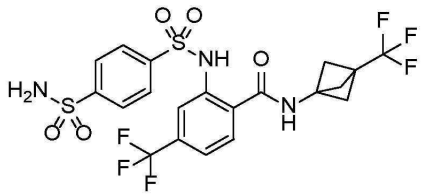
[0750] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0751] 일반적 합성 2에 따라, 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하

고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0752] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0753] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 444.16; 측정치 444.10.

[0754] 

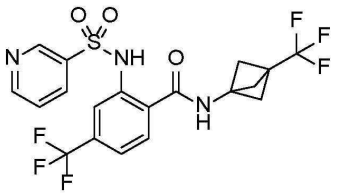
[0755] 실시예 58

[0756] 2-((4-술파모일페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0757] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 24시간 동안 50℃에서 4-술파모일벤젠술포닐 클로라이드 (1.5 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((4-술파모일페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0758] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 2.32 (s, 6H).

[0759] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 558.06; 측정치 557.95.

[0760] 

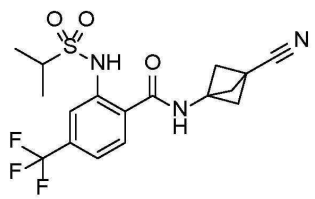
[0761] 실시예 59

[0762] 2-(피리딘-3-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0763] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 피리딘-3-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-(피리딘-3-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0764] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 2H), 8.11 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.51 (m, 3H), 2.31 (s, 6H).

[0765] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 480.08; 측정치 480.09.

[0766] 

[0767] 실시예 60

[0768] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0769] 일반적 합성 2에 따라, 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0770] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.46 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0771] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 402.11; 측정치 402.01.

[0772] 

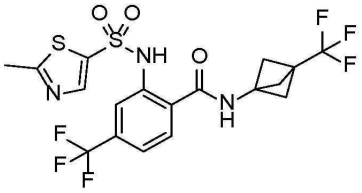
[0773] 실시예 61

[0774] 4-메틸-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0775] 일반적 합성 1의 단계 3에 따라, 2-브로모-4-메틸벤조산 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하고, 이어서 일반적 합성 8에서 프로판-2-술폰아미드 (1.5 당량)을 사용하여 4-메틸-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0776] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, J = 4.2 Hz, 9H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0777] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 391.13; 측정치 391.06.

[0778] 

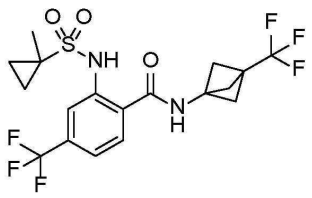
[0779] 실시예 62

[0780] 2-((2-메틸티아졸)-5-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0781] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 2-메틸티아졸-5-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((2-메틸티아졸)-5-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0782] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[0783] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 500.05; 측정치 500.07.

[0784] 

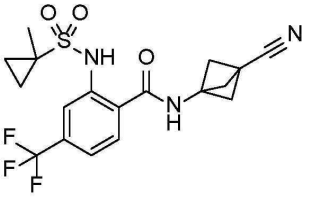
[0785] 실시예 63

[0786] 2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0787] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0788] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.87 (t, J = 3.2 Hz, 2H).

[0789] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 457.10; 측정치 457.07.

[0790] 

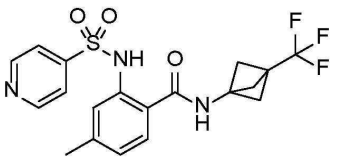
[0791] 실시예 64

[0792] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0793] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0794] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 0.92 - 0.81 (m, 2H).

[0795] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 414.11; 측정치 414.05.

[0796] 

[0797] 실시예 65

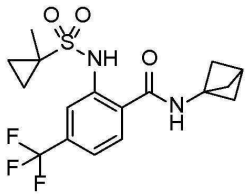
[0798] 4-메틸-2-(피리딘-4-술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0799] 일반적 합성 1의 단계 3에 따라, 2-브로모-4-메틸벤조산 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하고, 이어서 일반적 합성 8에서 피리딘-4-술폰아미드 (1.5 당량)을 사용하여 4-메틸-2-(피리딘-4-술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로

마토그래피에 의해 정제하였다.

[0800] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 9H).

[0801] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 426.11; 측정치 426.11.

[0802] 

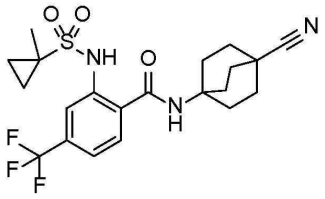
[0803] 실시예 66

[0804] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0805] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0806] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 2H), 0.92 - 0.77 (m, 2H).

[0807] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 389.11; 측정치 389.07.

[0808] 

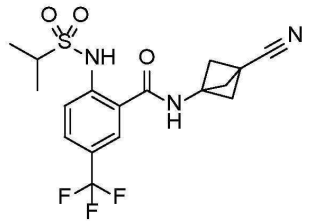
[0809] 실시예 67

[0810] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0811] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0812] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.34 (s, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 2H), 0.90 - 0.76 (m, 2H).

[0813] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 456.16; 측정치 456.18.

[0814] 

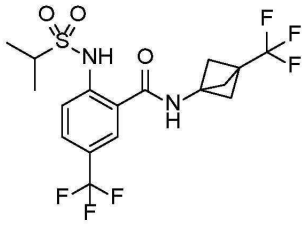
[0815] 실시예 68

[0816] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0817] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴을 사용하여 N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0818] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0819] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 402.11; 측정치 401.99.

[0820] 

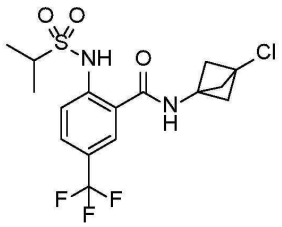
[0821] 실시예 69

[0822] 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0823] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0824] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0825] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 445.10; 측정치 445.00.

[0826] 

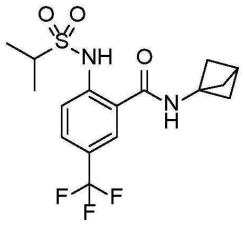
[0827] 실시예 70

[0828] N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0829] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0830] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0831] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 411.08; 측정치 411.05.



[0832]

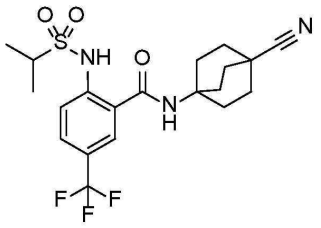
[0833] 실시예 71

[0834] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0835] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 사용하고, 이어서 단계 3에서 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0836] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.51 (DMSO 피크 아래, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0837] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 377.11; 측정치 377.04.



[0838]

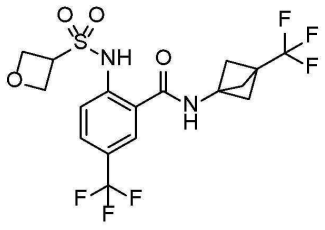
[0839] 실시예 72

[0840] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0841] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0842] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, ^{1}H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0843] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 444.16; 측정치 444.09.



[0844]

[0845] 실시예 73

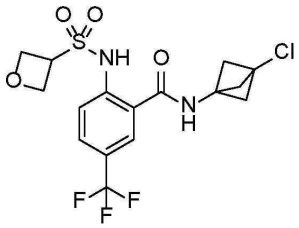
[0846] 2-(옥세탄-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드

의 제조

[0847] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 옥세탄-3-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 2-(옥세탄-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0848] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H).

[0849] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 459.08; 측정치 459.19.

[0850] 

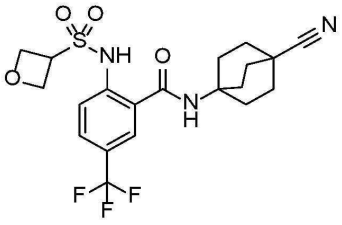
[0851] 실시예 74

[0852] N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(옥세탄-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0853] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 옥세탄-3-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(옥세탄-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0854] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H).

[0855] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 425.05; 측정치 425.18.

[0856] 

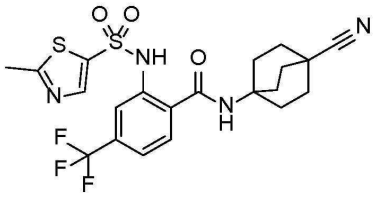
[0857] 실시예 75

[0858] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(옥세탄-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0859] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 옥세탄-3-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(옥세탄-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0860] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 3H), 4.68-4.57 (m, 2H), 2.00 (s, 12H).

[0861] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 458.24; 측정치 458.14.



[0862]

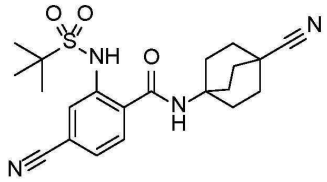
[0863] 실시예 76

[0864] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-메틸티아졸)-5-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0865] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 2-메틸티아졸-5-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-메틸티아졸)-5-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0866] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.06-1.86 (m, 12H).

[0867] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 499.11; 측정치 499.09.



[0868]

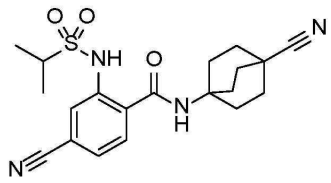
[0869] 실시예 77

[0870] 4-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0871] 일반적 합성 1의 단계 3에 따라, 2-브로모-4-시아노벤조산 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하고, 이어서 일반적 합성 8에서 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (2.0 당량)을 사용하여 4-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0872] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.28 (s, 9H).

[0873] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 415.18; 측정치 414.93.



[0874]

[0875] 실시예 78

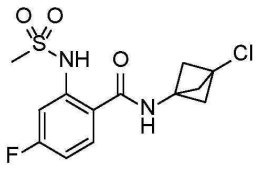
[0876] 4-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0877] 일반적 합성 1의 단계 3에 따라, 2-브로모-4-시아노벤조산 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하고, 이어서 일반적 합성 8에서 프로판-2-술폰아미드 (2.0 당량)을 사용하여 4-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피

에 의해 정제하였다.

[0878] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0879] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 401.16; 측정치 401.09.

[0880] 

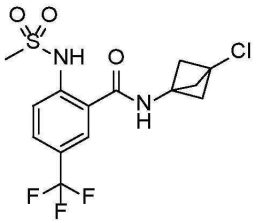
[0881] 실시예 79

[0882] N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0883] 일반적 합성 1에 따라, 단계 3에서 3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[0884] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.49 (s, 6H).

[0885] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 333.05; 측정치 332.91.

[0886] 

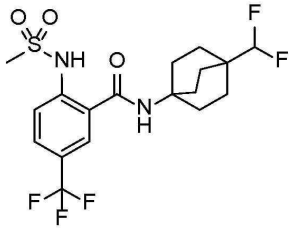
[0887] 실시예 80

[0888] N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0889] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (1.0 당량) 및 메탄술폰아미드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(3-클로로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0890] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.52 (s, 6H).

[0891] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 383.04; 측정치 383.06.

[0892] 

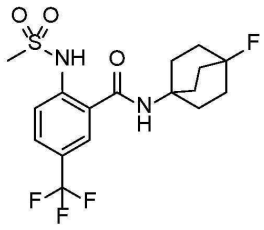
[0893] 실시예 81

[0894] N-(4-(디플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0895] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (1.0 당량) 및 메탄술폰아미드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-(디플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-(디플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0896] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 6H), 1.67 - 1.53 (m, 6H).

[0897] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 441.13; 측정치 441.13.

[0898] 

[0899] 실시예 82

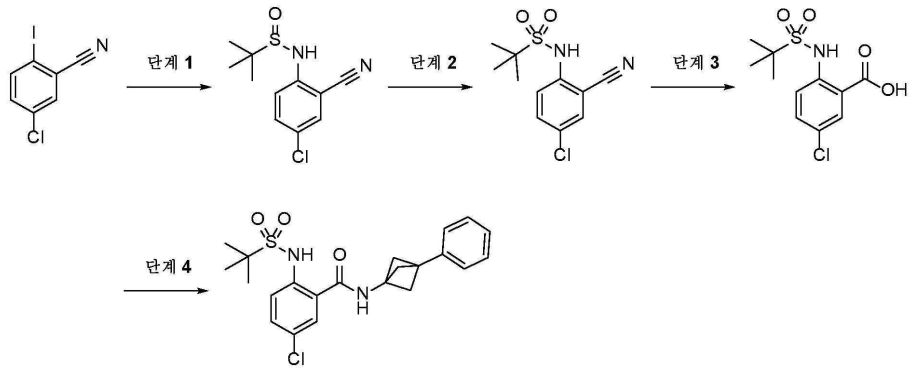
[0900] N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[0901] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (1.0 당량) 및 메탄술폰아미드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 결정화에 의해 정제하였다.

[0902] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 6H), 1.94-1.81 (m, 6H).

[0903] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 409.12; 측정치 409.09.

[0904] 일반적 합성 3

[0905] 

[0906] 실시예 83

[0907] 5-클로로-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0908] 단계 1

[0909] 5-클로로-2-아이오도벤조니트릴 (0.989 g, 3.75 mmol), 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.546 g, 4.51 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스판) (0.130 g, 0.225 mmol), 탄산세슘 (2.446 g, 7.508 mmol), 및 아세트산팔라듐 (II)의 혼합물 (0.025 g, 0.11 mmol)에 1,4-디옥산 12 mL를 첨가하였다. 반응 혼합

물을 100℃에서 18시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-메틸프로판-2-술핀아미드를 고체로서 수득하였다.

[0910] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 257.05; 측정치 256.78.

[0911] 단계 2

[0912] N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.609 g, 2.37 mmol)를 아세트산 (20.6 g, 271 mmol) 중에서 32중량% 퍼아세트산의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시켜 N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드를 고체로서 수득하였다.

[0913] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 271.03; 측정치 271.09.

[0914] 단계 3

[0915] N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.575 g, 2.11 mmol)를 에탄올 18 mL 중에 용해시켰다. 물 2 mL 및 수산화나트륨 펠릿 (1.257 g, 31.43 mmol)를 용액에 첨가하였으며, 이를 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1 M 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시켜 5-클로로-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 고체로서 수득하였다.

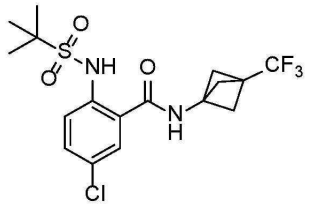
[0916] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 290.03; 측정치 290.06.

[0917] 단계 4

[0918] 0.5 mL 디메틸포름아미드 중 5-클로로-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산 (0.041 g, 0.14 mmol), 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.069 g, 0.35 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.054 g, 0.35 mmol), 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (0.054 g, 0.35 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.129 g, 0.998 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 5-클로로-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 고체로서 수득하였다.

[0919] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 7H), 6.60 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 1.41 (s, 9H).

[0920] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 431.12; 측정치 431.36.

[0921] 

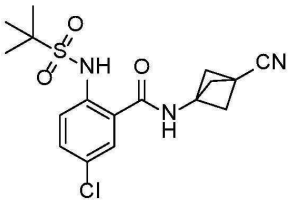
[0922] 실시예 84

[0923] 5-클로로-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0924] 일반적 합성 3에 따라, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.5 당량)을 사용하여 5-클로로-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0925] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.27 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.41 (s, 9H).

[0926] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 423.08; 측정치 423.24.

[0927] 

[0928] 실시예 85

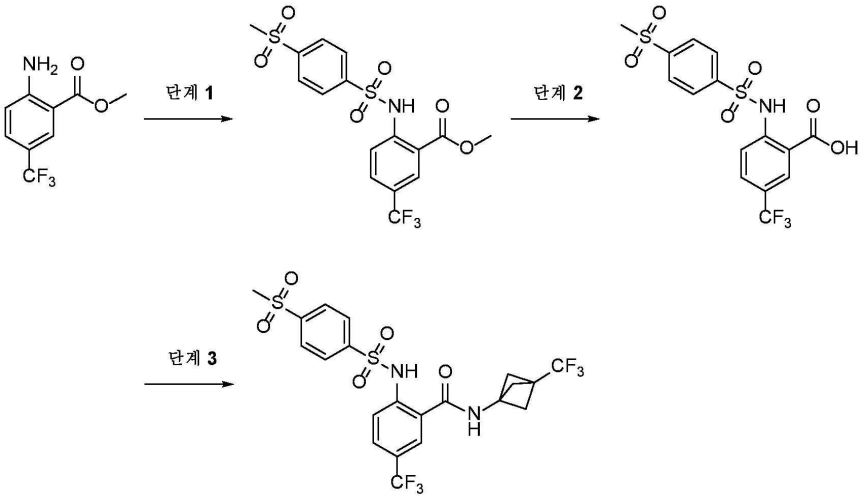
[0929] 5-클로로-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[0930] 일반적 합성 3에 따라, 단계 4에서 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴 (2.5 당량)을 사용하여 5-클로로-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드를 합성하였다.

[0931] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.23 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.41 (s, 9H).

[0932] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 380.08; 측정치 380.23.

[0933] 일반적 합성 4

[0934] 

[0935] 실시예 86

[0936] 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0937] 단계 1

[0938] 5 mL 아세토니트릴 중 메틸 2-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (0.261 g, 1.19 mmol) 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (0.300 g, 1.18 mmol)의 용액에 분말 인듐 금속 (0.027 g, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 고체로서 수득하였다.

[0939] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 436.01; 측정치 436.18.

[0940] 단계 2

[0941] 3 mL 에탄올 중 메틸 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (0.083 mg, 0.19 mmol)를 수산화나트륨 펠릿 (0.120 g, 3.0 mmol) 및 0.3 mL 물로 처리하였다. 이 혼합물을 65℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 용액을 1 M 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시켜 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 고체로서 수득하였다.

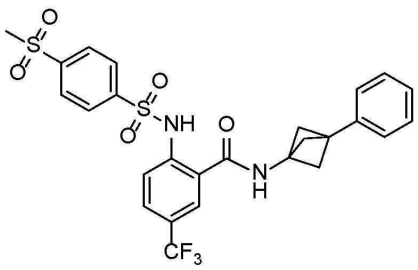
[0942] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 422.00; 측정치 422.08.

[0943] 단계 3

[0944] 0.5 mL 디메틸포름아미드 중 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.040 g, 0.095 mmol), 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.035 g, 0.19 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.036 g, 0.24 mmol), 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (0.036 g, 0.24 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.085 g, 0.66 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 고체로서 수득하였다.

[0945] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.10 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

[0946] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 557.06; 측정치 556.83.

[0947] 

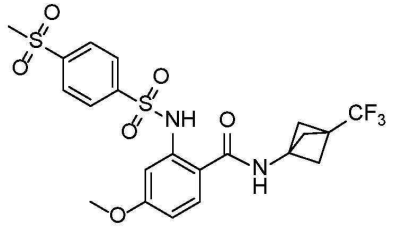
[0948] 실시예 87

[0949] 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드)의 제조

[0950] 일반적 합성 4에 따라, 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하였다.

[0951] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 5H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

[0952] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 563.09; 측정치 563.32.

[0953] 

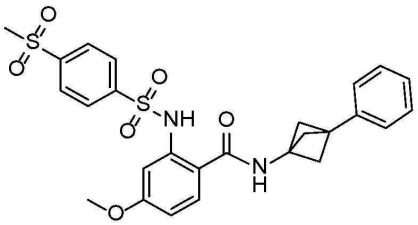
[0954] 실시예 88

[0955] 4-메톡시-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0956] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-메톡시벤조에이트 (1.0 당량)을 사용하여 4-메톡시-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0957] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

[0958] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 517.07; 측정치 517.23.

[0959] 

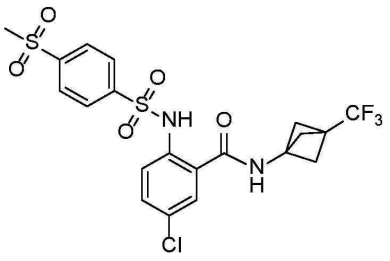
[0960] 실시예 89

[0961] 4-메톡시-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0962] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-메톡시벤조에이트 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 4-메톡시-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0963] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 5H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

[0964] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 525.12; 측정치 525.31.

[0965] 

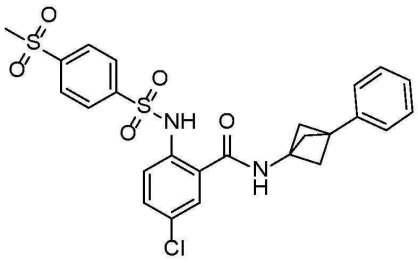
[0966] 실시예 90

[0967] 5-클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0968] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-5-클로로벤조에이트 (1.0 당량)을 사용하여 5-클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0969] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.72 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).

[0970] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 521.02; 측정치 521.28.



[0971]

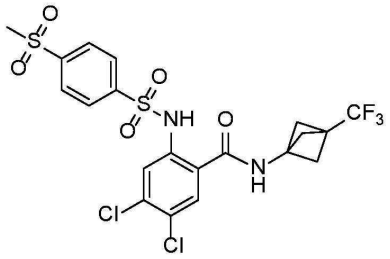
[0972] 실시예 91

[0973] 5-클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0974] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-5-클로로벤조에이트 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 5-클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0975] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.88 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 4H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.41 (s, 6H).

[0976] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 529.07; 측정치 529.33.



[0977]

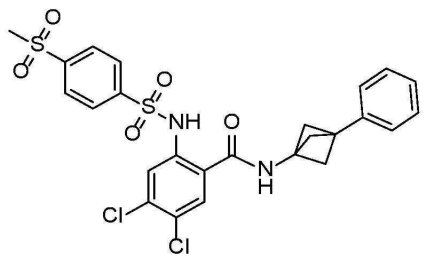
[0978] 실시예 92

[0979] 4,5-디클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0980] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4,5-디클로로벤조에이트 (1.0 당량)을 사용하여 4,5-디클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0981] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

[0982] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 554.98; 측정치 555.28.



[0983]

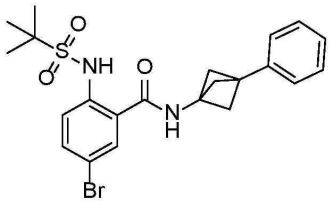
[0984] 실시예 93

[0985] 4,5-디클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0986] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4,5-디클로로벤조에이트 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 3에서 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 4,5-디클로로-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0987] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.20 - 7.95 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

[0988] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 563.03; 측정치 563.36.

[0989] 

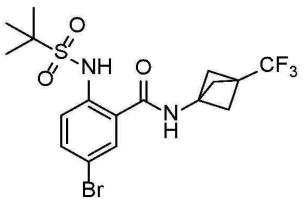
[0990] 실시예 94

[0991] 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0992] 일반적 합성 3에 따라, 단계 1에서 5-브로모-2-아이오도벤조니트릴을 사용하여 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0993] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 2.37 (s, 6H), 1.28 (s, 9H).

[0994] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 475.07; 측정치 475.46.

[0995] 

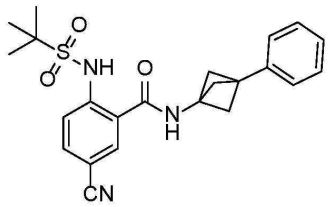
[0996] 실시예 95

[0997] 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[0998] 일반적 합성 3에 따라, 단계 1에서 5-브로모-2-아이오도벤조니트릴을 사용하고, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.0 당량)를 사용하여 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하였다.

[0999] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.27 (s, 9H).

[1000] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 467.03; 측정치 467.38.

[1001] 

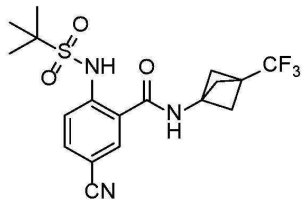
[1002] 실시예 96

[1003] 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1004] 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 일반적 합성 3의 단계 1 내지 단계 3에 따라 단계 1에서 5-브로모-2-아이오도벤조니트릴을 사용하여 합성하였다. DMF 중 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산 (0.120 g, 0.357 mmol)의 용액을 시안화구리 (I) (0.064 g, 0.714 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 150℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1 M 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 수득하였으며, 이를 일반적 합성 3의 단계 4에서 따라 반응시켜 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 고체로서 수득하였다.

[1005] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 2.38 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

[1006] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 422.15; 측정치 422.29.

[1007] 

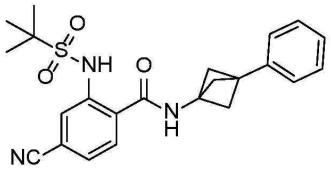
[1008] 실시예 97

[1009] 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1010] 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 일반적 합성 3의 단계 1 내지 단계 3에 따라 단계 1에서 5-브로모-2-아이오도벤조니트릴을 사용하여 합성하였다. DMF 중 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산 (0.120 g, 0.357 mmol)의 용액을 시안화구리 (I) (0.064 g, 0.714 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 150℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1 M 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 수득하였으며, 이를 일반적 합성 3의 단계 4에서 따라 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 반응시켜 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[1011] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

[1012] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 414.11; 측정치 414.21.

[1013] 

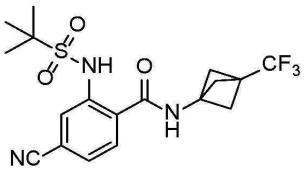
[1014] 실시예 98

[1015] 4-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1016] 4-브로모벤조니트릴 (1.068 g, 5.867 mmol), N-아이오도숙신이미드 (1.452 g, 6.464 mmol), 아세트산팔라듐(II) (0.066 g, 0.29 mmol), 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (0.558 g, 2.94 mmol)을 1,2-디클로로에탄 23 mL로 처리하였다. 혼합물을 70℃에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 잔류물로 농축시키고, 이를 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-2-아이오도벤조니트릴을 수득하였다. 이 화합물을 일반적 합성 3의 단계 1 내지 단계 3에 따라 반응시켜 4-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 수득하였다. DMF 중 4-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산 (0.123 g, 0.366 mmol)의 용액을 시안화구리 (I) (0.098 g, 1.1 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 150℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1 M 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 수득하였으며, 이를 일반적 합성 3의 단계 4에서 따라 반응시켜 4-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 고체로서 수득하였다.

[1017] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 5H), 2.38 (s, 6H), 1.30 (s, 9H).

[1018] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 422.15; 측정치 422.29.

[1019] 

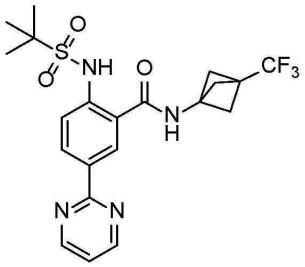
[1020] 실시예 99

[1021] 4-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1022] 4-브로모벤조니트릴 (1.068 g, 5.867 mmol), N-아이오도숙신이미드 (1.452 g, 6.464 mmol), 아세트산팔라듐(II) (0.066 g, 0.29 mmol), 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (0.558 g, 2.94 mmol)을 1,2-디클로로에탄 23 mL로 처리하였다. 혼합물을 70℃에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 잔류물로 농축시키고, 이를 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-2-아이오도벤조니트릴을 수득하였다. 이 화합물을 일반적 합성 3의 단계 1 내지 단계 3에 따라 반응시켜 4-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 수득하였다. DMF 중 4-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산 (0.123 g, 0.366 mmol)의 용액을 시안화구리 (I) (0.098 g, 1.1 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 150℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1 M 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 수득하였으며, 이를 일반적 합성 3의 단계 4에서 따라 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 반응시켜 4-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 고체로서 수득하였다.

[1023] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.29 (s, 9H).

[1024] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 414.11; 측정치 414.21.

[1025] 

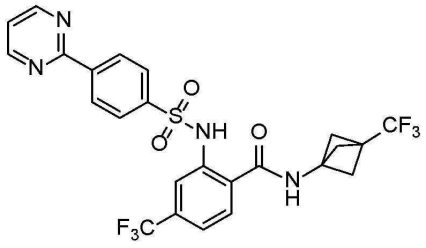
[1026] 실시예 100

[1027] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(피리미딘-2-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1028] 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 실시예 95에 따라 합성하였다. 0.5 mL 1,4-디옥산 중 5-브로모-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.030 g, 0.064 mmol)의 용액에 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) 디클로라이드 (0.007 g, 0.009 mmol) 및 2-트리부틸스타닐피리미딘 (0.035 g, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2 M 수성 플루오린화칼륨으로 세척하여 켄칭하였다. 유기 상을 잔류물로 농축시키고, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(피리미딘-2-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 고체로서 수득하였다.

[1029] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).

[1030] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 467.14; 측정치 467.29.

[1031] 

[1032] 실시예 101

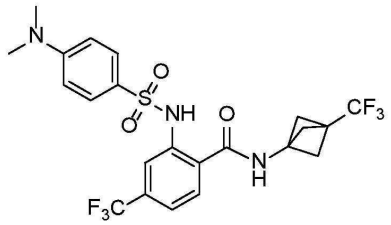
[1033] 2-((4-(피리미딘-2-일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1034] 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 4에 따라 단계 1에서 4-아이오도벤젠술포닐 클로라이드 (1 당량)을 사용하여 합성하였다. 0.5 mL 1,4-디옥산 중 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.050 g, 0.083 mmol)의 용액에 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) 디클로라이드 (0.009 g, 0.01 mmol) 및 2-트리부틸스타닐피리미딘 (0.092 g, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2 M 수성 플루오린화칼륨으로 세척하여 켄칭하였다. 유기 상을 잔류물로 농축시키고, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 2-((4-(피리미딘-2-일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를

고체로서 수득하였다.

[1035] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H).

[1036] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 555.09; 측정치 555.29.

[1037] 

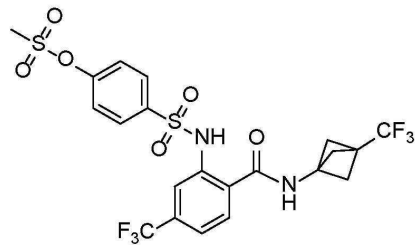
[1038] 실시예 102

[1039] 2-((4-(디메틸아미노)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1040] 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 4에 따라 단계 1에서 4-아이오도벤젠술포닐 클로라이드 (1 당량)를 사용하여 합성하였다. 0.2 mL 탈이온수 중 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.062 g, 0.10 mmol), 아이오딘화구리 (I) (0.004 g, 0.02 mmol), 6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 옥심 (0.004 g, 0.03 mmol), 및 수산화칼륨 (0.029 g, 0.51 mmol)의 용액을 질소 기체로 퍼징하였다. 테트라히드로푸란 중 2 M 디메틸아민 (0.023 g, 0.51 mmol) 0.2 mL를 이어서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 7일 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 2-((4-(디메틸아미노)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 고체로서 수득하였다.

[1041] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.34 (s, 6H).

[1042] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 520.11; 측정치 520.28.

[1043] 

[1044] 실시예 103

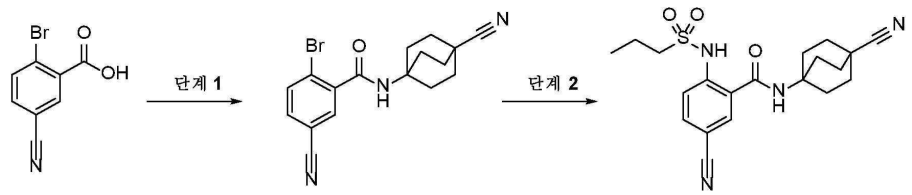
[1045] 4-(N-(5-(트리플루오로메틸)-2-((3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바모일)페닐)술파모일)페닐 메탄술포네이트의 제조

[1046] 2-((4-히드록시페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 실시예 102에 의해 합성하였다. 0.15 mL 디클로로메탄 중 2-((4-히드록시페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.017 g, 0.034 mmol) 및 트리에틸아민 (0.010 g, 0.10 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (0.005 g, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 18시간 동안 가온되도록 하였다. 조 반응 혼합물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 4-(N-(5-(트리플루오로메틸)-2-((3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바모일)페닐)술파모일)페닐 메탄술포네이트를 고체로서 수득하였다.

[1047] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 3H), 7.72 - 7.48 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

[1048] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 571.04; 측정치 571.15.

[1049] 일반적 합성 5

[1050] 

[1051] 실시예 104

[1052] 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(프로필술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[1053] 단계 1

[1054] 2-브로모-5-시아노벤조산 (1.2 g, 5.4 mmol), 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.1 g, 5.7 mmol), 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU, 1.9 g, 5.9 mmol)의 디클로로메탄 중 자기 교반 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.8 mL, 16 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반되도록 한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화나트륨 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 10% 수성 염산, 물, 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 순차적으로 세척하고, 이어서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시켜 2-브로모-5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[1055] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 358.06; 측정치 358.15.

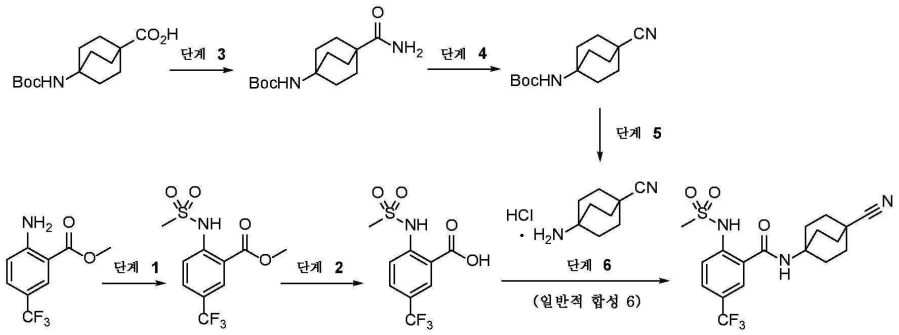
[1056] 이 단계는 또한 TBTU 대신에 커플링 시약 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드를 사용하여 수행할 수 있다; 참조: 일반적 합성 3, 단계 4.

[1057] 단계 2

[1058] 1 mL 톨루엔 중 2-브로모-5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드 (50 mg, 0.14 mmol) 및 프로판-1-술폰아미드 (26 mg, 0.21 mmol)의 용액을 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (13 mg, 0.014 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (16 mg, 0.028 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (59 mg, 0.28 mmol)으로 처리하였다. 용액을 110℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 휘발성 물질을 스트리핑하고, 에틸 아세테이트 중에 녹이고, 물로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(프로필술폰아미도)벤즈아미드를 수득하였다.

[1059] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.65 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1060] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 399.15; 측정치 399.24.

[1061] 

[1062] 실시예 105

[1063] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1064] 단계 1

[1065] 메틸 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조

[1066] 디클로로메탄 (20 mL) 중 메틸 2-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (1.5 g, 6.9 mmol)의 용액을 피리딘 (5.6 mL, 69 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (5.4 mL, 69 mmol)로 연속적으로 처리하였다. 혼합물을 교번하여 자기 교반하고, 4 주 동안 실온에서 정치되도록 하였다. 반응 혼합물을 10% 염산 (대략 30 mL)로 처리하고, 15 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 전체 혼합물을 셀라이트 규조토의 프릿 패드를 통해 여과하였다. 다음에, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨 용액 (약간의 10% 염산과 혼합됨)로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체 및 비스-술포닐화 생성물 (메틸 2-(N-(메틸술포닐)메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트)의 혼합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 가수분해를 수행하였다.

[1067] 단계 2

[1068] 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1069] 메틸 2-(N-(메틸술포닐)메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 메틸 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 둘 다를 함유하는 혼합물 (비율 모름, 합하여 6.9 mmol로 추정됨)을 테트라히드로푸란 (30 mL) 중에 현탁액으로서 녹이고, 물 및 메탄올 (각각 10 mL)로 처리하고, 이어서 수산화나트륨 (1.7 g, 42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 정치되도록 하고, 이어서 다음 날, 이것을 65℃에서 교반하면서 가열하였다. 가수분해가 완결된 후, 혼합물을 10% 염산을 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 목적 물질을 메탄올/물로부터 결정화하고, 진공 하에 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1070] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 282.01; 측정치 282.02.

[1071] 단계 3

[1072] tert-부틸 (4-카르바모일비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트의 제조

[1073] 2-메틸테트라히드로푸란 (200 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (6.7 g, 25 mmol)의 빙수조 냉각된 혼합물에 연속적으로 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBT, 5.4 g, 35 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC, 5.4 g, 35 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (12 mL, 70 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 빙수조에서 30분 동안 이어서 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 2분 동안 초음파처리한 다음, 혼합물을 빙수조에서 재냉각시키면서 격렬히 교반되도록 하였다. 수산화암모늄 (28.0-30.0% NH_3 기재, 17 mL, 125 mmol) 용액을 첨가하고, 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 (대략 30 mL)와 에틸 아세테이트 (대략 200 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 10% 수성 염산, 물, 및 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 이어서 무수 황산마그네슘 상에서 건조

시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1074] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 269.18; 측정치 269.06.

[1075] 단계 4

[1076] tert-부틸 (4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트의 제조

[1077] 옥시염화인 (9.0 mL, 96 mmol)을 자기 교반 하에 시린지를 통해 피리딘 (80 mL) 중 tert-부틸 (4-카르바모일비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 (5.2 g, 19 mmol)의 냉각된 (빙수조) 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 조 중에서 30분 동안, 이어서 조를 제거한 후 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 피펫을 통해 빙수 (대략 400 mL)에 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1078] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 251.17; 측정치 251.01.

[1079] 단계 5

[1080] 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드의 제조

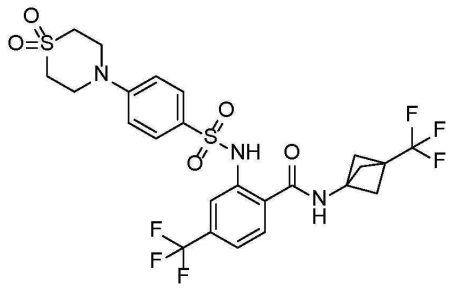
[1081] tert-부틸 (4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 (0.60 g, 2.4 mmol)를 밀봉가능한 용기 중에 물 중 현탁액으로서 녹이고, 22시간 동안 160℃에서 가열하고, 이어서 냉각되도록 하였다. 혼합물을 진한 염산 (0.5 mL)으로 처리하고, 농축시켜 목적 중간체 (LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 151.12; 측정치 150.95) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드 히드로클로라이드 (LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 169.13; 측정치 169.01)의 혼합물을 수득하였으며, 이를 추가의 분리 없이 사용하였다.

[1082] 단계 6 (일반적 합성 6): N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1083] 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.12 g, 0.42 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드 히드로클로라이드로 오염됨, 87 mg, 대략 0.47 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 1 mL) 중 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.37 mL, 2.1 mmol)으로 처리한 다음, 약 1분 동안 초음파처리하였다. 이어서, 1-프로판포스폰산 무수물 용액 (T3P, DMF 중 50 중량%, 0.74 ml, 1.27 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (대략 30 mL)에 붓고, 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 이어서 역상 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1084] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.01 (s, 12H).

[1085] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 416.12; 측정치 416.06.

[1086] 

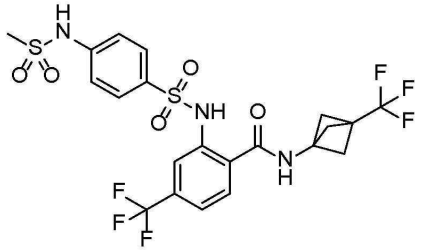
[1087] 실시예 106

[1088] 2-((4-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1089] 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 4에 따라 단계 1에서 4-아이오도벤젠술포닐 클로라이드 (1 당량)을 사용하여 합성하였다.
2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (39 mg, 0.065 mmol), 삼염기성 인산칼륨 1수화물 (82 mg, 0.39 mmol), rac-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸렌 (6.0 mg, 0.0097 mmol), 티오모르폴린-1,1-디옥시드 (26 mg, 0.19 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (5.2 mg, 0.0065 mmol)을 1,4-디옥산 중에 용해시켰다. 혼합물을 질소 하에 퍼징하고, 100℃에서 밤새 교반하면서 가열한 다음, 냉각시키고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 RP-HPLC을 사용하여 정제하여 2-((4-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[1090] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 2.35 (s, 6H).

[1091] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 610.09; 측정치 610.30.

[1092] 

[1093] 실시예 107

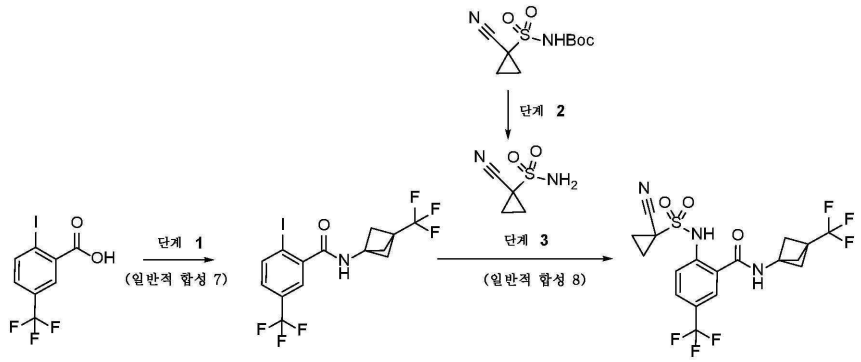
[1094] 2-((4-(메틸술폰아미도)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1095] 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 4에 따라 단계 1에서 4-아이오도벤젠술포닐 클로라이드 (1 당량)를 사용하여 합성하였다.
2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (31 mg, 0.051 mmol), 메탄술폰아미드 (24 mg, 0.26 mmol), 산화구리 (I) (2.5 mg, 0.017 mmol), 및 탄산세슘 (50 mg, 0.15 mmol)을 물에 녹이고, 교반하면서 150℃에서 5시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 아세트산을 사용하여 산성화시키고, RP-HPLC에 의해 정제하여 2-((4-(메틸술폰아미도)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[1096] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

[1097] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 570.06; 측정치 570.13.

[1098] 일반적 합성 7 및 8

[1099] 

[1100] 실시예 108

[1101] 2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1102] 단계 1 (일반적 합성 7): 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1103] 디클로로메탄 중 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.79 g, 2.5 mmol), 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.52 g, 2.8 mmol), 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU, 0.88 g, 2.75 mmol)의 혼합물 (15 mL)을 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.3 mL, 7.5 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 사이에 분배하였다. 후자를 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 염산 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1104] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 447.97; 측정치 448.03.

[1105] 단계 2

[1106] 1-시아노시클로프로판-1-술폰아미드의 제조

[1107] tert-부틸 ((1-시아노시클로프로필)술포닐)카르바메이트의 용액 (엔아민, 0.30 g, 1.2 mmol)을 빙수조 중에서 냉각시키면서 트리플루오로아세트산 (0.93 mL, 12 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 조를 제거하여 실온으로 서서히 가온되도록 하였다. LC/MS 분석에 의해 변환이 완료된 시점에, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로부터 1회 공증발시키고, 추가 정제 없이 진행하였다.

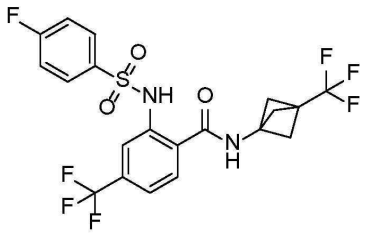
[1108] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 145.01; 측정치 144.92.

[1109] 단계 3 (일반적 합성 8): 2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1110] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 1-시아노시클로프로판-1-술폰아미드 (0.18 g, 1.2 mmol), 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.19 g, 0.41 mmol), 아이오딘화구리 (I) (16 mg, 0.08 mmol), 사르코신 (9 mg, 0.1 mmol), 및 탄산칼륨 (~325 메쉬, 170 mg, 1.2 mmol) 또는 바람직하게는 삼염기성 인산칼륨 (0.25 g, 1.2 mmol)의 혼합물을 100℃ 블록에서 대략 3일 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트와 10% 염산 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 각각 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC, 아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1111] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).

[1112] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 466.07; 측정치 466.22.



[1113]

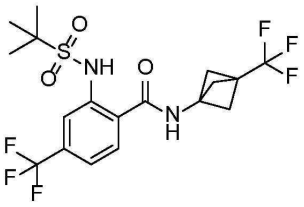
[1114] 실시예 109

[1115] 2-((4-(메틸술폰아미도)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1116] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 3의 단계 3 및 단계 4에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 적용하고, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.5 당량)을 사용하여 합성하였다. 2-((4-(메틸술폰아미도)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 8에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (1 당량) 및 4-플루오로벤젠술폰아미드 (3 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1117] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1118] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 495.06; 측정치 495.19.



[1119]

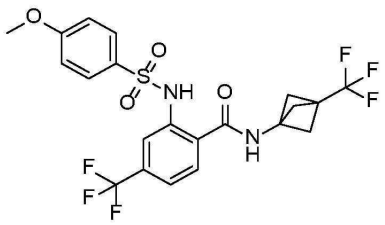
[1120] 실시예 110

[1121] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1122] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 3의 단계 3 및 단계 4에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 적용하고, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.5 당량)을 사용하여 합성하였다. 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 8에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (1 당량) 및 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (3 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1123] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.29 (s, 9H).

[1124] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 457.10; 측정치 457.24.



[1125]

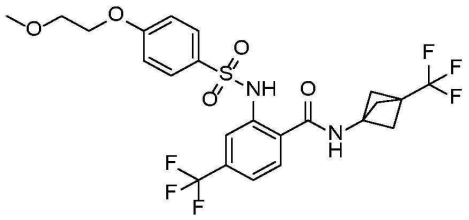
[1126] 실시예 111

[1127] 2-((4-메톡시페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1128] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 3의 단계 3 및 단계 4에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 적용하고, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.5 당량)를 사용하여 합성하였다. 2-((4-메톡시페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 8에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (1 당량) 및 4-메톡시벤젠술폰아미드 (3 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1129] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[1130] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 507.08; 측정치 507.24.



[1131]

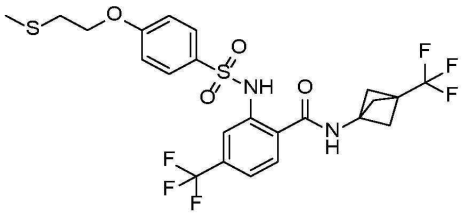
[1132] 실시예 112

[1133] 2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1134] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 3의 단계 3 및 단계 4에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 적용하고, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.5 당량)을 사용하여 합성하였다. 4-(2-메톡시에톡시)벤젠술폰아미드를, 4-플루오로벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.57 mmol)를 0.33 mL 2-메톡시에탄올 (7.4 mmol) 중 수산화나트륨 (110 mg, 2.9 mmol)으로 처리함으로써 제조하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하면서 가열하고, 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 8에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (1 당량) 및 4-(2-메톡시에톡시)벤젠술폰아미드 (3 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1135] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[1136] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 551.11; 측정치 551.23.



[1137]

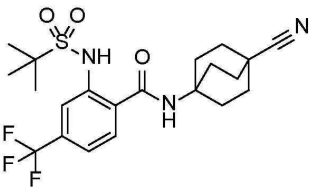
[1138] 실시예 113

[1139] 2-((4-(2-(메틸티오)에톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1140] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 3의 단계 3 및 단계 4에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 적용하고, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.5 당량)를 사용하여 합성하였다. 4-(2-(메틸티오)에톡시)벤젠술폰아미드를, 4-플루오로벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.57 mmol)를 0.5 mL 2-(메틸티오)에탄올 (6.0 mmol) 수산화나트륨 (110 mg, 2.9 mmol)으로 처리함으로써 제조하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하면서 가열하고, 생성물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2-((4-(2-(메틸티오)에톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 8에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (1 당량) 및 4-(2-(메틸티오)에톡시)벤젠술폰아미드 (3 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1141] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.12 (s, 3H).

[1142] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 569.10; 측정치 568.87.



[1143]

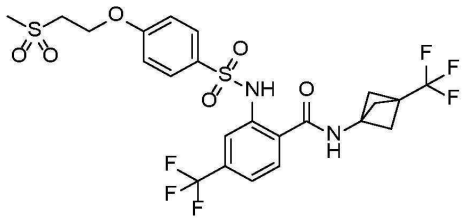
[1144] 실시예 114

[1145] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1146] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 3에 따라 단계 1에서 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (1 당량)를 사용하고, 단계 4에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.8 당량)를 사용하여 합성하였다.

[1147] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.27 (s, 9H).

[1148] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 456.16; 측정치 456.32.

[1149] 

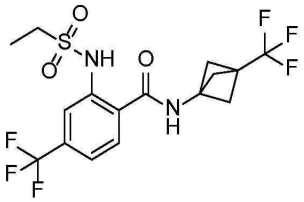
[1150] 실시예 115

[1151] 2-((4-(2-(메틸술포닐)에톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1152] 실시예 113에 기재된 절차에 따라 제조된 2-((4-(2-(메틸티오)에톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 아세트산 중 32 중량% 퍼아세트산의 용액으로 처리하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 2-((4-(2-(메틸술포닐)에톡시)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[1153] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[1154] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 599.07; 측정치 599.29.

[1155] 

[1156] 실시예 116

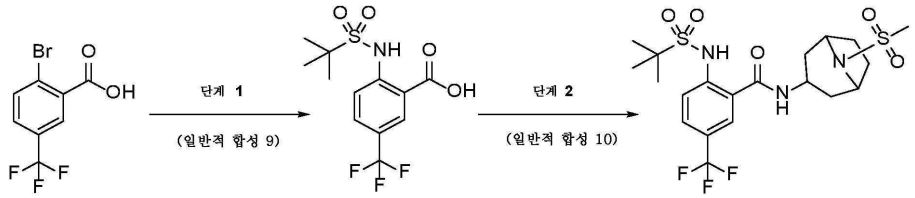
[1157] 2-(에틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1158] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 3의 단계 3 및 단계 4에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 적용하고, 단계 4에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.5 당량)을 사용하여 합성하였다. 2-(에틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 8의 절차에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (1 당량) 및 에탄술폰아미드 (3 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1159] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1160] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 429.07; 측정치 429.15.

[1161] 일반적 합성 9

[1162] 

[1163] 단계 1 (일반적 합성 9,): 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1164] N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 60 mL) 중 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (6.5 g, 24 mmol), 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (4.6 g, 34 mmol), 아이오딘화구리 (I) (0.92 g, 4.8 mmol), 및 탄산칼륨 (8.4 g, 61 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, 염산으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1165] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 324.06; 측정치 324.05.

[1166] 단계 2

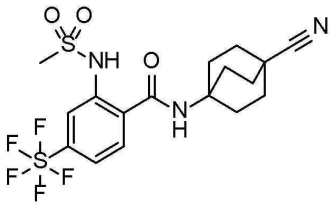
[1167] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1168] 부분입체이성질체의 혼합물로서의 표제 화합물을 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (115 mg, 0.35 mmol) 및 8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (79 mg, 0.39 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1169] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (s, 1H, 부분입체이성질체 1), 11.02 (s, 1H, 부분입체이성질체 2), 9.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 8.75 (m, 1H, 부분입체이성질체 2), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.86 (m, 2H, 부분입체이성질체 1 및 2), 4.34 (tt, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 4.20 (m, 2H, 부분입체이성질체 1), 4.15 (s, 2H, 부분입체이성질체 2), 4.09 - 3.98 (m, 1H, 부분입체이성질체 2), 2.96 (s, 3H, 부분입체이성질체 1), 2.96 (s, 3H, 부분입체이성질체 2), 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 8H), 1.92 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 1.89 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.31 (s, 18H, 부분입체이성질체 1 및 2).

[1170] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 510.14; 측정치 510.31.

[1171] 일반적 합성 10

[1172] 

[1173] 실시예 117

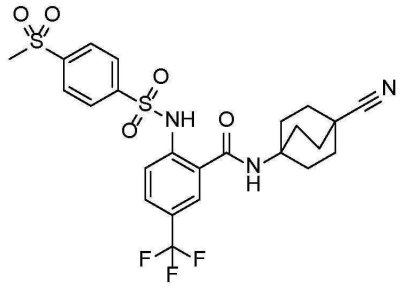
[1174] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1175] 2-(메틸술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (실시예 146에 기재된 바와 같음, 0.15 g, 0.44 mmol), 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (86 mg, 0.46 mmol), 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU, 0.15 g, 0.48 mmol)의 디클로로메탄 중 자기

교반 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 1.3 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반되도록 한 후, 혼합물을 RP-HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1176] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[1177] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 472.09; 측정치 472.22.



[1178]

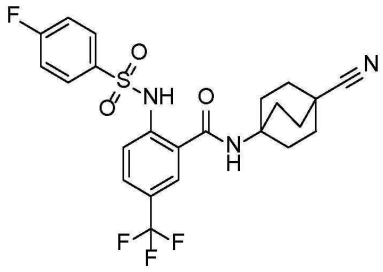
[1179] 실시예 118

[1180] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1181] 4-(메틸술포닐)벤젠술폰아미드를, 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (500 mg, 2.0 mmol)를 0℃에서 메탄올 중 28 중량% 수성 수산화암모늄 용액 (0.55 mL, 4.0 mmol)으로 처리함으로써 제조하였다. 3시간에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온한 후, 고체 4-(메틸술포닐)벤젠술폰아미드를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 감압 분위기 하에 건조시켰다. 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 9에 따라 4-(메틸술포닐)벤젠술폰아미드 (1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[1182] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 12H).

[1183] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 554.10; 측정치 554.34.



[1184]

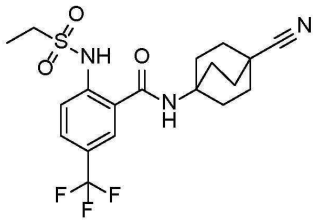
[1185] 실시예 119

[1186] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-플루오로페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1187] 2-((4-플루오로페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 9에 따라 4-플루오로벤젠술폰아미드 (1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. 2-((4-플루오로페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-플루오로페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[1188] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 12H).

[1189] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 494.12; 측정치 494.33.

[1190] 

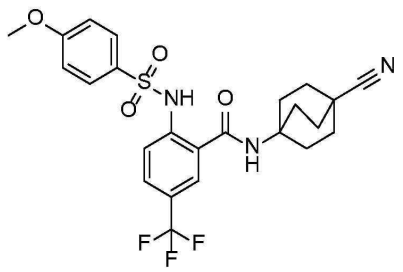
[1191] 실시예 120

[1192] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(에틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1193] 2-(에틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 9를 사용하여 에탄술폰아미드 (1.5 당량)을 사용하여 제조하였다. 2-(에틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(에틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[1194] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1195] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 428.13; 측정치 428.29.

[1196] 

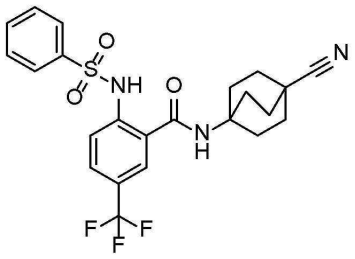
[1197] 실시예 121

[1198] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-메톡시페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1199] 2-((4-메톡시페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 9를 사용하여 4-메톡시벤젠술폰아미드 (1.3 당량)을 사용하여 제조하였다. 2-((4-메톡시페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-메톡시페닐)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[1200] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 - 6.94 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[1201] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 506.14; 측정치 506.31.



[1202]

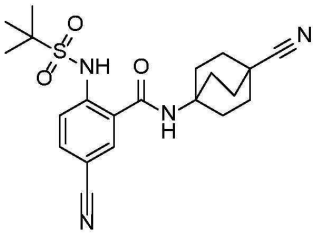
[1203] 실시예 122

[1204] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(페닐술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1205] 2-(페닐술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 9에 따라 벤젠술폰아미드 (1.3 당량)을 사용하여 제조하였다. 2-(페닐술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(페닐술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[1206] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 1.99 (s, 12H).

[1207] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 476.13; 측정치 476.34.



[1208]

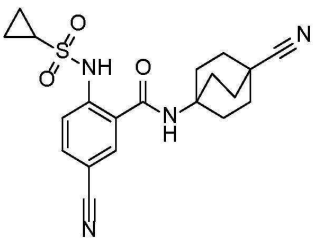
[1209] 실시예 123

[1210] 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드의 합성

[1211] 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 일반적 합성 9에 따라 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (1.3 당량) 및 2-브로모-5-시아노벤조산 (1.0 당량)을 사용하여 제조하였다. 5-시아노-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)벤즈아미드를 수득하였다.

[1212] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.29 (s, 9H).

[1213] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 415.18; 측정치 414.81.



[1214]

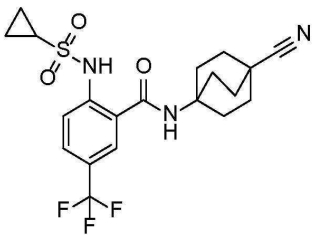
[1215] 실시예 124

[1216] 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(시클로프로판술폰아미도)벤즈아미드의 합성

[1217] 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(시클로프로판술폰아미도)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 2에서 시클로프로판-1-술폰아미드 (1.5 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1218] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 4H).

[1219] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 397.13; 측정치 397.29.

[1220] 

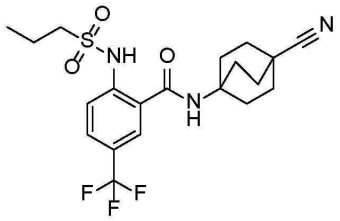
[1221] 실시예 125

[1222] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(시클로프로판술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1223] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(시클로프로판술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 1에서 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 2에서 시클로프로판-1-술폰아미드 (1.5 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1224] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.82 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.00 (d, J = 5.7 Hz, 4H).

[1225] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 440.13; 측정치 440.30.

[1226] 

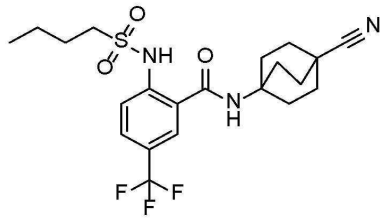
[1227] 실시예 126

[1228] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(프로필술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1229] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(프로필술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 1에서 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 2에서 프로판-1-술폰아미드 (1.7 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1230] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 2H), 2.01 (s, 12H), 1.65 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1231] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 442.14; 측정치 442.27.



[1232]

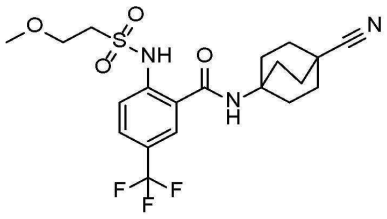
[1233] 실시예 127

[1234] 2-(부틸술폰아미도)-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1235] 2-(부틸술폰아미도)-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 1에서 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 2에서 부탄-1-술폰아미드 (1.7 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1236] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.01 (s, 12H), 1.60 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1237] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 458.17; 측정치 458.00.



[1238]

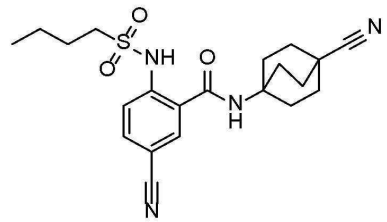
[1239] 실시예 128

[1240] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-메톡시에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1241] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-메톡시에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 1에서 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 2에서 2-메톡시에탄-1-술폰아미드 (1.5 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1242] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.01 (s, 12H).

[1243] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 460.15; 측정치 460.00.



[1244]

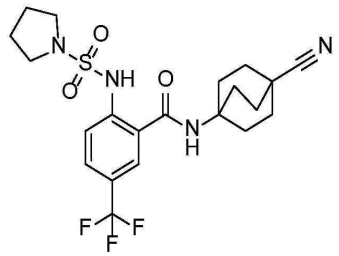
[1245] 실시예 129

[1246] 2-(부틸술폰아미도)-5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1247] 2-(부틸술폰아미도)-5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 2에서 부탄-1-술폰아미드 (1.5 당량)를 사용하여 제조하였다.

[1248] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.60 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1249] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 413.16; 측정치 413.26.

[1250] 

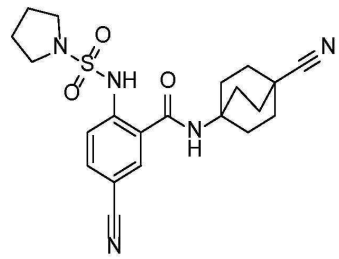
[1251] 실시예 130

[1252] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(피롤리딘-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1253] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(피롤리딘-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 1에서 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 2에서 피롤리딘-1-술폰아미드 (1.5 당량)을 사용하여 제조하였다.

[1254] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 12H), 1.79 - 1.71 (m, 4H).

[1255] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 469.15; 측정치 469.32.

[1256] 

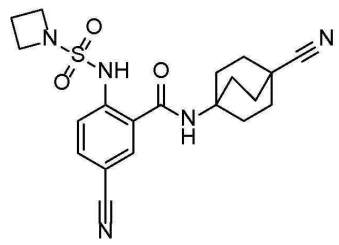
[1257] 실시예 131

[1258] 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(피롤리딘-1-술폰아미도)벤즈아미드의 합성

[1259] 5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(피롤리딘-1-술폰아미도)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 2에서 피롤리딘-1-술폰아미드 (1.5 당량)를 사용하여 제조하였다.

[1260] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.00 (s, 12H), 1.79 - 1.72 (m, 4H).

[1261] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 426.16; 측정치 426.30.

[1262] 

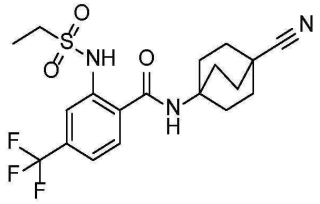
[1263] 실시예 132

[1264] 2-(아제티딘-1-술폰아미도)-5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 합성

[1265] 2-(아제티딘-1-술폰아미도)-5-시아노-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드를 일반적 합성 5에 따라 단계 2에서 아제티딘-1-술폰아미드 (1.5 당량)를 사용하여 제조하였다.

[1266] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.14 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 12H).

[1267] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 412.14; 측정치 412.30.

[1268] 

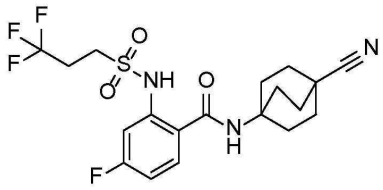
[1269] 실시예 133

[1270] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(에틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성

[1271] 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 3 단계 4에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(에틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (1.0 당량) 및 에탄술폰아미드 (3.0 당량)을 사용하여 일반적 합성 8에 따라 제조하였다.

[1272] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1273] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 428.13; 측정치 428.24.

[1274] 

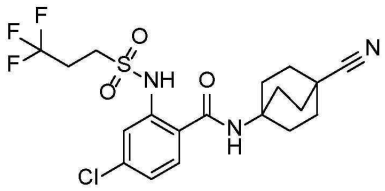
[1275] 실시예 134

[1276] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 합성

[1277] 4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산을 2-브로모-4-플루오로벤조산 (1.0 당량) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-술폰아미드 (1.2 당량)을 사용하여 일반적 합성 9에 따라 제조하였다. 4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 수득하였다.

[1278] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 1.98 (s, 12H).

[1279] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 446.12; 측정치 446.22.

[1280] 

[1281] 실시예 135

[1282] 4-클로로-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 합성

[1283] 4-클로로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산을 2-브로모-4-클로로벤조산 (1.0 당량) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-술폰아미드 (1.2 당량)을 사용하여 일반적 합성 9에 따라 제조하였다. 4-클로로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산을 일반적 합성 10에 적용하여 4-클로로-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 수득하였다.

[1284] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 1.98 (s, 12H).

[1285] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 462.09; 측정치 462.27.

[1286] 

[1287] 실시예 136

[1288] 3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1289] 단계 1

[1290] 3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산의 제조

[1291] 표제 중간체를, 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산으로부터 2-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 수득한 방식과 유사한 방식으로, 2-아미노-3-플루오로벤조산으로부터 제조하였다.

[1292] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 7.70 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 10.8, 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H).

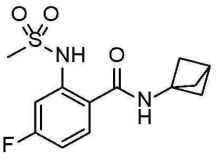
[1293] 단계 2

[1294] 3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1295] 표제 화합물을 일반적 합성 4의 단계 3에 따라 3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (0.13 g, 0.54 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.11 g, 0.57 mmol)의 커플링을 통해 제조하였다.

[1296] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.45 (ddd, J = 10.1, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

[1297] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 367.1; 측정치 367.0.

[1298] 

[1299] 실시예 137

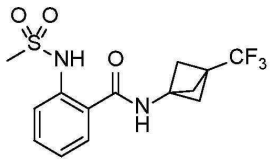
[1300] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[1301] N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 2.5 mL) 중 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (0.12 g, 0.52 mmol) 및 1-비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (65 mg, 0.54 mmol, 1.05 당량)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA, 0.27 mL, 1.5 mmol)로 처리하였다.

[1302] 짧은 초음파처리 후, 혼합물을 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (이후 "HATU," 0.24 g, 0.64 mmol)로 처리하였다. 커플링 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1303] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.9, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.10 (s, 6H).

[1304] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 299.1; 측정치 299.0.

[1305] 

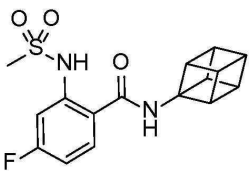
[1306] 실시예 138

[1307] 2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1308] N,N-디메틸포름아미드/피리딘 (5:1, 3 mL) 및 THF 중 2-(메틸술폰아미도)벤조산 (76 mg, 0.35 mmol)의 혼합물 (0.50 mL)을 초음파처리한 다음, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 0.17 g, 0.44 mmol)로 처리하였다. 90분 후, 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA, 75 μL, 0.42 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (73 mg, 0.39 mmol)로 연속적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 1분 동안 초음파처리한 다음, 20분 후, 이것을 농축시키고, 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1309] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 8.3, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

[1310] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 349.08; 측정치 349.01.

[1311] 

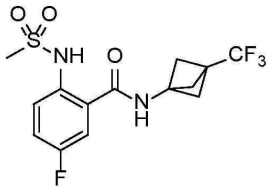
[1312] 실시예 139

[1313] N-(큐반-1-일)-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[1314] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (80 mg, 0.34 mmol)을 큐반-1-아민 히드로클로라이드 (파마블록(PharmaBlock), 1.05 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1315] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.9, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.94 (m, 4H), 3.22 (s, 3H).

[1316] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 335.1; 측정치: 335.0.

[1317] 

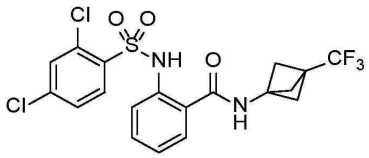
[1318] 실시예 140

[1319] 5-플루오로-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1320] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 5-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (엔아민, 0.10 g, 0.43 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.1 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1321] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 9.1, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

[1322] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 367.1; 측정치 367.0.

[1323] 

[1324] 실시예 141

[1325] 2-((2,4-디클로로페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1326] 단계 1

[1327] 2-((2,4-디클로로페닐)술폰아미도)벤조산의 제조

[1328] 물 중 안트라닐산 (1.4 g, 10 mmol)의 혼합물 (100 mL)을 수산화나트륨 (0.57 g, 14 mmol)으로 처리하였다.

[1329] 혼합물을 2분 동안 초음파처리한 후, 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 g, 10 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 대략 20분 동안 초음파처리한 후, 밤새 자기 교반되도록 하였다. 다음 날, 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 처리하고, 생성된 2상 혼합물을 염산을 사용하여 대략 pH 1로 산성화시켰다. 수성 상을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1330] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H).

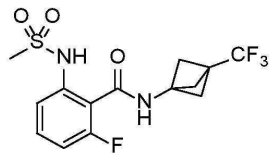
[1331] 단계 2

[1332] 2-((2,4-디클로로페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1333] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 2-((2,4-디클로로페닐)술폰아미도)벤조산 (0.13 g, 0.36 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.05 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1334] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H).

[1335] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 479.0; 측정치 478.9.

[1336] 

[1337] 실시예 142

[1338] 2-플루오로-6-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1339] 단계 1

[1340] 2-플루오로-6-(메틸술폰아미도)벤조산의 제조

[1341] 2-아미노-6-플루오로벤조산 (2.1 g, 14 mmol) 및 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 (21 mL)의 혼합물을 초음파처리하고, 이어서 자기 교반 혼합물에 메탄술포닐 클로라이드 (1.3 mL, 16 mmol)를 첨가하였다. 1,4-디옥산 (12 mL)을 첨가하고, 계속해서 교반하였다. 혼합물을 염산을 사용하여 대략 pH 1로 산성화시켰다. 기체의 발생이 관찰되지 않았다. 혼합물을 디클로로메탄을 사용하여 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1342] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H).

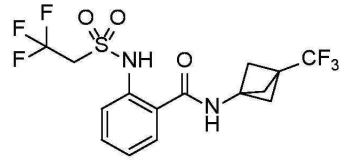
[1343] 단계 2

[1344] 2-플루오로-6-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1345] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 2-플루오로-6-(메틸술폰아미도)벤조산 (88 mg, 0.38 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.05 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1346] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (ddd, J = 9.5, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

[1347] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 367.1; 측정치 367.0.

[1348] 

[1349] 실시예 143

[1350] 2-((2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1351] 단계 1

[1352] 2-((2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아미도)벤조산의 제조

[1353] 디클로로메탄 (15 mL) 중 2-아미노벤조산 (0.75 g, 5.5 mmol) 및 피리딘 (0.67 mL, 8.2 mmol)의 혼합물을 습식 얼음/아세톤 조에서 냉각시키고, 디클로로메탄 (2 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에틸술포닐 클로라이드 (1.0 g, 5.5 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 교반 혼합물을 조를 제거하여 밤새 실온으로 서서히 가온되도록 하였다. 수성 염산 (10%, 대략 20 mL)을 첨가하였다. 생성된 2상 현탁액을 3일 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1354] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.02 (ddd, J = 7.9, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 7.9, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 9.8 Hz, 2H).

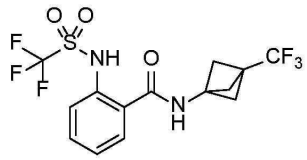
[1355] 단계 2

[1356] 2-((2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드

[1357] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 2-((2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아미도)벤조산 (0.10 g, 0.35 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.05 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1358] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.3, 5.1, 3.4 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

[1359] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 417.1; 측정치 417.0.

[1360] 

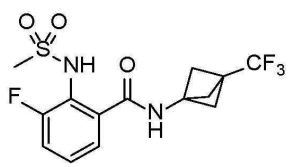
[1361] 실시예 144

[1362] N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((트리플루오로메틸)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[1363] 2-((트리플루오로메틸)술폰아미도)벤조산 (0.10 g, 0.37 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (0.46 mL, 6.3 mmol)의 밀봉된 혼합물을 85℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고 톨루엔으로부터 1회 공증발시켰다. 추정 산 클로라이드를 디클로로메탄 (1 mL)에 녹이고, 디클로로메탄 (3 mL) 중 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (70 mg, 0.37 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.16 g, 1.9 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 대략 10일 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트와 1% 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1364] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H).

[1365] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ 계산치 403.1; 측정치 403.1.

[1366] 

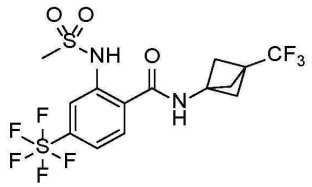
[1367] 실시예 145

[1368] 3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1369] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (엔아민, 0.13 g, 0.54 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.05 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1370] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.45 (ddd, J = 10.1, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

[1371] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 367.1; 측정치 367.0.

[1372] 

[1373] 실시예 146

[1374] 2-(메틸술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1375] 단계 1

[1376] 2-니트로-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산의 제조

[1377] 압력 용기에서, 4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산) (10 g, 41 mmol))을 질산 (발연, 98%, 80 mL) 중 현탁액으로서 녹이고, 초음파처리하여 균질 현탁액을 수득하였다. 황산 (올레움, 5 ml)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 현탁액을 100℃에서 2일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 현탁액을 얼음 (대략 800 g)에 붓고, 격렬히 와류시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하여 목적 물질을 수득하였다. 여과물의 추출 후처리를 통해 추가의 물질을 수득하였다.

[1378] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 291.98; 측정치 291.77.

[1379] 단계 2

[1380] 2-아미노-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산의 제조

[1381] 라니 니켈 (대략 2 mL)의 수성 슬러리를 메탄올 (100 mL) 중 2-니트로-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (2.9, 9.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 수소의 분위기 하에 3시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 규조토의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 목적 물질을 수득하였다.

[1382] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 264.00; 측정치 263.96.

[1383] 단계 3

[1384] 메틸 2-아미노-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조에이트의 제조

[1385] 2-메틸테트라히드로푸란 (50 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 2-아미노-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (2.45 mmol)의 냉각된 (빙수조) 혼합물에 헥산 중 트리메틸실릴디아조메탄의 2.0 M 용액 (1.8 mL, 3.7 mmol)을 시린지를 통해 5분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 빙수조에서 냉각시키고, 아세트산 (3 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔)에 의해 정제하여 목적 물질을 수득하였다.

[1386] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 278.02; 측정치 277.94.

[1387] 단계 4

[1388] 2-(메틸술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산의 제조

[1389] 표제 중간체를, 메틸 2-아미노-4-플루오로벤조에이트 (일반적 합성 1, 단계 1 및 2)으로부터 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산을 수득한 방식과 유사하게, 메틸 2-아미노-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조에이트로부터 제조하였다.

[1390] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 339.98; 측정치 340.16.

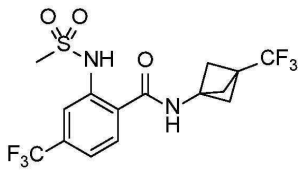
[1391] 단계 5

[1392] 2-(메틸술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1393] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 2-(메틸술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (98 mg, 0.29 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.2 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1394] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

[1395] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 473.0; 측정치 473.3.

[1396] 

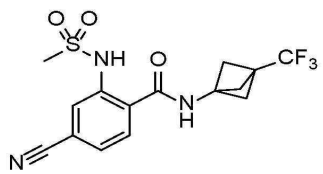
[1397] 실시예 147

[1398] 2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1399] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.13 g, 0.45 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.05 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1400] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

[1401] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 415.1; 측정치 415.4.

[1402] 

[1403] 실시예 148

[1404] 4-시아노-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1405] 단계 1

[1406] 4-아이오도-2-(메틸술폰아미도)벤조산의 제조

[1407] 표제 중간체를, 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 수득한 방식과 유사한 방식으로 메틸 2-아미노-4-아이오도벤조에이트로부터 제조하였다.

[1408] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 339.92; 측정치 340.04.

[1409] 단계 2

[1410] 4-시아노-2-(메틸술폰아미도)벤조산의 제조

[1411] N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 5 mL) 중 4-아이오도-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (0.95 g, 2.8 mmol) 및 시안화제1구리 (0.32 g, 3.6 mmol)의 혼합물을 140℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 규조토의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (대략 25 mL)에 녹이고, N,N-에틸렌디아민 (대략 5 mL)로 처리한 다음, 10% 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 물, 10% 수성 염산, 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 각각 1회 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1412] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 239.02; 측정치 239.03.

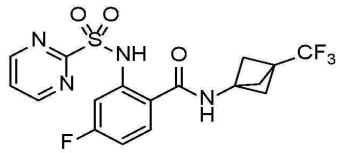
[1413] 단계 3

[1414] 4-시아노-2-(메틸술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1415] 일반적 합성 4의 단계 3과 유사하게, 4-시아노-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (0.12 g, 0.50 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.05 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1416] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).

[1417] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 372.1; 측정치 372.3.

[1418] 

[1419] 실시예 149

[1420] 4-플루오로-2-(피리미딘-2-술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1421] 단계 1

[1422] 메틸 4-플루오로-2-(N-(피리미딘-2-일술포닐)피리미딘-2-술폰아미도)벤조에이트의 제조

[1423] 디클로로메탄 (50 mL) 및 25 중량% 염화칼슘을 갖는 염산의 1 M 용액 (50 mL)의 혼합물 중 2-메르캅토피리미딘 (1.1 g, 10 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 초음파처리하여 균질화시키고, 이어서 -30 내지 -25℃의 내부 온도로 냉각시켰다. 염화칼슘 6수화물 (38 g)을 차아염소산나트륨 (8.25% 용액,1 M, 33 mL, 33 mmol, 3.3 당량) 중에 용해시키고, 생성된 투명한 용액을 내부 온도를 -30 내지 -25℃에서 유지하면서 2-메르캅토피리미딘의 교반 용액에 적가하였다. 생성된 슬러리를 -30 내지 -25℃ (내부 온도)에서 15분 동안 교반한 후 얼음/물 (50 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 (사전에 빙수로 냉각됨)에 부었다. 유기 상을 빠르게 분리하고, 드라이 아이스-아세톤조에서 냉각된 플라스크 중에 수집하였다. 메틸 2-아미노-4-플루오로벤조에이트 (3.4 g, 20 mmol, 2.0 당량)를 교반하면서 첨가하였다. 플라스크를 빙수조로 옮기고, 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액에 무수 황산마그네슘을 첨가하였다. 슬러리를 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 따뜻한 톨루엔에 녹여 현탁액을 수득하고, 이것을 여과한 후 미반응 메틸 2-아미노-4-플루오로벤조에이트를 회수하였다. 농축 여과물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1424] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.99

(dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[1425] 단계 2

[1426] 4-플루오로-2-(피리미딘-2-술폰아미도)벤조산의 제조

[1427] 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 메틸 4-플루오로-2-(N-(피리미딘-2-일술포닐)피리미딘-2-술폰아미도)벤조에이트 (0.92 g, 2.0 mmol)의 용액을 수성 수산화나트륨의 용액 (4M, 2.0 mL, 8.1 mmol)으로 처리하였다. 물을 생성된 현탁액에 첨가하여 균질 혼합물을 수득하고, 이것을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 밤새 냉각시켰다. 추가의 부피의 수산화나트륨 용액 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 10% 수성 염산의 첨가에 의해 대략 pH 1로 산성화하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 뜨거운 이소프로판올로 연화처리하였다. 냉각시킨 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 차가운 이소프로판올로 세척하고, 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1428] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 296.02; 측정치 296.17.

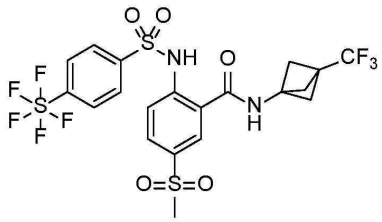
[1429] 단계 3

[1430] 4-플루오로-2-(피리미딘-2-술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1431] 일반적 합성 4에 따라, 단계 3에서 4-플루오로-2-(피리미딘-2-술폰아미도)벤조산 (86 mg, 0.29 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.32 mmol, 1.1 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1432] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.02 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.94 (m, 1H), 2.36 (s, 6H).

[1433] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 431.07; 측정치 431.06.

[1434] 

[1435] 실시예 150

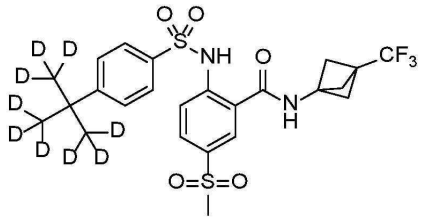
[1436] 5-(메틸술포닐)-2-((4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1437] 5-(메틸술포닐)-2-((4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1438] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-5-(메틸술포닐)벤조에이트 (본 문헌의 다른 곳에 기재됨, 0.40 g, 1.7 mmol) 및 4-(펜타플루오로술파닐)벤젠 술포닐 클로라이드 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.27 mmol, 1.1 당량)를 사용하여 목적 생성물를 합성하였다.

[1439] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (bs, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[1440] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 615.0; 측정치 614.9.



[1441]

[1442] 실시예 151

[1443] 2-((4-(2-(메틸-d_3)프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d_6)페닐)술폰아미도)-5-(메틸술포닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1444] 단계 1

[1445] 메틸 2-아미노-5-(메틸술포닐)벤조에이트의 제조

[1446] 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중 2-아미노-5-(메틸술포닐)벤조산 (1.7 g, 7.8 mmol)의 냉각된 (빙수조) 혼합물에 헥산 중 트리메틸실릴디아조메탄의 2.0 M 용액 (5.8 mL, 12 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 냉각 조에서 10분 동안 교반되도록 한 후, 냉각조를 제거하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 아세트산 (대략 1 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 톨루엔으로부터 1회 공증발시켜 목적 물질을 수득하였다.

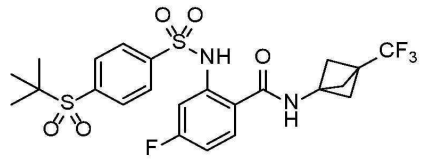
[1447] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 230.04; 측정치 229.92.

[1448] 단계 2

[1449] 2-((4-(2-(메틸-d_3)프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d_6)페닐)술폰아미도)-5-(메틸술포닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1450] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 4-(2-(메틸-d_3)프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d_6)벤젠술포닐 클로라이드 (2.1 mmol) 및 메틸 2-아미노-5-(메틸술포닐)벤조에이트 (1.7 mmol)을 사용하고, 단계 3에서 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.32 mmol, 1.2 당량)를 사용하여 표제 화합물을 합성하였다.

[1451] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 554.2; 측정치 554.1.



[1452]

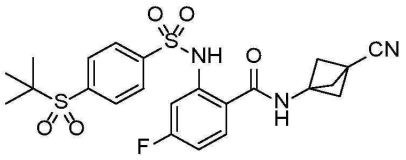
[1453] 실시예 152

[1454] 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1455] 일반적 합성 4에 따라, 단계 3에서 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조산 (0.15 g, 0.31 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.1 당량)를 커플링하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1456] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.99 (s, 4H), 7.77 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).

[1457] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 549.11; 측정치 548.95.

[1458] 

[1459] 실시예 153

[1460] 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-플루오로벤즈아미드의 제조

[1461] 단계 1

[1462] 메틸 4-플루오로-2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)벤조에이트의 제조

[1463] 표제 중간체를 일반적 합성 4에 따라 메틸 2-아미노-4-플루오로벤조에이트 (1.0 g, 5.9 mmol) 및 4-아이오도벤젠술포닐 클로라이드로부터 제조하였다.

[1464] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 435.94; 측정치 435.80.

[1465] 단계 2

[1466] 트리부틸(tert-부틸티오)스탄난의 제조

[1467] 아르곤 하에 건조 사염화탄소 (100 mL) 중 2-메틸-2-프로판티올 (1.3 g, 15 mmol) 및 트리에틸아민 (2.5 mL, 18 mmol)의 용액에 트리부틸주석 클로라이드 (4.1 mL, 15 mmol)를 격렬한 자기 교반 하에 20분에 걸쳐 적가하였다. 현탁액을 실온에서 2일 동안 교반하고, 추가 1일 동안 밤새 정치되도록 하였다. 현탁액을 셀라이트 규조토의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 5% 수성 아세트산 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 추정 목적 중간체를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1468] 단계 3

[1469] 메틸 2-((4-(tert-부틸티오)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조에이트의 제조

[1470] 메틸 4-플루오로-2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)벤조에이트 (0.90 g, 2.1 mmol), 트리부틸(tert-부틸티오)스탄난 (1.6 g, 4.2 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.18 g, 0.16 mmol, 7.5 mol%)의 N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 10 mL) 중 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 희석하고, 10% 수성 플루오린화칼륨 용액으로 3회 세척하였다. 유기 상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 목적 중간체를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1471] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 398.08; 측정치 397.89.

[1472] 단계 4

[1473] 메틸 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조에이트의 제조

[1474] 디클로르메탄 (50 mL) 중 조 메틸 2-((4-(tert-부틸티오)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조에이트 (2.1 mmol 추정됨)의 용액을 빙수조에서 냉각시키면서 교반 하에 3-클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA, ≤77%, 1.4 g, 6.2 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 10분 후 혼합물을 냉각 조로부터 제거하였다. 대략 2.5시간 동안 교반한 후, 3-클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA, ≤77%, 0.60 g, 2.7 mmol)의 추가의 부분을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 2회, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1475] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 428.07; 측정치 428.18.

[1476] 단계 5

[1477] 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조산의 제조

[1478] 테트라히드로푸란/메탄올/물 (2:2:1, 15 mL) 중 크로마토그래피한 메틸 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조에이트 (0.66 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 수산화나트륨 (0.37 g, 9.2 mmol)으로 처리한 다음, 10분 동안 초음파처리한 후, 서서히 가열하여 균질성을 개선하였다. 실온에서 90분 정치시킨 후, 혼합물을 10% 수성 염산으로 산성화시켰다. 산성 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1479] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 414.06; 측정치 414.13.

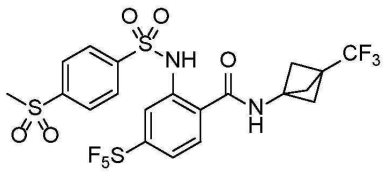
[1480] 단계 6

[1481] 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-플루오로벤즈아미드의 제조

[1482] 일반적 합성 4에 따라, 단계 3에서 2-((4-(tert-부틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-플루오로벤조산 (0.15 g, 0.31 mmol) 및 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴 (1.1 당량)을 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1483] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.99 (s, 4H), 7.74 (dd, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 6H), 1.22 (s, 9H).

[1484] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 506.11; 측정치 505.95.

[1485] 

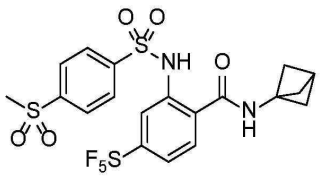
[1486] 실시예 154

[1487] 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1488] 일반적 합성 4에 따라, 단계 3에서 2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (0.15 g, 0.31 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.1 당량)를 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1489] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

[1490] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 615.03; 측정치 614.92.

[1491] 

[1492] 실시예 155

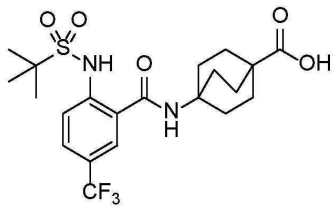
[1493] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((4-(메틸술포닐)페닐)술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1494] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 메틸 2-아미노-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조에이트 (이 문헌의 다른 곳에 기재됨, 1.0 g, 3.6 mmol) 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (1.0 당량)을 사용하고, 단계 3에서 비

시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.31 mmol, 1.1 당량)을 사용하여 목적 생성물을 합성하였다.

[1495] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.06 (s, 6H).

[1496] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 547.04; 측정치 546.95.

[1497] 

[1498] 실시예 156

[1499] 4-(2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조

[1500] 단계 1

[1501] 메틸 4-(2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조

[1502] 일반적 합성 4에 따라, 단계 3에서 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.22 g, 0.67 mmol)을 메틸 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 히드로클로라이드 (1.1 당량)에 커플링시키고, 플래쉬 크로마토그래피 후, 목적 생성물을 수득하였다.

[1503] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 491.17; 측정치 490.91.

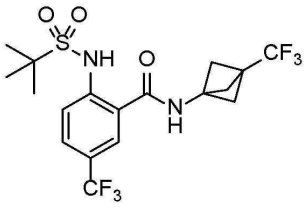
[1504] 단계 2

[1505] 4-(2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조

[1506] 테트라히드로푸란/메탄올/물 (2:2:1, 15 mL) 중 메틸 4-(2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 (0.12 g, 0.25 mmol)의 혼합물을 수산화나트륨 (60 mg, 1.5 mmol)으로 처리하고, 65℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 10% 염산을 사용하여 산성화시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1507] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.85 - 1.74 (m, 6H), 1.29 (s, 9H).

[1508] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 475.16; 측정치 475.32.

[1509] 

[1510] 실시예 157

[1511] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1512] 단계 1

[1513] 메틸 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조

[1514] 테트라히드로푸란 (50 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (2.5 g, 7.9 mmol)의 냉각된 (빙수조) 혼합물에 헥산 중 트리메틸실릴디아조메탄의 0.6 M 용액 (티씨아이 아메리카, 16 mL, 9.9 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. LC/MS 분석을 통해 출발 산의 소모를 확인한 후, 아세트산 (대략 3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 추정 목적 중간체를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1515] 단계 2

[1516] 메틸 2-((tert-부틸술피닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조

[1517] 일반적 합성 3의 단계 3에 따라, 메틸 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (2.6 g, 7.9 mmol)을 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.2 당량)에 커플링시켰다. 수성 후처리 후, 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1518] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 324.08; 측정치 323.79.

[1519] 단계 3

[1520] 메틸 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조

[1521] 디클로로메탄 (20 mL) 중 메틸 2-((tert-부틸술피닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (1.4 g, 4.4 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산 (mCPBA, ≤77%, 1.5 g, 6.6 mmol)을 첨가하였다. 균질 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (대략 100 mL)로 희석하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 (3 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1522] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 338.08; 측정치 338.14.

[1523] 단계 4

[1524] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1525] 테트라히드로푸란/메탄올/물 (2:2:1, 30 mL) 중 메틸 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (1.5 g, 4.4 mmol)의 혼합물을 수산화나트륨 (1.1 g, 26 mmol)으로 처리하였다. 서서히 가온시켜 균질성을 개선하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 완결된 후, 혼합물을 10% 수성 염산으로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1526] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 324.06; 측정치 324.08.

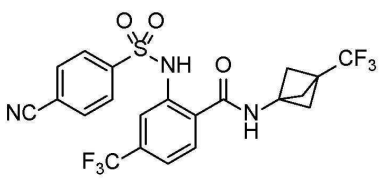
[1527] 단계 5

[1528] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1529] 일반적 합성 4에 따라, 단계 3에서 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.13 g, 0.40 mmol)을 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.1 당량)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1530] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).

[1531] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 459.11; 측정치 458.75.

[1532] 

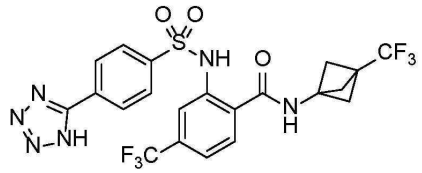
[1533] 실시예 158

[1534] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1535] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (0.15 g, 0.39 mmol)를 2-메틸테트라히드로푸란 (3 mL)에 녹이고, N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 3-트리플루오로메틸비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (80 mg, 0.42 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.40 mL, 2.3 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하였다. 잔류물을 아세토니트릴/물로부터 재결정화하고, 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1536] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.32 (s, 6H).

[1537] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 504.07; 측정치 504.03.

[1538] 

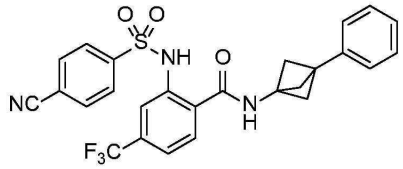
[1539] 실시예 159

[1540] 2-((4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1541] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.27 g, 0.53 mmol), 아지드화나트륨 (0.10 g, 1.6 mmol), 및 트리에틸아민 히드로클로라이드(0.22 g, 1.6 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 중에서 130℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트, 10% 염산, 및 얼음으로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1542] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H).

[1543] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 547.09; 측정치 547.06.

[1544] 

[1545] 실시예 160

[1546] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1547] 단계 1

[1548] 메틸 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조

[1549] 일반적 합성 4에 따라, 단계 1에서 4-시아노벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 g, 10 mmol, 1.1 당량) 및 메틸 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (2.0 g, 9.1 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 조 표제 중간체를 합성하였다.

[1550] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 383.04; 측정치 383.21.

[1551] 단계 2

[1552] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1553] 2-메틸테트라히드로푸란 (50 mL) 중 조 메틸 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 용액을 물 (10 mL) 및 수산화리튬 1수화물 (0.90 g, 22 mmol, 3.0 당량)로 연속적으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 10% 수성 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1554] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 369.02; 측정치 369.07.

[1555] 단계 3

[1556] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드의 제조

[1557] 클로로벤젠 (8 mL) 중 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.57 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 티오닐 클로라이드 (2.2 mL, 31 mmol)로 처리한 다음, 150℃에서 대략 30분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔과 함께 1회 공증발시키고, 추가 정제 없이 진행하였다.

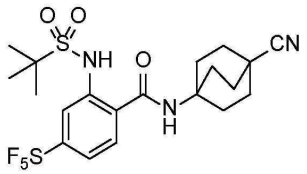
[1558] 단계 4

[1559] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-N-(3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1560] 2-((4-시아노페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (0.15 g, 0.39 mmol)를 2-메틸테트라히드로푸란 (3 mL)에 녹이고, N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (83 mg, 0.42 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.40 mL, 2.3 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1561] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 2.33 (s, 6H).

[1562] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 512.12; 측정치 512.02.

[1563] 

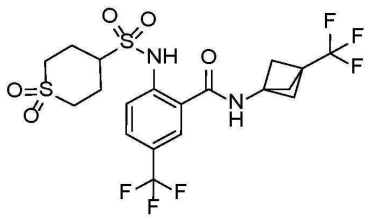
[1564] 실시예 161

[1565] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1566] 일반적 합성 6에 따라, 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-4-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (0.15 g, 0.39 mmol)을 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드 히드로클로라이드로 오염됨, 85 mg, 대략 0.46 mmol)에 커플링시켜, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔) 후, 목적 생성물을 수득하였다.

[1567] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.28 (s, 9H).

[1568] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 516.13; 측정치 515.80.



[1569]

[1570] 실시예 162

[1571] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1572] 단계 1

[1573] 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드의 제조

[1574] 2-메틸테트라히드로푸란 (1 mL) 중 1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-술포닐 클로라이드 (0.21 g, 0.90 mmol)의 혼합물을 수산화암모늄의 빙조 냉각된 용액 (1.2 mL, 9.0 mmol)에 첨가하였다. 술포닐 클로라이드를 함유하는 바이알을 수산화암모늄 용액/p-디옥산의 1:1 혼합물 (2 mL)로 헹구고, 이것을 또한 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반되도록 하고, 실온으로 서서히 가온하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 대부분의 휘발성 물질을 제거하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1575] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 212.01; 측정치 212.01

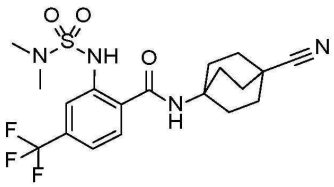
[1576] 단계 2

[1577] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1578] 일반적 합성 8에 따라, 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.12 g, 0.55 mmol)를 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.22 g, 0.48 mmol)에 커플링시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1579] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.18 - 1.95 (m, 2H).

[1580] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 533.07; 측정치 533.24.



[1581]

[1582] 실시예 163

[1583] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1584] 단계 1

[1585] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1586] 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (5.2 g, 25 mmol)을 수산화나트륨의 수용액 (1M, 51 mL, 51 mmol)에 첨가하였다. 현탁액을 약 10분 동안 초음파처리한 다음, 교반하는 플레이트로 옮겼다. N,N-디메틸술파모일 클로

라이드 (8.2 mL, 76 mmol)의 톨루엔 (125 mL) 중 용액을 피펫을 통해 빠르게 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응 용기에 환류 응축기를 장착하고, 100℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 유기 상을 1M 수산화나트륨 용액에 이어서 물로 1회 세척하였다. 합한 추출물을 염산을 사용하여 산성화시켜 침전물을 수득하고, 이것을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 필터 케이크의 내용물을 RP-HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1587] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 311.04; 측정치 311.02.

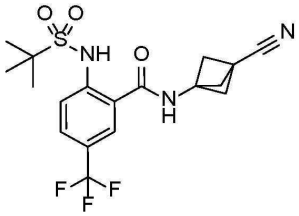
[1588] 단계 2

[1589] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1590] 표제 화합물을 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.18 g, 0.57 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.11 g, 0.60 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1591] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.00 (s, 12H).

[1592] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 443.14; 측정치 443.28.

[1593] 

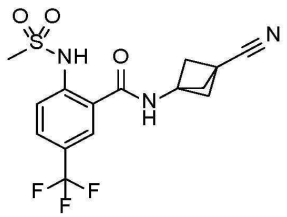
[1594] 실시예 164

[1595] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1596] 표제 화합물을 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.12 g, 0.38 mmol) 및 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (60 mg, 0.41 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1597] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).

[1598] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 414.12; 측정치 414.21.

[1599] 

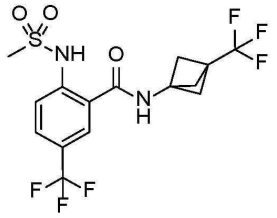
[1600] 실시예 165

[1601] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5 (트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1602] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (98 mg, 0.35 mmol) 및 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (55 mg, 0.38 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1603] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.62 (s, 6H).

[1604] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 372.07; 측정치 372.12.

[1605] 

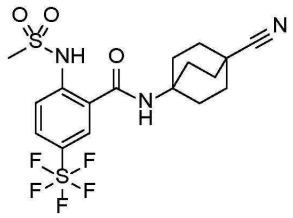
[1606] 실시예 166

[1607] 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1608] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (87 mg, 0.31 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (63 mg, 0.34 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1609] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

[1610] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 415.06; 측정치 415.15.

[1611] 

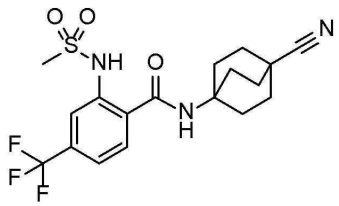
[1612] 실시예 167

[1613] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1614] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (0.17 g, 0.49 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.10 g, 0.54 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1615] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.00 (s, 12H).

[1616] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 472.09; 측정치 472.23.

[1617] 

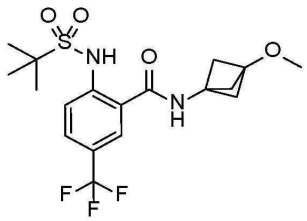
[1618] 실시예 168

[1619] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1620] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.15 g, 0.52 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.10 g, 0.55 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1621] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[1622] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 414.12; 측정치 414.22.

[1623] 

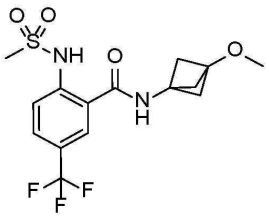
[1624] 실시예 169

[1625] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(3-메톡시비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1626] 표제 화합물을 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.12 g, 0.38 mmol) 및 3-메톡시비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (62 mg, 0.41 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1627] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.30 (s, 9H).

[1628] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 419.13; 측정치 419.22.

[1629] 

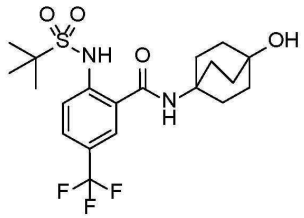
[1630] 실시예 170

[1631] N-(3-메톡시비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1632] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (98 mg, 0.35 mmol) 및 3-메톡시비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (57 mg, 0.38 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1633] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H).

[1634] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 377.09; 측정치 377.13.

[1635] 

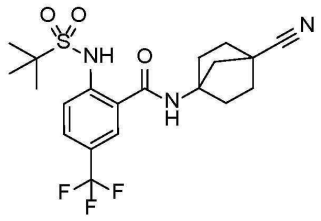
[1636] 실시예 171

[1637] 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-N-(4-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1638] 표제 화합물을 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.14 g, 0.43 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-올 히드로클로라이드 (83 mg, 0.47 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1639] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.05 (m, 6H), 1.62 (m, 6H), 1.28 (s, 9H).

[1640] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 447.16; 측정치 447.29.

[1641] 

[1642] 실시예 172

[1643] N-(4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1644] 단계 1

[1645] 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산의 제조

[1646] 1 N 수성 NaOH (17 mL, 17 mmol) 중 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산 히드로클로라이드 (1.1 g, 5.6 mmol)의 교반 용액에 디옥산 (8 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.5 g, 6.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 헥산으로 1회 추출하였다. 수성 상을 10% 수성 시트르산을 사용하여 산성화시켜 백색 침전물을 수득하고, 이것을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1647] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M -이소부틸렌 +H]+ 계산치 200.21; 측정치 200.03.

[1648] 단계 2

[1649] tert-부틸 (4-카르바모일비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)카르바메이트의 제조

[1650] 2-메틸테트라히드로푸란 (10 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산 (1.1 g, 4.4 mmol)의 현탁액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.86 g, 5.3 mmol)을 한번에 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 수산화암모늄 용액 (28 - 30% NH_3 기재, 6 mL)을 첨가하였다. 2-메틸테트라히드로푸란 (5 mL)의 추가의 부피를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체를 여과하여 목적 중간체를 수득하였다. 여과물을 10% 시트르산 용액 및 10% 수성 염산의 첨가에 의해 산성화시켰다. 산성 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 추가의 생성물을 수득하였다.

[1651] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 255.16; 측정치 255.09.

[1652] 단계 3

[1653] tert-부틸 (4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)카르바메이트의 제조

[1654] 옥시염화인 (2.0 mL, 22 mmol)을 피리딘 (17 mL) 중 tert-부틸 (4-카르바모일비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)카르바메이트 (1.1 g, 4.3 mmol)의 냉각된 (빙수조) 용액에 자기 교반 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 조 중에서 5분 동안 교반한 다음, 조를 제거한 후 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 대략 200 mL 빙수에 첨가하였다. 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 10% 염산 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 각각 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를

수득하였다.

[1655] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 237.15; 측정치 236.85.

[1656] 단계 4

[1657] 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드의 제조

[1658] tert-부틸 (4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)카르바메이트 (1.1 g, 4.7 mmol)를 디옥산 (10 mL)에 녹였다. 디옥산 중 염화수소의 용액 (4N, 50 mL, 200 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 고체 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1659] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 137.10; 측정치 136.96.

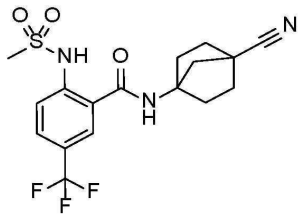
[1660] 단계 5

[1661] N-(4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1662] 표제 화합물을 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.10 g, 0.31 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (56 mg, 0.32 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1663] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 6H), 1.29 (s, 9H).

[1664] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 442.15; 측정치 442.27.

[1665] 

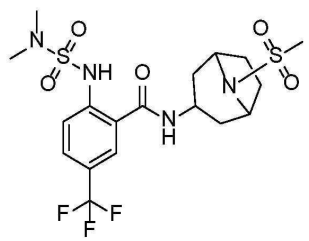
[1666] 실시예 173

[1667] N-(4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1668] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (100 mg, 0.35 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (64 mg, 0.37 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1669] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.11 - 1.84 (m, 8H).

[1670] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 400.10; 측정치 400.17.

[1671] 

[1672] 실시예 174

[1673] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-N-(8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤

즈아미드

[1674] 단계 1

[1675] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1676] 표제 중간체를, 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조산으로부터 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조와 유사한 방식으로, 2-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (2.0 g, 9.7 mmol)으로부터 제조하였다.

[1677] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 311.04; 측정치 311.04.

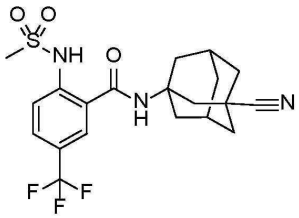
[1678] 단계 2

[1679] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-N-(8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1680] 부분입체이성질체의 혼합물로서의 표제 화합물을 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (91 mg, 0.29 mmol) 및 8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (63 mg, 0.31 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1681] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H, 부분입체이성질체 1), 11.11 (s, 1H, 부분입체이성질체 2), 8.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 8.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 8.22 (m, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.98 (m, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.89 (m, 2H, 부분입체이성질체 1 및 2), 7.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 4.34 (tt, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 4.20 (m, 2H, 부분입체이성질체 1), 4.15 (s, 2H, 부분입체이성질체 2), 4.06 (dtd, J = 7.3, 4.8, 2.3 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 2.96 (s, 3H, 부분입체이성질체 1), 2.96 (s, 3H, 부분입체이성질체 2), 2.76 (s, 6H, 부분입체이성질체 1), 2.75 (s, 6H, 부분입체이성질체 2), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 8H), 1.93 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 1.90 (dd, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 1.85 - 1.68 (m, 4H).

[1682] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 499.12; 측정치 498.91.

[1683] 

[1684] 실시예 175

[1685] N-((1R,5R)-3-시아노아다만탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1686] 단계 1 - 3

[1687] 3-아미노아다만탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드의 제조

[1688] 표제 중간체를, 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산으로부터 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 수득하는 절차에 따라, 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아다만탄-1-카르복실산 (2.0 g, 6.7 mmol)으로부터 제조하였다.

[1689] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 177.13; 측정치 176.96.

[1690] 단계 4

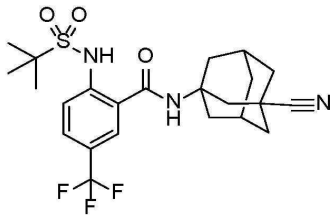
[1691] N-((1R,5R)-3-시아노아다만탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1692] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (104 mg, 0.37 mmol) 및 3-아미노아다만탄-1-카

르보니트릴 히드로클로라이드 (78 mg, 0.37 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1693] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.64 (m, 2H).

[1694] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 442.13; 측정치 442.02.

[1695] 

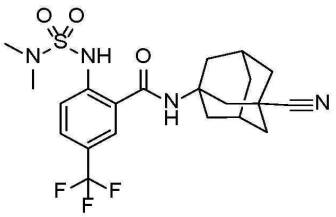
[1696] 실시예 176

[1697] N-((1R,5R)-3-시아노아다만탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1698] 표제 화합물을 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (121 mg, 0.37 mmol) 및 3-아미노아다만탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (83 mg, 0.39 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1699] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

[1700] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 484.18; 측정치 483.79.

[1701] 

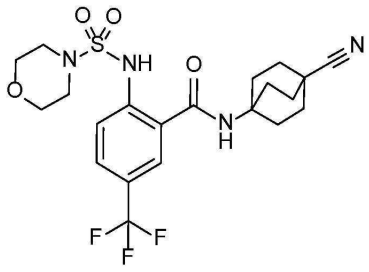
[1702] 실시예 177

[1703] N-((1R,5R)-3-시아노아다만탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1704] 표제 화합물을 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (91 mg, 0.29 mmol) 및 3-아미노아다만탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (65 mg, 0.31 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1705] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.40 (s, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).

[1706] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 471.16; 측정치 470.91.

[1707] 

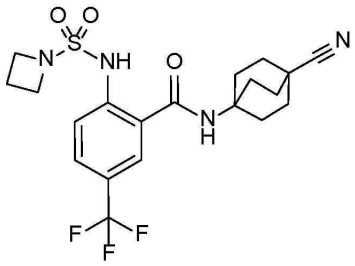
[1708] 실시예 178

[1709] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(모르폴린-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1710] 표제 화합물을 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.20 g, 0.45 mmol) 및 모르폴린-4-술폰아미드 (0.22 g, 1.3 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[1711] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 2.01 (s, 12H).

[1712] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 485.15; 측정치 485.30.



[1713]

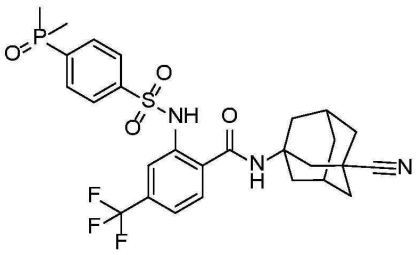
[1714] 실시예 179

[1715] 2-(아제티딘-1-술폰아미도)-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1716] 표제 화합물을 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.20 g, 0.45 mmol) 및 아제티딘-1-술폰아미드 (0.18 g, 1.3 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[1717] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.13 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 (s, 12H).

[1718] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 455.14; 측정치 455.29.



[1719]

[1720] 실시예 180

[1721] 3-(시아노아다만탄-1-일)-2-((4-(디메틸포스포릴)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1722] 단계 1

[1723] 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1724] 2-메틸테트라히드로푸란/메탄올/물 (2:2:1, 15 mL) 중 메틸 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (이전에 기재됨, 0.58 g, 1.2 mmol이었음)의 혼합물을 수산화나트륨 (0.29 g, 7.2 mmol)으로 처리하고, 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 염기성 혼합물을 염산을 사용하여 산성화시킨 다음, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1725] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 469.92; 측정치 470.01.

[1726] 단계 2

[1727] 3-시아노아다만탄-1-일-2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1728] 표제 중간체를 2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.45 g, 0.96 mmol) 및 3-아미노아다만탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.20 g, 0.96 mmol)으로부터 일반적 합성 7에 따라 제조하였다. 수성 후처리 후, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하였다.

[1729] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 628.05; 측정치 628.29.

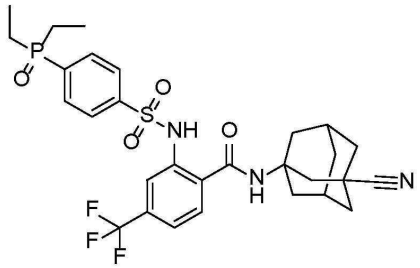
[1730] 단계 3

[1731] 3-(시아노아다만탄-1-일)-2-((4-(디메틸포스포릴)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1732] N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 0.5 mL) 중 3-시아노아다만탄-1-일-2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (50 mg, 79 μmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (XantPhos, 2.8 mg, 4.8 μmol) 아세트산팔라듐 (II) (0.89 mg, 4.0 μmol), 삼염기성 인산칼륨 (19 mg, 87 μmol), 및 디메틸포스핀옥시드 (6.8 mg, 87 μmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 150℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1733] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.83 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.66 - 1.60 (m, 2H).

[1734] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 578.16; 측정치 578.36.

[1735] 

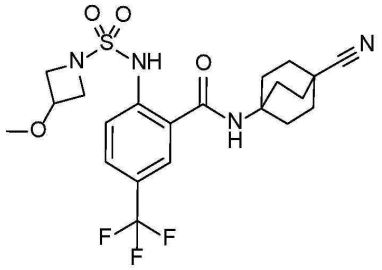
[1736] 실시예 181

[1737] 3-(시아노아다만탄-1-일)-2-((4-(디에틸포스포릴)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1738] N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 0.5 mL) 중 3-시아노아다만탄-1-일-2-((4-아이오도페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (55 mg, 87 μmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (XantPhos, 3.0 mg, 5.2 μmol) 아세트산팔라듐 (II) (0.98 mg, 4.4 μmol), 삼염기성 인산칼륨 (20 mg, 96 μmol), 및 디에틸포스핀옥시드 (10 mg, 96 μmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 150℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1739] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 7.59 (bs, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 5H), 1.93 - 1.83 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.27 - 0.98 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 8.1 Hz, 3H).

[1740] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 606.19; 측정치 606.40.



[1741]

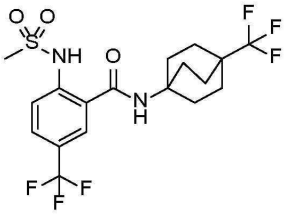
[1742] 실시예 182

[1743] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-메톡시아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1744] 표제 화합물을 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.20 g, 0.45 mmol) 및 3-메톡시아제티딘-1-술폰아미드 (0.15 g, 0.89 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[1745] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.01 (s, 12H).

[1746] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 485.15; 측정치 485.31.



[1747]

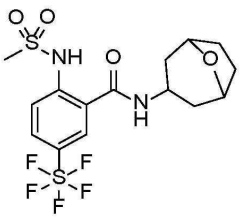
[1748] 실시예 183

[1749] 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드

[1750] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (100 mg, 0.35 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (85 mg, 0.37 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1751] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.03 (m, 6H), 1.75 (m, 6H).

[1752] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 457.11; 측정치 457.22.



[1753]

[1754] 실시예 184

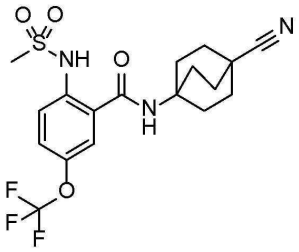
[1755] N-(8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드

[1756] 부분입체이성질체의 혼합물로서의 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (180

mg, 0.53 mmol) 및 8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (74 mg, 0.58 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1757] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 0.5H), 8.05 (m, 1.5H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 6.0, 3.5 Hz, 2H), 4.01 (dp, J = 9.3, 3.2, 2.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H).

[1758] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 449.07; 측정치 449.23

[1759] 

[1760] 실시예 185

[1761] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드

[1762] 단계 1

[1763] 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)벤조산의 제조

[1764] 표제 중간체를 2-브로모-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (1.0 g, 3.5 mmol) 및 메탄술폰아미드 (1.0 g, 11 mmol)으로부터 일반적 합성 9에 따라 제조하였다.

[1765] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 298.01; 측정치 297.96

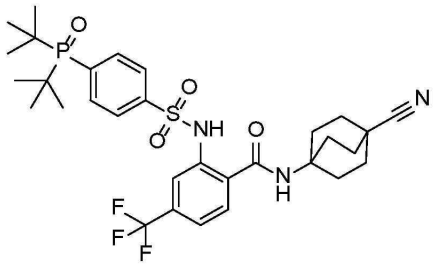
[1766] 단계 2

[1767] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드의 제조

[1768] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (119 mg, 0.40 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (82 mg, 0.44 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1769] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[1770] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 430.11; 측정치 430.20.

[1771] 

[1772] 실시예 186

[1773] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-(디-tert-부틸포스포릴)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1774] 단계 1

[1775] 4-(디-tert-부틸포스포릴)벤젠술폰아미드의 제조

[1776] 디-tert-부틸포스핀 옥시드 (0.61 g, 3.8 mmol), 4-아이오도벤젠술폰아미드 (0.97 g, 3.4 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (XantPhos, 0.12 g, 0.21 mmol) 아세트산팔라듐 (II) (38 mg, 0.17 mol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.80 g, 3.8 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 13 mL) 중 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 150℃에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트 규조토의 프릿 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC, 아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1777] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 318.12; 측정치 318.10.

[1778] 단계 2

[1779] 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1780] 표제 중간체를 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.6 g, 5.9 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.2 g, 6.2 mmol)으로부터 일반적 합성 7에 따라 제조하였다.

[1781] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 399.04; 측정치 399.27.

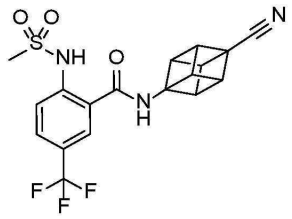
[1782] 단계 3

[1783] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-(디-tert-부틸포스포릴)페닐)술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1784] 표제 화합물을 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.11 g, 0.27 mmol) 및 4-(디-tert-부틸포스포릴)벤젠술폰아미드 (0.17 g, 0.54 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[1785] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.87 - 7.74 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.96 (tt, J = 10.2, 5.7 Hz, 12H), 1.15 (s, 9H), 1.12 (s, 9H).

[1786] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 636.24; 측정치 636.42.

[1787] 

[1788] 실시예 187

[1789] N-((2r,3R,4r,5S)-4-시아노큐반-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1790] 단계 1

[1791] 메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)큐반-1-카르복실레이트의 제조

[1792] tert-부탄올 (20 mL) 중 4-(메톡시카르보닐)큐반-1-카르복실산 (1.0 g, 4.8 mmol)의 교반 혼합물에 트리에틸아민 (2.7 mL, 19 mmol)에 이어서 디페닐 포스포릴아지드 (1.6 mL, 7.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1793] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M-Boc+H]+ 계산치 178.08; 측정치 178.00.

[1794] 단계 2

[1795] 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)큐반-1-카르복실산의 제조

[1796] 수산화나트륨 (0.29 g, 7.2 mmol)을 2-메틸테트라히드로푸란/메탄올/물 (2:2:1, 16 mL) 중 메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)큐반-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안

초음파처리한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 10% 수성 시트르산으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 각각 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1797] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 262.12; 측정치 262.25.

[1798] 단계 3 - 5

[1799] 4-아미노큐반-1-카르보니트릴 히드로클로라이드의 제조

[1800] 표제 중간체를, 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산으로부터 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 수득하는 절차에 따라, 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)큐반-1-카르복실산 (0.96 g, 3.6 mmol)으로부터 제조하였다.

[1801] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 145.07; 측정치 144.93.

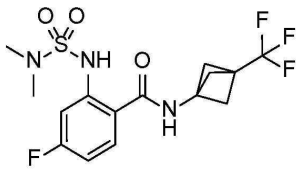
[1802] 단계 6

[1803] N-((2r,3R,4r,5S)-4-시아노큐반-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1804] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (80 mg, 0.28 mmol) 및 비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (48 mg, 0.30 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1805] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (m, 6H), 3.26 (s, 3H).

[1806] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 408.07; 측정치 408.06.

[1807] 

[1808] 실시예 188

[1809] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드

[1810] 단계 1

[1811] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-플루오로벤조산의 제조

[1812] 표제 중간체를 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조산으로부터 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조와 유사한 방식으로 2-아미노-4-플루오로벤조산 (3.1 g, 9.7 mmol)으로부터 제조하였다.

[1813] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 263.04; 측정치 262.86.

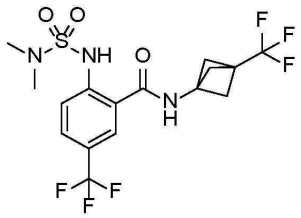
[1814] 단계 2

[1815] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1816] 표제 화합물을 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4-플루오로벤조산 (119 mg, 0.40 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (80 mg, 0.43 mmol)으로부터 일반적 합성 4, 단계 3에 따라 제조하였다.

[1817] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.35 (s, 6H).

[1818] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 394.09; 측정치 394.28.

[1819] 

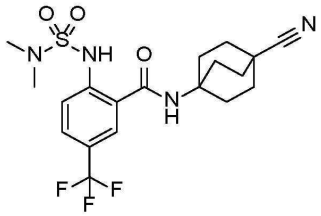
[1820] 실시예 189

[1821] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드

[1822] 표제 화합물을 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (82 mg, 0.26 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (54 mg, 0.29 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1823] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.38 (s, 6H).

[1824] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 444.09; 측정치 444.14.

[1825] 

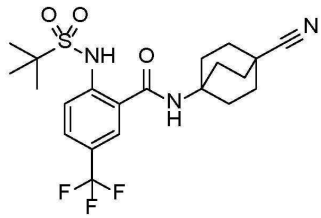
[1826] 실시예 190

[1827] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1828] 표제 화합물을 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (82 mg, 0.26 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (54 mg, 0.29 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1829] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.01 (s, 12H).

[1830] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 443.14; 측정치 443.27.

[1831] 

[1832] 실시예 191

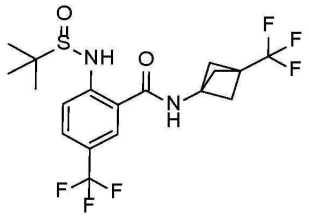
[1833] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1834] 표제 화합물을 2-((1,1-디메틸에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.15 g, 0.47 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (96 mg, 0.51 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제

조하였다.

[1835] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.29 (s, 9H).

[1836] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 456.16; 측정치 456.27.

[1837] 

[1838] 실시예 192

[1839] 2-((tert-부틸술피닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드

[1840] 단계 1

[1841] 2-((tert-부틸술피닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1842] 표제 중간체를 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.63 g, 2.3 mmol) 및 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.29 g, 2.3mmol)으로부터 일반적 합성 9에 따라 제조하였다.

[1843] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 308.06; 측정치 307.94.

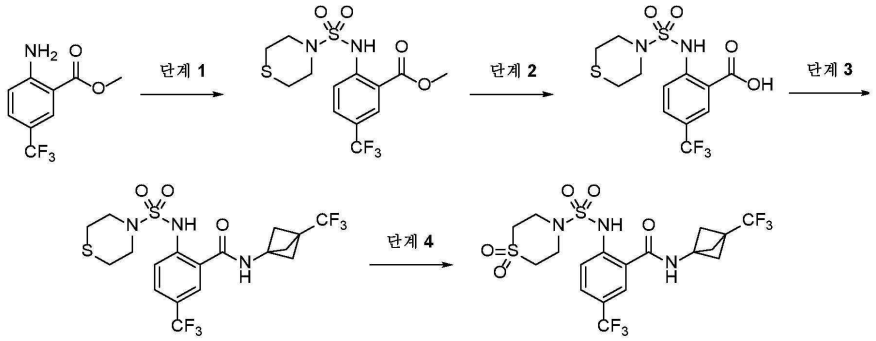
[1844] 단계 2

[1845] 2-((tert-부틸술피닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1846] 표제 화합물을 2-((tert-부틸술피닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.17 g, 0.54 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.11 g, 0.60 mmol)으로부터 일반적 합성 4, 단계 3에 따라 제조하였다.

[1847] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.26 (s, 9H).

[1848] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 443.11; 측정치 442.83.

[1849] 

[1850] 실시예 193

[1851] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드

[1852] 단계 1

[1853] 메틸 2-(티오모르폴린-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조

[1854] 디클로로메탄 (11 mL) 중 메틸 2-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (512 mg, 2.3 mmol)의 혼합물에 클로로술폰산 (170 μL, 2.6 mmol)에 이어서 오산화인 (535 mg , 2.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃ 블록에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (5 mL) 중 트리에틸아민 (0.81 mL, 5.8 mmol)의 용액에 첨가하였으며, 이를 빙수조 중에서 냉각시켰다. 디클로로메탄 (5 mL) 중 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.81 mL, 4.7 mmol) 및 티오모르폴린 (244 μL, 2.6 mmol)의 혼합물을 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 에틸 아세테이트 및 포화 수성 염화나트륨 용액을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 각각 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시키고, 이어서 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1855] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 383.04; 측정치 383.18.

[1856] 단계 2

[1857] 2-(티오모르폴린-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[1858] 테트라히드로푸란 (4.5 mL) 중 메틸 2-(티오모르폴린-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (0.15 g, 0.40 mmol)의 용액을 수산화리튬 1수화물 (50 mg, 1.2 mmol)로 처리하고, 물을 혼합물이 균질해질 때까지 (대략 1 mL) 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 10% 수성 시트르산 용액을 사용하여 혼합물을 산성화시킨 후, 이것을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 2회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1859] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 369.03; 측정치 369.05.

[1860] 단계 3

[1861] 2-(티오모르폴린-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1862] 표제 중간체를 2-(티오모르폴린-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.12 g, 0.32 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (62 mg, 0.33 mmol)로부터 일반적 합성 4, 단계 3에 따라 제조하였다.

[1863] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 502.08; 측정치 502.16.

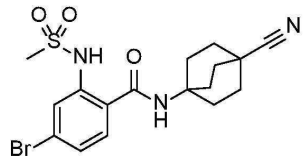
[1864] 단계 4

[1865] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1866] 2-메틸테트라히드로푸란 (5 mL) 중 2-(티오모르폴린-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드 (0.16 g, 0.32 mmol)의 혼합물을 한번에 3-클로로퍼벤조산 (70 - 75%, 0.23 g, 0.95 mmol)로 처리하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1867] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.38 (s, 6H).

[1868] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 534.07; 측정치 534.17.

[1869] 

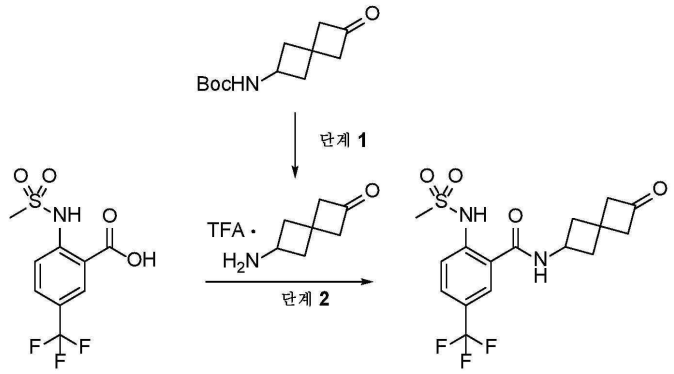
[1870] 실시예 194

[1871] 4-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[1872] 일반적 합성 1에 따라, 단계 1에서 24시간 동안 실온에서 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 및 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐 클로라이드 (2.0 당량)을 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 4-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1873] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[1874] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 426.05; 측정치 426.10.

[1875] 

[1876] 실시예 195

[1877] 2-(메틸술폰아미도)-N-(6-옥소스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1878] 단계 1

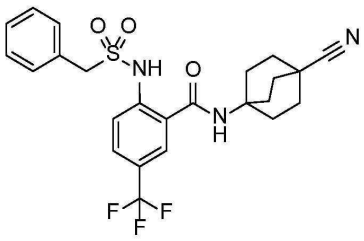
[1879] DCM (4.0 mL) 중 tert-부틸 (6-옥소스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (100 mg, 0.444 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (340 μL, 4.44 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축 건조시켜 6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-온을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. 목적 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1880] 단계 2

[1881] DMF (1.5 mL) 중 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (50.0 mg, 0.177 mmol), 6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (106 mg, 0.443 mmol), EDCI (41.1 mg, 0.265 mmol) 및 HOBT (35.8 mg, 0.265 mmol)의 혼합물을 5분 동안 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (154 μL, 0.883 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1882] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H).

[1883] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 391.09; 측정치 391.03.



[1884]

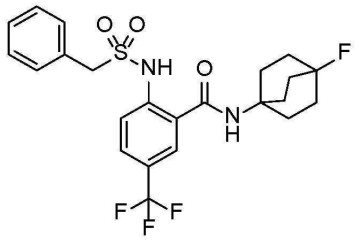
[1885] 실시예 196

[1886] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((페닐메틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1887] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 페닐메탄술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((페닐메틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고, 결정화에 의해 정제하였다.

[1888] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.98 (s, 12H).

[1889] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 492.16; 측정치 492.01.



[1890]

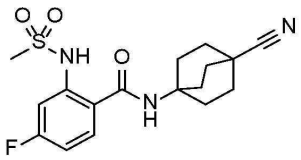
[1891] 실시예 197

[1892] N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((페닐메틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1893] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 페닐메탄술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((페닐메틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1894] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.90-1.81 (m, 6H).

[1895] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 485.15; 측정치 484.98.



[1896]

[1897] 실시예 198

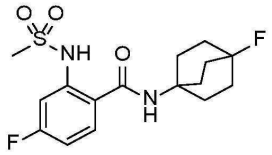
[1898] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[1899] 일반적 합성 1에 따라, 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여

N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1900] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 12H).

[1901] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 366.13; 측정치 366.14.

[1902] 

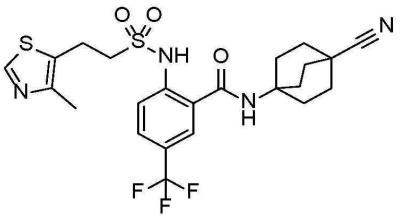
[1903] 실시예 199

[1904] 4-플루오로-N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[1905] 일반적 합성 1에 따라, 단계 3에서 4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 4-플루오로-N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1906] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 6H), 1.92-1.81 (m, 6H).

[1907] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 359.12; 측정치 359.06.

[1908] 

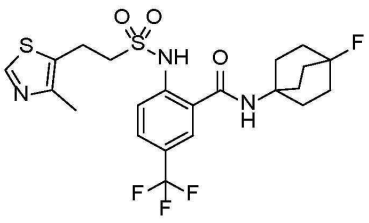
[1909] 실시예 200

[1910] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-(4-메틸티아졸-5-일)에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1911] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 2-(4-메틸티아졸-5-일)에탄-1-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-(4-메틸티아졸-5-일)에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1912] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 12H).

[1913] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 527.14; 측정치 527.25.

[1914] 

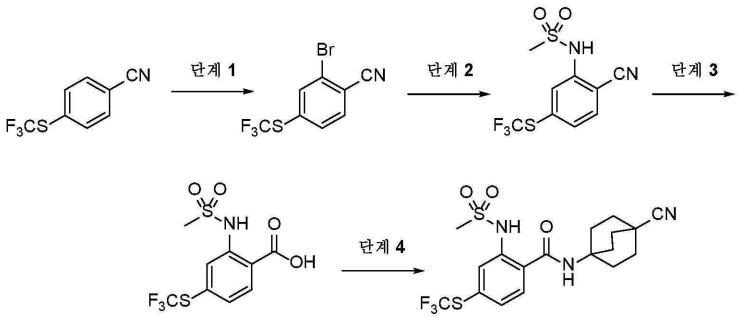
[1915] 실시예 201

[1916] N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-(4-메틸티아졸-5-일)에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1917] 일반적 합성 2에 따라, 단계 1에서 메틸 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 및 2-(4-메틸티아졸-5-일)에탄-1-술폰아미드를 사용하고, 이어서 단계 3에서 4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-(4-메틸티아졸-5-일)에틸)술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1918] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 6H), 1.92 (m, 6H).

[1919] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 520.14; 측정치 520.23.

[1920] 

[1921] 실시예 202

[1922] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[1923] 단계 1

[1924] 2-브로모-4-((트리플루오로메틸)티오)벤조니트릴의 제조

[1925] 1,2-디클로로에탄 (100 mL) 중 4-(트리플루오로메틸티오)벤조니트릴 (5.0 g, 25 mmol), N-브로모숙신이미드 (4.8 g, 27 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.28 g, 1.2 mmol), 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (2.3 g, 12 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1926] 단계 2

[1927] N-(2-시아노-5-((트리플루오로메틸)티오)페닐)메탄술폰아미드의 제조

[1928] 일반적 합성 2의 단계 1에 따라, 2-브로모-4-((트리플루오로메틸)티오)벤조니트릴 (0.64 g, 2.3 mmol)을 메탄술폰아미드 (0.43 g, 4.5 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1929] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 294.99; 측정치 295.01.

[1930] 단계 3

[1931] 2-(메틸술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤조산의 제조

[1932] N-(2-시아노-5-((트리플루오로메틸)티오)페닐)메탄술폰아미드 (0.21 g, 0.71 mmol)를 에탄올/물 (5:2, 7 mL)에 녹이고, 수산화나트륨 (0.28 g, 7.1 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 10% 염산에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1933] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 313.98; 측정치 313.95.

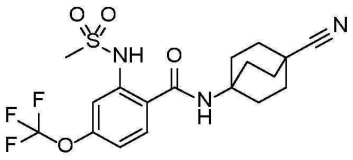
[1934] 단계 4

[1935] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[1936] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤조산 (0.12 g, 0.37 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (73 mg, 0.39 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1937] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[1938] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 446.09; 측정치 446.21.

[1939] 

[1940] 실시예 203

[1941] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드의 제조

[1942] 단계 1

[1943] 2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤조산의 제조

[1944] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4-(트리플루오로메틸옥시)벤조산 (1.0 g, 3.5 mmol)을 메탄술폰아미드 (1.0 g, 11 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1945] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 298.01; 측정치 297.98.

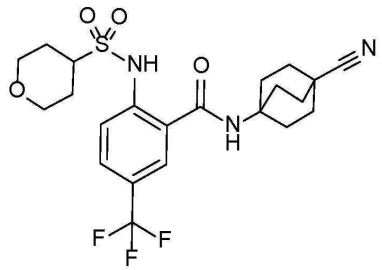
[1946] 단계 2

[1947] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드의 제조

[1948] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (0.12 g, 0.41 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (81 mg, 0.44 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[1949] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[1950] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 430.11; 측정치 430.20.

[1951] 

[1952] 실시예 204

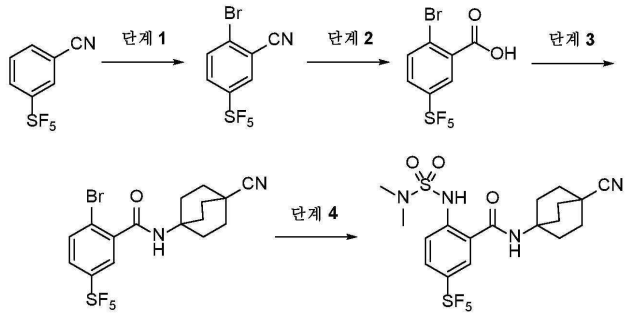
[1953] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((테트라히드로-2H-피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[1954] 표제 화합물을 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.20 g, 0.45 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-4-술폰아미드 (0.22 g, 1.3 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였

다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[1955] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.29 (td, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.84 (ddd, J = 12.3, 4.1, 1.8 Hz, 2H), 1.62 (qd, J = 12.2, 4.7 Hz, 2H).

[1956] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 484.16; 측정치 484.30.

[1957] 

[1958] 실시예 205

[1959] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1960] 단계 1

[1961] 2-브로모-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조니트릴의 제조

[1962] 1,2-디클로로에탄 (90 mL) 중 3-(펜타플루오로술파닐)벤조니트릴 (5.0 g, 22 mmol), N-브로모숙신이미드 (4.3 g, 24 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.25 g, 1.1 mmol), 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (2.1 g, 11 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[1963] 단계 2

[1964] 2-브로모-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산의 제조

[1965] 물 (12 mL)을 빙초산 (12 mL) 중 2-브로모-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조니트릴 (2.22 g, 7.2 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 현탁액에 황산 (12 mL)을 첨가하고, 혼합물을 150℃에서 24시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[1966] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 324.90; 측정치 324.88.

[1967] 단계 3

[1968] 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1969] 표제 중간체를 일반적 합성 7의 조건에 따라 2-브로모-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤조산 (1.0 g, 3.1 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.60 g, 3.2 mmol)로부터 제조하였다.

[1970] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 457.01; 측정치 457.19.

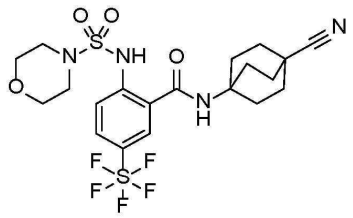
[1971] 단계 4

[1972] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1973] 표제 화합물을 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드 (0.29 g, 0.63 mmol) 및 N,N-디메틸술파미드 (0.23 g, 1.9 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[1974] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.01 (s, 12H).

[1975] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 501.11; 측정치 501.24.

[1976] 

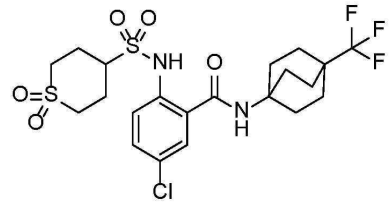
[1977] 실시예 206

[1978] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(모르폴린-4-술폰아미도)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드의 제조

[1979] 표제 화합물을 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(펜타플루오로-λ^6-술파닐)벤즈아미드 (0.20 g, 0.44 mmol) 및 모르폴린-4-술폰아미드 (220 mg, 1.3 mmol)로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[1980] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.09 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 12H).

[1981] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 543.12; 측정치 543.29.

[1982] 

[1983] 실시예 207

[1984] 5-클로로-2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1985] 단계 1

[1986] 2-브로모-5-클로로-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1987] 표제 중간체를 일반적 합성 7의 조건에 따라 2-브로모-5-클로로벤조산 (0.35 g, 1.5 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.36 g, 1.6 mmol)로부터 제조하였다.

[1988] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 408.01; 측정치 408.04.

[1989] 단계 2

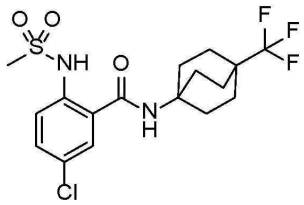
[1990] 5-클로로-2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1991] 표제 화합물을 2-브로모-5-클로로-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드 (0.12 g, 0.29

mmol) 및 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (69 mg, 0.32 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다.

[1992] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.19 (ddd, J = 16.7, 12.4, 5.8 Hz, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 1.75 (m, 6H).

[1993] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 541.09; 측정치 541.32.

[1994] 

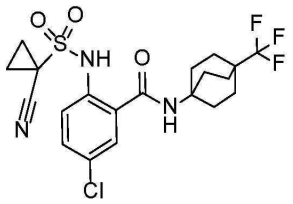
[1995] 실시예 208

[1996] 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[1997] 표제 화합물을 2-브로모-5-클로로-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드 (0.16 g, 0.40 mmol) 및 메탄술폰아미드 (0.11 g, 1.2 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다.

[1998] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.98 (m, 6H), 1.74 (m, 6H).

[1999] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 423.08; 측정치 423.22.

[2000] 

[2001] 실시예 209

[2002] 5-클로로-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2003] 단계 1

[2004] 5-클로로-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)벤조산의 제조

[2005] 표제 중간체를 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라 2-브로모-5-클로로벤조산 (0.28 g, 1.2 mmol) 및 1-시아노시클로프로판-1-술폰아미드 (0.17 g, 1.2 mmol)로부터 제조하였다.

[2006] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 299.00; 측정치 299.22.

[2007] 단계 2

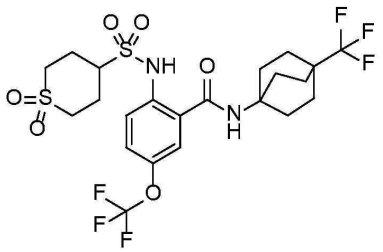
[2008] 5-클로로-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2009] 표제 화합물을 5-클로로-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)벤조산 (64 mg, 0.21 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (51 mg, 0.22 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2010] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5

Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.84 (q, J = 5.5, 5.0 Hz, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.64 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

[2011] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 474.09; 측정치 474.31.

[2012] 

[2013] 실시예 210

[2014] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2015] 단계 1

[2016] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)벤조산의 제조

[2017] 표제 중간체를 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (67 mg, 0.31 mmol) 및 2-브로모-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (90 mg, 0.31 mmol)으로부터 제조하였다.

[2018] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 416.02; 측정치 416.09.

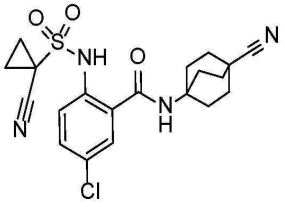
[2019] 단계 2

[2020] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2021] 표제 화합물을 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (0.13 g, 0.31 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (76 mg, 0.33 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2022] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 9.1, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 3.65 (tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 8H), 1.75 (m, 6H).

[2023] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 591.11; 측정치 591.24.

[2024] 

[2025] 실시예 211

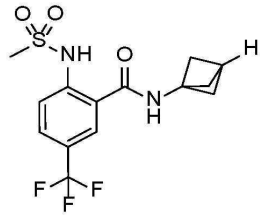
[2026] 5-클로로-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2027] 표제 화합물을 5-클로로-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)벤조산 (74 mg, 0.25 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (48 mg, 0.26 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2028] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54

(d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.83 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

[2029] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 431.10; 측정치 431.27.

[2030] 

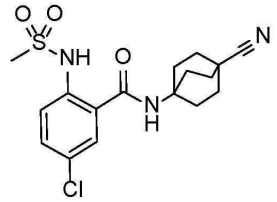
[2031] 실시예 212

[2032] N-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2033] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (100 mg, 0.35 mmol) 및 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (44 mg, 0.37 mmol)로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2034] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 1H, DMSO에 의해 부분적으로 가려짐), 2.13 (s, 6H).

[2035] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 347.08; 측정치 347.06.

[2036] 

[2037] 실시예 213

[2038] 5-클로로-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2039] 표제 화합물을 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (85 mg, 0.34 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (67 mg, 0.36 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2040] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.99 (s, 12H).

[2041] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 380.09; 측정치 380.20.

[2042] 

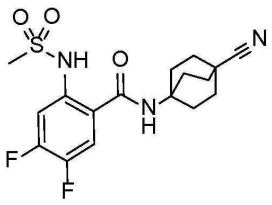
[2043] 실시예 214

[2044] 4-클로로-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2045] 표제 화합물을 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (85 mg, 0.34 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (67 mg, 0.36 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2046] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.98 (s, 12H).

[2047] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 380.09; 측정치 380.22.

[2048] 

[2049] 실시예 215

[2050] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4,5-디플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2051] 단계 1

[2052] 4,5-디플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산의 제조

[2053] 표제 중간체를 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라 메탄술폰아미드 (0.92 g, 9.7 mmol) 및 2-브로모-4,5-디플루오로벤조산 (1.2 g, 4.9 mmol)으로부터 제조하였다.

[2054] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 250.01; 측정치 249.95.

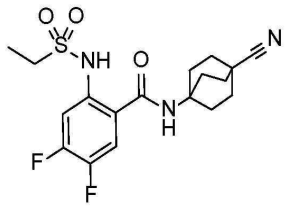
[2055] 단계 2

[2056] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4,5-디플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2057] 표제 화합물을 4,5-디플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (120 mg, 0.47 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (91 mg, 0.49 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2058] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.98 (s, 12H).

[2059] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 382.11; 측정치 382.18.

[2060] 

[2061] 실시예 216

[2062] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4,5-디플루오로-2-(에틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2063] 단계 1

[2064] 2-(에틸술폰아미도)-4,5-디플루오로벤조산의 제조

[2065] 표제 중간체를 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라 에탄술폰아미드 (0.78 g, 7.1 mmol) 및 2-브로모-4,5-디플루오로벤조산 (1.1 g, 4.8 mmol)으로부터 제조하였다.

[2066] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 264.02; 측정치 263.96.

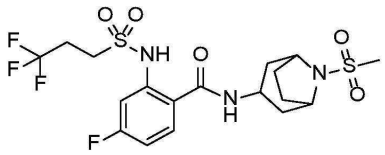
[2067] 단계 2

[2068] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4,5-디플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2069] 표제 화합물을 2-(에틸술폰아미도)-4,5-디플루오로벤조산 (130 mg, 0.50 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (99 mg, 0.53 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2070] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 11.5, 8.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 3.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.98 (s, 12H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[2071] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 396.13; 측정치 396.22.

[2072] 

[2073] 실시예 217

[2074] 4-플루오로-N-(8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2075] 4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산을 2-브로모-4-플루오로벤조산 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-술폰아미드 (1.2 당량)로부터 출발하고 사르코신 리간드 (0.20 당량)을 첨가하여 일반적 합성 9를 사용하여 합성하였다. 이어서, 4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산 및 8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (1.4 당량)을 일반적 합성 10에 적용하여 4-플루오로-N-(8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[2076] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H, 부분입체이성질체 1), 11.11 (s, 1H, 부분입체이성질체 2), 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 8.54 - 8.44 (m, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.97 - 7.85 (m, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.81 - 7.70 (m, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.40 - 7.27 (m, 2H, 부분입체이성질체 1 및 2), 7.21 - 7.01 (m, 2H, 부분입체이성질체 1 및 2), 4.38 - 4.23 (m, 1H, 부분입체이성질체 1), 4.18 (s, 2H, 부분입체이성질체 1), 4.13 (s, 2H, 부분입체이성질체 2), 4.06 - 3.98 (m, 1H, 부분입체이성질체 2), 3.67 - 3.55 (m, 4H, 부분입체이성질체 1 및 2), 2.96 (s, 3H, 부분입체이성질체 1), 2.95 (s, 3H, 부분입체이성질체 2), 2.82 - 2.64 (m, 4H, 부분입체이성질체 1 및 2), 2.15 - 1.94 (m, 10H, 부분입체이성질체 1 및 2), 1.94 - 1.83 (m, 2H, 부분입체이성질체 1 및 2), 1.82 - 1.68 (m, 4H, 부분입체이성질체 1 및 2).

[2077] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 500.09; 측정치 500.22.

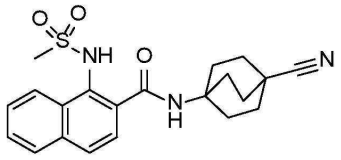
[2078] 실시예 218

[2079] 4-클로로-N-(8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2080] 4-클로로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산을 2-브로모-4-클로로벤조산 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-술폰아미드 (1.2 당량)로부터 출발하고, 사르코신 리간드 (0.20 당량)를 첨가하여 일반적 합성 9를 사용하여 합성하였다. 이어서, 4-클로로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤조산 및 8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (1.4 당량)을 일반적 합성 10에 적용하여 4-클로로-N-(8-(메틸술포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[2081] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H, 부분입체이성질체 1), 10.85 (s, 1H, 부분입체이성질체 2), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 8.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.86 - 7.78 (m, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 1), 7.32 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 4.36 - 4.22 (m, 1H, 부분입체이성질체 1), 4.18 (s, 2H, 부분입체이성질체 1), 4.13 (s, 2H, 부분입체이성질체 2), 4.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H, 부분입체이성질체 2), 3.62 - 3.54 (m, 4H, 부분입체이성질체 1 및 2), 2.96 (s, 3H, 부분입체이성질체 1), 2.95 (s, 3H, 부분입체이성질체 2), 2.84 - 2.65 (m, 4H, 부분입체이성질체 1 및 2), 2.17 - 1.94 (m, 10H, 부분입체이성질체 1 및 2), 1.92 - 1.84 (m, 2H, 부분입체이성질체 1 및 2), 1.82 - 1.67 (m, 4H, 부분입체이성질체 1 및 2).

[2082] LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ 계산치 516.06; 측정치 516.25.

[2083] 

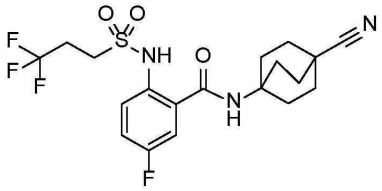
[2084] 실시예 219

[2085] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-(메틸술폰아미도)-2-나프트아미드의 제조

[2086] 1-(메틸술폰아미도)-2-나프토산을 1-브로모-2-나프토산 및 메탄술폰아미드 (1.2 당량)로부터 출발하고, N,N-디메틸글리신 리간드 (0.20 당량)을 첨가하여 일반적 합성 9를 사용하여 합성하였다. 이어서, 1-(메틸술폰아미도)-2-나프토산 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.2 당량)을 일반적 합성 10에 적용하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-(메틸술폰아미도)-2-나프트아미드를 수득하였다.

[2087] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 3H), 7.68 - 7.52 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.01 (s, 12H).

[2088] LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ 계산치 396.14; 측정치 396.23.

[2089] 

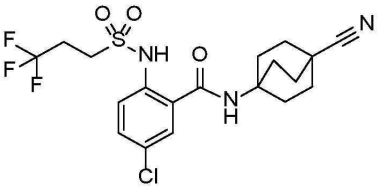
[2090] 실시예 220

[2091] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2092] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 2-브로모-5-플루오로벤조산으로부터 출발하여 실시예 134와 동일한 절차에 따라 합성하였다.

[2093] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 1.98 (s, 12H).

[2094] LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ 계산치 446.12; 측정치 446.18.

[2095] 

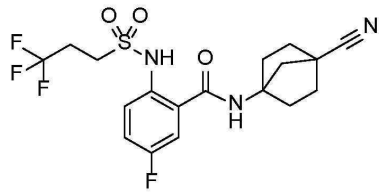
[2096] 실시예 221

[2097] 5-클로로-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2098] 5-클로로-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 2-브로모-5-클로로벤조산으로부터 출발하여 실시예 134와 동일한 절차에 따라 합성하였다.

[2099] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 1.99 (s, 12H).

[2100] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 462.09; 측정치 462.23.

[2101] 

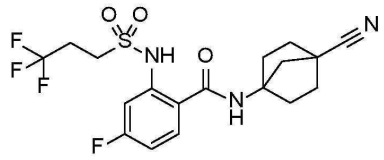
[2102] 실시예 222

[2103] N-(4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-5-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2104] N-(4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-5-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 실시예 134와 동일한 절차에 따라, 일반적 합성 10에서 2-브로모-5-플루오로벤조산으로 출발하고 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 합성하였다.

[2105] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.12 - 1.78 (m, 8H).

[2106] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 432.10; 측정치 432.20.

[2107] 

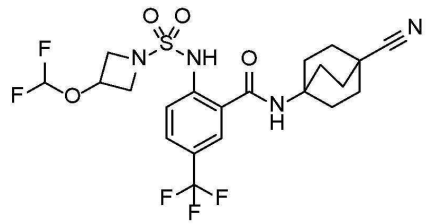
[2108] 실시예 223

[2109] N-(4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드의 제조

[2110] N-(4-카르보비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-4-플루오로-2-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폰아미도)벤즈아미드를 실시예 134와 동일한 절차에 따라, 일반적 합성 10에서 4-아미노비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 합성하였다.

[2111] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.11 - 1.78 (m, 8H).

[2112] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 432.10; 측정치 432.19.

[2113] 

[2114] 실시예 224

[2115] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-(디플루오로메톡시)아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2116] 단계 1

[2117] 벤질 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트의 제조

[2118] 아제티딘-3-올 (0.40 g, 5.5 mmol), 탄산칼륨 (2.1 g, 15 mmol), 및 N-(벤질옥시카르보닐옥시)숙신이미드 (1.4 g, 5.6 mmol)를 디옥산 (8.0 mL) 및 물 (8.0 mL)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 0.5 M 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 분위기 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[2119] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 208.10; 측정치 207.76.

[2120] 단계 2

[2121] 벤질 3-(디플루오로메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조

[2122] 벤질 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트 (250 mg, 1.2 mmol)를 아세토니트릴 (2.2 mL)에 녹이고, 아이오딘화구리 (47 mg, 0.24 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 교반하면서 50℃로 가열하였다. 이어서, 아세토니트릴 (0.6 mL) 중 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산 (330 mg, 1.8 mmol)을 50℃에서 45분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 추가로 30분 동안 교반하고, 이때 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 잔류물로 농축시키고, 이를 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 3-(디플루오로메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[2123] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 258.09; 측정치 257.79.

[2124] 단계 3

[2125] 3-(디플루오로메톡시)아제티딘 히드로클로라이드의 제조

[2126] 벤질 3-(디플루오로메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트 (220 mg, 0.84 mmol)를 에탄올 (5.0 mL)에 녹인 다음, 진한 염산 (59 mg, 1.6 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (43 mg, 0.041 mmol)으로 처리하였다. 반응 용기를 배기시키고, 수소 기체로 40 psi로 재충전하였다. 혼합물을 압력 하에 2시간 동안 진탕하고, 이어서 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물로 농축시켰다. 생성물을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2127] 단계 4

[2128] 3-(디플루오로메톡시)아제티딘-1-술폰아미드의 제조

[2129] 표제 화합물을 일반적 합성 12에 따라 3-(디플루오로메톡시)아제티딘 히드로클로라이드 (130 mg, 1.0 당량), (tert-부톡시카르보닐)((4-(디메틸이미노)피리딘-1(4H)-일)술포닐)아미드 (1.2 당량), 트리에틸아민 (1.2 당량), 및 디클로로메탄 (3.0 mL)를 사용하여 제조하였다.

[2130] 단계 5

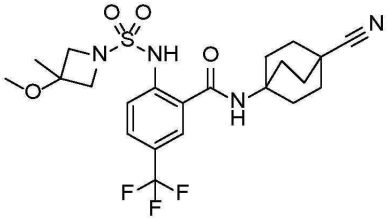
[2131] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-(디플루오로메톡시)아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2132] 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 7에 따라 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.3 당량)를 사용하여 제조하였다. 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (42 mg, 0.10 mmol) 및 3-(디플루오로메톡시)아제티딘-1-술폰아미드 (20 mg, 0.10 mmol)를 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (9.1 mg, 0.010 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (8.6 mg, 0.015 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (42 mg, 0.20 mmol), 및 톨루엔 (0.5 mL)으로 처리한 다음, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트와 0.5 M 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그

네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 분위기 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2133] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 2.01 (s, 12H).

[2134] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 521.13; 측정치 521.24.



[2135]

[2136] 실시예 225

[2137] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-메톡시-3-메틸아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2138] 단계 1

[2139] 벤질 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트의 제조

[2140] 표제 화합물을 실시예 224, 단계 1에 기재된 바와 같이, 3-메틸아제티딘-3-올 (1.0 당량)을 사용하여 제조하였다.

[2141] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 222.11; 측정치 221.79.

[2142] 단계 2

[2143] 벤질 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트의 제조

[2144] 벤질 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트 (0.584 g, 2.64 mmol)를 테트라히드로푸란 (1.0 mL) 중에 용해시킨 다음, 0℃에서 테트라히드로푸란 (3.0 mL) 중 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (423 mg, 10.6 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 30분 동안 교반 하에 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 (2.0 mL) 중 아이오도메탄 (2.25 g, 15.8 mmol)으로 처리하였다. 실온으로 가온하고 밤새 교반한 후, 반응물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 분위기 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[2145] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 236.13; 측정치 235.77.

[2146] 단계 3

[2147] 3-메톡시-3-메틸아제티딘 히드로클로라이드의 제조

[2148] 표제 화합물을 벤질 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 실시예 224, 단계 3에 기재된 바와 같이 제조하고, 대기압 하에 수소 기체로 처리하였다.

[2149] 단계 4

[2150] 벤질 ((3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)술포닐)카르바메이트의 제조

[2151] 아세토니트릴 (13 mL) 중 벤질 알콜 (522 mg, 4.83 mmol)의 용액을 교반 하에 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 클로로술포닐 이소시아네이트 (683 mg, 4.83 mmol)를 적가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 피리딘 (954 mg, 12.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 아세토니트릴 중 3-메톡시-3-메틸아제티딘 히드로클로라이드 (2.0 mL)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음,

실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 0.5 M 수성 시트르산 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 분위기 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 ((3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)술포닐)카르바메이트를 수득하였다.

[2152] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 315.10; 측정치 314.77.

[2153] 단계 4

[2154] 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-술폰아미드의 제조

[2155] 표제 화합물을 벤질 ((3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)술포닐)카르바메이트으로부터 출발하고 염산을 생략하여 실시예 224, 단계 3에 기재된 바와 같이 제조하고, 대기압에서 수소 기체로 처리하였다.

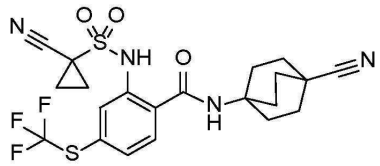
[2156] 단계 5

[2157] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-메톡시-3-메틸아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2158] 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 7에 따라 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.3 당량)를 사용하여 제조하였다. 2-브로모-N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (1 당량) 및 3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-술폰아미드 (1 당량)을 일반적 합성 8에 기재된 조건으로 처리하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-메톡시-3-메틸아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[2159] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.01 (s, 12H), 1.34 (s, 3H).

[2160] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 521.13; 측정치 521.24.

[2161] 

[2162] 실시예 226

[2163] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[2164] 단계 1

[2165] 2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤조산의 제조

[2166] 표제 화합물을 2-브로모-4-((트리플루오로메틸)티오)벤조산 (1 당량) 및 1-시아노시클로프로판-1-술폰아미드 (1.1 당량)로부터 출발하고 사르코신 (0.2 당량)의 첨가를 사용하여 일반적 합성 9에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2167] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 364.99; 측정치 365.02.

[2168] 단계 2

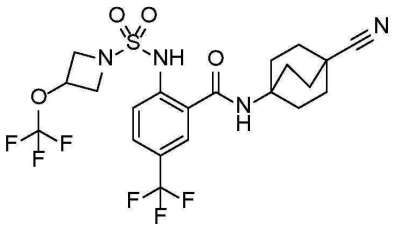
[2169] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[2170] 표제 화합물을 2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-4-((트리플루오로메틸)티오)벤조산 (1 당량) 및 4-아

미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.2 당량)로부터 출발하여 일반적 합성 10에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2171] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.80 (s, 2H), 1.59 (m, 2H).

[2172] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 497.09; 측정치 497.24.

[2173] 

[2174] 실시예 227

[2175] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-(트리플루오로메톡시)아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2176] 단계 1

[2177] 벤질 3-(((메틸티오)카르보노티오일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조

[2178] 실시예 224, 단계 1에 기재된 바와 같이 제조된 벤질 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.96 mmol)을 테트라히드로푸란 (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 0℃에서 테트라히드로푸란 (3.0 mL) 중 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (153 mg, 3.90 mmol)의 현탁액에 적가 분배하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이황화탄소 (220 mg, 2.88 mmol)를 첨가하고, 90분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아이오도메탄 (818 mg, 5.76 mmol)을 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 분위기 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 3-(((메틸티오)카르보노티오일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[2179] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 298.06; 측정치 297.73.

[2180] 단계 2

[2181] 벤질 3-(트리플루오로메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조

[2182] 피리딘 중 70% 플루오린화수소산 (1.98 g, 69.2 mmol)을 -78℃에서 디클로로메탄 (5.0 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (779 mg, 2.72 mmol)의 용액에 교반하면서 적가하였다. 이어서, 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 벤질 3-(((메틸티오)카르보노티오일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트 (270 mg, 0.91 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반 하에 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 분위기 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 3-(트리플루오로메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[2183] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 276.08; 측정치 275.77.

[2184] 단계 3

[2185] 3-(트리플루오로메톡시)아제티딘 히드로클로라이드의 제조

[2186] 표제 화합물을 벤질 3-(트리플루오로메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 실시예 224, 단계 3에 기재된 바와 같이 제조하고, 대기압에서 수소 기체로 처리하였다.

[2187] 단계 4

[2188] 3-(트리플루오로메톡시)아제티딘-1-술폰아미드의 제조

[2189] 표제 화합물을 일반적 합성 12에 따라 3-(디플루오로메톡시)아제티딘 히드로클로라이드 (86 mg, 1.0 당량), (tert-부톡시카르보닐)((4-(디메틸이미노)피리딘-1(4H)-일)술포닐)아미드 (1.1 당량), 트리에틸아민 (3.0 당량), 및 디클로로메탄 (1.6 mL)를 사용하여 제조하였다.

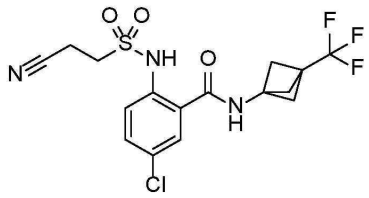
[2190] 단계 5

[2191] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-(트리플루오로메톡시)아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2192] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 일반적 합성 7에 따라 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.0 당량) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (1.3 당량)를 사용하여 제조하였다. N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (50 mg, 0.11 mmol) 및 3-(트리플루오로메톡시)아제티딘-1-술폰아미드 (37 mg, 0.17 mmol)를 아이오딘화구리 (I) (2.1 mg, 0.011 mmol), 에틸 2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트 (5.63 mg, 0.033 mmol), 탄산세슘 (73 mg, 0.22 mmol), 및 디메틸포름아미드 (0.30 mL)로 처리하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 0.5 M 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 분위기 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((3-(트리플루오로메톡시)아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하였다.

[2193] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 2.01 (s, 12H).

[2194] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 539.12; 측정치 539.26.

[2195] 

[2196] 실시예 228

[2197] 5-클로로-2-((2-시아노에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2198] 단계 1

[2199] 5-클로로-2-((2-시아노에틸)술폰아미도)벤조산의 제조

[2200] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-5-클로로벤조산 (0.27 g, 1.2 mmol)을 2-시아노에탄술폰아미드 (0.16 g, 1.2 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2201] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 287.00; 측정치 287.03.

[2202] 단계 2

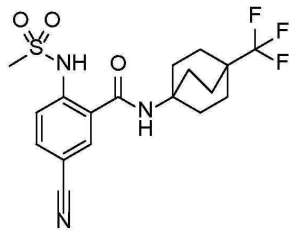
[2203] 5-클로로-2-((2-시아노에틸)술폰아미도)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2204] 표제 화합물을 일반적 합성 10에 따라 5-클로로-2-((2-시아노에틸)술폰아미도)벤조산 (0.11 g, 0.37 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (77 mg, 0.41 mmol)으로부터 제조하였다.

[2205] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8,

2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

[2206] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 420.05; 측정치 420.10.

[2207] 

[2208] 실시예 229

[2209] 5-시아노-2-(메틸술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2210] 단계 1

[2211] 2-브로모-5-시아노-N-[4-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[2.2.2]옥타닐]벤즈아미드의 제조

[2212] 표제 중간체를 일반적 합성 7의 조건에 따라 2-브로모-5-시아노벤조산 (0.40 g, 1.8 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.41 g, 1.8 mmol)로부터 제조하였다.

[2213] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 401.04; 측정치 401.17.

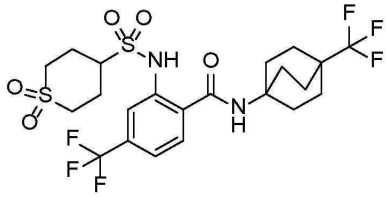
[2214] 단계 2

[2215] 5-시아노-2-(메틸술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2216] 표제 화합물을 일반적 합성 8에 따라 2-브로모-5-시아노-N-[4-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[2.2.2]옥타닐]벤즈아미드 (0.26 g, 0.65 mmol) 및 메탄술폰아미드 (0.19 g, 1.9 mmol)로부터 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[2217] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.02 (m, 6H), 1.76 (m, 6H).

[2218] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 414.12; 측정치 414.23.

[2219] 

[2220] 실시예 230

[2221] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2222] 단계 1

[2223] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[2224] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.13 g, 0.47 mmol)를 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.11 g, 0.52 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2225] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 400.02; 측정치 400.11.

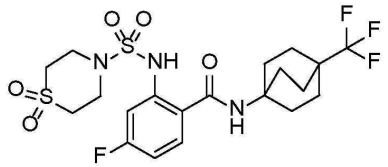
[2226] 단계 2

[2227] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2228] 표제 화합물을 조 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.47 mmol 추정됨) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.11 g, 0.47 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2229] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.66 (tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 1.76 (m, 6H).

[2230] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 575.12; 측정치 575.32.

[2231] 

[2232] 실시예 231

[2233] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-플루오로-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2234] 단계 1 (일반적 합성 11): 벤질 (티오모르폴리노술포닐)카르바메이트의 제조

[2235] 아세토니트릴 (200 mL) 중 벤질 알콜 (2.9 mL, 28 mmol)의 냉각된 (빙수조), 교반하는 용액에 클로로술포닐 이소시아네이트 (2.9 mL, 33 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 피리딘 (6.7 mL, 83 mmol)을 첨가하였다. 추가로 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 4℃ 냉장고로 옮겨 밤새 저장하였다. 냉장고로부터 제거한 후, 반응 혼합물을 빙수조에서 교반하면서 티오모르폴린 (11 mL, 110 mmol)을 첨가하였다. 조 중에서 10분 동안 교반한 후, 조를 제거하고, 교반을 실온에서 5시간 동안 계속하였다. 물을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 중간체를 함유하는 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2236] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 315.06; 측정치 315.10.

[2237] 단계 2

[2238] 벤질 ((1,1-디옥시도티오모르폴리노)술포닐)카르바메이트의 제조

[2239] 아세토니트릴 (100 mL) 중 조 벤질 (티오모르폴리노술포닐)카르바메이트 (7.5 g, 23 mmol)의 용액에 32 중량% 퍼아세트산 용액 (12 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이것을 침전시킨 후, 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 중간체의 제1 생성물을 수득하였다. 여과물을 감압 하에 조심스럽게 농축시켜 (건조까지는 아님) 슬러리를 수득하고, 이것을 냉수로 희석하였다. 표제 중간체의 추가의 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 오븐 중에서 건조시켰다.

[2240] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 347.04; 측정치 347.11.

[2241] 단계 3

[2242] 티오모르폴린-4-술폰아미드 1,1-디옥시드의 제조

[2243] 에탄올/2-메틸테트라히드로푸란 (1:1, 100 mL) 중 벤질 ((1,1-디옥시도티오모르폴리노)술포닐)카르바메이트 (1.4 g, 4.0 mmol)의 현탁액을 탈기한 다음, 탄소 상 10% 팔라듐 (약 55% 물, 260 mg)로 처리하였다. 교반 현탁액을 배기시키고, 수소 (풍선)로 채우고, 상기 분위기 하에 혼합물을 3.5시간 동안 교반한 후 셀라이트 규조토의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 중간체를 수득하였다.

[2244] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 213.01; 측정치 212.98.

[2245] 단계 4

[2246] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-플루오로벤조산의 제조

[2247] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4-플루오로벤조산 (0.20 g, 0.91 mmol)를 티오모르폴린-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.22 g, 1.0 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2248] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 351.02; 측정치 351.03.

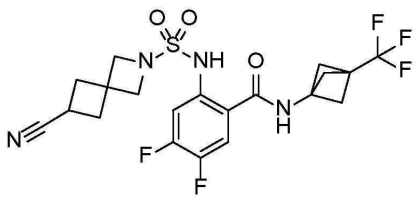
[2249] 단계 5

[2250] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-플루오로-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2251] 표제 화합물을 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-플루오로벤조산 (0.15 g, 0.41 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.10 g, 0.43 mmol)로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2252] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.01 (m, 6H), 1.75 (m, 6H).

[2253] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 526.12; 측정치 526.30.

[2254] 

[2255] 실시예 232

[2256] 2-((6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄)-2-술폰아미도)-4,5-디플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2257] 단계 1

[2258] tert-부틸 6-(토실옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[2259] 디클로로메탄 (46 mL) 중 tert-부틸 6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (5.0 g, 23 mmol)의 자기-교반 용액을 트리에틸아민 (6.5 mL, 47 mmol), 4-톨루엔술포닐 클로라이드 (4.9 g, 26 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.58 g, 4.7 mmol)으로 연속적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트 규조토의 프릿 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 염화암모늄 및 염화나트륨의 포화 수용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 여과에 의해 수집하여 표제 중간체를 수득하였다.

[2260] LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M-이소부틸렌+H]+ 계산치 312.08; 측정치 311.81.

[2261] 단계 2

[2262] tert-부틸 6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[2263] DMSO (60 mL) 중 tert-부틸 6-(p-톨릴술포닐옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (4.5 g, 12 mmol) 및 시안화칼륨 (1.6 g, 24 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배한 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔

류물을 LCMS-ESI$^+$에 의해 분석하여 출발 물질의 소모를 확인하고, 이에 따라 조 물질을 추가의 특징화 없이 사용하였다.

[2264] 단계 3

[2265] 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 제조

[2266] 디클로로메탄 (15 mL) 중 tert-부틸 6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (1.0 g, 4.5 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (TFA, 3.4 mL, 45 mmol)로 적가 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TFA의 제2 부분 (3.4 mL, 45 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르와 2회 공증발시키고, 추가 정제 없이 진행하였다.

[2267] 단계 4

[2268] (tert-부톡시카르보닐)((4-(디메틸이미노)피리딘-1(4H)-일)술포닐)아미드의 제조

[2269] 디클로로메탄 (55 mL) 중 tert-부탄올 (11 mL, 115 mol)의 0℃ (빙수조) 용액에 클로로술포닐 이소시아네이트 (6.5 mL, 75 mmol)를 적가하였다. 15분 동안 교반한 후, 4-디메틸아미노피리딘 (19 g, 150 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (130 mL)으로 희석하고, 물로 4회 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 가만히 따라낸 후, 유기 층을 감압 하에 농축시켜 표제 중간체를 수득하였다.

[2270] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 302.11; 측정치 301.79.

[2271] 단계 5 (일반적 합성 12, 단계 1): tert-부틸 ((6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)술포닐)카르바메이트의 제조

[2272] (tert-부톡시카르보닐)((4-(디메틸이미노)피리딘-1(4H)-일)술포닐)아미드 (0.51 g, 1.7 mmol)를 아세토니트릴 (15 mL) 중 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트 염 (0.40 g, 1.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 트리에틸아민 (0.94 mL, 6.7 mmol)으로 처리하고, 20분 동안 초음파처리한 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 표제 중간체를 수득하였다.

[2273] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 300.11; 측정치 300.15.

[2274] 단계 6 (일반적 합성 12, 단계 2): 6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-술폰아미드의 제조

[2275] 디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 ((6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)술포닐)카르바메이트 (0.12 g, 0.41 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (0.38 mL,4.9 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 중간체를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2276] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 202.06; 측정치 201.97.

[2277] 단계 7

[2278] 2-브로모-4,5-디플루오로-N-[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]벤즈아미드의 제조

[2279] 표제 중간체를 일반적 합성 7의 조건에 따라 2-브로모-4,5-디플루오로벤조산 (1.5 g, 6.3 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.2 g, 6.6 mmol)로부터 제조하였다.

[2280] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 369.98; 측정치 370.06.

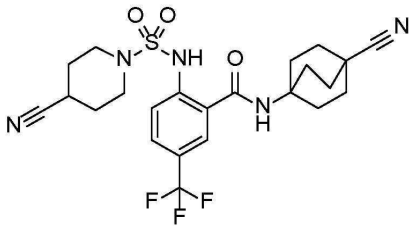
[2281] 단계 8

[2282] 2-((6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄)-2-술폰아미도)-4,5-디플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2283] 표제 화합물을 2-브로모-4,5-디플루오로-N-[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]벤즈아미드 (0.13 g, 0.34 mmol) 및 6-시아노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-술폰아미드 (0.08 g, 0.38 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 RP-HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[2284] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 12.5, 7.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 3.22 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (DMSO에 의해 부분적으로 가려짐, m, 4H), 2.37 (s, 6H).

[2285] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 489.11; 측정치 489.26.

[2286] 

[2287] 실시예 233

[2288] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-시아노피페리딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2289] 단계 1

[2290] tert-부틸 ((4-시아노피페리딘-1-일)술포닐)카르바메이트의 제조

[2291] 표제 중간체를 일반적 합성 11의 방법에 따라, 벤질 알콜에 대해 tert-부탄올 (2.2 mL, 23 mmol)을 치환하여 피페리딘-4-카르보니트릴 (10 g, 92 mmol)로부터 제조하였다. 수성 후처리 후, 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하였다.

[2292] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 288.11; 측정치 288.11.

[2293] 단계 2

[2294] 4-시아노피페리딘-1-술폰아미드의 제조

[2295] 표제 중간체를 일반적 합성 12, 단계 2의 방법에 따라 tert-부틸 ((4-시아노피페리딘-1-일)술포닐)카르바메이트로부터 제조하였다.

[2296] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 188.06; 측정치 188.02.

[2297] 단계 3

[2298] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2299] 표제 중간체를 일반적 합성 7의 조건에 따라 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (9.0 g, 28 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (6.4 g, 34 mmol)로부터 제조하였다.

[2300] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 447.03; 측정치 447.15.

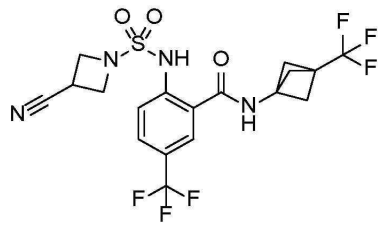
[2301] 단계 4

[2302] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((4-시아노피페리딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2303] 표제 화합물을 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.20 g, 0.45 mmol) 및 4-시아노피페리딘-1-술폰아미드 (0.23 g, 1.2 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다.

[2304] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.02 (dddd, J = 24.2, 19.6, 11.9, 6.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 12H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

[2305] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 508.17; 측정치 508.32.

[2306] 

[2307] 실시예 234

[2308] 2-((3-시아노아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2309] 단계 1

[2310] 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2311] 표제 중간체를 일반적 합성 7의 조건에 따라 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.79 g, 2.5 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.52 g, 2.8 mmol)로부터 제조하였다.

[2312] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 447.97; 측정치 448.03.

[2313] 단계 2

[2314] tert-부틸 ((3-시아노아제티딘-1-일)술포닐)카르바메이트의 제조

[2315] 표제 중간체를 일반적 합성 11의 방법에 따라, 벤질 알콜에 대해 tert-부탄올 (2.0 mL, 21 mmol)을 치환하여 아제티딘-3-카르보니트릴 히드로클로라이드 (10 g, 85 mmol)로부터 제조하였다.

[2316] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 260.08; 측정치 260.07.

[2317] 단계 3

[2318] 3-시아노아제티딘-1-술폰아미드의 제조

[2319] 표제 중간체를 일반적 합성 12, 단계 2의 방법에 따라 tert-부틸 ((3-시아노아제티딘-1-일)술포닐)카르바메이트로부터 제조하였다.

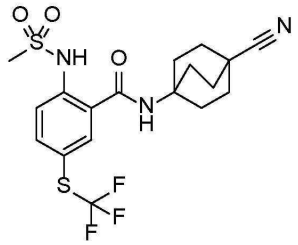
[2320] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 160.03; 측정치 159.96.

[2321] 단계 4: 2-((3-시아노아제티딘)-1-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2322] 표제 화합물을 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)-N-[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]벤즈아미드 (0.20 g, 0.45 mmol) 및 3-시아노아제티딘-1-술폰아미드 (0.43 g, 2.7 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다.

[2323] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.38 (s, 6H).

[2324] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 481.08; 측정치 481.17.

[2325] 

[2326] 실시예 235

[2327] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[2328] 단계 1

[2329] 2-아이오도-4-((트리플루오로메틸)티오)아닐린의 제조

[2330] 4-아미노페닐 트리플루오로메틸 술피드 (7.7 g, 40 mmol)를 피펫을 통해 에탄올 (400 mL) 중 아이오딘 (10 g, 40 mmol) 및 황산은 (12 g, 40 mmol)의 자기 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응 플라스크를 알루미늄 호일로 싸고, 밤새 실온에서 교반되도록 하였다. 다음 날, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 이소프로필 아세테이트에 녹이고, 5% 수성 수산화나트륨 (100 mL), 물 (100 mL), 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 표제 중간체를 수득하였다.

[2331] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 319.91; 측정치 319.95.

[2332] 단계 2

[2333] N-(2-아이오도-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)메탄술폰아미드의 제조

[2334] 디클로로메탄 (50 mL) 중 2-아이오도-4-((트리플루오로메틸)티오)아닐린 (3.1 g, 9.7 mmol)의 용액을 피리딘 (7.8 mL, 97 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (7.6 mL, 97 mmol)로 연속적으로 처리하고, 혼합물을 50℃에서 3일밤에 걸쳐 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 10% 수성 염산 (대략 30 mL)로 처리하고, 15분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석한 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 표제 중간체 및 N-(2-아이오도-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)-N-(메틸술포닐)메탄술폰아미드의 혼합물을 수득하였다. 이 크로마토그래피한 잔류물을 1:1 2-메틸테트라히드로푸란/물 (50 mL)에 녹이고, 1N 수성 수산화칼륨 용액 (10 mL)으로 처리하였다. 잠시 교반한 후, 혼합물을 10% 수성 염산 용액을 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 표제 중간체를 수득하였다.

[2335] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 395.89; 측정치 395.99.

[2336] 단계 3

[2337] N-(2-시아노-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)메탄술폰아미드의 제조

[2338] N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 중 N-(2-아이오도-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)메탄술폰아미드 (3.1 g, 7.8 mmol) 및 시안화제1구리 (1.4 g,16 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 가열한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (~150 mL)에 녹이고, 10% 수성 염산으로 처리하고, 셀라이트 규조토의 패드를 통해 여과하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2339] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 294.99; 측정치 295.01.

[2340] 단계 4

[2341] 2-(메틸술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조산의 제조

[2342] EtOH (70 mL) 및 물 (12 mL) 중 N-(2-시아노-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)메탄술폰아미드 (7.8 mmol 추정됨)의 혼합물을 수산화나트륨 펠릿 (4.7 g, 120 mmol)으로 처리하였다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 진한 염산으로 산성화시켰다. 이어서, 산성화된 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2343] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 313.98; 측정치 313.98.

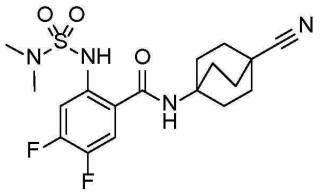
[2344] 단계 5

[2345] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[2346] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조산 (0.13 g, 0.42 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (83 mg, 0.44 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2347] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.00 (s, 12H).

[2348] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 446.09; 측정치 446.20.

[2349] 

[2350] 실시예 236

[2351] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4,5-디플루오로벤즈아미드의 제조

[2352] 단계 1

[2353] 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4,5-디플루오로벤조산의 제조

[2354] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4,5-디플루오로벤조산 (1.0 g, 4.2 mmol)을 N,N-디메틸술파미드 (0.79 g, 6.3 mmol)에 커플링시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔) 후, 목적 중간체를 수득하였다.

[2355] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 279.03; 측정치 279.02.

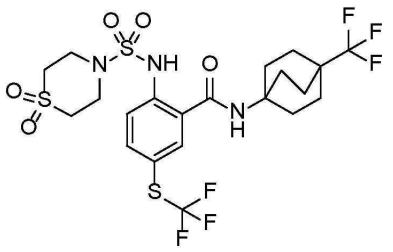
[2356] 단계 2

[2357] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4,5-디플루오로벤즈아미드의 제조

[2358] 표제 화합물을 2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-4,5-디플루오로벤조산 (0.15 g, 0.54 mmol) 및 4-아미노비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.11 g, 0.56 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2359] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 11.5, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.99 (s, 12H).

[2360] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 411.14; 측정치 411.25.

[2361] 

[2362] 실시예 237

[2363] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[2364] 단계 1

[2365] 2-브로모-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조니트릴의 제조

[2366] 1,2-디클로로에탄 (100 mL) 중 3-(트리플루오로메틸티오)벤조니트릴 (5.0 g, 25 mmol), N-브로모숙신이미드 (4.8 g, 27 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.28 g, 1.2 mmol, 5mol%), 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (2.3 g, 12 mmol)의 혼합물을 70℃에서 2일 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 출발 물질의 소모를 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다.

[2367] 단계 2

[2368] 2-브로모-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조산의 제조

[2369] 물 (15 mL)을 빙초산 (15 mL) 중 2-브로모-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조니트릴 (2.7 g, 9.6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 황산 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 140℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2370] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 298.91; 측정치 298.86.

[2371] 단계 3

[2372] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조산의 제조

[2373] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조산 (0.33 g, 1.1 mmol)를 티오모르폴린-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.23 g, 1.1 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2374] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 432.99; 측정치 433.01.

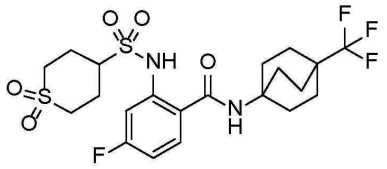
[2375] 단계 4

[2376] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[2377] 표제 화합물을 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조산 (0.15 g, 0.35 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (79 mg, 0.35 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2378] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.21 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.03 (m, 6H), 1.76 (m, 6H).

[2379] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 608.08; 측정치 608.23.

[2380] 

[2381] 실시예 238

[2382] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-플루오로-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2383] 단계 1

[2384] 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드의 제조

[2385] 빙수조 중 교반하는 디옥산 (4 mL) 중 1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-술포닐 클로라이드 (0.24 g, 1.9 mmol)의 용액을 수산화암모늄 (2.5 mL, 19 mmol)으로 처리하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 밤새 교반되도록 하였다. 혼합물을 현탁액으로 농축시키고, 여과하고, 필터 케이크를 진공 오븐 중에서 밤새 건조시켜 표제 중간체를 수득하였다.

[2386] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 212.01; 측정치 212.01.

[2387] 단계 2

[2388] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-플루오로벤조산의 제조

[2389] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4-플루오로벤조산 (0.12 g, 0.56 mmol)를 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.13 g, 0.59 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2390] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 350.02; 측정치 350.11.

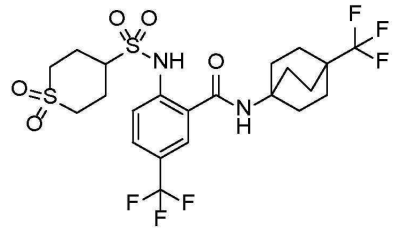
[2391] 단계 3

[2392] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-플루오로-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2393] 표제 화합물을 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-플루오로벤조산 (0.20 g, 0.56 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.13 g, 0.56 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2394] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.74 (tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 8H), 1.75 (m, 6H).

[2395] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 525.12; 측정치 525.30.

[2396] 

[2397] 실시예 239

[2398] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(4-(트리플루오로메틸)비

시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2399] 단계 1

[2400] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조

[2401] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.16 g, 0.60 mmol)를 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.14 g, 0.64 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2402] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 400.02; 측정치 400.11.

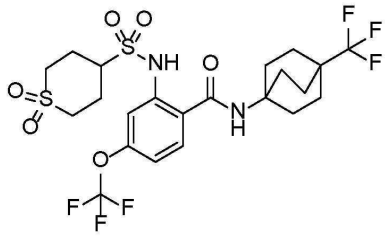
[2403] 단계 2

[2404] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2405] 표제 화합물을 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.24 g, 0.60 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.14 g, 0.60 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2406] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 8H), 1.76 (m, 6H).

[2407] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 575.12; 측정치 575.32.

[2408] 

[2409] 실시예 240

[2410] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2411] 단계 1

[2412] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤조산의 제조

[2413] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (0.13 g, 0.44 mmol)를 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (98 mg, 0.46 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2414] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 416.02; 측정치 416.12.

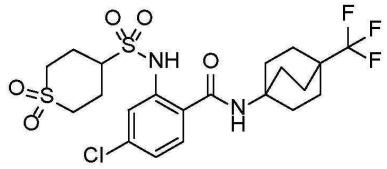
[2415] 단계 2

[2416] 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2417] 표제 화합물을 2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (0.18 g, 0.44 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.10 g, 0.44 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2418] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.21 (m, J = 12.4, 5.9 Hz, 4H), 2.41 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 8H), 1.75 (m, 6H).

[2419] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 591.11; 측정치 591.32.

[2420] 

[2421] 실시예 241

[2422] 4-클로로-2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2423] 단계 1

[2424] 4-클로로-2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)벤조산의 제조

[2425] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4-클로로벤조산 (0.13 g, 0.53 mmol)를 테트라히드로-2H-티오피란-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.12 g, 0.56 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2426] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 366.02; 측정치 366.12.

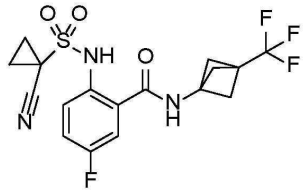
[2427] 단계 2

[2428] 4-클로로-2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2429] 표제 화합물을 4-클로로-2-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란)-4-술폰아미도)벤조산 (0.20 g, 0.53 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (0.13 g, 0.56 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2430] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m과 부분적으로 겹침 @ δ 2.00, m, 2H), 2.00 (m, 6H), 1.75 (m, 6H).

[2431] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 541.09; 측정치 541.33.

[2432] 

[2433] 실시예 242

[2434] 2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-5-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2435] 단계 1

[2436] 제조예 2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-5-플루오로벤조산

[2437] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-5-플루오로벤조산 (0.27 g, 1.2 mmol)를 1-시아노시클로프로판-1-술폰아미드 (0.19 g, 1.3 mmol)에 커플링시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔) 후, 목적 중간체를 수득하였다.

[2438] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 283.03; 측정치 283.05.

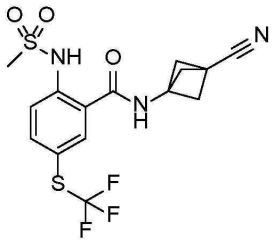
[2439] 단계 2

[2440] 2-((1-시아노시클로프로판)-1-술폰아미도)-5-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2441] 표제 화합물을 2-[(1-시아노시클로프로필)술포닐아미노]-5-플루오로벤조산 (98 mg, 0.35 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (71 mg, 0.38 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2442] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.80 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.60 (q, J = 5.3 Hz, 2H).

[2443] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 416.08; 측정치 416.24.



[2444]

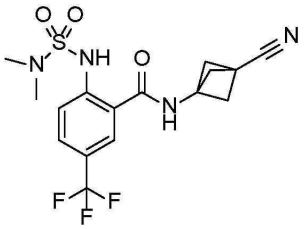
[2445] 실시예 243

[2446] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(메틸술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤즈아미드의 제조

[2447] 표제 화합물을 2-(메틸술폰아미도)-5-((트리플루오로메틸)티오)벤조산 (0.15 g, 0.48 mmol) 및 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (72 mg, 0.50 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2448] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.61 (s, 6H).

[2449] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 404.04; 측정치 404.13.



[2450]

[2451] 실시예 244

[2452] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2453] 단계 1

[2454] 2-브로모-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2455] 표제 중간체를 일반적 합성 7의 조건에 따라 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.5 g, 5.6 mmol) 및 3-아미노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.83 g, 5.7 mmol)로부터 제조하였다.

[2456] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 358.99; 측정치 359.03.

[2457] 단계 2

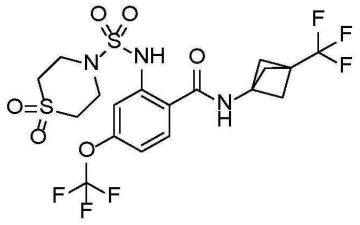
[2458] N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제

조

[2459] 표제 화합물을 2-브로모-N-(3-카르보비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.26 g, 0.71 mmol) 및 N,N-디메틸술파미드 (0.27 g, 2.1 mmol)으로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 RP-HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[2460] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.62 (s, 6H).

[2461] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 401.10; 측정치 401.16.

[2462] 

[2463] 실시예 245

[2464] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2465] 단계 1

[2466] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤조산의 제조

[2467] 일반적 합성 9의 단계 1의 조건에 따라, 2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (0.52 g, 1.8 mmol)를 티오모르폴린-4-술폰아미드 1,1-디옥시드 (0.43 g, 2.0 mmol)에 커플링시켜 목적 중간체를 수득하였다.

[2468] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 417.01; 측정치 417.07.

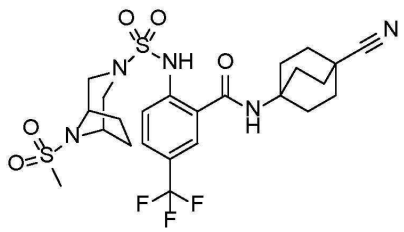
[2469] 단계 2

[2470] 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2471] 표제 화합물을 2-((1,1-디옥시도티오모르폴린)-4-술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (0.15 g, 0.36 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (74 mg, 0.39 mmol)으로부터 일반적 합성 10에 따라 제조하였다.

[2472] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.19 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.37 (s, 6H).

[2473] LCMS-ESI$^-$ (m/z): [M-H]$^-$ 계산치 550.06; 측정치 550.22.

[2474] 

[2475] 실시예 246

[2476] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(((1R,5S)-8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄)-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2477] 단계 1

[2478] tert-부틸 3-(N-((벤질옥시)카르보닐)술파모일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조

[2479] 표제 중간체를 일반적 합성 11의 방법에 따라 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (7.1 g, 34 mmol) 및 벤질 알콜 (1.6 mL, 15 mmol)로부터 제조하였다. 수성 후처리 후, 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 정제하였다.

[2480] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 424.16; 측정치 424.25.

[2481] 단계 2

[2482] 벤질 (3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)술포닐)카르바메이트 히드로클로라이드의 제조

[2483] 디클로로메탄 (20 mL) 중 tert-부틸 3-(N-((벤질옥시)카르보닐)술파모일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (1.4 g, 3.3 mmol)의 교반 용액에 염화수소 용액 (디옥산, 20 mL 중 4N, 80 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로부터 1회 공증발시켜 표제 중간체를 수득하였다.

[2484] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 324.11; 측정치 324.15.

[2485] 단계 3

[2486] 벤질 (8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)술포닐)카르바메이트의 제조

[2487] 실온에서 아세토니트릴 (15 mL) 중 벤질 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)술포닐)카르바메이트 히드로클로라이드 (1.2 g, 3.3 mmol) 및 피리딘 (2.1 mL, 26 mmol)의 교반 혼합물을 메탄술포닐 클로라이드 (0.38 mL, 4.9 mmol)로 처리하였다. 10분 동안 초음파처리한 후, 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 10% 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수산화암모늄 용액으로 3회 세척하였다. 합한 암모니아성 추출물을 염산을 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 중간체를 수득하였다.

[2488] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 402.09; 측정치 402.14.

[2489] 단계 4

[2490] 8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-술폰아미드의 제조

[2491] 에탄올 중 벤질 (8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)술포닐)카르바메이트 (1.69 g, 4.2 mmol)의 용액을 탈기시킨 후, 목탄 상 10% 팔라듐 (350 mg)을 도입하였다. 교반 현탁액을 진공 하의 배기/수소 (1 atm)로의 퍼징의 3회 사이클로 처리한 후, 수소의 분위기 하에 밤새 교반 되도록 하였다. 현탁액을 셀라이트 규조토의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에탄올, 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란, 및 아세토니트릴로 연속적으로 세척하였다. 여과물을 고체로 농축시키고, 이어서 이를 디에틸 에테르로 연화처리하고, 진공 여과에 의해 수집하여 표제 중간체를 수득하였다.

[2492] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 268.05; 측정치 268.08.

[2493] 단계 5

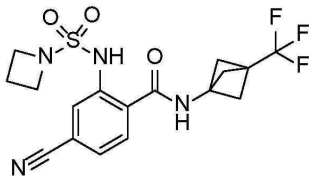
[2494] N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(((1R,5S)-8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄)-3-술폰아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조

[2495] 표제 화합물을 N-(4-카르보비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (0.20 g, 0.45 mmol) 및 8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-술폰아미드 (0.36 g, 1.3 mmol)로부터 일반적 합성 8에 따라 제조하였다. 정제를 역상 HPLC 대신에 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)에 의해 수행하였다.

[2496] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz,

2H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.01 (m, 12H), 1.82 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[2497] LCMS-ESI$^-$ (m/z): $[M-H]^-$ 계산치 588.16; 측정치 588.36.

[2498] 

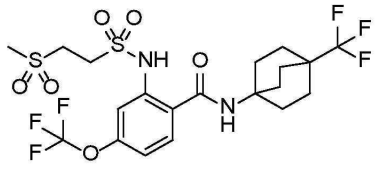
[2499] 실시예 247

[2500] 2-(아제티딘-1-술폰아미도)-4-시아노-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2501] 일반적 합성 9의 단계 1에 따라, 2-브로모-4-시아노벤조산 (1.0 당량), 아제티딘-1-술폰아미드 (2.0 당량) 및 사르코신 (0.2 당량)을 사용하고, 이어서 일반적 합성 1의 단계 3에 따라 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.2 당량)를 사용하여, 2-(아제티딘-1-술폰아미도)-4-시아노-N-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[2502] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.15 (p, J = 7.7 Hz, 2H).

[2503] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 415.11; 측정치 415.07.

[2504] 

[2505] 실시예 248

[2506] 2-((2-(메틸술포닐)에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드의 제조

[2507] 일반적 합성 9의 단계 1에 따라, 2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (1.0 당량), 2-(메틸술포닐)에탄-1-술폰아미드 (2.0 당량) 및 사르코신 (0.2 당량)을 사용하고, 이어서 일반적 합성 1의 단계 3에 따라 4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.2 당량)를 사용하여, 2-((2-(메틸술포닐)에틸)술폰아미도)-4-(트리플루오로메톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드를 합성하고 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[2508] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.07-1.94 (m, 6H), 1.82 - 1.65 (m, 6H).

[2509] LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 계산치 567.11; 측정치 567.15.

[2510] 생물학적 검정

[2511] PC-3 산소 소비 속도 (OCR) 검정 절차:

[2512] 검정 1일 전에, PC-3 세포를 세포 플레이트 및 카트리지 (애질런트(Agilent), 캘리포니아주 서니베일)를 함유하는 플렉스팩(FlexPak)의 일부인 96-웰 XFe96 세포 플레이트에 2.5 x 10^4개 세포/160 μL/웰로 시딩하였다. 세포를 37℃에서 5% CO_2 및 90% 습도 인큐베이터에서, 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 F12K 배양 배지 (써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)/인비트로젠(Invitrogen), 뉴욕주 그랜드 아일랜드)와 함께 밤새 인큐베이션하였다. 검정 당일에, 세포를 300 μL/웰 배지 A [10 mM 글루코스, 1 mM 피루베이트 및 2% 소 태아 혈청 (FBS)이 보충된 XF 검정 배지 (애질런트)]로 2회 세척하고, 세포 호흡을 측정하기 전에

37℃, 비-CO_2 인큐베이터에서 1시간 동안 175 μL/웰 배지 A와 함께 인큐베이션하였다. 관심 화합물을 100% DMSO를 사용하여 1:2 연속 희석물로 제조한 다음, 배지 A를 사용하여 8 x 작업 스톡으로 추가로 희석한 후, XFe96 분석기 (애질런트) 상에서 주입 포트 A에 로딩하였다. 각각의 처리에 대해 6개의 반복물을 사용하였다. 세포 호흡 측정 30분 전에 카트리지를 XFe96 분석기 내에서 보정하였다. OCR의 기저 수준을 각각 "3분 혼합/3분 측정" 프로그램을 사용하여 3회 측정하였다. 주입 포트 A로부터의 화합물 주입 직후 화합물 효과를 측정하고, OCR을 화합물 주입 후 총 30분 동안, 매회 "1분 혼합/2분 측정" 프로그램을 사용하여 연속적으로 10회 모니터링하였다. 주입 3분 후의 OCR 수준을 DMSO-처리된 세포 대비 %증가로 정규화하였다. 반수-최대 OCR 증가에 도달하는데 요구되는 화합물의 농도를 EC_{50}으로서 정의하였으며, 표 2는 개시된 화합물에 대한 PC3 OCR EC_{50} 값을 포함한다.

[2513] 표 1

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
1	13053.8
2	3646.27
3	784.552
4	618.973
5	5801.08
6	267.133
7	812.953
8	4098.27
9	5562.77
10	1217.4
11	1920.41
12	6877.06
13	5718.13
14	≥20000
15	10918
16	5548.27
17	5831.37
18	113624
19	6412.18
20	14315.3
21	38947.2
22	9974.49
23	12019.5
24	3320.49

[2514]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
25	≥50000
26	6939.13
27	4501.9
28	2760.15
29	8797.05
30	1110.58
31	594.988
32	1521.47
33	1926.32
34	2714.22
35	1213.91
36	≥20000
37	2099.85
38	478.401
39	7336.2
40	6580.36
41	2163.55
42	27514.4
43	2992.25
44	1158.27
45	5453.84
46	3483.61
47	17329.6
48	5807.16
49	4991.91
50	≥100000

[2515]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
51	28813.6
52	200000
53	46141.2
54	1224.02
55	6321.08
56	824.53
57	8086.05
58	63358.5
59	1840.99
60	6222.54
61	≥100000
62	1525.01
63	936.711
64	5217.6
65	21791.6
66	8346.4
67	5915.57
68	5127.24
69	518.498
70	590.595
71	6669.86
72	4009.96
73	2623.94
74	6172.35
75	25934.3
76	9194.32

[2516]

[2517]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
77	8645.11
78	39844
79	21192.8
80	2536.98
81	2391.89
82	6324.04
83	5427.08
84	1038.36
85	12506.8
86	8274.84
87	3280.77
88	26269.6
89	26673.1
90	2668.43
91	2969.36
92	8093.9
93	2635.16
94	6160.88
95	1123.48
96	1282.17
97	1431.89
98	1982.69
99	1184.65
100	14205.9
101	1182.98
102	2417.98

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
103	1883.46
104	37495.5
105	22857.1
106	18750.1
107	30643.1
108	8441.19
109	379.68
110	445.483
111	811.278
112	1291.93
113	696.528
114	3479.61
115	12596.7
116	1576.96
117	4023.81
118	49238.8
119	1257.64
120	8014.7
121	2262.67
122	1523.5
123	4836.49
124	79387.4
125	12352.9
126	5117.46
127	2408.15
128	15352.7

[2518]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
129	24288.9
130	4681.79
131	19520.6
132	50866.4
133	14721.3
134	2678.21
135	1618.45
136	≥100000
137	≥100000
138	≥100000
139	23735
140	36109
141	1180.15
142	≥100000
143	10208.8
144	18551.7
145	≥100000
146	676.891
147	1575.52
148	17695.6
149	≥20000
150	≥20000
151	9393.93
152	1126.07
153	10699.6
154	8016.66

[2519]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
155	5867.13
156	≥200000
157	352.217
158	1425.45
159	≥200000
160	631.681
161	1089.45
162	34086.2
163	3774.9
164	1737.99
165	20784.3
166	1068.12
167	5879.72
168	15021.2
169	11419.7
170	44769.8
171	112301
172	1664.47
173	26391.60
174	107530
175	5983.63
176	1699.79
177	1860.59
178	5928.69
179	8836.25
180	≥200000

[2520]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
181	113903
182	13016.9
183	823.864
184	48125
185	31961.2
186	12553.3
187	11484.7
188	3291.98
189	511.355
190	4146.84
191	1764.95
192	14662.7
193	9952.73
194	≥50000
195	67517.2
196	1376.36
197	892.588
198	≥200000
199	≥100000
200	5092.99
201	1289.76
202	9318.56
203	22989
204	15677.2
205	1212.33
206	2709.42

[2521]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
207	8124.56
208	10603.3
209	647.862
210	4354.14
211	15421.1
212	8624.97
213	81897.3
214	26328.3
215	21372.6
216	16926.3
217	111857.0
218	53350.4
219	≥200000
220	5091
221	1085.41
222	5697.24
223	4426.25
224	2423.22
225	6737.18
226	7097.46
227	1447.39
228	3371.84
229	4417.17
230	5587.82
231	4689.50
232	5583.69

[2522]

실시예 번호.	**EC50-PC3-OCR-FBS-3min (유닛 = nM)**
233	4792.42
234	3861.76
235	4525.11
236	25198.20
237	7729.28
238	29682.10
239	7729.28
240	3013.63
241	6383.30
242	4344.62
243	6143.15
244	7646.28
245	3838.62
246	14474.4
247	4793.87
248	5702.28

[2523]