(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0096918
(43) 공개일자 2020년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/30 (2006.01) *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01) *A61K 31/50* (2006.01)
C07D 213/66 (2006.01) *C07D 213/73* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) *C07D 237/14* (2006.01)
C07D 237/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 213/30 (2013.01)
A61K 31/16 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015789
(22) 출원일자(국제) 2018년11월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058949
(87) 국제공개번호 WO 2019/090069
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
62/580,726 2017년11월02일 미국(US)
62/643,059 2018년03월14일 미국(US)

(71) 출원인
칼리코 라이프 사이언시스 엘엘씨
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 베테랑 블러버드 1170
애브비 인코포레이티드
미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 워키건 로드 1
(72) 발명자
마틴, 캐슬린, 앤
미국 94118 캘리포니아주 샌프란시스코 새크라멘토 스트리트 3450
시드라우스키, 카멜라
미국 95070 캘리포니아주 사라토가 월넛 애비뉴 20434
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 88 항

(54) 발명의 명칭 **통합된 스트레스 경로의 조절제**

(57) 요 약

eIF2B의 조절, 통합된 스트레스 반응 (ISR) 조절 및 관련 질환; 장애 및 병태 치료에 유용한 화합물, 조성물, 및 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/423 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/4965 (2013.01)
A61K 31/50 (2013.01)
C07D 213/66 (2013.01)
C07D 213/73 (2013.01)
C07D 231/56 (2013.01)
C07D 237/14 (2013.01)
C07D 237/16 (2013.01)

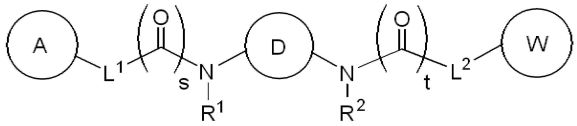
(72) 발명자
플리우슈츠헤브, 마리나, 에이.
미국 60061 일리노이주 버논 힐즈 알버트 드라이브 337
프로스트, 제니퍼, 엠.
미국 60031 일리노이주 거니 요크타운 레인 635
통, 윤송
미국 60048 일리노이주 리버티빌 브락스톤 로드 1408
블랙, 로렌스, 에이.
미국 96761 하와이주 라하이나 아파트먼트 33 푸우 콜리이 로드 150
쉬, 샹둥
미국 60089 일리노이주 버팔로 그로브 리버 오크스 서클 웨스트 4
스, 레이
미국 60061 일리노이주 버논 힐즈 트레비노 테라스 1908
장, 칭웨이, 아이.
미국 60048 일리노이주 리버티빌 에스 팔콘 드라이브 1820
정, 승원
미국 60048 일리노이주 리버티빌 버지니아 애비뉴 1512
슝, 자오밍
미국 60089 일리노이주 버팔로 그로브 리버 오크스 서클 이스트 37
스웨이스, 람지, 파라
미국 60044 일리노이주 레이크 블러프 플라이스터 애비뉴 1012
다트, 마이클, 제이.
미국 60035 일리노이주 하이랜드 파크 예일 레인 844
브라운, 브라이언, 에스.
미국 60202 일리노이주 에반스톤 워싱턴 스트리트 812
무라우스키, 캐슬린
미국 60640 일리노이주 시카고 아파트먼트 404 더 블유. 아르가일 스트리트 1807

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



화학식 (I)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물, 여기서:

D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 가교된 이환 사이클로알케닐, 또는 쿠바닐이고, 여기서 각각의 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 가교된 이환 사이클로알케닐, 또는 쿠바닐은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 가교된 이환 헤테로사이클릴이 치환 가능한 질소 모이어티를 포함할 경우, 치환 가능한 질소 모이어티는 R^{N1}에 의해 임의로 치환될 수 있고;

L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^L로 임의로 치환되고;

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 실릴옥시-C_2-C_6 알킬, G^1-O-C_2-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^L은 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

2 개의 같은 자리 R^L 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필 모이어티를 형성하고;

R^{N1}은 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 할로-C_2-C_6 알킬, 아미노-C_2-C_6 알킬, 시아노-C_2-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, 페녹시-C_1-C_6 알킬 (여기서 페녹시는 1-3 할로겐으로 임의로 치환됨), $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A 및 W는 각각 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고;

각각의 R^X는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알콕시, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $=CHC(O)OR^D$, =CHC(O)OH, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

2 개의 같은 자리 R^X 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 옥시란 모이어티를 형성하고;

각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, O-C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, 및 G^1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

각각의 G^1 및 G^2는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고,

여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환되고;

각각의 R^Z는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이고;

R^B 및 R^C 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{CC}는 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, (CO)-C_1-C_6 알킬-OH, (CO)-C_1-C_6알킬-C_1-C_6알콕시 및 4-6 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 헤테로사이클릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환될 수 있고:

각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1-5 개의 R^G로 임의로 치환되고;

각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고;

각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^H로 임의로 치환되고;

각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

m은 R^F가 수소 또는 C_1-C_6 알킬일 때 1이고, R^F가 C_1-C_6 알킬일 때 3이고, 또는 R^F가 할로일 때 5이고;

t는 0 또는 1이고;

s는 0 또는 1임.

청구항 2

제1항에 있어서, D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 3

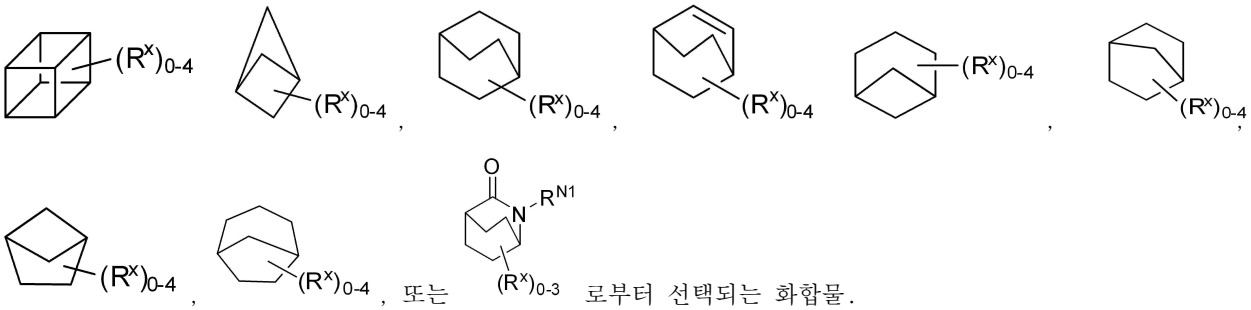
제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, D는 가교된 5-8 원 이환 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, D는 큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔, 비사이클로[2.1.1]헥산, 비사이클로[3.1.1]헵탄, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[3.2.1]옥탄, 또는 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 5

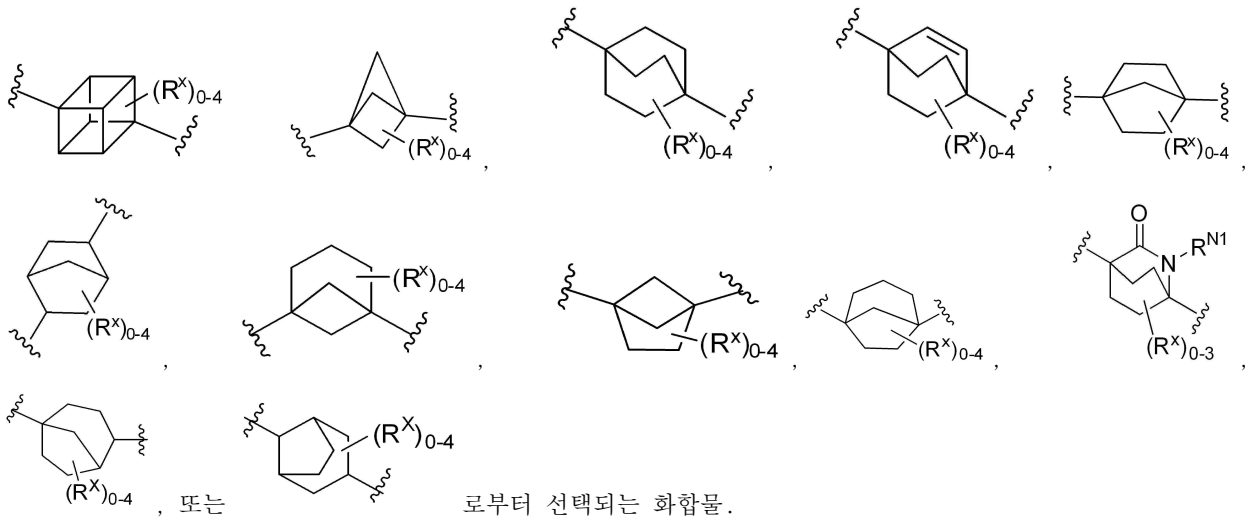
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, D는:



로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, D는:



로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

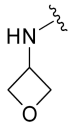
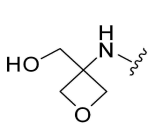
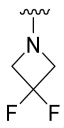
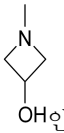
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, D는 1 또는 2 개의 R^X로 치환되는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알콕시, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$,

$-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $=CHC(O)OH$, $=CHC(O)OR^D$, NR^BR^C, NR^BR^{CC}, 또는 G^2이고; 또는 2 개의 같은 자리 R^X 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 옥시란 모이어티를 형성하는 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^X는 독립적으로 CH_3, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-O-CH_2-O-CH_3$, CH_2CH_2OH, 옥소, 플루오로, 브로모, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(H)CH_2CF_3$, $N(H)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)CH_2CO_2H$, $N(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, $=CHC(O)OH$, $=CHC(O)OCH_2CH_3$, $-SCH_3$,  ,  ,  , 및  인 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴인 화합물.

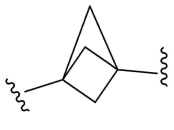
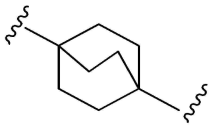
청구항 11

제8항에 있어서, G^2는 옥사디아졸릴, 또는 테트라졸릴인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, D는 0 개의 R^X로 치환되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제6항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, D는  또는  인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 중 하나는 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고 L^1 및 L^2 중 다른 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환되는 화합물.

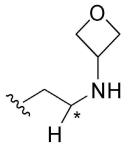
청구항 16

제14항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^L은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, OH, 옥소, $-C(O)R^D$, 시아노, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, $-C(O)OH$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 하이드록시-C_1-C_6 알콕시인 화합물.

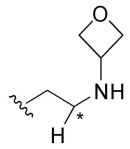
청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^L은 독립적으로 CH_3, 옥소, 또는 $C(O)CH_3$인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 각각은CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2C(O)$-*, O-CH_2CH_2*, $CH_2N(CH_2CO_2H)$-*, $CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*, $CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*, $CH(CN)CH_2O$-*, $CH_2CH(NH(CH_3))$-*,$CH(OCH_2CH_2OH)$-*, $CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*, $CH_2CH(NH_2)CH_2$*,$CH(CH_2CH_2OH)O$-* 또는  로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타내는 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 CH_2O-*, CH_2CH_2O-* 또는 CH=CH-*로부터 독립적으로 선택되고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2C(O)$-*, $CH_2N(CH_2CO_2H)$-*, $CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*, $CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*, $CH(CN)CH_2O$-*, $CH_2CH(NH(CH_3))$-*,$CH(OCH_2CH_2OH)$-*, $CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*, $CH_2CH(NH_2)CH_2$*,$CH(CH_2CH_2OH)O$-*, $CH_2C(CH_3)_2O$*- 또는  로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타내는 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, t는 1이고 s는 1인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, s는 1이고 t는 0인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, s는 0이고 t는 0인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 실릴옥시-C_2-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6

알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, *-$CH_2CO_2H$, 또는 *-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내는 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, *-$CH_2CO_2H$, 또는 *-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내는 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소인 화합물.

청구항 28

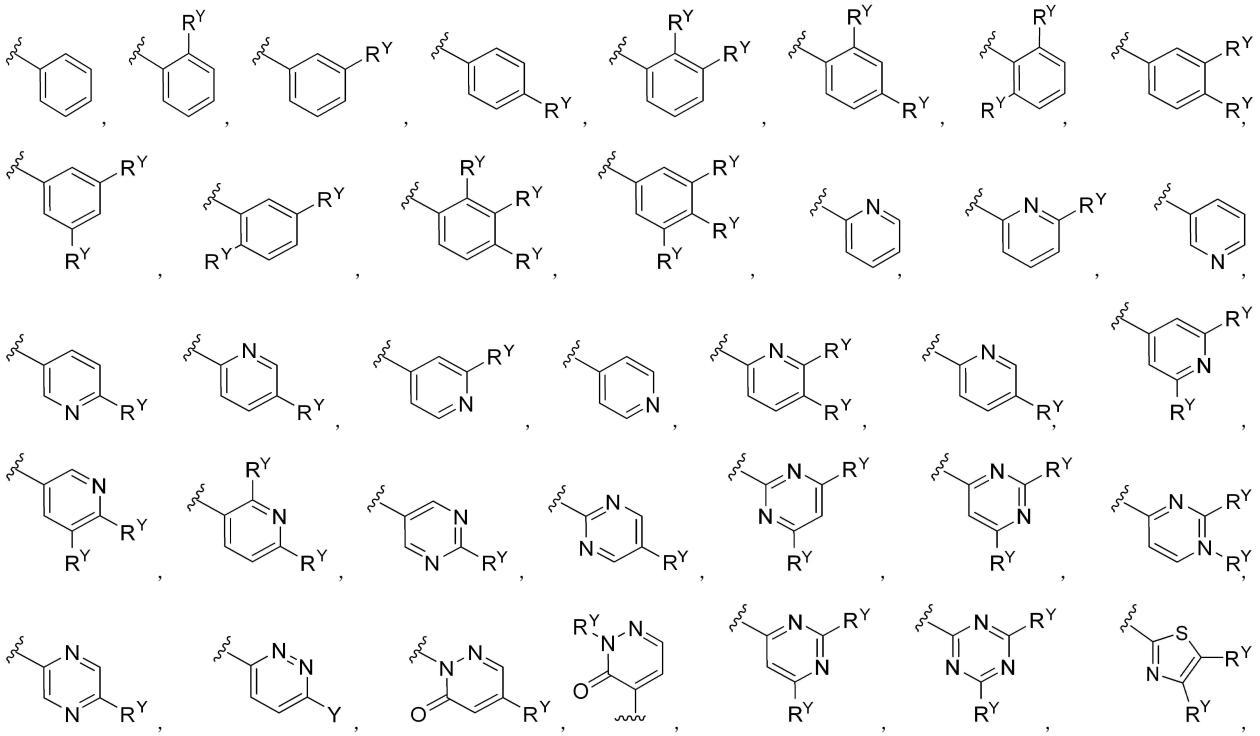
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴인 화합물.

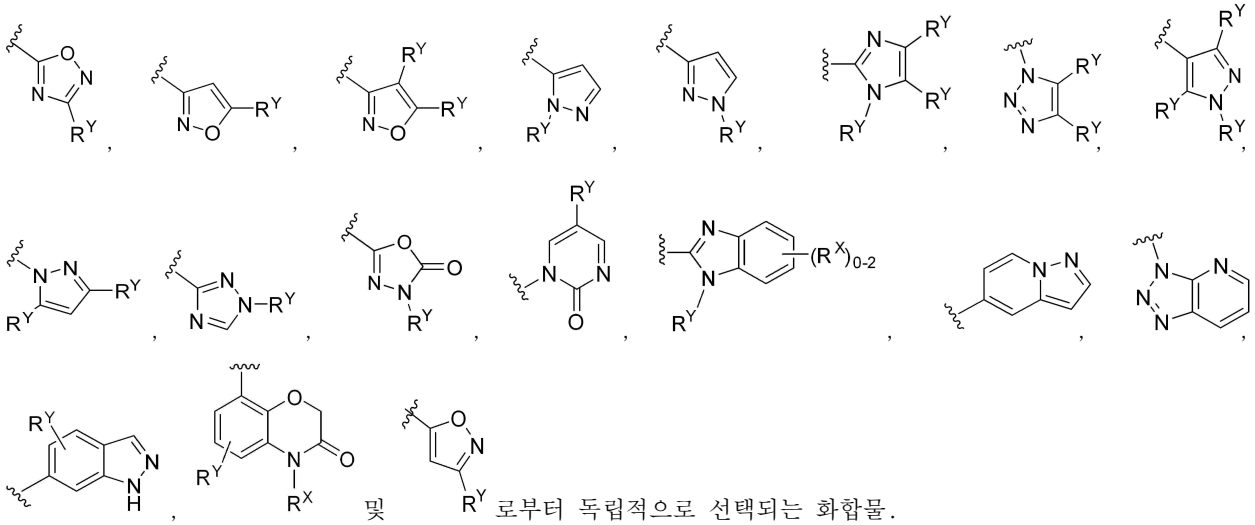
청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 트리아지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸로닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리미딘-2(1H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 1H-인다졸릴 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 W 각각은:





로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 31

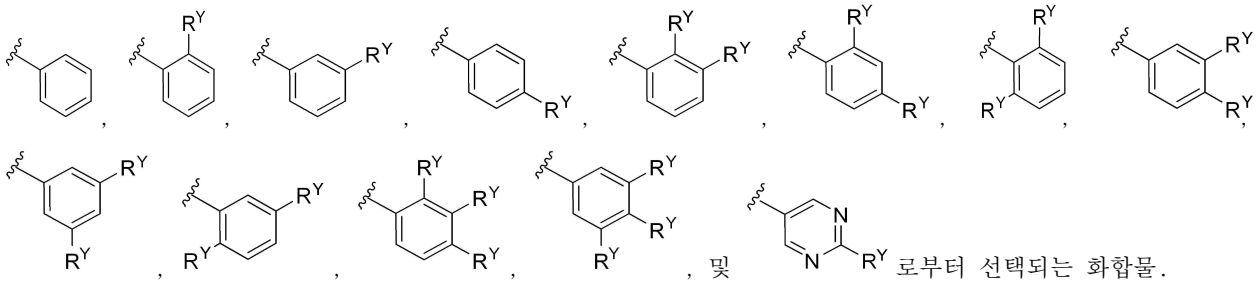
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, O-C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸로닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 33

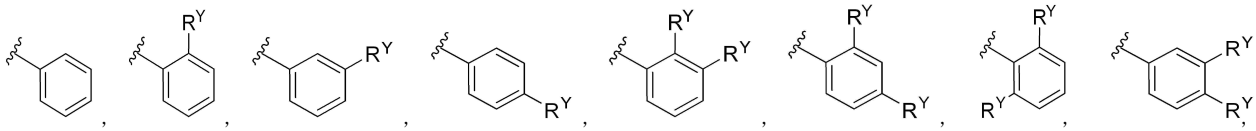
제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, A는:

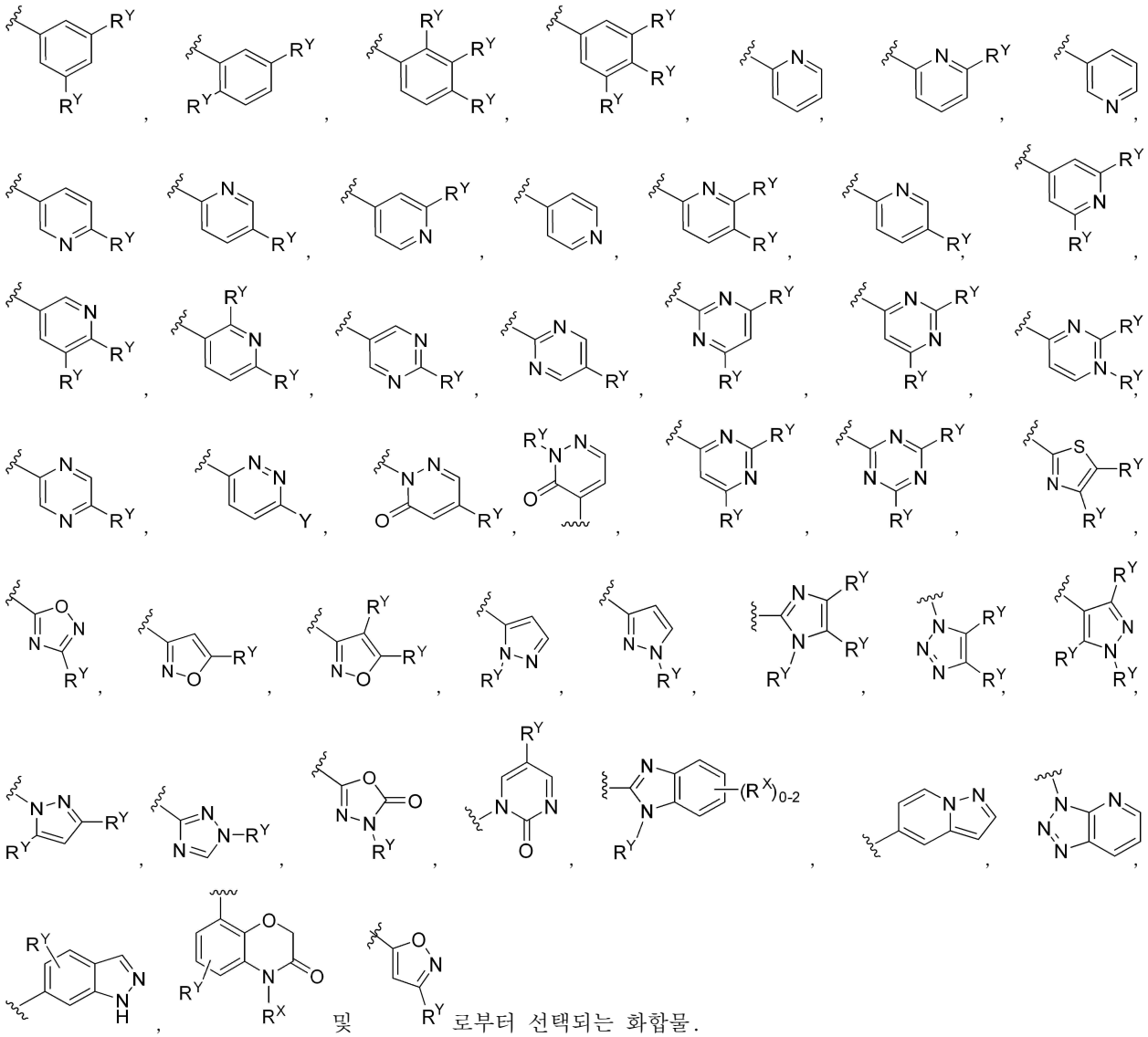


로부터 선택되는 화합물.

청구항 34

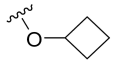
제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, W는:





로부터 선택되는 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, 브로모, 클로로, 플루오로, 아이오도, 시아노, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OH, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2CF_3, OCH_2CH_2OH, CH_2OCH_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $NH(C(O)CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CO)CH_2OCH_3$, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$, G^1, 또는  인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 피롤리딘-2-오닐, 또는 모르폴린-3-오닐 고리를 형성하고, 이들 각각은

1-5 개의 R^X로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 38

제36항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, OR^A, 또는 할로인 화합물.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^X는 독립적으로 CH_3, OH 또는 플루오로인 화합물.

청구항 40

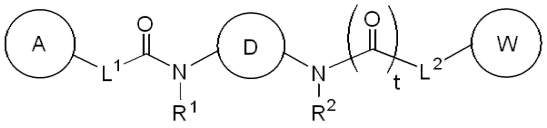
제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물:



화학식 (I-b)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물,

여기서:

D는 (1,2,3,4,6,7)-퓨반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.1.1]헥산, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[3.1.1]헵탄, 비사이클로[3.2.1]옥탄, 또는 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄은 질소에서 수소 또는 CH_3에 의해 치환되고;

L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*이고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다.

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, CH_3, CH_2CH_2OH, 또는 $CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고;

A 및 W는 각각 독립적으로 이속사졸릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^X는 CH_3, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, 옥소, 플루오로, 브로모, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, 또는 G^2로부터 독

립적으로 선택되고;

각각의 R^Y는 독립적으로 브로모, 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OH, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, C(O)OH, $OCHF_2$ 또는 G^1이고; 또는

인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-2 개의 R^X로 임의로 치환되고;

G^1 및 G^2는 사이클로프로필, 이속사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 옥사디아졸릴, 또는 테트라졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-2 개의 R^Z로 임의로 치환되고;

각각의 R^D는 1-5 개의 R^G로 임의로 치환된 CH_2O이고;

각각의 R^G는 독립적으로 1-5 개의 R^H로 임의로 치환된 피리딜이고;

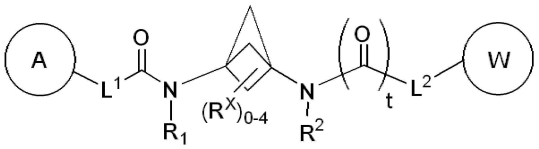
각각의 R^H는 독립적으로 CF_3이고;

각각의 R^Z는 독립적으로 CH_3이고;

t는 0 또는 1이다.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물:

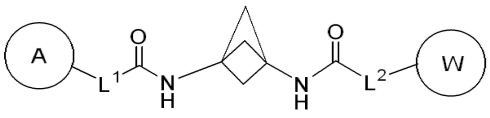


화학식 (I-c)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물:

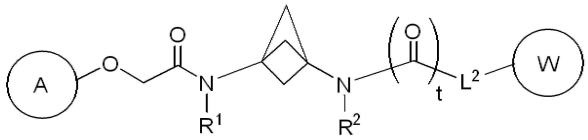


화학식 (I-d)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-e)의 화합물:

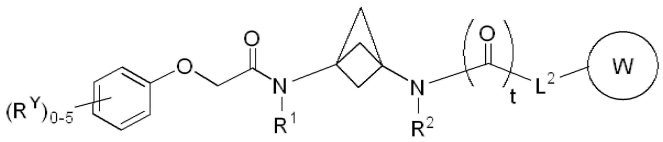


화학식 (I-e)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제43항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f)의 화합물:

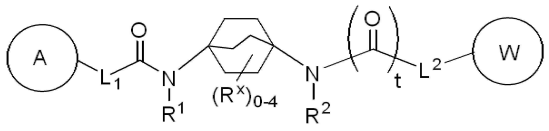


화학식 (I-f)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g)의 화합물:

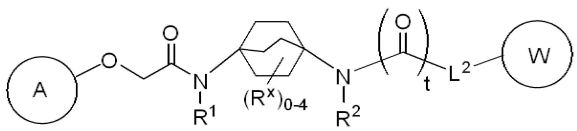


화학식 (I-g)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제42항 및 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-h)의 화합물:

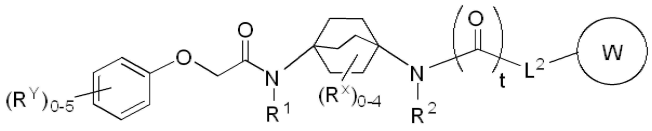


화학식 (I-h)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제42항 및 제47항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i)의 화합물:

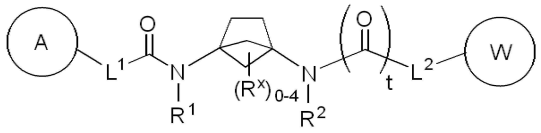


화학식 (I-i)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물:

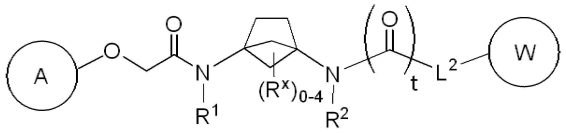


화학식 (I-j)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제42항 및 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-k)의 화합물:

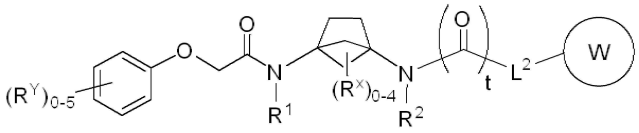


화학식 (I-k)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제42항 및 제50항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-l)의 화합물:

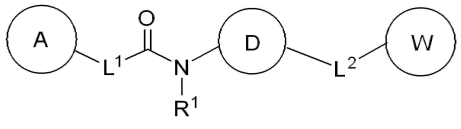


화학식 (I-l)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

청구항 53

화학식 (II)의 화합물:



화학식 (II)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물, 여기서:

D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 여기서 각각의 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 가교된 이환 헤테로사이클릴이 치환 가능한 질소 모이어티를 포함할 경우, 치환 가능한 질소 모이어티는 R^{N1}에 의해 임의로 치환될 수 있고;

L^1은 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환되고;

L^2은 -(C_0-C_2 알킬렌)-O-(C_0-C_2 알킬렌)-이고;

R^1은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 및 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이고;

R^{N1}은 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 할로-C_2-C_6 알킬, 아미노-C_2-C_6 알킬, 시아노-C_2-C_6 알킬, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, 및 -$S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A 및 W는 각각 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고;

각각의 R^X는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D, -$S(O)_2R^D$, -OS(O)R^D, -$OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -$S(R^F)_m$, -S(O)R^D, -$S(O)_2R^D$, 및 G^1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

각각의 G^1 및 G^2는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환되고;

각각의 R^Z는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, 및 -$S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이고;

R^B 및 R^C 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 또는

R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1-5 개의 R^G로 임의로 치환되고;

각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고;

각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^H로 임의로 치환되고;

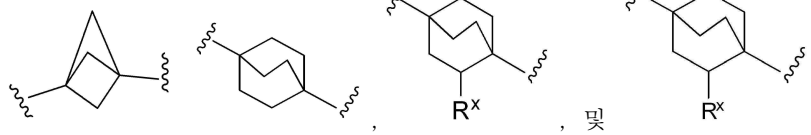
각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

m은 R^F가 수소 또는 C_1-C_6 알킬일 때 1이고, R^F가 C_1-C_6 알킬일 때 3이고, 또는 R^F가 할로일 때 5이고;

t는 0 또는 1이다.

청구항 54

제53항에 있어서, D는



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 각각의 R^X는 옥소, $-OR^A$ (예를 들어, OH 또는 OCH_3), -C(O)OH, $-C(O)OR^D$ (*예를 들어*, $-C(O)OCH_3$), 할로, 및 하이드록시-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 CH_2O-* 또는 CH_2OCH_2-*이고; 여기서 "-*"는 A에 대한 부착 지점을 나타내는 화합물.

청구항 57

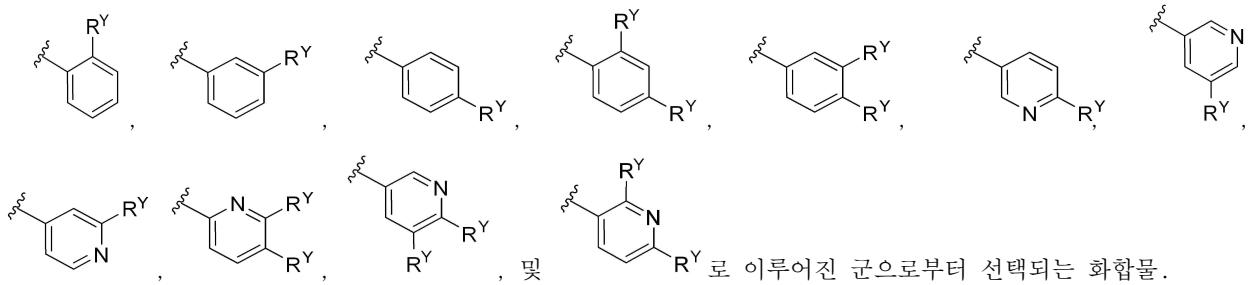
제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, L^2는 O-*, OCH_2-*, CH_2O-*, OCH_2CH_2-*, CH_2OCH_2-*, 및 CH_2CH_2O-*로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타내는 화합물.

청구항 58

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 수소 또는 CH_3인 화합물.

청구항 59

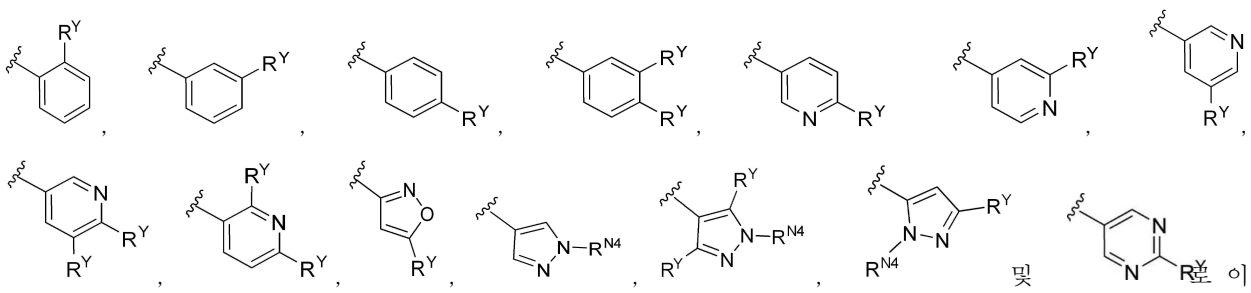
제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, A는:



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 60

제53항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, W는:



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물,

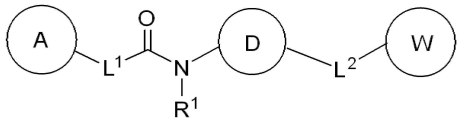
여기서 R^{N4}는 수소 또는 CH_3이다.

청구항 61

제53항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, CF_3, CHF_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, OCF_3, $OCH(CH_3)_2$, 또는 CN인 화합물.

청구항 62

제53항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물:



화학식 (II-a)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물, 여기서:

D는 비사이클로[1.1.1]펜타닐 또는 비사이클로[2.2.2]옥타닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고;

L^1은 CH_2O-* 또는 CH_2OCH_2-*이고, 여기서 "-*"는 A에 대한 부착 지점을 나타내고;

L^2는 O-*, OCH_2-*, CH_2O-*, OCH_2CH_2-*, CH_2OCH_2-*, 및 CH_2CH_2O-*로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타내고;

A는 페닐 또는 피리딜이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고;

W는 페닐, 피리딜, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 이용 가능한 탄소에서 1-5 개의

R^Y 기로 임의로 치환되고; 여기서 피라졸릴은 이용 가능한 질소에서 수소 또는 CH_3로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^X는 독립적으로 플루오로, 옥소, OH, OCH_3, C(O)OH, 또는 $C(O)OCH_3$이고;

각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, 또는 CN이고; 또는

인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 푸라닐, 피롤릴, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-2 개의 R^X로 임의로 치환되고;

R^1은 수소이다.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 표 1에 제시된 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로부터 선택되는 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 65

대상의 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스 감염, 피부 질환, 섬유성 질환, 헤모글로빈 질환, 신장 질환, 난청 상태, 안구 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 미토콘드리아 질환 치료에 사용하기 위한 조성물, 여기서 조성물은 제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 포함함.

청구항 66

제65항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백색질형성장애, 백색질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초 질환, 지적 장애 증후군, 인지 장애, 신경아교세포 기능이상, 또는 뇌 손상 (예를 들어, 외상성 뇌 손상 또는 독수 유발 뇌 손상)을 포함하는 조성물.

청구항 67

제65항 또는 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백색질 소실 질환, CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 크로이츠펠트-야곱병, 전두측두엽 치매, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병, 헌팅턴병, 치매 (예를 들어, HIV-관련 치매 또는 루이체 치매), 쿠루, 다발성 경화증, 파킨슨병, 또는 프리온 질환을 포함하는 조성물.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 백색질 소실 질환을 포함하는 조성물.

청구항 69

제65항에 있어서, 암은 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 또는 분비 세포의 암을 포함하는 조성물.

청구항 70

제65항에 있어서, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애, 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 또는 청소년 특발성 관절염), 전신 홍반 루푸스 (SLE), 중증 근무력증, 당뇨병 (예를 들어, 연소 발병 당뇨병 또는 제1형 당뇨병), 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체신염, 자가-면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 물집유사천포창, 사르코이드증, 비늘증, 그레이브 안병증, 염증성 장 질환, 에디슨병, 백반증, 천식 (예를 들어, 알르레기성 천식),

여드름, 복강 질환, 만성 전립선염, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식 거부, 간질성 방광염, 죽상경화증, 또는 아토피성 피부염을 포함하는 조성물.

청구항 71

제65항에 있어서, 근골격계 질환은 근이영양증 (예를 들어, 뒤센 근이영양증, 베커 근이영양증, 원위 근이영양증, 선천성 근이영양증, 에머리-드레이푸스 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 또는 근긴장성 근이영양증), 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 원발성 측삭 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 연수 마비, 거짓연수 마비, 척수 근위축증, 진행성 척수연수 근위축증, 척수 경직, 척수 근육 위축증, 중증 근무력증, 신경통, 섬유근육통, 마카도-조셉병, 근육경련 섬유속성연축 증후군, 프리드리히 실조, 근육 소모장애 (예를 들어, 근육 위축증, 근육감소증, 종말증), 봉입체 근병증, 운동 뉴런 질환, 또는 마비를 포함하는 조성물.

청구항 72

제65항에 있어서, 대사성 질환은 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 간 섬유증, 비만, 심장 질환, 죽상경화증, 관절염, 시스틴증, 당뇨병 (예를 들어, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병), 페닐케톤뇨증, 증식성 망막병증, 또는 컨스-세이어 질환을 포함하는 조성물.

청구항 73

제65항에 있어서, 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 기능이상, 하나 이상의 미토콘드리아 단백질 돌연변이, 또는 하나 이상의 미토콘드리아 DNA 돌연변이와 관련되거나 그 결과인 조성물.

청구항 74

제65항 또는 제73항에 있어서, 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 근병증인 조성물.

청구항 75

제65항 및 제73항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 미토콘드리아 질환은 바르트 증후군, 만성 진행성 외안근마비 (cPEO), 컨스-세이어 증후군 (KSS), 리 증후군 (예를 들어, MILS, 또는 모계 유전된 리 증후군), 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 (MDDS, 예를 들어, 알퍼스 증후군), 미토콘드리아 뇌근병증 (예를 들어, 미토콘드리아 뇌근병증, 젖산산증, 및 뇌졸중-유사 에피소드 (MELAS)), 미토콘드리아 신경위장계 뇌근병증 (MNGIE), 불균일 적색 근섬유를 갖는 근간대경련 간질 (MERRF), 신경병증, 실조, 망막색소변성증 (NARP), 레버 유전성 시신경병증 (LHON), 및 피어슨 증후군으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 76

제65항에 있어서, 자가면역 질환은 이완불능증, 에디슨병, 성인형 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신장염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경기능이상, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환 (AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 뉴런 신경병증 (AMAN), 발로병, 베체트병, 양성 점막 유사천포창, 물집유사천포창, 캐슬맨병 (CD), 복강 질환, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초 다발신경병증 (CIDP), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO), 척-스트라우스 증후군 (CSS) 또는 호산구 육아종증 (EGPA), 흉터 유사천포창, 코간 증후군, 저온 응집병, 선천성 심장 차단, 콕사키 심근염, 크레스트 증후군, 크론병, 헤르페스형 피부염, 피부근육염, 데빅병 (시신경 척수염), 원반모양 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구성 식도염 (EoE), 호산구성 근막염, 결절성 홍반, 원발성 혼합 한랭글로불린증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유화 폐포염, 거대 세포 동맥염 (측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 육아종증 다발혈관염, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쇤라인 자색반 (HSP), 임신 헤르페스 또는 임신 유사천포창 (PG), 화농성 한선염 (HS) (전위 여드름), 저감마글로불린혈증, IgA 신증, IgG4-관련 경화 질환, 면역성 저혈소판 자반 (ITP), 봉입체 근염 (IBM), 간질성 방광염 (IC), 소아 관절염, 소아 당뇨병 (제1형 당뇨병), 소아 근염 (JM), 가와사키병, 램버트-이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선상 IgA 질환 (LAD), 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 미세 다발혈관염 (MPA), 혼합 결합 조직 질환 (MCTD), 무렌 각막궤양, 무차-하버만병, 다초점성 운동 신경병증 (MMN) 또는 MMNCB, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 근염, 기면증, 신생아 루푸스, 시신경 척수염, 중성구감소증, 눈 흉터 유사천포창, 시신경염, 재발 류마티즘 (PR), PANDAS, 부신생물 소뇌 퇴행증 (PCD), 발작성 야간 혜모글로빈뇨증

(PNH), 패리 롬버그 증후군, 평면부염 (말초 포도막염), 파르소니지-터너 증후군, 천포창, 말초 신경병증, 정맥주변 뇌척수염, 악성 빈혈 (PA), POEMS 증후군, 결절 다발동맥염, 다선 증후군 제1형, 다선 증후군 제2형, 다선 증후군 제3형, 류마티스성 다발근육통, 다발근육염, 심근경색증후 증후군, 심낭막절개술후 증후군, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화 담관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성 (PRCA), 괴저화농피부증, 레이노 현상, 반응 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 재발성 다발연골염, 하지 불안 증후군 (RLS), 후복막 섬유증, 류마티스 열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직 인간 증후군 (SPS), 아급성 세균성 심내막염 (SBE), 수삭 증후군, 교감 눈염증 (SO), 타카야수 동맥염, 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈소판감소 자색반 (TTP), 톨로사-헌트 증후군 (THS), 횡단 척수염, 제1형 당뇨병, 궤양성 대장염 (UC), 미분화 연결 조직 질환 (UCTD), 포도막염, 혈관염, 백반증, 보그트-고야나기-하라다병, 및 베게너 육아종증 (또는 육아종증 다발혈관염 (GPA))으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 77

제65항에 있어서, 바이러스 감염은 인플루엔자, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 및 헤르페스로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 78

제65항에 있어서, 피부 질환은 여드름, 원형탈모증, 기저 세포 암종, 보웬병, 선천성 적혈구조혈성 포르피린증, 접촉성 피부염, 다리에병, 범발성 표재성 광선 한공각화증, 이영양성 수포성 표피박리증, 습진 (아토피성 습진), 유방외 파제트병, 단순 수포성 표피박리증, 적혈구조혈성 프로토포르피린증, 손발톱의 진균 감염, 헤일리-헤일리병, 단순 헤르페스, 화농성 한선염, 남성형다모증, 다한증, 비늘증, 농가진, 켈로이드, 모공성 각화증, 편평 태선, 경화 태선, 흑색종, 기미, 점막 유사천포창, 유사천포창, 보통 천포창, 태선모양 잔비늘증, 모공 홍색 잔비늘증, 발바닥 사마귀 (사마귀), 다형태 광선발진, 건선, 판상 건선, 괴저화농피부증, 장미증, 옴, 피부경화증, 대상포진, 편평세포 암종, 스위트 증후군, 두드러기 및 혈관부종 및 백반증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 79

제65항에 있어서, 섬유성 질환은 유착성 관절낭염, 동맥 경화, 관절섬유증, 심방 섬유화, 심장 섬유증, 경화증, 선천성 간 섬유증, 크론병, 낭성 섬유증, 듀피트렌 구축, 심내막심근 섬유증, 아교 반흔, 간염 C, 비대심장 근육병증, 과민성 폐렴, 특발성 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 간질성 폐질환, 켈로이드, 종격섬유증, 골수섬유증, 신원성 전신 섬유증, 비알콜성 지방간 질환, 오래된 심근경색증, 페이로니병, 진폐증, 폐렴, 진행성 괴상성 섬유화, 폐 섬유증, 방사선 유발 폐 손상, 후복막 섬유증, 피부경화증/전신 경화증, 규폐증 및 심실 재형성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 80

제65항에 있어서, 헤모글로빈 질환은 "우성" β-지중해빈혈, 후천성 (독성) 메트헤모글로빈혈증, 카르복시헤모글로빈혈증, 선천성 하인츠 소체 용혈성 빈혈, HbH 질환, HbS/β-지중해빈혈, HbE/β-지중해빈혈, HbSC 질환, 동형접합 α^{+}-지중해빈혈 (α^{0}-지중해빈혈의 표현형), Hb 바르트를 갖는 태아수종, 겸상 적혈구 빈혈/질환, 겸상 세포 소질, 겸상 β-지중해빈혈 질환, α^{+}-지중해빈혈, α^{0}-지중해빈혈, 골수형성이상 증후군 연관 α-지중해빈혈, 정신지체 증후군 동반 α-지중해빈혈 (ATR), β^{0}-지중해빈혈, β^{+}-지중해빈혈, δ-지중해빈혈, γ-지중해빈혈, β-지중해빈혈 메이저, β-지중해빈혈 인터미디아, δβ-지중해빈혈, 및 εγδβ-지중해빈혈로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 81

제65항에 있어서, 신장 질환은 아브더할덴-카우프만-리그낙 증후군 (신장병성 시스틴증), 복부 구획 증후군, 아세트아미노펜-유발 신독성, 급성 신부전/급성 신장 손상, 급성 신염염, 급성 인산염 신증, 급성 세뇨관 괴사, 아데닌 포스포리보실트랜스퍼레이스 결핍증, 아데노바이러스 신장염, 알라질 증후군, 알포트 증후군, 아밀로이드증, 심내막염 및 기타 감염에 관련된 ANCA 혈관염, 혈관근지방종, 진통제 신증, 신경성 식욕부진 및 신장 질환, 안지오텐신 항체 및 국소 분절 사구체경화증, 항인지질 증후군, 항-TNF-α 요법-관련 사구체신염, APOL1 돌

연변이, 가사 염류코르티코이드 과다 증후군, 아리스톨로크산 신증, 한약재 신증, 발칸 풍토성 신증, 동정맥 기형 및 요로 누공, 상염색체 우성 저칼슘혈증, 바르데-비들 증후군, 바터 증후군, 배스 솔트 및 급성 신장 손상, 맥주 음수광, 비트유리아, β지중해빈혈 신장 질환, 바일 캐스트 신증, 원래 신장의 BK 폴리오마 바이러스 신증, 방광 파열, 방광 조임근 협동장애, 방광 압전, 보더-크로서 신증, 버번 바이러스 및 급성 신장 손상, 소각된 사탕수수 수확 및 급성 신장 기능이상, 바이에타 및 신부전, C1q 신증, C3 사구체병증, 단클론성 감마병증을 동반한 C3 사구체병증, C4 사구체병증, 칼시뉴린 억제제 신독성, 칼리렙시스 라우레올라 중독, 칸나비노이드 과다구토 급성 신부전, 심신 증후군, 카르필조밉-유발 신장 손상, CFHR5 신증, 사구체병증을 동반한 샤르코-마리-투스병, 한약재 및 신독성, 체리 농축물 및 급성 신장 손상, 콜레스테롤 색전증, 척-스트라우스 증후군, 암죽뇨, 섬모병증, 코카인 및 신장, 감기 이뇨, 콜리스틴 신독성, 콜라겐섬유성 사구체병증, 허탈성 사구체병증, CMV 관련 허탈성 사구체병증, 복합 항레트로바이러스 (cART) 관련-신증, 신장 및 요로의 선천성 기형 (CAKUT), 선천성 신장 증후군, 울혈성 신부전, 원추신장 증후군 (마인저-살디노 증후군 또는 살디노-마인저병), 조영제 신증, 황산 구리 중독, 피질 괴사, 크리조티닙-관련 급성 신장 손상, Cryo결정글로불린혈증, 한랭글로불린혈증, 결정글로불린-유발 신증, 결정-유발 급성 신장 손상, 결정-저장 조직구증, 낭성 신장 질환, 후천성, 시스틴뇨증, 다사티닙-유발 신증-범위 단백질뇨증, 치밀침착병 (MPGN 2 형), 덴트병 (반성 열성 신장결석증), DHA 결정 신증, 투석 불균형 증후군, 당뇨병 및 당뇨성 신장 질환, 요붕증, 식이 보조제 및 신부전, 미만성 혈관사이세포 경화증, 이뇨, 드젠콜 빈 중독 (드젠콜리즘), 다운 증후군 및 신장 질환, 약물 남용 및 신장 질환, 중복 요관, EAST 증후군, 에볼라 및 신장, 이소성 신장, 이소성 요관, 부종, 종창, 에드하임-체스터병, 파브리병, 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증, 판코니 증후군, 프레이저 증후군, 피브로넥틴 사구체병증, 원섬유성 사구체신염 및 이뮤노탁토이드 사구체병증, 프레일리 증후군, 체액 과부하, 혈량과다증, 국소 분절 사구체경화증, 국소 경화증, 국소 사구체경화증, 갤로웨이 모와트 증후군, 신장 침범 동반 거대 세포 (측두) 동맥염, 임신성 고혈압, 지틀만 증후군, 사구체 질환, 사구체 세관 역류, 당뇨, 굿파스처 증후군, 그린 스무디 클렌즈 신증, HANAC 증후군, 하보니 (레디파스비르와 소포스부비르)-유발 신장 손상, 모발 염색제 섭취 및 급성 신장 손상, 한타바이러스 감염 발세포병증, 열 스트레스 신증, 혈뇨 (소변 중 혈액), 용혈성 요독성 증후군 (HUS), 비정형 용혈성 요독성 증후군 (aHUS), 혈구포식성 증후군, 출혈성 방광염, 신증후군 동반 출혈열 (HFRS, 한타바이러스 신장 질환, 한국형 출혈열, 유행성 출혈열, 유행성 신병증), 혈철소뇨, 발작성 야간 혜모글로빈뇨증 및 용혈성 빈혈 관련 혈철소증, 간 사구체병증, 간 정맥폐쇄 질환, 굴맥관 폐쇄 증후군, 간염 C-관련 신장 질환, 간세포핵 인자 1β관련 신장 질환, 간신증후군, 약초 보조제 및 신장 질환, 고고도 신증후군, 고혈압 및 신장 질환, HIV-관련 면역 복합체 신장 질환 (HIVICK), HIV-관련 신증 (HIVAN), HNF1B-관련 상염색체 우성 세관사이질 신장 질환, 마제신 (신장융합), 허너 궤양, 하이드록시클로로퀸-유발 신장 인지질증, 고알도스테론증, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고마그네슘혈증, 고나트륨혈증, 고옥살산뇨, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 저보체혈증 두드러기 혈관염 증후군, 저칼륨혈증, 저칼륨혈증-유발 신장 기능이상, 저칼륨혈증 주기성 마비, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, 대마초 사용자의 저인산혈증, 고혈압, 고혈압, 단성, 아이스티 신증, 이포스파미드 신독성, IgA 신증, IgG4 신증, 침수 이뇨, 면역-체크포인트 요법-관련 간질 신장염, 인플릭시맙-관련 신장 질환, 간질성 방광염, 방광통 증후군 (질문지), 간질 신장염, 간질 신장염, 거대세포핵, 이베마크 증후군, JC 바이러스 신증, 주버트 증후군, 케타민-관련 방광 기능이상, 콩팥돌, 신장결석증, 콤부차 티 독성, 납 신증 및 납-관련 신독성, 레시틴 콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스 결핍 (LCAT 결핍), 렙토스피라증 신장 질환, 경쇄 침착 질환, 단일클론 면역글로불린 침착 질환, 경쇄 근위 세뇨관병증, 리들 증후군, 라이트우드-알브라이트 증후군, 지단백질 사구체병증, 리튬 신독성, LMX1B 돌연변이 원인 유전성 FSGS, 옆구리 통증 혈뇨, 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신장 질환, 루푸스 신장염, 항중성구 세포질 항체 혈청반응양성을 갖는 루푸스 신장염, 루푸스 발세포병증, 라임병-관련 사구체신염, 내리신뇨성 단백질 불내증, 라이소자임 신증, 말라리아 신증, 악성종양-관련 신장 질환, 악성 고혈압, 연화판증, 맥키트릭-휠록 증후군, MDMA (몰리; 엑스터시; 3,4-메틸렌디옥시메트암페타민) 및 신부전, 외이도 협착증, 수질 낭성 신장 질환, 우롤로둘린-관련 신증, 소아 고요산혈증 신증 1 형, 수질 해면 신장, 거대요관, 멜라민 독성 및 신장, MELAS 증후군, 막증식성 사구체신염, 막성 신증, 마스킹된 IgG 카파 침착 동반 막-유사 사구체병증, 메소아메리카 신증, 대사 산증, 대사 알칼리증, 메토트렉세이트-관련 신부전, 미세 다발혈관염, 우유-알칼리 증후군, 미세변화병, 신장 유의성 단클론성 감마병증, 이상단백혈증, 구강세척제 독성, MUC1 신증, 다낭성 이형성 신장, 다발성 골수종, 골수증식성 신생물 및 사구체병증, 손발톱-슬개골 증후군, NARP 증후군, 신장석회증, 신원성 전신 섬유증, 콩팥처짐증 (부유 신장, 신장 하수), 신장 증후군, 신경성 방광, 9/11 및 신장 질환, 결절 사구체경화증, 비-임균 요도염, 넛크래커 증후군, 거대과소신장단위증, 구안지 증후군, 오로트산뇨증, 기립 저혈압, 기립 단백질뇨증, 삼투압 이뇨, 삼투압 신장증, 난소 과다자극 증후군, 옥살산염 신증, 페이지 신장, 유두 괴사, 유두신장 증후군 (신장-결손 증후군, 단리 신장 형성저하증), PARN 돌연변이 및 신장 질환, 파르보바이러스 B19 및 신장, 복막-신장 증후군, POEMS 증후군, 후부 요도 판막, 족세포 포위 사구

체병증, 감염후 사구체신염, 연쇄상구균 감염 후 사구체신염, 감염후 사구체신염, 비정형, 감염후 사구체신염 (IgA-우성), 의태 IgA 신증, 결절 다발동맥염, 다낭성 신장 질환, 후부 요도 판막, 폐쇄 후 이뇨, 자간전증, 프로포폴 주입 증후군, 단일클론 IgG 침착 동반 증식성 사구체신염 (나스르병), 프로폴리스 (벌꿀 수지) 관련 신부전, 단백질뇨증 (소변 중 단백질), 가성고알도스테론증, 가성저중탄산염혈증, 거짓부갑상선저하증, 폐-신증후군, 신우신염 (신장 감염), 화농신장, 피리듐 및 신부전, 방사선 신증, 라놀라진 및 신장, 영양재개 증후군, 역류성 신증, 급속 진행성 사구체신염, 신장 농양, 신장주위 농양, 신장 무발생, 신장 활꼴 정맥 미세혈전-관련 급성 신장 손상, 신장 동맥류, 신장 동맥 박리, 자발성, 신장 동맥 협착증, 신장 세포암, 신장 낭종, 운동-유발 급성 신부전 동반 신장 저요산혈증, 신장 경색, 신장성 골형성장애, 신장 세관 산증, 레닌 돌연변이 및 상염색체 우성 세관사이질 신장 질환, 레닌 분비 종양 (사구체옆 세포 종양), 재설정 삼투압조절중추, 하대정맥후 요관, 후복막 섬유증, 횡문근융해증, 베리아트릭 수술 관련 횡문근융해증, 류마티스 관절염-관련 신장 질환, 사르코이드증 신장 질환, 염분 소실, 신장 및 뇌, 주혈흡충증 및 사구체 질환, 쉼케 면역-골 이형성증, 경피증 신발증, 사행성 비골-다낭성 신장 증후군, 엑스너 증후군, 겸상 적혈구 신증, 실리카 노출 및 만성 신장 질환, 스리랑카 농부 신장 질환, 쇼그렌 증후군 및 신장 질환, 합성 칸나비노이드 사용 및 급성 신장 손상, 조혈 세포 이식 후 신장 질환, 줄기 세포 이식 관련 신장 질환, TAFRO 증후군, 차 및 토스트 저나트륨혈증, 테노포비르-유발 신독성, 얇은 기저막병, 양성 가족성 혈뇨, 단클론성 감마병증 연관 혈전 미세혈관병, 참호 신장염, 방광삼각염, 결핵, 비뇨생식기, 결절성 경화증, 관 발생이상, 근위요세관 솔가장자리에 대한 자가항체로 인한 면역 복합체 간질성 신염, 종양 용해 증후군, 요독증, 요독성 시신경병증, 낭성 요관염, 요관류, 요도언덕, 요도협착, 요실금, 요로 감염, 요로 폐쇄, 비뇨생식기 누공, 우로모둘린-관련 신장 질환, 반코마이신-관련 원주신증, 혈관운동성 신증, 방광장 누공, 방광요관 역류, VGEF 억제 및 신장 혈전 미세혈관병, 휘발성 마취제 및 급성 신장 손상, 본 히펠-린다우병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 사구체신염, 와파린-관련 신증, 말벌침 및 급성 신장 손상, 베게너 육아종증, 육아종증 다발혈관염, 웨스트 나일 바이러스 및 만성 신장 질환, 분덜리히 증후군, 젤웨거 증후군, 또는 뇌간신장 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 82

제65항에 있어서, 난청 상태는 미토콘드리아 비증후군성 난청 및 청각장애, 모발 세포 사멸, 연령 관련 난청, 소음 유발 난청, 유전적 또는 유전성 난청, 이독성 노출의 결과로서 경험된 난청, 질환에서 기인한 난청, 및 외상에서 기인한 난청으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 83

제65항에 있어서, 안구 질환은 백내장, 녹내장, 소포체 (ER) 스트레스, 자가포식 결핍, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 또는 당뇨병성 망막병증인 조성물.

청구항 84

제65항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체, 또는 이의 조성물을 제2 약제 (예를 들어, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스 감염, 피부 질환, 섬유성 질환, 헤모글로빈 질환, 신장 질환, 난청 상태, 안구 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 미토콘드리아 질환 또는 손상된 기능의 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제)와 조합으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 조성물.

청구항 85

eIF2B 활성 또는 수준, eIF2α 활성 또는 수준, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 활성 또는 수준의 조절과 관련된 질환 치료에 사용되는 조성물에 있어서, 제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물.

청구항 86

제85항에 있어서, 조절은 eIF2B 활성 또는 수준 증가, eIF2α 활성 또는 수준 증가, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 활성 또는 수준 증가를 포함하는 조성물.

청구항 87

제85항에 있어서, 질환은 eIF2 경로 (예를 들어, eIF2α 시그널링 경로)의 구성원과 관련된 유전자 또는 단백질 서열에 대한 돌연변이에 의해 야기될 수 있는 조성물.

청구항 88

대상 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 면역치료제와 조합으로 투여하는 것을 포함하는 대상의 암 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 11월 2일에 출원된 미국 가출원 제62/580,726호 및 2018년 3월 14일에 출원된 미국 가출원 제62/643,059호를 우선권으로 주장하며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **배경**

[0004] 후생동물에서, 다양한 스트레스 신호는 공통 효과인자인 번역 개시 인자 eIF2α의 세린 51에서 단일 인산화 이벤트시 수렴한다. 이 단계는 포유류 세포에서 네 가지 eIF2α 카이네이스: 소포체 (ER)에서 펼쳐진 단백질의 축적에 반응하는 PERK는, 아미노산 기아 및 자외선에 반응하는 GCN2, 바이러스 감염 및 대사 스트레스에 반응하는 PKR, 및 헴 결핍에 반응하는 HRI에 의해 수행된다. 이러한 시그널링 경로의 수집은 동일한 분자 이벤트에서 수렴하기 때문에 "통합된 스트레스 반응" (ISR)으로 명명된다. eIF2α 인산화는 세포가 다양한 스트레스에 대처할 수 있게 하는 결과로 번역의 감쇠를 야기한다 (Wek, R.C. et al, *Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1):7-11).

[0005] eIF2 (세 가지 서브유닛, α, β 및 γ로 구성됨)는 GTP 및 개시인자 Met-tRNA에 결합하여 삼원 복합체 (eIF2-GTP-Met-tRNA$_i$)를 형성하고, 이는 개시 AUG 코돈을 선택하기 위한 mRNA의 5'UTR을 스캐닝하는 40S 리보솜 서브유닛과 연관된다. 이의 α-서브유닛 인산화 시, eIF2는 이의 GTP-교환인자(GEF), eIF2B의 경쟁적 억제제가 된다 (Hinnebusch, A.G. 및 Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10)). 인산화된 eIF2의 eIF2B에 대한 밀접하고 비생산적인 결합은 GTP와의 eIF2 복합체 로딩을 방지하여, 삼원 착물 형성을 차단하고 번역 개시를 감소시킨다 (Krishnamoorthy, T. et al, *Mol Cell Biol* (2001) 21(15):5018-5030). eIF2B가 eIF2보다 덜 풍부하기 때문에, 전체 eIF2의 작은 부분만의 인산화가 세포에서 eIF2B 활성에 극적인 영향을 미친다.

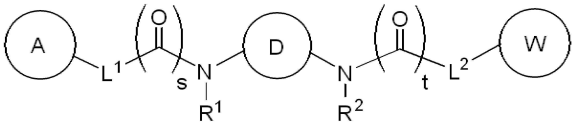
[0006] eIF2B는 eIF2B1로부터 eIF2B5까지의 다섯 가지의 서브유닛으로 구성된 복합체 분자 기계이다. eIF2B5는 GDP/GTP 교환 반응을 촉매화하고, 부분적으로 상동성인 서브유닛 eIF2B3과 함께, "촉매 코어"를 구성한다 (Williams, D.D. et al, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703). 세 개의 나머지 서브유닛 (eIF2B1, eIF2B2, 및 eIF2B4)는 또한 서로 매우 상동성이며 eIF2B의 기질 eIF2에 대해 결합 부위를 제공하는 "조절 서브-복합체"를 형성한다 (Dev, K. et al, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218-5233). eIF2에서 GDP를 GTP로 교환하는 것은 이의 전용 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자 GEF) eIF2B에 의해 촉매화된다. eIF2B는 세포에서 십량체 ($B1_2$ $B2_2$ $B3_2$ $B4_2$ $B5_2$) 또는 두 개의 오량체의 이합체로서 존재한다 (Gordiyenko, Y. et al, *Nat Commun* (2014) 5:3902; Wortham, N.C. et al, *FASEB J* (2014) 28:2225-2237). ISRIB와 같은 분자는 eIF2B 이량체 형태와 상호작용하고 이를 안정화시켜, 고유 GEF 활성을 향상시키고 세포가 eIF2α의 인산화의 세포 효과에 덜 민감하게 만든다 (Sidrauski, C. et al, *eLife* (2015) e07314; Sekine, Y. et al, *Science* (2015) 348:1027-1030). 따라서, eIF2B 활성을 조절할 수 있는 소분자 치료법은 UPR의 PERK 분지 및 전체 ISR을 약화시킬 수 있는 가능성을 가질 수 있으므로, 다양한 질환, 예컨대 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 암, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사성 질환의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

발명의 내용

[0007] **발명의 요약**

[0008] 본 발명은 eIF2B의 조절 (예를 들어, eIF2B의 활성화) 및 ISR 시그널링 경로의 감쇠를 위한 화합물, 조성물, 및 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 포함하는 eIF2B 조절인자 (예를 들어, eIF2B 활성인자)를 특징으로 한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 질환 또는 장애, 예를 들어, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 암, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B 또는 ISR 경로 (예를 들어, eIF2 경로)의 성분과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체 사용 방법을 특징으로 한다.

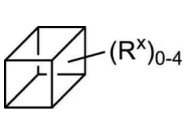
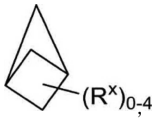
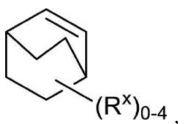
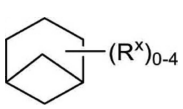
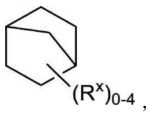
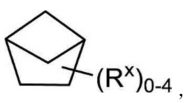
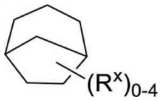
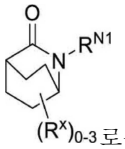
[0009] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물:

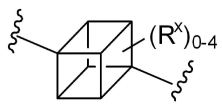
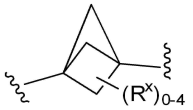
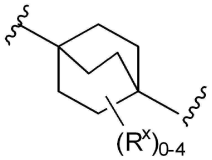
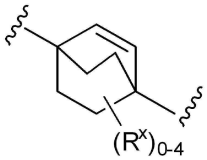
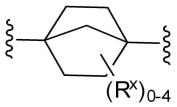
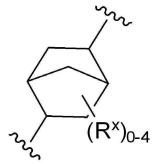
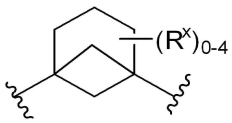
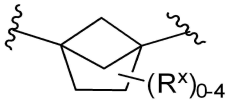
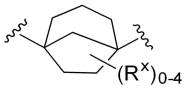
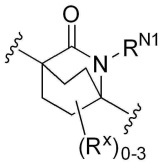
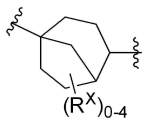
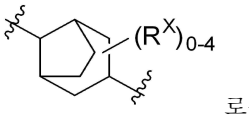
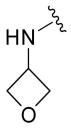
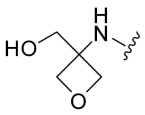
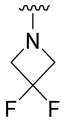
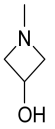
[0010] 

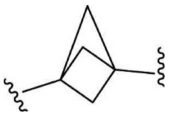
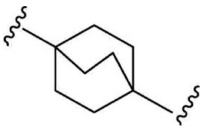
[0011] 화학식 (I)

[0012] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 특징으로 하고, 여기서 D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 가교된 이환 사이클로알케닐, 또는 쿠바닐이고, 여기서 각각의 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 가교된 이환 사이클로알케닐, 또는 쿠바닐은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 가교된 이환 헤테로사이클릴이 치환 가능한 질소 모이어티를 포함하는 경우, 치환 가능한 질소 모이어티는 R^{N1}에 의해 임의로 치환될 수 있고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^L로 임의로 치환되고; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 실릴옥시-C_2-C_6 알킬, G^1-O-C_2-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^L은 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 2 개의 같은 자리 R^L 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필 모이어티를 형성하고; R^{N1}은 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 할로-C_2-C_6 알킬, 아미노-C_2-C_6 알킬, 시아노-C_2-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, 페녹시-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고 (여기서 페녹시는 1-3 할로겐으로 임의로 치환됨), $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$이고; A 및 W는 각각 독립적으로 아릴 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고; 각각의 R^X는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알콕시, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $=CHC(O)OR^D$, =CHC(O)OH, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 2 개의 같은 자리 R^X 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 옥시란 모이어티를 형성하고; 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, O-C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6

알콕시, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, 및 G^1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 각각의 G^1 및 G^2는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환되고; 각각의 R^Z는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이고; R^B 및 R^C 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; 각각의 R^{CC}는 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, (CO)-C_1-C_6알킬-OH, (CO)-C_1-C_6알킬-C_1-C_6알콕시 및 4-6 원 헤테로사이클릴으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 헤테로사이클릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환될 수 있고: 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1-5 개의 R^G로 임의로 치환되고; 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^H로 임의로 치환되고; 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; m은 R^F가 수소 또는 C_1-C_6 알킬일 때 1이고, R^F가 C_1-C_6 알킬일 때 3이고, 또는 R^F가 할로일 때 5이고; t는 0 또는 1이고; s는 0 또는 1이다.

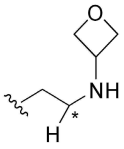
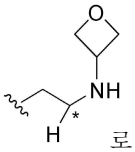
[0013] 일부 구체예에서, D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 가교된 5-8 원 이환 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔, 비사이클로[2.1.1]헥산, 비사이클로[3.1.1]헵탄, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[3.2.1]옥탄, 또는 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄으로부터 선택되고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.1.1]헥산, 또는 비사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는:  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는:

[0014]   ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는 1 또는 2 개의 R^X로 치환된다. 일부 구체예에서, R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알콕시, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, =CHC(O)OH, $=CHC(O)OR^D$, NR^BR^C, NR^BR^{CC}, 또는 G^2이고; 또는 2 개의 같은 자리 R^X 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 옥시란 모이어티를 형성한다. 일부 구체예에서, R^X는 독립적으로 CH_3, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-O-CH_2-O-CH_3$, CH_2CH_2OH, 옥소, 플루오로, 브로모, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(H)CH_2CF_3$, $N(H)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)CH_2CO_2H$, $N(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, $=CHC(O)OH$, $=CHC(O)OCH_2CH_3$, $-SCH_3$,  ,  ,  , 및  이다. 일부 구체예에서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, G^2는 옥사디아졸릴 또는 테트라졸릴이다.

[0015] 일부 구체예에서, D는 0 개의 R^X로 치환된다. 일부 구체예에서, D는  또는  이다.

[0016] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고 L^1 및 L^2 중 다른 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된다.

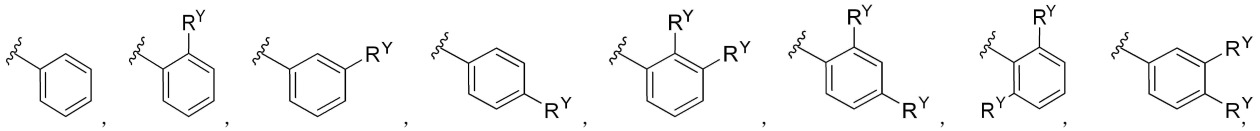
[0017] 일부 구체예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, OH, 옥소, $-C(O)R^D$, 시아노, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, -C(O)OH, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 하이드록시-C_1-C_6 알콕시이다. 각각의 R^L은 독립적으로 CH_3, 옥소, 또는 $C(O)CH_3$이다.

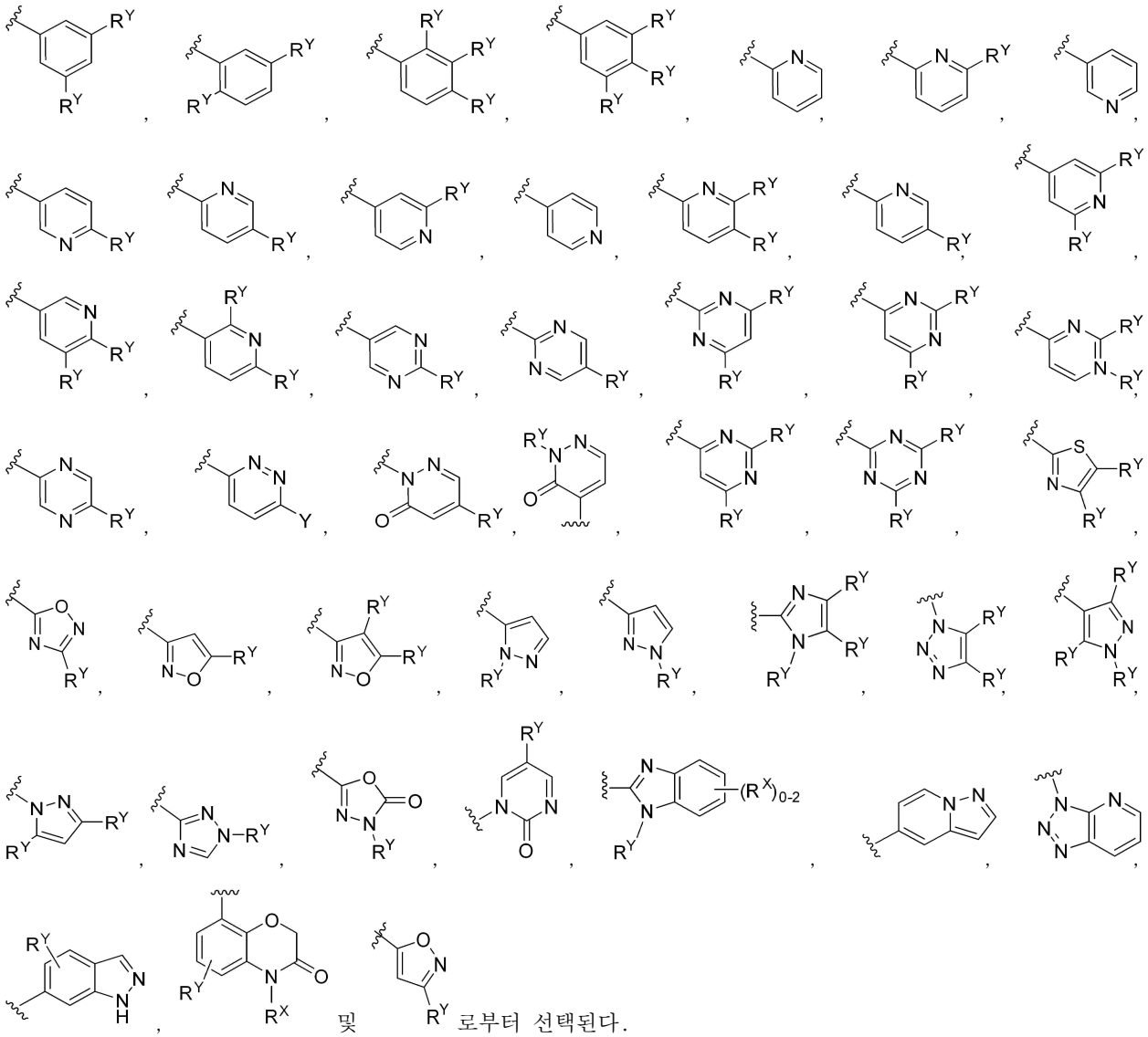
[0018] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 각각은 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2C(O)$-*, O-CH_2CH_2*, $CH_2N(CH_2CO_2H)$-*, $CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*, $CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*, $CH(CN)CH_2O$-*, $CH_2CH(NH(CH_3))$-*,$CH(OCH_2CH_2OH)$-*, $CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*, $CH_2CH(NH_2)CH_2$*,$CH(CH_2CH_2OH)O$-* 또는  로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-*, CH_2CH_2O-* 또는 CH=CH-*로부터 독립적으로 선택되고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2C(O)$-*, $CH_2N(CH_2CO_2H)$-*, $CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*, $CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*, $CH(CN)CH_2O$-*, $CH_2CH(NH(CH_3))$-*,$CH(OCH_2CH_2OH)$-*, $CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*, $CH_2CH(NH_2)CH_2$*,$CH(CH_2CH_2OH)O$-*, $CH_2C(CH_3)_2O$*- 또는  로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0019] 일부 구체예에서, t는 1이고 s는 1이다. 일부 구체예에서, s는 1이고 t는 0이다. 일부 구체예에서, s는 1이고 t는 0이다.

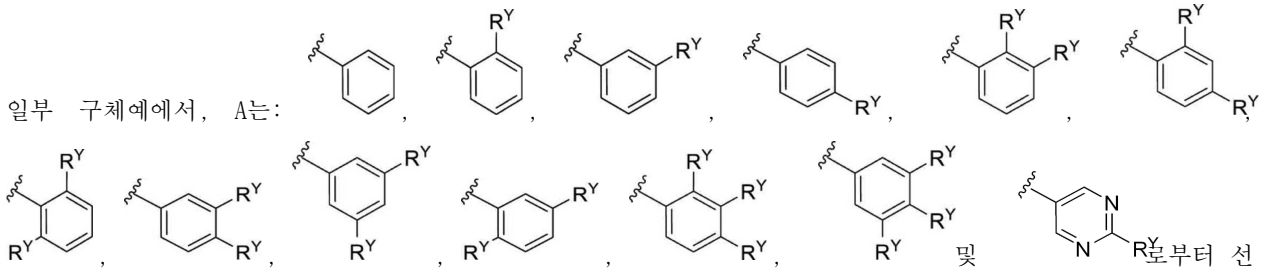
[0020] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 실릴옥시-C_2-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬이다. 여기서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, *-$CH_2CO_2H$, 또는 *-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, *-$CH_2CO_2H$, 또는 *-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0021] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 트리아지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸로닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리미딘-2(1H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 1H-인다졸릴 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로:

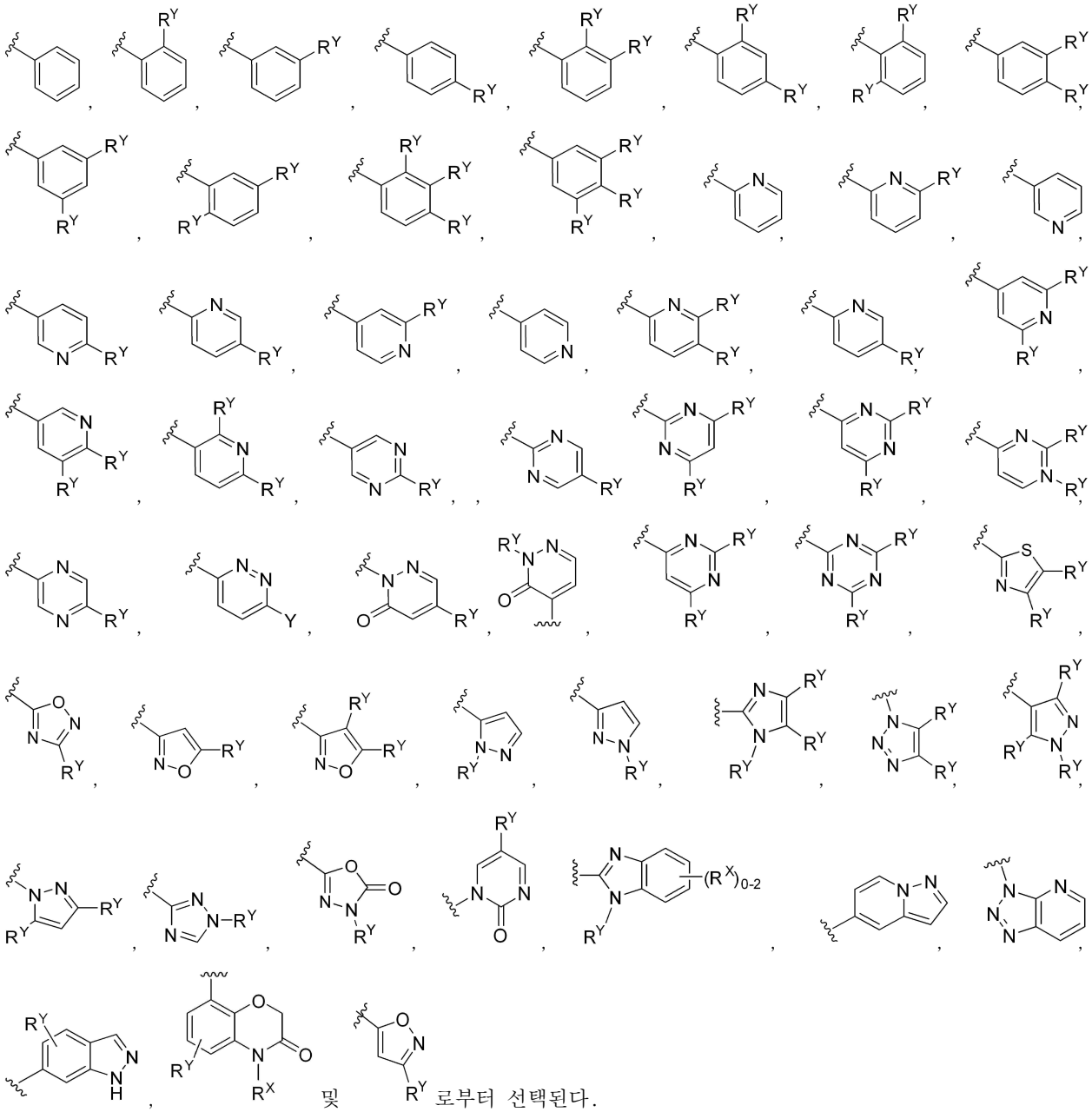
[0022] 

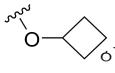


[0023] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, O-C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸로닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다.

[0024] 일부 구체예에서, A는:  로부터 선택된다.

[0025] 일부 구체예에서, W는:

[0026]  로부터 선택된다.

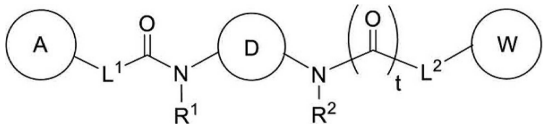
[0027] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, 브로모, 클로로, 플루오로, 아이오도, 시아노, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OH, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2CF_3, OCH_2CH_2OH, CH_2OCH_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $NH(C(O)CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CO)CH_2OCH_3$, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$, G^1, 또는  이다.

[0028] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 피롤리딘-2-오닐, 또는 모르폴린-3-오닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, OR^A, 또는 할로이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로

CH_3 OR^A, 또는 플루오로이다.

[0029] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로이다.

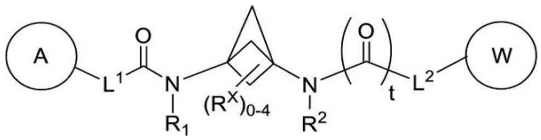
[0030] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물:

[0031] 

[0032] 화학식 (I-b)

[0033] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 특징으로 하고, 여기서 D는 (1,2,3,4,6,7)-큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.1.1]헥산, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[3.1.1]헵탄, 비사이클로[3.2.1]옥탄, 또는 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄은 질소에서 수소 또는 CH_3에 의해 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*이고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타내고; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, CH_3, CH_2CH_2OH, 또는 $CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고; A 및 W는 각각 독립적으로 이속사졸릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고; 각각의 R^X는 CH_3, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, 옥소, 플루오로, 브로모, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, $C(O)OH$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, 또는 G^2로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^Y는 독립적으로 브로모, 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OH, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이고; 또는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-2 개의 R^X로 임의로 치환되고; G^1 및 G^2는 사이클로프로필, 이속사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 옥사디아졸릴, 또는 테트라졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-2 개의 R^Z로 임의로 치환되고; 각각의 R^D는 1-5 개의 R^G로 임의로 치환된 CH_2O이고; 각각의 R^G는 독립적으로 1-5 개의 R^H로 임의로 치환된 피리딜이고; 각각의 R^H는 독립적으로 CF_3이고; 각각의 R^Z는 독립적으로 CH_3이고; t는 0 또는 1이다.

[0034] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물:

[0035] 

[0036] 화학식 (I-c)

[0037] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성

질체인 화합물.

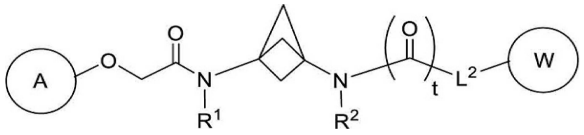
[0038] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물:

[0039]

[0040] 화학식 (I-d)

[0041] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

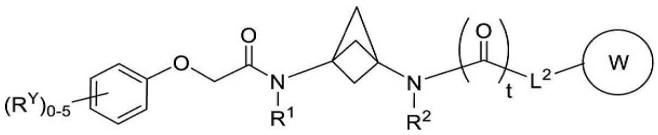
[0042] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-e)의 화합물:

[0043] 

[0044] 화학식 (I-e)

[0045] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

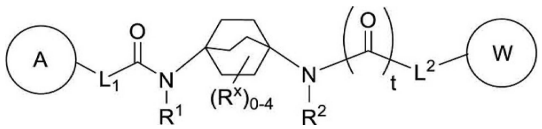
[0046] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f)의 화합물:

[0047] 

[0048] 화학식 (I-f)

[0049] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

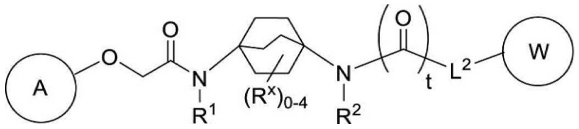
[0050] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g)의 화합물:

[0051] 

[0052] 화학식 (I-g)

[0053] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

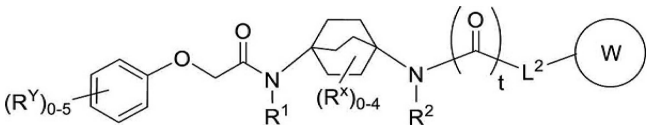
[0054] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-h)의 화합물:

[0055] 

[0056] 화학식 (I-h)

[0057] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

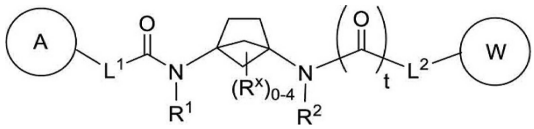
[0058] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i)의 화합물:

[0059] 

[0060] 화학식 (I-i)

[0061] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

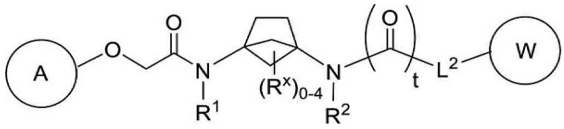
[0062] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물:

[0063] 

[0064] 화학식 (I-j)

[0065] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

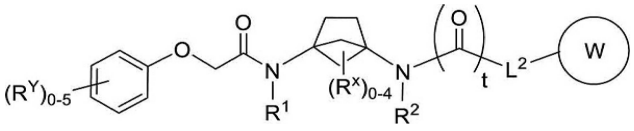
[0066] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-k)의 화합물:

[0067] 

[0068] 화학식 (I-k)

[0069] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

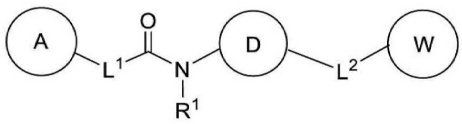
[0070] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-l)의 화합물:

[0071] 

[0072] 화학식 (I-l)

[0073] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물.

[0074] 화학식 (II)의 화합물이 또한 본원에 개시된다:

[0075] 

[0076] 화학식 (II)

[0077] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물, 여기서:

[0078] D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 여기서 각각의 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 가교된 이

환 헤테로사이클릴이 치환 가능한 질소 모이어티를 포함하는 경우, 치환 가능한 질소 모이어티는 R^{N1}에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0079] L^1은 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환되고;

[0080] L^2은 -(C_0-C_2 알킬렌)-O-(C_0-C_2 알킬렌)-이고;

[0081] R^1은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 및 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이고;

[0082] R^{N1}은 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 할로-C_2-C_6 알킬, 아미노-C_2-C_6 알킬, 시아노-C_2-C_6 알킬, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, 및 -S(O)$_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0083] A 및 W는 각각 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고;

[0084] 각각의 R^X는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D, -S(O)$_2R^D$, -OS(O)R^D, -OS(O)$_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0085] 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)$_m$, -S(O)R^D, -S(O)$_2R^D$, 및 G^1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

[0086] 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0087] 각각의 G^1 및 G^2는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환되고;

[0088] 각각의 R^Z는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, 및 -S(O)$_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0089] 각각의 $R^{A는}$ 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이고;

[0090] R^B 및 R^C 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 또는

[0091] R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0092] 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1-5 개의 R^G로 임의로 치환되고;

[0093] 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

[0094] 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고;

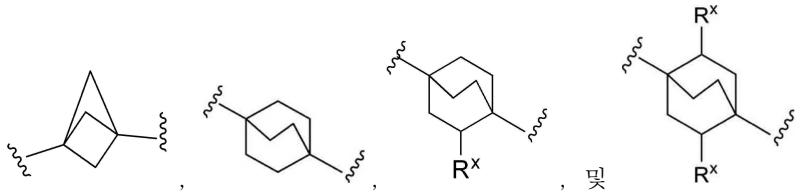
[0095] 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^H로 임의로 치환되고;

[0096] 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

[0097] m은 R^F가 수소 또는 C_1-C_6 알킬일 때 1이고, R^F가 C_1-C_6 알킬일 때 3이고, 또는 R^F가 할로일 때 5이고;

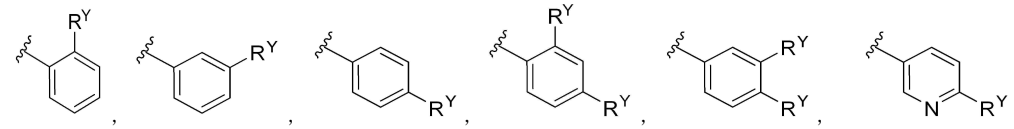
[0098] t는 0 또는 1이다.

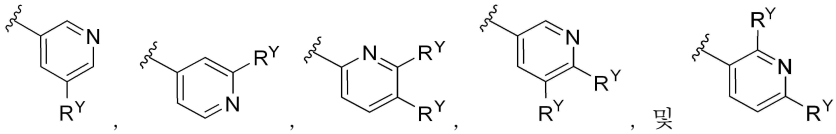
[0099] 일부 구체예에서 D는

[0100] 
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 옥소, $-OR^A$ (*예를 들어*, OH or OCH_3), -C(O)OH, $-C(O)OR^D$ (*예를 들어*, $-C(O)OCH_3$), 할로, 및 하이드록시-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

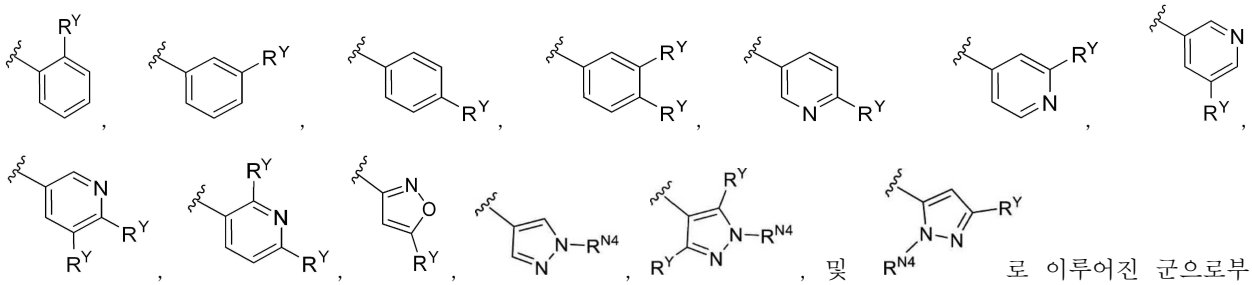
[0101] 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-* 또는 CH_2OCH_2-*이고; 여기서 "-*"는 A에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^2는 O-*, OCH_2-*, CH_2O-*, OCH_2CH_2-*, CH_2OCH_2-*, 및 CH_2CH_2O-*로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1은 수소 또는 CH_3이다.

[0102] 일부 구체예에서, A는:

[0103] 

[0104] 
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] 일부 구체예에서, W는:

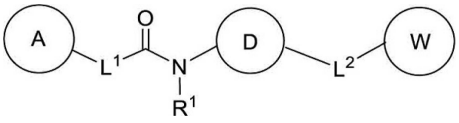
[0106] 
로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0107] 여기서 R^{N4}는 수소 또는 CH_3이다.

[0108] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, CF_3, CHF_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, OCH_3,

OCF_3, $OCH(CH_3)_2$, 또는 CN이다.

[0109] 일부 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물:

[0110] 

[0111] 화학식 (II-a)

[0112] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물, 여기서:

[0113] D는 비사이클로[1.1.1]펜타닐 또는 비사이클로[2.2.2]옥타닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고;

[0114] L^1은 CH_2O-* 또는 CH_2OCH_2-*이고, 여기서 "-*"는 A에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0115] L^2는 O-*, OCH_2-*, CH_2O-*, OCH_2CH_2-*, CH_2OCH_2-*, 및 CH_2CH_2O-*로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0116] A는 페닐 또는 피리딜이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고;

[0117] W는 페닐, 피리딜, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 이용 가능한 탄소에서 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고; 여기서 피라졸릴은 이용 가능한 질소에서 수소 또는 CH_3로 임의로 치환될 수 있고;

[0118] 각각의 R^X는 독립적으로 플루오로, 옥소, OH, OCH_3, C(O)OH, 또는 $C(O)OCH_3$이고;

[0119] 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, 또는 CN이고; 또는

[0120] 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 푸라닐, 피롤릴, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-2 개의 R^X로 임의로 치환되고;

[0121] R^1은 수소이다.

[0122] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 표 1에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로부터 선택된다.

[0123] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 개시된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물로서 제형화된다.

[0124] 다른 양태에서, 본 발명은 대상의 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스 감염, 피부 질환, 섬유성 질환, 헤모글로빈 질환, 신장 질환, 난청 상태, 안구 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 미토콘드리아 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B 또는 ISR 경로 (예를 들어, eIF2 경로)의 성분과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 여기서 상기 방법은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체, 또는 이의 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0125] 일부 구체예에서, 상기 방법은 신경퇴행성 질환 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 백색질형성장애, 백색질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초 질환, 지적 장애 증후군, 인지 장애, 신경아교세포 기능이상, 또는 뇌 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상 또는 독소 유발성 뇌 손상)을 포함한다. 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 백색질 소실 질환, CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 크로이츠펠트-야곱병, 전두측두엽 치매, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병, 헌팅턴병, 치매 (예를 들어, HIV-관련 치매 또는 루이체 치매), 쿠루, 다발성 경화증, 파킨슨병, 또는 프리온 질환을 포함한다.

[0126] 일부 구체예에서, 상기 방법은 암 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 암은 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 또는 분비 세포의 암을 포함한다.

[0127] 일부 구체예에서, 상기 방법은 염증성 질환 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애, 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 또는 청소년 특발성 관절염), 전신 홍반 루푸스 (SLE), 중증 근무력증, 당뇨병 (예를 들어, 연소 발병 당뇨병 또는 제1형 당뇨병), 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체신염, 자가-면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 물집유사천포창, 사르코이드증, 비늘증, 그레이브 안병증, 염증성 장 질환, 에디슨병, 백반증, 천식 (예를 들어, 알르레기성 천식), 여드름, 복강 질환, 만성 전립선염, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식 거부, 간질성 방광염, 죽상경화증, 또는 아토피성 피부염을 포함한다.

[0128] 일부 구체예에서, 상기 방법은 근골격계 질환 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 근골격계 질환은 근이영양증 (예를 들어, 뒤센 근이영양증, 베커 근이영양증, 원위 근이영양증, 선천성 근이영양증, 에머리-드레이푸스 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 또는 근긴장성 근이영양증), 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 원발성 측삭 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 연수 마비, 거짓연수 마비, 척수 근위축증, 진행성 척수연수 근위축증, 척수 경직, 척수 근육 위축증, 중증 근무력증, 신경통, 섬유근육통, 마카도-조셉병, 근육경련 섬유속성연축증후군, 프리드리히 실조, 근육 소모장애 (예를 들어, 근육 위축증, 근육감소증, 종말증), 봉입체 근병증, 운동 뉴런 질환, 또는 마비를 포함한다.

[0129] 일부 구체예에서, 상기 방법은 대사성 질환 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 대사성 질환은 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 간 섬유증, 비만, 심장 질환, 죽상경화증, 관절염, 시스틴증, 당뇨병 (예를 들어, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병), 페닐케톤뇨증, 증식성 망막병증, 또는 컨스-세이어 질환을 포함한다.

[0130] 일부 구체예에서, 상기 방법은 미토콘드리아 질환 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 기능이상, 하나 이상의 미토콘드리아 단백질 돌연변이, 또는 하나 이상의 미토콘드리아 DNA 돌연변이와 관련되거나, 이의 결과이거나, 이에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 근병증이다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 질환은 바르트 증후군, 만성 진행성 외안근마비 (cPEO), 컨스-세이어 증후군 (KSS), 리 증후군 (예를 들어, MILS, 또는 모계 유전된 리 증후군), 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 (MDDS, 예를 들어, 알퍼스 증후군), 미토콘드리아 뇌근병증 (예를 들어, 미토콘드리아 뇌근병증, 젖산산증, 및 뇌졸중-유사 에피소드 (MELAS)), 미토콘드리아 신경위장계 뇌근병증 (MNGIE), 불균일 적색 근섬유를 갖는 근간대경련 간질 (MERRF), 신경병증, 실조, 망막색소변성증 (NARP), 레버 유전성 시신경병증 (LHON), 및 피어슨 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0131] 다른 양태에서, 본 발명은 eIF2B 활성 또는 수준의 조절 (예를 들어, 감소), eIF2α 활성 또는 수준의 조절 (예를 들어, 감소), eIF2α 인산화의 조절 (예를 들어, 증가), 인산화된 eIF2α 경로 활성의 조절 (예를 들어, 증가), 또는 ISR 활성의 조절 (예를 들어, 증가)과 관련된 대상의 질환 또는 장애 치료 방법을 특징으로 하고, 여기서 상기 방법은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체, 또는 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 질환은 eIF2 경로 (예를 들어, eIF2α 시그널링 경로 또는 ISR 경로)의 구성원과 관련된 유전자 또는 단백질 서열에 대한 돌연변이에 의해 야기될 수 있다.

[0132] 다른 양태에서, 본 발명은 대상의 암 치료 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 대상 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 면역치료제와 병용으로 투여하는 것을 포함한다.

[0133] **발명의 상세한 설명**

[0134] 본 발명은 예를 들어 eIF2B의 조절 (예를 들어, 활성화) 및 ISR 시그널링 경로의 감쇠에서 사용하기 위한, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 포함하는 화합물, 조성물, 및 방법을 특징으로 한다.

[0135] **정의**

[0136] *화학적 정의*

[0137] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의는 아래에 보다 상세하게 설명된다. 화학 원소는 주기율표, CAS 버전, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., 내부 표지에 따라 식별되고, 특정 작용기는 일반적으로 이에 기

재된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 특정 작용 모이어티 및 반응성이 Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987에 기재된다.

[0138] 본원에 사용된 약어는 화학 및 생물 분야에서 통상적인 의미를 갖는다. 본원에 제시된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 공지된 표준 화학 원자가 규칙에 따라 구축된다.

[0139] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 농후한 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 카이랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 카이랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 바람직한 이성질체가 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)를 참조하라. 본 발명은 추가로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서, 대안으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 본원에 기재된 화합물를 포함한다.

[0140] 본원에 사용된 순수한 거울상이성질성 화합물에는 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 없다 (즉, 거울상이성질성 과잉). 다시 말해서, 화합물의 "S" 형태에는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없고, 따라서 "R" 형태의 거울상이성질성 과잉이다. 용어 "거울상이성질성으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 화합물이 75중량% 초과, 80중량% 초과, 85중량% 초과, 90중량% 초과, 91중량% 초과, 92중량% 초과, 93중량% 초과, 94중량% 초과, 95중량% 초과, 96중량% 초과, 97중량% 초과, 98중량% 초과, 99중량% 초과, 99.5중량% 초과, 또는 99.9중량% 초과의 거울상이성질체를 포함함을 나타낸다. 특정 구체예에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0141] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상이성질성으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질성으로 순수한 R-화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질성으로 순수한 R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 그러한 조성물 중의 거울상이성질성으로 순수한 R-화합물은 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 최소 약 95중량% R-화합물 및 최대 약 5중량% S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질성으로 순수한 S-화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질성으로 순수한 S-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 그러한 조성물 중의 거울상이성질성으로 순수한 S-화합물은 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 최소 약 95중량% S-화합물 및 최대 약 5중량% R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 없거나 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0142] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 동위원소 치환을 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^{1}H, ^{2}H (D 또는 중수소), 및 ^{3}H (T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C, ^{13}C, 및 ^{14}C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; 기타 등등이다.

[0143] 관사 "a" 및 "an"는 본원에서 하나 또는 하나 초과(즉 적어도 하나)의 관사의 문법적 대상을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 예로서 "유사체"는 하나의 유사체 또는 하나 초과의 유사체를 의미한다.

[0144] 값의 범위가 나열되는 경우, 이는 범위 내에 각각의 값 및 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어 "C_1-C_6 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, 및 C_5-C_6 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0145] 하기 용어는 아래에 제시된 의미를 갖도록 의도되며 본 발명의 설명 및 의도된 범위 이해에 유용하다.

[0146] "알킬"은 1 내지 20 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C_1-C_{20} 알

킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 12 탄소 원자를 갖는다 ("C_1-C_{12} 알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는다 ("C_1-C_8알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는다 ("C_1-C_6 알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 5 탄소 원자를 갖는다 ("C_1-C_5 알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 4 탄소 원자를 갖는다 ("C_1-C_4알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 3 탄소 원자를 갖는다 ("C_1-C_3 알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 2 탄소 원자를 갖는다 ("C_1-C_2 알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 탄소 원자를 갖는다 ("C_1 알킬"). 일부 구체예에서, 알킬 기는 2 내지 6 탄소 원자를 갖는다 ("C_2-C_6알킬"). C_1-C_6알킬 기의 예는 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), n-프로필 (C_3), 이소프로필 (C_3), n-부틸 (C_4), tert-부틸 (C_4), sec-부틸 (C_4), 이소-부틸 (C_4), n-펜틸 (C_5), 3-펜타닐 (C_5), 아밀 (C_5), 네오펜틸 (C_5), 3-메틸-2-부탄일 (C_5), 삼차 아밀 (C_5), 및 n-헥실 (C_6)을 포함한다. 알킬 기의 추가적인 예는 n-헵틸 (C_7), n-옥틸 (C_8) 등을 포함한다. 알킬 기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 하나 이상의 치환기; 예를 들어, 예를 들어 1 내지 5 치환기, 1 내지 3 치환기, 또는 1 치환기로 치환될 수 있다 ("치환된 알킬"). 특정 구체예에서, 알킬 기는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다 (예를 들어, $-CH_3$). 특정 구체예에서, 알킬 기는 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 통상적인 알킬 약어는 Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2CH_3$), iPr ($-CH(CH_3)_2$), nPr ($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 또는 i-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$)를 포함한다.

[0147] 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않으면, 알킬로부터 유도된 이가 라디칼을 의미하며, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$로서 예시되지만 이에 제한되지 않는다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 1 내지 24 탄소 원자를 가질 것이며, 10 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 본 발명에서 바람직하다. 용어 "알케닐렌," 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않으면, 알켄으로부터 유도된 이가 라디칼을 의미한다. 알킬렌 기는 예를 들어, C_1-C_6-원 알킬렌으로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 원자를 지칭한다.

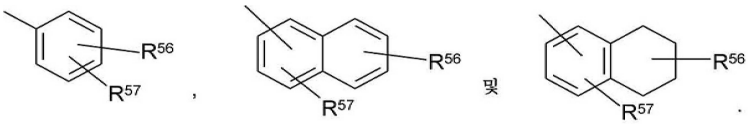
[0148] "알케닐"은 2 내지 20 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 삼중 결합을 갖지 않는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C_2-C_{20} 알케닐"). 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 10 탄소 원자를 갖는다 ("C_2-C_{10} 알케닐"). 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 8 탄소 원자를 갖는다 ("C_2-C_8 알케닐"). 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 6 탄소 원자를 갖는다 ("C_2-C_6 알케닐"). 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 5 탄소 원자를 갖는다 ("C_2-C_5 알케닐"). 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 4 탄소 원자를 갖는다 ("C_2-C_4 알케닐"). 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 3 탄소 원자를 갖는다 ("C_2-C_3 알케닐"). 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 탄소 원자를 갖는다 ("C_2 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 (2-부테닐에서와 같이) 내부 또는 (1-부테닐에서와 같이) 말단일 수 있다. C_2-C_4 알케닐 기의 예는 에테닐 (C_2), 1-프로페닐 (C_3), 2-프로페닐 (C_3), 1-부테닐 (C_4), 2-부테닐 (C_4), 부타디에닐 (C_4), 등을 포함한다. C_2-C_6 알케닐 기의 예는 앞서 언급된 C_{2-4} 알케닐 기뿐만 아니라 펜테닐 (C_5), 펜타디에닐 (C_5), 헥세닐 (C_6), 등을 포함한다. 알케닐의 추가적인 예는 헵테닐 (C_7), 옥테닐 (C_8), 옥타트리에닐 (C_8), 등을 포함한다. 알케닐 기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 하나 이상의 치환기 *예를 들어,* 예를 들어 1 내지 5 치환기, 1 내지 3 치환기, 또는 1 치환기로 치환될 수 있다 ("치환된 알케닐"). 특정 구체예에서, 알케닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알케닐이다. 특정 구체예에서, 알케닐 기는 치환된 C_{2-6} 알케닐이다.

[0149] "아릴"은 방향족 고리 시스템에 제공되는 6-14 고리 탄소 원자 및 0 개의 헤테로원자를 갖는 단환 또는 다환 (*예를 들어,* 이환 또는 삼환) 4n+2 방향족 고리 시스템 (*예를 들어,* 환형 배열에서 공유되는 6, 10, 또는 14 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("C_6-C_{14} 아릴"). 일부 구체예에서, 아릴 기는 여섯 개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_6 아릴"; *예를 들어,* 페닐). 일부 구체예에서, 아릴 기는 열 개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_{10} 아릴"; *예를 들어,* 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 구체예에서, 아릴 기는 열네 개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_{14} 아릴"; *예를 들어,* 안트라실). 아릴 기는, 예를 들어, C_6-C_{10}-원 아릴로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인데닐, 및 테트라하이드로나프틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아릴 기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수

있고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다 ("치환된 아릴"). 특정 구체예에서, 아릴 기는 비치환된 C_6-C_{14} 아릴이다. 특정 구체예에서, 아릴 기는 치환된 C_6-C_{14} 아릴이다.

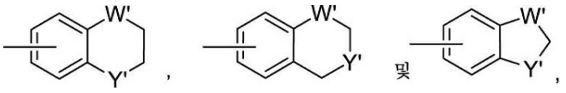
[0150] 특정 구체예에서, 아릴 기는 할로, C_1-C_8 알킬, 할로-C_1-C_8 알킬, 할록시-C_1-C_8 알킬, 시아노, 하이드록시, 알콕시 C_1-C_8 알킬, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다.

[0151] 대표적인 치환된 아릴의 예는 다음을 포함한다

[0152] 

[0153] 여기서 R^{56} 및 R^{57} 중 하나는 수소일 수 있고 R^{56} 및 R^{57} 중 적어도 하나는 각각 C_1-C_8 알킬, 할로-C_1-C_8 알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, 알카노일, 알콕시-C_1-C_8 알킬, 헤테로아릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, C(O)O알킬, C(O)O아릴, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-알킬, S(O)-알킬, $S(O)_2$-알킬, S-아릴, S(O)-아릴, $S(O_2)$-아릴로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^{56} 및 R^{57}은 연결되어 군 N, O, 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함하는 5 내지 8 원자의 환형 고리 (포화 또는 불포화)를 형성할 수 있다.

[0154] 접합 헤테로사이클릴 기를 갖는 다른 대표적인 아릴 기는 다음을 포함한다:

[0155] 

[0156] 여기서 각각의 W'는 $C(R^{66})_2$, NR^{66}, O, 및 S로부터 선택되고; 각각의 Y'은 카르보닐, NR^{66}, O 및 S로부터 선택되고; R^{66}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0157] "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 각각 아릴 및 헤테로아릴로부터 유도된 이가 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴 기의 비제한적 예는 피리디닐, 피리미디닐, 티오페닐, 티에닐, 푸라닐, 인돌릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 티아나프타닐, 피롤로피리디닐, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 피리도피라지닐, 퀴나졸리노닐, 벤조이속사졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조티오페닐, 페닐, 나프틸, 비페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조티아졸릴, 푸리닐, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤족사졸릴, 또는 퀴놀릴을 포함한다. 상기 예는 치환되거나 비치환될 수 있고 상기 각각의 헤테로아릴 예의 이가 라디칼은 헤테로아릴렌의 비제한적 예이다.

[0158] "할로" 또는 "할로겐"은 독립적으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않으면, 플루오린 (F), 염소 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 원자를 의미한다. 용어 "할라이드" 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 또는 아이오다이드 원자를 지칭한다. 특정 구체예에서, 할로 기는 플루오린 또는 염소이다.

[0159] 또한, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함함을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로-C_1-C_6 알킬"은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필, 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0160] 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합으로, 달리 언급되지 않으면, 적어도 하나의 탄소 원자 및 O, N, P, Si, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 비-환형 안정 선형 또는 분지형 사슬, 또는 이들의 조합을 의미하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S, 및 Si는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치 또

는 알킬 기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 배치될 수 있다. 예시적인 헤테로알킬 기는: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)_2$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_2$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, 및 $-O-CH_2-CH_3$를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$와 같이 최대 둘 또는 셋의 헤테로원자가 연속적일 수 있다. $-CH_2O$, $-NR^BR^C$ 등과 같이 "헤테로알킬"이 언급되고, 특정 헤테로알킬 기의 언급이 이어지는 경우, 용어 헤테로알킬 및 $-CH_2O$ 또는 $-NR^BR^C$는 중복되거나 상호 배타적이지 않은 것으로 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬 기는 명료성을 추가하기 위해 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 $-CH_2O$, $-NR^BR^C$ 등과 같은 특정 헤테로알킬 기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0161] 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않으면, 헤테로알킬로부터 유도된 이가 라디칼을 의미하며, $-CH_2O-$ 및 $-CH_2CH_2O-$로서 예시되지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로알킬렌 기는 예를 들어, 2-7-원 헤테로알킬렌으로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 원자를 지칭한다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 하나 또는 둘 모두를 점유할 수 있다 (예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노, 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 배향은 연결기의 화학식이 기재되는 방향에 의해 암시되지는 않는다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)_2R'-$는 $-C(O)_2R'-$ 및 $-R'C(O)_2-$를 모두 나타낼 수 있다.

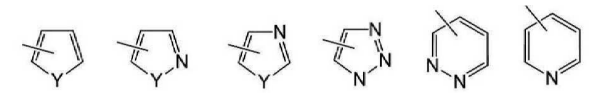
[0162] "헤테로아릴"은 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 단환 또는 이환 4n+2 방향족 고리 시스템 (*예를 들어,* 환형 배열에 공유된 6 또는 10 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다 ("5-10 원 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바와 같이 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환 고리 시스템은 하나 또는 두 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴 기와 접합된 고리 시스템을 포함하고 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 그러한 경우에, 고리 구성원의 수는 접합 (아릴/헤테로아릴) 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 나타낸다. 하나의 고리가 헤테로원자 (*예를 들어,* 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴, 등)를 포함하지 않는 이환 헤테로아릴 기는 부착 지점이 고리, *즉,* 헤테로원자를 보유하는 고리 (*예를 들어,* 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 포함하지 않는 고리 (*예를 들어,* 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 6-10-원 헤테로아릴로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다.

[0163] 일부 구체예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-10 원 헤테로아릴"). 일부 구체예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 갖는 5-8 원 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-8 원 헤테로아릴"). 일부 구체예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-6 원 헤테로아릴"). 일부 구체예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구체예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구체예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴 기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 구체예에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14 원 헤테로아릴이다. 특정 구체예에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14 원 헤테로아릴이다.

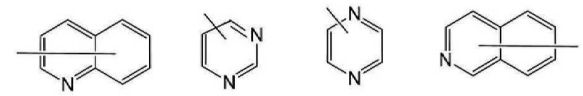
[0164] 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 피롤릴, 푸라닐 및 티오페닐을 포함한다. 둘의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함한다. 셋의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴을 포함한다. 넷의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 테트라졸릴을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 피리디닐을 포함한다. 둘의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로아릴

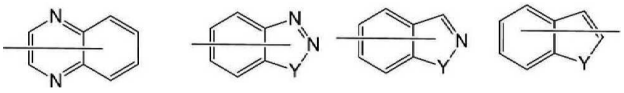
기는, 제한 없이, 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 포함한다. 셋 또는 넷의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 각각, 제한 없이, 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-이환 헤테로아릴 기는 제한 없이, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 이소벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 푸리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-이환 헤테로아릴 기는 제한 없이, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 포함한다.

[0165] 대표적인 헤테로아릴의 예는 하기 화학식을 포함한다:



[0166]





[0167] 여기서 각각의 Y는 카르보닐, N, NR^{65}, O, 및 S로부터 선택되고; R^{65}는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0168] "사이클로알킬"은 비-방향족 고리 시스템에서 3 내지 10 고리 탄소 원자 ("C_3-C_{10} 사이클로알킬") 및 0 헤테로원자를 갖는 비-방향족 환형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_3-C_8사이클로알킬"). 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 6 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_3-C_6 사이클로알킬"). 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 6 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_3-C_6 사이클로알킬"). 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 5 내지 10 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_5-C_{10} 사이클로알킬"). 사이클로알킬 기는, 예를 들어, C_4-C_7-원 사이클로알킬로서 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 예시적인 C_3-C_6 사이클로알킬 기는 제한 없이, 사이클로프로필 (C_3), 사이클로프로페닐 (C_3), 사이클로부틸 (C_4), 사이클로부테닐 (C_4), 사이클로펜틸 (C_5), 사이클로펜테닐 (C_5), 사이클로헥실 (C_6), 사이클로헥세닐 (C_6), 사이클로헥사디에닐 (C_6), 등을 포함한다. 예시적인 C_3-C_8 사이클로알킬 기는 제한 없이, 앞서 언급된 C_3-C_6 사이클로알킬 기뿐만 아니라 사이클로헵틸 (C_7), 사이클로헵테닐 (C_7), 사이클로헵타디에닐 (C_7), 사이클로헵타트리에닐 (C_7), 사이클로옥틸 (C_8), 사이클로옥테닐 (C_8), 쿠바닐 (C_8), 비사이클로[1.1.1]펜타닐 (C_5), 비사이클로[2.2.2]옥타닐 (C_8), 비사이클로[2.1.1]헥사닐 (C_6), 비사이클로[3.1.1]헵타닐 (C_7), 등을 포함한다. 예시적인 C_3-C_{10} 사이클로알킬 기는 제한 없이, 앞서 언급된 C_3-C_8 사이클로알킬 기뿐만 아니라 사이클로노닐 (C_9), 사이클로노네닐 (C_9), 사이클로데실 (C_{10}), 사이클로데세닐 (C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐 (C_9), 데카하이드로나프탈레닐 (C_{10}), 스피로[4.5]데카닐 (C_{10}), 등을 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 구체예에서, 사이클로알킬 기는 단환 ("단환 사이클로알킬")이거나 접합, 가교 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 이환 시스템 ("이환 사이클로알킬")을 포함하고 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. "사이클로알킬"은 또한 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 고리가 하나 이상의 아릴 기와 접합된 고리 시스템을 포함하고 여기서 부착 지점은 사이클로알킬 고리 상에 있고, 그러한 경우에, 탄소의 수는 계속하여 사이클로알킬 고리 시스템의 탄소의 수를 나타낸다. 사이클로알킬 기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 사이클로알킬") 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다 ("치환된 사이클로알킬"). 특정 구체예에서, 사이클로알킬 기는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다. 특정 구체예에서, 사이클로알킬

기는 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다.

[0169] 일부 구체예에서, "사이클로알킬"은 3 내지 10 고리 탄소 원자를 갖는 단환 포화 사이클로알킬 기이다 ("C_3-C_{10} 사이클로알킬"). 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_3-C_8 사이클로알킬"). 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 6 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_3-C_6 사이클로알킬"). 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 5 내지 6 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_5-C_6 사이클로알킬"). 일부 구체예에서, 사이클로알킬 기는 5 내지 10 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C_5-C_{10} 사이클로알킬"). C_5-C_6 사이클로알킬 기의 예는 사이클로펜틸 (C_5) 및 사이클로헥실 (C_6)을 포함한다. C_3-C_6 사이클로알킬 기의 예는 앞서 언급된 C_5-C_6 사이클로알킬 기뿐만 아니라 사이클로프로필 (C_3) 및 사이클로부틸 (C_4)을 포함한다. C_3-C_8 사이클로알킬 기의 예는 앞서 언급된 C_3-C_6 사이클로알킬 기뿐만 아니라 사이클로헵틸 (C_7) 및 사이클로옥틸 (C_8)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 사이클로알킬 기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 사이클로알킬") 하나 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 사이클로알킬"). 특정 구체예에서, 사이클로알킬 기는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다. 특정 구체예에서, 사이클로알킬 기는 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다.

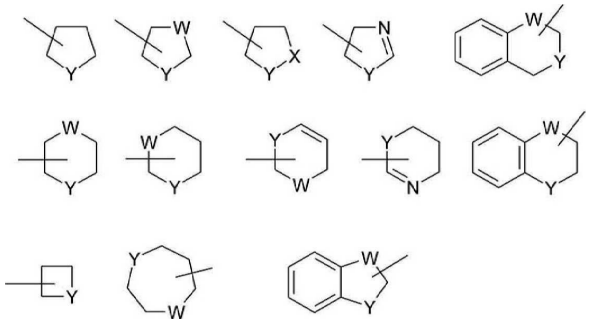
[0170] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로환"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 10-원 비-방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다 ("3-10 원 헤테로사이클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바와 같이 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 단환 ("단환 헤테로사이클릴")이거나 접합, 가교 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 이환 시스템 ("이환 헤테로사이클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 이환 고리 시스템은 하나 또는 두 고리 모두에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 사이클로알킬 기와 접합된 고리 시스템을 포함하고, 여기서 부착 지점은 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 상에 있고, 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 접합된 고리 시스템을 포함하고, 여기서 부착 지점은 헤테로사이클릴 고리 상에 있고, 그러한 경우에, 고리 구성원의 수는 계속하여 헤테로사이클릴 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 나타낸다. 헤테로사이클릴 기는 예를 들어, 3-7-원 헤테로사이클릴로 기재될 수 있고, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자, 즉 탄소, 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소를 지칭한다. 헤테로사이클릴의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로사이클릴") 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다 ("치환된 헤테로사이클릴"). 특정 구체예에서, 헤테로사이클릴 기는 비치환된 3-10 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구체예에서, 헤테로사이클릴 기는 치환된 3-10 원 헤테로사이클릴이다.

[0171] 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다 ("5-10 원 헤테로사이클릴"). 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 갖는 5-8 원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-8 원 헤테로사이클릴"). 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-6 원 헤테로사이클릴"). 일부 구체예에서, 5-6 원 헤테로사이클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구체예에서, 5-6 원 헤테로사이클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구체예에서, 5-6 원 헤테로사이클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 하나의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0172] 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 3-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 아지르디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 4-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 둘의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 디옥솔라닐, 옥사설푸라닐, 디설푸라닐, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 셋의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 피페리디닐, 테트라하이드로피라

닐, 디하이드로피리디닐, 및 티아닐을 포함한다. 둘의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함한다. 셋의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 트리아지나닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 7-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 8-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C_6 아릴 고리에 접합된 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기는 (5,6-이환 헤테로환형 고리로도 지칭됨) 제한 없이, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐, 등을 포함한다. 아릴 고리에 접합된 예시적인 6-원 헤테로사이클릴 기는 (6,6-이환 헤테로환형 고리로도 지칭됨) 제한 없이, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 등을 포함한다.

[0173] 헤테로사이클릴 기의 특정 예는 다음의 예시적인 예에 나타난다:

[0174] 

[0175] 여기서 각각의 W는 CR^{67}, $C(R^{67})_2$, NR^{67}, O, 및 S로부터 선택되고; 각각의 Y는 NR^{67}, O, 및 S로부터 선택되고; R^{67}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 및 5-10-원 헤테로아릴이다. 이들 헤테로사이클릴 고리는 아실, 아실아미노, 아실옥시, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카르보닐 (*예를 들어,* 아미도), 아미노카르보닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 시아노, 사이클로알킬, 할로겐, 하이드록시, 케토, 니트로, 티올, -S-알킬, -S-아릴, -S(O)-알킬, -S(O)-아릴, $-S(O)_2$-알킬, 및 $-S(O)_2$-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환될 수 있다. 치환기는 예를 들어 락탐 및 우레아 유도체를 제공하는 카르보닐 또는 티오카르보닐을 포함한다.

[0176] "질소-포함 헤테로사이클릴" 기는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 4- 내지 7- 원 비-방향족 환형 기, 예를 들어, 그러나 제한 없이, 모르폴린, 피페리딘 (*예를 들어* 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (*예를 들어* 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 아제티딘, 피롤리돈, 이미다졸린, 이미다졸리디논, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 의미한다. 특정 예는 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0177] "아미노"는 라디칼 $-NR^{70}R^{71}$을 지칭하고, 여기서 R^{70} 및 R^{71}은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 및 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, 아미노는 NH_2를 지칭한다.

[0178] "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.

[0179] "하이드록시"는 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0180] 본원에 정의된 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된 (*예를 들어,* "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 사이클로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기)이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하는지 여부에 관계 없이 기 (*예를 들어,* 탄소 또는 질소 원자)에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용 가능한 치환기, *예를 들어,* 치환시 안정한 화합물, *예를 들어,* 재배열, 고리화, 제거, 또는 다른 반응에 의해 자발적으로 변형을 겪지 않는 화합물을 야기하는 치환기로 대체됨을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치

가 치환될 경우, 치환기는 각 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기, 예컨대 안정한 화합물의 형성을 야기하는 본원에 기재된 임의의 치환기로 치환하는 것을 포함하도록 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 모든 그러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 야기하는 본원에 기재된 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다.

[0181] 둘 이상의 치환기는 임의로 연결되어 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 기를 형성할 수 있다. 그러한 소위 고리-형성 치환기는 필수적이지는 않지만 전형적으로 환형 염기 구조에 부착된 것으로 발견된다. 한 구체예에서, 고리-형성 치환기는 염기 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환형 염기 구조의 인접한 구성원에 부착된 둘의 고리-형성 치환기는 접합 고리 구조를 생성한다. 다른 구체예에서, 고리-형성 치환기는 염기 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환형 염기 구조의 단일 구성원에 부착된 둘의 고리-형성 치환기는 스피로환형 구조를 생성한다. 또 다른 구체예에서, 고리-형성 치환기는 염기 구조의 비-인접 구성원에 부착된다.

[0182] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전기적 중성을 유지하기 위해 양이온성 사차 아미노 기와 연합된 음으로 하전된 기이다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온 (*예를 들어,* F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, 설포네이트 이온 (*예를 들어,* 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 10-캄포르 설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1-설폰산-5-설포네이트, 에탄-1-설폰산-2-설포네이트, 등), 및 카르복실레이트 이온 (*예를 들어,* 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 등)을 포함한다.

[0183] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견된 특정 치환기에 따라 비교적 비독성인 산 또는 염기를 사용하여 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 포함하는 경우, 염기 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 그러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 수득될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 포함하는 경우, 산 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 그러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 수득될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것, 및 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 비독성인 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 아르지네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다 (예를 들어, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977) 참조). 본 발명의 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있게 하는 염기 또는 산 작용기를 모두 포함한다. 당업자에게 공지인 다른 약학적으로 허용 가능한 담체가 본 발명에 적합하다. 염은 상응하는 유리 염기 형태인 수성 또는 다른 양성자성 용매에 더 가용성인 경향이 있다. 다른 경우에, 제제는 제1 버퍼, 예를 들어, 4.5 내지 5.5의 pH 범위의 1 mM-50 mM 히스티딘, 0. 1%-2% 수크로스, 2%-7% 만니톨 중의 동결건조된 분말일 수 있고, 이는 사용 전에 제2 버퍼와 조합된다.

[0184] 따라서, 본 발명의 화합물은 예컨대 약학적으로 허용 가능한 산과 함께 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 그러한 염을 포함한다. 그러한 염의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트 (예를 들어, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물), 석시네이트, 벤조에이트, 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 이들 염은 당업자에게 공지인 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0185] 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리하여 재생된다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 다양한 염 형태와 상이하다.

[0186] 염 형태 이외에도, 본 발명은 전구약물 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리학적 조건하에 화학적 변화를 쉽게 겪어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효

소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0187] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 수화 형태를 포함한 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하고 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0188] 본원에서 사용된 용어 "염"은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 허용 가능한 염의 예시적인 예는 무기산 (염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염, 유기산 (아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 사차 암모늄 (메틸 아이오다이드, 에틸 아이오다이드, 등) 염이다.

[0189] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 또는 카이랄 중심) 또는 이중 결합을 보유하고; 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체, 아미노산에 대해 (R)-또는 (S)-로서 또는, (D)- 또는 (L)-로서 절대 입체화학의 관점에서 정의될 수 있는 입체이성질체 형태 및 개별 이성질체가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물은 합성 및/또는 단리하기에 지나치게 불안정한 것으로 당해 분야에 공지인 것을 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 카이랄 합성 단위체 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 사용하여 분할될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다.

[0190] 본원에서 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 수 및 종류의 원자, 따라서 동일한 분자량을 갖지만, 원자의 구조적 배열 또는 배치가 상이한 화합물을 지칭한다.

[0191] 본원에서 사용된 용어 "호변이성질체"는 평형으로 존재하고 한 이성질체 형태로부터 다른 것으로 용이하게 전환되는 둘 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다.

[0192] 본 발명의 특정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 그러한 모든 호변이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

[0193] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터, 예컨대 감소; 완화; 증상의 약화 또는 부상, 병리 또는 병태를 환자가 더 견딜 수 있게 만듦; 퇴행 또는 감소 속도 둔화; 퇴행의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만듦; 환자의 신체적 또는 정신적 안녕 개선을 포함하는 부상, 질환, 병리 또는 병태의 치료 또는 개선의 임의의 성공 징후를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 신경정신과 검사, 및/또는 정신과 평가의 결과를 포함하는 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다. 예를 들어, 본원의 특정 방법은 암 (예를 들어 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 분비 세포의 암), 신경퇴행성 질환 (예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽 치매), 백색질형성장애 (예를 들어, 백색질 소실 질환, CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증), 수술후 인지 기능장애, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 척수 손상, 지적 장애 증후군, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B 또는 ISR을 포함하는 신호 전달 또는 시그널링 경로의 성분 및 감소된 eIF2 경로 활성과 관련된 질환 또는 장애)을 치료한다. 예를 들어 본원의 특정 방법은 암의 발생, 성장, 전이, 또는 진행 감소 또는 축소 또는 예방 또는 암의 증상 감소에 의해 암을 치료하고; 정신 건강 개선, 정신 기능 증가, 정신 기능의 저하 둔화, 치매 감소, 치매 발병 지연, 인지 능력 개선, 인지 능력 상실 감소, 기억력 향상, 기억력 감퇴 감소, 신경변성의 증상 감소 또는 생존 연장에 의해 신경변성을 치료하고; 백색질 소실 질환의 증상 감소 또는 백색질 소실 감소 또는 수초의 손실 감소 또는 수초의 양 증가 또는 백색질의 양 증가에 의해 백색질 소실 질환을 치료하고; CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증의 증상 감소 또는 수초의 수준 증가 또는 수초의 손실 감소에 의해 CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증을 치료하고; 지적 장애 증후군의 증상 감소에 의해 지적 장애 증후군을 치료하고, 염증성 질환의 증상 치료에 의해 염증성 질환을 치료하고; 근골격계 질환의 증상 치료에 의해 근골격계 질환을 치료하고; 또는 대사성 질환의 증상 치료에 의해 대사성 질환을 치료한다. 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태의 증상 (예를 들어, 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B 또는 eIF2 경로, eIF2 인산화. 또는 ISR 경로를 포함하는 신호 전달 경로의 성분과 관련된 병태 또는 질환)은 공지되어 있거나 당업자에 의해 결정될 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 손상, 병리, 병태, 또는 질환의 예방 (예를 들어 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생 예방)을 포함한다.

[0194] "유효량"은 언급된 목적을 달성하기에 (예를 들어 그것이 투여되는 효과를 달성하거나, 질환을 치료하거나, 효

소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소시키기에) 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하기에 충분한 양이며, 이는 또한 "치료적 유효량"으로 지칭될 수 있다. 약물의"예방적 유효량"은 약물을 대상에게 투여 시, 예를 들어, 손상, 질환, 병리 또는 병태의 발병 (또는 재발) 예방 또는 지연, 또는 손상, 질환, 병리, 또는 병태, 또는 이의 증상의 발병 (또는 재발) 가능성 감소의 의도된 예방 효과를 가질 양이다. 완전한 예방 효과는 반드시 1회 용량의 투여에 의해 발생하는 것은 아니며, 일련의 용량의 투여 후에만 발생할 수 있다. 따라서, 예방적 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료 목적에 의존할 것이며, 공지 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다 (예를 들어, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 참조).

[0195] 증상 또는 증상들의 "감소" (및 이 문구의 문법적 등가물)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다.

[0196] 용어 물질 또는 물질 활성 또는 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 질환 또는 장애, 예를 들어, 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B 또는 eIF2 경로, eIF2 인산화. 또는 ISR 경로를 포함하는 신호 전달 경로의 성분과 관련된 질환 또는 장애)과 관련된 기능의 맥락에서 "관련된" 또는 "와 관련된"은 질환이 (전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 야기됨, 또는 질환의 증상이 (전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 야기됨을 의미한다. 예를 들어, 손상된 기능의 eIF2B와 관련된 질환 또는 병태의 증상은 (전체적으로 또는 부분적으로) eIF2B 활성 감소 (예를 들어 eIF2B 활성 또는 수준 감소, eIF2α 인산화 또는 인산화된 eIF2α의 활성 증가 또는 감소된 eIF2 활성 또는 인산화된 eIF2α 신호 전달 또는 ISR 시그널링 경로의 활성 증가)에 기인하는 증상일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 질환과 관련된 것으로 기재된 것은, 원인 인자인 경우, 질환의 치료를 위한 표적일 수 있다. 예를 들어, 감소된 eIF2 활성 또는 eIF2 경로 활성과 관련된 질환은 eIF2 또는 eIF2 경로의 수준 또는 활성 증가 또는 인산화된 eIF2α 활성 또는 ISR 경로의 감소에 효과적인 약제 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료될 수 있다. 예를 들어, 인산화된 eIF2α와 관련된 질환은 인산화된 eIF2α의 활성 또는 인산화된 eIF2α의 하류 성분 또는 효과인자의 수준 감소에 효과적인 약제 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료될 수 있다. 예를 들어, eIF2α와 관련된 질환은, eIF2의 활성 수준 또는 eIF2의 하류 성분 또는 효과인자 증가에 효과적인 약제 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료될 수 있다.

[0197] "대조군" 또는 "대조군 실험"은 일반적인 의미에 따라 사용되며 실험의 대상 또는 시약이 실험의 절차, 시약 또는 변수의 생략을 제외하고 동등한 실험에서와 같이 처리되는 실험을 지칭한다. 일부 경우에서, 대조군은 실험 효과 평가에서 비교의 표준으로서 사용된다.

[0198] "접촉"은 일반적인 의미에 따라 사용되며 적어도 두 가지의 별개의 종 (예를 들어 생체 분자를 포함하는 화학적 화합물 또는 세포)이 반응, 상호작용 또는 물리적으로 접촉하기에 충분히 근접하게 되는 과정을 지칭한다. 그러나 생성된 반응 생성물이 첨가된 시약 사이의 반응으로부터 또는 반응 혼합물에서 생성될 수 있는 하나 이상의 첨가된 시약으로부터의 중간체로부터 직접 생성될 수 있음을 이해해야 한다. 용어 "접촉"은 두 종이 반응, 상호작용, 또는 물리적으로 접촉하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 두 종은 본원에 기재된 화합물 및 단백질 또는 효소 (예를 들어 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)일 수 있다. 일부 구체예에서 접촉은 본원에 기재된 화합물이 시그널링 경로에 관여하는 단백질 또는 효소 (예를 들어 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)와 상호작용하는 것을 포함한다.

[0199] 본원에서 정의된 용어 "억제", "억제하다", "억제하는" 등은 단백질-억제인자 (예를 들어, 길항제) 상호작용과 관련하여 억제인자의 부재에서 단백질의 활성 또는 기능과 비교하여 단백질의 활성 또는 기능에 부정적으로 영향을 미침 (예를 들어, 감소시킴)을 의미한다. 일부 구체예에서, 억제는 질환 또는 질환의 증상의 감소를 지칭한다. 일부 구체예에서, 억제는 신호 전달 경로 또는 시그널링 경로의 활성 감소를 지칭한다. 따라서, 억제는 적어도 부분적으로, 자극의 부분적 또는 완전한 차단, 활성화 감소, 예방 또는 지연, 또는 불활성화, 탈감작 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질의 양 하향조절을 포함한다. 일부 구체예에서, 억제는 신호 전달 경로 또는 시그널링 경로 (예를 들어, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로의 성분, eIF2α 인산화, 또는 ISR 경로에 의해 활성화된 경로)의 활성 감소를 지칭한다. 따라서, 억제는 적어도 부분적으로, 자극의 부분적 또는 완전한 감소, 활성화 감소 또는 저하, 또는 불활성화, 탈감작, 신호 전달 또는 촉매 활성 또는 질환에서 증가된 단백질 (예를 들어 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분, 여기서 각각은 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장

애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사성 질환과 관련됨)의 양의 또는 하향조절을 포함할 수 있다. 억제는 적어도 부분적으로, 자극의 부분적 또는 완전한 감소, 활성화 감소 또는 저하, 또는 불활성화, 탈감작, 또는 신호 전달 또는 촉매 활성 또는 다른 단백질의 수준을 조절하거나 세포 생존을 증가시킬 수 있는 단백질 (예를 들어 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 양 하향조절을 포함할 수 있다 (예를 들어, 인산화된 eIF2α 경로 활성 감소가 증가 비-질환 대조군에 비해 인산화된 eIF2α 경로 활성이 증가되거나 증가되지 않을 수 있는 세포에서의 세포 생존을 증가시킬 수 있거나, eIF2α 경로 활성 감소가 비-질환 대조군에 비해 eIF2α 경로 활성이 증가되거나 증가되지 않을 수 있는 세포에서의 세포 생존을 증가시킬 수 있다).

[0200] 본원에 정의된 바와 같이, 단백질-활성인자 (예를 들어 작용제) 상호작용과 관련하여 용어 "활성화", "활성화하다", "활성화하는" 등은 활성인자 (예를 들어 본원에 기재된 화합물)의 부재에서의 단백질의 활성 또는 기능에 비하여 단백질 (예를 들어 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 활성 또는 기능에 긍정적인 영향을 미침 (예를 들어 증가)을 의미한다. 일부 구체예에서, 활성화는 신호 전달 경로 또는 시그널링 경로 (예를 들어 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 활성 증가를 지칭한다. 따라서, 활성화는 적어도 부분적으로, 자극의 부분적 또는 완전한 증가, 활성화 증가 또는 가능화, 또는 활성화, 감작, 또는 신호 전달 또는 촉매 활성 또는 질환에서 감소된 단백질의 양 (예를 들어 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사성 질환와 관련된 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 수준)의 상향조절을 포함할 수 있다. 활성화는 적어도 부분적으로, 자극의 부분적 또는 완전한 증가, 활성화 증가 또는 가능화, 또는 활성화, 감작, 또는 신호 전달 또는 촉매 활성 또는 다른 단백질의 수준을 조절하거나 세포 생존을 증가시킬 수 있는 단백질 (예를 들어, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 양 상향조절을 포함할 수 있다 (예를 들어, eIF2α 활성 증가는 비-질환 대조군에 비하여 eIF2α 활성이 감소되거나 감소되지 않을 수 있는 세포에서 세포 생존을 증가시킬 수 있다).

[0201] 용어 "조절"은 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능 증가 또는 감소를 지칭한다. 일부 구체예에서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절은 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분 (예를 들어, 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사성 질환)과 관련된 질환 또는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분에 의해 야기되지 않지만 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절 (예를 들어, eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로의 성분의 수준 또는 활성 수준 감소)로부터 이익을 얻을 수 있는 질환의 하나 이상의 증상의 중증도 감소를 야기할 수 있다.

[0202] 본원에서 사용된 용어 "조절인자"는 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능의 조절 (예를 들어, 증가 또는 감소)을 지칭한다. 구체예에서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절인자는 항암제이다. 구체예에서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절인자는 신경보호제이다. 구체예에서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절인자는 기억 향상제이다. 구체예에서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절인자는 기억 향상제 (예를 들어, 장기 기억 향상제)이다. 구체예에서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절인자는 항염증제이다. 일부 구체예에서, eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절인자는 통증완화제이다.

[0203] 이를 필요로 하는 "환자" 또는 "대상은 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태로 고통받거나 이에 취약한 살아 있는 생체를 지칭한다. 비제한적 예는 인간, 기타 포유류, 소, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴, 및 기타 비-포유류 동물을 포함한다. 일부 구체예에서, 환자는 인간이다. 일부 구체예에서, 환자는 길들여진 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 개이다. 일부 구체예에서, 환자는 앵무새이다. 일부 구체예에서, 환자는 가축 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 포유류이다. 일부 구체예에서, 환자는 고양이이다. 일부 구체예에서, 환자는 말이다. 일부 구체예에서, 환자는 소이다. 일부 구체예에서, 환자는 개과 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 고양이과 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 유인원이다. 일부 구체예에서, 환자는 원숭이이다. 일부 구체예에서, 환자는 마우스이다. 일부 구체예에서, 환자는 실험 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 래트이다. 일부 구체예에서, 환자는 햄스터이다. 일부 구체예에서, 환자는 시험 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 신생아 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 신생아 인간이다. 일부 구체예에서, 환자는 신생아 포유류이다. 일부 구체예에서, 환자는 고령 동물이다. 일부 구체예에서, 환자는 고령 인간이다. 일부 구체예에서, 환자는 고령 포유류이다. 일부 구체예에서, 환자는 노인 환자이다.

[0204] "질환", "장애" 또는 "병태"는 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물 및 방법은 예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여를 통한 질환, 장애, 또는

병태의 하나 이상의 증상의 감소 또는 제거를 포함한다.

[0205] 본원에서 사용된 용어 "시그널링 경로"는 세포 성분 및 임의로 세포외 성분 (예를 들어 단백질, 핵산, 소분자, 이온, 지질) 사이의 일련의 상호작용을 지칭하고 이는 한 성분의 변화를 하나 이상의 다른 성분에 전달하고, 결국 다른 시그널링 경로 성분으로 임의로 전파되는 추가 성분에 대한 변화를 전달할 수 있다.

[0206] "약학적으로 허용 가능한 부형제" 및 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 활성제의 대상에 대한 투여 및 대상에 의한 흡수를 보조하는 물질을 지칭하며 환자에게 현저한 유해한 독성 효과를 유발하지 않으면서 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제의 비제한적 예는 물, NaCl, 생리 식염수 용액, 락테이트 링거액, 노멀 수크로스, 노멀 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 교미제, 염 용액 (예컨대 링거액), 알코올, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대 락토스, 아밀로스 또는 녹말, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제 등을 포함한다. 그러한 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우, 본 발명의 화합물과 해로운 반응을 일으키지 않는 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 버퍼, 착색제, 및/또는 방향족 물질 등과 혼합된다. 당업자는 다른 약제학적 부형제가 본 발명에서 유용함을 인식할 것이다.

[0207] 용어 "제제"는 다른 담체와 함께 또는 다른 담체 없이 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸인 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형화를 포함하도록 의도되고, 따라서 그와 관련된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠지가 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

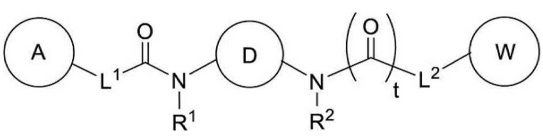
[0208] 본원에서 사용된 용어 "투여"는 대상에 대한 경구 투여, 좌약, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 척수강내, 두개내, 비강내 또는 피하 투여, 또는 서방형 장치, 예를 들어 소형 삼투 펌프의 이식으로서의 투여를 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막 (예를 들어, 협측, 설하, 구개, 치은, 코, 질, 직장, 또는 경피)를 포함하는 임의의 경로에 의한다. 비경구 투여는 예를 들어 정맥내, 근육내, 동맥내, 피내, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포좀 제제, 정맥내 주입, 경피 패치 등의 사용을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. "공투여"는 본원에 기재된 조성물이 하나 이상의 추가적인 요법 (예를 들어, 항암제, 화학요법제, 또는 신경퇴행성 질환을 위한 치료)의 투여와 직전 또는 직후에 동시에 투여됨을 의미한다. 본 발명의 화합물은 환자에게 단독으로 투여되거나 병용투여될 수 있다. 병용투여는 개별적으로 또는 조합으로 화합물 (하나 초과의 화합물 또는 약제) 동시 또는 순차 투여를 포함함을 의미한다. 따라서, 제제는 또한, 원하는 경우 (예를 들어 대사 분해를 감소시키시 위해) 다른 활성 물질과 조합될 수 있다.

[0209] 본원에서 사용된 용어 "eIF2B"는 이종오량체 진핵 번역 개시 인자 2B를 지칭한다. eIF2B는 다섯 가지의 서브유닛: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 및 eIF2B5로 구성된다. eIF2B1은 Entrez 유전자 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_001405와 관련된 단백질을 지칭한다. eIF2B2는 Entrez 유전자 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_055054와 관련된 단백질을 지칭한다. eIF2B3는 Entrez 유전자 8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_065098과 관련된 단백질을 지칭한다. eIF2B4는 Entrez 유전자 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_751945와 관련된 단백질을 지칭한다. eIF2B5는 Entrez 유전자 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_003898과 관련된 단백질을 지칭한다.

[0210] 용어 "eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"는 상호 교환가능하며 단백질 "진핵생물 번역 개시 인자 2 알파 서브유닛 eIF2S1"을 지칭한다. 구체예에서, "eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"는 인간 단백질을 지칭한다. 용어 eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"에는 단백질의 야생형 및 돌연변이 형태가 포함된다. 구체예에서, " eIF2알파", "eIF2a" 또는 "eIF2α"는 Entrez 유전자 1965, OMIM 603907, UniProt P05198, 및/또는 RefSeq (단백질) NP_004085와 관련된 단백질을 지칭한다. 구체예에서, 바로 위의 참조 번호는 본 출원의 출원일의 것으로 알려진 단백질 및 관련 핵산을 지칭한다.

[0211] **화합물**

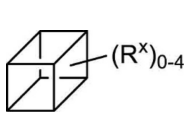
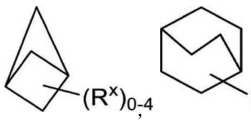
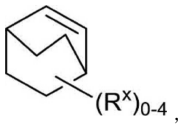
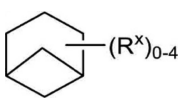
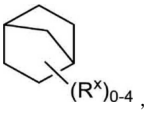
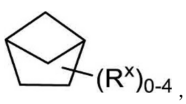
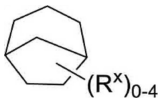
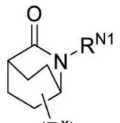
[0212] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물:

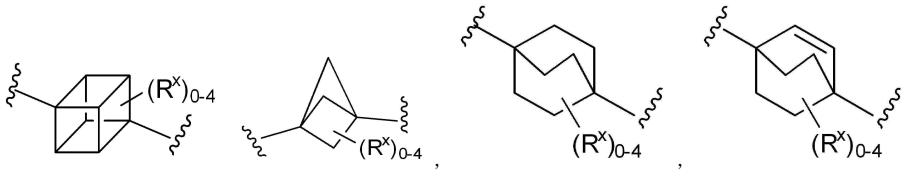
[0213] 

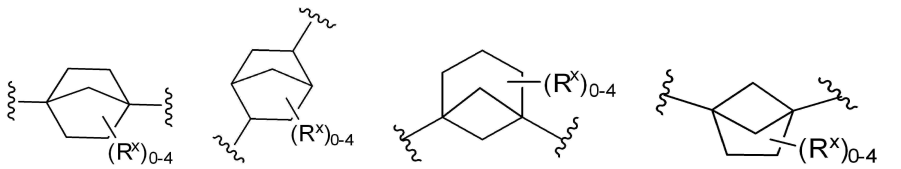
[0214] 화학식 (I)

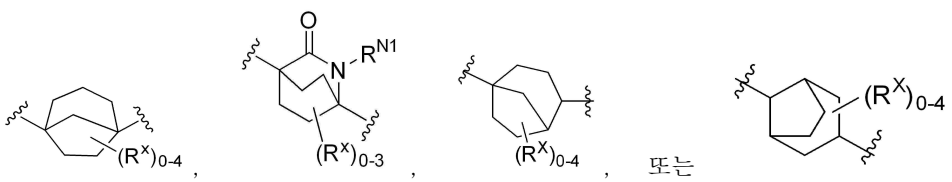
[0215] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 특징으로 하고, 여기서 D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 가교된 이환 사이클로알케닐, 또는 쿠바닐이고, 여기서 각각의 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 가교된 이환 사이클로알케닐, 또는 쿠바닐은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 가교된 이환 헤테로사이클릴이 치환 가능한 질소 모이어티를 포함하는 경우, 치환 가능한 질소 모이어티는 R^{N1}에 의해 임의로 치환될 수 있고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^L로 임의로 치환되고; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 실릴옥시-C_2-C_6 알킬, G^1-O-C_2-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^L은 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 2 개의 같은 자리 R^L 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 사이클로프로필 모이어티를 형성하고; R^{N1}은 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 할로-C_2-C_6 알킬, 아미노-C_2-C_6 알킬, 시아노-C_2-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, 페녹시-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고 (여기서 페녹시는 1-3 할로겐으로 임의로 치환됨), $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$이고; A 및 W는 각각 독립적으로 아릴 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고; 각각의 R^X는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알콕시, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $=CHC(O)OR^D$, $=CHC(O)OH$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 2 개의 같은 자리 R^X 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 옥시란 모이어티를 형성하고; 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, O-C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, 및 G^1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 각각의 G^1 및 G^2은 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환되고; 각각의 R^Z는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 RA는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이고; R^B 및 R^C 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함

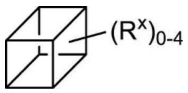
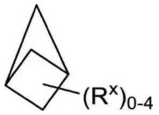
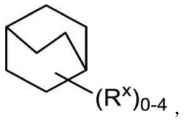
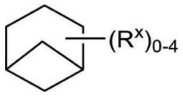
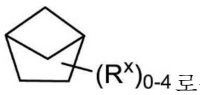
께 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; 각각의 R^{CC}는 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, (CO)-C_1-C_6알킬-OH, (CO)-C_1-C_6알킬-C_1-C_6알콕시 및 4-6 원 헤테로사이클릴으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 헤테로사이클릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환될 수 있고: 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1-5 개의 R^G로 임의로 치환되고; 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^H로 임의로 치환되고; 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; m은 R^F가 수소 또는 C_1-C_6 알킬일 때 1이고, R^F가 C_1-C_6 알킬일 때 3이고, 또는 R^F가 할로일 때 5이고; t는 0 또는 1이고; s는 0 또는 1이다.

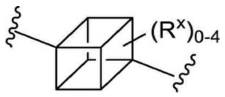
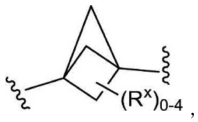
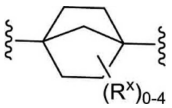
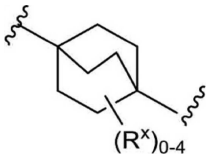
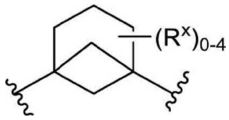
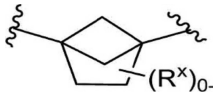
[0216] 일부 구체예에서, D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 가교된 5-8 원 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔, 비사이클로[2.1.1]헥산, 비사이클로[3.1.1]헵탄, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[3.2.1]옥탄, 또는 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄으로부터 선택되고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.1.1]헥산, 또는 비사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는:

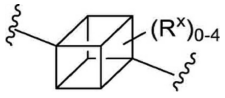
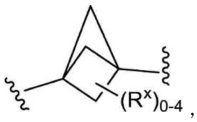
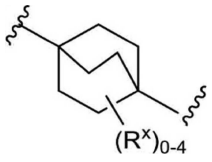
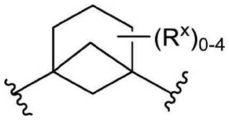
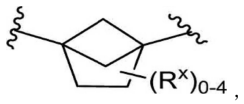
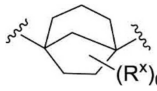
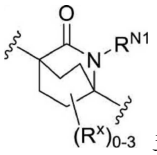
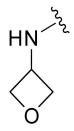
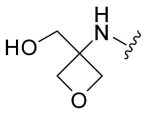
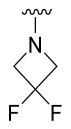
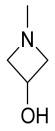
[0217] 

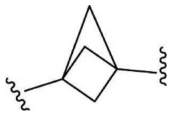
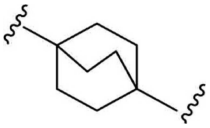
[0218] 

[0219]  로부터 선택된다. 일부

구체예에서, D는:  ,  ,  ,  또는  로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는:

[0220]  ,  ,  ,  ,  또는  로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는:

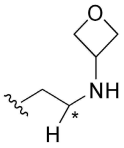
[0221]  ,  ,  ,  또는  ,  또는  로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는 1 또는 2 개의 R^X로 치환된다. 일부 구체예에서, R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알콕시, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, =CHC(O)OH, $=CHC(O)OR^D$, NR^BR^C, NR^BR^{CC}, 또는 G^2이고; 또는 2 개의 같은 자리 R^X 기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 옥시란 모이어티를 형성한다. 일부 구체예에서, R^X는 독립적으로 CH_3, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-O-CH_2-O-CH_3$, CH_2CH_2OH, 옥소, 플루오로, 브로모, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(H)CH_2CF_3$, $N(H)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)CH_2CO_2H$, $N(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2\ CH_2CH_3$, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, =CHC(O)OH, $=CHC(O)OCH_2CH_3$, $-SCH_3$,  ,  ,  , 및  이다. 일부 구체예에서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C (*예를 들어*, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)R^D$)이다. 일부 구체예에서, G^2는 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, G^2는 옥사디아졸릴 또는 테트라졸릴이다.

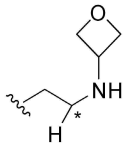
[0222] 일부 구체예에서, D는 0 개의 R^X로 치환된다. 일부 구체예에서, D는  또는  이다.

[0223] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 독립적으로 1-5 개

의 R^L에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고 L^1 및 L^2 중 다른 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, 및 C_2-C_6 알케닐렌은 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 1-5 개의 R^L에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐렌이다.

[0224] 일부 구체예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 -C(O)R^D (*예를 들어*, CH_3, OH, 옥소, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 $C(O)CH_3$)이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, OH, 옥소, -C(O)R^D, 시아노, HO_2C-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬, -C(O)OH, -NR^BR^C, -NR^BR^{CC}, -$NR^BC(O)R^D$, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 또는 하이드록시-C_1-C_6 알콕시이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 CH_3, 옥소, 또는 $C(O)CH_3$이다.

[0225] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 각각은 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2C(O)$-*, O-CH_2CH_2*, $CH_2N(CH_2CO_2H)$-*, $CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*, $CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*, $CH(CN)CH_2O$-*, $CH_2CH(NH(CH_3))$-*,$CH(OCH_2CH_2OH)$-*, $CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*, $CH_2CH(NH_2)CH_2$*,$CH(CH_2CH_2OH)O$-* 또는  로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 각각은 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-* 및 CH=CH-*로부터 독립적으로 선택되고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, -$NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-*, CH_2CH_2O-* 또는 CH=CH-*로부터 독립적으로 선택되고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2C(O)$-*, $CH_2N(CH_2CO_2H)$-*, $CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*, $CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*, $CH(CN)CH_2O$-*, $CH_2CH(NH(CH_3))$-*,$CH(OCH_2CH_2OH)$-*, $CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*,



$CH_2CH(NH_2)CH_2$*,$CH(CH_2CH_2OH)O$-*, $CH_2C(CH_3)_2O$*- 또는 로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다.

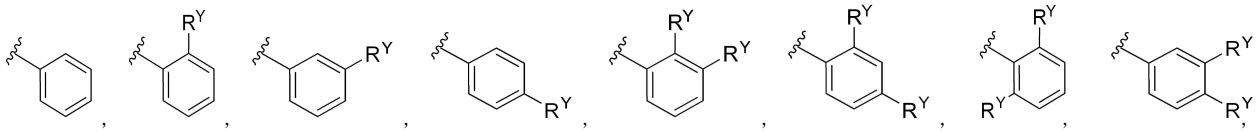
[0226] 일부 구체예에서, t는 1이고 s는 1이다. 일부 구체예에서, s는 1이고 t는 0이다. 일부 구체예에서, s는 0이고 t는 0이다.

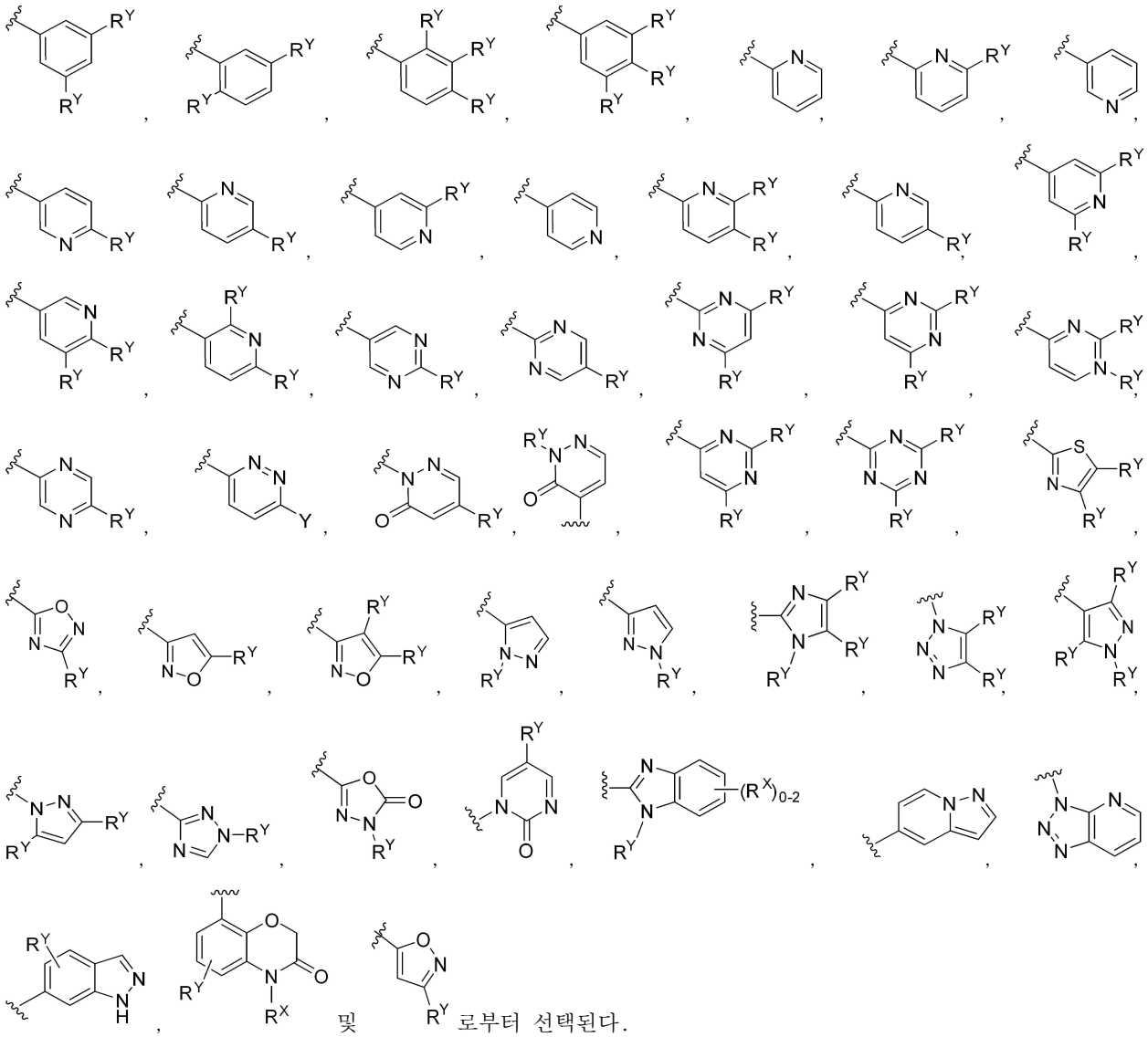
[0227] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 실릴옥시-C_2-C_6 알킬, HO_2C-C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, *-$CH_2CO_2H$, 또는 *-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, *-$CH_2CO_2H$, 또는 *-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0228] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 페닐이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 5-6-원 헤테로아릴이다.

[0229] 일부 구체예에서, W는 단환 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, W의 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 이환 헤테로아릴을 형성하는 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구체예에서, W는 10-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 또는 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, W는 원자가에 의해 허용되는 질소, 산소 또는 황을 포함하는 헤테로아릴이다.

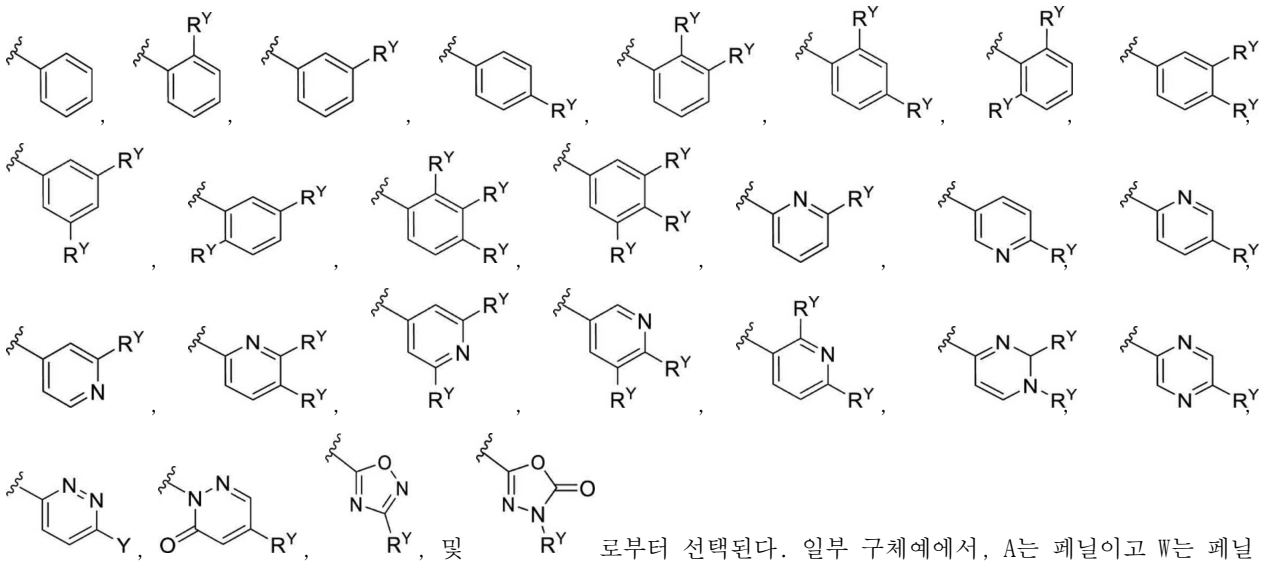
[0230] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 트리아지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸로닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리미딘-2(1H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 1H-인다졸릴 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로:

[0231] 



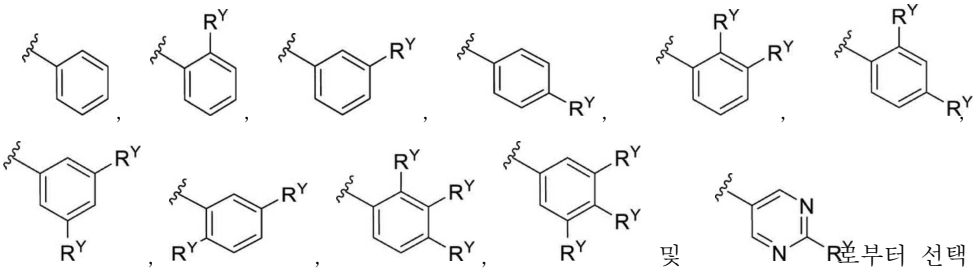
로부터 선택된다.

[0232] 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로:

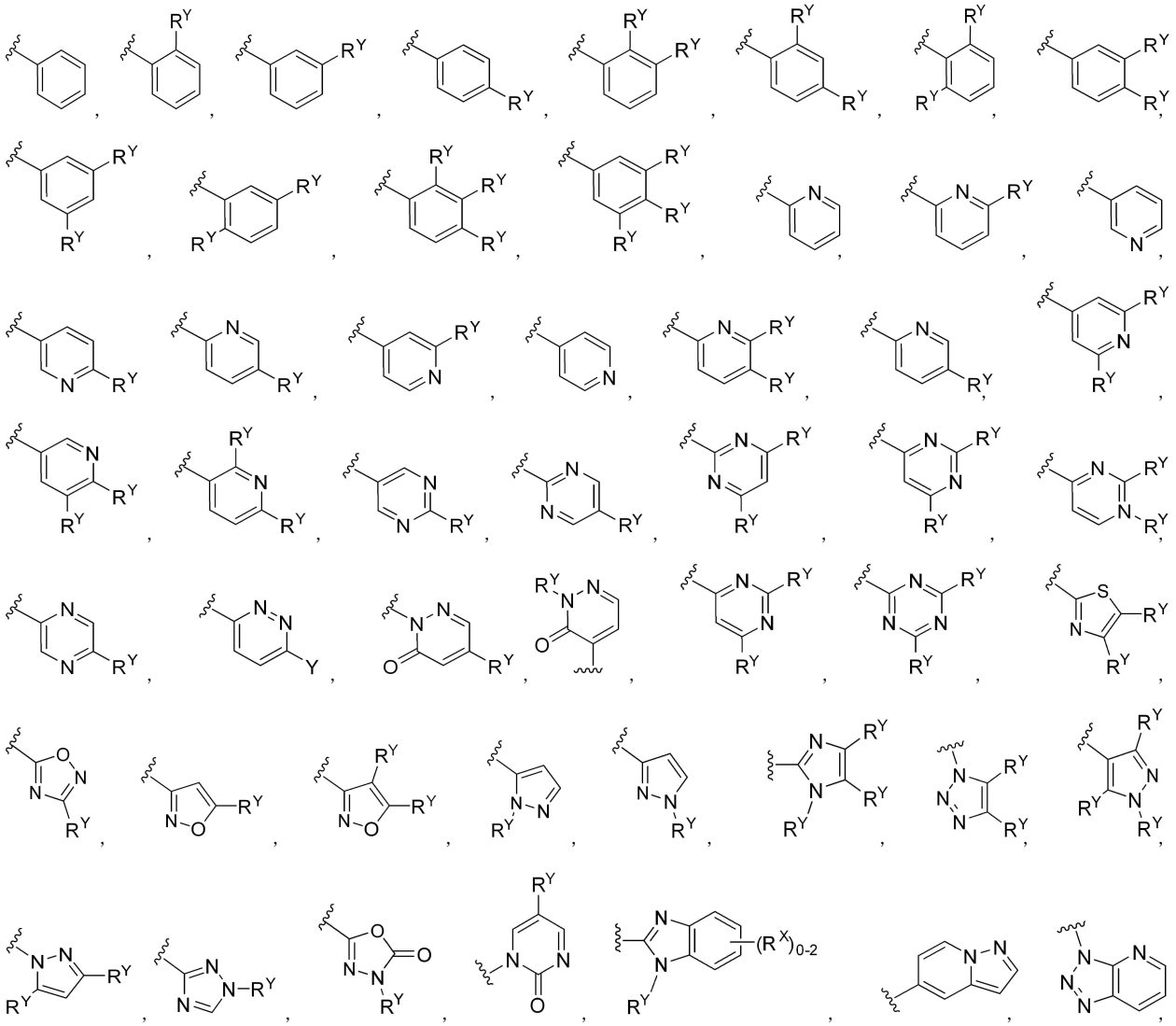
[0233] 

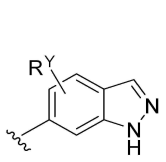
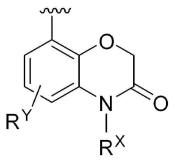
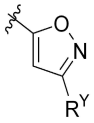
로부터 선택된다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, O-C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6

알콕시, 하이드록시-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸로닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다.

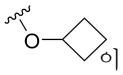
[0234] 일부 구체예에서, A는:  및 로부터 선택된다.

[0235] 일부 구체예에서, W는:

[0236] 




로부터 선택된다.

[0237] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다.

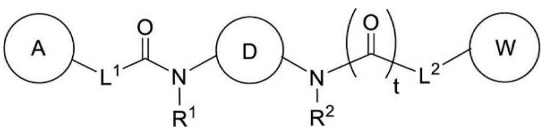
[0238] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, 브로모, 클로로, 플루오로, 아이오도, 시아노, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OH, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2CF_3, OCH_2CH_2OH, CH_2OCH_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $NH(C(O)CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CO)CH_2OCH_3$, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$, G^1, 또는  이다.

[0239] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0240] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 피롤리딘-2-오닐, 또는 모르폴린-3-오닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, OR^A, 또는 할로이다. (*예를 들어*, CH_3 또는 플루오로). 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 CH_3, OH 또는 플루오로이다.

[0241] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3)이다.

[0242] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물:

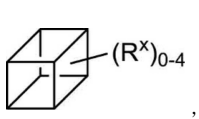
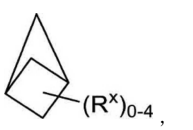
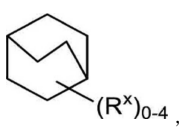
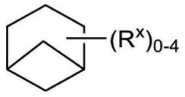
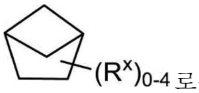
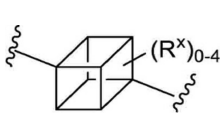
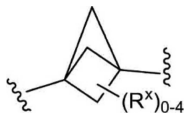


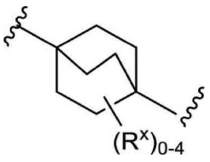
[0243]

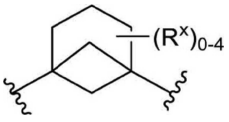
[0244] 화학식 (I-a)

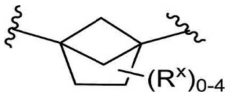
[0245] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 특징으로 하고, 여기서 D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 여기서 각각의 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐은 1-4 개의 R^X 기로 임의로

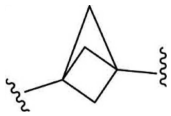
치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환되고; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이고; A 및 W는 각각 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고; 각각의 R^X는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, 및 G^1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 각각의 G^1 및 G^2은 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환되고; 각각의 R^Z는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, 또는 $-C(O)OR^D$이고; R^B 및 R^C 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1-5 개의 R^G로 임의로 치환되고; 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^H로 임의로 치환되고; 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고; m은 R^F가 수소 또는 C_1-C_6 알킬일 때 1이고, R^F가 C_1-C_6 알킬일 때 3이고, 또는 R^F가 할로일 때 5이고; t는 0 또는 1이다.

[0246] 일부 구체예에서, D는 가교된 이환 사이클로알킬 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 가교된 5-8 원 이환 사이클로알킬 또는 쿠바닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는 큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.1.1]헥산, 또는 비사이클로[3.1.1]헵탄으로부터 선택되고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, D는:  ,  ,  ,  , 또는  로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는:  ,  ,



, 

, 또는 

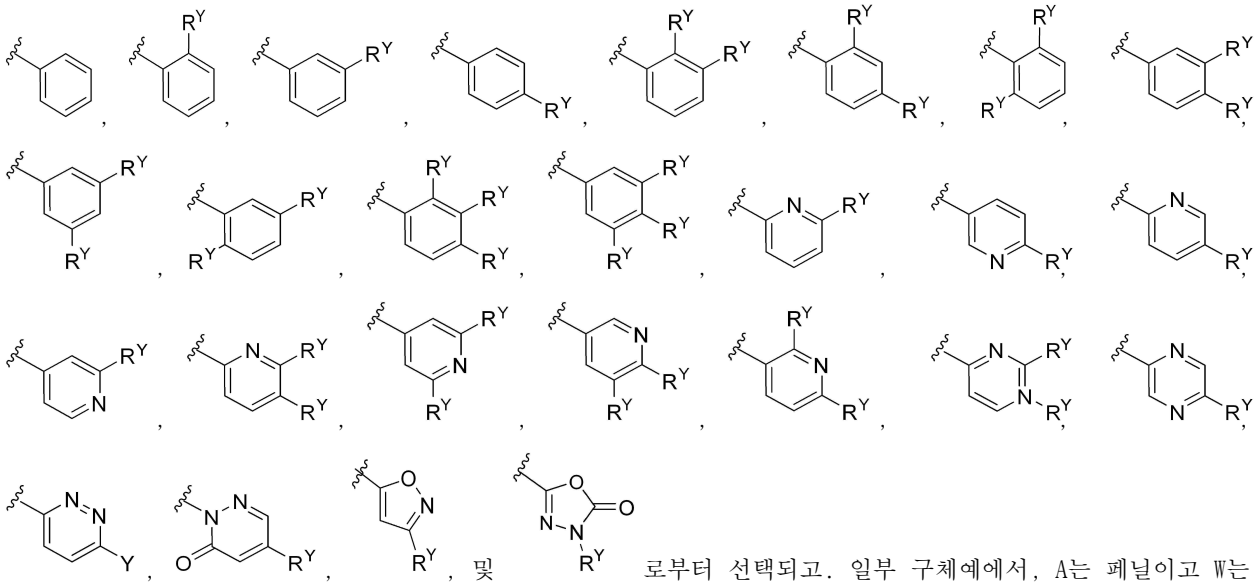
로부터 선택된다. 일부 구체예에서, D는 1 R^X로 치환된다. 일부 구체예에서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C (*예를 들어*, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)R^D$)이다. 일부 구체예에서, D는 0 개의 R^X로 치환된다. 일부 구체예에서, D는  이다.

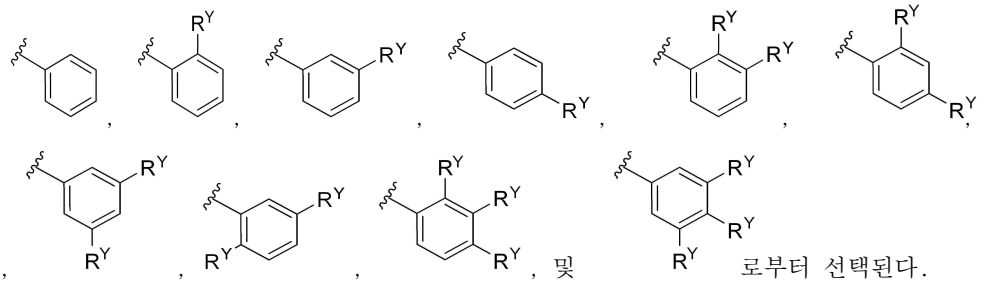
[0247] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 독립적으로 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 하나는 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고 L^1 및 L^2 중 다른 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 $-C(O)R^D$ (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 또는 $C(O)CH_3$)이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 각각은 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다.

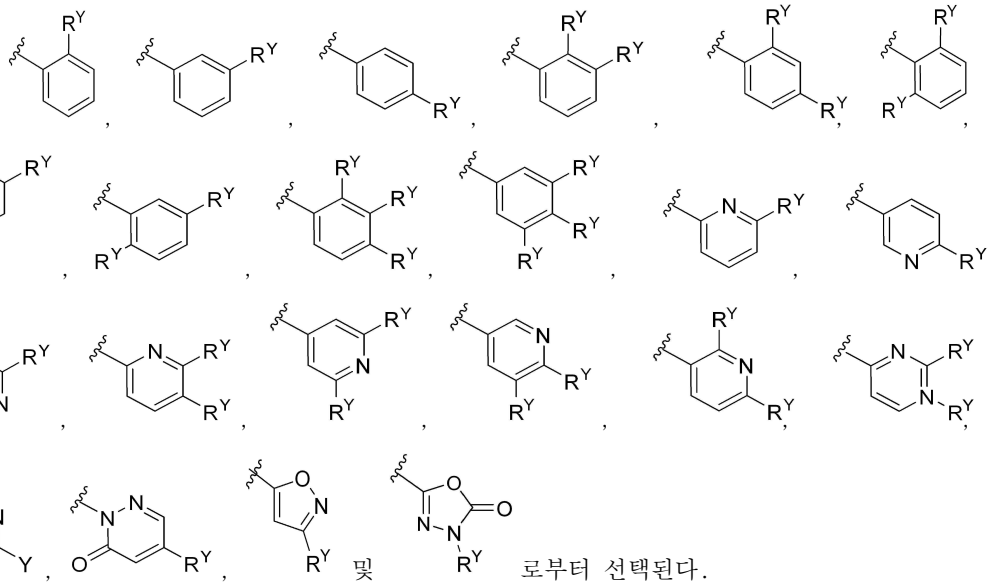
[0248] 일부 구체예에서, t는 1이다. 일부 구체예에서, t는 0이다.

[0249] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0250] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로:

[0251] 
로부터 선택되고. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된다.

[0252] 일부 구체예에서, A는: 
로부터 선택된다.

[0253] 일부 구체예에서, W는: 
로부터 선택된다.

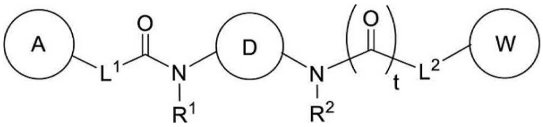
[0254] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN,

$N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0255] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로 (*예를 들어*, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0256] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3)이다.

[0257] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물:

[0258] 

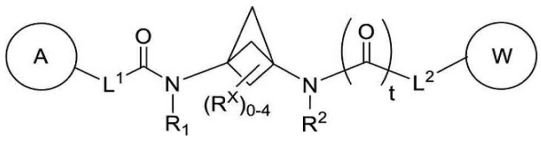
[0259] 화학식 (I-b)

[0260] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물,

[0261] 여기서 D는 (1,2,3,4,6,7)-큐반, 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[2.1.1]헥산, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[3.1.1]헵탄, 비사이클로[3.2.1]옥탄, 또는 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄은 수소 또는 CH_3에 의해 질소에서 치환되고; L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*이고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타내고; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, CH_3, CH_2CH_2OH, 또는 $CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고; A 및 W는 각각 독립적으로 이속사졸릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고; 각각의 R^X는 CH_3, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, 옥소, 플루오로, 브로모, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2\ CH_2CH_3$, $C(O)OH$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, 또는 G^2로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^Y는 독립적으로 브로모, 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OH, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이고; 또는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-2 개의 R^X로 임의로 치환되고; G^1 및 G^2는 사이클로프로필, 이속사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 옥사디아졸릴, 또는 테트라졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-2 개의 R^Z로 임의로 치환되고; 각각의 R^D는 1-5 개의 R^G로 임의로 치환된 CH_2O이고; 각각의 R^G는 독립적으로 1-5 개의 R^H로 임의로 치환된 피리딜이고; 각각의 R^H는 독립적으로 CF_3이고; 각각의 R^Z는 독립적으로 CH_3이고; t는 0 또는

1이다.

[0262] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물:

[0263] 

[0264] 화학식 (I-c)

[0265] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X, 및 t 각각은 화학식 (I)에 대한 것과 같이 정의된다.

[0266] 일부 구체예에서, R^X는 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C, 또는 G^2 (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다. 일부 구체예에서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C (*예를 들어*, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)R^D$)이다. 일부 구체예에서, G^2 is 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴 (예를 들어, 옥사디아졸릴, 또는 테트라졸릴)이다.

[0267] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 독립적으로 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 하나는 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고 L^1 및 L^2 중 다른 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, 및 C_2-C_6 알케닐렌은 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐렌이다.

[0268] 일부 구체예에서, R^X는 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C, 또는 G^2 (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다. 일부 구체예에서, R^X는 옥소, $-OR^A$, 또는 NR^BR^C (*예를 들어*, 옥소, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)R^D$)이다. 일부 구체예에서, G^2 is 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴 (예를 들어, 옥사디아졸릴, 또는 테트라졸릴)이다.

[0269] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 각각은 독립적으로 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, CH(OH)-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한

부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 각각은 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-* 및 CH=CH-*로부터 독립적으로 선택되고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, -$NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다.

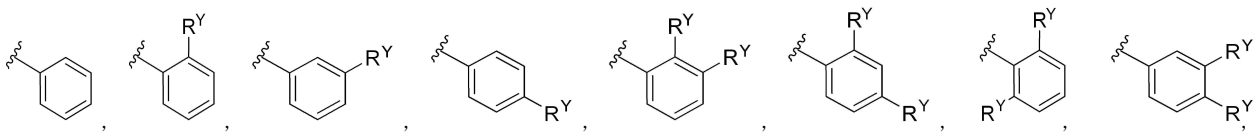
[0270] 일부 구체예에서, t는 1이다. 일부 구체예에서, t는 0이다.

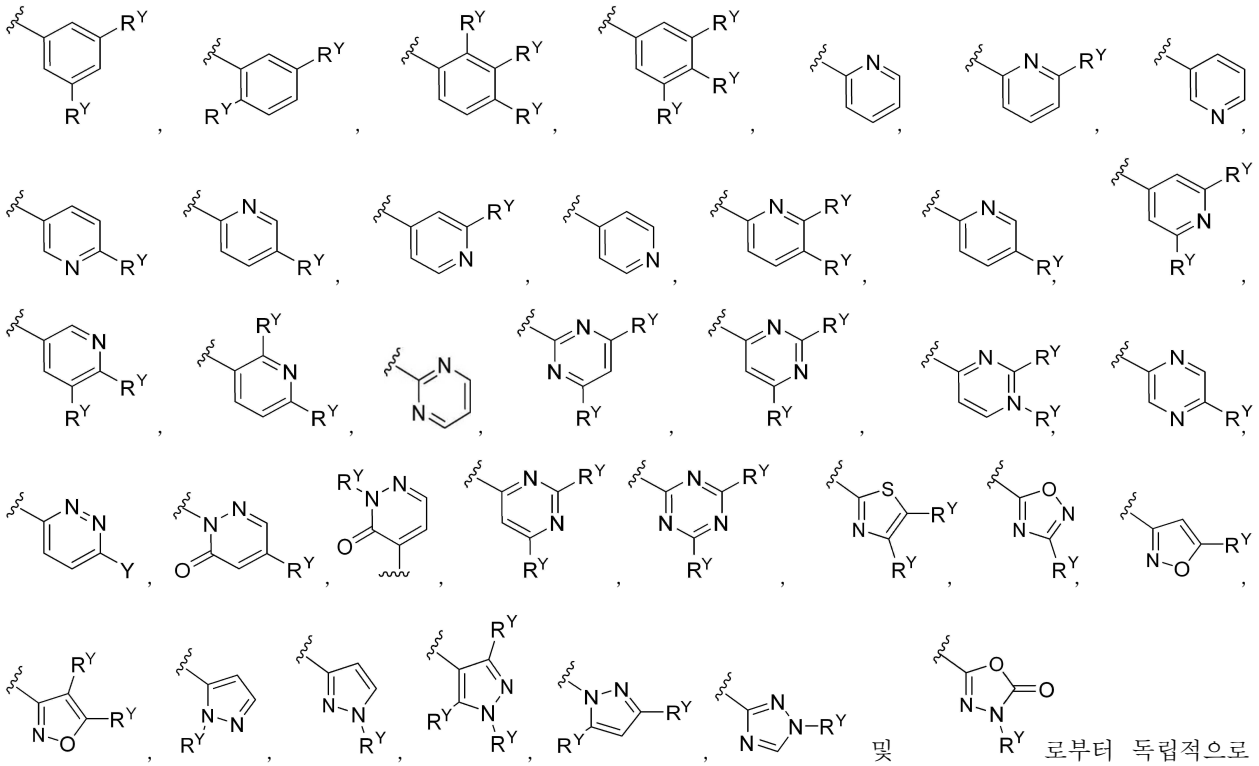
[0271] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0272] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 페닐이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 5-6-원 헤테로아릴이다.

[0273] 일부 구체예에서, W는 단환 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, W의 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 이환 헤테로아릴을 형성하는 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구체예에서, W는 10-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 또는 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, W는 원자가에 의해 허용되는 질소, 산소 또는 황을 포함하는 헤테로아릴이다.

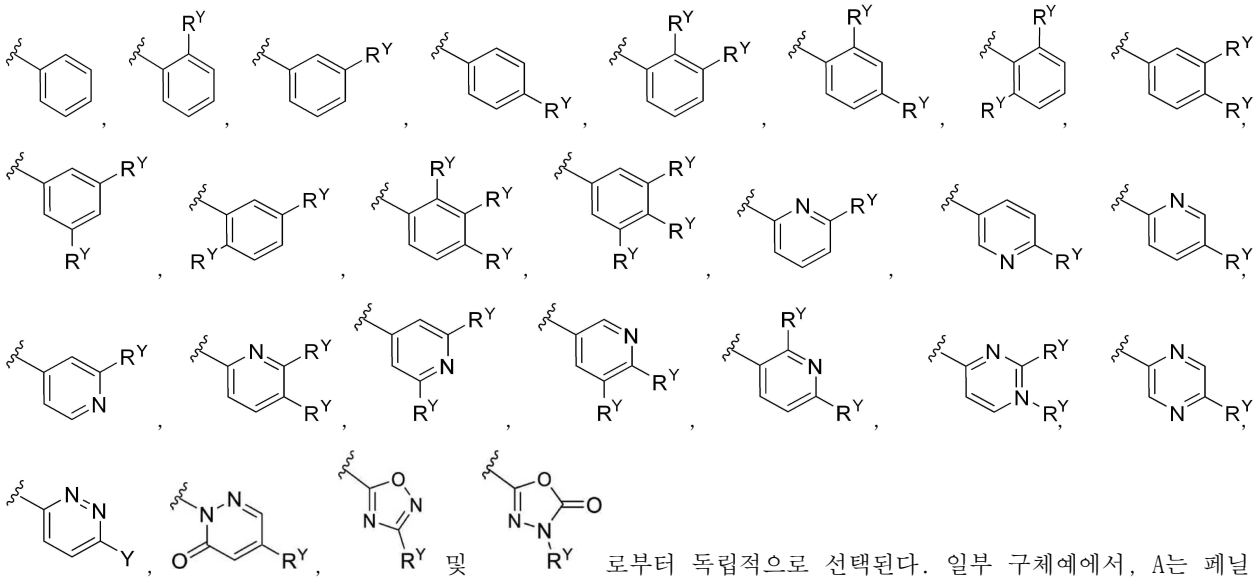
[0274] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

[0275] 

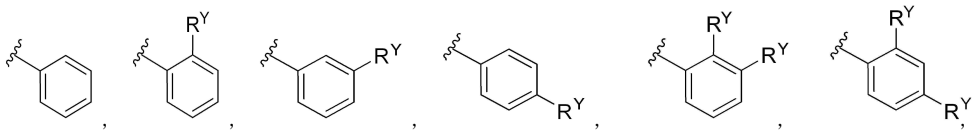


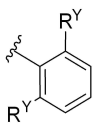
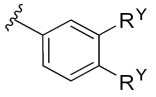
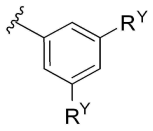
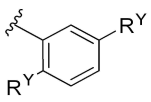
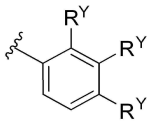
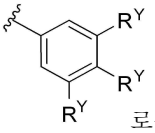
로부터 독립적으로 선택된다.

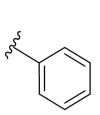
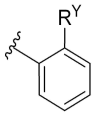
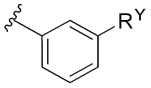
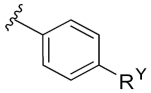
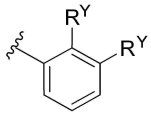
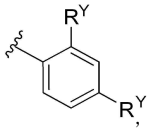
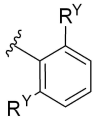
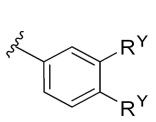
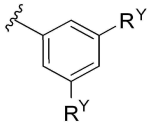
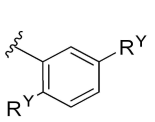
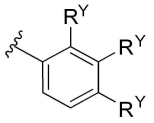
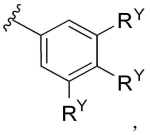
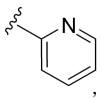
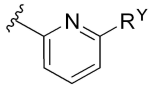
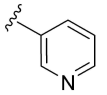
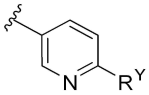
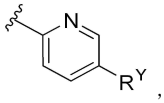
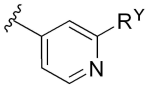
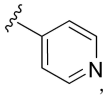
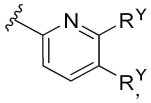
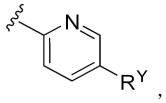
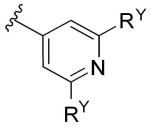
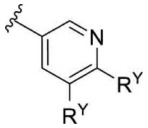
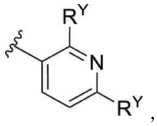
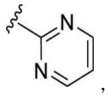
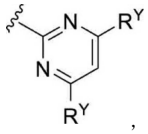
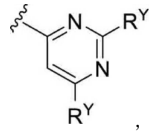
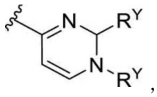
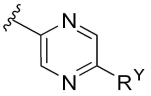
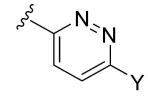
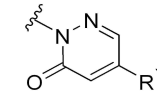
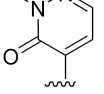
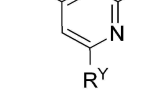
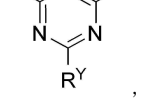
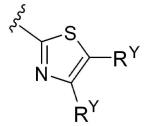
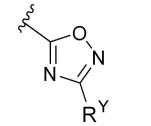
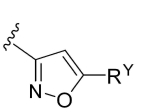
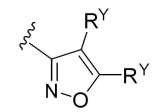
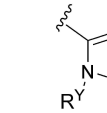
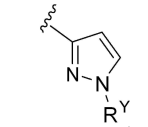
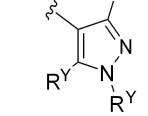
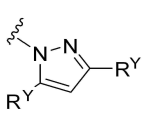
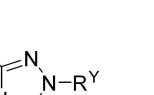
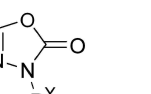
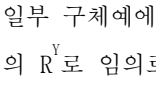
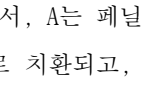
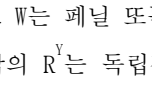
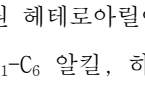
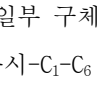
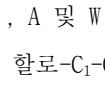
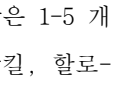
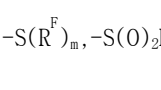
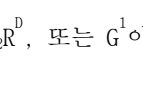
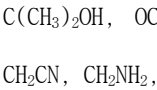
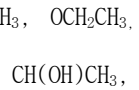
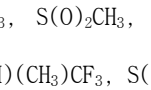
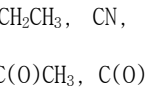
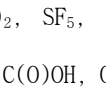
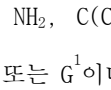
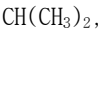
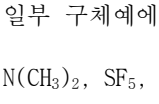
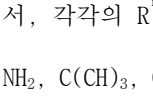
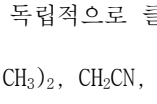
[0276] 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

[0277] 

로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된다.

[0278] 일부 구체예에서, A는: 

 ,  ,  ,  ,  ,  및 로부터 선택된다.

[0279] 일부 구체예에서, W는:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및 로부터 선택된다.

[0280] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다.

[0281] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0282] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0283] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합

아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로 (*예를 들어*, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0284] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3) 또는 할로 (예를 들어, 클로로)이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3)이다.

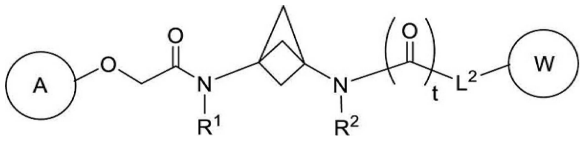
[0285] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물:

[0286]

[0287] 화학식 (I-d)

[0288] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^1, L^2, A, 및 W 각각은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0289] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-e)의 화합물:

[0290] 

[0291] 화학식 (I-e)

[0292] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^2, A, W, R^1, R^2 및 t 각각은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0293] 일부 구체예에서, L^2는 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다.

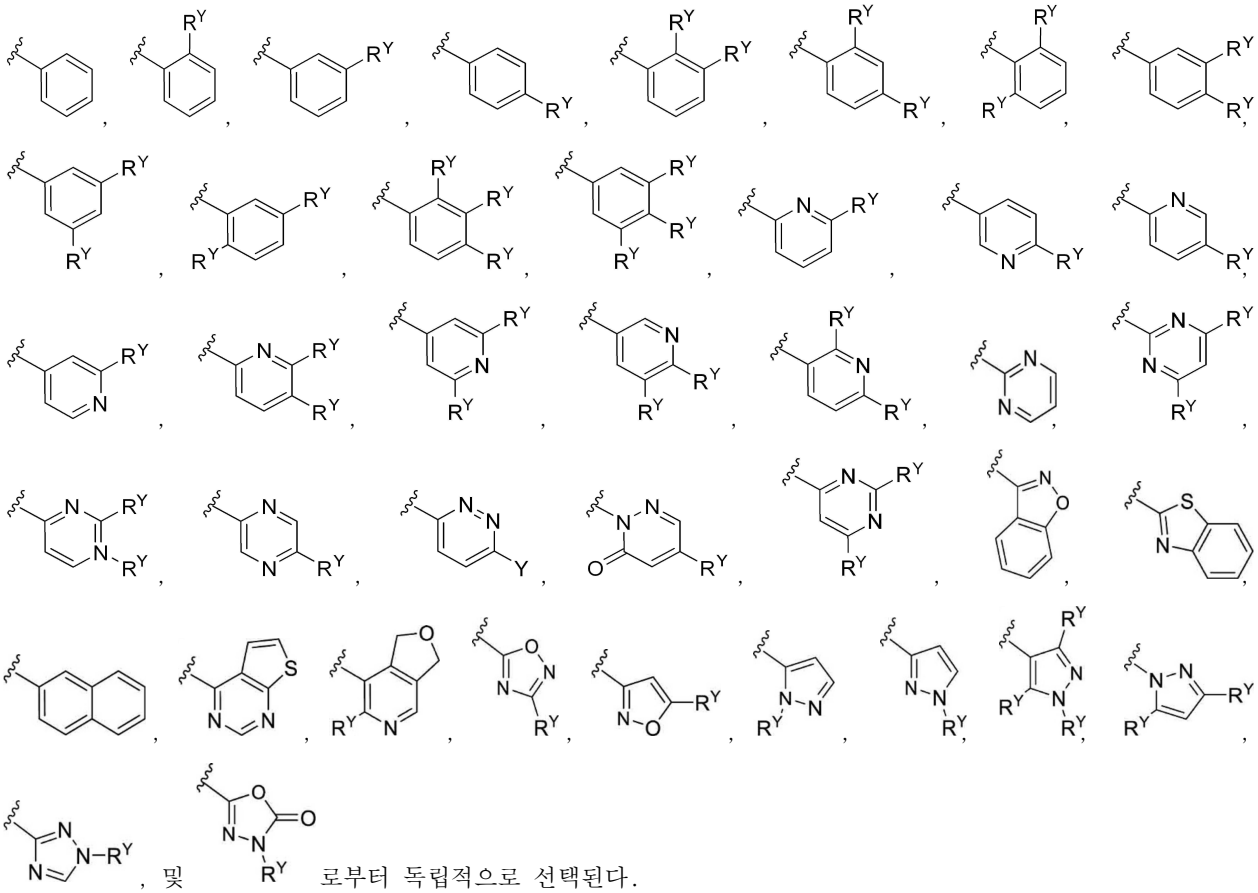
[0294] C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, NR^BR^C, 또는 G^2 (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$).

[0295] 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다.

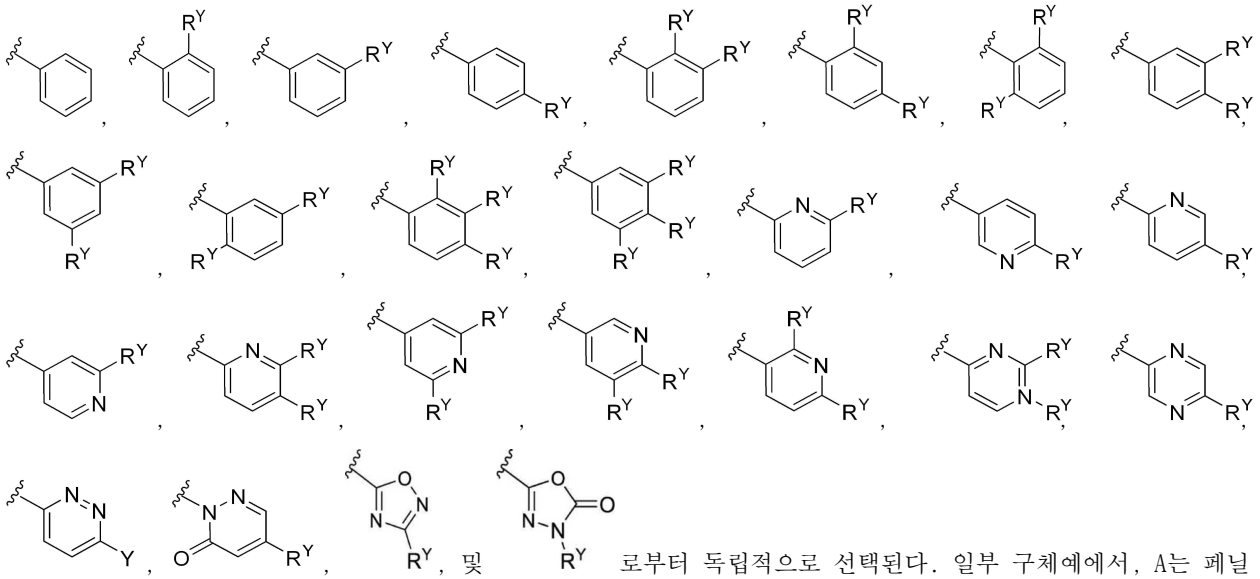
[0296] 일부 구체예에서, t는 1이다. 일부 구체예에서, t는 0이다.

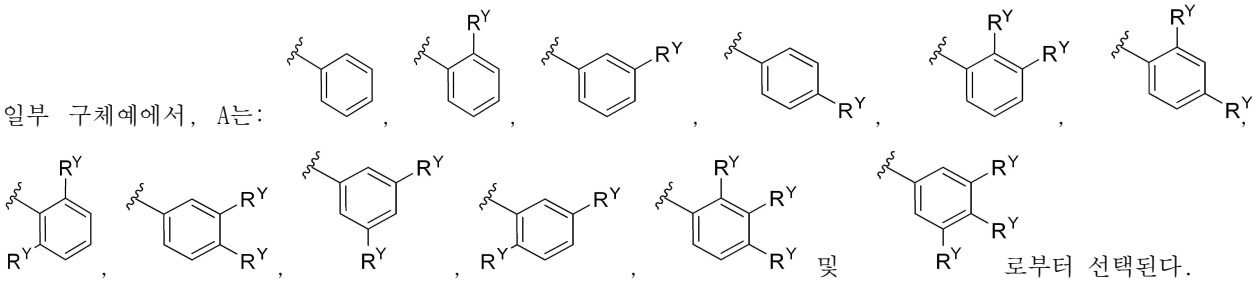
[0297] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

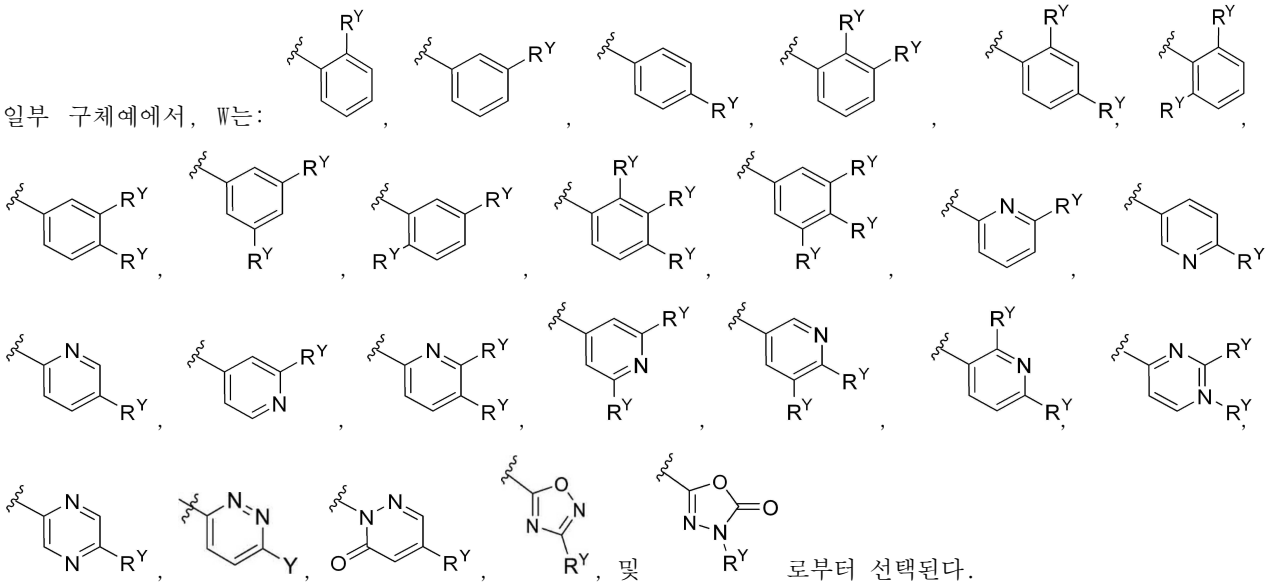
[0298] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

[0299] 
, 및 로부터 독립적으로 선택된다.

[0300] 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

[0301] 
로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된다.

[0302] 일부 구체예에서, A는: 
로부터 선택된다.

[0303] 일부 구체예에서, W는: 
로부터 선택된다.

[0304] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$,

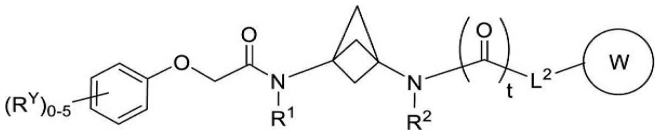
CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0305] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0306] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로 (*예를 들어*, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0307] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3) 또는 할로 (예를 들어, 클로로)이다.

[0308] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f)의 화합물:

[0309] 

[0310] 화학식 (I-f)

[0311] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^2, W, R^Y, R^1, R^2 및 t 각각은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0312] 일부 구체예에서, L^2는 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^2는 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이다. 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0313] 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, NR^BR^C, 또는 G^2 (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, $C(O)OH$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다.

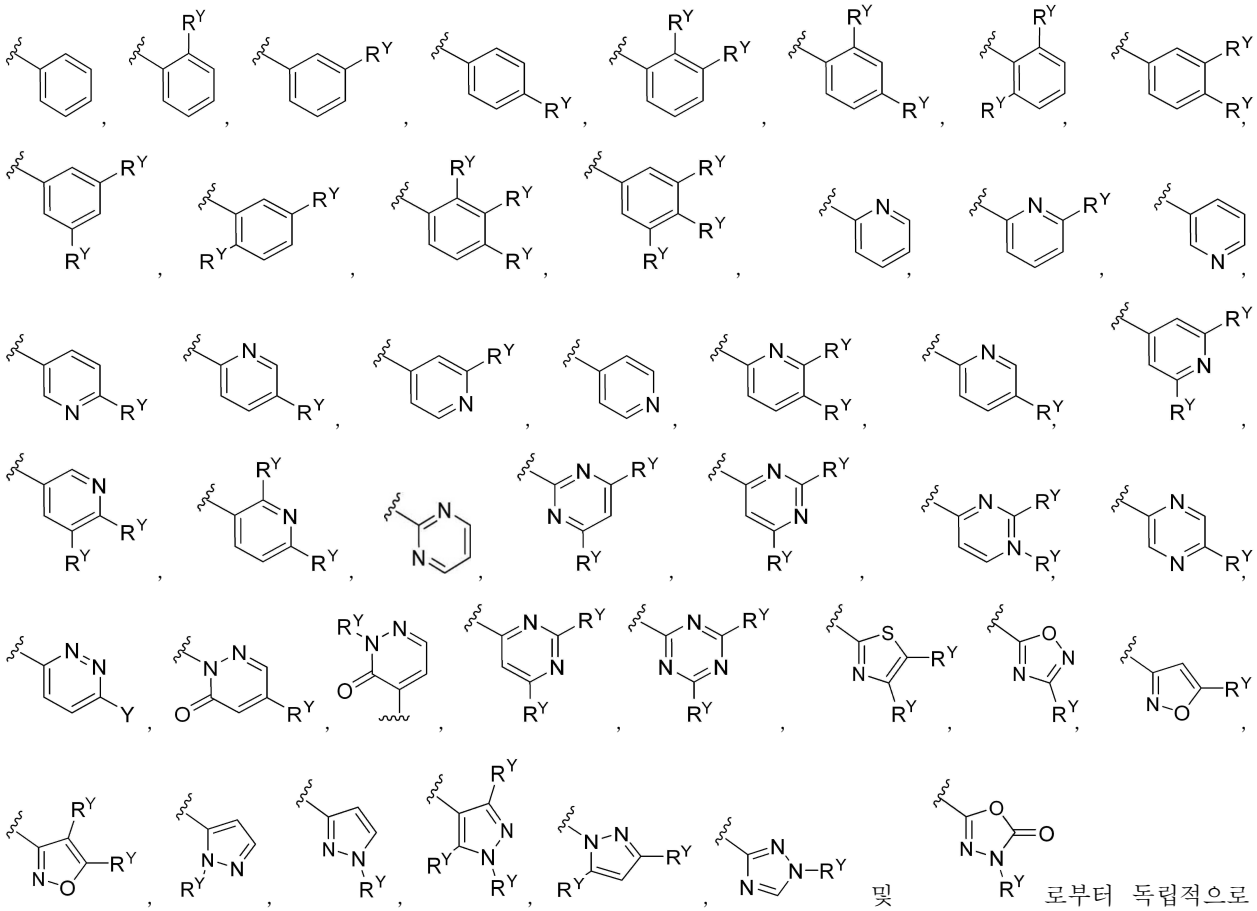
[0314] 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*,

$CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0315] 일부 구체예에서, t는 1이다. 일부 구체예에서, t는 0이다.

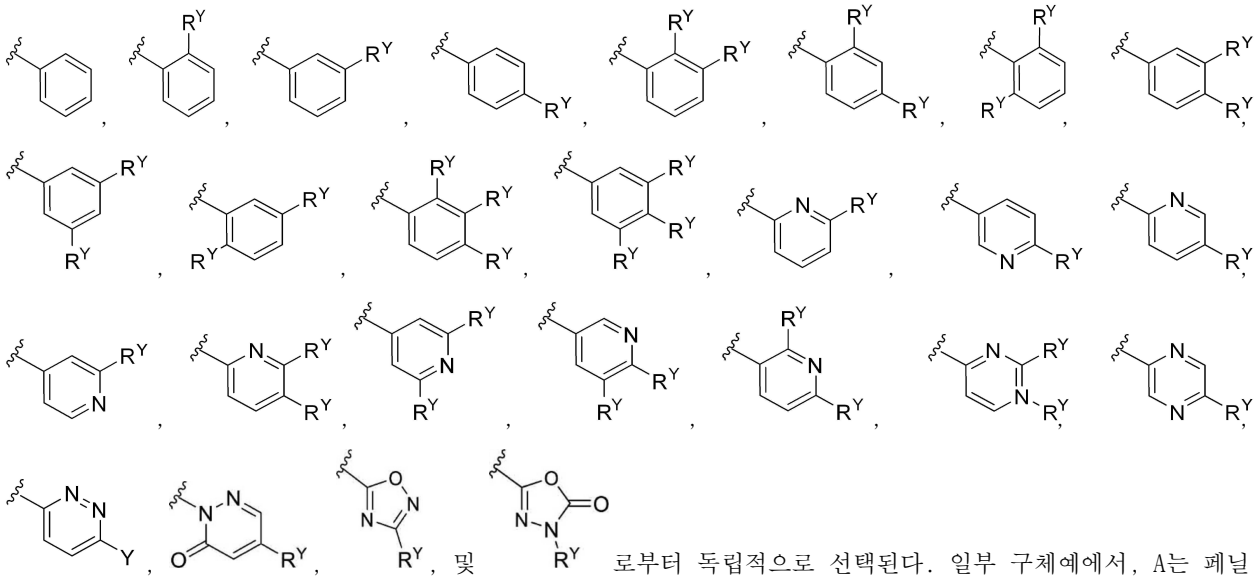
[0316] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

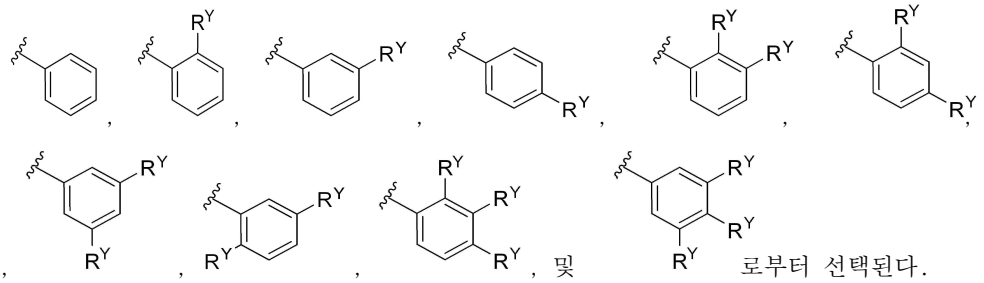
[0317] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

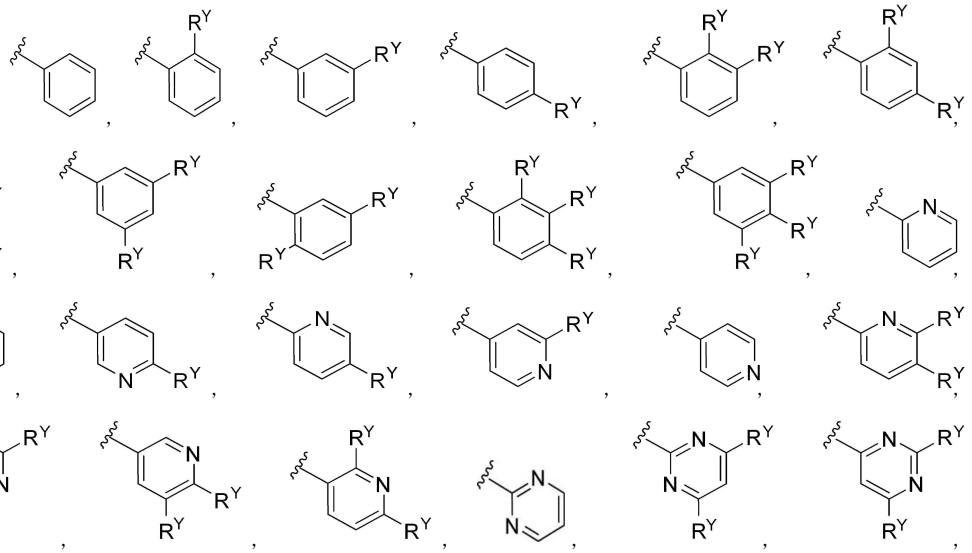
[0318] 

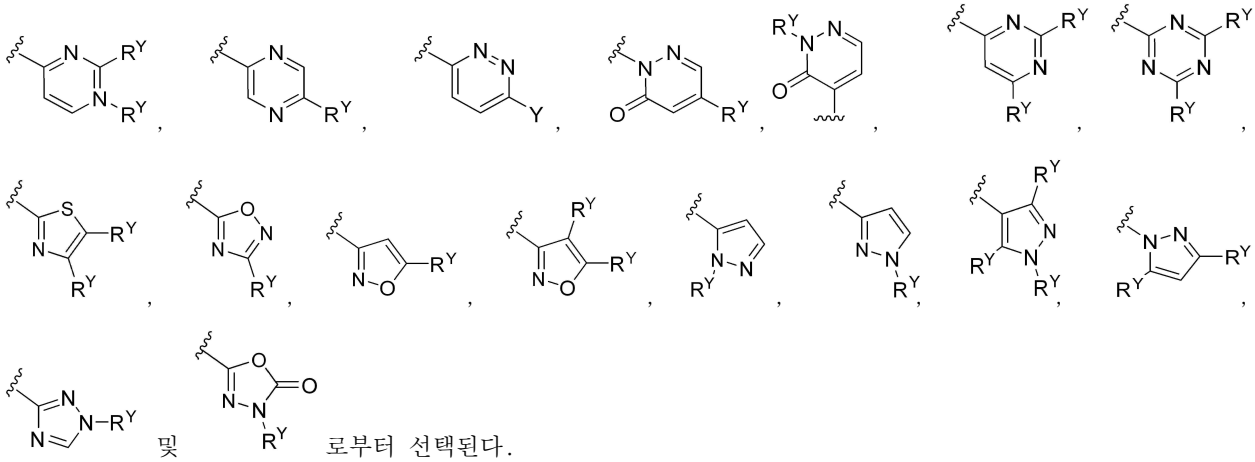
로부터 독립적으로 선택된다.

[0319] 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

[0320] 
로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된다.

[0321] 일부 구체예에서, A는: 
로부터 선택된다.

[0322] 일부 구체예에서, W는: 



[0323] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다.

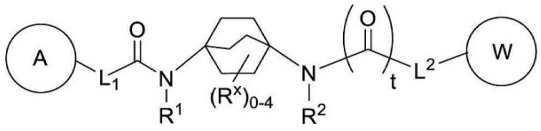
[0324] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0325] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0326] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로 (*예를 들어*, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0327] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3) 또는 할로 (예를 들어, 클로로)이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3)이다.

[0328] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-g)의 화합물:

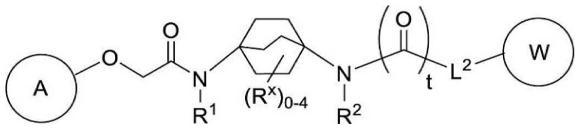
[0329] 

[0330] 화학식 (I-g)

[0331] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성

질체이고, 여기서 L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X, 및 t 각각은 화학식 (I)에 대한 것과 같이 정의된다.

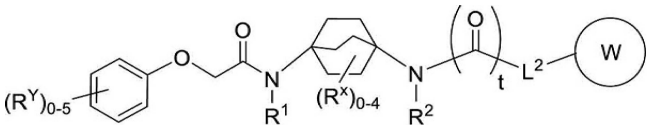
[0332] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-h)의 화합물:

[0333] 

[0334] 화학식 (I-h)

[0335] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^2, R^1, R^2 A, W, R^X, 및 t 각각은 화학식 (I)에 대한 것과 같이 정의된다.

[0336] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-i)의 화합물:

[0337] 

[0338] 화학식 (I-i)

[0339] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^2, R^1, R^2 W, R^X, R^Y, 및 t 각각은 화학식 (I)에 대한 것과 같이 정의된다.

[0340] 일부 구체예에서, L^2는 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^2는 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이다. 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2CH_2CH_2$-*, CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, $NHCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH(OH)$-*, $CH(OH)CH_2CH_2$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $CH_2NHC(O)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, O-*, NH-*, $S(O)_2CH$-*, $S(O)_2CH_2CH_2$-*, $S(O)_2CH_2CH_2O$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0341] 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, NR^BR^C, 또는 G^2 (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, $C(O)OH$, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다.

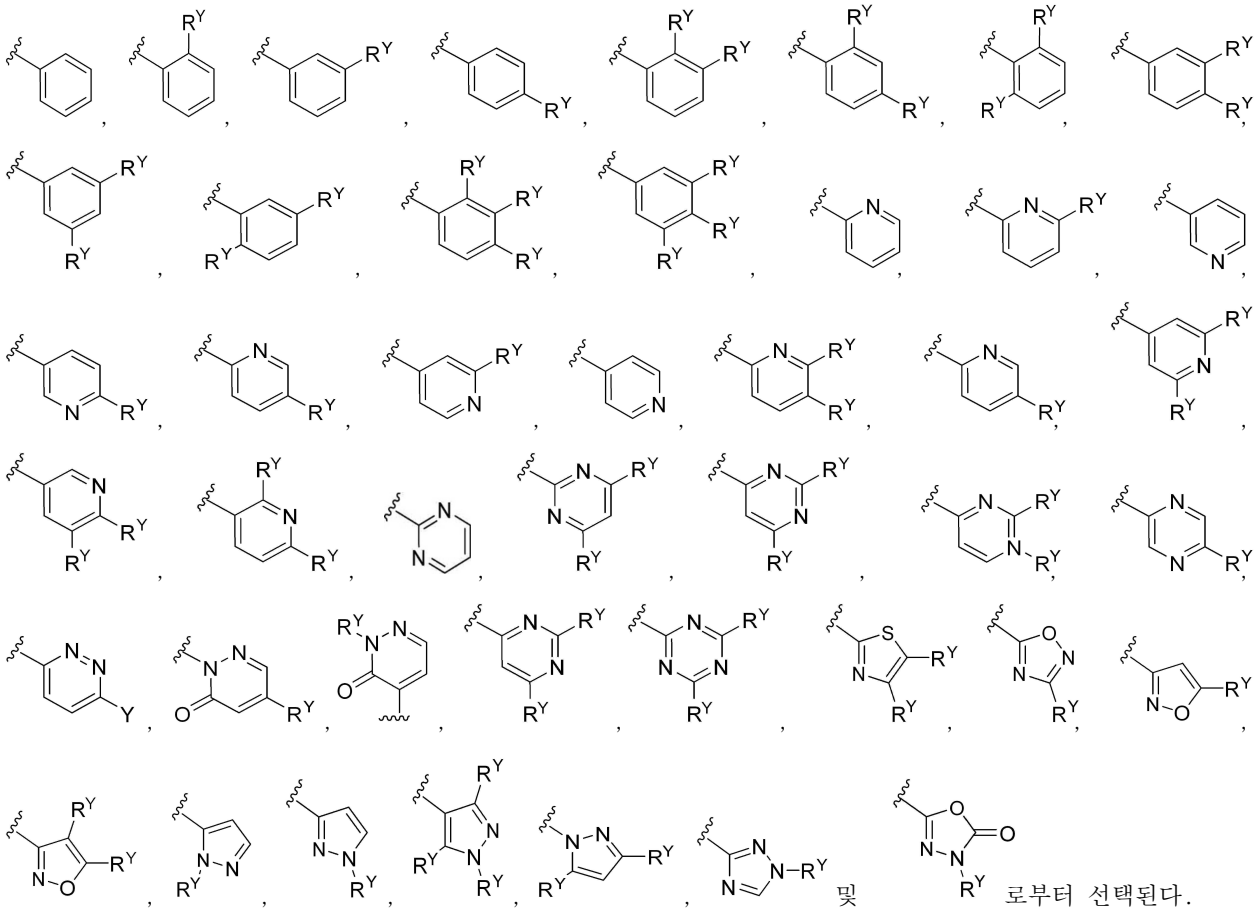
[0342] 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0343] 일부 구체예에서, t는 1이다. 일부 구체예에서, t는 0이다.

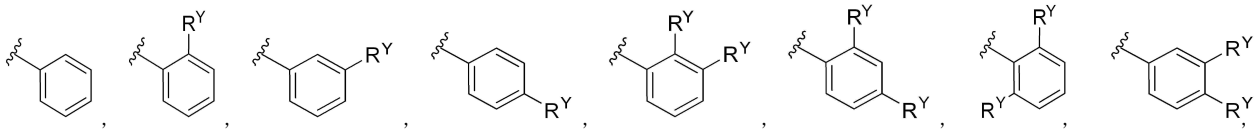
[0344] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소,

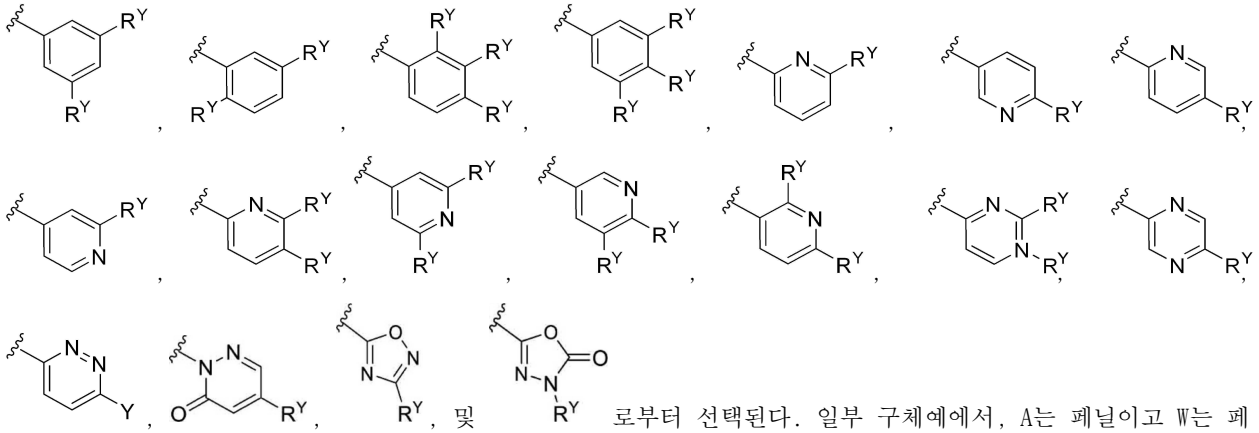
C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0345] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로:

[0346] 
로부터 선택된다.

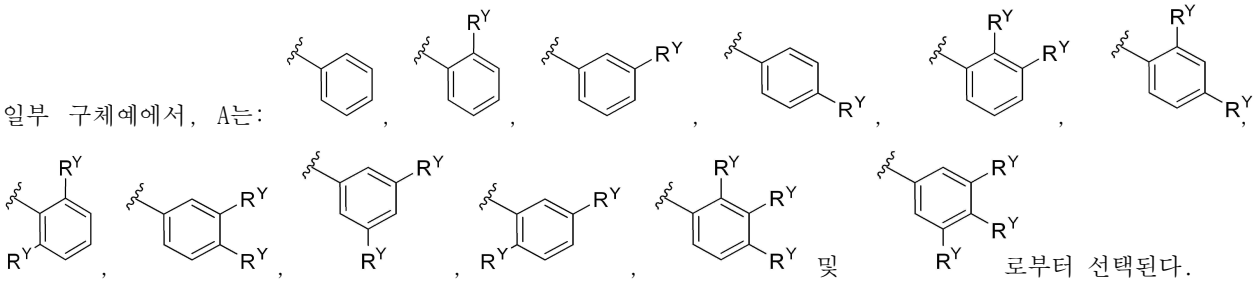
[0347] 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로:

[0348] 



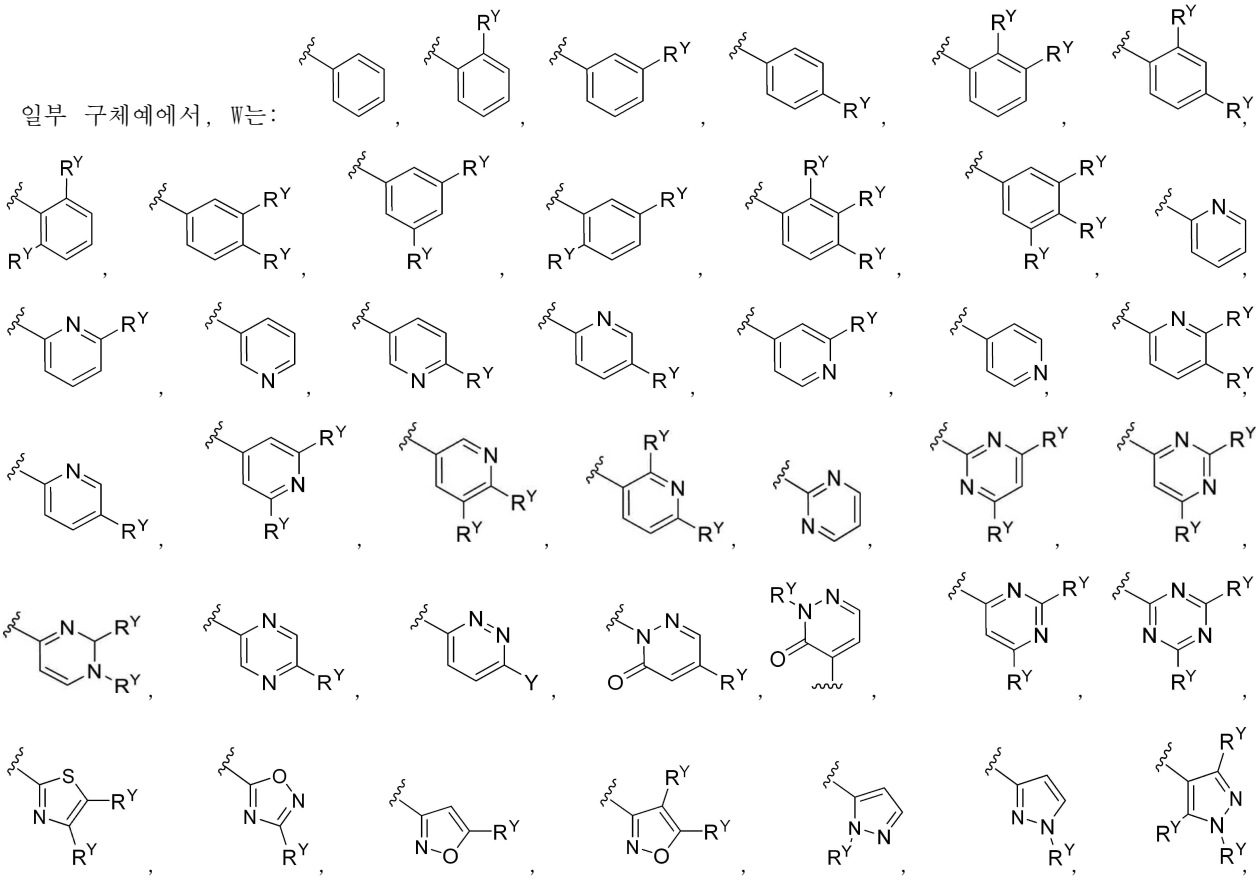
로부터 선택된다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된다.

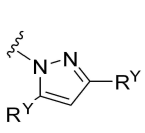
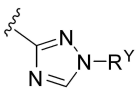
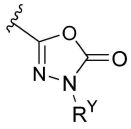
[0349] 일부 구체예에서, A는:



로부터 선택된다.

[0350] 일부 구체예에서, W는:






로부터 선택된다.

[0351] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다.

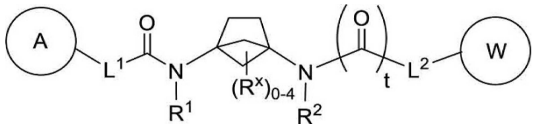
[0352] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0353] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0354] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로 (*예를 들어*, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0355] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3) 또는 할로 (예를 들어, 클로로)이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3)이다.

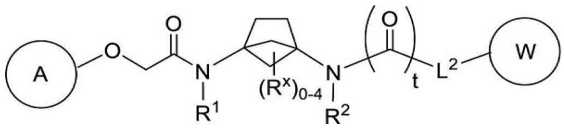
[0356] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물:

[0357] 

[0358] 화학식 (I-j)

[0359] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^1, L^2, R^1, R^2, A, W, R^X, 및 t 각각은 화학식 (I)에 대한 것과 같이 정의된다.

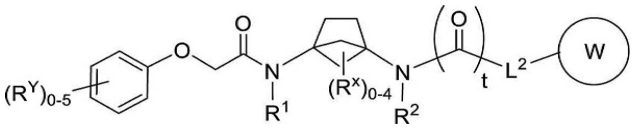
[0360] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-k)의 화합물:

[0361] 

[0362] 화학식 (I-k)

[0363] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^2, R^1, R^2 A, W, R^X, 및 t 각각은 화학식 (I)에 대한 것과 같이 정의된다.

[0364] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1)의 화합물:

[0365] 

[0366] 화학식 (I-1)

[0367] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체이고, 여기서 L^2, R^1, R^2 W, R^X, R^Y, 및 t 각각은 화학식 (I)에 대한 것과 같이 정의된다.

[0368] 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 적어도 하나는 독립적으로 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 둘 모두는 독립적으로 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된 2-7-원 헤테로알킬렌이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 중 하나는 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고 L^1 및 L^2 중 다른 하나는 독립적으로 2-7-원 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 및 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X에 의해 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 $-C(O)R^D$ (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 또는 $C(O)CH_3$)이다. 일부 구체예에서, L^1 및 L^2 각각은 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-*이고, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 독립적으로 선택되고, "-*"는 A 및 W 각각에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0369] 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^2는 CH_2O-*, CH_2CH_2-*, $CH_2C(O)$-*, CH=CH-*, CH_2CH_2O-*, CH_2OCH_2-*, $CH_2OCH_2CH_2$-*, $CH_2CH_2CH_2O$-*, $CH_2CH_2OCH_2$-*, CH_2NH-*, $CH_2N(CH_3)$-*, $CH_2N(CH_3)C(O)$-*, $CH_2N(C(O)CH_3)$-*, $CH_2CH(OH)$-*, $NHC(O)OCH_2$-*, 또는 $CH_2C(O)$-*로부터 선택되고, "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0370] 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-OS(O)_2R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-SR^E$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, NR^BR^C, 또는 G^2 (*예를 들어*, CH_3, 옥소, 플루오로, OH, 시아노, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $OC(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, $OS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ CH_2CH_3, C(O)OH, $OC(O)R^D$, $-C(O)CH_3$, 또는 $-SCH_3$)이다.

[0371] 일부 구체예에서, t는 1이다. 일부 구체예에서, t는 0이다.

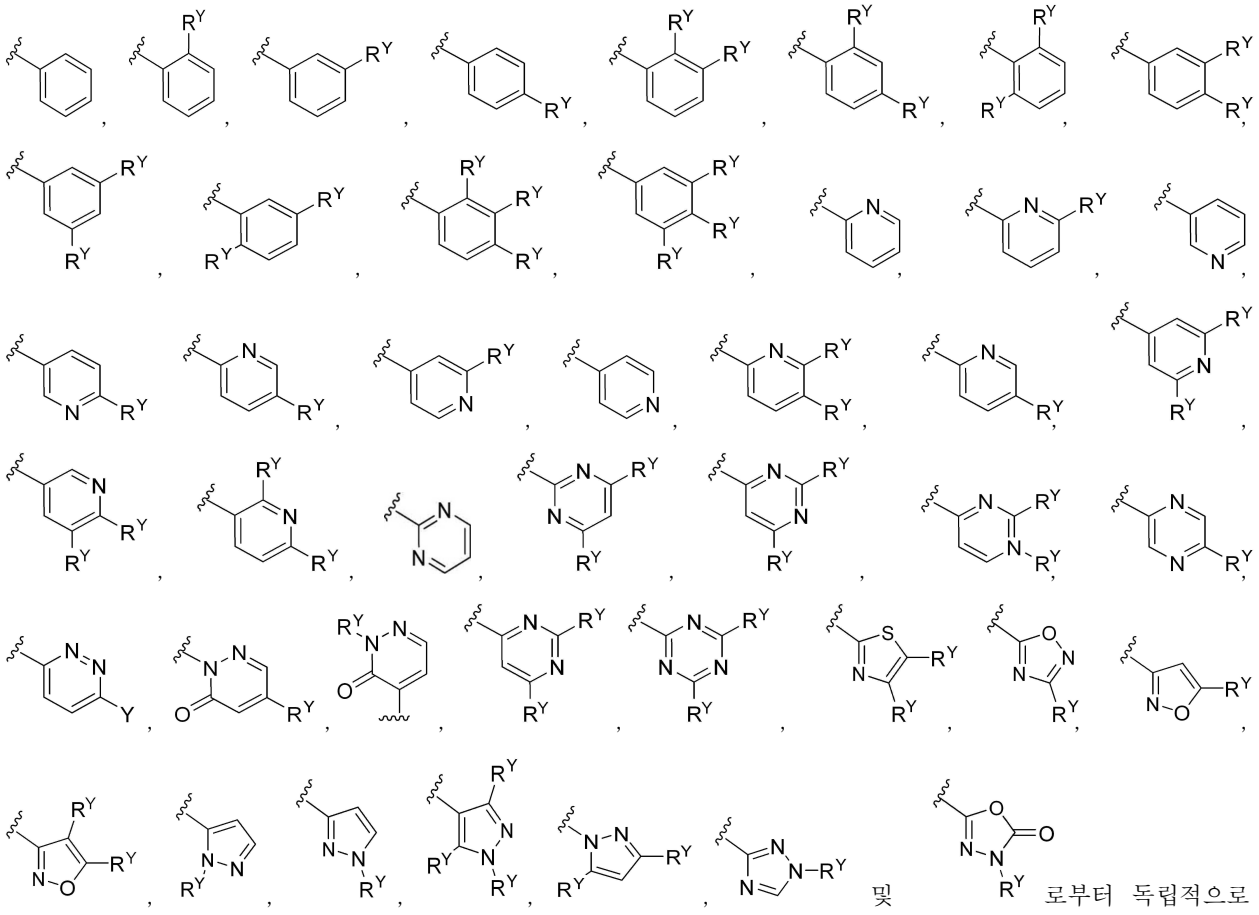
[0372] 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록실-C_1-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_1-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소,

C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실-C_1-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_1-C_6 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 독립적으로 수소이고 R^1 및 R^2 중 다른 하나는 독립적으로 수소, *-CH_3, *-CH_2CH_2OH, 또는 *-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$이고, "*-"는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이다.

[0373] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 페닐이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 5-6-원 헤테로아릴이다.

[0374] 일부 구체예에서, W는 단환 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, W의 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 이환 헤테로아릴을 형성하는 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구체예에서, W는 10-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 또는 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, W는 원자가에 의해 허용되는 질소, 산소 또는 황을 포함하는 헤테로아릴이다.

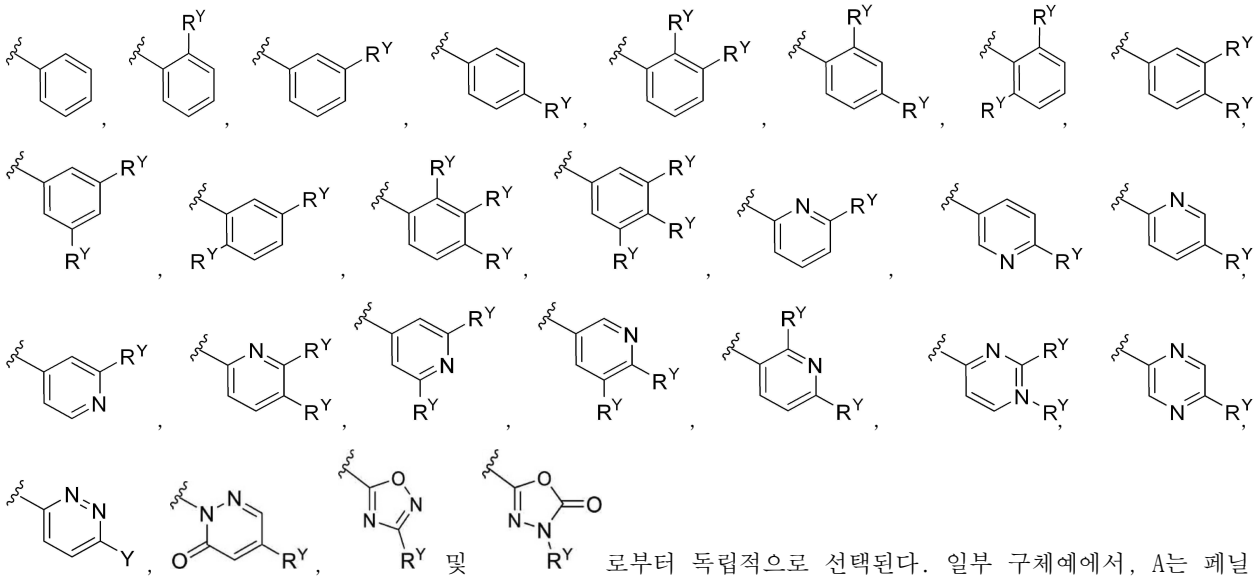
[0375] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 독립적으로 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 독립적으로 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

[0376] 

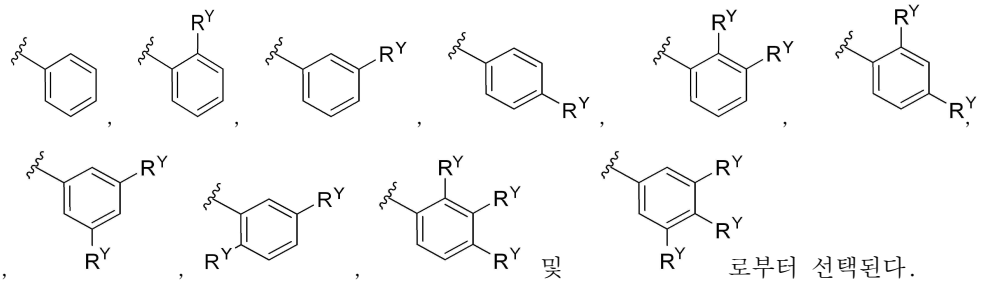
로부터 독립적으로

선택된다.

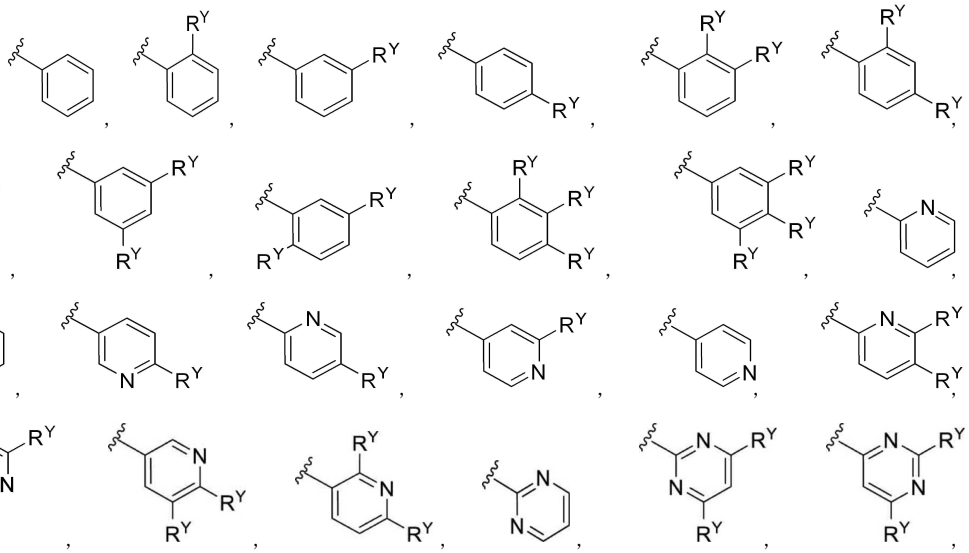
[0377] 일부 구체예에서, A 및 W 각각은:

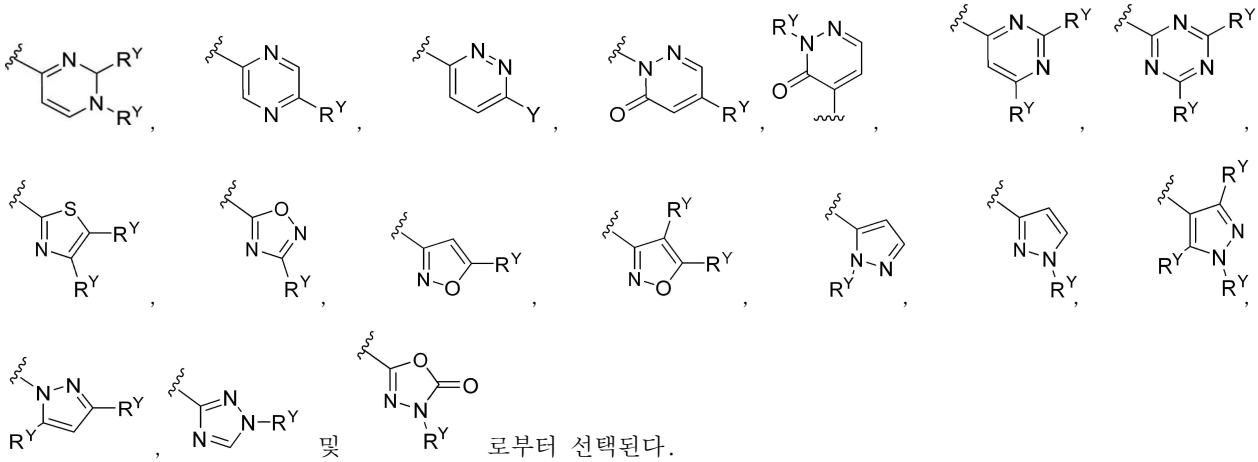
[0378] 

로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다. 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리다지노닐, 옥사디아졸릴, 또는 옥사디아졸로닐이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환된다.

[0379] 일부 구체예에서, A는: 

로부터 선택된다.

[0380] 일부 구체예에서, W는: 



로부터 선택된다.

[0381] 일부 구체예에서, A는 페닐이고 W는 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, A 및 W 각각은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고, 각각의 R^Y는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$,$-S(O)_2R^D$, 또는 G^1이다.

[0382] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_2OH$, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, SCH_3, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)CF_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

[0383] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, 아이오도, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, $S(O)_2CH_3$, CN, $N(CH_3)_2$, SF_5, NH_2, $C(CH)_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2NH_2, $CH(OH)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $OCHF_2$ 또는 G^1이다.

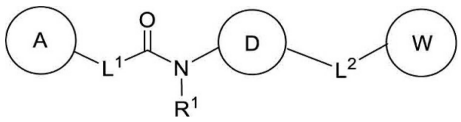
[0384] 일부 구체예에서, 각각의 A 및 W는 인접한 원자상의 2 개의 R^Y로 독립적으로 치환되고, 2 개의 R^Y는 이들이 부착되는 원자와 함께, 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 3-7-원 접합 헤테로사이클릴, 접합 아릴, 또는 5-6-원 접합 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 2 개의 R^Y 이들이 부착되는 원자와 함께 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로 (*예를 들어*, CH_3 또는 플루오로)이다.

[0385] 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 피페리디닐, 페닐, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, G^1은 사이클로프로필, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3) 또는 할로 (예를 들어, 클로로)이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^Z는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CH_3)이다.

[0386] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (I-a)의 화합물, (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) 또는 (I-l)) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 개시된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물로서 제형화된다.

[0387] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (I-a)의 화합물, (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) 또는 (I-l))은 표 1에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로부터 선택된다.

[0388] 화학식 (II)의 화합물이 또한 본원에 개시된다:

[0389] 

[0390] 화학식 (II)

[0391] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물, 여기서:

[0392] D는 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐이고, 여기서 각각의 가교된 이환 사이클로알킬, 가교된 이환 헤테로사이클릴, 또는 쿠바닐은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고; 여기서 가교된 이환 헤테로사이클릴이 치환 가능한 질소 모이어티를 포함하는 경우, 치환 가능한 질소 모이어티는 R^{N1}에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0393] L^1은 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 2-7-원 헤테로알킬렌, O, 또는 NR^C이고, 여기서 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 2-7-원 헤테로알킬렌은 1-5 개의 R^X로 임의로 치환되고;

[0394] L^2은 -(C_0-C_2 알킬렌)-O-(C_0-C_2 알킬렌)-이고;

[0395] R^1은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 및 실릴옥시-C_2-C_6 알킬이고;

[0396] R^{N1}은 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 할로-C_2-C_6 알킬, 아미노-C_2-C_6 알킬, 시아노-C_2-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0397] A 및 W는 각각 독립적으로 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 페닐 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^Y로 임의로 치환되고;

[0398] 각각의 R^X는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, $-OS(O)R^D$, $-OS(O)_2R^D$, 및 G^2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0399] 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알콕시, 아미노-C_1-C_6 알킬, 시아노-C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, 및 G^1로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

[0400] 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 1-5 개의 R^X로 임의로 치환된 3-7-원 접합 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0401] 각각의 G^1 및 G^2는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_3-C_6 사이클로알킬, 4-7-원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴은 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환되고;

[0402] 각각의 R^Z는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0403] 각각의 $R^{A는}$ 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로-C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이고;

[0404] R^B 및 R^C 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 또는

[0405] R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께 1-3 개의 R^Z로 임의로 치환된 3-7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0406] 각각의 R^D는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, 2-7-원 헤테로알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬은 1-5 개의 R^G로 임의로 치환되고;

[0407] 각각의 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

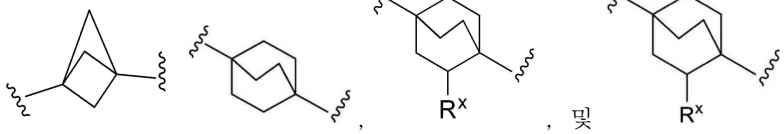
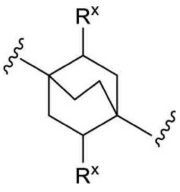
[0408] 각각의 R^F는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이고;

[0409] 각각의 R^G는 독립적으로 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴은 1-5 개의 R^H로 임의로 치환되고;

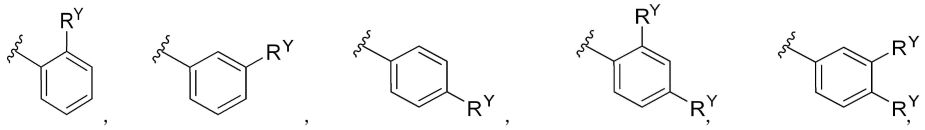
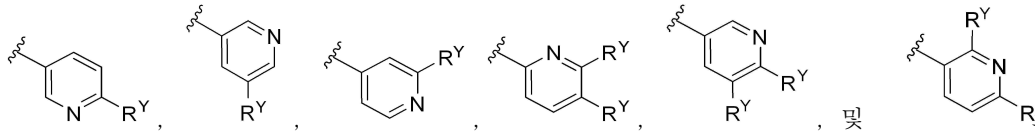
[0410] 각각의 R^H는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로-C_1-C_6 알킬이고;

[0411] m은 R^F가 수소 또는 C_1-C_6 알킬일 때 1이고, R^F가 C_1-C_6 알킬일 때 3이고, 또는 R^F가 할로일 때 5이고;

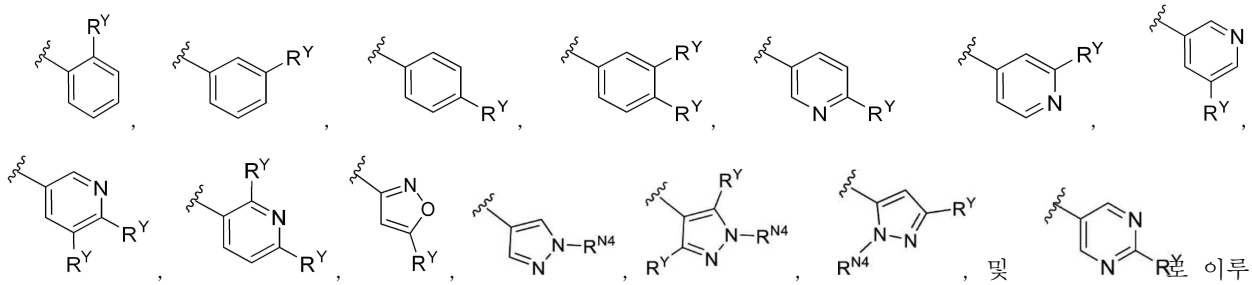
[0412] t는 0 또는 1이다.

[0413] 일부 구체예에서 D는  , , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^X는 옥소, $-OR^A$ (*예를 들어*, OH or OCH_3), $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ (*예를 들어*, $-C(O)OCH_3$), 할로, 및 하이드록시-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0414] 일부 구체예에서, L^1은 CH_2O-* 또는 CH_2OCH_2-*이고; 여기서 "-*"는 A에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, L^2는 O-*, OCH_2-*, CH_2O-*, OCH_2CH_2-*, CH_2OCH_2-*, 및 CH_2CH_2O-*로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구체예에서, R^1은 수소 또는 CH_3이다.

[0415] 일부 구체예에서, A는:  ,  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

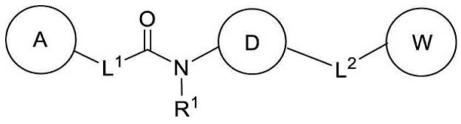
[0416] 일부 구체예에서, W는:

[0417] 
어진 군으로부터 선택된다.

[0418] 여기서 R^{N4}는 수소 또는 CH_3이다.

[0419] 일부 구체예에서, 각각의 R^Y는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, CF_3, CHF_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, OCF_3, $OCH(CH_3)_2$, 또는 CN이다.

[0420] 일부 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물:

[0421] 

[0422] 화학식 (II-a)

[0423] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체인 화합물, 여기서:

[0424] D는 비사이클로[1.1.1]펜타닐 또는 비사이클로[2.2.2]옥타닐이고, 이들 각각은 1-4 개의 R^X 기로 임의로 치환되고;

[0425] L^1은 CH_2O-* 또는 CH_2OCH_2-*이고, 여기서 "-*"는 A에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0426] L^2는 O-*, OCH_2-*, CH_2O-*, OCH_2CH_2-*, CH_2OCH_2-*, 및 CH_2CH_2O-*로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 "-*"는 W에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0427] A는 페닐 또는 피리딜이고, 이들 각각은 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고;

[0428] W는 페닐, 피리딜, 이속사졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 이용 가능한 탄소에서 1-5 개의 R^Y 기로 임의로 치환되고; 여기서 피라졸릴은 이용 가능한 질소에서 수소 또는 CH_3로 임의로 치환될 수 있고;

[0429] 각각의 R^X는 독립적으로 플루오로, 옥소, OH, OCH_3, C(O)OH, 또는 $C(O)OCH_3$이고;

[0430] 각각의 R^Y는 독립적으로 클로로, 플루오로, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, 또는 CN이고; 또는

[0431] 인접한 원자상의 2 개의 R^Y 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께 푸라닐, 피롤릴, 또는 디옥솔라닐 고리를 형성하고, 이들 각각은 1-2 개의 R^X로 임의로 치환되고;

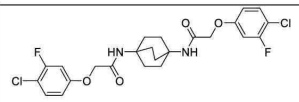
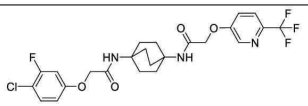
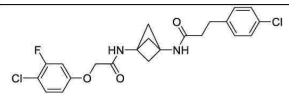
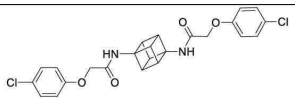
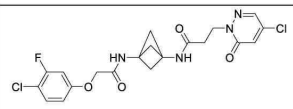
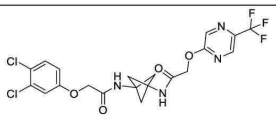
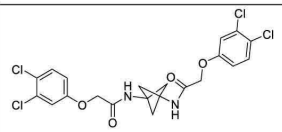
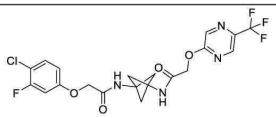
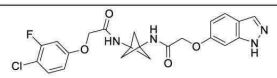
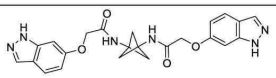
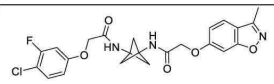
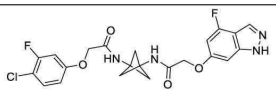
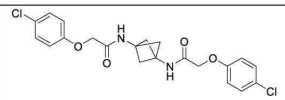
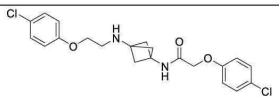
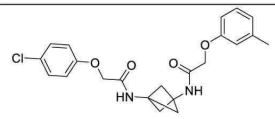
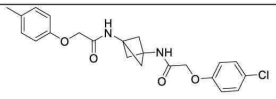
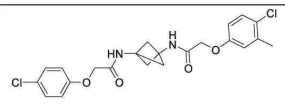
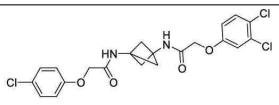
[0432] R^1은 수소이다.

[0433] 일부 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (II-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 개시된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물로서 제형화된다.

[0434] 일부 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (II-a)의 화합물은 표 1에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로부

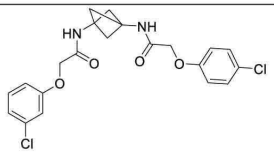
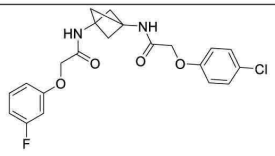
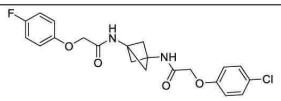
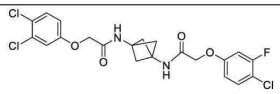
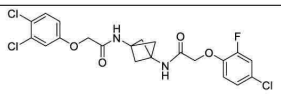
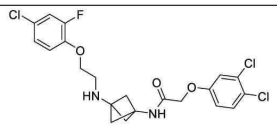
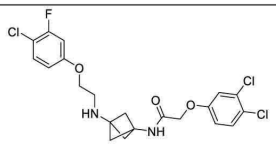
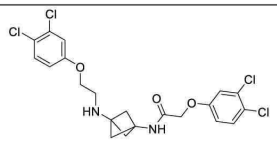
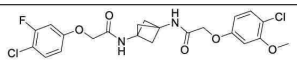
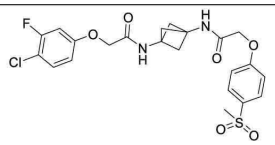
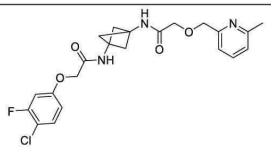
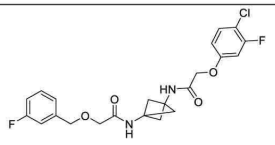
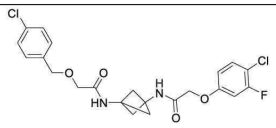
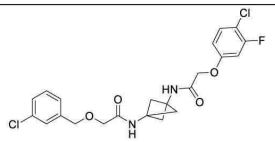
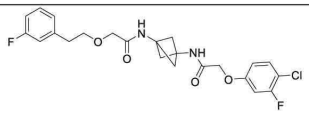
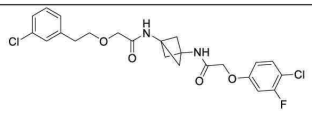
터 선택된다.

[0435] **표 1**: 본 발명의 예시적인 화합물

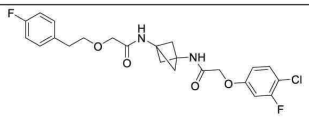
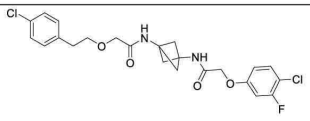
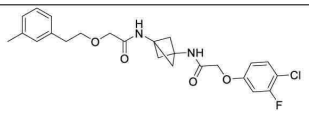
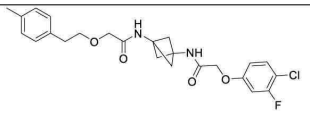
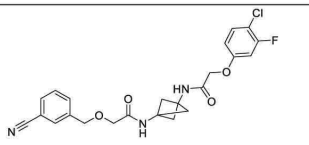
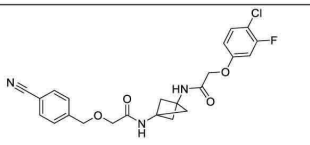
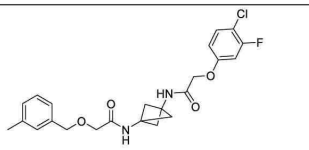
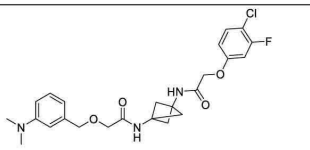
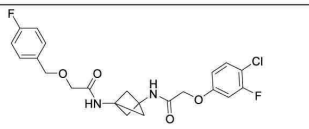
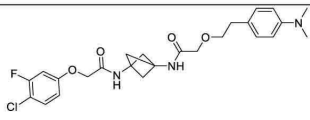
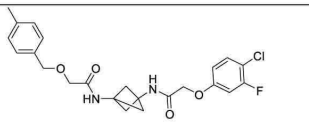
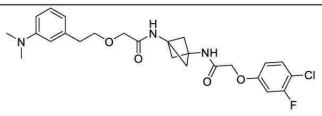
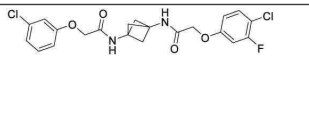
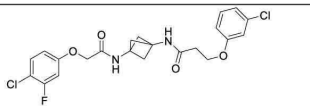
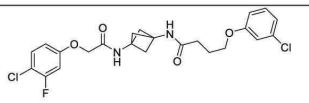
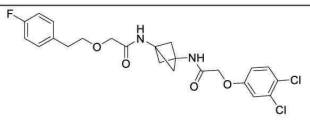
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	

[0436]

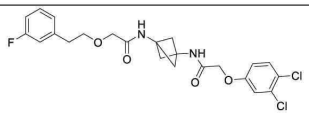
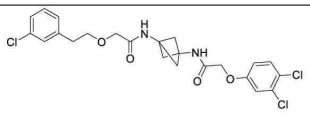
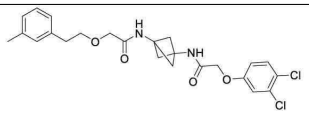
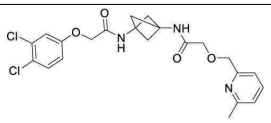
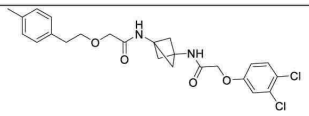
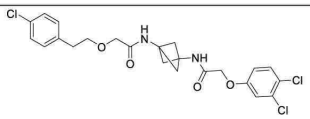
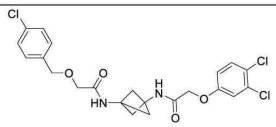
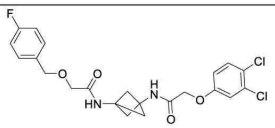
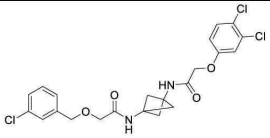
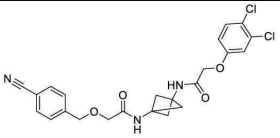
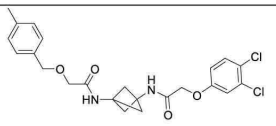
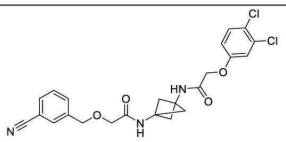
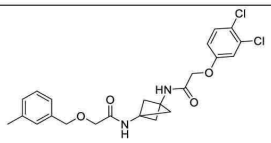
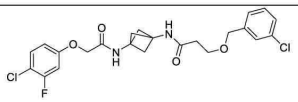
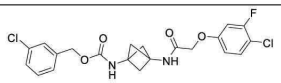
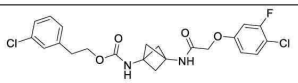
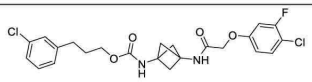
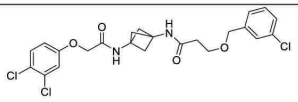
[0437]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

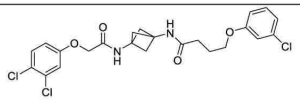
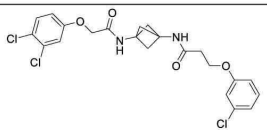
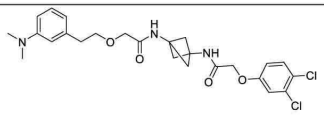
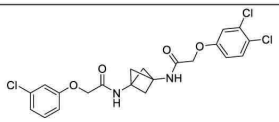
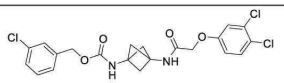
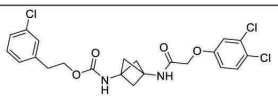
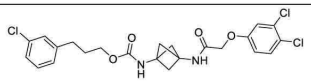
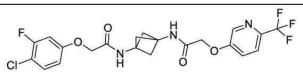
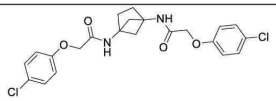
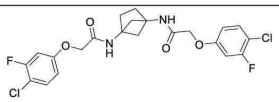
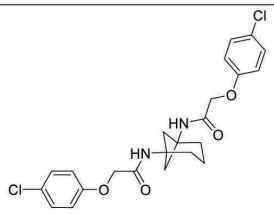
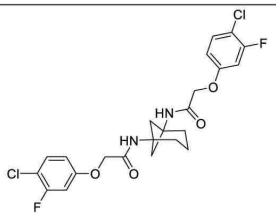
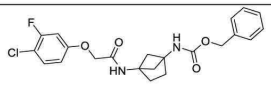
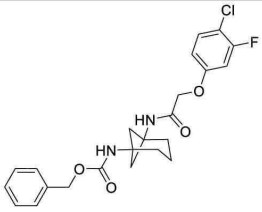
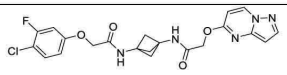
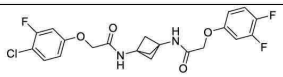
[0438]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

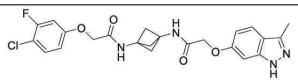
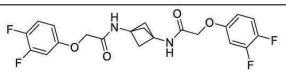
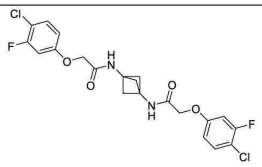
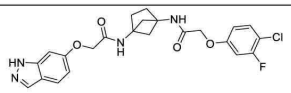
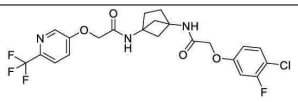
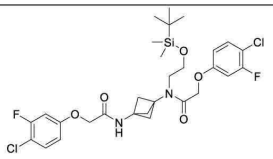
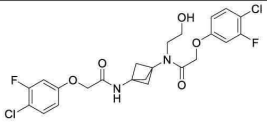
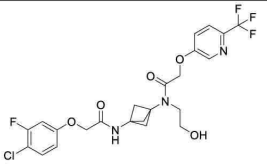
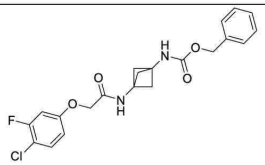
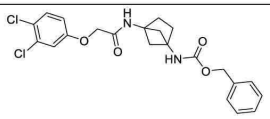
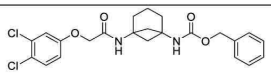
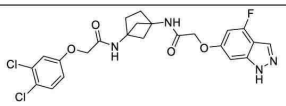
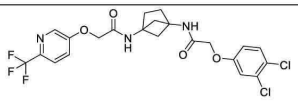
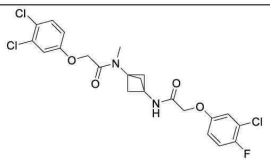
[0439]

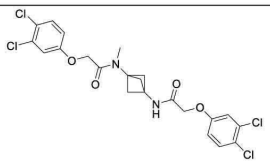
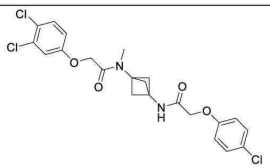
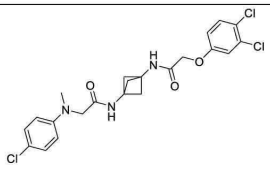
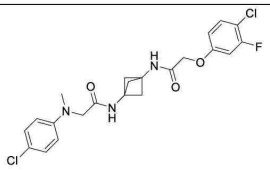
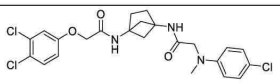
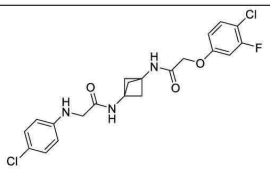
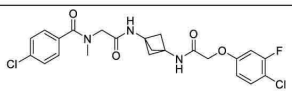
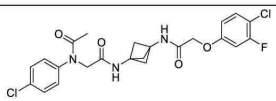
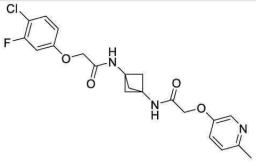
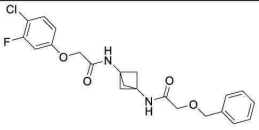
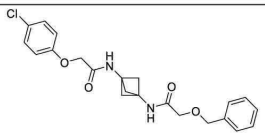
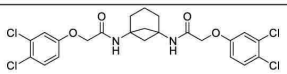
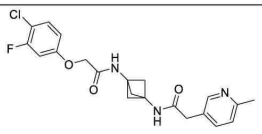
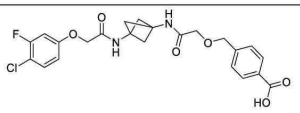
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	

[0440]

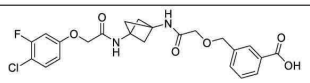
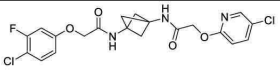
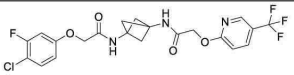
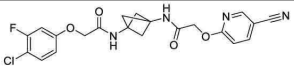
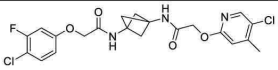
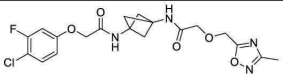
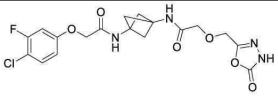
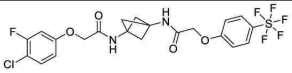
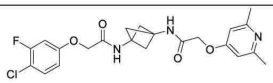
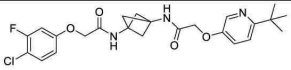
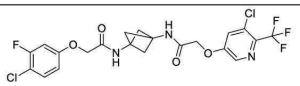
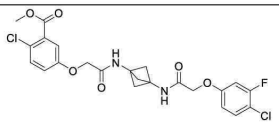
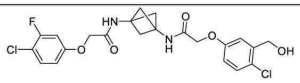
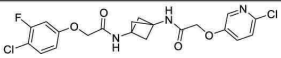
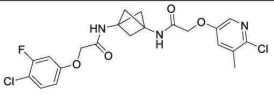
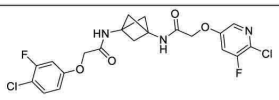
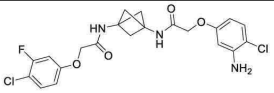
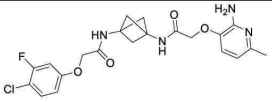
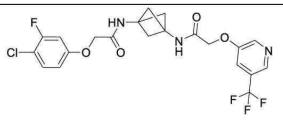
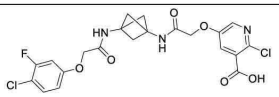
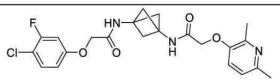
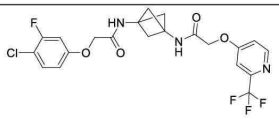
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	

[0441]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	

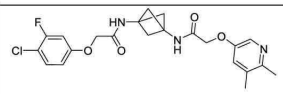
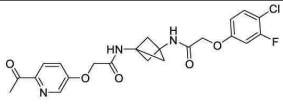
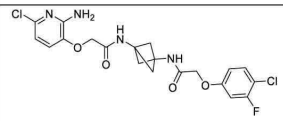
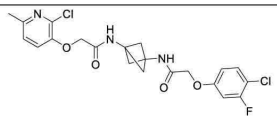
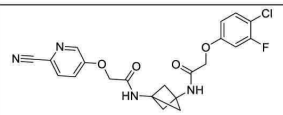
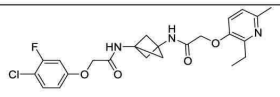
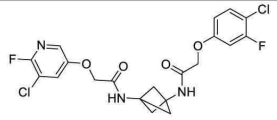
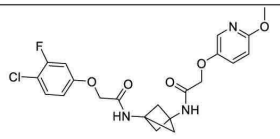
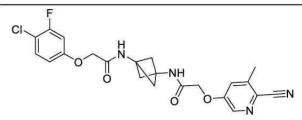
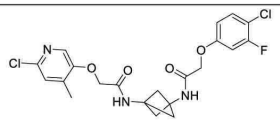
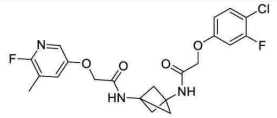
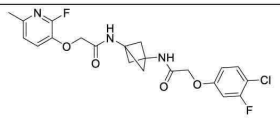
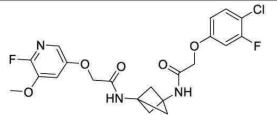
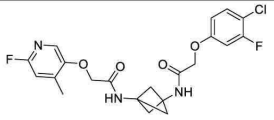
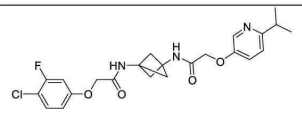
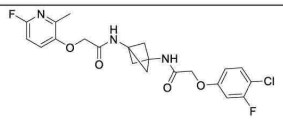
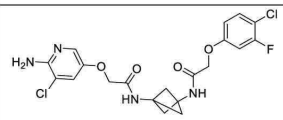
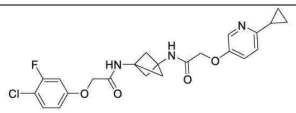
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	
210		211	

[0442]

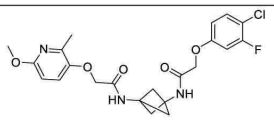
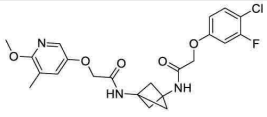
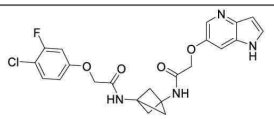
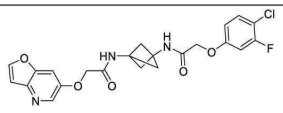
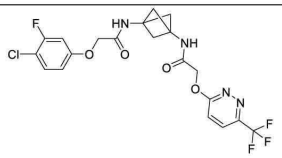
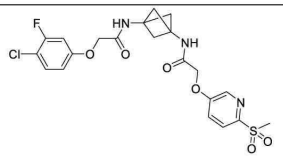
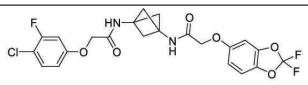
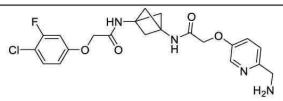
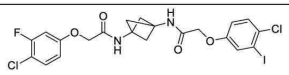
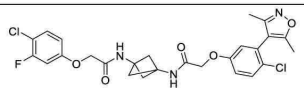
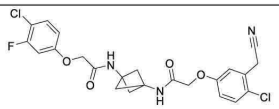
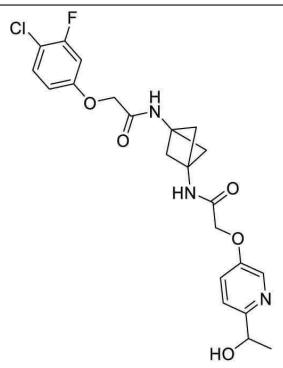
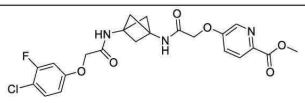
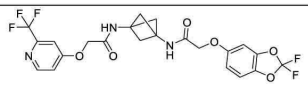
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	

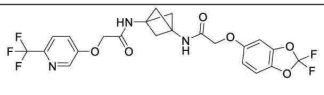
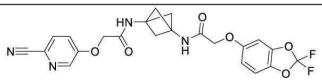
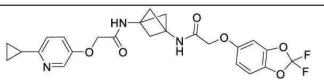
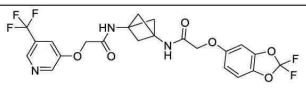
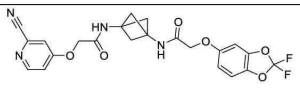
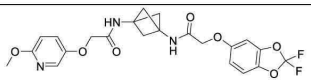
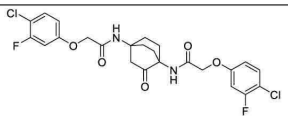
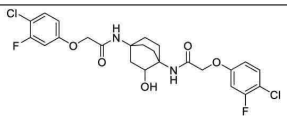
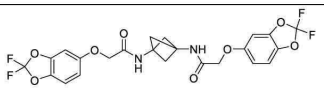
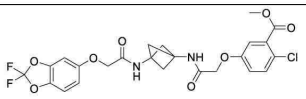
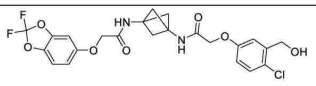
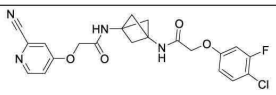
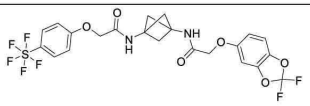
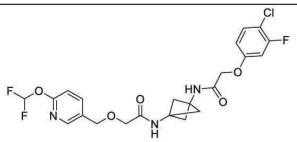
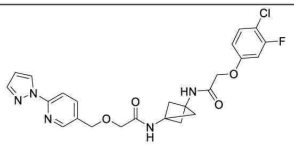
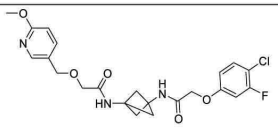
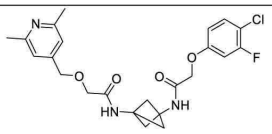
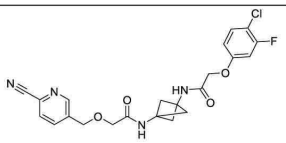
[0443]

[0444]

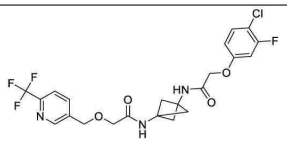
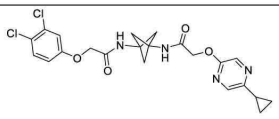
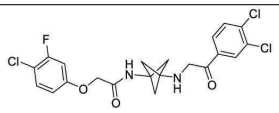
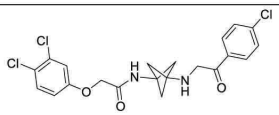
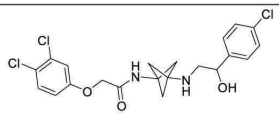
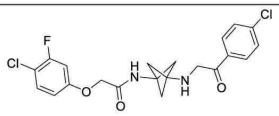
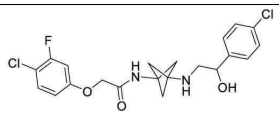
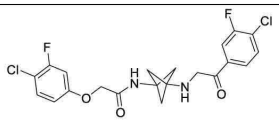
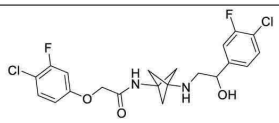
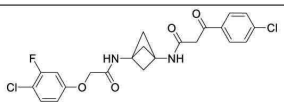
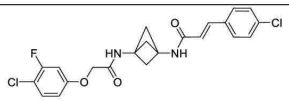
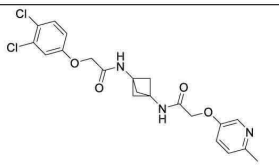
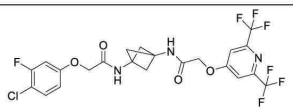
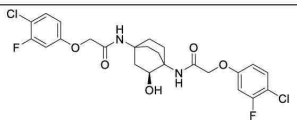
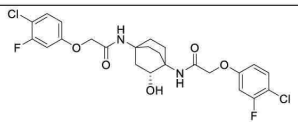
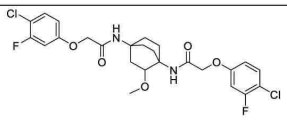
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
234		235	
236		237	
238		239	
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	

[0445]

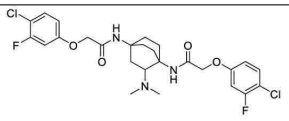
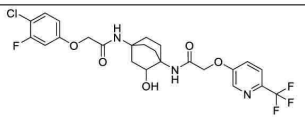
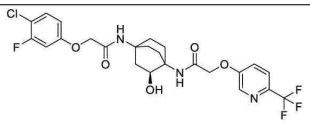
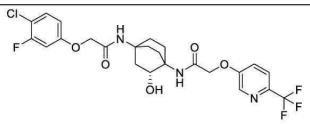
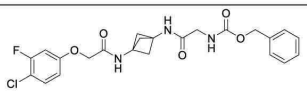
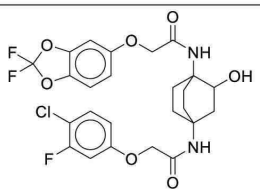
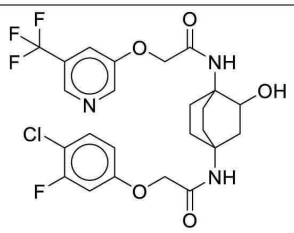
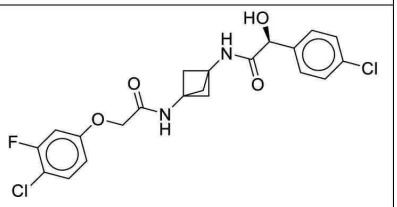
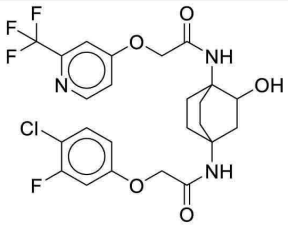
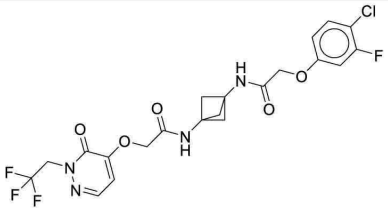
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
252		253	
254		255	
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
266		267	
268		269	
270		271	
272		273	
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	

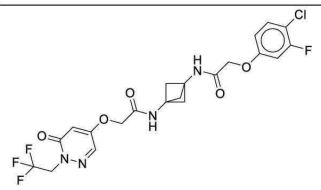
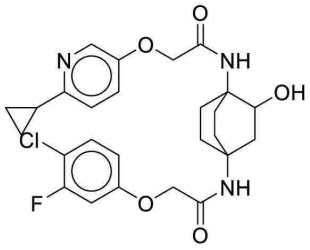
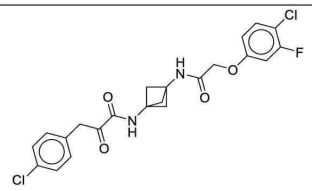
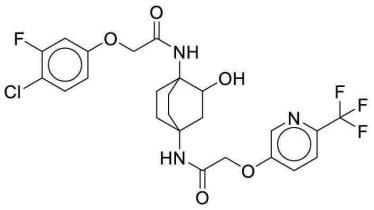
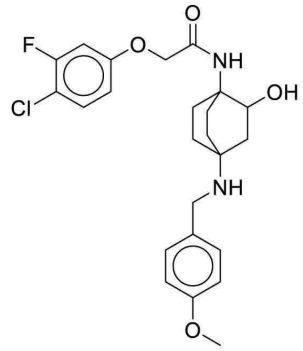
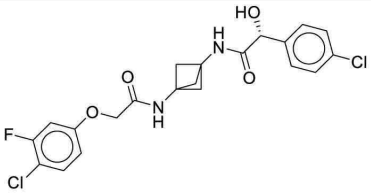
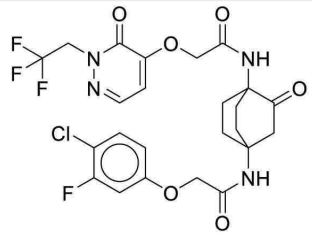
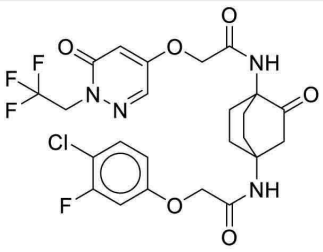
[0446]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
284		285	
286		287	
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	

[0447]

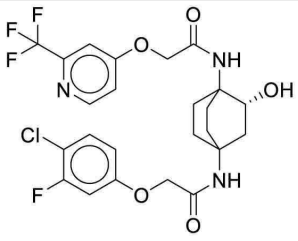
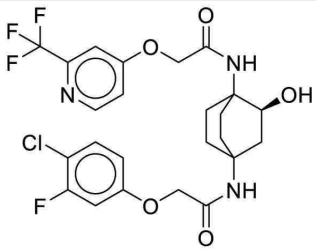
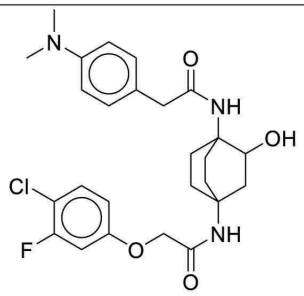
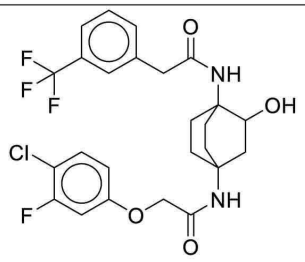
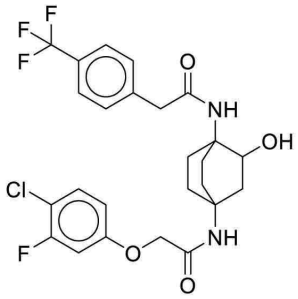
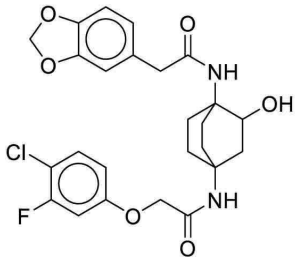
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
300		301	
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	

[0448]

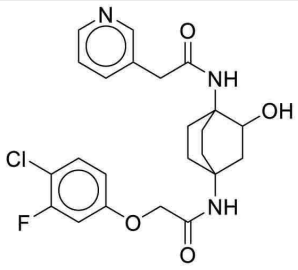
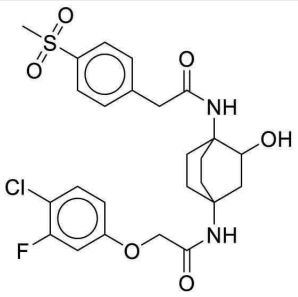
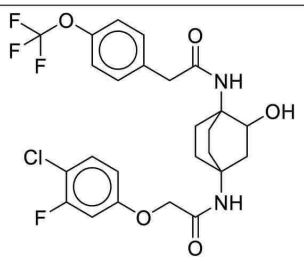
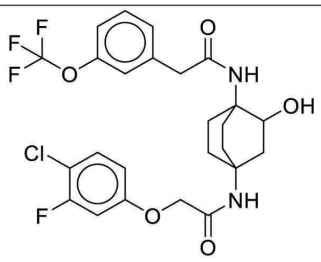
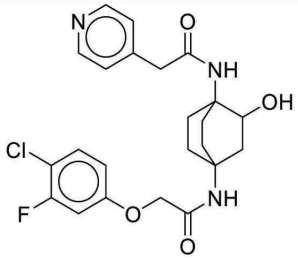
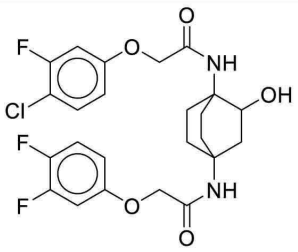
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
310		311	
312		313	
314		315	
316		317	

[0449]

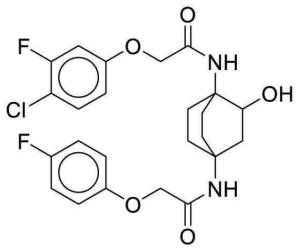
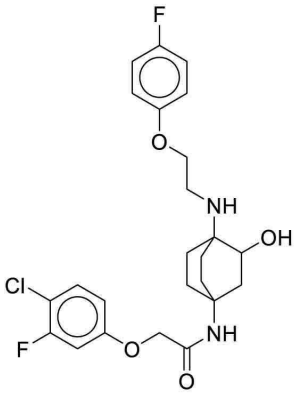
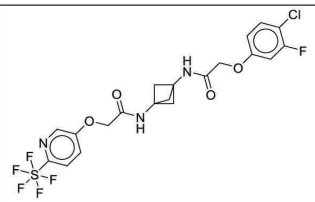
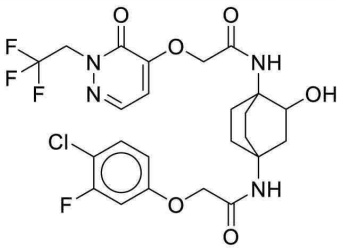
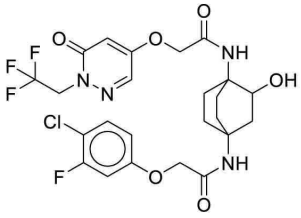
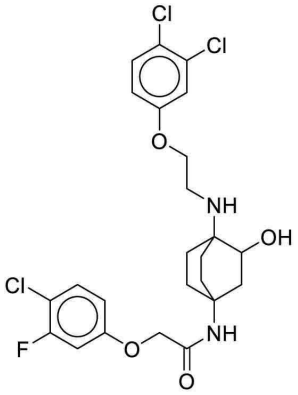
[0450]

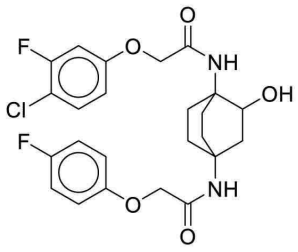
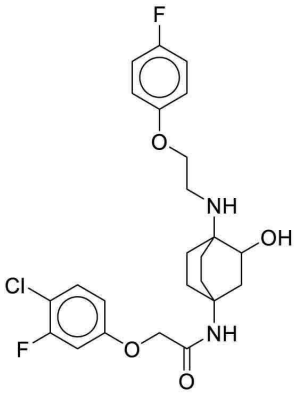
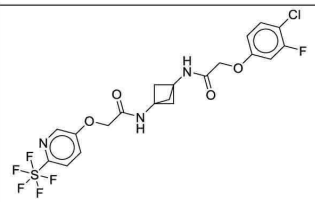
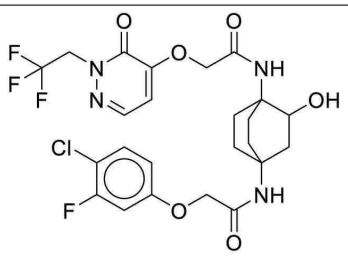
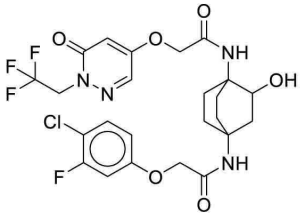
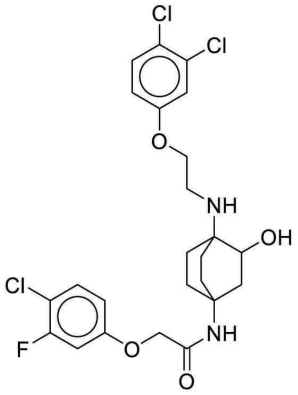
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
318		319	
320		321	
322		323	

[0451]

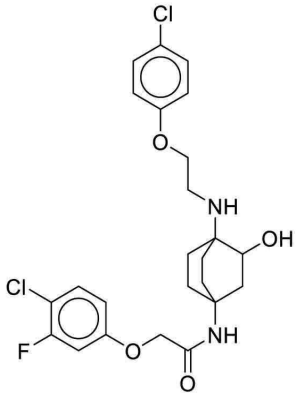
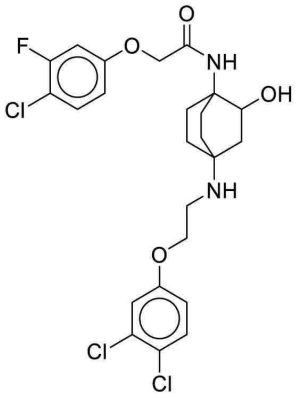
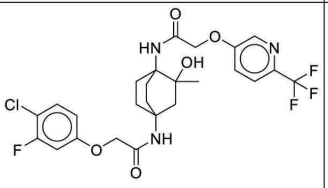
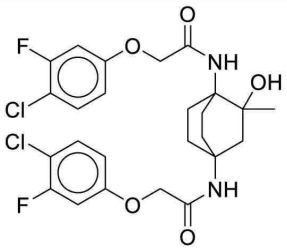
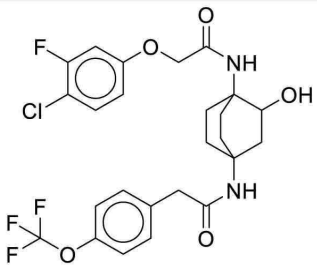
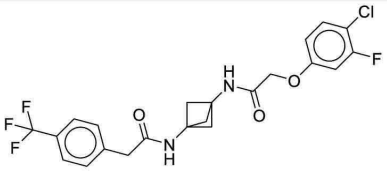
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
324		325	
326		327	
328		329	

[0452]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
330		331	
332		333	
334		335	

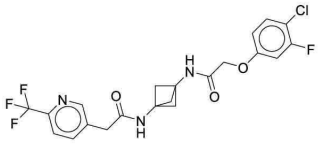
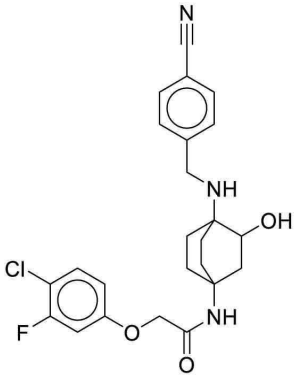
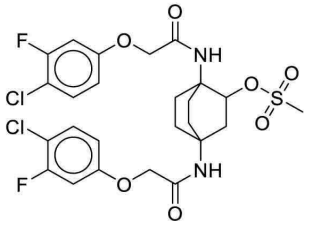
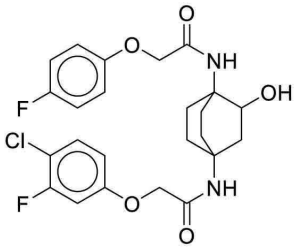
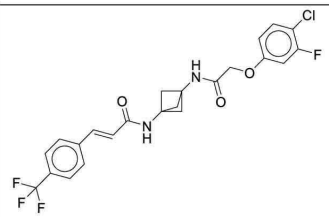
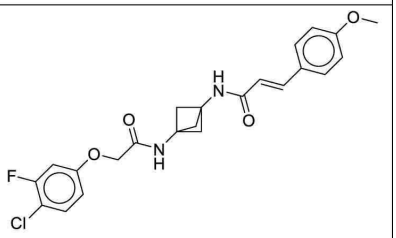
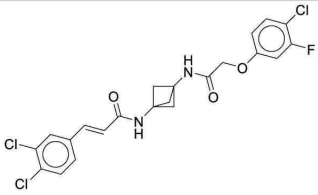
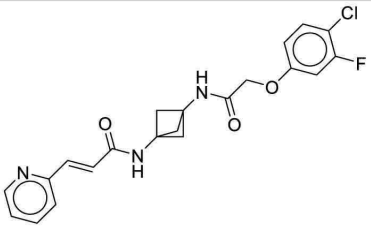
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
330		331	
332		333	
334		335	

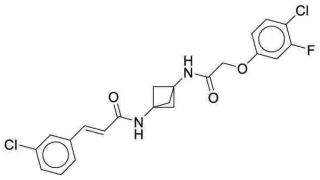
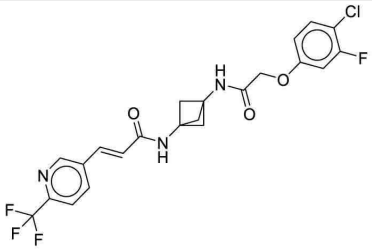
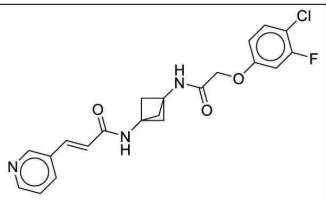
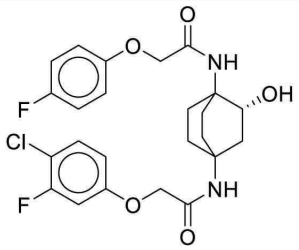
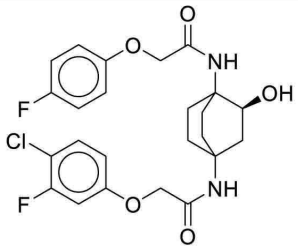
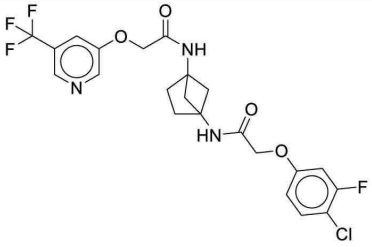
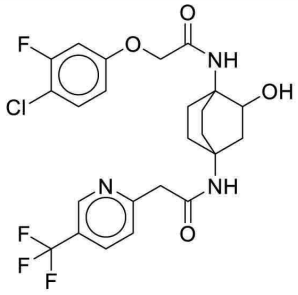
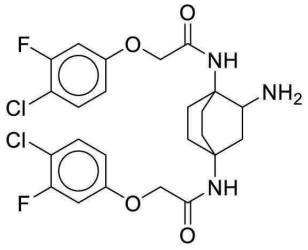
[0453]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
336		337	
338		339	
340		341	

[0454]

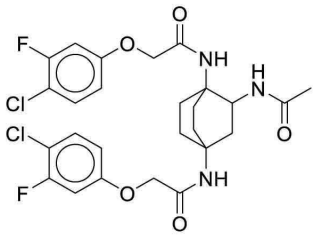
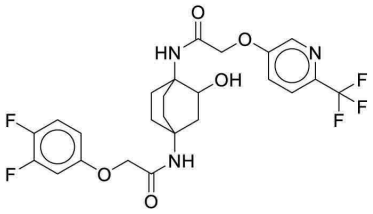
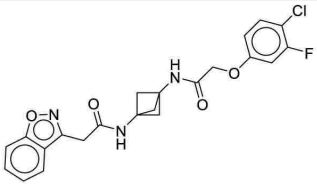
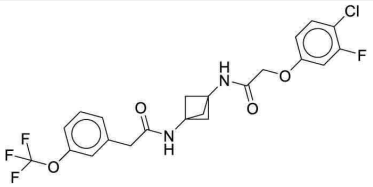
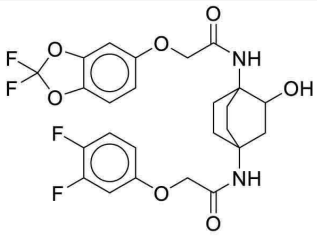
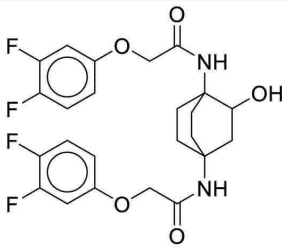
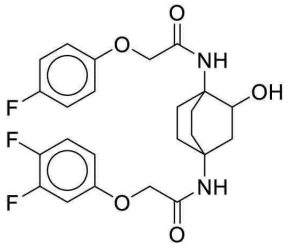
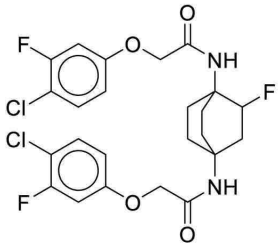
[0455]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
342		343	
344		345	
346		347	
348		349	

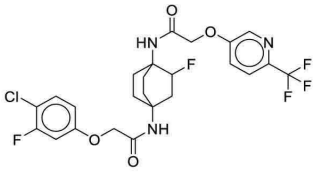
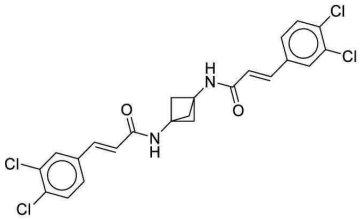
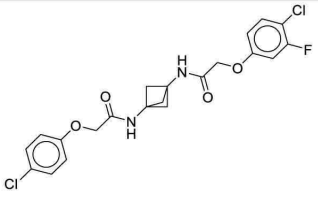
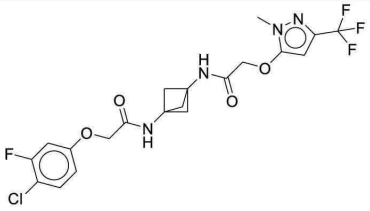
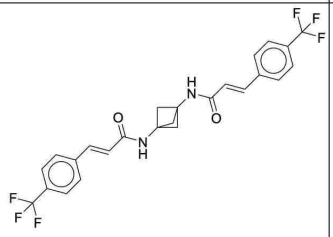
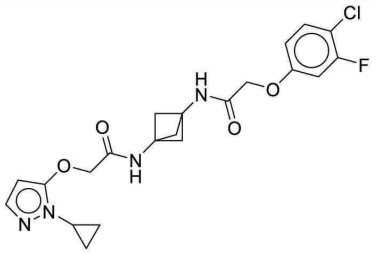
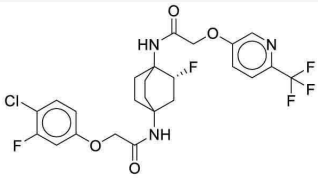
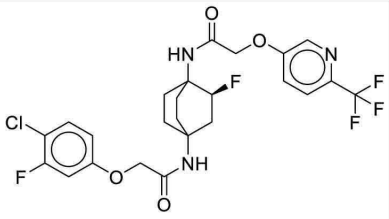
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
350		351	
352		353	
354		355	
356		357	

[0456]

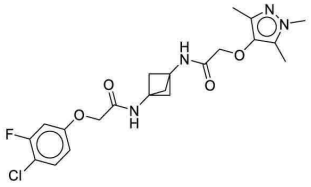
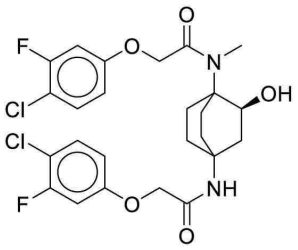
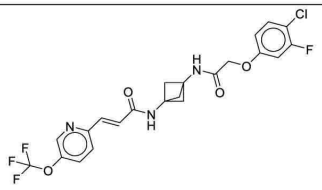
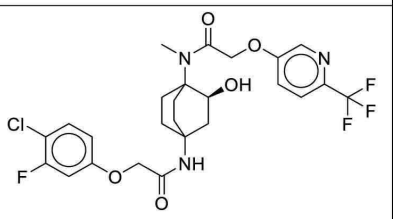
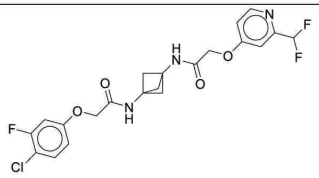
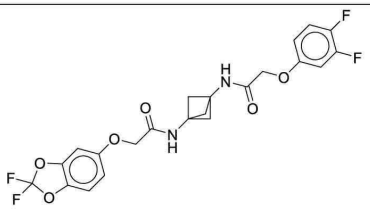
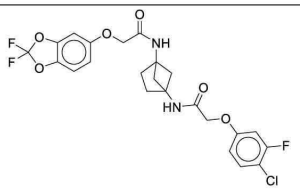
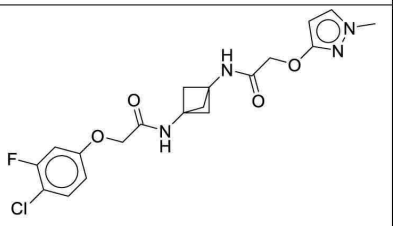
[0457]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
358		359	
360		361	
362		363	
364		365	

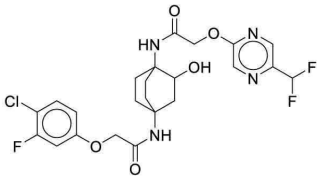
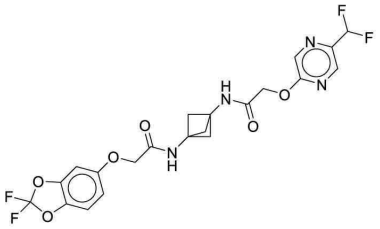
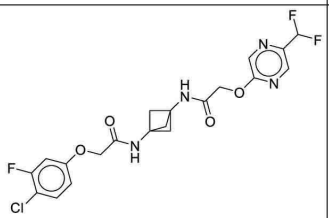
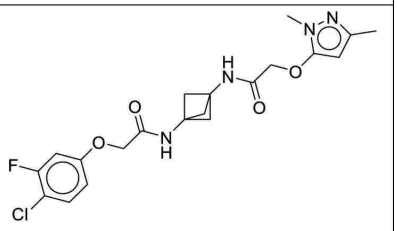
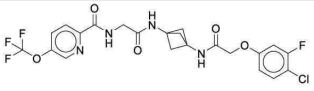
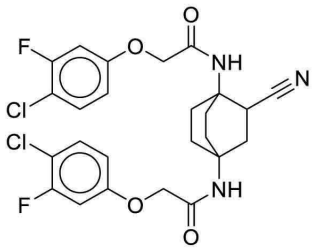
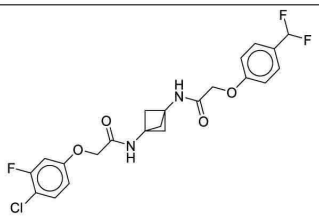
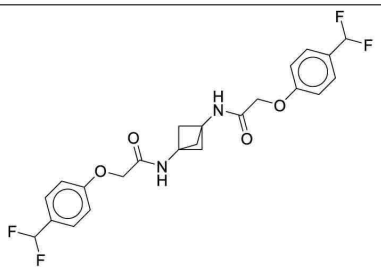
[0458]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
366		367	
368		369	
370		371	
372		373	

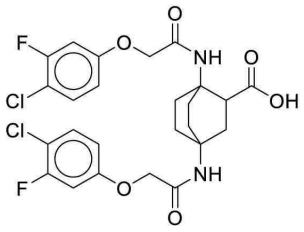
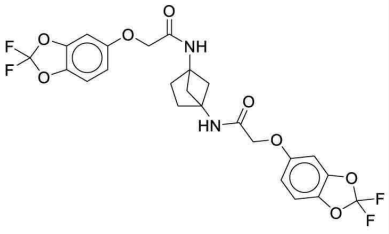
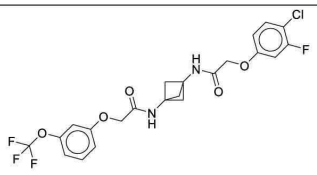
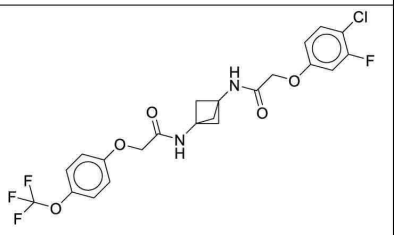
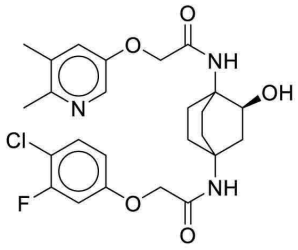
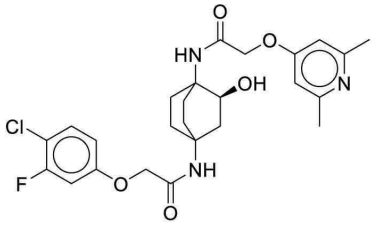
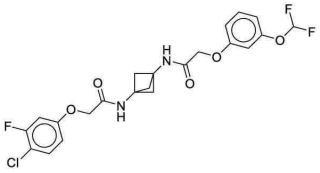
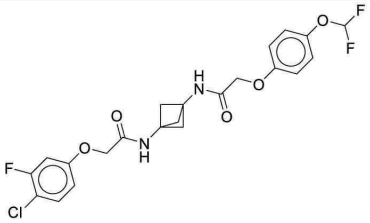
[0459]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
374		375	
376		377	
378		379	
380		381	

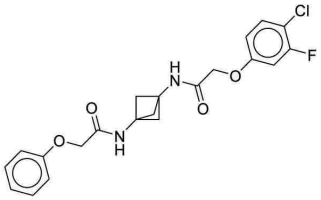
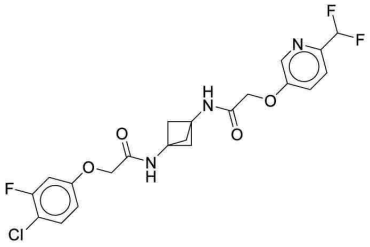
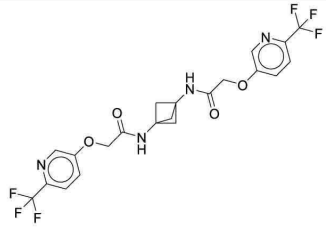
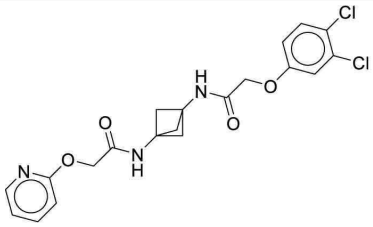
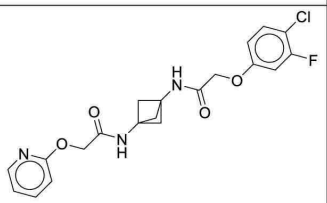
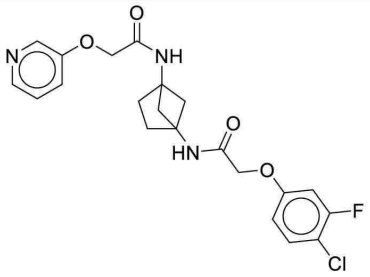
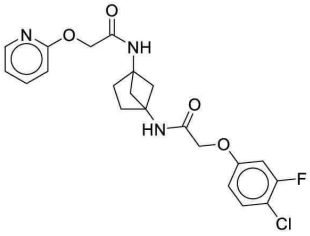
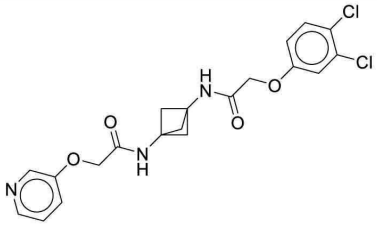
[0460]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
382		383	
384		385	
386		387	
388		389	

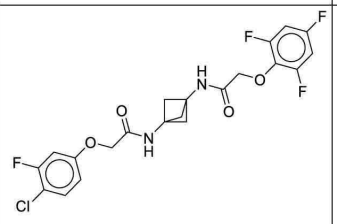
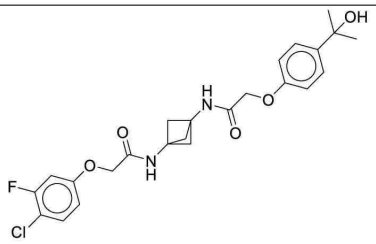
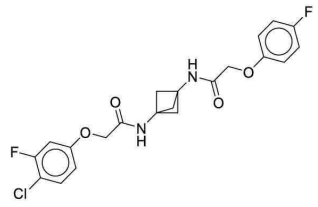
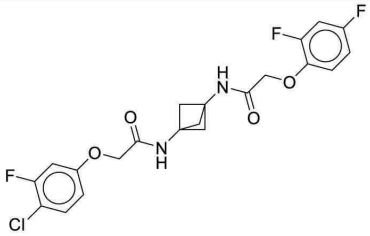
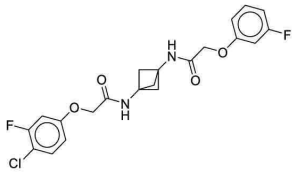
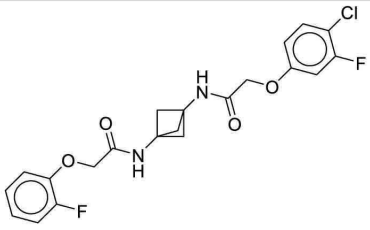
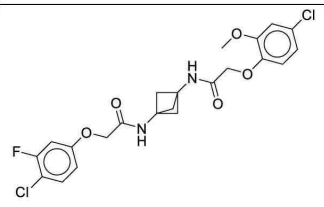
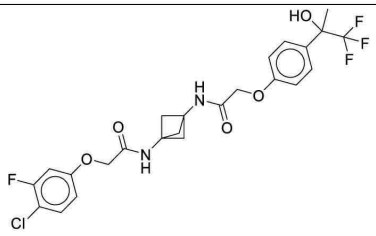
[0461]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	

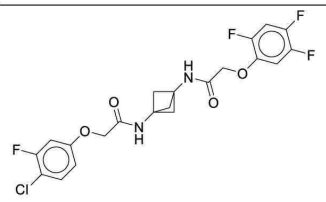
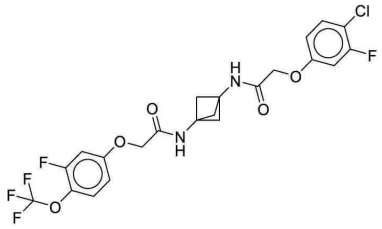
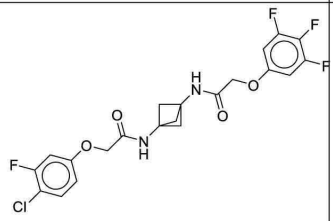
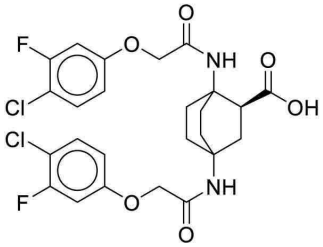
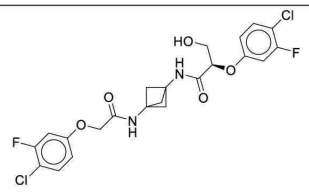
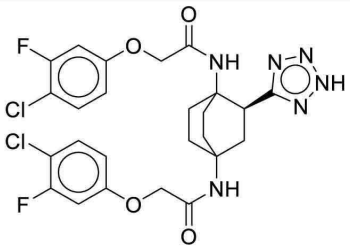
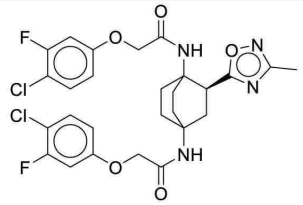
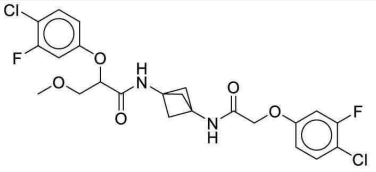
[0462]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
398		399	
400		401	
402		403	
404		405	

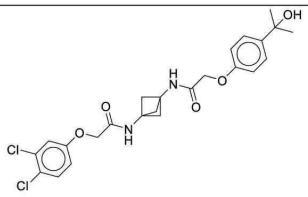
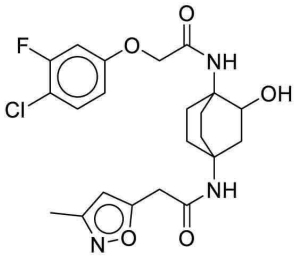
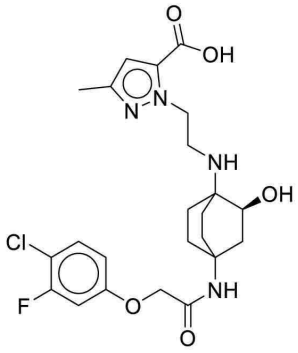
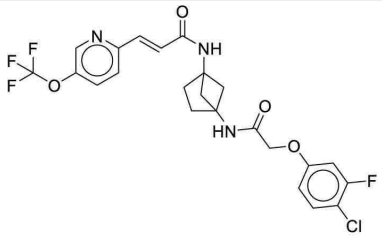
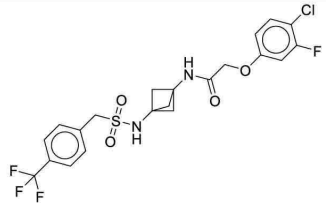
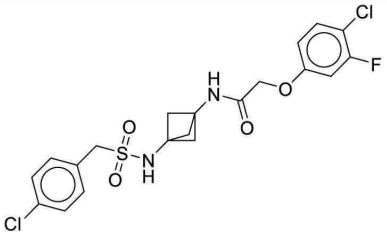
[0463]

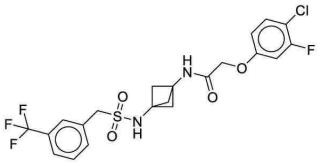
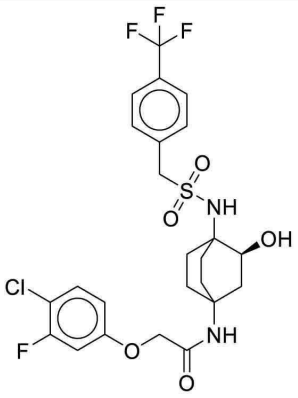
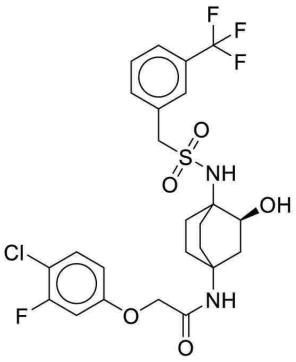
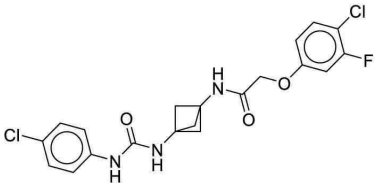
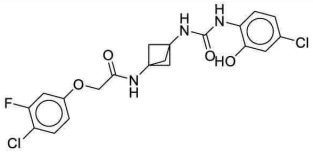
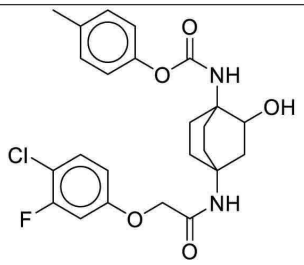
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
406		407	
408		409	
410		411	
412		413	

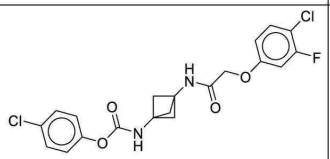
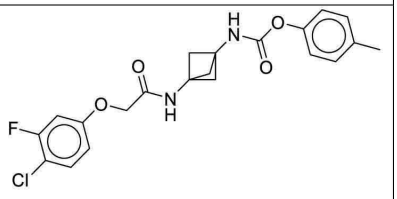
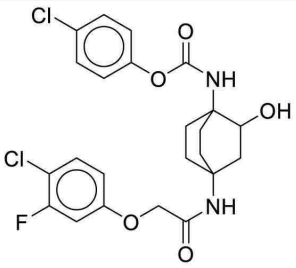
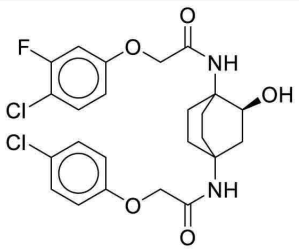
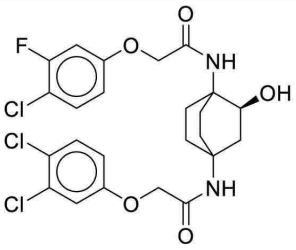
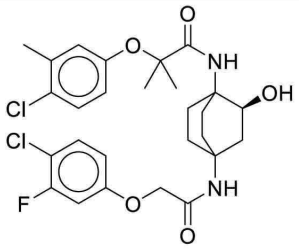
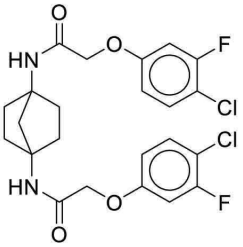
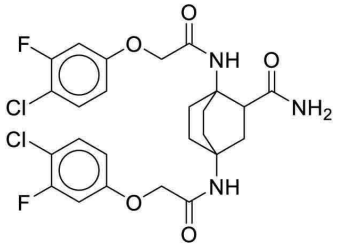
[0464]

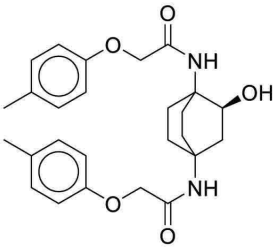
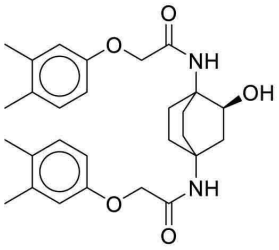
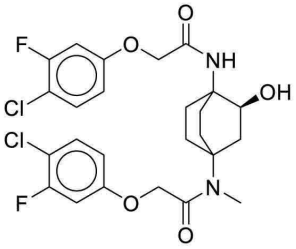
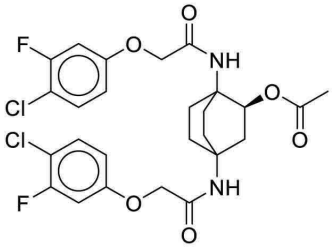
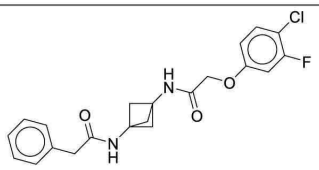
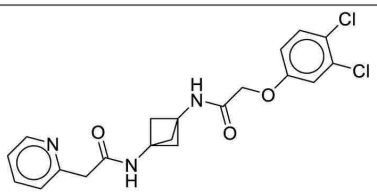
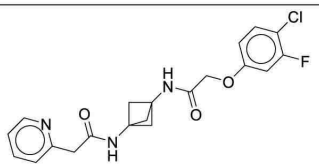
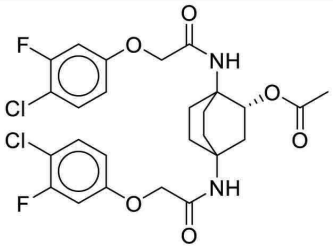
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
414		415	
416		417	
418		419	
420		421	

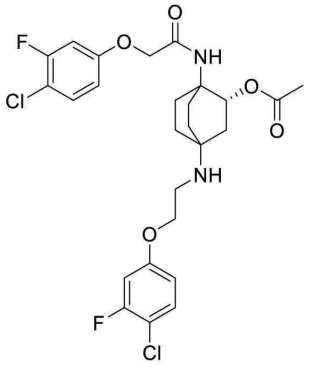
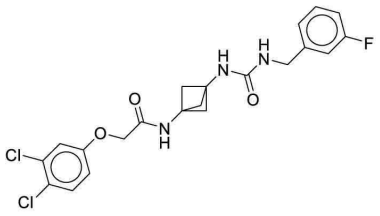
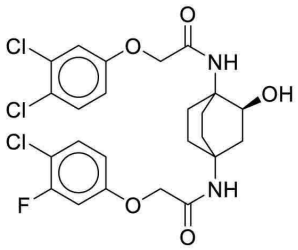
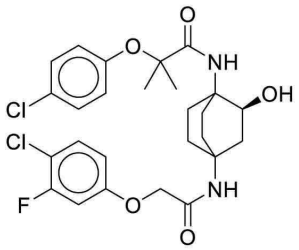
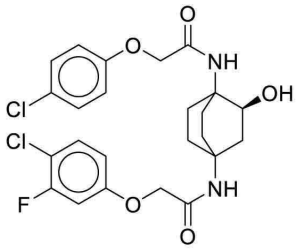
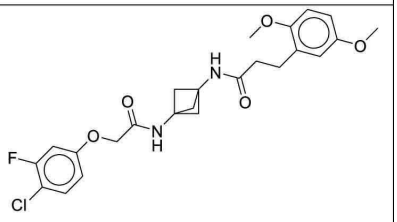
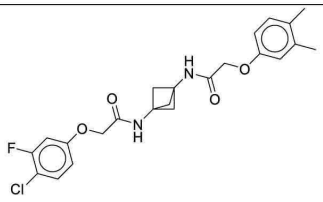
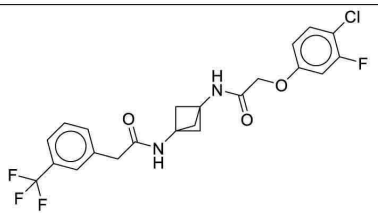
[0465]

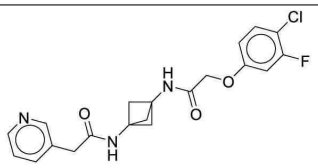
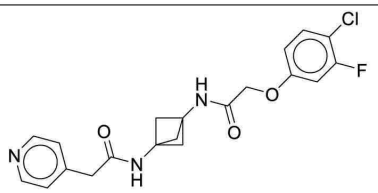
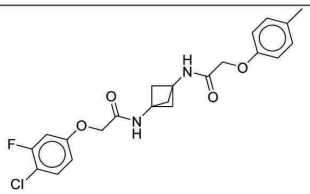
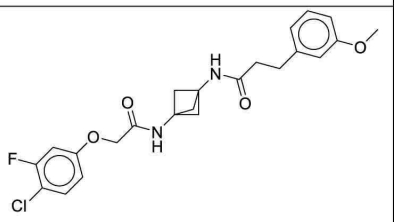
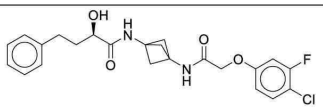
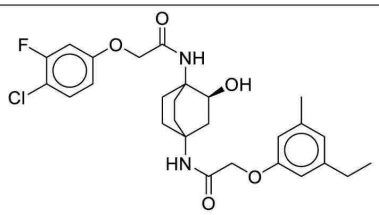
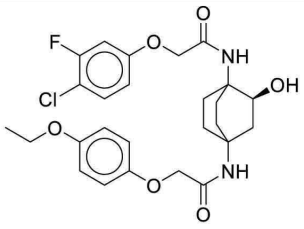
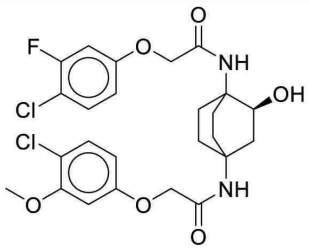
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
422		423	
424		425	
426		427	

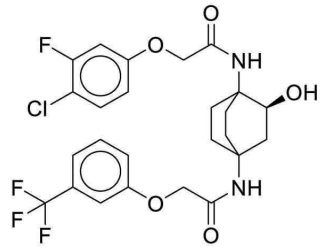
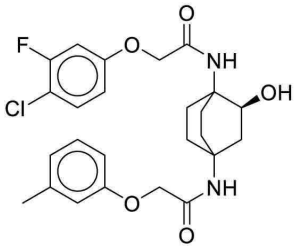
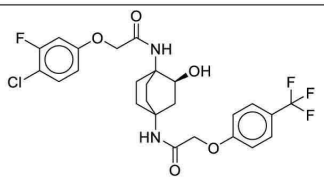
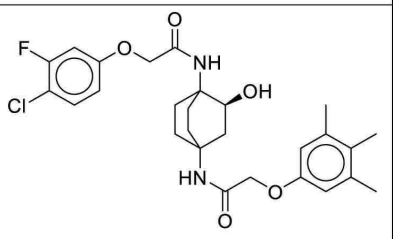
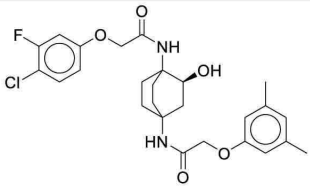
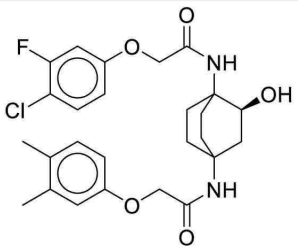
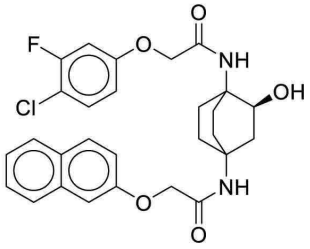
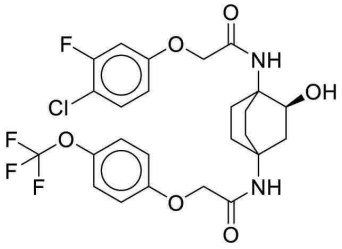
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
428		429	
430		431	
432		433	

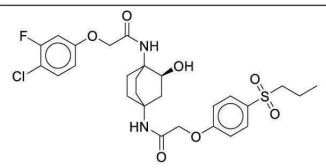
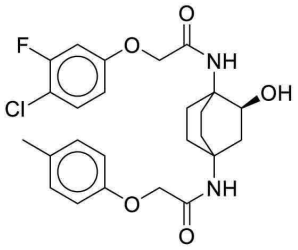
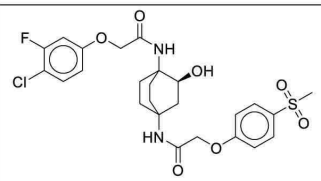
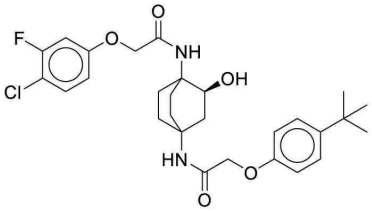
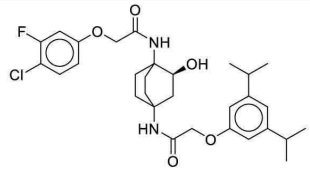
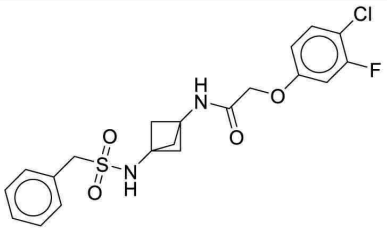
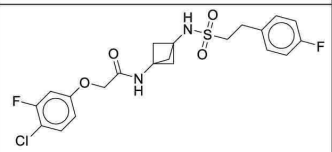
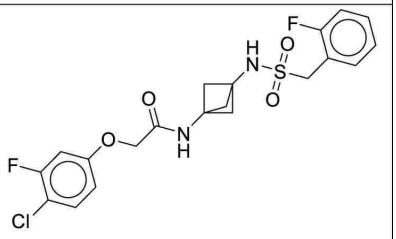
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
434		435	
436		437	
438		439	
440		441	

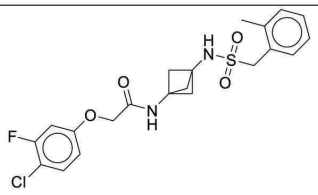
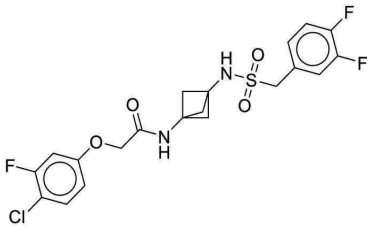
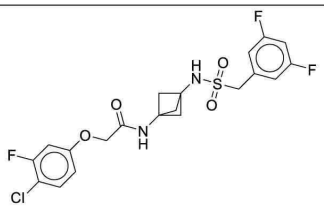
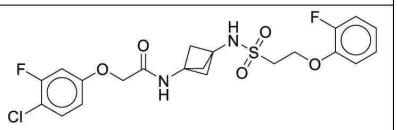
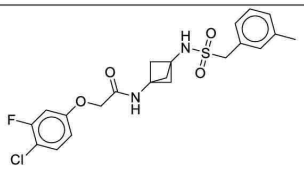
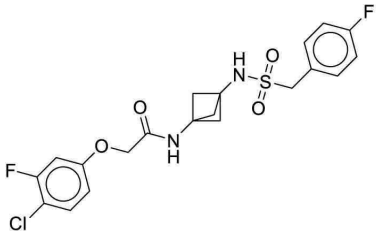
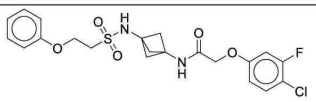
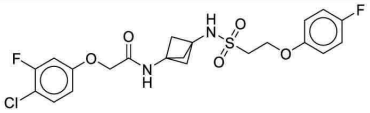
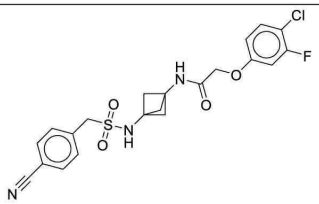
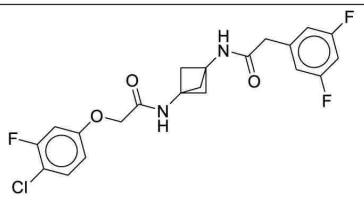
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
442		443	
444		445	
446		447	
448		449	

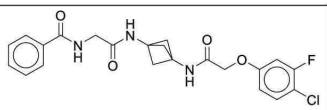
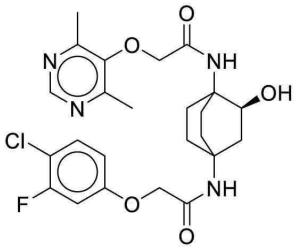
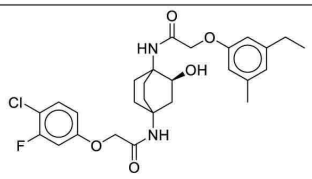
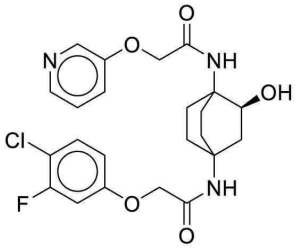
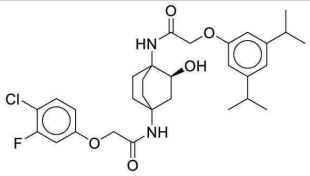
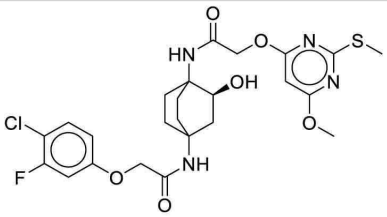
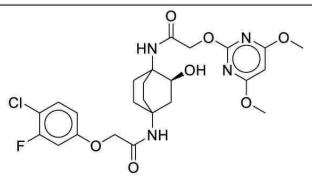
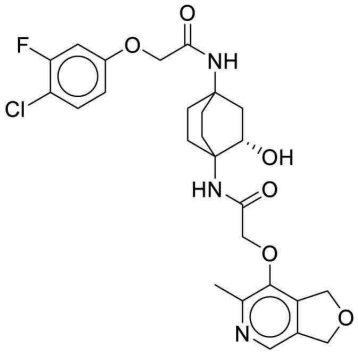
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
450		451	
452		453	
454		455	
456		457	

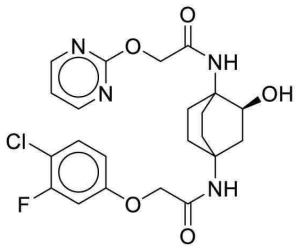
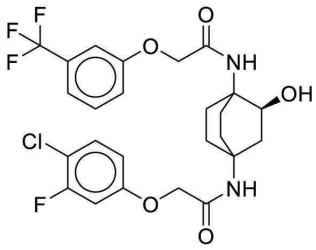
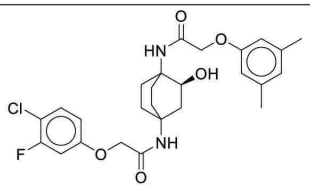
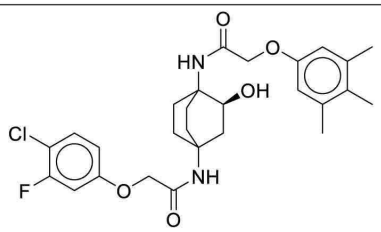
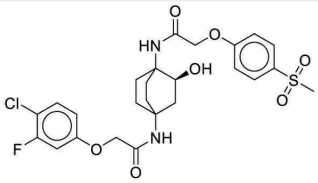
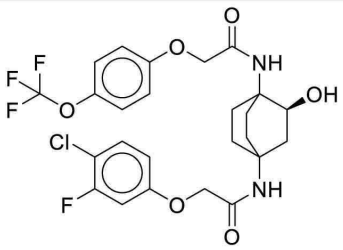
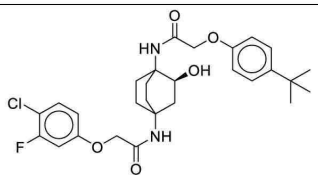
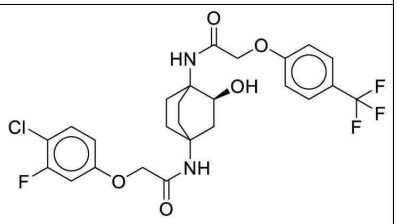
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
458		459	
460		461	
462		463	
464		465	

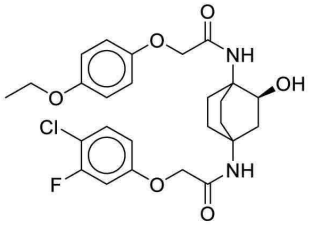
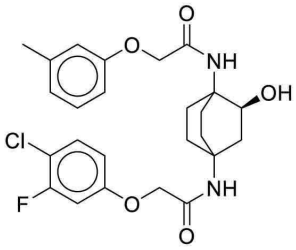
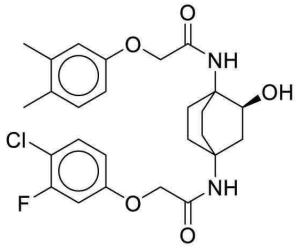
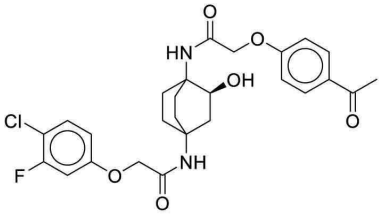
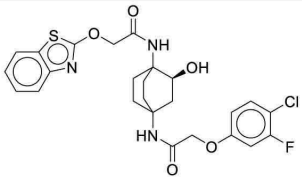
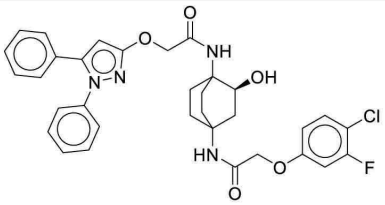
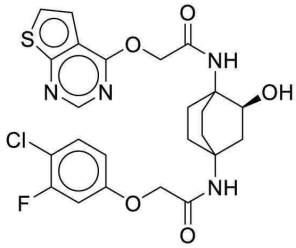
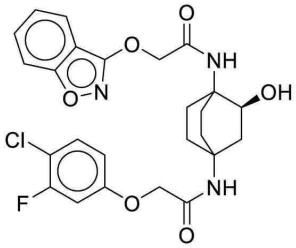
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
466		467	
468		469	
470		471	
472		473	

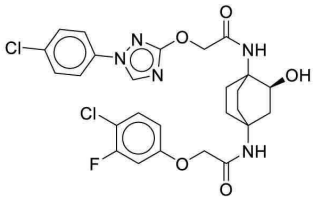
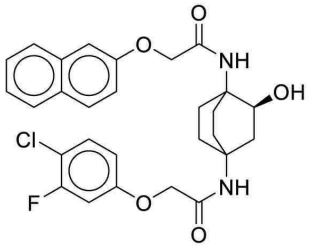
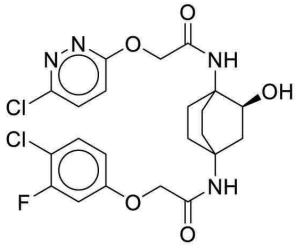
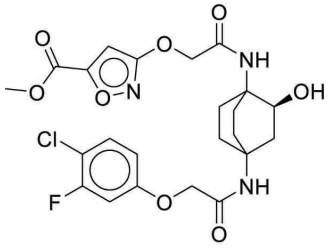
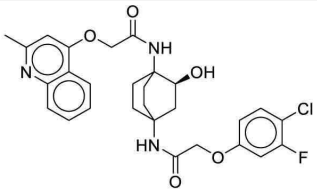
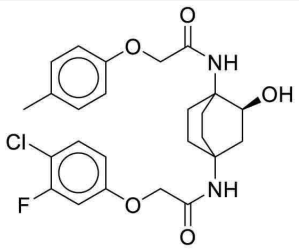
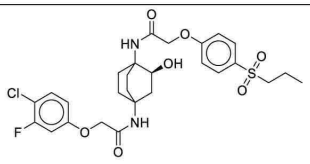
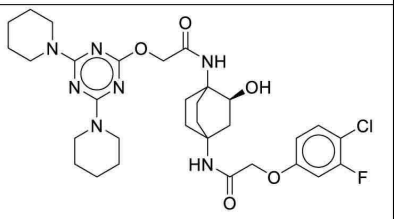
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
474		475	
476		477	
478		479	
480		481	

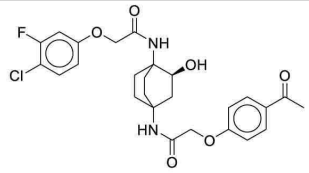
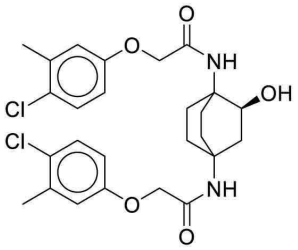
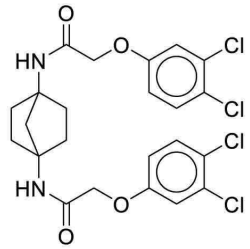
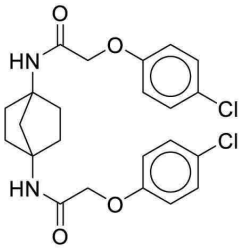
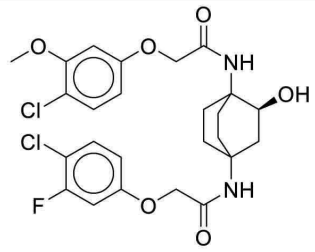
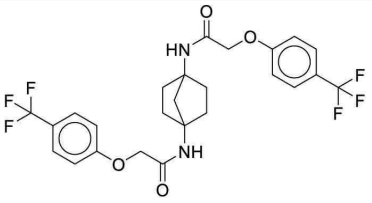
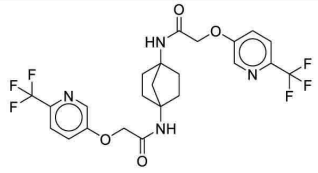
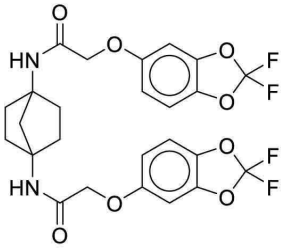
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
482		483	
484		485	
486		487	
488		489	
490		491	

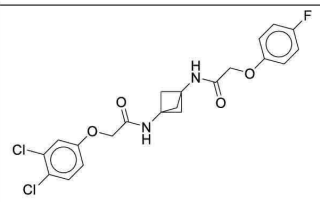
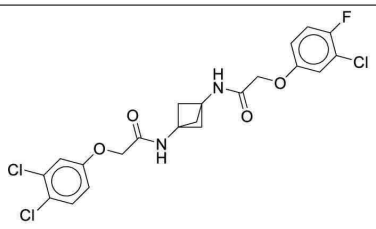
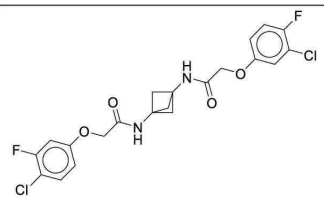
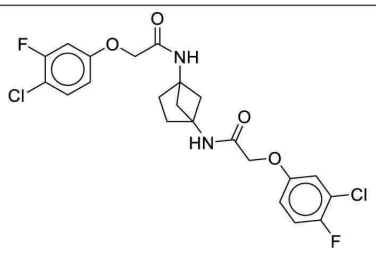
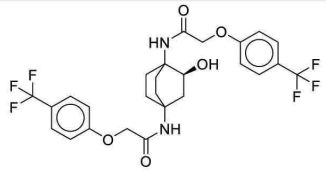
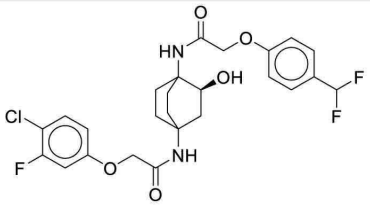
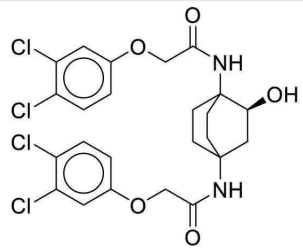
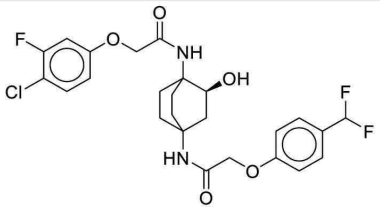
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
492		493	
494		495	
496		497	
498		499	

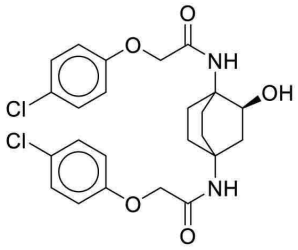
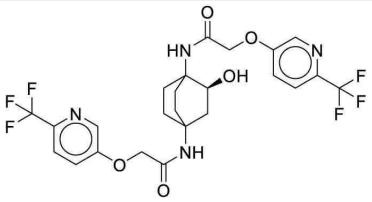
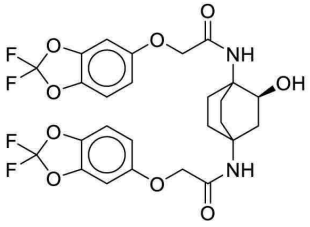
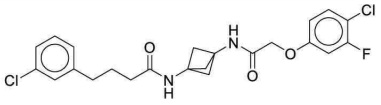
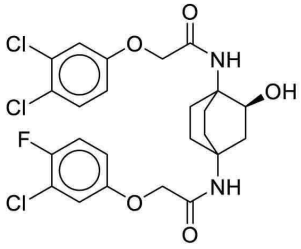
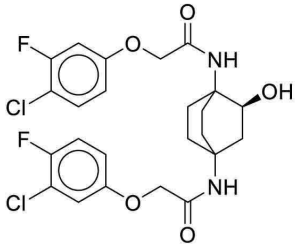
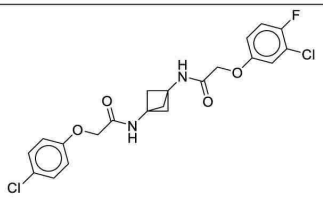
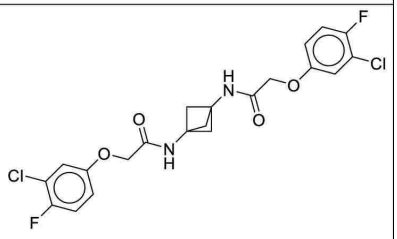
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
500		501	
502		503	
504		505	
506		507	

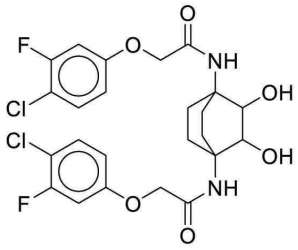
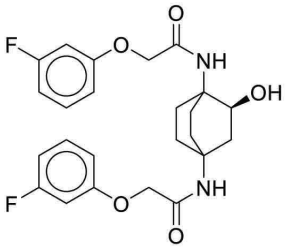
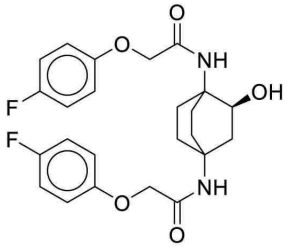
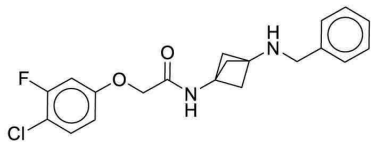
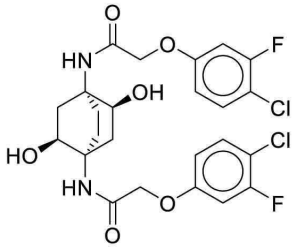
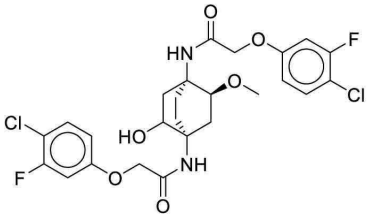
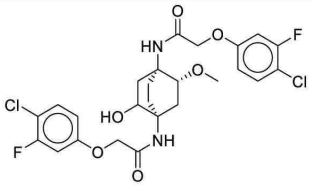
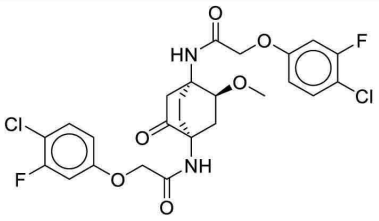
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
508		509	
510		511	
512		513	
514		515	

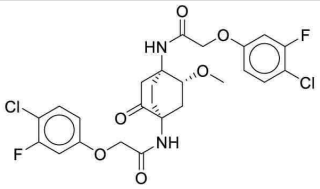
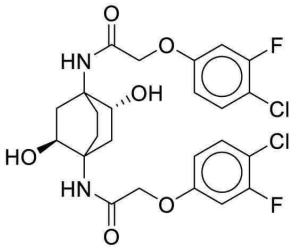
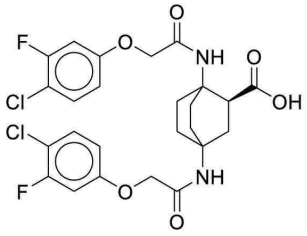
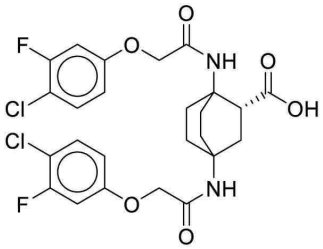
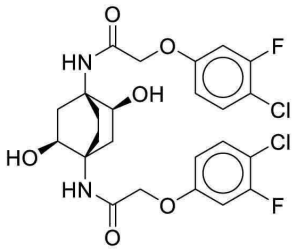
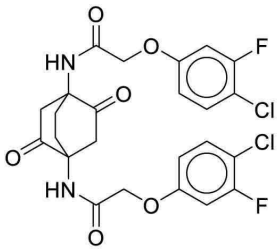
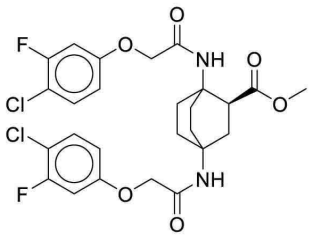
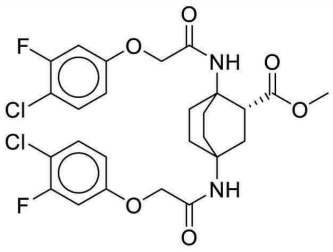
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
516		517	
518		519	
520		521	
522		523	

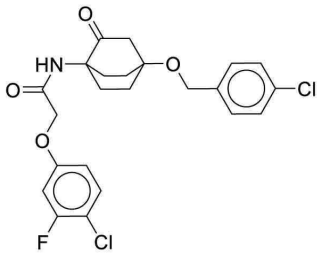
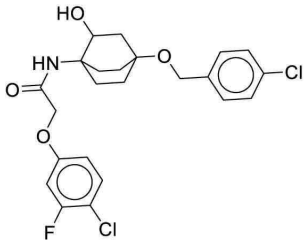
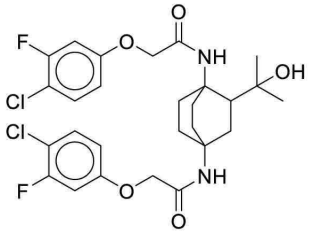
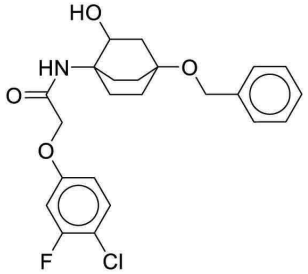
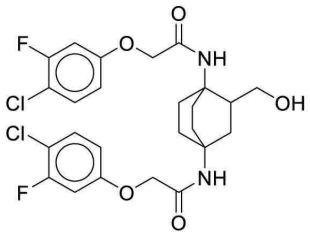
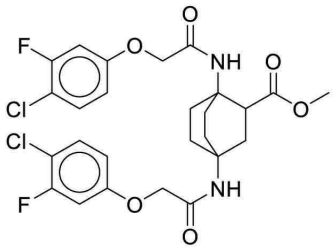
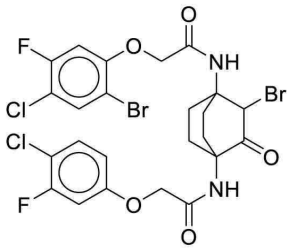
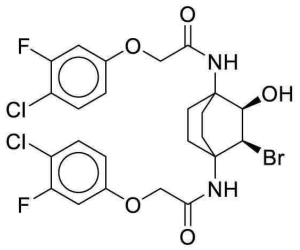
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
524		525	
526		527	
528		529	
530		531	

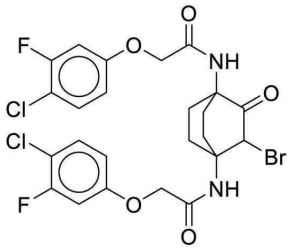
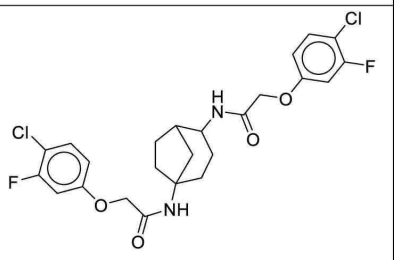
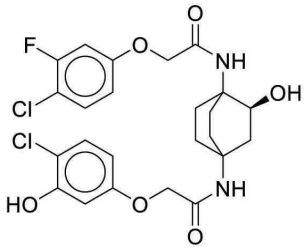
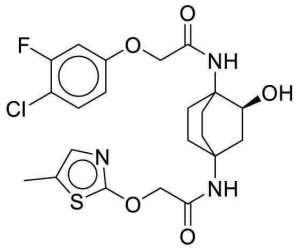
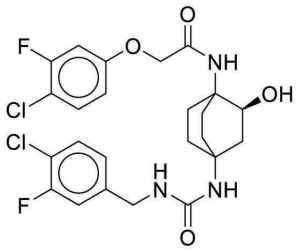
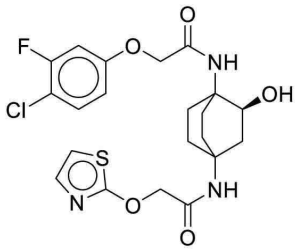
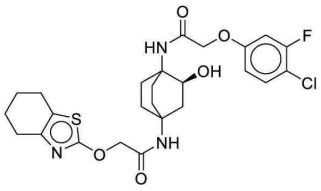
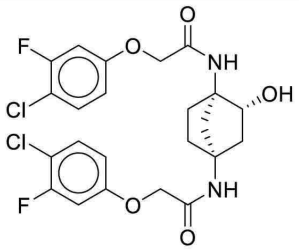
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
532		533	
534		535	
536		537	
538		539	

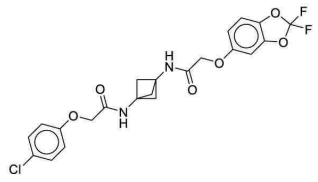
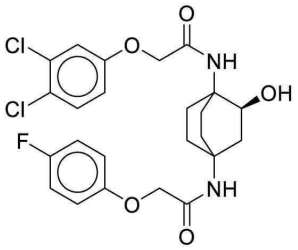
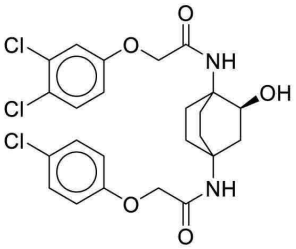
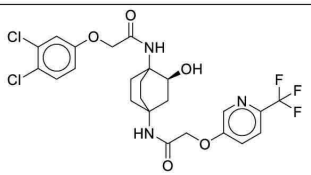
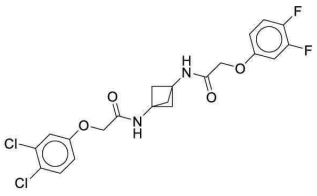
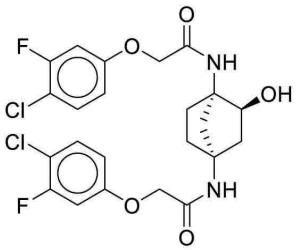
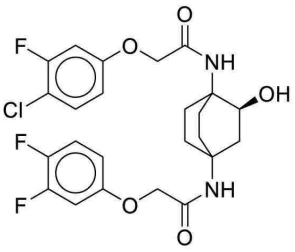
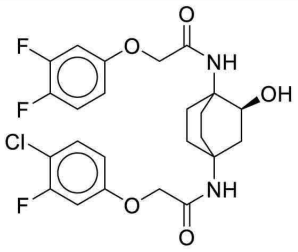
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
540		541	
542		543	
544		545	
546		547	

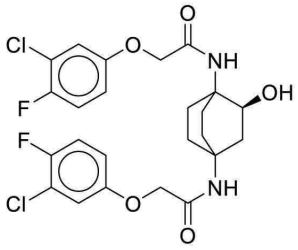
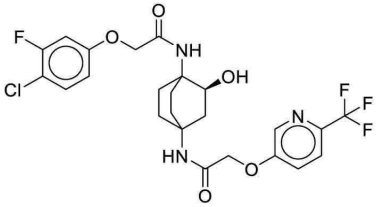
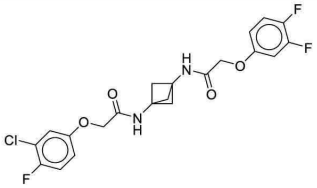
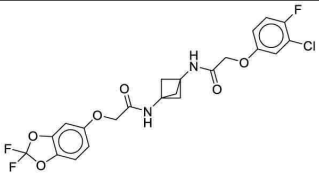
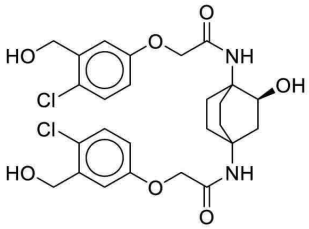
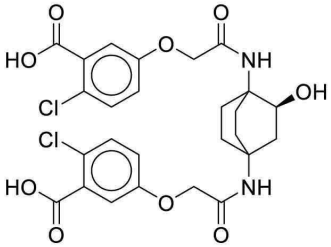
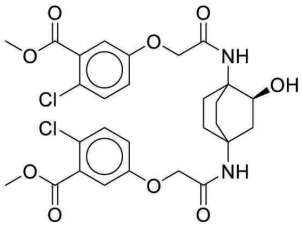
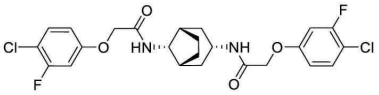
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
548		549	
550		551	
552		553	
554		555	

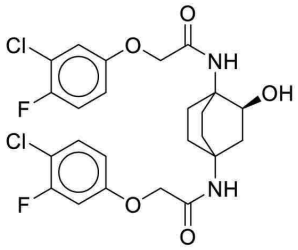
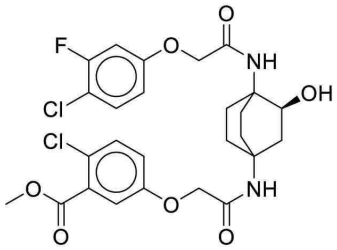
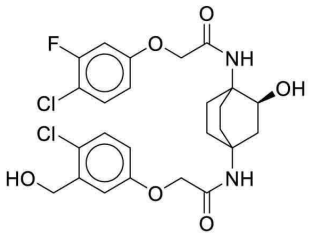
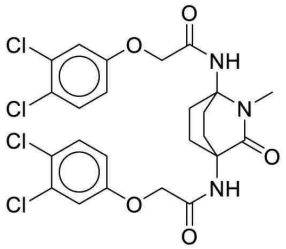
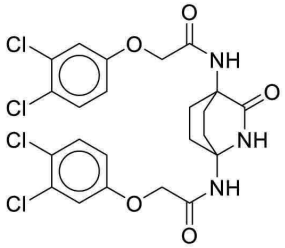
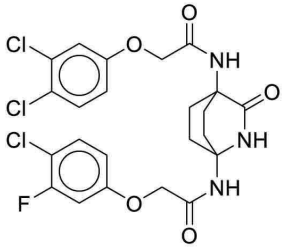
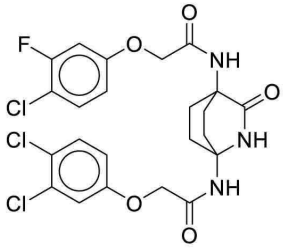
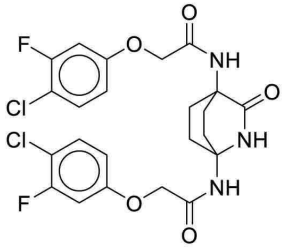
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
556		557	
558		559	
560		561	
562		563	

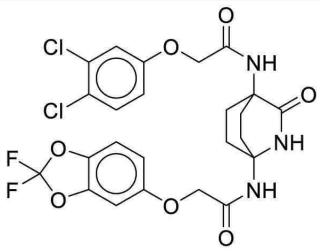
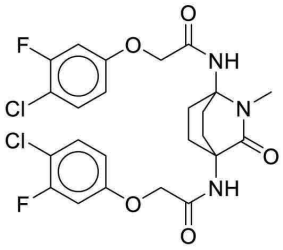
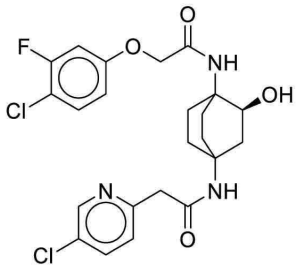
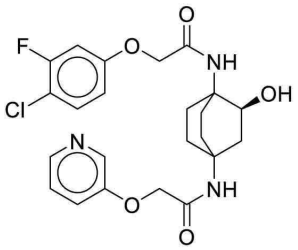
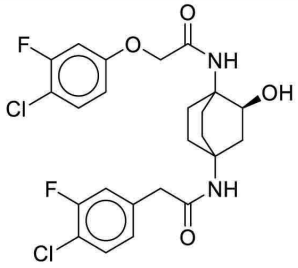
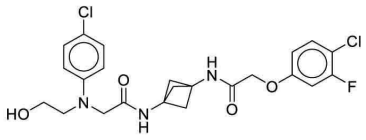
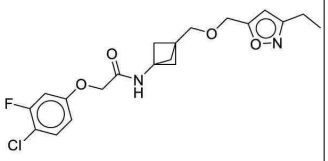
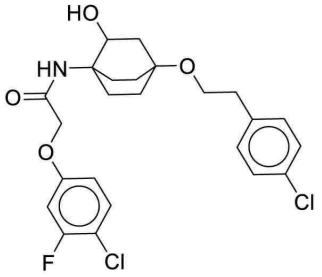
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
564		565	
566		567	
568		569	
570		571	

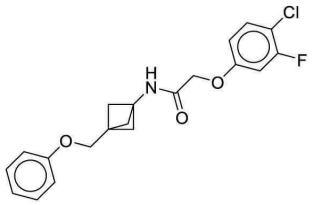
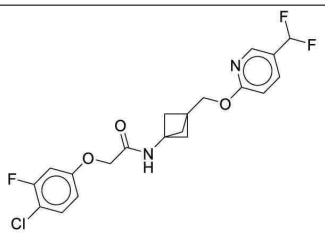
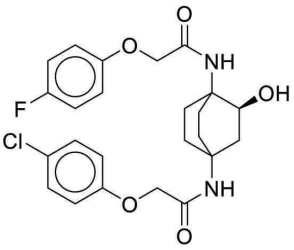
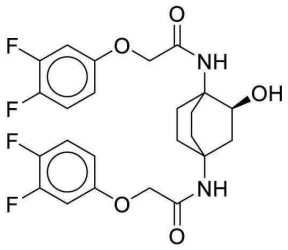
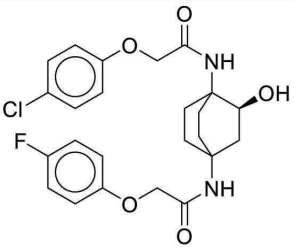
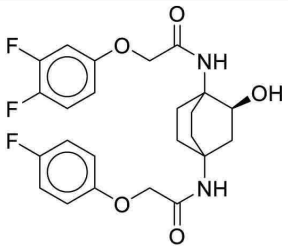
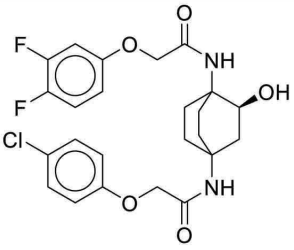
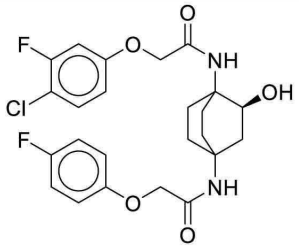
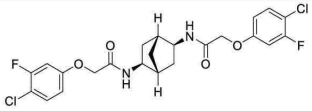
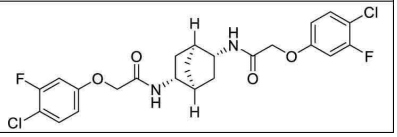
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
572		573	
574		575	
576		577	
578		579	

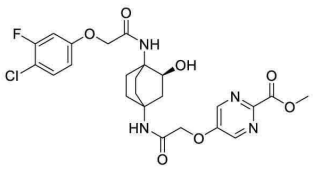
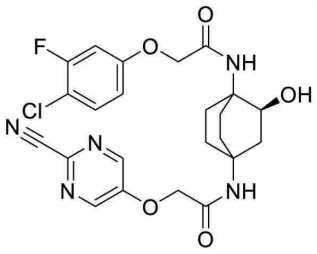
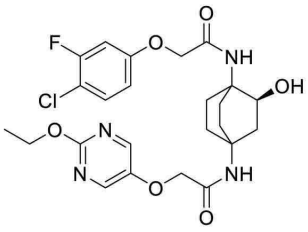
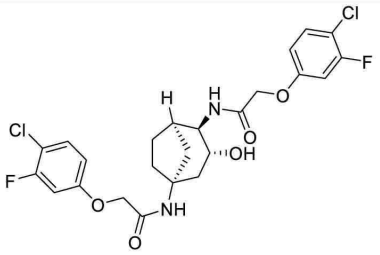
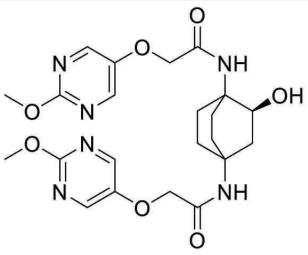
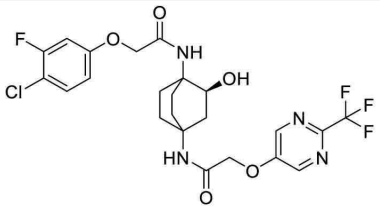
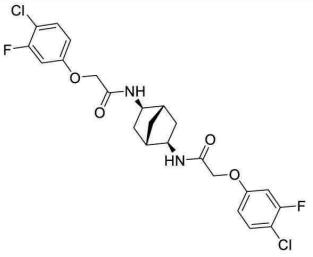
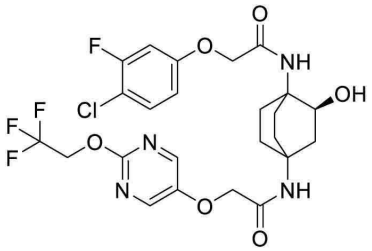
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
580		581	
582		583	
584		585	
586		587	

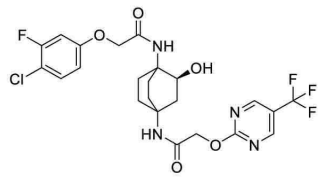
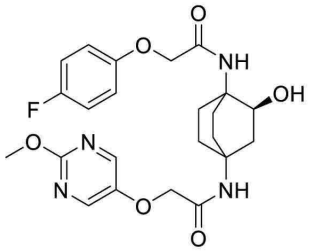
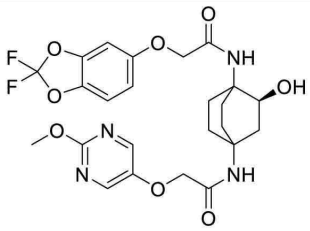
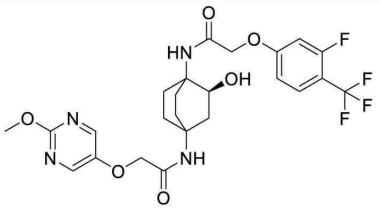
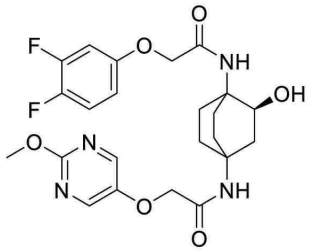
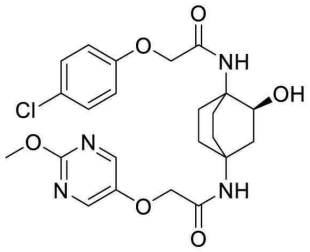
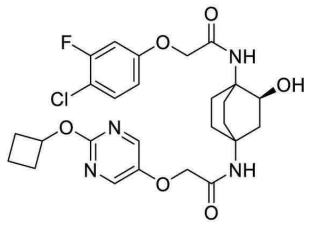
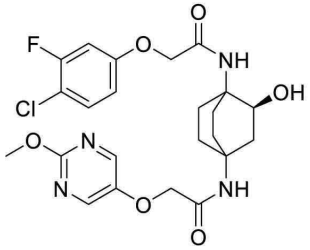
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
588		589	
590		591	
592		593	
594		595	

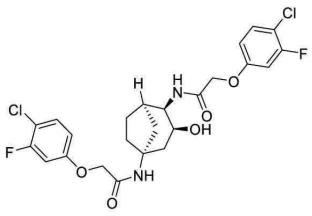
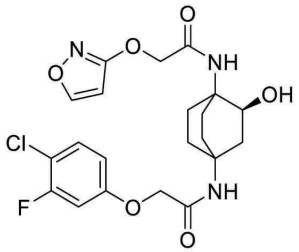
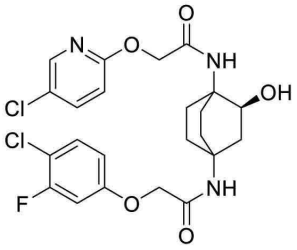
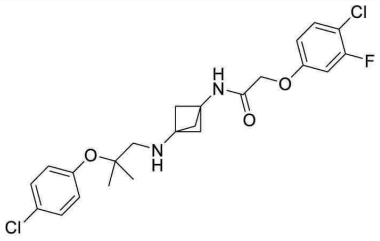
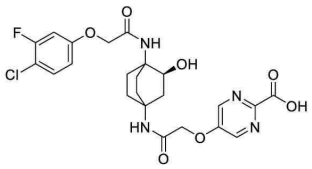
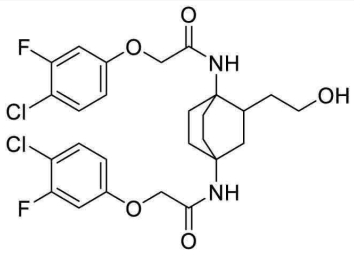
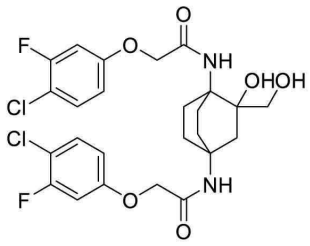
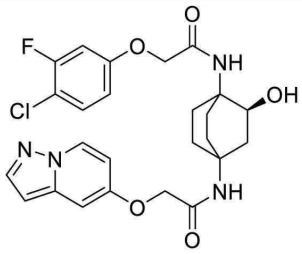
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
596		597	
598		599	
600		601	
602		603	

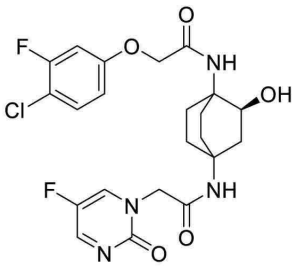
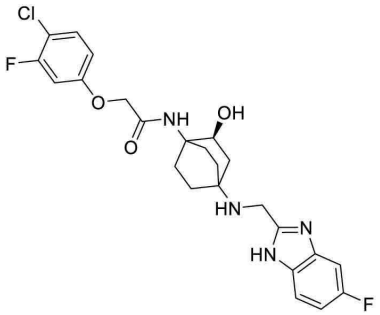
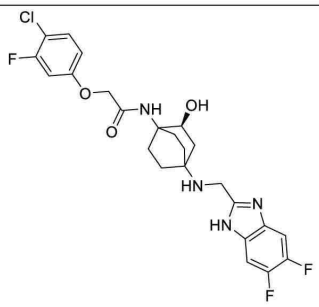
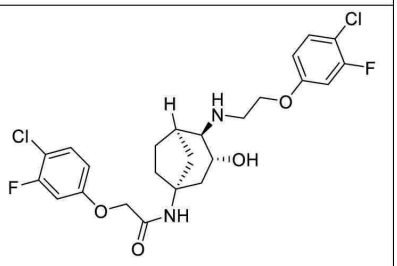
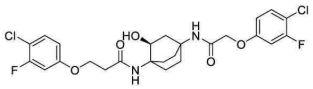
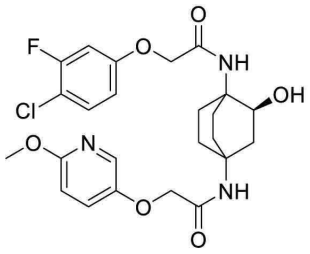
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
604		605	
606		607	
608		609	
610		611	

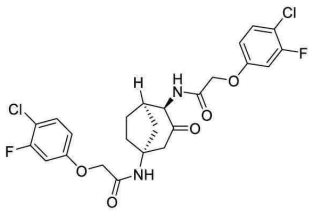
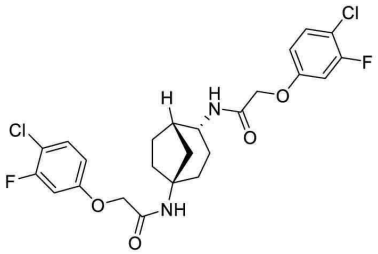
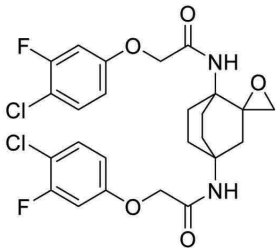
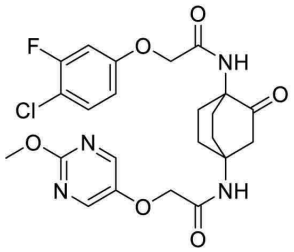
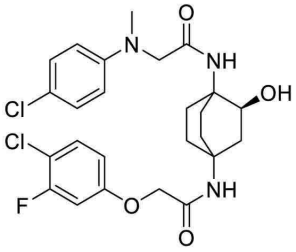
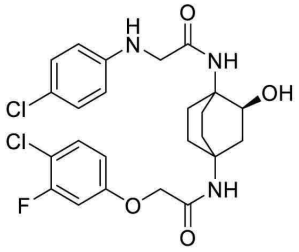
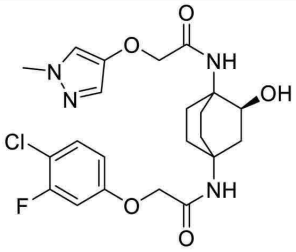
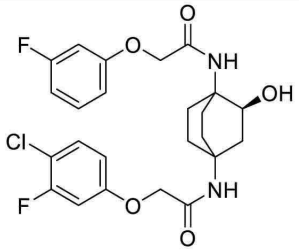
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
612		613	
614		615	
616		617	
618		619	
620		621	

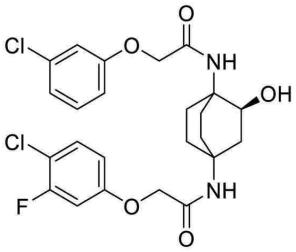
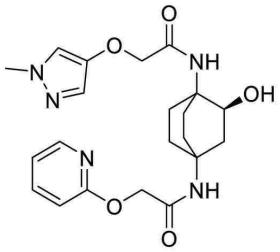
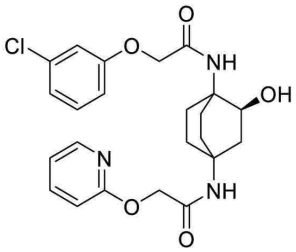
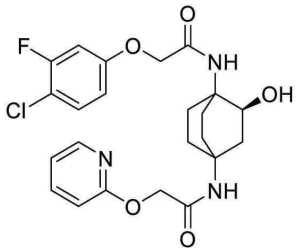
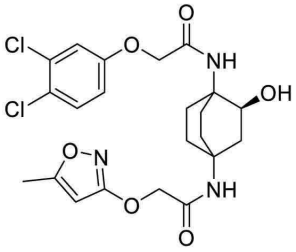
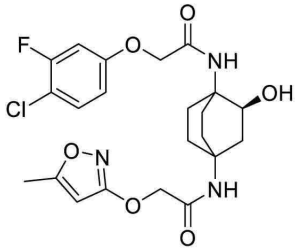
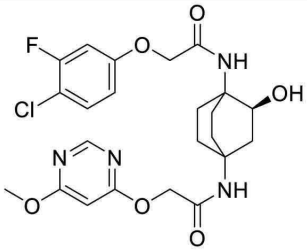
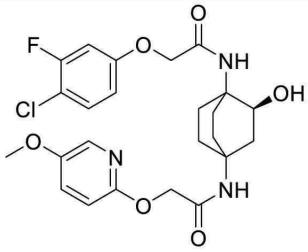
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
622		623	
624		625	
626		627	
628		629	

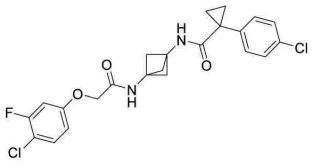
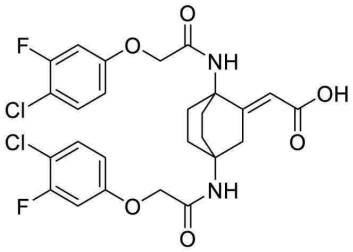
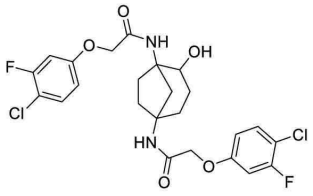
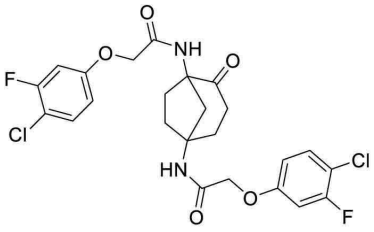
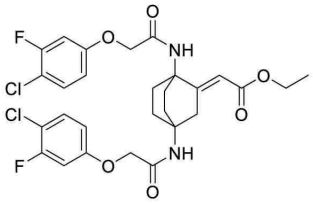
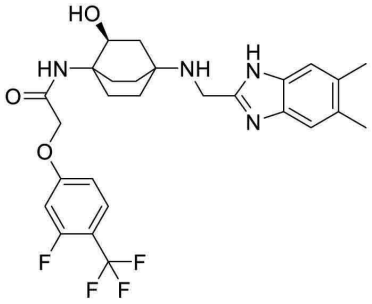
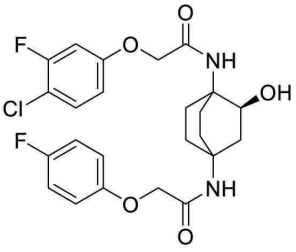
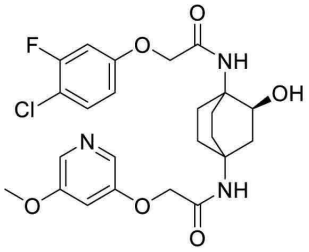
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
630		631	
632		633	
634		635	
636		637	

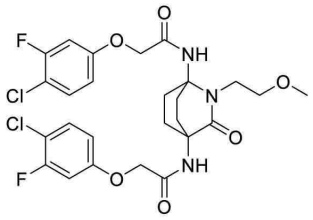
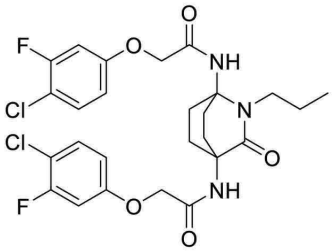
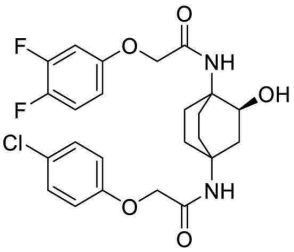
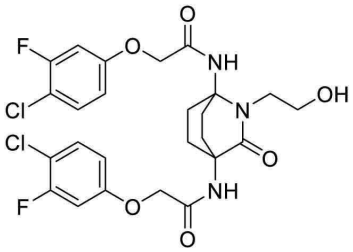
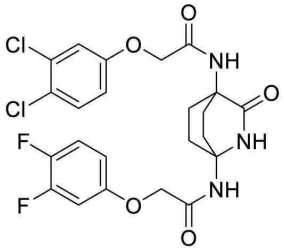
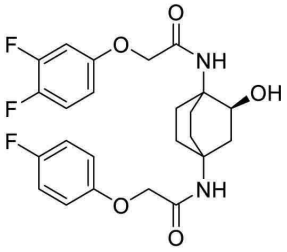
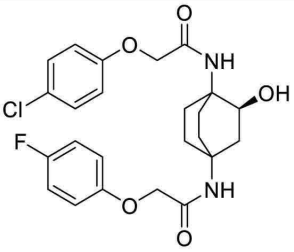
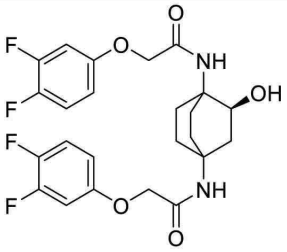
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
638		639	
640		641	
642		643	
644		645	

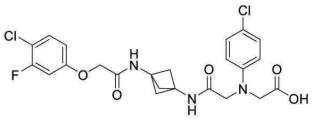
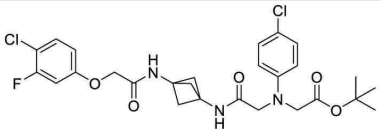
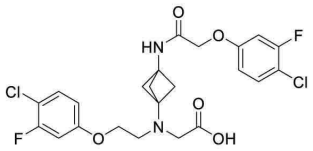
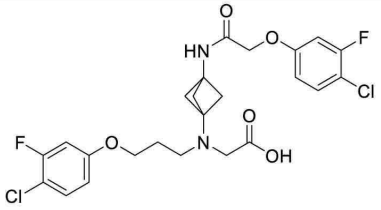
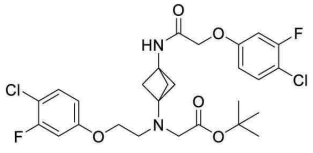
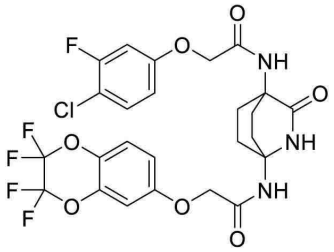
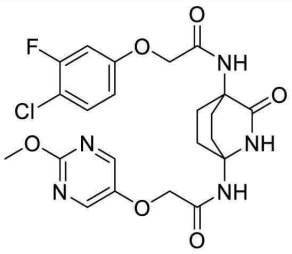
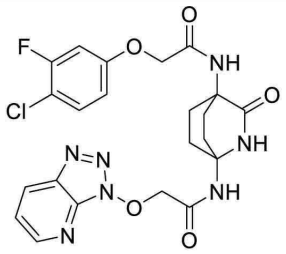
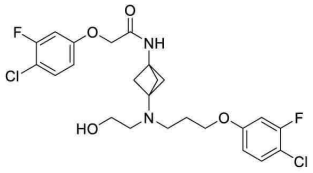
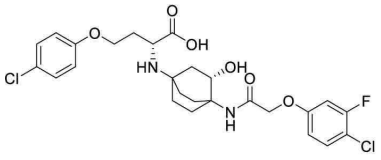
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
646		647	
648		649	
650		651	

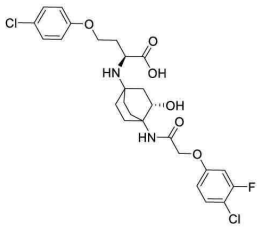
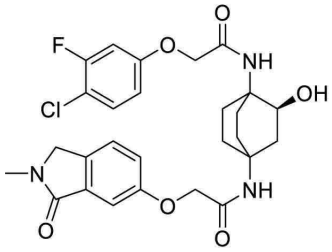
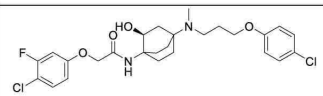
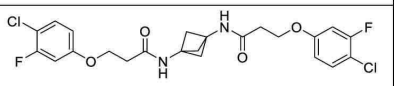
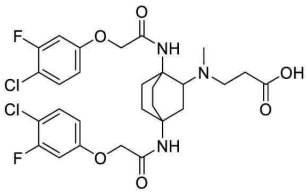
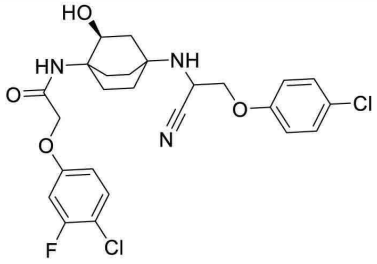
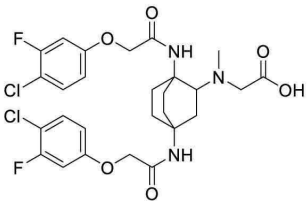
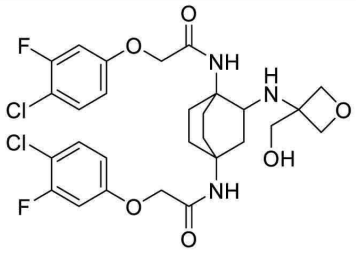
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
652		653	
654		655	
656		657	
658		659	

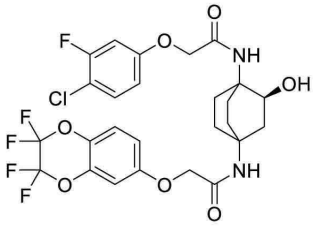
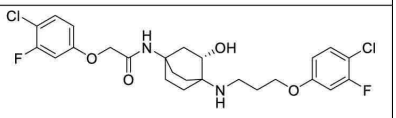
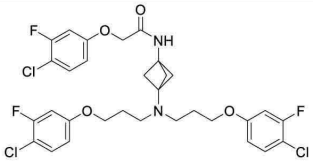
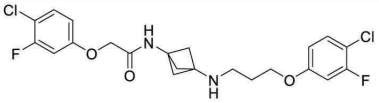
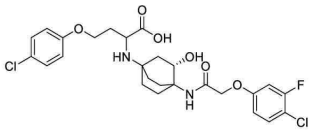
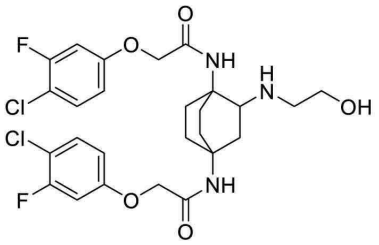
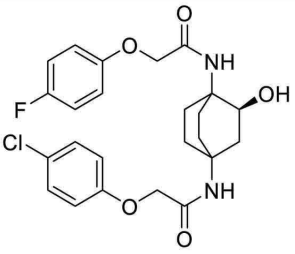
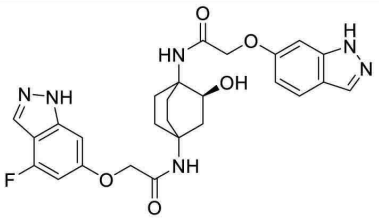
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
660		661	
662		663	
664		665	
666		667	

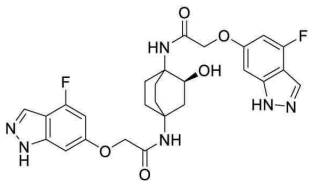
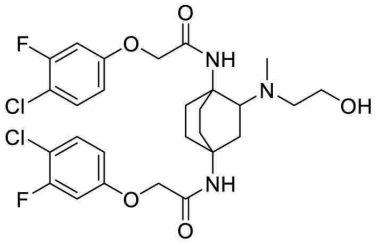
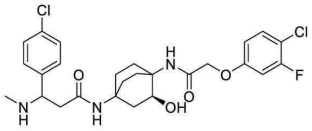
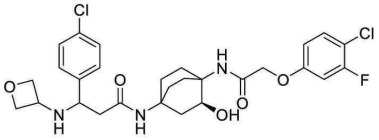
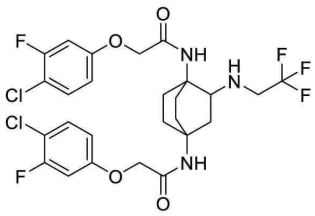
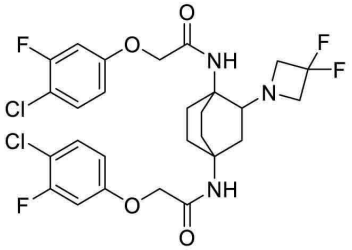
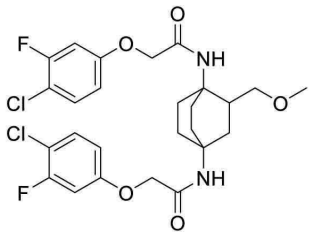
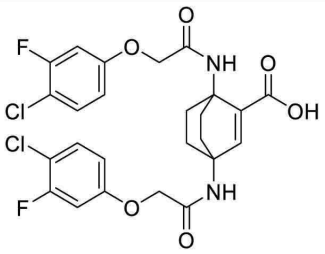
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
668		669	
670		671	
672		673	
674		675	

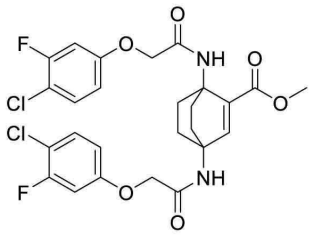
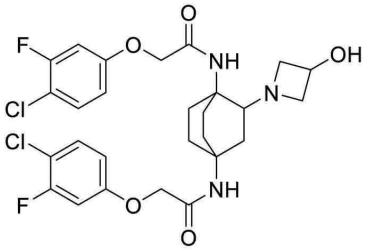
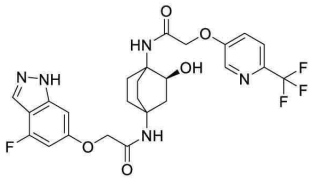
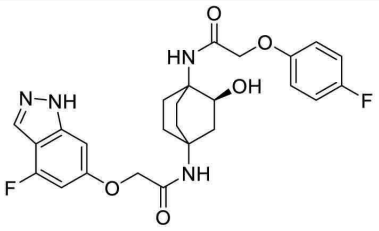
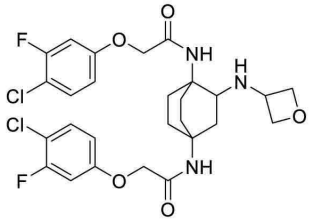
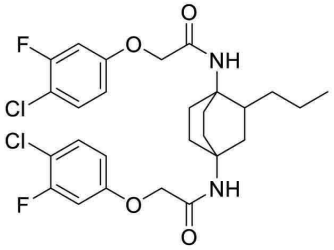
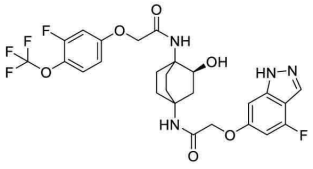
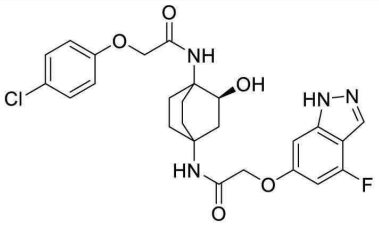
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
676		677	
678		679	
680		681	
682		683	

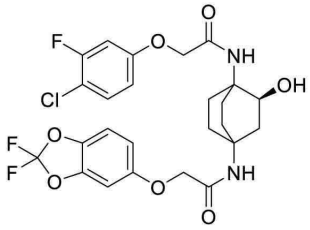
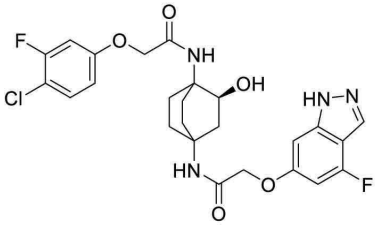
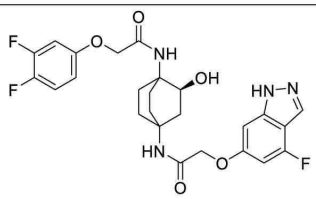
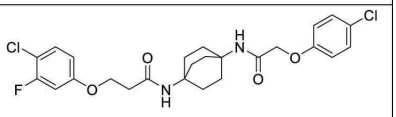
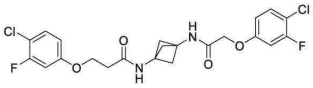
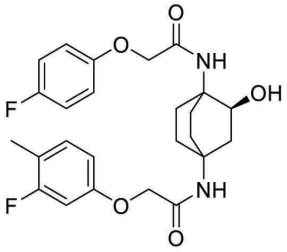
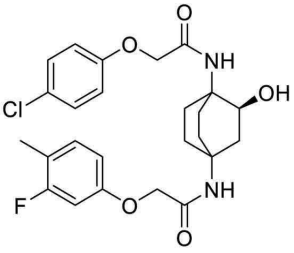
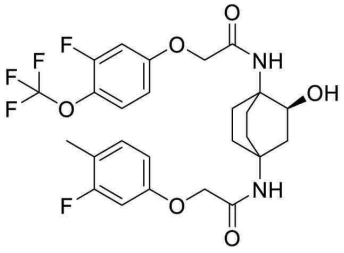
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
684		685	
686		687	
688		689	
690		691	
692		693	

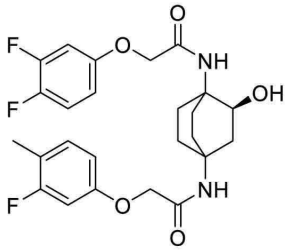
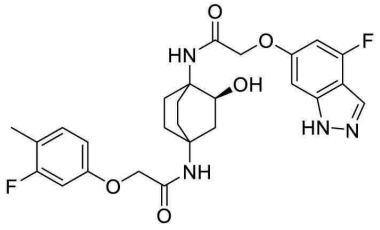
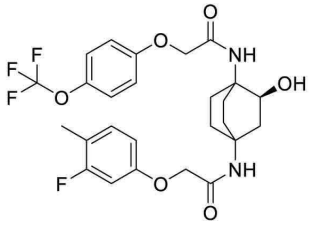
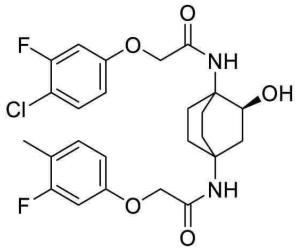
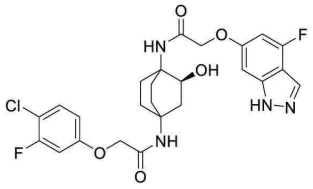
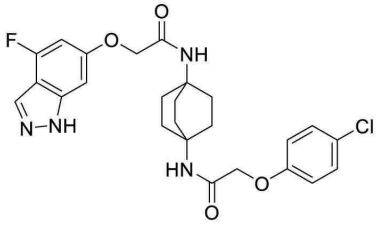
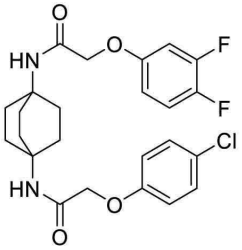
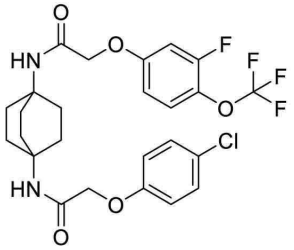
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
694		695	
696		697	
698		699	
700		701	

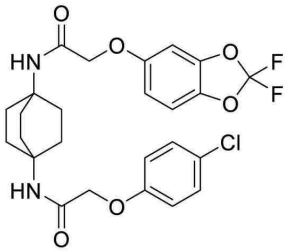
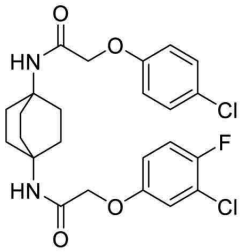
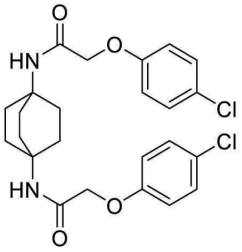
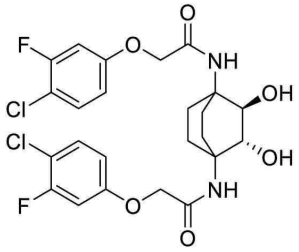
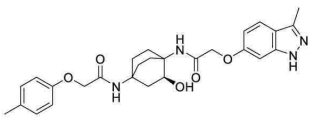
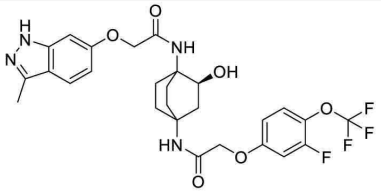
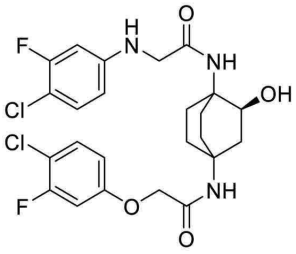
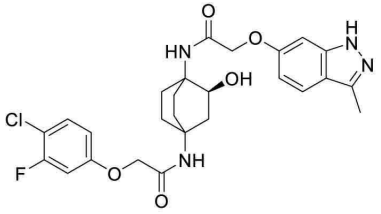
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
702		703	
704		705	
706		707	
708		709	

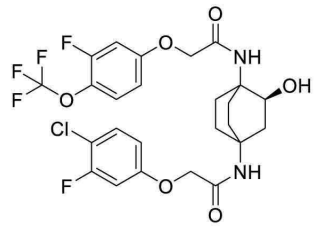
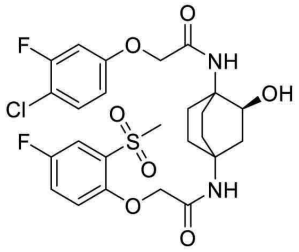
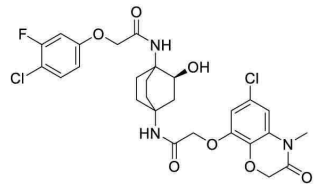
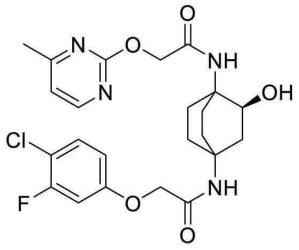
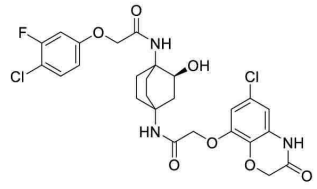
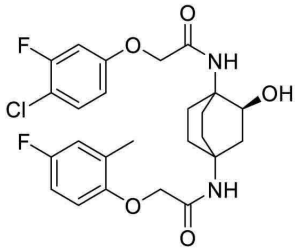
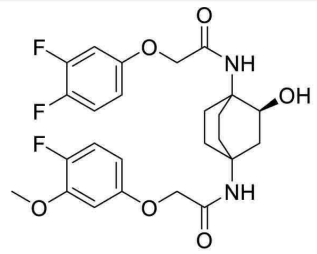
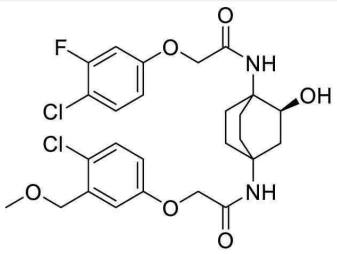
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
710		711	
712		713	
714		715	
716		717	

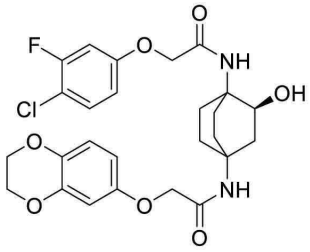
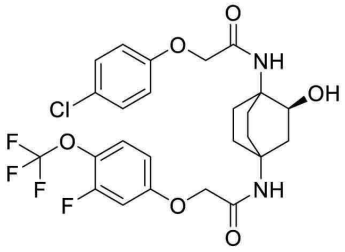
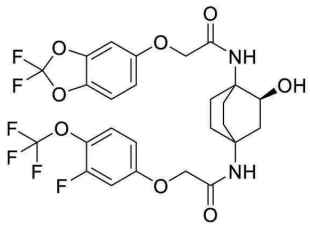
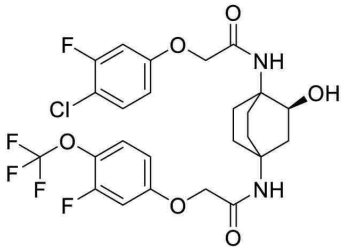
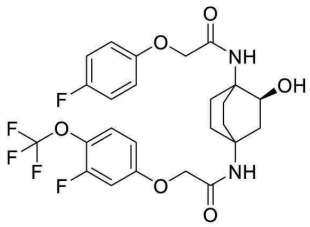
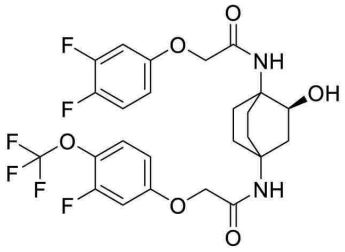
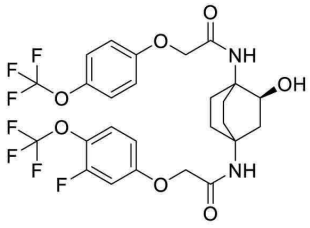
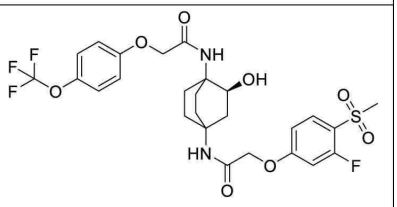
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
718		719	
720		721	
722		723	
724		725	

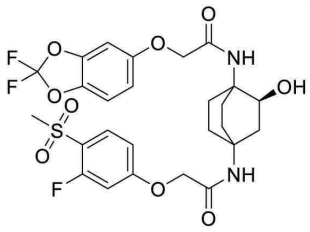
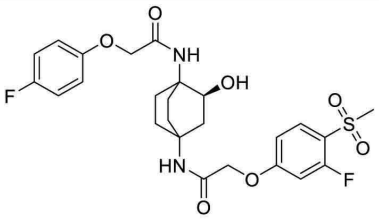
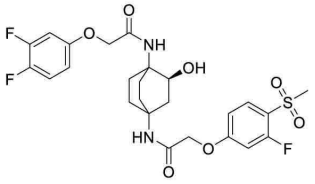
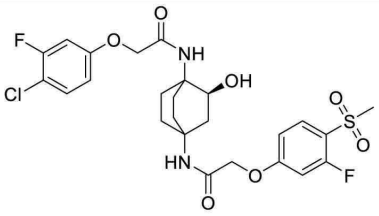
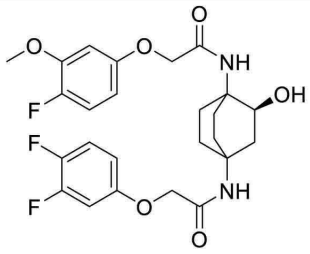
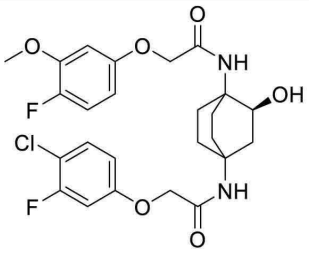
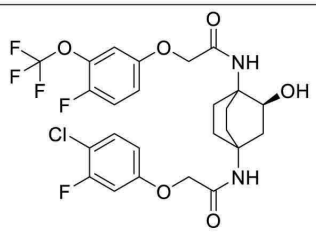
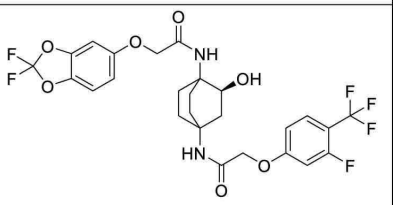
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
726		727	
728		729	
730		731	
732		733	

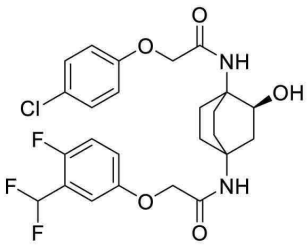
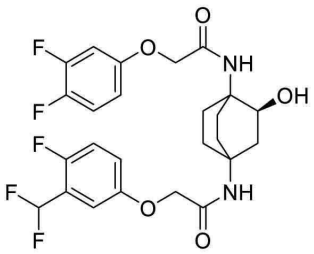
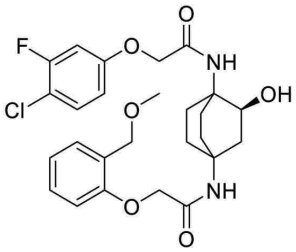
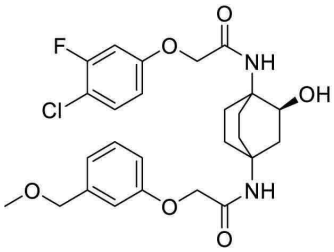
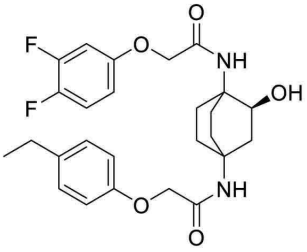
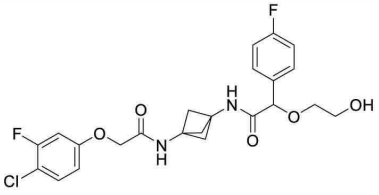
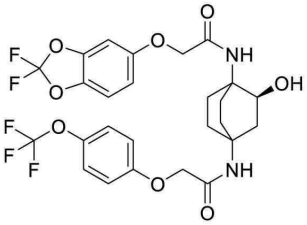
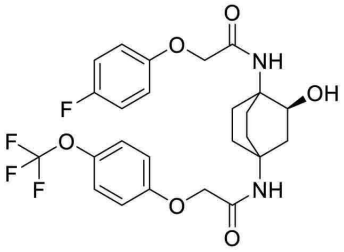
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
734		735	
736		737	
738		739	
740		741	

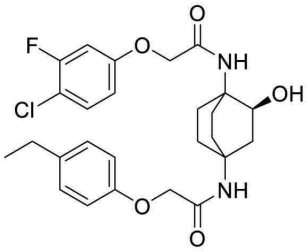
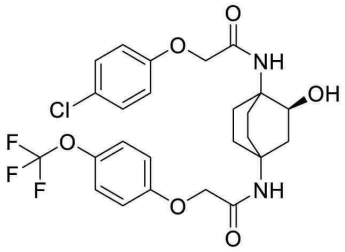
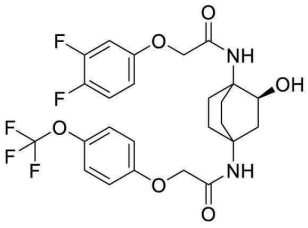
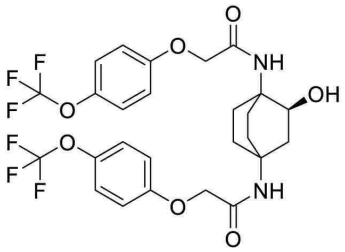
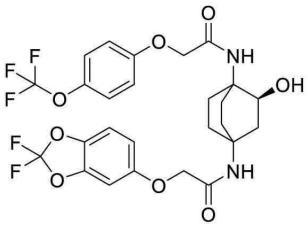
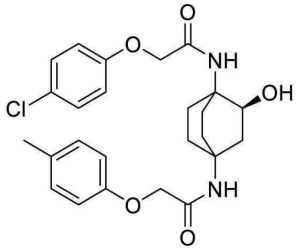
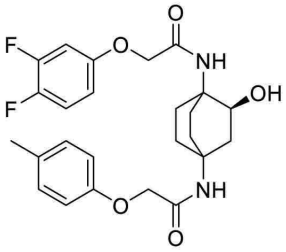
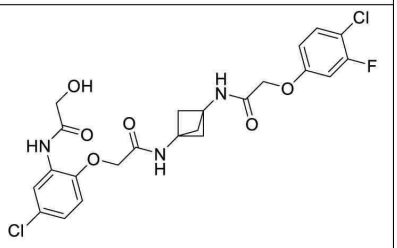
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
742		743	
744		745	
746		747	
748		749	

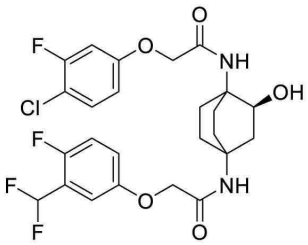
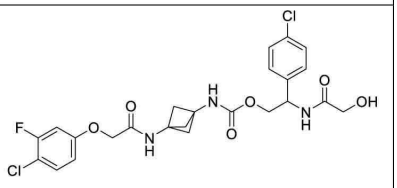
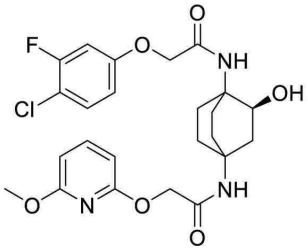
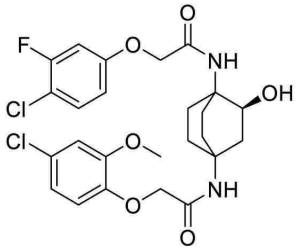
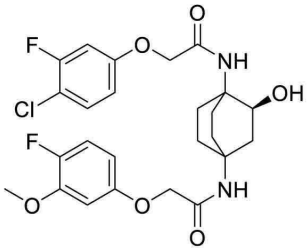
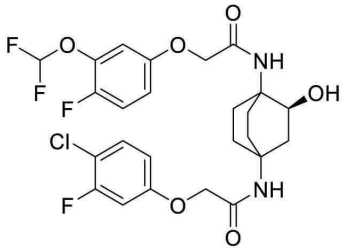
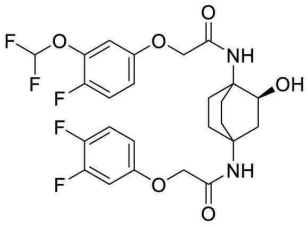
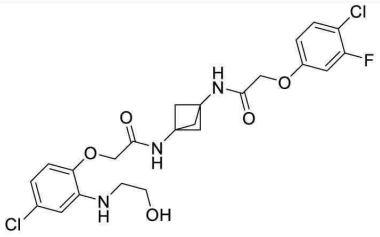
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
750		751	
752		753	
754		755	
756		757	

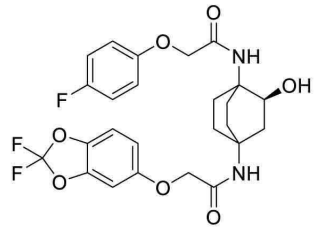
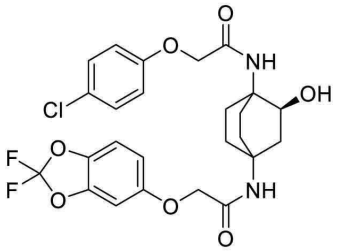
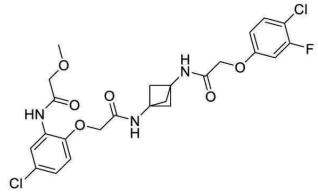
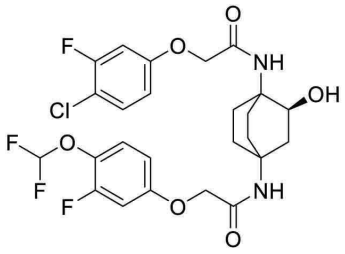
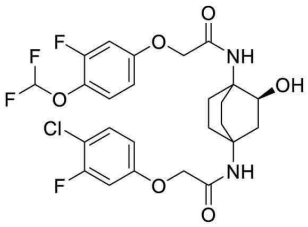
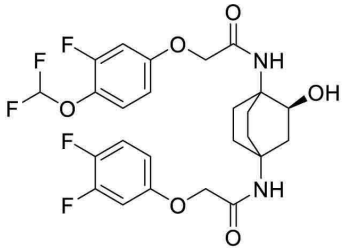
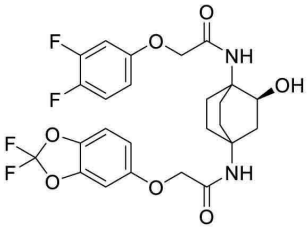
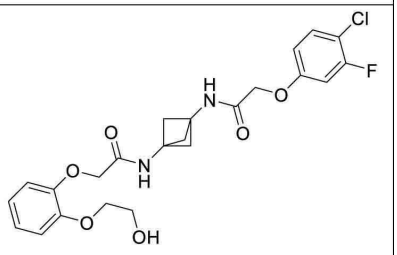
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
758		759	
760		761	
762		763	
764		765	

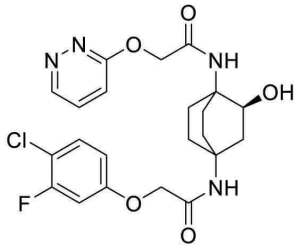
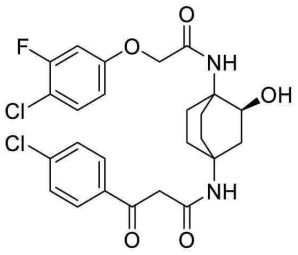
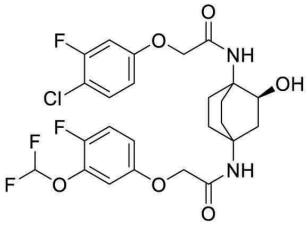
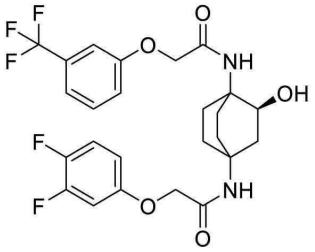
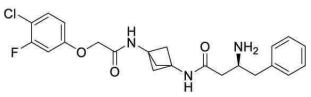
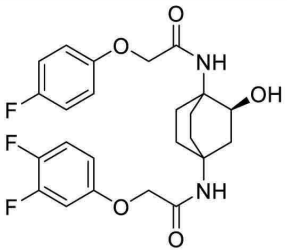
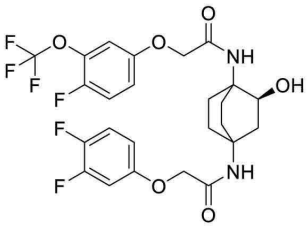
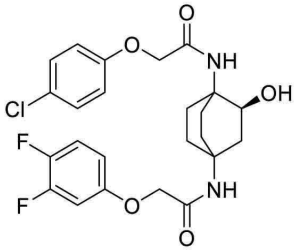
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
766		767	
768		769	
770		771	
772		773	

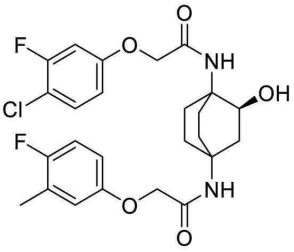
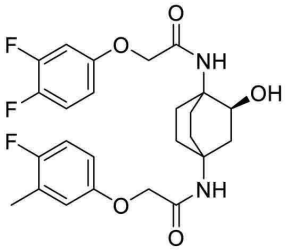
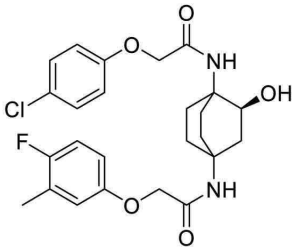
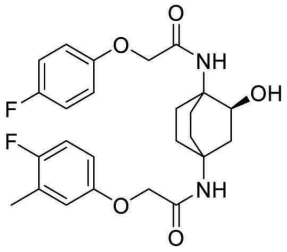
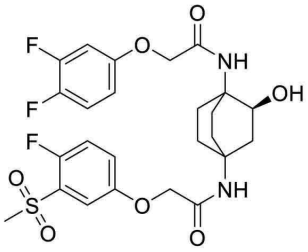
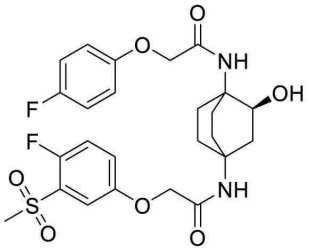
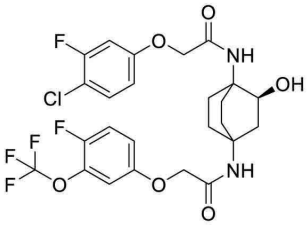
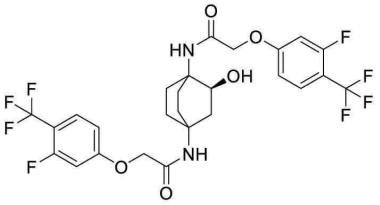
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
774		775	
776		777	
778		779	
780		781	

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
782		783	
784		785	
786		787	
788		789	

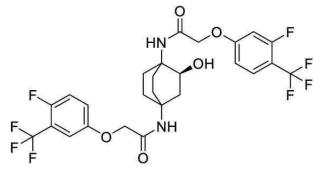
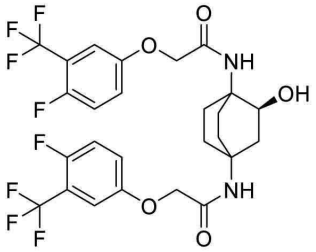
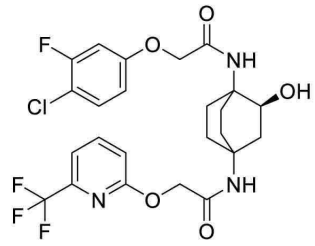
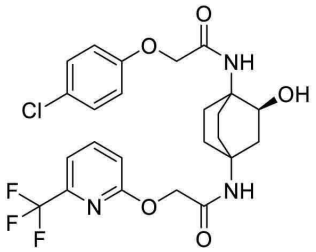
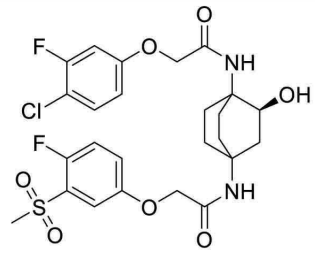
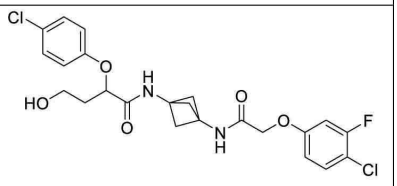
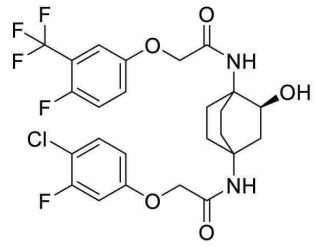
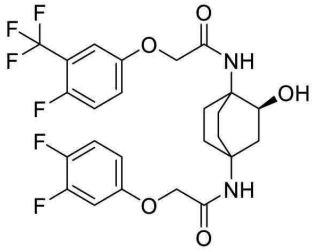
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
790		791	
792		793	
794		795	
796		797	

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
798		799	
800		801	
802		803	
804		805	

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
806		807	
808		809	
810		811	
812		813	

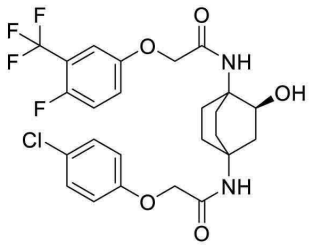
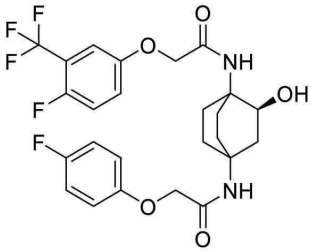
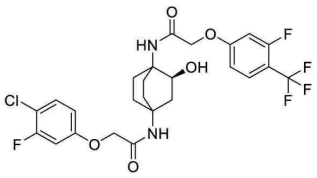
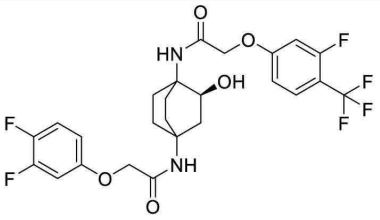
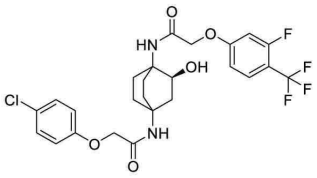
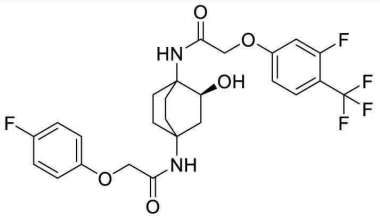
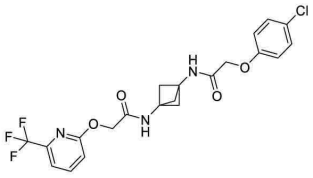
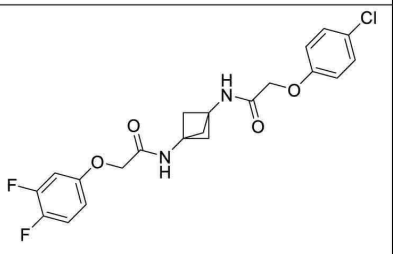
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
814		815	
816		817	
818		819	
820		821	

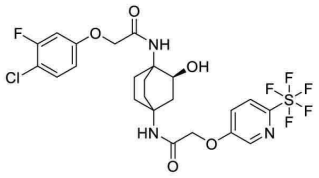
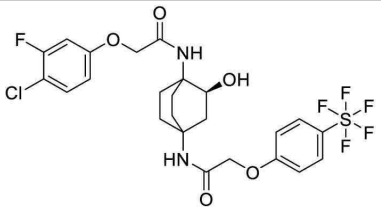
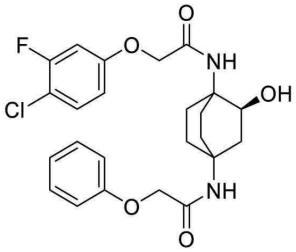
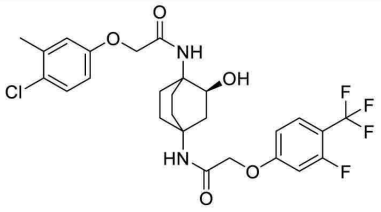
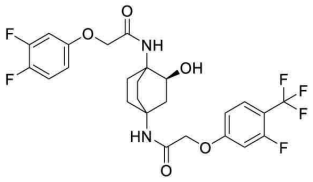
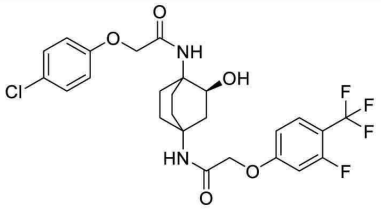
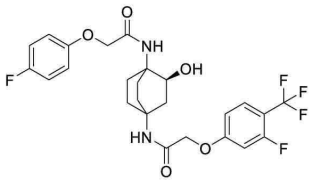
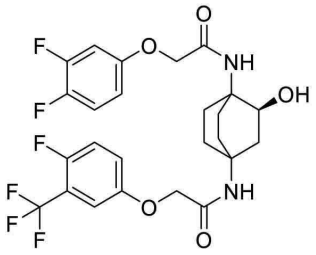
[0466]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
822		823	
824		825	
826		827	
828		829	

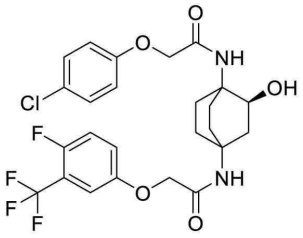
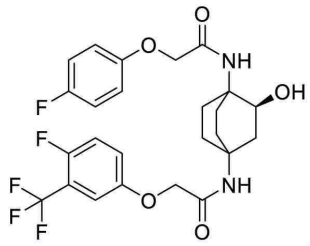
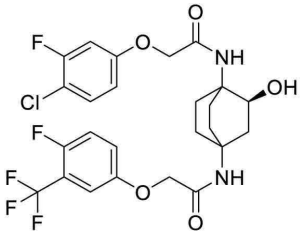
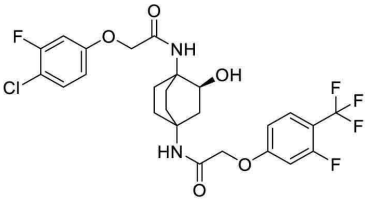
[0467]

[0468]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
830		831	
832		833	
834		835	
836		837	

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
838		839	
840		841	
842		843	
844		845	

[0469]

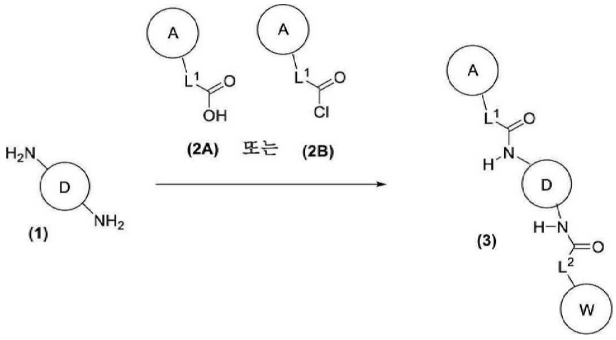
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
846		847	
848		849	

[0470]

[0471] **예시적인 화합물 제조 방법**

[0472] 본 발명의 화합물은 화합물이 제조될 수 있는 방식을 설명하는 하기 합성 반응식 및 방법과 관련하여 더 잘 이해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다양한 합성 절차에 의해 제조될 수 있다. 대표적인 합성 절차가 반응식 1-29에 나타나지만 이에 제한되지는 않는다. 변수 A, D, W, L^1, L^2, R^1, 및 R^2는 본원에서, 예를 들어, 요약에서 상세히 설명된 바와 같이 정의된다

[0473] 반응식 1: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



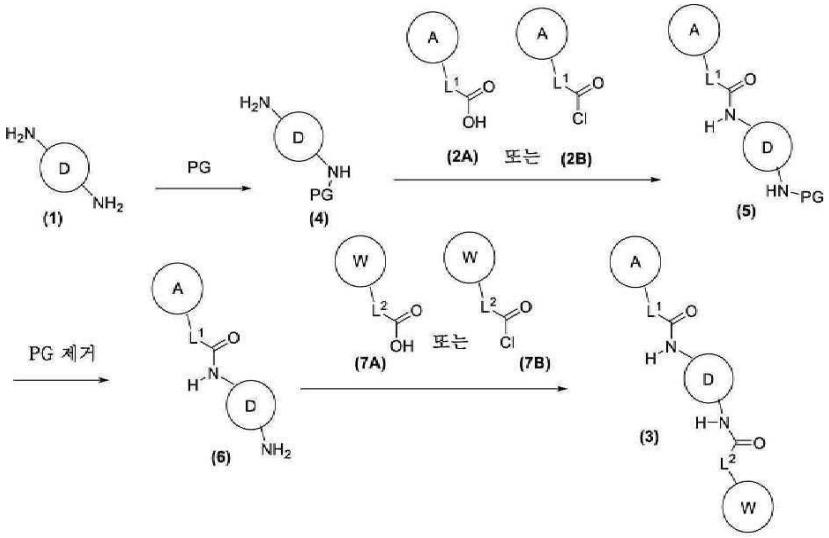
[0474]

[0475] 반응식 1에 나타나는 바와 같이, A 및 W가 동일하고 L^1 및 L^2가 동일할 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (3)의 화합물은 화학식 (1)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (2A)의 카르복실산은 아미드 결합 형성 조건하에 화학식 (1)의 아민과 커플링되어 화학식 (3)의 화합물을 제공할 수 있다. 카르복실산 및 아민의 혼합물로부터 아미드를 생성하는 것으로 공지된 조건의 예는, 제한되는 것은 아니지만 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC, EDAC 또는 EDCI) 또는 상응하는 하이드로클로라이드 염, 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드 (BOPCl), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 또는 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 또는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU), *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′ 테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 2-(1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HBTU), 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드 (T3P®와 같은 커플링제를 첨가하는 것을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 커플링 시약은 고체, 용액으로서, 또는 고체 지지체 수지에 결합된 시약으로서 첨가될 수 있다.

[0476] 커플링 시약 이외에도, 보조-커플링 시약이 커플링 반응을 촉진할 수 있다. 커플링 반응에서 흔히 사용되는 보조 커플링 시약은 (디메틸아미노)피리딘 (DMAP), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAT) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBT)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 반응은 제한되는 것은 아니지만 트리에틸아민, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재에서 임의로 수행될 수 있다. 커플링 반응은 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란, *N*,*N*-디메틸포름아미드, *N*,*N*-디메틸아세트아미드, 디메틸 설폭사이드, 디클로로메탄, 및 에틸 아세테이트와 같은 용매에서 수행될 수 있다. 반응은 주위 온도에서 또는 가열되며 수행될 수 있다. 가열은 통상적으로 또는 마이크로파 조사로 달성될 수 있다.

[0477] 대안적으로, 화학식 (2B)의 산 염화물은 임의로 염기 예를 들어, 제한되는 것은 아니지만, 트리에틸아민 또는 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 같은 삼차 아민 염기 또는 피리딘과 같은 방향족 염기의 존재에서, 실온에서 또는 가열되며, 제한되는 것은 아니지만 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 화학식 (1)의 아민과 반응하여 화학식 (3)의 아미드를 제공할 수 있다. 화학식 (1)의 아민은 또한 물 및 디클로로메탄의 혼합물 중에서 제한되는 것은 아니지만 소듐 하이드록사이드와 같은 염기의 존재에서 화학식 (2B)의 산 염화물과 커플링될 수 있다.

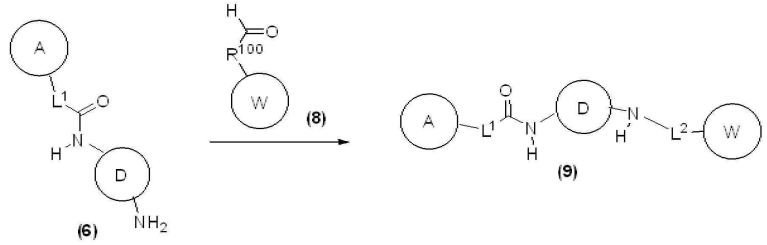
[0478] 반응식 2: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0479]

[0480] 반응식 2에 나타나는 바와 같이, A 및 W가 동일하거나 상이하고 L^1 및 L^2가 동일하거나 상이할 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (3)의 화합물은 화학식 (1)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (1)의 아민은 적합한 보호기 (PG)로 보호되어 화학식 (4)의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (1)의 아민은 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 디-*tert*-부틸 디카르보네이트로 처리되어 PG가 $C(O)OC(CH_3)_3$인 화학식 (4)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (2A)의 카르복실산 또는 화학식 (2B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (4)의 아민과 커플링되어 화학식 (5)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (5)의 보호기 (PG)가 제거되어 화학식 (6)의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, BOC 보호기는 제한되는 것은 아니지만 메탄올, 1,4-디옥산 또는 디클로로메탄, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 제한되는 것은 아니지만 트리플루오로아세트산 또는 염산과 같은 산을 사용하여 제거될 수 있다. 반응은 주위 온도 또는 승온에서 수행될 수 있다. 화학식 (7A)의 카르복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (6)의 아민과 커플링되어 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (3)의 화합물을 제공할 수 있다.

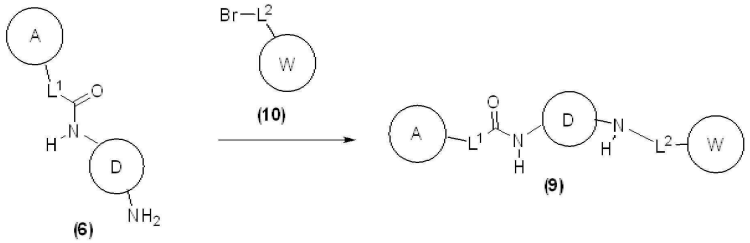
[0481] 반응식 3: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0482]

[0483] 반응식 3에 나타나는 바와 같이, t가 0인 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (9)의 화합물은 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (6)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재에서 R^{100}이 부재하거나 알킬렌 또는 헤테로알킬렌인 화학식 (8)의 알데하이드와 반응하여 화학식 (9)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행된다.

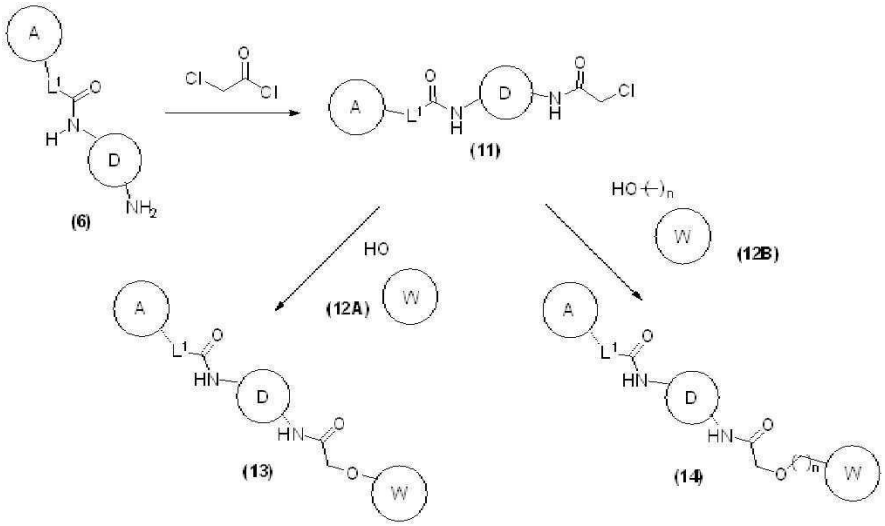
[0484] 반응식 4: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0485]

[0486] 대안적으로, t가 0인 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (9)의 화합물은 반응식 4에 나타나는 바와 같이 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은 제한되는 것은 아니지만 포타슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 화학식 (10)의 브로마이드와 반응하여 화학식 (9)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 제한되는 것은 아니지만 *N,N*-디메틸포름아미드 또는 디메틸 설폭사이드와 같은 용매 중에서 승온에서 수행된다.

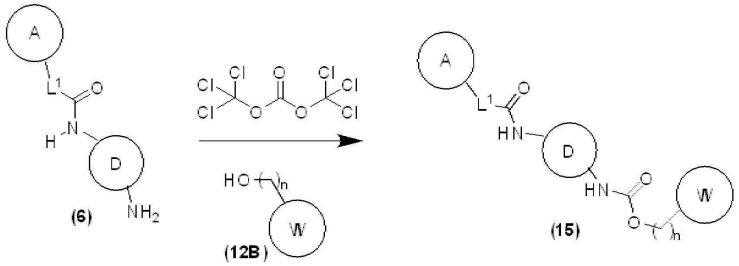
[0487] 반응식 5: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0488]

[0489] t가 1인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (13)의 화합물 및 화학식 (14)의 화합물가 반응식 5에 나타나는 바와 같이 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (6)의 아민은 제한되는 것은 아니지만 포타슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 2-클로로아세틸 클로라이드로 처리되어 화학식 (11)의 화합물을 제공할 수 있다. 첨가는 전형적으로 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란, 물, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 주위 온도로 가온되기 전에 저온에서 수행된다. 화학식 (12A)의 알코올은 제한되는 것은 아니지만 소듐 하이드라이드와 같은 강염기의 존재에서 화학식 (11)의 화합물과 반응하여 화학식 (13)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 수행된다. 대안적으로, 화학식 (12A)의 알코올은 제한되는 것은 아니지만 포타슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서, 임의로 촉매량의 포타슘 아이오다이드를 첨가하며 화학식 (11)의 화합물과 반응하여 화학식 (13)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서, 임의로 마이크로파에서, 제한되는 것은 아니지만 아세토니트릴, 아세톤, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행된다. n이 1-6인 화학식 (12B)의 알코올은 제한되는 것은 아니지만 소듐 하이드라이드와 같은 강염기의 존재에서 화학식 (11)의 화합물과 반응하여 화학식 (14)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 수행된다.

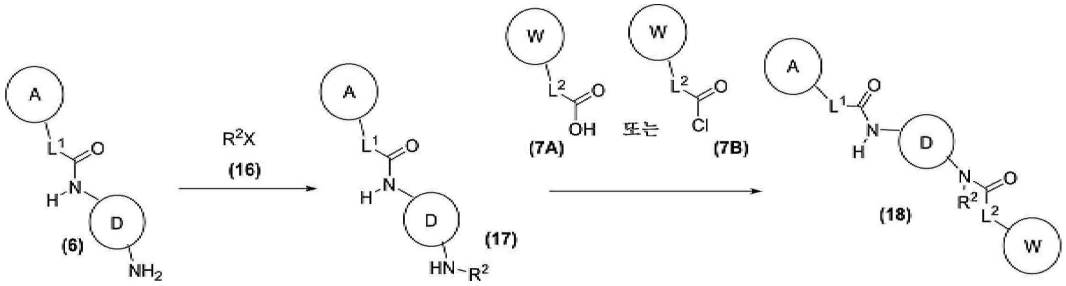
[0490] 반응식 6: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0491]

[0492] 반응식 6에 나타나는 바와 같이, t가 1이고 L^2가 C_2-C_7 헤테로알킬렌인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (15)의 화합물은 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트에 이어서, 화학식 (12B)의 알코올로 처리되어, 화학식 (15)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 수행된다.

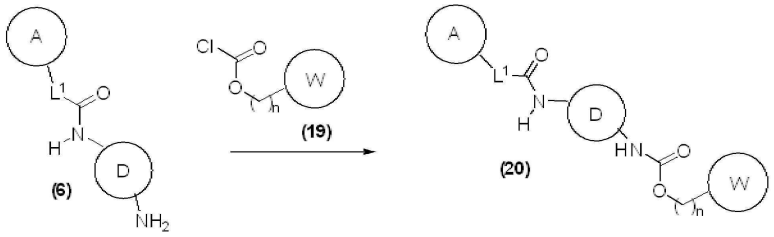
[0493] 반응식 7: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0494]

[0495] t가 1이고 R^2가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 하이드록시-C_1-C_6 알킬, 실릴옥시-C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬-$C(O)_2$-C_1-C_6 알킬인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (18)의 화합물은 반응식 7에 나타나는 바와 같이 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은 제한되는 것은 아니지만 포타슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 X가 할라이드인 화학식 (16)의 알킬화제로 알킬화되어 화학식 (17)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 제한되는 것은 아니지만 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 승온에서 수행된다. 화학식 (7A)의 카르복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (17)의 아민과 커플링되어 화학식 (18)의 화합물을 제공할 수 있다.

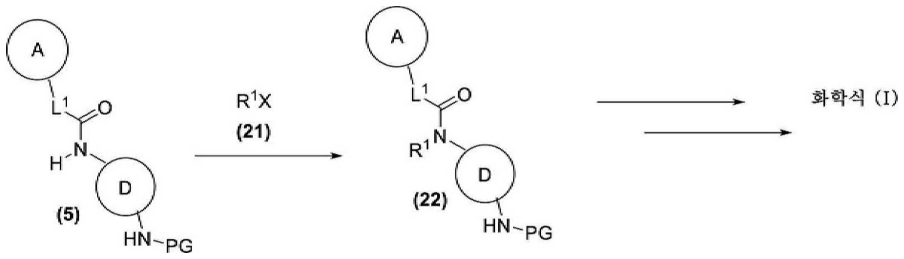
[0496] 반응식 8: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0497]

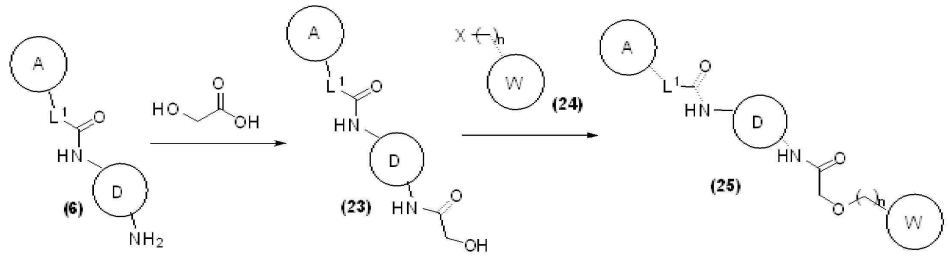
[0498] 반응식 8에 나타나는 바와 같이, t가 1인 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (20)의 화합물은 화학식 (6)의 아민으로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 아민은 제한되는 것은 아니지만 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재에서 화학식 (19)의 클로로포르메이트와 반응하여 화학식 (20)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 톨루엔, 디클로로메탄, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행된다.

[0499] 반응식 9: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0500] 

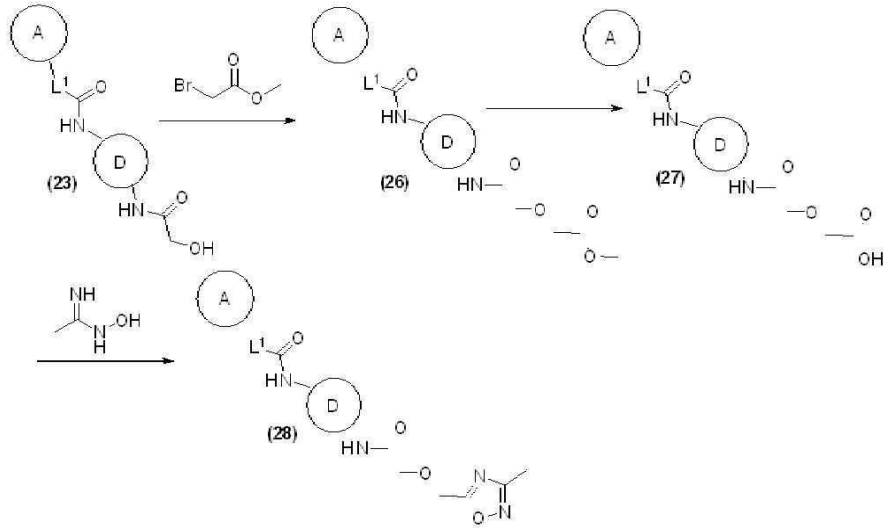
[0501] R^1이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_6 알킬, 하이드록시-C_2-C_6 알킬, 또는 실릴옥시-C_2-C_6 알킬인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 9에 나타나는 바와 같이 화학식 (5)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (5)의 아민은 제한되는 것은 아니지만 소듐 하이드라이드와 같은 염기의 존재에서, X가 할라이드인 화학식 (21)의 알킬화제로 알킬화되어 화학식 (22)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란, *N*,*N*-디메틸아세트아미드, *N*,*N*-디메틸포름아미드, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행된다. 보호기 (PG)의 제거 후, 화학식 (22)의 화합물은 반응식 2에서 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (7A)의 카르복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물과 반응하여 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0502] 반응식 10: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0503] 

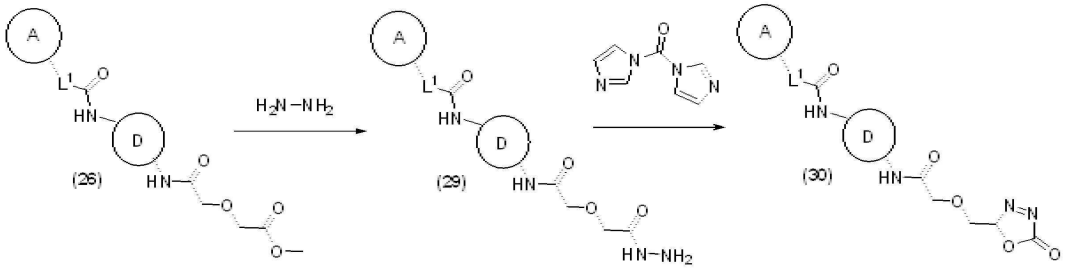
[0504] 반응식 10에 나타나는 바와 같이, t가 1인 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (25)의 화합물은 화학식 (6)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (6)의 아민은 반응식 2에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 2-하이드록시아세트산과 반응하여 화학식 (23)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (23)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 소듐 하이드라이드와 같은 염기의 존재에서 X가 할라이드이고 n이 0-5인 화학식 (24)의 알킬화제로 알킬화되어 화학식 (25)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란 *N*,*N*-디메틸포름아미드, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행된다.

[0505] 반응식 11: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0506] 

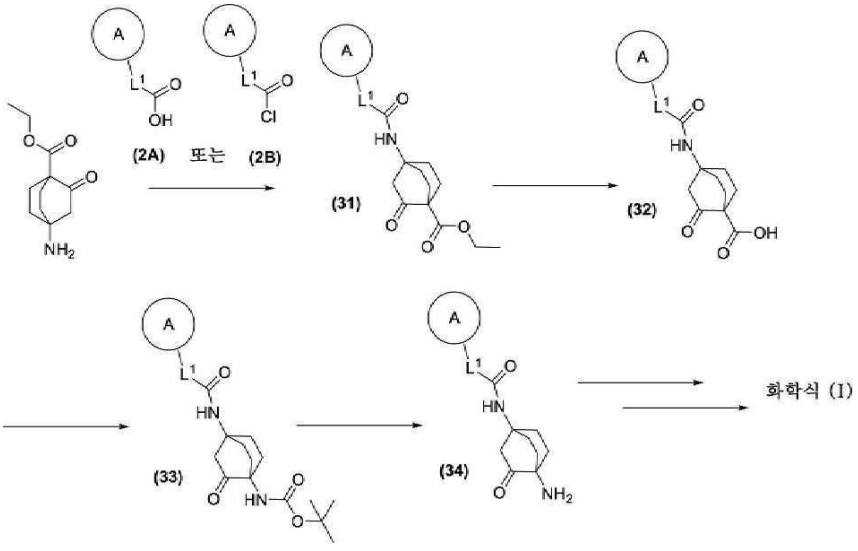
[0507] t가 1인 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (28)의 화합물은 반응식 11에 나타나는 바와 같이 화학식 (23)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 10에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (23)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 세슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 메틸 2-브로모아세테이트와 반응하여 화학식 (26)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 수행된다. 화학식 (26)의 화합물은 수성 리튬 하이드록사이드로 처리되어 화학식 (27)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 또는 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행된다. 화학식 (27)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU)와 같은 커플링제, 및 제한되는 것은 아니지만 트리에틸아민과 같은 염기의 존재에서 *N*-하이드록시아세트이미드아미드로 처리되어 화학식 (28)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 제한되는 것은 아니지만 아세토니트릴과 같은 용매 중에서 수행된다.

[0508] 반응식 12: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0509] 

[0510] 반응식 12에 나타난 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (30)의 화합물은 화학식 (26)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 11에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 (26)의 화합물은 하이드라진 일수화물로 처리되어 화학식 (29)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 제한되는 것은 아니지만 에탄올과 같은 용매 중에서 수행된다. 화학식 (29)의 화합물은 1,1'-카르보닐디이미다졸로 처리되어 화학식 (30)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 제한되는 것은 아니지만 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 수행된다.

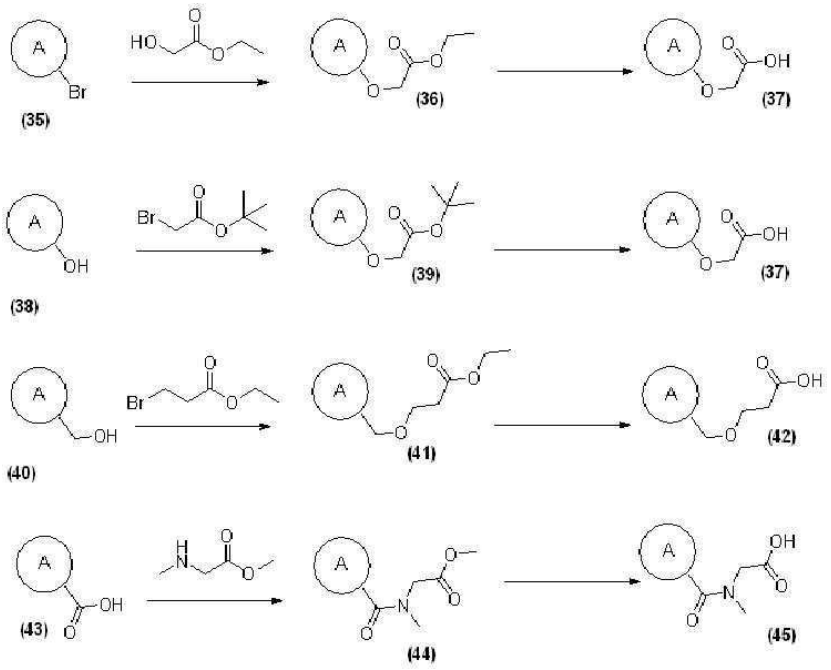
[0511] 반응식 13: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

[0512] 

[0513] 반응식 13은 D가 2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일 코어인 화학식 (I)의 화합물의 합성을 기술한다. 본원에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 에틸 4-아미노-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트는 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (2A)의 카르복실산 또는 화학식 (2B)의 산 염화물과 반응하여 화학식 (31)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (31)의 화합물은 주위 온도에서 소듐 하이드록사이드의 메탄올 용액으로 처리되어 화학식 (32)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (32)의 산은 제한되는 것은 아니지만 트리에틸아민과 같은 염기의 존재에서 디페닐포스포릴 아지드로 처리되고, 이어서 *tert*-부탄올로 처리되어 화학식 (33)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 제한되는 것은 아니지만 톨루엔과 같은 용매 중에서 수

행된다. 화학식 (33)의 화합물은 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 제한되는 것은 아니지만 염산과 같은 산으로 처리되어 화학식 (34)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (34)의 화합물은 반응식 2에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (7A)의 카르복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물과 반응하여 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0514] 반응식 14: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0515]

[0516] 반응식 14는 화학식 (2A) 및 화학식 (7A)의 산을 나타내는 카르복실산 (37), (42), 및 (45)의 합성을 기술한다.

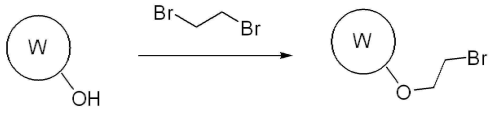
[0517] 화학식 (35)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 포타슘 *tert*-부톡사이드와 같은 강염기의 존재에서 에틸 2-하이드록시아세테이트와 반응하여 화학식 (36)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 수행된다. 화학식 (36)의 화합물은 수성 리튬 하이드록사이드로 처리되어 화학식 (37)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 수행된다.

[0518] 화학식 (38)의 알코올은 제한되는 것은 아니지만 포타슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트와 반응하여 화학식 (39)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 제한되는 것은 아니지만 *N*,*N*-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 승온에서 수행된다. 화학식 (39)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 염산과 같은 산으로 처리되어 화학식 (37)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 수행된다.

[0519] 화학식 (40)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 소듐 하이드라이드와 같은 강염기의 존재에서 에틸 3-브로모프로파노에이트와 반응하여 화학식 (41)의 화합물을 제공할 수 있다. 첨가는 전형적으로 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 주위 온도로 가온되기 전에 저온에서 수행된다. 화학식 (41)의 화합물은 수성 소듐 하이드록사이드로 처리되어 화학식 (42)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 수행된다.

[0520] 화학식 (43)의 카르복실산은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 사르코신 메틸 에스테르와 반응하여 화학식 (44)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (44)의 화합물은 수성 소듐 하이드록사이드로 처리되어 화학식 (45)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 제한되는 것은 아니지만 에탄올과 같은 용매 중에서 수행된다.

[0521] 반응식 15: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

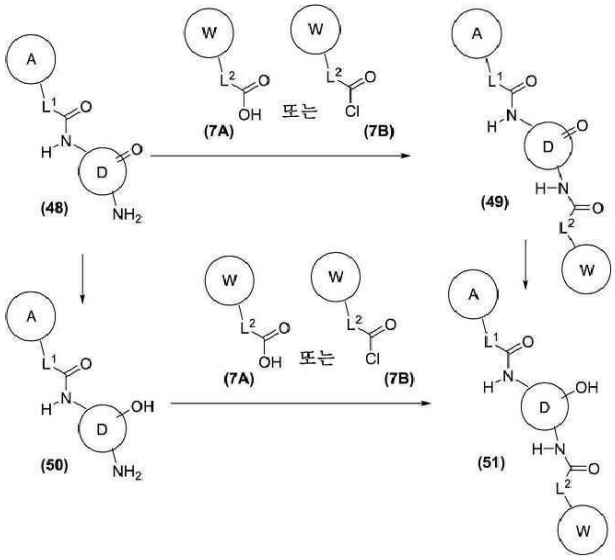


(46) (47)

[0522]

[0523] 반응식 15에 나타난 바와 같이, 화학식 (10) 및 (24)의 화합물을 나타내는 화학식 (47)의 브로마이드는 화학식 (46)의 알코올로부터 제조될 수 있다. 화학식 (46)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 포타슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 1,2-디브로모에탄과 반응하여 화학식 (47)의 화합물을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 제한되는 것은 아니지만 아세토니트릴과 같은 용매 중에서 수행된다.

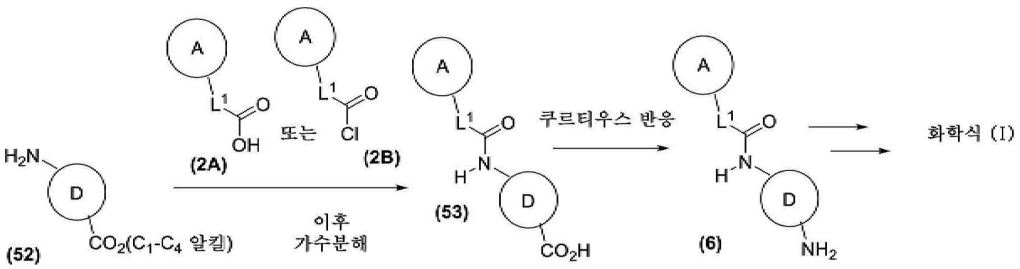
[0524] 반응식 16: 본 발명의 예시인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0525]

[0526] 반응식 16에 나타나는 바와 같이, A 및 W가 동일하거나 상이하고 L^1 및 L^2가 동일하거나 상이할 경우 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (49)의 화합물은 화학식 (48)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (7A)의 카르복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (48)의 아민과 커플링되어 화학식 (49)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (48)의 케톤은 또한 제한되는 것은 아니지만 소듐 보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재에서 메탄올 및 디클로로메탄의 혼합물과 같은 용매 중에서 환원되어 화학식 (50)의 알코올을 제공할 수 있다. 화학식 (7A)의 카르복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (50)의 아민과 커플링되어 화학식 (51)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (49)의 케톤은 또한 제한되는 것은 아니지만 소듐 보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재에서 메탄올 및 디클로로메탄의 혼합물과 같은 용매 중에서 환원되어 화학식 (51)의 알코올을 제공할 수 있다. 화학식 (48), 화학식 (49), 화학식 (50) 및 화학식 (51)의 화합물은 하기 실시예에 예시된 바와 같이 추가로 유도체화될 수 있다.

[0527] 반응식 17: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

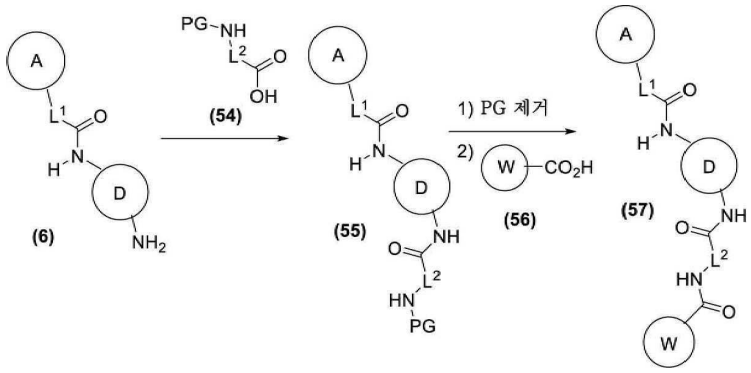


[0528]

[0529] 반응식 17에 나타난 바와 같이, 화학식 (52)의 화합물은 화학식 (6)의 화합물로 변환될 수 있고 이는 반응식 2-8 및 10에 기재된 방법을 통해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (2A)의 카르복실산 또는

화학식 (2B)의 산 염화물은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (50)의 아민과 커플링되고 이어서 당업자에게 공지인 조건을 사용하여 에스테르 가수분해되어 화학식 (53)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (53)의 화합물은 가열된 톨루엔 중에서 디페닐포스포릴 아지드 및 트리에틸아민을 사용한 처리와 같은 쿠르티우스 반응 조건하에 반응하고 이어서 산 가수분해되어 화학식 (6)의 화합물을 제공할 수 있다.

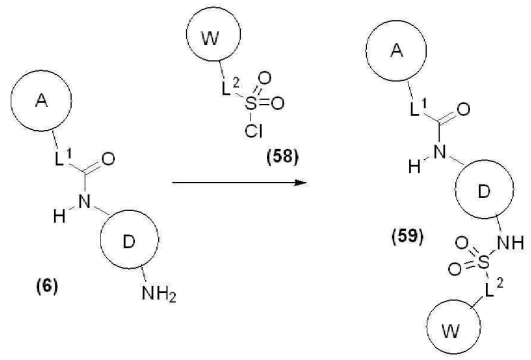
[0530] 반응식 18: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0531]

[0532] 반응식 18에 나타난 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (57)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (6)의 화합물은 반응식 1에 기재된 아미드 결합 커플링 조건을 사용하여 PG가 적합한 아민 보호기인 화학식 (54)의 보호된 아미노산과 커플링되어 화학식 (55)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (55)의 화합물의 보호기, PG는 당업자에게 공지인 조건하에 제거되어 반응식 1에 기재된 아미드 결합 커플링 조건을 사용하여 화학식 (56)의 카르복실산과 커플링될 수 있는 일차 아민을 노출시켜 화학식 (57)의 화합물을 제공할 수 있다.

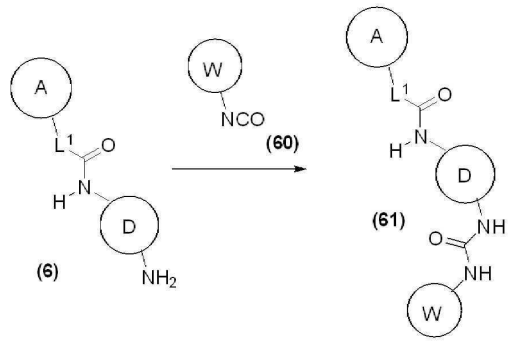
[0533] 반응식 19: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0534]

[0535] 반응식 19에 나타난 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (59)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은 트리에틸아민과 같은 염기의 존재에서 제한되는 것은 아니지만 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 임의로 가온된 용매 중에서 화학식 (58)의 설포닐 클로라이드와 반응하여 화학식 (59)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0536] 반응식 20: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

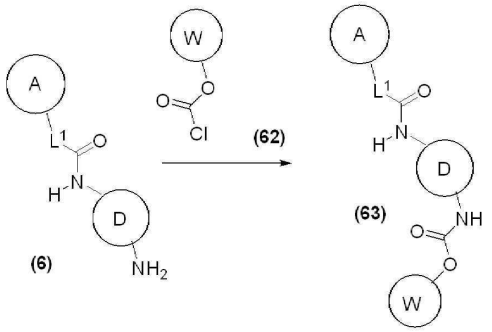


[0537]

[0538] 반응식 20에 나타난 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (61)의 화합물

로 전환될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은 피리딘의 존재에서 화학식 (60)의 이소시아네이트와 반응하여 화학식 (61)의 화합물을 제공할 수 있다.

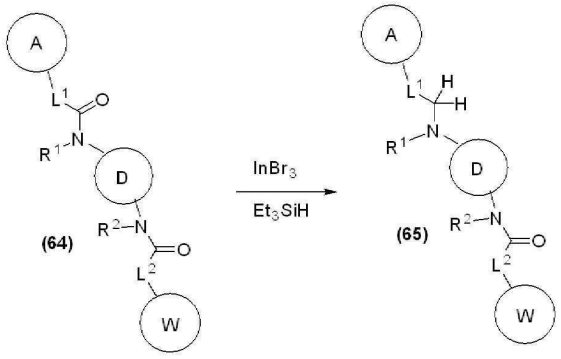
[0539] 반응식 21: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0540]

[0541] 반응식 21에 나타난 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (63)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재에서, 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 중에서 화학식 (62)의 카르바노클로리데이트와 반응하여 화학식 (63)의 화합물을 제공할 수 있다.

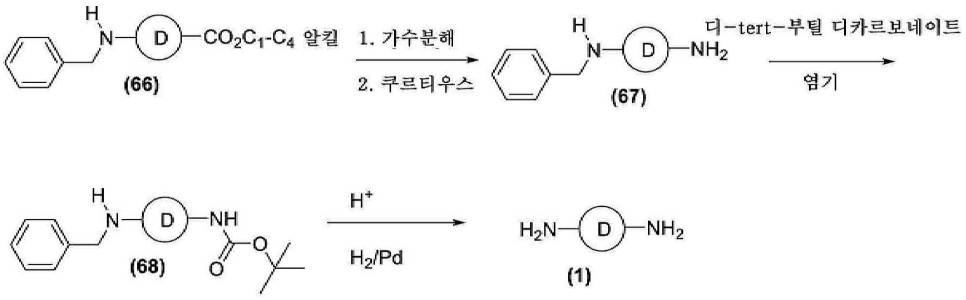
[0542] 반응식 22: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0543]

[0544] 반응식 22에 나타난 바와 같이, 화학식 (64)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표하는 화학식 (65)의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 (64)의 화합물은 가온된 디클로로메탄 중에서 인듐(III) 브로마이드 및 트리에틸실란 (Et_3SiH)으로 환원되어 화학식 (65)의 화합물을 제공할 수 있다.

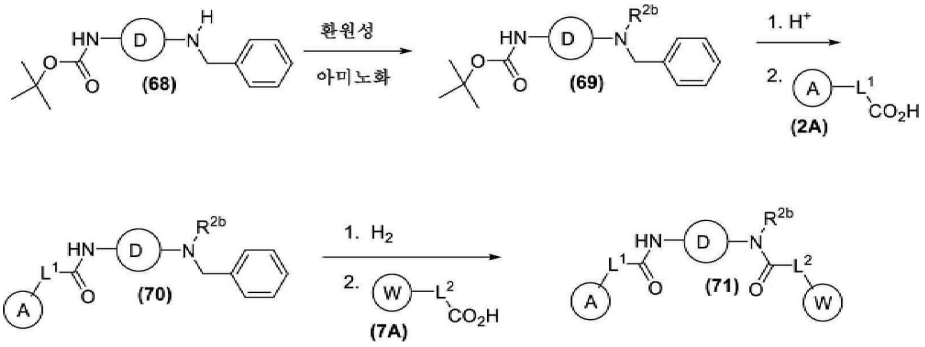
[0545] 반응식 23: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0546]

[0547] 반응식 23에 나타난 바와 같이, 화학식 (66)의 화합물은 화학식 (1)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (66)의 화합물의 에스테르 모이어티는 당업자에게 공지인 조건하에 가수분해되어 상응하는 카르복실산을 제공할 수 있다. 카르복실산은 쿠르티우스 반응 조건하에 처리되어 화학식 (67)의 화합물로의 변환을 완료할 수 있다. 화학식 (67)의 화합물은 염기의 존재에서 디-*tert*-부틸 디카르보네이트와 반응하여 직교적으로 보호된 비스-아민, (68)을 제공할 수 있다. 화학식 (68)의 화합물은 4 M 염산과 같은 산의 존재에서, 가온된 디옥산과 같은 용매 중에서 촉매적 수소화 조건하에 화학식 (1)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (1)의 화합물은 반응식 1 또는 반응식 2에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다.

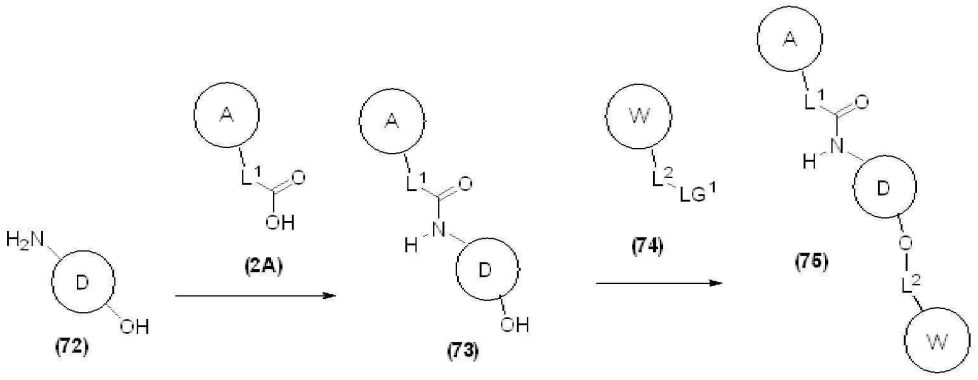
[0548] 반응식 24: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0549]

[0550] 반응식 24에 나타난 바와 같이, 화학식 (68)의 화합물은 화학식 (71)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (68)의 화합물은 화학식 (69)의 화합물로 환원적으로 아미노화될 수 있고, 여기서 R^{2b}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (69)의 화합물은 당업자에게 공지인 산성 조건하에 처리되어 *tert*-부톡시 카르보닐 보호기를 선택적으로 제거한 다음 반응식 1에 기재된 아미드 결합 형성 반응 조건을 사용하여 노출된 아민을 화학식 (2A)의 화합물과 커플링시켜 화학식 (70)의 화합물을 제공할 수 있다. 대안적으로, 화학식 (2B)의 산 염화물은 또한 반응식 1에 기재된 바와 같이 아민과 커플링될 수 있다. 화학식 (70)의 화합물의 벤질 보호기는 촉매적 수소화 조건하에 제거될 수 있고, 이후 드러난 아민은 화학식 (7A)의 카르복실산와 커플링되어 화학식 (71)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (71)의 화합물은 또한 반응식 1에 기재된 조건을 사용하여 앞서 언급된 드러난 아민을 갖는 상응하는 산 염화물과의 반응에 의해 또한 수득될 수 있다. 화학식 (71)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표한다.

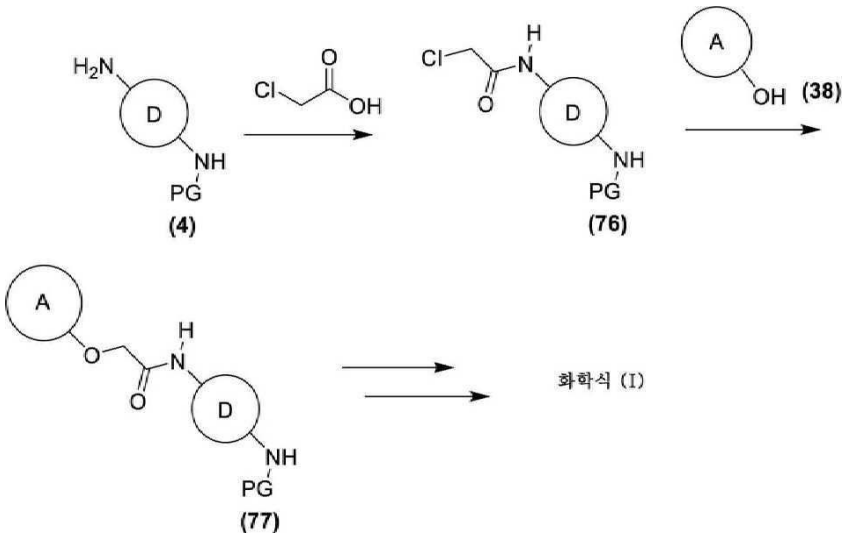
[0551] 반응식 25: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0552]

[0553] 반응식 25에 나타난 바와 같이, 화학식 (72)의 화합물은 화학식 (75)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (2A)의 카르복실산은 반응식 1에 대해 논의된 바와 같이 아민 결합 형성 조건하에 화학식 (72)의 아민과 커플링되어 화학식 (73)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (73)의 화합물은 친핵성 치환 반응 조건하에 LG^1이 이탈기, 예를 들어, 할로겐 또는 설포네이트인 화학식 (74)의 화합물과 반응하여 화학식 (75)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (73)의 화합물은 2,6-디-*tert*-부틸피리딘과 같은 삼차 아민 염기의 존재에서, 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 화학식 (74)의 화합물과 반응하여 화학식 (75)의 화합물을 제공할 수 있다. LG^1이 할로겐인 경우, 실버 트리플루오로메탄설포네이트와 같은 은 시약은 예를 들어 벤질 할라이드와 같은 화학식 (74)의 화합물 친핵성 치환 동안 할라이드의 반응성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 화학식 (75)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표한다.

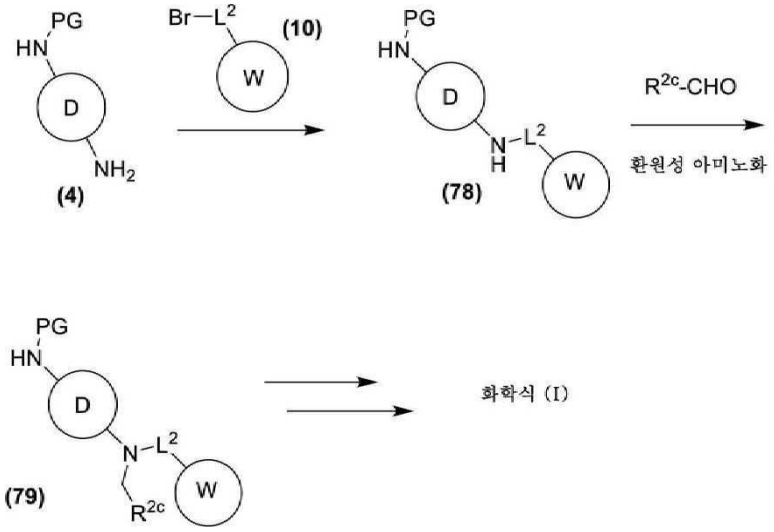
[0554] 반응식 26: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0555]

[0556] 반응식 26에 나타난 바와 같이, 화학식 (4)의 화합물은 화학식 (77)의 화합물로 변환될 수 있고 이는 반응식 2에 기재된 최종 두 단계를 통해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. PG가 적합한 아민 보호기인 화학식 (4)의 화합물은 반응식 1에 기재된 아민 결합 형성 조건하에 2-클로로아세트산과 반응하여 화학식 (76)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (76)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 아세톤과 같은 가열된 용매 중에서 포타슘 아이오다이드 및 포타슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 화학식 (38)의 화합물과 반응하여 화학식 (77)의 화합물을 제공할 수 있다. 가열은 통상적으로 또는 마이크로파 조사로 달성될 수 있다. 당업자에게 공지이고 화학식 (77)의 화합물로부터의 특정 보호기에 의존하는 조건하의 보호기 (PG)의 제거 후, 반응식 1에 기재된 아미드 결합 형성 조건하에 화학식 (7A)의 카르복실산 또는 화학식 (7B)의 산 염화물과 생성된 아민의 반응이 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0557] 반응식 27: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.

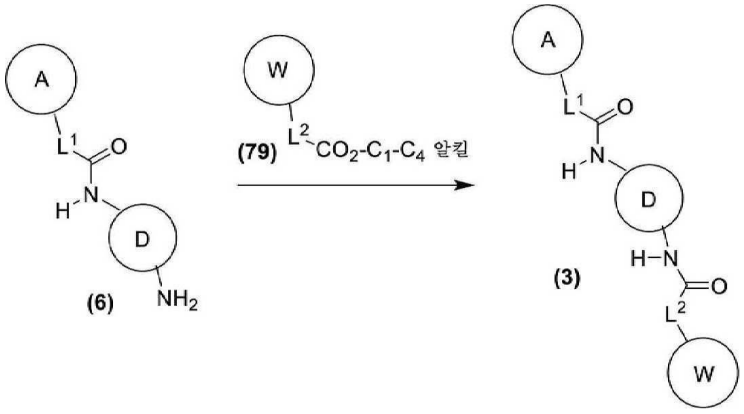


[0558]

[0559] 반응식 27에 나타난 바와 같이, 화학식 (4)의 화합물은 화학식 (79)의 화합물로 변환될 수 있고 이는 반응식 2에 기재된 최종 두 단계를 통해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. PG가 적합한 아민 보호기인 화학식 (4)의 화합물은 제한되는 것은 아니지만 세슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재에서 제한되는 것은 아니지만 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 임의로 가온된 용매 중에서 화학식 (10)의 화합물과 반응하여 화학식 (78)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (78)의 화합물은 알데하이드, R^{2c}-CHO와, 여기서 R^{2c}는 수소, C_1-C_5 알킬, C_1-C_6 알콕시-C_2-C_5 알킬, 하이드록시-C_2-C_5 알킬, 실릴옥시-C_2-C_5 알킬, 또는 C_1-C_5 알킬-C(O)$_2$-C_1-C_6 알킬; 환원성 아민화 조건하에, 예컨대 트리플루오로아세트산과 같은 산의 존재에서 소듐 보로하이드라이드의 존재에서 메탄올과 같은 용매 중에서 반응하여 화학식 (79)의 화합물을 제공할 수 있다. 당업자에게 공지이고 화학식 (79)의 화합물

로부터의 특정 보호기에 의존하는 조건하의 보호기 (PG)의 제거 후, 반응식 1에 기재된 아미드 결합 형성 조건하에 화학식 (2A)의 카르복실산 또는 화학식 (2B)의 산 염화물과 생성된 아민의 반응이 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

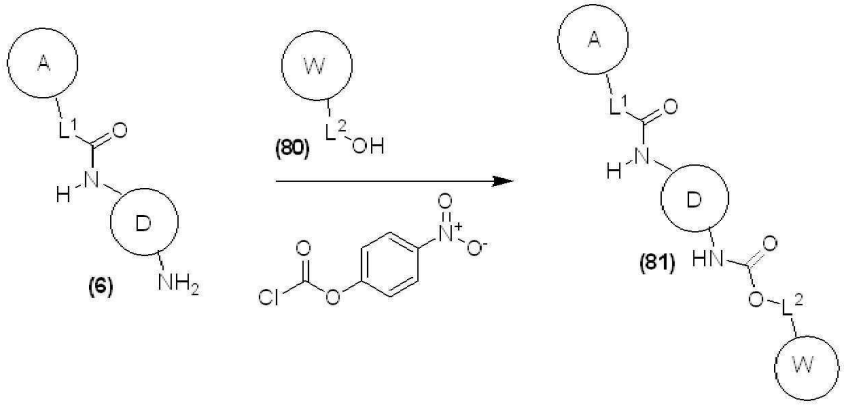
[0560] 반응식 28: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0561]

[0562] 반응식 28에 나타난 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 한 단계에서 화학식 (3)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (6)의 아민은 제한되는 것은 아니지만 톨루엔과 같은 가열된 용매 중에서 화학식 (79)의 에스테르와 반응하여 화학식 (3)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (3)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표한다.

[0563] 반응식 29: 본 발명의 예시적인 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식.



[0564]

[0565] 반응식 29에 나타난 바와 같이, 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (81)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 화학식 (6)의 아민은 제한되는 것은 아니지만 아세토니트릴과 같은 가열된 용매 중에서 휘니히 염기와 같은 삼차 아민 염기 및 피리딘과 같은 방향족 아민 염기의 존재에서 화학식 (80)의 알코올 및 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트와 반응하여 화학식 (81)의 화합물을 제공할 수 있다. 가열은 통상적으로 또는 마이크로파 조사를 통해 달성될 수 있다. 화학식 (81)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 대표한다.

[0566] **약제학적 조성물**

[0567] 본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체는 약제학적 조성물 중에 유효량으로 제공된다. 일부 구체예에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 구체예에서, 유효량은 예방적 유효량이다.

[0568] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 약리학 분야에 공지인 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 그러한 제조 방법은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 ("활성 성분")을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 회합시키는 단계, 이후 필요한 및/또는 바람직한 경우, 생성물을 원하는 단일- 또는 다중-투여 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다. 약제학적 조성물은 단일 단위 용량으로 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로 대량으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에서 사용된 "단위 용량"은 소정량의 활성 성분을 포

함하는 약제학적 조성물의 개별 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 그러한 투여량의 편리한 분율, 예를 들어 그러한 투여량의 이분의 일 또는 삼분의 일과 동일하다.

[0569] 본 발명의 약제학적 조성물 중의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료되는 대상의 정체, 크기 및/또는 상태에 따라 또한 조성물이 투여될 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w)의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 포함할 수 있다.

[0570] 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제, 희석제, 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 약제학적 조성물 제조에 유용한 약학적으로 허용 가능한 부형제는 약제학적 제형화 분야에 공지인 임의의 부형제이며 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 계면활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물 제조에 유용한 약학적으로 허용 가능한 부형제는 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 버퍼 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 설페이트, 디소듐 하이드로젠 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0571] 본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로 (피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함), 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 정맥내로 및/또는 경구로 투여 가능하다.

[0572] 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 안구내, 유리체강내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 복강내 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 피하, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지인 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능 제제는 또한 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 비독성 비경구적 허용 가능 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.

[0573] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 경구 허용 가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 교미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 일부 구체예에서, 제공된 경구 제형은 즉시 방출 또는 지속/지연 방출을 위해 제형화된다. 일부 구체예에서,

[0574] 조성물은 정제, 로젠지 및 파스틸을 포함하여 협측 또는 설하 투여에 적합하다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 또한 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0575] 본 발명의 조성물은 어플리케이터 스틱, 용액, 현탁제, 유제, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 및 에어로졸로 제형화되어 국소 경로에 의해 경피로 전달될 수 있다. 경구 제제는 환자가 섭취하기에 적합한 정제, 환제, 분말, 당의정, 캡슐, 액제, 로젠지제, 카세제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제 등을 포함한다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제 및 분산성 과립제를 포함한다. 액체 형태 제제는 용액, 현탁제, 및 유제, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 본 발명의 조성물은 지속 방출 및/또는 편의를 제공하는 성분을 추가로 포함할 수 있다. 그러한 성분은 고분자량, 음이온성 점막의태(mucomimetic) 고분자, 겔화 다당류 및 미분된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에서 상세히 논의된다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 조성물은 또한 체내에서의 느린 방출을 위한 미소구체로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 미소구체는 피하로 천천히 방출되는 (Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995 참조; 생분해성이고 주사 가능한 겔 제제로서 (예를 들어, *Gao Pharm. Res.*12:857-863, 1995 참조); 또는 경구 투여를

위한 미소구체로서 (예를 들어, Eyles, J. *Pharm. Pharmacol*. 49:669-674, 1997 참조) 약물 함유 미소구체의 피내 주사를 통해 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물의 제형은 세포막과 융합되거나 내포작용되는 리포솜의 사용에 의해, 즉, 내포작용을 야기하는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하는 리포솜에 부착된 수용체 리간드를 사용하여 전달될 수 있다. 리포솜 사용에 의해, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 운반하거나, 특정 기관에 우선적으로 유도되는 경우에, 생체내 표적 세포로의 본 발명의 조성물의 전달에 집중할 수 있다. (예를 들어, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol*. 6:698-708, 1995; Ostro, J. *Hosp. Pharm*. 46: 1576-1587, 1989 참조). 본 발명의 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

[0576] 대안적으로, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 또한, 특히 치료 대상이 눈, 피부, 또는 하부 장관의 질환을 포함하여 국소 투여에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우에, 국소적으로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형이 이들 영역 또는 기관 각각을 위해 용이하게 제조된다.

[0577] 일부 구체예에서, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 흔히 바람직하다. 이는 미흡한 수용해도를 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이후 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 의존하며, 결국 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시켜 달성된다.

[0578] 비록 본원에 제공된 약제학적 조성물의 설명이 주로 인간에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이기는 하지만, 당업자는 그러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기에 적합한 것으로 이해할 것이다. 조성물이 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 하기 위한 인간에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물의 변형은 잘 이해되고, 통상의 수의약리학자는 일반적인 실험으로써 그러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0579] 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 전형적으로 투여 단위 형태, 예를 들어, 단일 단위 투여 형태로 제형화된다. 그러나 본 발명의 조성물의 총 일일 사용량이 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서 담당의에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상 또는 유기체에 대한 특정한 치료적 유효 용량 수준은 치료되는 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용된 특정 활성 성분의 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 활성 성분과 조합으로 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에 공지인 유사한 요인을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0580] 유효량을 달성하기 위해 필요한 화합물의 정확한 양은 예를 들어, 대상의 종, 연령 및 일반적인 상태, 부작용 또는 장애의 심각성, 특정 화합물(들)의 정체성, 투여 방식 등에 따라 대상마다 달라질 것이다. 원하는 투여량은 하루에 3회, 하루에 2회, 하루에 1회, 격일로, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 특정 구체예에서, 원하는 투여량은 다중 투여 (*예를 들어*, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회 또는 그 이상의 투여)를 사용하여 전달될 수 있다.

[0581] 특정 구체예에서, 하루에 1회 이상의 투여를 위한 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체의 유효량은 단위 투여 형태당 약 0.0001 mg 내지 약 5000 mg, 예를 들어, 약 0.0001 mg 내지 약 4000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 화합물을 포함할 수 있다.

[0582] 특정 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 원하는 치료 효과를 얻기 위해 하루에 1회 이상 하루당 대상 체중의 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg을 전달하기에 충분한 투여량 수준일 수 있다.

[0583] 본원에 기재된 용량 범위가 제공된 약제학적 조성물을 성인에게 투여하기 위한 지침을 제공한다는 것이 이해될

것이다. 예를 들어, 소아 또는 청소년에게 투여될 양은 진료의 또는 당업자에 의해 결정될 수 있으며 성인에게 투여되는 것보다 적거나 동일할 수 있다.

[0584] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물, 예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체가 하나 이상의 추가적인 약제학적 제제와 조합으로 투여될 수 있음이 또한 이해될 것이다. 화합물 또는 조성물은 생체이용률을 개선하고, 대사를 감소 및/또는 변형시키고, 배설을 억제하고 및/또는 체내 분포를 변형시키는 추가적인 약제학적 제제와 조합으로 투여될 수 있다. 사용된 요법이 동일한 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있고 및/또는 상이한 효과를 달성할 수 있음이 또한 이해될 것이다.

[0585] 화합물 또는 조성물은 *예를 들어*, 병용 요법으로서 유용할 수 있는 하나 이상의 추가적인 약제학적 제제와동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 약제학적 제제는 치료적 활성제를 포함한다. 약제학적 제제는 또한 예방적 활성제를 포함한다. 각각의 추가적인 약제학적 제제는 그 약제학적 제제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케쥴로 투여될 수 있다. 추가적인 약제학적 제제는 또한 서로 및/또는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여되거나 상이한 용량으로 개별적으로 투여될 수 있다. 요법에서 사용하기 위한 특정한 조합은 본 발명의 화합물과 추가적인 약제학적 제제와의 상용성 및/또는 달성될 원하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 조합으로 사용되는 추가적인 약제학적 제제는 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 사용될 것으로 예상된다. 일부 구체예에서, 조합으로 사용되는 수준은 개별적으로 사용된 수준보다 낮을 것이다.

[0586] 예시적인 추가적인 약제학적 제제는 항증식제, 항암제, 항당뇨병제, 항염증제, 면역억제제 및 통증 완화제를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 약제학적 제제는 소형 유기 분자, 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방규정집 (CFR)에 제공된 바와 같은 미국 식품의약국에 의해 승인된 화합물), 펩타이드 단백질, 탄수화물, 단당류, 올리고당류, 다당류, 핵단백질, 점액단백질, 지질단백질, 합성 폴리펩타이드 또는 단백질; 단백질, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 지질, 호르몬, 비타민, 및 세포에 연결된 소분자를 포함한다.

[0587] 본 발명에 의해 제공된 약제학적 조성물은 활성 성분 (예를 들어, 구체예 또는 실시예를 포함하여 본원에 기재된 화합물)이 치료적 유효량, 즉 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유도니 조성물을 포함한다. 특정 적용에 효과적인 실제 양은 특히 치료되는 병태에 의존할 것이다. 질환을 치료하기 위한 방법에서 투여될 때, 그러한 조성물은 원하는 결과, 예를 들어, 표적 분자 (예를 들어 eIF2B, eIF2 또는 eIF2α 신호 전달 경로의 성분 또는 인산화된 eIF2α 경로 또는 ISR 경로의 성분)의 활성 조절, 및/또는 질환 증상 (예를 들어 암 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B, eIF2α 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 관련된 질환 또는 장애의 증상)의 진행 감소, 제거 또는 둔화를 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 발명의 화합물의 치료적 유효량의 결정은 특히 본원의 상세한 설명에 비추어 당업자의 능력 내에 있다.

[0588] 포유류에게 투여되는 투여량 및 빈도 (단일 또는 다중 용량)는 다양한 인자, 예를 들어, 포유류가 다른 질환을 앓고 있는지 여부, 및 투여 경로; 수용자의 크기, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수 및 식이; 치료되는 질환의 증상의 성질 및 증상 정도 (예를 들어 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B, eIF2 α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 관련된 질환 또는 장애의 증상), 동시 치료의 종류, 치료중인 질환의 합병증 또는 기타 건강 관련 문제에 따라 달라질 수 있다. 다른 치료 요법 또는 약제가 출원인의 발명의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확립된 투여량의 조성 및 조작 (예를 들어, 빈도 및 지속시간)은 당업자의 능력 내에 있다.

[0589] 본원에 기재된 임의의 화합물의 경우, 치료적 유효량은 세포 배양 분석으로부터 초기에 결정될 수 있다. 표적 농도는 본원에 기재된 또는 당해 분야에 공지인 방법을 사용하여 측정된 바와 같은, 본원에 기재된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도일 것이다.

[0590] 당해 분야에 공지된 바와 같이, 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간의 투여량은 위에 기재된 바와 같이 화합물 유효성을 모니터링하고 투여량을 상향 또는 하향 조정하여 조정될 수 있다. 상기 기재된 방법 및 다른 방법에 기초하여 인간에서 최대 효능을 달성하도록 용량을 조절하는 것은 당업자의 능력 내에 있다.

[0591] 투여량은 환자의 요구 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 맥락에서 환자에게 투여된 용량은 시간 경과에 따라 환자에서 유리한 치료 반응에 영향을 주기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 부정적인 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 진료의의 기량 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 더 적은 투여량으로 개시된다. 그러므로, 투여량은 상황 하에서 최적 효과에 도달할 때까지 작은 증분씩 증가된다. 투여량 및 간격은 치료되는 특정 임상 적응증에 효과적인 투여된 화합물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개인의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0592] 본원에 제공된 교시를 이용하여, 실질적인 독성을 유발하지는 않지만 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상을 치료하기에 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 요법이 계획될 수 있다. 이 계획은 화합물 효능, 상대 생체이용률, 환자 체중, 부정적인 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택된 약제의 독성 프로파일과 같은 요인 고려에 의한 활성 화합물의 신중한 선택을 포함해야 한다.

[0593] 키트 (*예를 들어*, 약제학적 팩)가 또한 본 발명에 포함된다. 본 발명의 키트는 질환 (*예를 들어*, 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 본원에 기재된 다른 질환 또는 병태) 예방 및/또는 치료에 유용할 수 있다.

[0594] 제공된 키트는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물 및 용기 (*예를 들어*, 바이알, 앰플, 병, 주사기, 및/또는 디스펜서 패키지 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제공된 키트는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 약제학적 부형제를 포함하는 제2 용기를 임의로 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 용기 및 제2 용기에 제공된 본 발명의 약제학적 조성물 또는 화합물이 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0595] 따라서, 한 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체, 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 구체예에서, 키트는 대상에서 증식성 질환 예방 및/또는 치료에 유용하다. 특정 구체예에서, 키트는 본원에 기재된 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상에게 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0596] **치료 방법**

[0597] 본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 포함하는 화합물, 조성물, 및 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 화합물, 조성물, 및 방법은 질환, 장애, 또는 병태의 예방 또는 치료에서 사용된다. 예시적인 질환, 장애, 또는 병태는 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스 감염, 피부 질환, 섬유성 질환, 혜모글로빈 질환, 신장 질환, 난청 상태, 안구 질환, UPR 유도를 유발하는 돌연변이를 갖는 질환, 말라리아 감염, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 미토콘드리아 질환을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0598] 일부 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 eIF2B 활성 또는 수준, eIF2α 활성 또는 수준, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 조절 (예를 들어, 감소)에 관련된다 (예를 들어, 이에 의해 야기된다). 일부 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 관련된 시그널링 경로의 조절 (예를 들어, eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 인산화)에 관련된다. 일부 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 신경변성에 관련된다 (예를 들어, 이에 의해 야기된다). 일부 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 신경 세포 사멸 또는 기능이상에 관련된다 (예를 들어, 이에 의해 야기된다). 일부 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 신경아교세포 사멸 또는 기능이상에 관련된다 (예를 들어, 이에 의해 야기된다). 일부 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 수준 또는 활성 증가에 관련된다 (예를 들어, 이에 의해 야기된다). 일부 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 수준 또는 활성 감소에 관련된다 (예를 들어, 이에 의해 야기된다).

[0599] 일부 구체예에서, 질환은 eIF2 경로의 구성원 (예를 들어, eIF2B, eIF2α, 또는 다른 성분)에 관련된 유전자 또는 단백질 서열에 대한 돌연변이에 의해 야기될 수 있다. 예시적인 돌연변이는 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 서브유닛에서 아미노산 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환, 첨가, 또는 결실)는 특정 단백질에서 구조적 변화, 예를 들어, 단백질의 기능에 영향을 미치는

입체형태 또는 입체적 변화를 야기할 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 활성 부위 내 및 주위 또는 결합 부위 (예를 들어, 인산화 부위, 소분자 결합 부위, 또는 단백질-결합 부위) 인접 아미노산은 단백질의 활성에 영향을 받도록 돌연변이될 수 있다. 일부 경우에, 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환, 첨가, 또는 결실)는 보존적일 수 있고 단백질의 구조 또는 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않을 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에, 세린 잔기의 트레오닌 잔기로의 치환은 단백질의 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않을 수 있다. 다른 경우에, 아미노산 돌연변이는 하전된 아미노산 (예를 들어, 아스파르트산 또는 리신)을 큰 비극성 아미노산 (예를 들어, 페닐알라닌 또는 트립토판)으로 치환하는 것과 같이 보다 극적일 수 있으며 따라서 단백질 기능에 실질적으로 영향을 미칠 수 있다. 유전자 또는 단백질의 구조 또는 기능에 영향을 미치는 돌연변이의 본질은 표준 시퀀싱 기술, 예를 들어, 당해 분야에 공지인 딥 시퀀싱 기술을 사용하여 용이하게 식별될 수 있다. 일부 구체예에서, eIF2 경로의 구성원에서의 돌연변이는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체의 결합 또는 활성에 영향을 미칠 수 있고 이에 의해 특정 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 증상의 치료를 조절한다.

[0600] 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환, 첨가, 또는 결실)를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 첨가를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 결실을 포함할 수 있다.

[0601] 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 서브유닛 중의 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환, 첨가, 또는 결실)를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 서브유닛 중의 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 서브유닛 중의 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 첨가를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, eIF2 단백질은 eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5 서브유닛 중의 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또한 발린 잔기에서 아미노산 결실을 포함할 수 있다. 예시적인 돌연변이는 V183F (eIF2B1 서브유닛), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5), 및 R195H (eIF2B5)를 포함한다.

[0602] 일부 구체예에서, eIF2 경로의 구성원 (예를 들어, eIF2B 단백질 서브유닛)에서의 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환, 첨가, 또는 결실)는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체의 결합 또는 활성에 영향을 미칠 수 있고 이에 의해 특정한 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 증상의 치료를 조절한다.

[0603] *신경퇴행성 질환*

[0604] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 신경퇴행성 질환 치료에 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "신경퇴행성 질환"은 대상의 신경계의 기능이 손상되는 질환 또는 병태를 지칭한다. 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 처리될 수 있는 신경퇴행성 질환의 예는 알렉산더병, 알퍼병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 모세관확장 실조, 바텐병 (스필마이어-보그트-쇼그렌-바텐병으로도 알려져 있음), 소 해면상 뇌병증 (BSE), 캐너번병, 코케인 증후군, 피질기저핵 변성, 크로이츠펠트-야곱병, 근긴장

이상증, 전두측두엽 치매 (FTD), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커 증후군, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 케네디병, 크라베병, 쿠루, 루이체 치매, 마카도-조셉병 (척수소뇌 실조 3 형), 다계통위축, 다계통 단백질병증, 기면증, 신경보렐리오증, 파킨슨병, 펠리제우스-메르츠바하병, 픽병, 원발성 측삭 경화증, 프리온 질환, 레프숨병, 샌드호프병, 쉴더병, 악성 빈혈에 대해 속발성인 척수의 아급성 연합 변성, 정신분열병, 척수소뇌 실조 (다양한 특징을 갖는 여러 유형, 예를 들어, 척수소뇌 실조 2 형 또는 척수소뇌 실조 8 형), 척수 근위축증, 스틸-리차드슨-올스제위스키병, 진행성 핵상 마비, 피질기저핵 변성, 부신백색질형성장애, X-연관 부신백색질형성장애, 대뇌 부신백색질형성장애, 펠리제우스-메르츠바하병, 크라베병, DARS2 유전자의 돌연변이로 인한 백색질형성장애 (때로 뇌간 및 척수 침범 및 젖산염 상승 동반 백질뇌병증 (LBSL)으로도 알려짐, DARS2-관련 스펙트럼 장애, 또는 척수매독을 포함한다.

[0605] 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 백색질 소실 질환, CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증, 백색질형성장애, 백색질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초 질환, 지적 장애 증후군 (예를 들어, 취약 X 증후군), 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 크로이츠펠트-야곱병, 전두측두엽 치매 (FTD), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병, 헌팅턴병, 치매 (예를 들어, HIV-관련 치매 또는 루이체 치매), 쿠루, 다발성 경화증, 파킨슨병, 또는 프리온 질환을 포함한다.

[0606] 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 백색질 소실 질환, CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증, 백색질형성장애, 백색질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초 질환, 또는 지적 장애 증후군 (예를 들어, 취약 X 증후군)을 포함한다.

[0607] 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 광장공포증, 알츠하이머병, 신경성 식욕부진, 기억상실, 불안 장애, 주의력 결핍 장애, 양극성 장애, 신체 추형 장애, 신경성 폭식증, 폐소공포증, 우울, 망상, 디오게네스 증후군, 행동곤란증, 불면증, 뮌하우젠 증후군, 기면증, 자기애성 인격 장애, 강박 장애, 정신병, 공포 장애, 정신분열병, 계절 정동 장애, 분열 인격 장애, 몽유병, 사회 공포증, 물질 남용, 지연성 이상운동증, 투렛 증후군, 또는 발모벽과 같은 정신 질환을 포함한다.

[0608] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 백색질 소실 질환을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 백색질 소실 질환 치료 방법은 대상에서의 백색질 소실 질환의 증상 감소 또는 제거, 백색질 손실 감소, 수초 손실 감소, 수초의 양 증가, 또는 백색질의 양 증가를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0609] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증 치료 방법은 CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증의 증상 감소 또는 제거, 수초의 수준 증가, 또는 대상에서 수초의 손실 감소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0610] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체 는 지적 장애 증후군 (예를 들어, 취약 X 증후군) 치료에 사용된다. 예시적인 지적 장애 증후군 치료 방법은 지적 장애 증후군의 증상 감소 또는 제거를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0611] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 신경변성을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 신경변성 치료 방법은 정신 건강 개선, 정신 기능 증가, 정신 기능 저하 둔화, 치매 감소, 치매 발병 지연, 인지 기술 개선, 인지 기술 상실 감소, 기억력 향상, 기억 퇴행 감소, 또는 생존 연장을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0612] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 백색질뇌병증 또는 탈수초 질환을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 백색질뇌병증은 진행성 다초점 백색질뇌병증, 독성 백색질뇌병증, 백색질 소실 동반 백색질뇌병증, 신경축삭 구상체를 갖는 백색질뇌병증, 가역석 후부 백색질뇌병증 증후군, 고혈압성 백색질뇌병증, 피질하 낭종 동반 거대뇌성 백색질뇌병증, 샤르코-마리-투스 장애, 및 데빅병을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 백색질뇌병증은 유전성 또는 후천성일 수 있는 탈수초 질환을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 후천성 탈수초 질환은 염증성 탈수초 질환 (예를 들어, 감염성 염증성 탈수초 질환 또는 비감염성 염증성 탈수초 질

환), 독성 탈수초 질환, 대사성 탈수초 질환, 저산소성 탈수초 질환, 외상성 탈수초 질환, 또는 허혈성 탈수초 질환 (예를 들어, 빈스완거병)일 수 있다. 예시적인 백색질뇌병증 또는 탈수초 질환 치료 방법은 대상에서의 백색질뇌병증 또는 탈수초 질환의 증상 감소 또는 제거, 수초의 손실 감소, 수초의 양 증가, 백색질의 손실 감소, 또는 대상에서의 백색질의 양 증가를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0613] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 신경계 (예를 들어, 뇌)에 대한 외상성 손상 또는 독소 유발 손상을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 외상성 뇌 손상은 뇌농양, 뇌진탕, 허혈, 뇌 출혈, 두개골 골절, 미만성 축삭 손상, 감금 증후군, 또는 장기 또는 조직 손상을 야기하는 외상성 힘 관련 상해 또는 신경계 또는 뇌로의 타격을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 독소-유발 뇌 손상은 독성 뇌병증, 수막염 (예를 들어 세균성 수막염 또는 바이러스성 수막염), 수막뇌염, 뇌염 (예를 들어, 일본 뇌염, 동부 말 뇌염, 웨스트 나일 뇌염), 길랑-바레 증후군, 시덴함 무도병, 광견병, 나병, 신경매독, 프리온 질환, 또는 화학물질 (예를 들어, 비소, 납, 톨루엔, 에탄올, 망간, 플루오라이드, 디클로로디페닐트리클로로에탄 (DDT), 디클로로디페닐디클로로에틸렌 (DDE), 테트라클로로에틸렌, 폴리브롬화 디페닐 에테르, 살충제, 소듐 채널 억제제, 포타슘 채널 억제제, 클로라이드 채널 억제제, 칼슘 채널 억제제, 또는 혈액 뇌 장벽 억제제)에 대한 노출을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0614] 다른 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 대상의 기억 개선에 사용된다. 기억 유도는 eIF2α 인산화 감소에 의해 촉진되고 증가에 의해 악화되는 것으로 나타났다. 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물)과 같은 번역 조절제는 알츠하이머병과 같은 기억 상실에 관련된 인간 장애 및 파킨슨병, 정신분열병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및 프리온 질환과 같은 뉴런에서 UPR 또는 ISR을 활성화시켜 기억 응고화에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 다른 신경 장애에서 기억을 향상시키는 치료제 역할을 할 수 있다. 또한, 복잡한 무결성을 방해하는 eIF2γ의 돌연변이는 지적 장애 (지적 장애 증후군 또는 ID)를 인간의 번역 개시 장애와 연결시켰다. 따라서, eIF2 기능 장애가 있는 두 가지 질환, ID 및 VWM는 뚜렷한 표현형을 나타내지만 모두 주로 뇌 및 학습 장애에 영향을 미친다. 일부 구체예에서, 질환 또는 병태는 불만족스러운 기억 (예를 들어, 작업 기억, 장기 기억, 단기 기억, 또는 기억 응고화)이다.

[0615] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 대상의 기억 (예를 들어, 작업 기억, 장기 기억, 단기 기억, 또는 기억 응고화)을 향상시키는 방법에서 사용된다. 일부 구체예에서, 대상은 인간이다. 일부 구체예에서, 대상은 비-인간 포유류이다. 일부 구체예에서, 대상은 길들여진 동물이다. 일부 구체예에서, 대상은 개이다. 일부 구체예에서, 대상은 새이다. 일부 구체예에서, 대상은 말이다. 구체예에서, 환자는 소이다. 일부 구체예에서, 대상은 영장류이다.

[0616] *암*

[0617] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이의 입체이성질체는 암을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 "암"은 간암종, B-급성 림프모구 림프종, 비-호지킨 림프종 (예를 들어, 버킷, 소세포, 및 대세포 림프종), 호지킨 림프종을 포함하는 림프종, 백혈병 (AML, ALL, 및 CML 포함), 및/또는 다발성 골수종을 포함하여 고형암 및 림프구암, 신장, 유방, 폐, 방광, 결장, 난소, 전립선, 췌장, 위, 뇌, 두경부, 피부, 자궁, 고환, 신경아교종, 식도, 간 암을 포함하는, 인간 암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병, 흑색종 등을 지칭한다. 일부 추가의 예에서, "암"은 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 췌장암, 육종, 방광암, 골암, 뇌암, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 위암, 간암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 전립선암, 전이성 암, 또는 암종을 지칭한다.

[0618] 본원에서 사용된 용어 "암"은 백혈병, 림프종, 암종 및 육종을 포함하여 포유류에서 발견되는 모든 유형의 암, 신생물 또는 악성 종양을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 림프종, 육종, 방광암, 골암, 뇌종양, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 위암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 백혈병, 전립선암, 유방암 (예를 들어, ER 양성, ER 음성, 화학요법 내성, 허셉틴 내성, HER2 양성, 독소루비신 내성, 타목시펜 내성, 도관 암종, 소엽 암종, 원발성, 전이성), 난소암, 췌장암, 간암 (예를 들어, 간세포 암종), 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐 암종, 편평 세포 폐 암종, 선암종, 대세포 폐 암종, 소세포 폐 암종, 유암종, 육종), 다형교모세포종, 신경아교종, 또는 흑색종을 포함한다. 추가적인 예는 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비-소세포 폐, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁의

암 또는 수모세포종 (예를 들어, WNT-의존성 소아 수모세포종), 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경모세포종, 신경아교종, 다형교모세포종, 난소암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 마크로글로불린혈증, 원발성 뇌종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 유암종, 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경모세포종, 식도암, 비뇨생식관암, 악성 고칼슘혈증, 자궁내막암, 부신피질암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 갑상선수질암, 갑상선수질 암종, 흑색종, 결장직장암, 갑상선유두암, 간세포 암종, 유두 파제트병, 엽상 종양, 소엽 암종, 관암종, 췌장 성상 세포의 암, 간 성상 세포의 암, 또는 전립선 암을 포함한다.

[0619] 용어 "백혈병"은 광범위하게 혈액-형성 기관의 진행성, 악성 질환을 지칭하며, 일반적으로 혈액 및 골수에서 백혈구 및 이의 전구체의 왜곡된 증식 및 발달을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 (1) 질환-급성 또는 만성의 기간 및 특성; (2) 관련된 세포의 유형; 골수 (골수형성), 림프구 (림프형성), 또는 단핵구; 및 (3) 혈액-백혈성 또는 무백혈성 (아백혈병) 비정상 세포 수의 증가 또는 비증가를 기준으로 임상적으로 분류된다. 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은, 예를 들어, 급성 비림프구 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 급성 과립구 백혈병, 만성 과립구 백혈병, 급성 전골수세포 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 무백혈성 백혈병, 백혈구증가성 백혈병, 호염기구 백혈병, 아세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수세포 백혈병, 피부백혈병, 배아배아성 백혈병, 호산구 백혈병, 그로스 백혈병, 털세포 백혈병, 혈모세포성 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구성 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 백혈구감소 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구 백혈병, 림프구 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프구 백혈병, 림포육종 세포 백혈병, 비만 세포 백혈병, 거대핵세포 백혈병, 소골수모구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 골수아세포 백혈병, 골수세포 백혈병, 골수성 과립구 백혈병, 골수단핵구 백혈병, 네겔리 백혈병, 형질 세포 백혈병, 다발성 골수종, 형질세포성 백혈병, 전골수세포 백혈병, 리더 세포 백혈병, 쉴링 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 아백혈성 백혈병, 또는 미분화 세포 백혈병을 포함한다.

[0620] 용어 "육종"은 일반적으로 배아 결합 조직과 같은 물질로 이루어지고 일반적으로 섬유성 또는 균질 물질에 내장된 밀집된 세포로 구성되는 종양을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 육종은 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아베메티 육종, 지방 육종, 지방육종, 포상 연부 육종, 법랑모 육종, 포도상 육종, 녹색종 육종, 융모막 암종, 배아성 육종, 빌름스 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질 육종, 유잉 육종, 근막 육종, 섬유아세포 육종, 거대 세포 육종, 과립구 육종, 호지킨 육종, 특발성 다발 색소침착 출혈성 육종, B 세포의 면역아세포 육종, 림프종, T-세포의 면역아세포 육종, 젠슨 육종, 카포시 육종, 쿠퍼 세포 육종, 혈관육종, 백혈구육종, 악성 간엽종 육종, 방골성 육종, 세망세포 육종, 라우스 육종, 장액낭성 육종, 윤활막 육종, 또는 모세혈관확장성 육종을 포함한다.

[0621] 용어 "흑색종"은 피부 및 다른 기관의 멜라닌세포 시스템에서 발생하는 종양을 의미하는 것으로 간주된다. 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 흑색종은, 예를 들어, 선단-흑자성 흑색종, 무색소성 흑색종, 양성 소아 흑색종, 클라우드만 흑색종, S91 흑색종, 하딩-파세이 흑색종, 소아 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 손발톱밑 흑색종, 또는 표재 확장성 흑색종을 포함한다.

[0622] 용어 "암종"은 주변 조직에 침윤하여 및 전이를 일으키는 경향이 있는 상피 세포로 이루어진 악성 신규 성장을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암종은, 예를 들어, 갑상선수질 암종, 가족성 갑상선수질 암종, 소엽 암종, 세엽 암종, 선낭 암종, 샘낭 암종, 선종성 암종, 부신 피질의 암종, 폐포 암종, 폐포 세포 암종, 기저 세포 암종, 기저양 암종, 기저편평 세포 암종, 세기관지폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지유래 암종, 대뇌모양 암종, 담관세포 암종, 융모막 암종, 콜로이드 암종, 면표 암종, 자궁체부 암종, 사상 암종, 경결형 암종, 피부 암종, 원주 암종, 원주 세포 암종, 관암종, 관상 암종, 경성 암종, 배아성 암종, 뇌양 암종, 표피모양 암종, 상피성 선양 암종, 외장성 암종, 궤양외 암종, 섬유성 암종, 젤라티니포르니 암종, 젤라틴 암종, 거대 세포 암종, 거대세포성 암종, 선암종, 과립 세포 암종, 모발-기질 암종, 혈액모양 암종, 간세포 암종, 휘틀 세포 암종, 유리질 암종, 콩팥세포 암종, 영아 배아성 암종, 제자리 암종, 표피내 암종, 상피내 암종, 크롬페처 암종, 쿨치스키-세포 암종, 대세포 암종, 수정체 암종, 수정체 암종, 지방종성 암종, 소엽 암종, 림프상피성 암종, 수질 암종, 수질 암종, 흑색 암종, 연성 암종, 점액 암종, 점액분비 암종, 점액세포 암종, 점막표피모양 암종, 점액 암종, 점액 암종, 점액종성 암종, 비인두 암종, 귀리 세포 암종, 골화 암종, 유골 암종, 유두모양 암종, 문맥주위 암종, 침윤전 암종, 가시 세포 암종, 액상(pultaceous) 암종, 신장의 신장 세포암종, 예비 세포 암종, 육종양 암종, 슈나이더 암종, 경성 암종, 음낭 암종, 반지 세포 암종, 단순 암종, 소세포 암종, 솔라노이드(solanoid) 암종, 타원체 세포 암종, 방추 세포 암종, 해면체 암종, 편평 암종, 편평 세포 암종, 스트링 암종, 모세혈관확장성 암종, 모세혈관확장성 암종, 이행 세포 암종, 결절성

암종, 세관 암종, 결절성 암종, 사마귀모양 암종, 또는 융모 암종을 포함한다.

[0623] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 분비 세포의 암을 치료하기 위해 사용된다. 예를 들어 본원의 특정 방법은 암의 발생, 성장, 전이 또는 진행을 감소 또는 저하 또는 방지하여 암을 치료한다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 암의 증상 감소 또는 제거에 의해 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 암 (예를 들어, 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 분비 세포의 암)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0624] 일부 구체예에서, 화합물 (본원에 기재된 화합물, *예를 들어*, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물) 및 조성물 (*예를 들어*, 조성물 본원에 기재된 화합물, *예를 들어*, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 조성물)은, *예를 들어*, 본원에 기재된 질환 또는 장애 (*예를 들어*, 비정상적 세포 성장, *예를 들어*, 암 (*예를 들어*, 본원에 기재된 암))를 앓는 대상 (*예를 들어*, 인간 대상)을 치료하기 위한 암 면역요법 (*예를 들어*, 체크포인트 차단 항체)과 함께 사용된다. 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 면역요법을 암과 같은 비정상적 세포 성장을 갖는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 예시적인 면역요볍은 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0625] 일부 구체예에서, 면역치료제는 면역 체크포인트 차단 경로를 억제하는 화합물 (*예를 들어*, 리간드, 항체)이다. 일부 구체예에서, 면역치료제는 인돌아민 2,3-디옥시게네이스 (IDO) 경로를 억제하는 화합물이다. 일부 구체예에서, 면역치료제는 STING 경로를 작동시키는 화합물이다. 암 면역요법은 암을 치료하기 위한 면역계의 사용을 지칭한다. 암 치료에 사용되는 세 가지 면역요법 그룹은 세포 기반, 항체 기반 및 사이토카인 요법을 포함한다. 모든 그룹은 면역계에 의해 검출될 수 있는 표면에서 미묘하게 상이한 구조의 암 세포 디스플레이 (*예를 들어*, 분자 구조; 항원, 단백질, 분자, 탄수화물)를 이용한다. 암 면역요법 (즉, 항종양 면역요법 또는 항종양 면역요법제)은 면역 체크포인트 항체 (*예를 들어*, PD-1 항체, PD-L1 항체, PD-L2 항체, CTLA-4 항체, TIM3 항체, LAG3 항체, TIGIT 항체); 및 암 백신 (즉, 항종양 백신 또는 펩타이드 또는 RNA 백신과 같은 신생항원에 기초한 백신)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0626] 세포 기반 요법 (*예를 들어*, 암 백신)은 일반적으로 암을 앓고 있는 대상으로부터 혈액 또는 종양으로부터 면역 세포를 제거하는 것을 포함한다. 종양에 특이적인 면역 세포는 활성화되고, 성장하며, 면역 세포가 암에 대한 면역 반응을 제공하는 암을 앓고 있는 대상에게 복귀될 것이다. 이러한 방식으로 사용될 수 있는 세포 유형은 *예를 들어*, 자연 살해 세포, 림포카인-활성화 살해 세포, 세포독성 T-세포, 수지상 세포, CAR-T 요법 (즉, 표적 특이적 항원에 대해 조작된 T-세포인 키메라 항원 수용체 T-세포), TIL 요법 (즉, 종양 침윤 림프구의 투여), TCR 유전자 요법, 단백질 백신, 및 핵산 백신이다. 예시적인 세포 기반 요법은 프로벤지(Provenge)이다. 일부 구체예에서, 세포 기반 요법은 CAR-T 요법이다.

[0627] 인터루킨-2 및 인터페론-알파는 면역계의 거동을 조절하고 조정하는 단백질인 사이토카인의 예이다.

[0628] *신생항원을 포함하는 암 백신*

[0629] 신생항원은 종양 특이적 돌연변이 유전자에 의해 인코딩된 항원이다. 기술 혁신은 종양-특이적 돌연변이의 결과로 발생하는 환자-특이적 신생항원에 대한 면역 반응을 분석할 수 있게 해왔으며, 최근에 만들어진 데이터는 그러한 신생항원의 인식이 임상 면역요법의 활동에서 주요 요임임을 시사한다. 이러한 관찰은 신생항원 로드가 암 면역요법에서 생물표지자를 형성할 수 있음을 나타낸다. 이러한 부류의 항원에 대한 T 세포 반응성을 선택적으로 향상시키는 많은 신규한 치료 접근법이 개발되고 있다. 신생항원을 표적화하는 한 가지 접근법은 암 백신을 통한 것이다. 이들 백신은 펩타이드 또는 RNA, 예를 들어, 합성 펩타이드 또는 합성 RNA를 사용하여 개발될 수 있다.

[0630] 항체 요법은 면역계에 의해 생성되고 세포의 표면의 표적 항원에 결합하는 항체 단백질이다. 항체는 전형적으로 면역글로불린 유전자 또는 유전자들, 또는 이의 단편에 의해 인코딩된다. 정상 생리학에서 항체는 병원체와 싸우기 위한 면역계에 의해 사용된다. 각각의 항체는 하나 또는 소수의 단백질에 특이적이며, 암 항원에 결합하는 것이, *예를 들어*, 암 치료를 위해 사용된다. 항체는 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. (Fundamental Immunology, 3rd Edition, W.E., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). 단백질 및 다른 생물학제제의 이질적 집단의 존재에서도 상응하는 항원 또는 에피토프에 대한 특이적 결합이 일어난다. 항체의 특이적

결합은 이것이 무관한 항원에 대한 결합보다 실질적으로 더 큰 친화성으로 이의 표적 항원 또는 에피토프에 결합함을 나타낸다. 친화도의 상대적인 차이는 흔히 25% 이상, 보다 흔히 50% 이상, 가장 흔히 100% 이상 더 크다. 상대적인 차이는 예를 들어 2 배 이상, 5 배 이상, 10 배 이상, 25 배 이상, 50 배 이상, 100 배 이상, 또는 1000 배 이상일 수 있다.

[0631] 예시적인 항체의 유형은 제한 없이 인간, 인간화, 키메라, 단일클론, 다중클론, 단일 사슬, 항체 결합 단편, 및 디아바디를 포함한다. 일단 암 항원에 결합되면, 항체는 항체-의존성 세포-매개 세포독성을 유도하고, 보체 시스템을 활성화시키고, 수용체가 이의 리간드와 상호작용하는 것을 방지하고 또는 화학요법 또는 방사선의 페이로드를 전달할 수 있고, 이들 모두는 세포 사멸을 초래할 수 있다. 암 치료를 위한 예시적인 항체는 알렘투주맙, 베바시주맙, 브레툭시맙 베도틴, 세툭시맙, 젬투주맙 오조가미신, 이브리투모맙 티욱세탄, 이필리무맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 니보루맙, 펨브롤리주맙, 아베루맙, 두르바루맙 및 피딜리주맙을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0632] *체크포인트 차단 항체*

[0633] 본원에 기재된 방법은, 일부 구체예에서, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 앓는 인간 대상 치료를 포함하고, 상기 방법은 암 면역요법 (*예를 들어*, 면역치료제)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 면역치료제는 면역 체크포인트 차단 경로를 억제하는 화합물 (*예를 들어*, 억제제 또는 항체)이다. 면역 체크포인트 단백질은 정상적인 생리학적 조건하에 자기-관용성을 유지하고 (*예를 들어*, 자가면역 예방) 면역계가 *예를 들어*, 병원성 감염에 반응할 때 조직이 손상되지 않도록 보호한다. 면역 체크포인트 단백질은 중요한 면역 저항 메커니즘으로서 종양에 의해 조절곤란할 수 있다. (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264). 억제 신호 (*예를 들어*, 면역 체크포인트 단백질)의 공동 자극 수용체 또는 길항제의 작용제는 항원-특이적 T-세포 반응의 증폭을 제공한다. 면역 체크포인트를 차단하는 항체는 종양 세포를 직접 표적화하지 않지만 내인성 항종양 활성을 향상시키기 위해 전형적으로 표적 림프구 수용체 또는 이들의 리간드를 표적화한다.

[0634] 예시적인 체크포인트 차단 항체는 항-CTLA-4, 항-PD-1, 항-LAG3 (즉, 림프구 활성화 유전자 3에 대한 항체), 및 항-TIM3 (즉, T-세포막 단백질 3에 대한 항체)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 및 트레멜리무맙을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 항-PD-1 리간드는 PD-L1 (즉, B7-H1 및 CD274) 및 PD-L2 (즉, B7-DC 및 CD273)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 항-PD-1 항체 니보루맙 (즉, MDX-1106, BMS-936558, 또는 ONO-4538)), CT-011, AMP-224, 펨브롤리주맙 (상품명 Keytruda), 및 MK-3475를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 PD-L1-특이적 항체는 BMS936559 (즉, MDX-1105), MEDI4736 및 MPDL-3280A를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 체크포인트 차단 항체는 또한 IMP321 및 MGA271을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0635] T-조절 세포 (*예를 들어*, CD4+, CD25+, 또는 T-reg)는 또한 자기 및 비-자기 (*예를 들어*, 외래) 항원 사이의 구별 감시에 관여하며, 많은 암에서 면역 반응의 억제에 중요한 메커니즘을 나타낼 수 있다. T-reg 세포는 흉선으로부터 나타날 수 있거나 (즉, "천연 T-reg") 또는 말초 내성 유도 상황하에 성숙 T-세포로부터 분화될 수 있다 (즉, "유도 T-reg"). 그러므로 T-reg 세포의 작용을 최소화하는 전략은 종양에 대한 면역 반응을 촉진할 것으로 예상된다. (Sutmuller, van Duivernvoorde et al., 2001).

[0636] *IDO 경로 억제제*

[0637] IDO 경로는 T 세포 기능을 억제하고 국소 종양 면역 탈출을 가능하게 하여 면역 반응을 조절한다. 항원-제시 세포 (APC)에 의한 IDO 발현은 트립토판 고갈 및 결과적인 항원-특이적 T 세포 에너지 및 조절 T 세포 모집을 유발할 수 있다. 일부 종양은 심지어 면역계로부터 자신을 보호하기 위해 IDO를 발현한다. IDO 또는 IDO 경로를 억제하여 이에 의해 면역계를 활성화시켜 암 (예를 들어, 대상의 종양)을 공격하는 화합물. 예시적인 IDO 경로 억제제는 인독시모드, 에파카도스타트 및 EOS200271을 포함한다.

[0638] *STING 경로 작용제*

[0639] 인터페론 유전자의 자극제 (STING)는 시토솔 핵산 리간드에 반응하여 제1형 인터페론의 활성화에서 중요한 역할을 하는 어댑터 단백질이다. 증거는 항종양 면역 반응의 유도에서 STING 경로의 관여를 나타낸다. 암세포에서의 STING-의존성 경로의 활성화는 면역 세포에 의한 종양 침윤 및 항암 면역 반응의 조절을 야기할 수 있는 것으로 밝혀졌다. STING 작용제는 암 치료제의 클래스로서 개발되고 있다. 예시적인 STING 작용제는 MK-1454 및 ADU-S100을 포함한다.

[0640] *공동 자극 항체*

[0641] 본원에 기재된 방법은, 일부 구체예에서, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 앓는 인간 대상 치료를 포함하고, 상기 방법은 암 면역요법 (*예를 들어*, 면역치료제)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 면역치료제는 공동 자극 억제제 또는 항체이다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 항-4-1BB, 항-OX40, 항-GITR, 항-CD27 및 항-CD40, 및 이의 변이체 고갈 또는 활성화를 포함한다.

[0642] 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물의 단일 및 다중 투여를 고려한다. 화합물, *예를 들어*, 본원에 기재된 화합물은 대상의 병태의 성질, 중증도 및 정도에 따라 규칙적인 간격으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 단일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 다중 용량으로 투여된다.

[0643] *염증성 질환*

[0644] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 염증성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "염증성 질환"은 비정상적인 염증 (예를 들어 질환를 앓지 않는 건강한 사람과 같은 대조군과 비교하여 증가된 염증 수준)을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 지칭한다. 염증성 질환의 예는 수술후 인지 기능장애, 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 청소년 특발성 관절염), 전신 홍반 루푸스 (SLE), 중증 근무력증, 연소 발병 당뇨병, 제1형 당뇨병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체신염, 자가-면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 물집유사천포창, 사르코이드증, 비늘증, 그레이브 안병증, 염증성 장 질환, 에디슨병, 백반증, 천식 (예를 들어, 알르레기성 천식), 여드름, 복강 질환, 만성 전립선염, 염증성 장 질환, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식 거부, 간질성 방광염, 죽상경화증, 및 아토피성 피부염을 포함한다. 염증 및 염증성 질환 (예를 들어 질환의 증상 또는 원인 또는 표지인 이상 발현)과 관련된 단백질은 인터루킨-6 (IL-6), 인터루킨-8 (IL-8), 인터루킨- 18 (IL-18), TNF-a (종양 괴사 인자-알파), 및 C-반응성 단백질 (CRP)을 포함한다.

[0645] 일부 구체예에서, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애, 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 또는 청소년 특발성 관절염), 전신 홍반 루푸스 (SLE), 중증 근무력증, 당뇨병 (예를 들어, 연소 발병 당뇨병 또는 제1형 당뇨병), 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체신염, 자가-면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 물집유사천포창, 사르코이드증, 비늘증, 그레이브 안병증, 염증성 장 질환, 에디슨병, 백반증, 천식 (예를 들어, 알르레기성 천식), 여드름, 복강 질환, 만성 전립선염, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 사르코이드증, 이식 거부, 간질성 방광염, 죽상경화증, 또는 아토피성 피부염을 포함한다.

[0646] 일부 구체예에서, 염증성 질환은 수술 후 인지 기능 (예를 들어 기억 또는 집행 기능 (예를 들어 작업 기억, 추론, 작업 유연성, 처리 속도, 또는 문제 해결))의 감소를 지칭하는 수술후 인지 기능장애를 포함한다.

[0647] 다른 구체예에서, 치료 방법은 예방 방법이다. 예를 들어, 수술후 인지 기능장애 치료 방법은 수술 전에 본원에 기재된 화합물 투여에 의한 수술후 인지 기능장애 또는 수술후 인지 기능장애의 증상 예방 또는 수술후 인지 기능장애의 증상의 중증도 감소를 포함할 수 있다.

[0648] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 염증성 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 염증성 질환)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 염증성 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 염증성 질환)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0649] *근골격계 질환*

[0650] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 근골격계 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "근골격계 질환"은 대상의 근골격계 (예를 들어, 근육, 인대, 힘줄, 연골, 또는 뼈)의 기능이 손상되는 질환 또는 병태를 지칭한다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 근골격계 질환은 근이영양증 (예를 들어, 뒤센 근이영양증, 베커 근이영양증, 원위 근이영양증, 선천성 근이영양증, 에머리-드레이푸스 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 근긴장성 근이영양증 1형, 또는 근긴장성 근이영양증 2형), 지대형 근이영양증, 다계통 단백질병증, 지근 점상 연골이형성증, 반성 열성 점상 연골이형성증, 콘라디-휘너만 증후군, 상염색체 우성 점상 연골이형성증, 스트레스 유발 골격 장애 (예를 들어, 스트레스 유발 골다공증), 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 원발성 측삭 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 연수 마비, 거짓연수 마비, 척수 근위축증, 진행성 척수연수 근위축증, 척수 경직, 척수 근육 위축증, 중증 근무력증, 신경통, 섬유근육통, 마카도-조셉병, 뼈의 파제트병, 근육경련 섬유속성연축 증후군, 프리드리히 실조, 근육 소모장애 (예를 들어, 근육 위축증, 근육감소증, 종말증), 봉입체 근병증, 운동 뉴런 질환, 또는 마비를 포함한다.

[0651] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 근골격계 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 근골격계 질환)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 치료 방법은 근골격계 질환과 관련된 근육 통증 또는 근육 강직의 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 근골격계 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 근골격계 질환)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0652] *대사성 질환*

[0653] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 대사성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "대사성 질환"은 대상에서 대사 과정에 영향을 미치는 질환 또는 병태를 지칭한다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 대사성 질환은 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 간 섬유증, 비만, 심장 질환, 죽상경화증, 관절염, 시스틴증, 당뇨병 (예를 들어, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병), 페닐케톤뇨증, 증식성 망막병증, 또는 컨스-세이어 질환을 포함한다.

[0654] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 대사성 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 대사성 질환)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 치료 방법은 상승된 혈압, 상승된 혈당 수준, 체중 증가, 피로, 흐린 시야, 복통, 고창, 변비, 설사, 황달 등을 포함하는 증상 감소 또는 제거를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 대사성 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 근골격계 질환)을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0655] *미토콘드리아 질환*

[0656] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 미토콘드리아 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "미토콘드리아 질환"은 대상에서 미토콘드리아에 영향을 미치는 질환 또는 병태를 지칭한다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 기능이상, 하나 이상의 미토콘드리아 단백질 돌연변이, 또는 하나 이상의 미토콘드리아 DNA 돌연변이와 관련되거나, 이의 결과이거나, 이에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 근병증이다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 미토콘드리아 질환, 예를 들어, 미토콘드리아 근병증은 예를 들어, 바르트 증후군, 만성 진행성 외안근마비 (cPEO), 컨스-세이어 증후군 (KSS), 리 증후군 (예를 들어, MILS, 또는 모계 유전된 리 증후군), 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 (MDDS, 예를 들어, 알퍼스 증후군), 미토콘드리아 뇌근병증 (예를 들어, 미토콘드리아 뇌근병증, 젖산산증, 및 뇌졸중-유사 에피소드 (MELAS)), 미토콘드리아 신경위장계 뇌근병증 (MNGIE), 불균일 적색 근섬유를 갖는 근간대경련 간질 (MERRF), 신경병증, 실조, 망막색소변성증 (NARP), 레버 유전성 시신경병증 (LHON), 및 피어슨 증후군을 포함한다.

[0657] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 미토콘드리아 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 미토콘드리아 질환을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0658] *난청*

[0659] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 난청을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "난청" 또는 "난청 상태"는 당해 분야에서 공지인 표준 방법 및 평가, 예를 들어 이음향 방사 테스트, 순음 테스트, 및 청각 뇌간 반응 테스트에 의해 측정된 바와 같은 청각계, 장기, 및 세포에 대한 임의의 손상 또는 소리를 듣는 동물 대상의 능력 장애를 광범하게 포함할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 난청 상태는 미토콘드리아 비증후군성 난청 및 청각장애, 모발 세포 사멸, 연령 관련 난청, 소음 유발 난청, 유전적 또는 유전성 난청, 이독성 노출의 결과로서 경험된 난청, 질환에서 기인한 난청, 및 외상에서 기인한 난청을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 비증후군성 난청 및 청각장애는 MT-RNR1-관련 난청이다. 일부 구체예에서, MT-RNR1-관련 난청은 아미노 글리코사이드의 내이독성의 결과이다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 비증후군성 난청 및 청각장애는 MT-TS1-관련 난청이다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아 비증후군성 난청 및 청각장애는 감각신경 난청을 특징으로 한다.

[0660] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 난청 상태를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 난청 상태를 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0661] *안구 질환*

[0662] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 눈 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "안구 질환"은 대상의 눈의 기능이 손상되는 질환 또는 병태를 지칭할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 안구 질환 및 병태는 백내장, 녹내장, 소포체 (ER) 스트레스, 자가포식 결핍, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 또는 당뇨병성 망막병증을 포함한다.

[0663] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 안구 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 안구 질환 또는 병태를 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0664] *신장 질환*

[0665] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 신장 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "신장 질환"은 대상의 신장 기능이 손상되는 질환 또는 병태를 지칭할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 신장 질환은 아브더할덴-카우프만-리그낙 증후군 (신장병성 시스틴증), 복부 구획 증후군, 아세트아미노펜-유발 신독성, 급성 신부전/급성 신장 손상, 급성 신염염, 급성 인산염 신증, 급성 세뇨관 괴사, 아데닌 포스포리보실트랜스퍼레이스 결핍증, 아데노바이러스 신장염, 알라질 증후군, 알포트 증후군, 아밀로이드증, 심내막염 및 기타 감염에 관련된 ANCA 혈관염, 혈관근지방종, 진통

제 신증, 신경성 식욕부진 및 신장 질환, 안지오텐신 항체 및 국소 분절 사구체경화증, 항인지질 증후군, 항-TNF-α 요법-관련 사구체신염, APOL1 돌연변이, 가사 염류코르티코이드 과다 증후군, 아리스톨로크산 신증, 한약재 신증, 발칸 풍토성 신증, 동정맥 기형 및 요로 누공, 상염색체 우성 저칼슘혈증, 바르데-비들 증후군, 바터 증후군, 배스 솔트 및 급성 신장 손상, 맥주 음수광, 비트유리아, β-지중해빈혈 신장 질환, 바일 캐스트 신증, 원래 신장의 BK 폴리오마 바이러스 신증, 방광 파열, 방광 조임근 협동장애, 방광 압전, 보더-크로서 신증, 버번 바이러스 및 급성 신장 손상, 소각된 사탕수수 수확 및 급성 신장 기능이상, 바이에타 및 신부전, C1q 신증, C3 사구체병증, 단클론성 감마병증을 동반한 C3 사구체병증, C4 사구체병증, 칼시뉴린 억제제 신독성, 칼리렙시스 라우레올라 중독, 칸나비노이드 과다구토 급성 신부전, 심신 증후군, 카르필조밉-유발 신장 손상, CFHR5 신증, 사구체병증을 동반한 샤르코-마리-투스병, 한약재 및 신독성, 체리 농축물 및 급성 신장 손상, 콜레스테롤 색전증, 척-스트라우스 증후군, 암죽뇨, 섬모병증, 코카인 및 신장, 감기 이뇨, 콜리스틴 신독성, 콜라겐섬유성 사구체병증, 허탈성 사구체병증, CMV 관련 허탈성 사구체병증, 복합 항레트로바이러스 (cART) 관련-신증, 신장 및 요로의 선천성 기형 (CAKUT), 선천성 신장 증후군, 울혈성 신부전, 원추신장 증후군 (마인저-살디노 증후군 또는 살디노-마인저병), 조영제 신증, 황산 구리 중독, 피질 괴사, 크리조티닙-관련 급성 신장 손상, Cryo 결정글로불린혈증, 한랭글로불린혈증, 결정글로불린-유발 신증, 결정-유발 급성 신장 손상, 결정-저장 조직구증, 낭성 신장 질환, 후천성, 시스틴뇨증, 다사티닙-유발 신증-범위 단백질뇨증, 치밀침착병 (MPGN 2형), 덴트병 (반성 열성 신장결석증), DHA 결정 신증, 투석 불균형 증후군, 당뇨병 및 당뇨성 신장 질환, 요붕증, 식이 보조제 및 신부전, 미만성 혈관사이세포 경화증, 이뇨, 드젠콜 빈 중독 (드젠콜리즘), 다운 증후군 및 신장 질환, 약물 남용 및 신장 질환, 중복 요관, EAST 증후군, 에볼라 및 신장, 이소성 신장, 이소성 요관, 부종, 종창, 에드하임-체스터병, 파브리병, 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증, 판코니 증후군, 프레이저 증후군, 피브로넥틴 사구체병증, 원섬유성 사구체신염 및 이뮤노탁토이드 사구체병증, 프레일리 증후군, 체액 과부하, 혈량과다증, 국소 분절 사구체경화증, 국소 경화증, 국소 사구체경화증, 갤로웨이 모와트 증후군, 신장 침범 동반 거대 세포 (측두) 동맥염, 임신성 고혈압, 지틀만 증후군, 사구체 질환, 사구체 세관 역류, 당뇨, 굿파스처 증후군, 그린 스무디 클렌즈 신증, HANAC 증후군, 하보니 (레디파스비르와 소포스부비르)-유발 신장 손상, 모발 염색제 섭취 및 급성 신장 손상, 한타바이러스 감염 발세포병증, 열 스트레스 신증, 혈뇨 (소변 중 혈액), 용혈성 요독성 증후군 (HUS), 비정형 용혈성 요독성 증후군 (aHUS), 혈구포식성 증후군, 출혈성 방광염, 신증후군 동반 출혈열 (HFRS, 한타바이러스 신장 질환, 한국형 출혈열, 유행성 출혈열, 유행성 신병증), 혈철소뇨, 발작성 야간 혜모글로빈뇨증 및 용혈성 빈혈 관련 혈철소증, 간 사구체병증, 간 정맥폐쇄 질환, 굴맥관 폐쇄 증후군, 간염 C-관련 신장 질환, 간세포 핵 인자 1β-관련 신장 질환, 간신증후군, 약초 보조제 및 신장 질환, 고고도 신증후군, 고혈압 및 신장 질환, HIV-관련 면역 복합체 신장 질환 (HIVICK), HIV-관련 신증 (HIVAN), HNF1B-관련 상염색체 우성 세관사이질 신장 질환, 마제신 (신장융합), 허너 궤양, 하이드록시클로로퀸-유발 신장 인지질증, 고알도스테론증, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고마그네슘혈증, 고나트륨혈증, 고옥살산뇨, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 저보체혈증 두드러기 혈관염 증후군, 저칼륨혈증, 저칼륨혈증-유발 신장 기능이상, 저칼륨혈증 주기성 마비, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, 대마초 사용자의 저인산혈증, 고혈압, 고혈압, 단성, 아이스티 신증, 이포스파미드 신독성, IgA 신증, IgG4 신증, 침수 이뇨, 면역-체크포인트 요법-관련 간질 신장염, 인플릭시맙-관련 신장 질환, 간질성 방광염, 방광통 증후군 (질문지), 간질 신장염, 간질 신장염, 거대세포핵, 이베마크 증후군, JC 바이러스 신증, 주버트 증후군, 케타민-관련 방광 기능이상, 콩팥돌, 신장결석증, 콤부차 티 독성, 납 신증 및 납-관련 신독성, 레시틴 콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스 결핍 (LCAT 결핍), 렙토스피라증 신장 질환, 경쇄 침착 질환, 단일클론 면역글로불린 침착 질환, 경쇄 근위 세뇨관병증, 리들 증후군, 라이트우드-알브라이트 증후군, 지단백질 사구체병증, 리튬 신독성, LMX1B 돌연변이 원인 유전성 FSGS, 옆구리 통증 혈뇨, 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신장 질환, 루푸스 신장염, 항중성구 세포질 항체 혈청반응양성을 갖는 루푸스 신장염, 루푸스 발세포병증, 라임병-관련 사구체신염, 내리신뇨성 단백질 불내증, 라이소자임 신증, 말라리아 신증, 악성종양-관련 신장 질환, 악성 고혈압, 연화판증, 맥키트릭-휠록 증후군, MDMA (몰리; 엑스터시; 3,4-메틸렌디옥시메트암페타민) 및 신부전, 외이도 협착증, 수질 낭성 신장 질환, 우롤로둘린-관련 신증, 소아 고요산혈증 신증 1 형, 수질 해면 신장, 거대요관, 멜라민 독성 및 신장, MELAS 증후군, 막증식성 사구체신염, 막성 신증, 마스킹된 IgG 카파 침착 동반 막-유사 사구체병증, 메소아메리카 신증, 대사 산증, 대사 알칼리증, 메토트렉세이트-관련 신부전, 미세 다발혈관염, 우유-알칼리 증후군, 미세변화병, 신장 유의성 단클론성 감마병증, 이상단백혈증, 구강세척제 독성, MUC1 신증, 다낭성 이형성 신장, 다발성 골수종, 골수증식성 신생물 및 사구체병증, 손발톱-슬개골 증후군, NARP 증후군, 신장석회증, 신원성 전신 섬유증, 콩팥처짐증 (부유 신장, 신장 하수), 신장 증후군, 신경성 방광, 9/11 및 신장 질환, 결절 사구체경화증, 비-임균 요도염, 넛크래커 증후군, 거대과소신장단위증, 구안지 증후군, 오로트산뇨증, 기립 저혈압, 기립 단백질뇨증, 삼투압 이뇨, 삼투압 신장증, 난소 과다자극 증후군, 옥살산염 신증, 페이지 신장, 유두 괴사, 유두신장 증후군 (신장-결

손 증후군, 단리 신장 형성저하증), PARN 돌연변이 및 신장 질환, 파르보바이러스 B19 및 신장, 복막-신장 증후군, POEMS 증후군, 후부 요도 판막,족세포 포위 사구체병증, 감염후 사구체신염, 연쇄상구균 감염 후 사구체신염, 감염후 사구체신염, 비정형, 감염후 사구체신염 (IgA-우성), 의태 IgA 신증, 결절 다발동맥염, 다낭성 신장 질환, 후부 요도 판막, 폐쇄 후 이뇨, 자간전증, 프로포폴 주입 증후군, 단일클론 IgG 침착 동반 증식성 사구체신염 (나스르병), 프로폴리스 (벌꿀 수지) 관련 신부전, 단백질뇨증 (소변 중 단백질), 가성고알도스테론증, 가성저중탄산염혈증, 거짓부갑상선저하증, 폐-신증후군, 신우신염 (신장 감염), 화농신장, 피리듐 및 신부전, 방사선 신증, 라놀라진 및 신장, 영양재개 증후군, 역류성 신증, 급속 진행성 사구체신염, 신장 농양, 신장주위 농양, 신장 무발생, 신장 활꼴 정맥 미세혈전-관련 급성 신장 손상, 신장 동맥류, 신장 동맥 박리, 자발성, 신장 동맥 협착증, 신장 세포암, 신장 낭종, 운동-유발 급성 신부전 동반 신장 저요산혈증, 신장 경색, 신장성 골형성장애, 신장 세관 산증, 레닌 돌연변이 및 상염색체 우성 세관사이질 신장 질환, 레닌 분비 종양 (사구체옆세포 종양), 재설정 삼투압조절중추, 하대정맥후 요관, 후복막 섬유증, 횡문근융해증, 베리아트릭 수술 관련 횡문근융해증, 류마티스 관절염-관련 신장 질환, 사르코이드증 신장 질환, 염분 소실, 신장 및 뇌, 주혈흡충증 및 사구체 질환, 쉼케 면역-골 이형성증, 경피증 신발증, 사행성 비골-다낭성 신장 증후군, 엑스너 증후군, 겸상적혈구 신증, 실리카 노출 및 만성 신장 질환, 스리랑카 농부 신장 질환, 쇼그렌 증후군 및 신장 질환, 합성 칸나비노이드 사용 및 급성 신장 손상, 조혈 세포 이식 후 신장 질환, 줄기 세포 이식 관련 신장 질환, TAFRO 증후군, 차 및 토스트 저나트륨혈증, 테노포비르-유발 신독성, 얇은 기저막병, 양성 가족성 혈뇨, 단클론성 감마병증 연관 혈전 미세혈관병, 참호 신장염, 방광삼각염, 결핵, 비뇨생식기, 결절성 경화증, 관 발생이상, 근위요세관 솔가장자리에 대한 자가항체로 인한 면역 복합체 간질성 신염, 종양 용해 증후군, 요독증, 요독성 시신경병증, 낭성 요관염, 요관류, 요도언덕, 요도협착, 요실금, 요로 감염, 요로 폐쇄, 비뇨생식기 누공, 우로모둘린-관련 신장 질환, 반코마이신-관련 원주 신증, 혈관운동성 신증, 방광장 누공, 방광요관 역류, VGEF 억제 및 신장 혈전 미세혈관병, 휘발성 마취제 및 급성 신장 손상, 본 히펠-린다우병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 사구체신염, 와파린-관련 신증, 말벌침 및 급성 신장 손상, 베게너 육아종증, 육아종증 다발혈관염, 웨스트 나일 바이러스 및 만성 신장 질환, 분덜리히 증후군, 젤웨거 증후군, 또는 뇌간신장 증후군을 포함한다.

[0666] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 신장 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 신장 질환을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0667] *피부 질환*

[0668] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 피부 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "피부 질환"은 피부에 영향을 미치는 질환 또는 병태를 지칭할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 피부 질환은 여드름, 원형탈모증, 기저 세포 암종, 보웬병, 선천성 적혈구조혈성 포르피린증, 접촉성 피부염, 다리에병, 범발성 표재성 광선 한공각화증, 이영양성 수포성 표피박리증, 습진 (아토피성 습진), 유방외 파제트병, 단순 수포성 표피박리증, 적혈구조혈성 프로토포르피린증, 손발톱의 진균 감염, 헤일리-헤일리병, 단순 헤르페스, 화농성 한선염, 남성형다모증, 다한증, 비늘증, 농가진, 켈로이드, 모공성 각화증, 편평 태선, 경화 태선, 흑색종, 기미, 점막 유사천포창, 유사천포창, 보통 천포창, 태선모양 잔비늘증, 모공 홍색 잔비늘증, 발바닥 사마귀 (사마귀), 다형태 광선발진, 건선, 판상 건선, 괴저화농피부증, 장미증, 옴, 피부경화증, 대상포진, 편평세포 암종, 스위트 증후군, 두드러기 및 혈관부종 및 백반증을 포함한다.

[0669] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 피부 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 피부 질환을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0670] *섬유성 질환*

[0671] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 섬유성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "섬유성 질환"은 과도한 세포외 매트릭스 성분의 축정에 의해 정의되는 질환 또는 병태를 지칭할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 섬유성 질환은 유착성 관절낭염, 동맥 경화, 관절섬유증, 심방 섬유화, 심장 섬유증, 경화증, 선천성 간 섬유증, 크론병, 낭성 섬유증, 듀피트렌 구축, 심내막심근 섬유증, 아교 반흔, 간염 C, 비대심장 근육병증, 과민성 폐렴, 특발성 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 간질성 폐질환, 켈로이드, 종격섬유증, 골수섬유증, 신원성 전신 섬유증, 비알콜성 지방간 질환, 오래된 심근경색증, 페이로니병, 진폐증, 폐렴, 진행성 괴상성 섬유화, 폐 섬유증, 방사선 유발 폐 손상, 후복막 섬유증, 피부경화증/전신 경화증, 규폐증 및 심실 재형성을 포함한다.

[0672] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 섬유성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 섬유성 질환을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0673] *헤모글로빈 장애*

[0674] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 헤모글로빈 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "헤모글로빈 질환" 또는 "헤모글로빈 장애"는 헤모글로빈 단백질의 비정상적인 생성 또는 구조를 특징으로 하는 질환 또는 병태를 지칭할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 헤모글로빈 질환은 "우성" β-지중해빈혈, 후천성 (독성) 메트헤모글로빈혈증, 카르복시헤모글로빈혈증, 선천성 하인츠 소체 용혈성 빈혈, HbH 질환, HbS/β-지중해빈혈, HbE/β-지중해빈혈, HbSC 질환, 동형접합 α^{+}-지중해빈혈 (α^{0}-지중해빈혈의 표현형), Hb 바르트를 갖는 태아수종, 겸상 적혈구 빈혈/질환, 겸상 세포 소질, 겸상 β-지중해빈혈 질환, α^{+}-지중해빈혈, α^{0}-지중해빈혈, 골수형성이상 증후군 연관 α-지중해빈혈, 정신지체 증후군 동반 α-지중해빈혈 (ATR), β^{0}-지중해빈혈, β^{+}-지중해빈혈, δ-지중해빈혈, γ-지중해빈혈, β-지중해빈혈 메이저, β-지중해빈혈 인터미디아, δβ-지중해빈혈, 및 εγδβ-지중해빈혈을 포함한다.

[0675] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 헤모글로빈 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 헤모글로빈 질환을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0676] *자가면역 질환*

[0677] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 자가면역 질환을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "자가면역 질환"은 대상의 면역계가 상기 대상의 조직을 공격하고 손상시키는 질환 또는 병태를 지칭할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 신장 질환은 이완불능증, 에디슨병, 성인형 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신장염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경기능이상, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환 (AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 뉴런 신경병증 (AMAN), 발로병, 베체트병, 양성 점막 유사천포창, 물집유사천포창, 캐슬맨병 (CD), 복강 질환, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초 다발신경병증 (CIDP), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO), 척-스트라우스 증후군 (CSS) 또는 호산구 육아종증 (EGPA), 흉터 유사천포창,

코간 증후군, 저온 응집병, 선천성 심장 차단, 콕사키 심근염, 크레스트 증후군, 크론병, 헤르페스형 피부염, 피부근육염, 데빅병 (시신경 척수염), 원반모양 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구성 식도염 (EoE), 호산구성 근막염, 결절성 홍반, 원발성 혼합 한랭글로불린증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유화 폐포염, 거대 세포 동맥염 (측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 육아종증 다발혈관염, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쉰라인 자색반 (HSP), 임신 헤르페스 또는 임신 유사천포창 (PG), 화농성 한선염 (HS) (전위 여드름), 저감마글로불린혈증, IgA 신증, IgG4-관련 경화 질환, 면역성 저혈소판 자반 (ITP), 봉입체 근염 (IBM), 간질성 방광염 (IC), 소아 관절염, 소아 당뇨병 (제1형 당뇨병), 소아 근염 (JM), 가와사키병, 램버트-이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선상 IgA 질환 (LAD), 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 미세 다발혈관염 (MPA), 혼합 결합 조직 질환 (MCTD), 무렌 각막궤양, 무차-하버만병, 다초점성 운동 신경병증 (MMN) 또는 MMNCB, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 근염, 기면증, 신생아 루푸스, 시신경 척수염, 중성구감소증, 눈 흉터 유사천포창, 시신경염, 재발 류마티즘 (PR), PANDAS, 부신생물 소뇌 퇴행증 (PCD), 발작성 야간 헤모글로빈뇨증 (PNH), 패리 롬버그 증후군, 평면부염 (말초 포도막염), 파르소니지-터너 증후군,, 천포창, 말초 신경병증, 정맥주변 뇌척수염, 악성 빈혈 (PA), POEMS 증후군, 결절 다발동맥염, 다선 증후군 제1형, 다선 증후군 제2형, 다선 증후군 제3형, 류마티스성 다발근육통, 다발근육염, 심근경색증후 증후군, 심낭막절개술후 증후군, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화 담관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성 (PRCA), 괴저화농피부증, 레이노 현상, 반응 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 재발성 다발연골염, 하지 불안 증후군 (RLS), 후복막 섬유증, 류마티스 열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직 인간 증후군 (SPS), 아급성 세균성 심내막염 (SBE), 수삭 증후군, 교감 눈염증 (SO), 타카야수 동맥염, 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈소판감소 자색반 (TTP), 톨로사-헌트 증후군 (THS), 횡단 척수염, 제1형 당뇨병, 궤양성 대장염 (UC), 미분화 연결 조직 질환 (UCTD), 포도막염, 혈관염, 백반증, 보그트-고야나기-하라다병, 및 베게너 육아종증 (또는 육아종증 다발혈관염 (GPA))을 포함한다.

[0678] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 자가면역 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 자가면역 질환을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0679] *바이러스 감염*

[0680] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 바이러스 감염을 치료하기 위해 사용된다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 예시적인 바이러스 감염은 인플루엔자, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 및 헤르페스를 포함한다.

[0681] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 바이러스 감염을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 바이러스 감염을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0682] *말라리아 감염*

[0683] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 말라리아를 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "말라리아"는 적혈구 (RBC)의 감염을 유발하는 플라스모늄 속의 원생동물의 기생충 질환을 지칭할 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 말라리아 감염의 예시적인 형태는 플라스모듐 비박스, 플라스모듐 오발레, 플라스모듐 말라리아에 및 플라스모듐 팔시파룸에 의해 야기된 감염을 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화

물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체로 치료될 수 있는 말라리아 감염은 저항성/재발성 말라리아이다.

[0684] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 말라리아 감염을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 말라리아 감염을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0685] *펼쳐진 단백질 반응 (UPR) 유도를 유발하는 돌연변이를 갖는 질환*

[0686] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 UPR 유도를 유발하는 돌연변이를 갖는 질환을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 UPR 유도를 유발하는 돌연변이를 갖는 질환은 마리네스코-쇼그렌 증후군, 신경병증성 통증, 당뇨병성 신경병증성 통증, 소음 유발 난청, 비-증후군성 감각신경성 난청, 연령 관련 난청, 볼프람 증후군, 다리에 화이트병, 어셔 증후군, 콜라겐병증, 얇은 기저 신증, 알포트 증후군, 골격 연골이형성증, 골간단부 연골이형성증 슈미드형, 및 가성연골이형성증을 포함한다.

[0687] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 질환의 증상 감소 또는 제거에 의해 본원에 기재된 UPR 유도를 유발하는 돌연변이를 갖는 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 본원에 기재된 UPR 유도를 유발하는 돌연변이를 갖는 질환을 치료하기 위해 조성물 중의 단일 약제로서 또는 조성물 중의 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다.

[0688] *단백질 생산 조절 방법*

[0689] 다른 양태에서, 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 조절하는 방법이 본원에 개시되고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시켜, 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 조절하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 세포와 접촉시키는 것은 세포에서eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 세포와 접촉시키는 것은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 감소시킨다.

[0690] 다른 양태에서, 본원에 기재된 병태, 질환 또는 장애를 이를 필요로 하는 환자에서 예방 또는 치료하는 방법이 본원에 개시되고, 상기 방법은 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 환자 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 조절하여, 병태, 질환 또는 장애를 치료한다. 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 환자의 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 이상 발현을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 환자의 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 증가시켜, 병태, 질환 또는 장애를 치료한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 환자의 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 감소시켜, 병태, 질환 또는 장애를 치료한다.

[0691] 다른 양태에서, 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성

을 조절하는 방법이 본원에 개시되고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시켜, 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 조절하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 세포와 접촉시키는 것은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 세포와 접촉시키는 것은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 감소시킨다.

[0692] 다른 양태에서, 본원에 기재된 병태, 질환 또는 장애를 이를 필요로 하는 환자에서 예방 또는 치료하는 방법이 본원에 개시되고, 상기 방법은 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 환자 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 조절하여, 병태, 질환 또는 장애를 치료한다. 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 환자의 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 이상 활성을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 환자의 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 증가시켜, 병태, 질환 또는 장애를 치료한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 환자의 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 감소시켜, 병태, 질환 또는 장애를 치료한다.

[0693] 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체, 여기서 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체 투여는 환자의 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이의 임의의 조합의 발현 및 활성을 모두 조절하여, 병태, 질환 또는 장애를 치료한다.

[0694] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 세포와의 접촉 전 (생체외) 또는 후 (생체내)에 화학적으로 변형되어, 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현 및/또는 활성을 조절하는 생물학적 활성 화합물을 형성한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 환자에 의해 대사되어 환자 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현 및/또는 활성을 조절하는 생물학적 활성 화합물을 형성하여, 본원에 개시된 병태, 질환 또는 장애를 치료한다. 일부 구체예에서, 생물학적 활성 화합물은 화학식 (II)의 화합물이다.

[0695] 한 양태에서, eIF2B 활성 또는 수준, eIF2α 활성 또는 수준, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 활성 또는 수준 조절에 관련된 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하는 방법이 본원에 개시되고, 이는 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 조절은 eIF2B 활성 또는 수준 증가, eIF2α 활성 또는 수준 증가, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분의 활성 또는 수준 증가를 포함한다. 일부 구체예에서, 질환은 eIF2 경로 (예를 들어, eIF2α 시그널링 경로)의 구성원과 관련된 유전자 또는 단백질 서열에 대한 돌연변이에 의해 야기될 수 있다.

[0696] *단백질 활성 및 생산 증가 방법*

[0697] 다른 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 단백질 생산을 위한 시험관내 무세포 시스템과 같은 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 생성량 증가가 바람직한 적용에서 유용할 수 있다.

[0698] 일부 구체예에서, 본 발명은 세포 또는 시험관내 발현 시스템에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 증가시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 세포 또는 시험관내 발현 시스템을 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용

매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 세포를 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체)과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현 증가 방법이다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 시험관내 발현 시스템을 본원에 기재된 화합물 (예를 들어 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체)과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 단백질 발현 시스템에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 증가시키는 방법이다. 일부 구체예에서, 세포 또는 시험관내 발현 시스템을 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것은 세포 또는 시험관내 발현 시스템에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 세포 또는 시험관내 발현 시스템을 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것은 세포 또는 시험관내 발현 시스템에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 약 1-배, 약 2-배, 약 3-배, 약 4-배, 약 5-배, 약 6-배, 약 7-배, 약 8-배, 약 9-배, 약 10-배, 약 20-배, 약 30-배, 약 40-배, 약 50-배, 약 60-배, 약 70-배, 약 80-배, 약 90-배, 약 100-배, 약 200-배, 약 300-배, 약 400-배, 약 500-배, 약 600-배 약 700-배, 약 800-배, 약 900-배, 약 1000-배, 약 10000-배, 약 100000-배, 또는 약 1000000-배 증가시킨다.

[0699] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 증가시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 환자는 본원에 개시된 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 것으로 진단되고 여기서 질환, 장애 또는 병태는 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 이상 발현을 특징으로 한다 (예를 들어, 백색질형성장애, 백색질뇌병증, 저수초형성 또는 탈수초 질환, 근육 소모 질환, 또는 근육감소증). 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것은 환자 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 증가시켜, 질환, 장애 또는 병태를 치료한다. 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것은 환자 세포에 의한 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 약 1-배, 약 2-배, 약 3-배, 약 4-배, 약 5-배, 약 6-배, 약 7-배, 약 8-배, 약 9-배, 약 10-배, 약 20-배, 약 30-배, 약 40-배, 약 50-배, 약 60-배, 약 70-배, 약 80-배, 약 90-배, 약 100-배, 약 200-배, 약 300-배, 약 400-배, 약 500-배, 약 600-배 약 700-배, 약 800-배, 약 900-배, 약 1000-배, 약 10000-배, 약 100000-배, 또는 약 1000000-배 증가시켜, 질환, 장애 또는 병태를 치료한다.

[0700] 다른 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성 증가가 바람직한 적용에서 유용할 수 있다.

[0701] 일부 구체예에서, 본 발명은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 증가시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약

20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 약 1-배, 약 2-배, 약 3-배, 약 4-배, 약 5-배, 약 6-배, 약 7-배, 약 8-배, 약 9-배, 약 10-배, 약 20-배, 약 30-배, 약 40-배, 약 50-배, 약 60-배, 약 70-배, 약 80-배, 약 90-배, 약 100-배, 약 200-배, 약 300-배, 약 400-배, 약 500-배, 약 600-배 약 700-배, 약 800-배, 약 900-배, 약 1000-배, 약 10000-배, 약 100000-배, 또는 약 1000000-배 증가시킨다.

[0702] 일부 구체예에서, 본 발명은 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 이를 필요로 하는 환자에서 증가시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 환자는 본원에 개시된 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 것으로 진단되고 여기서 질환, 장애 또는 병태는 저하된 수준의 단백질 활성을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것은 환자에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 증가시켜, 질환, 장애 또는 병태를 치료한다. 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것은 환자에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 약 1-배, 약 2-배, 약 3-배, 약 4-배, 약 5-배, 약 6-배, 약 7-배, 약 8-배, 약 9-배, 약 10-배, 약 20-배, 약 30-배, 약 40-배, 약 50-배, 약 60-배, 약 70-배, 약 80-배, 약 90-배, 약 100-배, 약 200-배, 약 300-배, 약 400-배, 약 500-배, 약 600-배 약 700-배, 약 800-배, 약 900-배, 약 1000-배, 약 10000-배, 약 100000-배, 또는 약 1000000-배 증가시켜, 질환, 장애 또는 병태를 치료한다.

[0703] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 세포 또는 시험관내 발현 시스템과의 접촉 전 (생체외) 또는 후 (생체내)에 화학적으로 변형되어, 세포 및/또는 시험관내 발현 시스템에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현 및/또는 활성을 증가시키는 생물학적 활성 화합물을 형성한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 환자에 의해 대사되어 환자 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현 및/또는 활성을 증가시키는 생물학적 활성 화합물을 형성하여, 본원에 개시된 병태, 질환 또는 장애를 치료한다. 일부 구체예에서, 생물학적 활성 화합물은 화학식 (II)의 화합물이다.

[0704] *단백질 활성 및 생산 감소 방법*

[0705] 다른 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 생성량 감소가 바람직한 적용에서 유용할 수 있다.

[0706] 일부 구체예에서, 본 발명은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 감소시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 증가시킨다.

[0707] 일부 구체예에서, 본 발명은 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 이를 필요로 하는 환자에서 감소시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체,

에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 환자는 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 것으로 진단되고 여기서 질환, 장애 또는 병태는 증가된 수준의 단백질 생성을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것은 환자에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현을 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 감소시켜, 질환, 장애 또는 병태를 치료한다.

[0708] 다른 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성 감소가 바람직한 적용에서 유용할 수 있다.

[0709] 일부 구체예에서, 본 발명은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 감소시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포를 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것은 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 by 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 감소시켜, 질환, 장애 또는 병태를 치료한다.

[0710] 일부 구체예에서, 본 발명은 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 이를 필요로 하는 환자에서 감소시키는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 환자는 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 것으로 진단되고 여기서 질환, 장애 또는 병태는 증가된 수준의 단백질 활성을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것은 환자에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 활성을 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 감소시켜, 질환, 장애 또는 병태를 치료한다.

[0711] 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 세포와의 접촉 전 (생체외) 또는 후 (생체내)에 화학적으로 변형되어, 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현 및/또는 활성을 감소시키는 생물학적 활성 화합물을 형성한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 환자에 의해 대사되어 환자 세포에서 eIF2B, eIF2α, eIF2 경로의 성분, ISR 경로의 성분 또는 이들의 임의의 조합의 발현 및/또는 활성을 감소시키는 생물학적 활성 화합물을 형성하여, 본원에 개시된 병태, 질환 또는 장애를 치료한다. 일부 구체예에서, 생물학적 활성 화합물은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이다.

[0712] 일부 구체예에서, 본원에 제시된 화합물은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로서 제공된다. 상기 방법의 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 제2 약제 (예를 들어 치료제)와 공동 투여된다. 상기 방법의 다른 구체예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체는 제2 약제 (예를 들어 치료제)와 공동 투여되고, 이는 치료적 유효량으로 투여된다. 구체예에서, 제2 약제는 기억력 향상을 위한 약제이다.

[0713] **병용 요법**

[0714] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화

물, 수화물, 호변이성질체, 에스테르, N-옥사이드 또는 입체이성질체뿐만 아니라 제2 약제 (예를 들어 제2 치료제)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 제2 약제 (예를 들어 제2 치료제)를 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 약제는 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제이다.

[0715] 본원에 기재된 화합물은 암, 신경퇴행성 질환, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 관련된 질환 또는 장애 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 활성제 또는 단독으로 효과적이지 않지만 활성제의 효능에 기여할 수 있는 보조제와 서로 조합으로 사용될 수 있다.

[0716] 일부 구체예에서, 공동 투여는 한 활성제를 제2 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24 시간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 공동 투여는 두 가지 활성제를 동시에, 거의 동시에 (예를 들어, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30 분 이내에), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 공동 투여는 공동 제형화, 즉 두 활성제를 모두 포함하는 단일 약제학적 조성물 제조에 의해 달성될 수 있다. 다른 구체예에서, 활성제는 개별적으로 제형화될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 활성제 및/또는 보조제는 서로 연결되거나 접합될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 암, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 대사성 질환, 또는 손상된 기능의 eIF2B, eIF2α, 또는 eIF2 경로 또는 ISR 경로의 성분과 관련된 질환 또는 장애를 위한 치료와 조합될 수 있다.

[0717] 구체예에서, 제2 약제는 항암제이다. 구체예에서, 제2 약제는 화학요법제이다. 구체예에서, 제2 약제는 기억력 향상을 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 신경퇴행성 질환 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 백색질형성장애 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 백색질 소실 질환 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 CNS 저수초형성을 동반한 아동기 실조증 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 지적 장애 증후군 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 췌장암 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 유방암 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 다발성 골수종 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 골수종 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 분비 세포의 암 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 eIF2α 인산화 감소를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 eIF2α 인산화에 의해 활성화된 경로 억제를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 eIF2α에 의해 활성화된 경로 억제를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 통합된 스트레스 반응을 억제를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 항염증제이다. 구체예에서, 제2 약제는 수술후 인지 기능장애 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 외상성 뇌 손상 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 근골격계 질환 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 대사성 질환 치료를 위한 약제이다. 구체예에서, 제2 약제는 항당뇨제이다.

[0718] *항암제*

[0719] "항암제"는 이의 통상적인 의미에 따라 사용되며 항신생물 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 능력을 갖는 조성물 (예를 들어 화합물, 약물, 길항제, 억제제, 조절제)을 지칭한다. 일부 구체예에서, 항암제는 화학요법제이다. 일부 구체예에서, 항암제는 암 치료 방법에서 유용성을 갖는 것으로 본원에서 식별된 약제이다. 일부 구체예에서, 항암제는 암 치료를 위해 FDA 또는 미국 이외의 국가의 유사한 규제 기관에 의해 승인된 약제이다. 항암제의 예는 MEK (예를 들어 MEK1, MEK2, 또는 MEK1 및 MEK2) 억제제 (예를 들어 XL518, CI- 1040, PD035901, 셀루메티닙/ AZD6244, GSK1120212/ 트라메티닙, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), 알킬화제 (예를 들어, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 클로람부실, 부설판, 멜팔란, 메클로레타민, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소우레아, 질소 머스타드 (예를 들어, 메클로로에타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 메이팔란), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를 들어, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트 (예를 들어, 부설판), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신), 트리아젠 (데카르바진), 항-대사물질 (예를 들어, 5-아자티오프린, 류코보린, 카페시타빈, 플루다라빈, 젬시타빈, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 엽산 유사체 (예를 들어, 메토트렉세이트), 또는 피리미딘 유사체 (예를 들어, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 시타라빈), 퓨린 유사체 (예를 들어, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴), 등), 식물 알칼로이드 (예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀 등), 토포이소머레이스 억제제 (예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드 (VP 16), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드 등), 항종양 항생제 (예를 들어, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신 등), 백금계 화합물 (예를 들어 시스플라틴, 옥살로플라틴, 카르보플라

틴), 안트라센디온 (예를 들어, 미톡산트론), 치환된 우레아 (예를 들어, 하이드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체 (예를 들어, 프로카르바진), 부신피질 억제제 (예를 들어, 마이토테인, 아미노글루테티미드), 에피포도필로톡신 (예를 들어, 에토포시드), 항생제 (예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소 (예를 들어, L-아스파라기네이스), 미토겐-활성화 단백질 카이네이스 시그널링의 억제제 (예를 들어 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌, 또는 LY294002, Syk 억제제, mTOR 억제제, 항체 (예를 들어, 리툭산), 고시폴, 제나센스, 폴리페놀 E, 클로로푸신, 모든 트랜스-레티노산 (ATRA), 브리오스타틴, 종양 괴사 인자 관련 세포자멸사 유도 리간드 (TRAIL), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 모든 트랜스 레티노산, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포시드, 젬시타빈, 이마티닙 (Gleevec.RTM.), 젤다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신 (17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조밉, 트라스투주맙, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-에피-1, 25 디하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데슬류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 등쪽화 차단 형태발생 단백질- 1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포자멸사 유전자 조절인자; 세포자멸사 조절제; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미네이스; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1 ; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베툴린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설폭스이민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복스아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카세인 카이네이스 억제제 (ICOS); 카스타노스퍼민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린스; 클로로퀴녹살린 설폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베스시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 사이클로펜탄트라퀴논; 사이클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클릭시맙; 데시타빈; 데하이드로디뎀닌 B; 데슬로렐린; 덱사메타손; 덱시포스파미드; 덱스라족산; 덱스베라파밀; 디아지쿠온; 디뎀닌 B; 디독스; 디에틸노스퍼민; 디하이드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포르포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티네이스 억제제; 젬시타빈; 글루타티온 억제제; 헵설팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 히페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩타이드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 아이오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카할라라이드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 설페이트; 레프톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩타이드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로스옥산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩타이드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테네이스 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니네이스; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 불일치된 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단일클론 항체, 인간 융모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다제 내성 유전자 억제제; 다중 종양 억제제 1-기반 요법; 머스타드 항암제; 미카퍼옥사이드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스팁; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티데이스; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마

이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르게이스; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파테이스 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성인자 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 억제제; 단백질 A-기반 면역 조절인자; 단백질 카이네이스 C 억제제; 단백질 카이네이스 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파테이스 억제제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴레이스 억제제; 퍼퓨린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼레이스 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 탈메틸화; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르타이드; 로퀴니멕스;루비지논 B1; 루복실; 사핑골; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노쇠 유도 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조절인자; 단일 사슬 항원-결합 단백질; 시조푸란; 소부족산; 소듐 보로카프테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 억제제; 줄기-세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 설피노신; 초활성 혈관활성 장 펩타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스웨인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메트아이오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머레이스 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 틴 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 토프센틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 티로신 카이네이스 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니멕스; 비뇨생식동-유래 성장 억제 인자; 우로카이네이스 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 지노스타틴 스티말라머, 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기네이스; 아스페린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부설판; 칵티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핑골; 클로람부실; 시롤마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 덱소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르불로졸; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 젬시타빈; 젬시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파미드; 이모포신; 인터루킨 II (재조합 인터루킨 II, 또는 rIL.sub.2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로프 라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로스옥산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다조이; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파르게이스; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 퍼포스파미드; 피포브로만; 피포설판; 피록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 하이드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 하이드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핑골; 사핑골 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드;

테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프토렐린; 투불로졸 하이드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈레우로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 졸루비신 하이드로클로라이드, G2-M 단계에서 세포를 정지시키고 및/또는 미세소관의 형성 또는 안정성을 조절하는 약제, (예를 들어 탁솔 (즉 파클리탁셀), 탁소테레, 탁산 골격을 포함하는 화합물, 에르불로졸 (즉 R-55104), 돌라스타틴 10 (즉 DLS-10 및 NSC-376128), 미보불린 이세티오네이트 (즉 CI-980으로서), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코더몰리드 (즉 NVP-XX-A-296으로서), ABT-751 (Abbott, 즉 E-7010), 알토리르틴 (예를 들어 알토리르틴 A 및 알토리르틴 C), 스폰지스타틴 (예를 들어 스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8, 및 스폰지스타틴 9), 세마도틴 하이드로클로라이드 (즉 LU-103793 및 SC-D-669356), 에포틸론 (예를 들어 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C (즉 데스옥시에포틸론 A 또는 dEpoA), 에포틸론 D (즉 KOS-862, dEpoB, 및 데스옥시에포틸론 B), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 A N-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21 -아미노에포틸론 B (즉 BMS-310705), 21-하이드록시에포틸론 D (즉 데스옥시에포틸론 F 및 dEpoF), 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴 PE (즉 NSC-654663), 소블리도틴 (즉 TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, 즉 LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, 즉 LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), 빈크리스틴 설페이트, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, 즉 WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, 즉 ILX-651 및 LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM- 132 (Armad), AM- 138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), 크립토피신 52 (즉 LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, 즉 AVE-8063A 및 CS-39.HC1), AC-7700 (Ajinomoto, 즉 AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, 및 RPR-258062A), 비틸레부아미드, 투불리신 A, 카나덴솔, 센타우레이딘 (즉 NSC-106969), T-138067 (Tularik, 즉 T-67, TL-138067 및 TI- 138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 즉 DDE-261 및 WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), 온코시딘 A 1 (즉 BTO-956 및 DIME), DDE- 313 (Parker Hughes Institute), 피지아놀리드 B, 라울리말리드, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, 즉 SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 즉 MF-569), 나르코신 (NSC-5366로도 알려짐), 나스카핀, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), 헤미아스터린, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 즉 MF-191), TMPN (Arizona State University), 바나도센 아세틸아세토네이트, T- 138026 (Tularik), 몬사트롤, 이나노신 (즉 NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, 즉 T-900607), RPR-115781 (Aventis), 엘류테로빈 (예컨대 데스메틸엘류테로빈, 데사에틸엘류테로빈, 이소엘류테로빈 A, 및 Z-엘류테로빈), 카리바에오시드, 카리바에올린, 할리콘드린 B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), 디아조나미드 A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), 타칼로놀리드 A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), 디오조스타틴, (-)-페닐라히스틴 (즉 NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), 미오세베린 B, D-43411 (Zentaris, 즉 D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (즉 SPA-110, 트리플루오로아세테이트 염) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), 레스베라스타틴 포스페이트 소듐, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), 및 SSR-25041 1 (Sanofi), 스테로이드 (예를 들어, 덱사메타손), 피나스테리드, 아로마테이스 억제제, 고나도트로핀-방출 호르몬 작용제 (GnRH), 예컨대 고세렐린 또는 류프롤리드, 부신피질스테로이드 (예를 들어, 프레드니손), 프로게스틴 (예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메트록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐 (예를 들어, 디에틸스틸베스트롤, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜), 안드로겐 (예를 들어, 테스토스테론 프로피오네이트, 플록시메스테론), 항안드로겐 (예를 들어, 플루타미드), 면역자극제 (예를 들어, 바실루스-칼메트-게링 (BCG), 레바미솔, 인터루킨-2, 알파-인터페론 등), 단일클론 항체 (예를 들어, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 단일클론 항체), 면역독소 (예를 들어, 항-CD33 단일클론 항체-칼리키아미신 컨쥬게이트, 항-CD22 단일클론 항체-슈도모나스 외독소 컨쥬게이트 등), 방사성면역요법 (예를 들어, ^{111}In, ^{90}Y, 또는 ^{131}I 등에 컨쥬게이트된 항-CD20 단일클론 항체), 트립톨리드, 호모해링토닌, 닥티노마이신, 독소루비신, 에피루비신, 토포테칸, 이트라코나졸, 빈데신, 세리바스타틴, 빈크리스틴, 데옥시아데노신, 세르트랄린, 피타바스타틴, 이리노테칸, 클로파지민, 5-노닐옥시트립타민, 베무라페닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 제피티닙, EGFR 억제제, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)-표적화 요법 또는 치료법 (예를 들어 제피티닙 (Iressa™), 에를로티닙

(Tarceva™), 세툭시맙 (Erbitux™), 라파티닙 (Tykerb™), 파니투무맙 (Vectibix™), 반데타닙 (Caprelsa™), 아파티닙/BIBW2992, CI-1033/카네르티닙, 네라티닙/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, 다코미티닙/PF299804, OSI-420/데스메틸 에를로티닙, AZD8931, AEE788, 펠리티닙/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), 소라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 다사티닙 등 을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0720] "화학요법적" 또는 "화학요법제"는 이의 통상적인 의미에 따라 사용되며 항신생물 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 능력을 갖는 화학적 조성물 또는 화합물을 지칭한다.

[0721] 추가로, 본원에 기재된 화합물은 면역자극제 (예를 들어, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), 레바미솔, 인터루킨-2, 알파- 인터페론 등), 단일클론 항체 (예를 들어, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 단일클론 항체), 면역독소 (예를 들어, 항-CD33 단일클론 항체-칼리키아미신 컨쥬게이트, 항- CD22 단일클론 항체 - 슈도모나스 외독소 컨쥬게이트 등), 및 방사성면역요법 (예를 들어, ^{m}In, ^{90}Y, 또는 ^{131}I 등에 컨쥬게이트된 항-CD20 단일클론 항체)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상적인 면역치료제와 공동 투여될 수 있다.

[0722] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 종양 항원에 대해 지시된 항체에 임의로 접합된 방사성핵종, 예컨대 ^{47}Sc, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{m}Ag, ^{m}In, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At, 및 ^{212}Bi를 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상적인 방사성치료제와 공동 투여될 수 있다.

[0723] *추가적인 약제*

[0724] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 이의 조성물과 조합으로 사용하기 위한 제2 약제는 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사성 질환 치료에 사용하기 위한 약제이다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 이의 조성물과 조합으로 사용하기 위한 제2 약제는 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태 치료를 위해 FDA 또는 미국 이외의 국가의 유사한 규제 기관에 의해 승인된 약제이다.

[0725] 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환, 백색질형성장애, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사성 질환 치료에 사용하기 위한 제2 약제는 항정신병제, 항우울제, 항불안제, 진통제, 자극제, 진정제, 통증 완화제, 항염증제, 벤조디아제핀, 콜린에스터레이스 억제제, 비스테로이드성 항염증제 (NSAID), 코르티코스테로이드, MAO 억제제, 베타-차단제, 칼슘 채널 차단제, 제산제, 또는 다른 약제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 제2 약제는 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 메만틴, 레보도파, 도파민, 프라미펙솔, 로피니롤, 로티로틴, 독사프람, 옥사제팜, 퀘티아핀, 셀레길린, 라사길린, 엔타카폰, 벤즈트로핀, 트리헥시페니딜, 릴루졸, 디아제팜, 클로로디아제폭사이드, 로라제팜, 알프라졸람, 부스피론, 제피론, 이스파피론, 하이드록시진, 프로프라놀롤, 하이드록시진, 미다졸람, 트리플루오페라진, 메틸페니데이트, 아토목세틴, 메틸페니데이트, 페몰린, 페르페나진, 디발프로엑스, 발프로산, 세르트랄린, 플루옥세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 플루복사민, 트라조돈, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 벤라팍신, 아미트립틸린, 아목사핀, 클로미프라민, 데시프라민, 이미프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 부프로피온, 네파조돈, 보르티옥세틴, 리튬, 클로자핀, 플루페나진, 할로페리돌, 팔리페리돈, 록사핀, 티오틱센, 피모자이드, 티오리다진, 리스페리돈, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀산, 레플루노마이드, 디벤조일메탄, 실로스타졸, 펜톡시필린, 둘록세틴, 칸나비노이드 (예를 들어, 나빌론), 시메티콘, 마갈드레이트, 알루미늄 염, 칼슘 염, 소듐 염, 마그네슘 염, 알긴산, 아카르보스, 알비클루타이드, 알로글립틴, 메트포르민, 인슐린, 리시노프릴, 아테놀롤, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴 등을 포함할 수 있다.

[0726] 천연 유래 약제 또는 보충제는 또한 신경퇴행성 질환, 염증성 질환, 근골격계 질환, 또는 대사성 질환을 치료하기 위해 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 조성물과 함께 사용될 수 있다. 예시적인 천연 유래 약제 또는 보충제는 오메가-3 지방산, 카르니틴, 시티콜린, 커큐민, 징코, 비타민 E, 비타민 B (예를 들어, 비타민 B5, 비타민 B6, 또는 비타민 B12), 후페르진 A, 포스파티딜세린, 로즈마리, 카페인, 멜라토닌, 카모마일, 세인트 존스 워트, 트립토판 등을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0727] **실시예**

[0728] 본원에 기재된 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 설명하기 위해 제공되며 이들의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0729] **합성 프로토콜**

[0730] 본원에 제공된 화합물은 당업자에게 공지인 하기 제시된 특정 합성 프로토콜에 대한 변형을 사용하여 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않으면 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 최적 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 그러한 조건은 당업자에 의해 반복적인 최적화 절차에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 예시적인 화합물 제조 방법에 관한 일반적인 반응식은 화합물 제조 방법 섹션에 추가로 기재된다.

[0731] 또한, 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 작용기가 원하지 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정한 보호기에 대한 적합한 보호기의 선택 및 보호 및 탈보호를 위한 적합한 조건이 당해 분야에 공지이다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 이들의 도입 및 제거가, Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, 및 이에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

[0732] *약어*

[0733] 대기압 화학 이온화에 대해 APCI; 탈착 화학 이온화에 대해 DCI; 디메틸 설폭사이드에 대해 DMSO; 전기분무 이온화에 대해 ESI; 고성능 액체 크로마토그래피에 대해 HPLC; 액체 크로마토그래피/질량 분석법에 대해 LC/MS; 질량 스펙트럼에 대해 MS; 핵자기 공명에 대해 NMR; 제곱인치당 파운드에 대해 psi; 및 박막 크로마토그래피에 대해 TLC.

[0734] **실시예 1: *N,N'*-(비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 100)**

[0735] 자석 교반자가 구비된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디아민 디하이드로클로라이드 (PharmaBlock, CAS#2277-93-2, 100 mg, 0.455 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (205 mg, 1.001 mmol), 및 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU®485 mg, 1.092 mmol)로 채웠다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기하에 둔 다음, *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL)를 주사기를 통해 첨가했다. 교반된 현탁액을 0 ℃로 냉각시킨 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.66 mL, 3.78 mmol)을 주사기를 통해 적가했다 (반응 혼합물이 밝은 황색으로 변함). 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 3 일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 여과에 의해 백색의 불용성 고체를 수집했다. 고체를 메탄올로 처리 한 다음, 여과에 의해 수집했다. 이로써 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다 (93.5 mg, 40% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.51-7.44 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 4H), 1.90 (s, 12H). MS (+ESI) *m/z* 513 $(M+H)^+$, MS (-ESI) *m/z* 511 $(M-H)^-$.

[0736] **실시예 2: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 101)**

[0737] *실시예 2A: tert-부틸 (4-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[0738] 비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디아민 디하이드로클로라이드 (PharmaBlock, CAS#2277-93-2, 200 mg, 1.43 mmol)를 메탄올 (5 mL)에 용해시켰다. 용액을 50% 수성 소듐 하이드록사이드로 염기성화했다. 15 분 동안 교반한 후 (약간 발열), 혼합물을 물 및 염수로 희석하고 디클로로메탄 (3 x 150 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 유리 염기를 백색 고체로서 수득했다. 유리 염기, 비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디아민 (176 mg, 1.255 mmol), 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (274 mg, 1.255 mmol), 및 테트라하이드로퓨란 (100 mL)을 주위 온도에서 17 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 수성 소듐 카르보네이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 중간체를 회백색 고체로 제공했다 (258 mg, 86% 수율).

^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 1.91-1.85 (m, 7H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 12H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 241 $(M+H)^+$.

[0739] *실시예 2B: tert-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[0740] 자석 교반자가 구비된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (234 mg, 1.144 mmol), *tert*-부틸 (4-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 (실시예 2A, 250 mg, 1.040 mmol), 및 COMU®(535 mg, 1.248 mmol)로 채웠다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기하에 두고 *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL)를 주사기를 통해 주입했다. 이후 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.545 mL, 3.12 mmol)을 주사기를 통해 적첨하면서 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 19 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석했다 (pH = 10). 불용성 베이지색 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 철저히 헹구었다. 물질을 컬럼 크로마토그래피에 의해 Analogix® IntelliFlash™-310 (Isco RediSep® 40 g 실리카 겔 카트리지, 70:30 내지 0:100 헵탄/에틸 아세테이트)에서 정제했다. 분획 #15-31을 조합하고 감압하에 농축시켜 표제 중간체를 백색 고체로 수득했다 (69.5 mg, 15.65% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.05-1.91 (m, 12H), 1.42 (s, 9H). MS (+ESI) *m/z* 426 $(M+H)^+$, *m/z* 853 $(2M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 425 $(M-H)^-$.

[0741] *실시예 2C: N-(4-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드*

[0742] 자석 교반자가 구비된 4 mL 바이알을 *tert*-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 (실시예 2B, 69 mg, 0.162 mmol)로 채웠다. 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 디옥산 중의 4 M HCl (1.2 mL, 4.80 mmol)을 주사기를 통해 첨가하면서, 생성된 용액을 주위 온도에서 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 89 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 표제 중간체를 백색 고체로 수득했다 (58.3 mg, 99 % 수율). ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.15-2.08 (m, 6H), 1.94 1.87 (m, 6H). MS (+ESI) *m/z* 327 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 325 $(M-H)^-$.

[0743] *실시예 2D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[0744] 자석 교반자가 구비된 4 mL 바이알을 *N*-(4-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (실시예 2C, 25 mg, 0.069 mmol), 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 (18.26 mg, 0.083 mmol), 및 COMU(®(41.3 mg, 0.096 mmol)로 채웠다. 바이알을 격막 스크류 캡으로 밀봉하고, 내용물을 건조 질소 분위기하에 두었다. *N,N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL)를 주사기를 통해 주입하고, 교반된 반응 혼합물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.1 mL, 0.573 mmol)으로 적가 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 19 시간 동안 교반했다. 분취량을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 TLC (80:20 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 확인했다. 어느 출발 물질보다도 높은 R_f를 갖는 주요 신규 지점이 명백했다. LC/MS는 이러한 주요 신규 물질이 표제 화합물에 대한 정확한 질량을 가짐을 확인했다. 반응의 대부분을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 두 번 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 담황색 고체를 수득했다. 이러한 미정제 고체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 Analogix®IntelliFlash™Isco RediSep®12 g 실리카 겔 카트리지, 70:30 헵탄/에틸 아세테이트)에서 정제하여 백색 고체를 수득했고 이를 *tert*-부틸 메틸 에테르와 함께 교반했다. 용매를 디캔팅하고, 고체를 회전 증발기에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 제공했다 (11.0 mg, 30.2% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.08 (s, 12H). MS (+ESI) *m/z* 530 $(M+H)^+$. MS (- *m/z* 528 $(M-H)^-$.

[0745] **실시예 3: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)프

로판아미드 (화합물 102))

[0746] *실시예 3A : 3-(4-클로로페닐)프로파노일 클로라이드*

[0747] 자석 교반자가 구비된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 3-(4-클로로페닐)프로판산의 백색 결정 (Aldrich, CAS# 2019-34-3, 100 mg, 0.542 mmol)으로 채웠다. 플라스크를 발포기에 부착된 격막으로 닫았다. 무수 디클로로메탄 (2 mL)을 주사기를 통해 주입하여 용액을 수득했고 이를 주위 온도에서 교반했다. 옥살릴 클로라이드 (0.142 mL, 1.625 mmol)를 주사기를 통해 첨가하고, *N,N*-디메틸포름아미드 (0.042 μL, 0.542 μmol)가 이어지고 이 시점에 가스 발생이 명백했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 담황색 오일을 수득했고, 이를 다음 단계에서 사용했다.

[0748] *실시예 3B: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐) 프로판아미드*

[0749] 실시예 3A를 디클로로메탄 (3 mL)에 재용해시킨 다음, 디클로로메탄 (10 mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (실시예 112A, 174 mg, 0.542 mmol)의 현탁액을 반응 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 건조 질소 분위기하에 교반하고 트리에틸아민 (0.302 mL, 2.167 mmol)을 주사기를 통해 주입했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 20.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 수성 시트르산으로 처리했다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 베이지색 고체를 수득하고 이를 *tert*-부틸 메틸 에테르로 처리했다. 불용성 크림색 고체를 여과에 의해 수집하고 컬럼 크로마토그래피에 의해 Analogix®IntelliFlash™-310 (Isco RediSep® 24 g 실리카 겔 카트리지, 90:10 내지 85:15 디클로로메탄/아세톤, 모니터링된 파장: 220 nm)에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다 (97.9 mg, 40% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.77 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 2.31 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). MS (+ESI) *m/z* 451 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 449 $(M-H)^-$.

[0750] **실시예 4: *N,N'*-(펜타사이클로[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로페녹시)-아세트아미드] (화합물 103)**

[0751] *실시예 4A:* 큐반-1,4-디아민 디하이드로클로라이드

[0752] 자석 교반자가 구비된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 큐반-1,4-디카르복실산 (Aldrich, CAS# 32846-66-5, 800 mg, 4.16 mmol), 트리에틸아민 (1.16 mL, 8.32 mmol), 디페닐포스포릴 아지드 (1.8 mL, 8.35 mmol), 및 *t*-부탄올 (12.8 mL)로 채웠다. 플라스크에는 칼슘 설페이트 건조 튜브가 구비된 환류 응축기가 장착되었고, 반응 혼합물을 환류시키며 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 포화 수성 소듐 비카르보네이트 (50 mL)에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척했다. 고체를 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸 아세테이트, 및 에탄올의 뜨거운 혼합물에 용해시켰다. 이 따뜻한 용액을 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 베이지색 고체를 수득했고 이를 에테르로 처리하고 여과에 의해 수집했다. 미정제 비스-(*tert*-부톡시-카르보닐)-보호된 중간체를 메탄올 (30 mL)에 현탁시키고 디옥산 (30 mL, 120 mmol, 47.4 당량) 중의 4 M HCl로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 담갈색 고체를 수득했고 이를 디에틸 에테르로 세척한 다음 에틸 아세테이트로 세척했다. 고체를 뜨거운 메탄올에 용해시키고 아세톤으로 처리하여 침전을 유도했다. 표제 중간체 고체를 여과에 의해 수집했다 (125 mg, 14.5% 수율). ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 4.23 (s, 6H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 135 $(M+H)^+$, *m/z* 152 $(M+NH_4)^+$, *m/z* 169 $(M+NH_4+NH_3)^+$.

[0753] *실시예 4B: N,N'-(펜타사이클로[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아미드]*

[0754] 자석 교반자가 구비된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 큐반-1,4-디아민 디하이드로클로라이드 (실시예 4A, 77 mg, 0.372 mmol)로 채웠다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기하에 둔 다음, 디클로로메탄 (4 mL) 중의 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드 (Aldrich, CAS# 4122-68-3, 160 mg, 0.781 mmol)의 용액을 주사기를 통해를 통해 주입했다. 이 교반된 현탁액을 트리에틸아민 (0.4 mL, 2.87 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서

건조 질소 분위기하에 17 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 고체 잔류물을 *tert*-부틸 메틸 에테르와 빙수 사이에 분배시켰다. 어느 한 층에 불용성인 물질이 생성물인 것으로 의심되어 여과에 의해 수집했다. 이러한 미정제 베이지색 고체를 테트라하이드로퓨란 및 에탄올의 따뜻한 혼합물에 용해시켰다. 실리카 겔 (1.2 g)을 첨가하고, 용매를 진공에서 제거했다. 실리카 겔에 흡착된 이러한 혼합물을 상단 1.6 g의 실리카 겔이 제거된 Practichem 4 g 실리카 겔 카트리지의 상단에 놓았다. 카트리지를 재조립하고 Isco RediSep®24 g 실리카 겔 카트리지의 상단에 연결하고 조립체를 100:0 내지 90:10 디클로로메탄/아세톤으로 Analogix® IntelliFlash™모니터링된 파장: 220 nm)에서 용리하여 표제 화합물을 백색 고체 (25.6 mg, 14.6% 수율)로 수득했다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 4.49 (s, 4H), 3.96 (s, 6H). MS (+ESI) *m/z* 471 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 469 $(M-H)^-$.

[0755] **실시예 5: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6*H*)-일)프로판아미드 (화합물 104)**

[0756] *실시예 5A:* 메틸 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로파노에이트

[0757] 자석 교반자가 구비된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 5-클로로피리다진-3(2*H*)-온 (Maybridge, CAS# 660425-07-0, 350 mg, 2.68 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (1310 mg, 4.02 mmol)로 채웠다. 바이알을 격막으로 밀봉하고 건조 질소 분위기하에 둔 다음, *N*,*N*-디메틸포름아미드 (7 mL)를 주사기를 통해 주입했다. 메틸 3-브로모프로파노에이트 (0.351 mL, 3.22 mmol)를 주사기를 통해 첨가하면서 반응 혼합물을 주위 온도에서 격렬하게 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 22 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수성 시트르산으로 중성화하고, 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 황색 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 Analogix® IntelliFlash™-310 (Isco RediSep® 40 g 실리카 겔 카트리지, 70:30 내지 65:35 헵탄/에틸 아세테이트)에서 정제하여 표제 중간체를 투명한 무색 오일로 수득했다 (479 mg, 82% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 217 $(M+H)^+$, *m/z* 234 $(M+NH_4)^+$.

[0758] *실시예 5B: 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로판산*

[0759] 자석 교반자가 구비된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 메틸 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6*H*)-일)프로파노에이트 (실시예 5A, 100 mg, 0.462 mmol)로 채웠다. 디옥산 (2.3 mL)을 첨가하고, 황산, 5 N 수성 (2.3 mL, 11.50 mmol)을 첨가하면서 생성된 용액을 주위 온도에서 교반했다. 반응 혼합물을 50 °C에서 17.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 유성 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 용액을 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 중간체를 백색 고체 (33.5 mg, 35.8% 수율)로 수득했다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS (DCI-NH_3) *m/z* 203 $(M+H)^+$, *m/z* 220 $(M+NH_4)^+$.

[0760] *실시예 5C: 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로파노일 클로라이드*

[0761] 자석 교반자가 구비된 4 mL 바이알을 3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6*H*)-일)프로판산 (실시예 5B, 47.7 mg, 0.235 mmol)으로 채웠다. 바이알을 발포기로 배기되는 격막 스크류 캡으로 밀봉하고, 바이알 내용물을 건조 질소 분위기하에 두었다. 디클로로메탄 (1 mL)을 주사기를 통해 주입하고, 교반되는 반응 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (0.1 mL, 1.142 mmol) 및 촉매 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.018 μL, 0.235 μmol)로 처리했다. 주위 온도에서 45 분 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 생성된 미정제 산 염화물 중간체를 다음 단계에서 사용했다.

[0762] *실시예 5D: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로-6-옥소피리다진-1(6H)-일)프로판아미드*

[0763] 산 염화물 중간체, 실시예 5C를 디클로로메탄 (1 mL)에 재용해시켰다. 고체 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (실시예 112A, 76 mg, 0.235 mmol)를 첨가하고, 바이알을 발포기로 배기되는 격막 스크류 캡으로 재밀봉했다. 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.435 mmol)을 주

사기를 통해 적첨했다 (반응 혼합물이 어두워진다). 반응 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 격렬하게 교반했다. 디클로로메탄을 증발시키고, 잔류물을 pH = 4 물로 처리했다. 불용성 물질을 여과에 의해 수집하고 물로 헹구었다. 나머지 고체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 Analogix® IntelliFlash™-310 (Isco RediSep® 12 g 실리카 겔 카트리지, 95:5 내지 70:30 디클로로메탄/아세톤, 모니터링된 파장: 220 nm)에서 정제하여 46.9 mg (42.4% 수율)의 표제 화합물을 크림색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). MS (+ESI) *m/z* 469 $(M+H)^+$. MS (-ESI) *m/z* 467 $(M-H)^-$.

[0764] **실시예 6: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 105))**

[0765] *실시예 6A: 에틸 2-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세테이트*

[0766] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 에틸 2-하이드록시아세테이트 (0.167 mL, 1.762 mmol)의 용액에 실온에서 포타슘 *tert*-부톡사이드 (1.850 mL, 1.850 mmol)를 첨가했다. 10 분 후, 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피라진 (0.2g, 0.881 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출했다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용했다 (215 mg, 0.859 mmol, 98% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm - MS (ESI+) *m/z* 251 $(M+H)^+$.

[0767] *실시예 6B: 2-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세트산*

[0768] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 에틸 2-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세테이트 (215 mg, 0.859 mmol)(이전 반응으로부터의 미정제물)의 용액에 리튬 하이드록사이드 (82 mg, 3.44 mmol) 및 물 (1.00 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 수층을 분리하고 2 N HCl (수성)로 pH=3까지 산성화했다. 수성 혼합물을 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (150mg, 0.675 mmol, 79% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H), 8.76 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -64.84. MS (ESI+) *m/z* 223 $(M+H)^+$.

[0769] *실시예 6C: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드*

[0770] 디클로로메탄 (10 mL)/메탄올 (1 ml) 중의 실시예 22A (3.45 g, 15 mmol)에 디옥산 (53.8 mL, 215 mmol) 중의 4 N HCl을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 농축시켜 2.91 g의 표제 화합물 (100% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.22 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 301 $(M+H)^+$.

[0771] *실시예 6D: 2-(3,4-디클로로페녹시)-N-[3-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[0772] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (0.05 g, 0.148 mmol, 실시예 6C)의 현탁액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.078 mL, 0.444 mmol) 및 2-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세트산 (0.036 g, 0.163 mmol, 실시예 6B)를 첨가하고, 이어서 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.062 g, 0.163 mmol, HATU)를 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 이후 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합한 유기층을 염수로 세척했다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 (24 g) 상에서

정제하고 헵탄 및 에틸 아세테이트 (0 내지 100%)로 용리하여 25 mg의 표제 화합물 (33.4% 수율)을 백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -64.74. MS (ESI$^+$) *m/z* 552 $(M+NH_4)^+$.

[0773] **실시예 7: *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 106)**

[0774] 테트라하이드로퓨란 (1 mL)/*N,N*-디메틸포름아미드 (0.1mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (50 mg, 0.148 mmol, 실시예 6C)의 현탁액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.078 mL, 0.444 mmol) 및 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (36.0 mg, 0.163 mmol)을 첨가하고, 이어서 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (61.9 mg, 0.163 mmol, HATU)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 백색 고체를 여과하고 건조시켜 40mg의 표제 화합물 (53.6% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 505 $(M+H)^+$, MS (ESI$^+$) *m/z* 546 $(M+41)^+$.

[0775] **실시예 8: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 107)**

[0776] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중의 실시예 112A (30 mg, 0.093 mmol)의 현탁액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.049 mL, 0.280 mmol) 및 2-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아세트산 (22.82 mg, 0.103 mmol, 실시예 6B)을 첨가하고, 이어서 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (39.1 mg, 0.103 mmol, HATU)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl로 세척했다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.1% CF_3CO_2H/H_2O) 중의 5-95% 구배의 CH_3CN)에 의해 정제하여 30 mg의 표제 화합물 (65.7% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 506 $(M+NH_4)^+$.

[0777] **실시예 9: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 108))**

[0778] *실시예 9A: tert-부틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[0779] *N,N*-디메틸포름아미드 (25 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (Aldlab Chemicals, 2.01 g, 9.84 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (3.96 mL, 22.7 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (3.02 g, 7.94 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 5 분 동안 교반한 다음, *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (PharmaBlock, 1.5 g, 7.57 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)로 퀀칭한 다음 CH_2Cl_2 (25 mL)로 세척했다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 5 mL)로 추출하고, 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 10% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.65 g, 6.89 mmol, 91% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 402 $(M+NH_4)^+$.

[0780] *실시예 9B: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드-2 트리플루오로아세트산*

[0781] CH_2Cl_2 (7 mL) 중의 실시예 9A의 생성물 (0.79 g, 2.05 mmol)의 용액에 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (3.16 mL, 41.1 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 톨루엔과 공비시켜 표제 화합물 (1.06 g, 2.07 mmol, 100% 수율)을 수득했고 이는 정제 없이 다음 단계로 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 285 $(M+H)^+$.

[0782] *실시예 9C: tert-부틸 2-((1H-인다졸-5-일)옥시)아세테이트*

[0783] 디옥산 (20 mL) 중의 6-하이드록시-1*H*-인다졸 (0.89 g, 6.64 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (1.07 mL, 7.30 mmol)의 용액에 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (테트라하이드로퓨란에서 1 M, 7.96 mL, 7.96 mmol)를 첨가했다. 이후 혼합물을 주위 온도에서 14 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (5 mL)로 퀀칭하고 CH_2Cl_2 (5 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 5 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 5% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.56 g, 2.26 mmol, 34% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 249 $(M+H)^+$.

[0784] *실시예 9D: 2-((1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산 - 트리플루오로아세트산*

[0785] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 실시예 9C의 생성물 (0.56 g, 2.26 mmol)의 용액에 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (3.92 mL, 50.9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반한 다음, 이를 감압하에 농축시키고 톨루엔과 공비시켜 표제 화합물 (0.85 g, 2.36 mmol, >100% 수율)을 수득했고 이는 정제 없이 다음 단계로 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 193 $(M+H)^+$.

[0786] *실시예 9E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0787] 디메틸아세트아미드 (3 mL) 중의 실시예 9B의 생성물 (0.1 g, 0.195 mmol) 및 실시예 9D의 생성물 (0.090 g, 0.293 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.136 mL, 0.780 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.078 g, 0.205 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 퀀칭하고 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 20-100% 구배의 메탄올)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.04, 0.087 mmol, 45% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (ddt, *J* = 7.5, 4.6, 1.7 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 459 $(M+H)^+$.

[0788] **실시예 10: *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스{2-[(1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미드} (화합물 109)**

[0789] *실시예 10A: tert-부틸 (3-(2-((1H-인다졸-6-일)옥시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[0790] 디메틸아세트아미드 (4 mL) 중의 실시예 9D의 생성물 (0.20 g, 0.56 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.26 mL, 1.51 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.201 g, 0.530 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 분 동안 교반한 다음 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (PharmaBlock, 0.10 g, 0.504 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)로 퀀칭하고, CH_2Cl_2 (15 mL)로 희석하고, 층을 분리했다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 5 mL)로 추출하고, 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 20-100% 구배의 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.12 g, 0.33 mmol, 65% 수율)을

수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 373 $(M+H)^+$.

[0791] *실시예 10B: 2-((1H-인다졸-6-일)옥시)-N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드-3-트리플루오로아세트산*

[0792] CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 실시예 10A의 생성물 (0.12 g, 0.33 mmol)의 용액에 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (0.51 mL, 6.6 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반한 다음, 이를 감압하에 농축시키고 톨루엔과 공비시켜 표제 화합물 (0.22 g, 0.36 mmol, >100% 수율)을 수득했고 이는 정제 없이 다음 단계로 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 273 $(M+H)^+$.

[0793] *실시예 10C: N,N'-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스{2-[(1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미드}*

[0794] 디메틸아세트아미드 (2 mL) 중의 실시예 10B의 생성물 (0.10 g, 0.16 mmol) 및 실시예 9D의 생성물 (0.055 g, 0.18 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.17 mL, 0.98 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.065 g, 0.17 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반하고, HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 20-100% 구배의 메탄올)를 통해 직접 정제하여 표제 화합물 (0.055 g, 0.12 mmol, 76% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 7.92 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 445 $(M-H)^+$.

[0795] **실시예 11: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸-1,2-벤족사졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 110)**

[0796] *실시예 11A: tert-부틸 2-((3-메틸벤조[d]이속사졸-6-일)옥시)아세테이트*

[0797] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 5-하이드록시-3-메틸벤조[*d*]이속사졸 (Chontech, 1.0 g, 6.70 mmol), 포타슘 카르보네이트 (1.85 g, 13.4 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (1.03 mL, 7.04 mmol)의 혼합물을 65 ℃까지 가온하고 16 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 5% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.45 g, 5.51 mmol, 82% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 264 $(M+H)^+$.

[0798] *실시예 11B: 2-((3-메틸벤조[d]이속사졸-6-일)옥시)아세트산*

[0799] CH_2Cl_2 (25 mL) 중의 실시예 11A의 생성물 (1.7 g, 6.46 mmol)의 용액에 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (7.46 mL, 97 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔과 공비시켜 표제 화합물 (1.68 g, 6.49 mmol, 100% 수율)을 수득했고 이는 정제 없이 다음 단계에서 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 208 $(M+H)^+$.

[0800] *실시예 11C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(3-메틸-1,2-벤족사졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0801] 디메틸아세트아미드 (3 mL) 중의 실시예 9B의 생성물 (0.20 g, 0.390 mmol) 및 실시예 11B의 생성물 (0.204 g, 0.51 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.272 mL, 1.56 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.156 g, 0.410 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 퀀칭하고 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 20-100% 구배의 메탄올)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.18 g, 0.38 mmol, 97% 수율)을

수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI$^+$) m/z 474 (M+H)$^+$.

[0802] **실시예 12: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 111)**

[0803] *실시예 12A: tert-부틸 2-((4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시)아세테이트*

[0804] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (15 mL) 중의 4-플루오로-1*H*-인다졸-6-올 (ArkPharm, Inc., 1.0 g, 6.57 mmol), 포타슘 카르보네이트 (1.82 g, 13.2 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (1.01 mL, 6.90 mmol)의 혼합물을 65 ℃까지 가온하고 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 5% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.81 g, 3.04 mmol, 46% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) m/z 267 (M+H)$^+$.

[0805] *실시예 12B: 2-((4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산*

[0806] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 실시예 12A의 생성물 (0.81 g, 3.04 mmol)의 용액에 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (2.34 mL, 30.4 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔과 공비시켜 고체를 수득하고 이를 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 재침전시켜 표제 화합물 (1.31 g, 2.99 mmol, 98% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (s, 1H), 6.72 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H).

[0807] *실시예 12C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0808] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 실시예 9B의 생성물 (0.15 g, 0.29 mmol) 및 실시예 12B의 생성물 (0.14 g, 0.32 mmol)의 혼합물에 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.20 mL, 1.17 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.18 g, 0.31 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 퀀칭하고 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 75% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.11 g, 0.23 mmol, 79% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.19 (s, 1H), 8.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). MS (ESI$^+$) m/z 475 (M+H)$^+$.

[0809] **실시예 13: *N*,*N*'-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 112)**

[0810] 테트라하이드로퓨란/물 (1/1, 60 mL) 중의 비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디아민 디하이드로클로라이드 (Pharmablock, 2.588 g, 15.13 mmol)를 포타슘 카르보네이트 (10.45 g, 76 mmol)로 처리하고, 0° C까지 냉각시킨 다음 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드 (4.72 mL, 30.3 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜 5.635 g (86%)의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 4.39 (s, 4H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI) m/z 436 (M+H)$^+$.

[0811] **실시예 14: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페녹시)에틸]아미노}비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아**

미드 (화합물 113))

[0812] *실시예 14A: tert-부틸 (3-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[0813] 테트라하이드로퓨란/물 (1/1, 6 mL) 중의 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (Pharmablock, 0.469 g, 2 mmol)를 포타슘 카르보네이트 (0.732 g, 5.30 mmol)로 처리하고, 0 ℃까지 냉각시킨 다음, 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드 (0.312 mL, 2 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜 0.471 g (57.4%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (APCI) *m/z* 367 $(M+H)^+$.

[0814] *실시예 14B: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드*

[0815] 디옥산 (3 mL) 중의 실시예 14A (0.471 g, 1.148 mmol)의 용액을 디옥산 (3 mL) 중의 4 N HCl로 처리하고 25 ℃에서 20 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켜 0.347 g (100%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (APCI) *m/z* 267 $(M+H)^+$.

[0816] *실시예 14C: 2-(4-클로로페녹시)-N-(3-{[2-(4-클로로페녹시)에틸]아미노}비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0817] 메탄올성 pH4 버퍼 (2 mL) 중의 실시예 14B (0.1 g, 0.33 mmol) 및 2-(4-클로로페녹시)아세트알데하이드 (0.051 g, 0.3 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.062 g, 0.99 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 20 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (20 mL)과 물 (20 mL) 사이에 분배시켰다. 수성층을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 0.076 g (60%)의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 7.06 - 6.92 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 422 $(M+H)^+$.

[0818] **실시예 15: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]-펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 114)**

[0819] *N*,*N*-디메틸아세트아미드 (0.5 mL) 중의 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산 (13.7 mg, 0.0801 mmol)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.052 mL, 0.299 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (71.3 mg, 0.187 mmol) 및 실시예 14B (20.1 mg, 0.0701 mmol)를 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반했다. 미정제 반응물을 HPLC (2-커플링된 C8 5 μm 100 Å 컬럼 각각 30 mm × 75 mm, 50 mL/분의 유량, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-90% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.86 - 6.64 (m, 3H), 4.39 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 2.26 (m, 9H). MS (APCI) *m/z* 415.370 $(M+H)^+$.

[0820] **실시예 16: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 115)**

[0821] 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(*p*-톨릴옥시)아세트산 (13.7 mg, 0.0801 mmol)으로 대체하여 실시예 15에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 4.38 (d, J = 24.1 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.22 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 415.330 $(M+H)^+$.

[0822] **실시예 17: 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 116)**

[0823] 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)아세트산 (16.6 mg, 0.0801 mmol)으로 대체하여 실시예 15

에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.27 (m, J = 5.1 Hz, 9H). MS (APCI) *m/z* 449.2 $(M+H)^+$.

[0824] **실시예 18: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 117)**

[0825] 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (18.2 mg, 0.0801 mmol)으로 대체하여 실시예 15에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 4.44 (d, J = 20.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 469.230 $(M+H)^+$.

[0826] **실시예 19: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 118)**

[0827] 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(3-클로로페녹시)아세트산 (15.4 mg, 0.0801 mmol)으로 대체하여 실시예 15에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.06 - 6.88 (m, 6H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 435.280 $(M+H)^+$.

[0828] **실시예 20: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 119)**

[0829] 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(3-플루오로페녹시)아세트산 (14.1 mg, 0.0801 mmol)으로 대체하여 실시예 15에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 3H), 4.43 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 419.280 $(M+H)^+$.

[0830] **실시예 21: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 120)**

[0831] 2-(*m*-톨릴옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산 (14.1 mg, 0.0801 mmol)으로 대체하여 실시예 15에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 4H), 4.40 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 419.260 $(M+H)^+$.

[0832] **실시예 22: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 121)**

[0833] *실시예 22A: tert-부틸 (3-(2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[0834] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (3.53 g, 15.98 mmol) 및 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (Pharmablock, 3.2 g, 14.53 mmol)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (12.69 mL, 72.6 mmol) 및 플루오로-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.28 g, 21.79 mmol)를 주위 온도에서 질소하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 교반하고, 물 (300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (15 mL)로 처리하고 고진공하에 건조시켜 4.2 g (72.3%)의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다. MS (APCI) *m/z* 402 $(M+H)^+$.

[0835] *실시예 22B: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드*

[0836] 디클로로메탄 (100 mL) 중의 실시예 22A (5.5 g, 13.57 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (30 mL, 389 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고,

잔류물을 물 (300 mL)로 희석했다. 포화 $NaHCO_3$로 수성상을 pH= 8로 조정하고 디클로로메탄 (4 x 150 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켜 4 g (87%)의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다. MS (APCI) *m/z* 302 $(M+H)^+$.

[0837] *실시예 22C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[0838] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.033 g, 0.161 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.064 mL, 0.366 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.061 g, 0.161 mmol) 및 실시예 22B (0.044 g, 0.146 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 농축시켰다. HPLC 정제 (Phenomenex®Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)가 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$.

[0839] **실시예 23: 2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 122)**

[0840] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)아세트산 (33 mg, 0.161 mmol)으로 대체하여 실시예 22C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 - 8.66 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.08 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$.

[0841] **실시예 24: *N*-(3-{[2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 (화합물 123)**

[0842] *실시예 24A: 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-2-플루오로벤젠*

[0843] 아세토니트릴 (20 mL) 중의 4-클로로-2-플루오로페놀 (0.88 g, 6 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (1.244 g, 9 mmol)의 현탁액을 1,2-디브로모에탄 (2.56 mL, 24 mmol)으로 처리하고 90 ℃에서 2 일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 세척하고 디클로로메탄으로 두 번 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과한 다음, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득했다. MS (APCI) *m/z* 254 $(M+H)^+$.

[0844] *실시예 24B: N-(3-{[2-(4-클로로-2-플루오로페녹시)에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드*

[0845] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 실시예 24A (0.05 g, 0.148 mmol) 및 실시예 22B (0.038 g, 0.148 mmol)의 현탁액을 포타슘 카르보네이트 (0.051 g, 0.37 mmol)로 처리하고 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA 컬럼™ 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)에서 정제하여 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

[0846] **실시예 25: *N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 (화합물 124)**

[0847] *실시예 25A: 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-3-플루오로벤젠*

[0848] 4-클로로-2-플루오로페놀을 4-클로로-3-플루오로페놀 (0.88 g, 6 mmol)로 대체하여 실시예 24A에 기재된 방법을

사용하여 표제 화합물을 제조했다. MS (APCI) *m/z* 254 $(M+H)^+$.

[0849] *실시예 25B: N-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드*

[0850] 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-2-플루오로벤젠을 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-3-플루오로벤젠 (0.05 g, 0.148 mmol)으로 대체하여 실시예 24B에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

[0851] **실시예 26: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{[2-(3,4-디클로로페녹시)에틸]아미노}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 125)**

[0852] *실시예 26A: 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디클로로벤젠* 4-클로로-2-플루오로페놀을 3,4-디클로로페놀 (0.88 g, 6 mmol)로 대체하여 실시예 24A에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. MS (APCI) *m/z* 270 $(M+H)^+$.

[0853] *실시예 26B: 2-(3,4-디클로로페녹시)-N-(3-{[2-(3,4-디클로로페녹시)에틸]아미노}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드* 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로-2-플루오로벤젠을 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디클로로벤젠 (0.05 g, 0.148 mmol)으로 대체하여 실시예 24B에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 12.2, 8.9 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 18.4, 2.9 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 18.0, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H);). MS (APCI) *m/z* 491 $(M+H)^+$.

[0854] **실시예 27: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 126))**

[0855] *실시예 27A: tert-부틸 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세테이트* *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 4-클로로-3-메톡시페놀 (1g, 6.31 mmol)의 용액을 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트 (1.024 mL, 6.94 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (1.743 g, 12.61 mmol)로 처리하고 65 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 두 번 세척했다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축시켜 1.72 g (100%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (APCI) *m/z* 273 $(M+H)^+$.

[0856] *실시예 27B: 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트산* 디옥산 (8 mL) 중의 실시예 27A (1.72 g, 6.31 mmol)의 용액을 디옥산 (8 mL) 중의 4 N HCl로 처리하고 25 ℃에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (1.365 g, 100%)을 수득했다. MS (APCI) *m/z* 173 $(M+H)^+$.

[0857] *실시예 27C: tert-부틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[0858] *N,N*-디메틸포름아미드 (70 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (6.09 g, 29.8 mmol) 및 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (Pharmablock, 5.9 g, 29.8 mmol)의 용액에 질소하에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (15.59 mL, 89 mmol) 및 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (16.97 g, 44.6 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반하고, 물 (300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (15 mL)로 처리하고, 생성된 고체를 고진공하에 건조시켜 6.07 g (53%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. MS (APCI) *m/z* 385 $(M+H)^+$.

[0859] *실시예 27D: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[0860] 디클로로메탄 (100 mL) 중의 실시예 27C (9 g, 23.39 mmol)의 용액에 0 ℃에서 트리플루오로아세트산 (30 mL, 389 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물

을 물 (300 mL)로 희석했다. 수성상을 $NaHCO_3$로 pH= 8까지 조정한 다음 디클로로메탄 (4 x 150 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 감압하에 농축시켜 6 g (90%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. MS (APCI) *m/z* 285 $(M+H)^+$

[0861] *실시예 27E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[0862] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 실시예 27B (0.037 g, 0.171 mmol) 및 실시예 27D (0.05 g, 0.156 mmol)의 용액에 질소하에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.07 mL, 0.39 mmol) 및 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.065 g, 0.171 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (1 mL)/디메틸 설폭사이드 (1 mL)에 넣고, 침전물을 여과에 의해 수집했다. 침전물을 메탄올 (2 mL)로 세척하고 고진공하에 건조시켜 표제 화합물 (0.02 g, 27%)을 백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 484 $(M+H)^+$.

[0863] **실시예 28: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(메탄설포닐)-페녹시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 127))**

[0864] *실시예 28A: 2-클로로-N-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0865] 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중의 실시예 27D (0.93 g, 2.90 mmol)의 용액을 포타슘 카르보네이트 (1 g, 7.24 mmol)로 처리하고, 0 ℃로 냉각시키고 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.254 mL, 3.19 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 여과했다. 침전물을 물로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물 (0.853 g, 82%)을 수득했다. MS (APCI) *m/z* 362 $(M+H)^+$.

[0866] *실시예 28B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0867] 아세토니트릴 (1 mL) 중의 실시예 28A (0.03 g, 0.083 mmol), 4-(메틸설포닐)페놀 (28.6 mg, 0.166 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.023 g, 0.166 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (0.002 g, 0.009 mmol)의 현탁액을 마이크로파 반응기 (Personal Chemistry, 300 W) 오븐에서 140 ℃에서 45 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 여과하고, 아세토니트릴로 세척하고 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)에서 정제하여 0.021 g (51%)의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 498 $(M+H)^+$.

[0868] **실시예 29: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-2-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 128))**

[0869] 디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중의 (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올 (39 mg, 6.5 당량, 0.31 mmol)의 용액을 소듐 하이드라이드 (10 mg, 0.36 mmol)로 처리하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 디메틸포름아미드 (0.250 mL) 중의 실시예 28A (18 mg, 0.048 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 여과하고 건조 농축시켰다. 잔류물을 1:1 디메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고 역상 HPLC (2-커플링된 C8 5 μm 100 Å 컬럼 각각 30 mm × 75 mm, 50 mL/분의 유량, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-90% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 22.4, 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.26 (s,

6H). MS (APCI+) *m/z* 448.3 $(M+H)^+$.

[0870] **실시예 30: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-플루오로페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 129))**

[0871] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (3-플루오로페닐)메탄올 (40 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 451.3 $(M+H)^+$.

[0872] **실시예 31: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-클로로페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 130))**

[0873] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (4-클로로페닐)메탄올 (45 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 467.3 $(M+H)^+$.

[0874] **실시예 32: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-클로로페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 131))**

[0875] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (3-클로로페닐)메탄올 (45 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.28 (m, 5H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 467.3 $(M+H)^+$.

[0876] **실시예 33: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 132))**

[0877] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(3-플루오로페닐)에탄올 (45 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 4H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 465.3 $(M+H)^+$.

[0878] **실시예 34: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 133))**

[0879] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄올 (49 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.8, 2.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$.

[0880] **실시예 35: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 134))**

[0881] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(4-플루오로페닐)에탄올 (44 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s,

2H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 465.3 $(M+H)^+$.

[0882] **실시예 36: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-클로로페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 135))**

[0883] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(4-클로로페닐)에탄올 (49 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$.

[0884] **실시예 37: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-메틸페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 136))**

[0885] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(*m*-톨릴)에탄올 (43 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 461.3 $(M+H)^+$.

[0886] **실시예 38: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-메틸페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 137))**

[0887] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(*p*-톨릴)에탄올 (43 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 4H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.20 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 461.3 $(M+H)^+$.

[0888] **실시예 39: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-시아노페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 138))**

[0889] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 3-(하이드록시메틸)벤조니트릴 (42 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (td, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.57 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 458.3 $(M+H)^+$.

[0890] **실시예 40: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-시아노페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 139))**

[0891] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 4-(하이드록시메틸)벤조니트릴 (42 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (h, J = 1.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 458.3 $(M+H)^+$.

[0892] **실시예 41: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 140)**

[0893] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 *m*-톨릴메탄올 (38 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 2H),

2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 447.3 $(M+H)^+$.

[0894] **실시예 42: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[3-(디메틸아미노)페닐]메톡시}-)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 141))**

[0895] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (3-(디메틸아미노)페닐)메탄올 (47 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 3H), 4.45 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 476.3 $(M+H)^+$.

[0896] **실시예 43: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 142))**

[0897] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 (4-플루오로페닐)메탄올 (40 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.25 (s, 6H;). MS (APCI+) *m/z* 451.2 $(M+H)^+$.

[0898] **실시예 44: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{2-[4-(디메틸아미노)페닐]에톡시}-아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 143)**

[0899] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(4-(디메틸아미노)페닐)에탄올 (52 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 490.3 $(M+H)^+$.

[0900] **실시예 45: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-메틸페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 144)**

[0901] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 *p*-톨릴메탄올 (39 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.46 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 447.2 $(M+H)^+$.

[0902] **실시예 46: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{2-[3-(디메틸아미노)페닐]에톡시}-아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 145)**

[0903] (6-메틸피리딘-2-일) 메탄올을 2-(3-(디메틸아미노)페닐)에탄올 (52 mg, 0.31 mmol)로 대체하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.62 - 6.49 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 490.3 $(M+H)^+$.

[0904] **실시예 47: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 146))**

[0905] 실시예 27B를 2-(3-클로로페녹시)아세트산 (0.022 g, 0.1 mmol)로 대체하여 실시예 27E에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H),

2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 454.3 $(M+H)^+$.

[0906] **실시예 48: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(3-클로로페녹시)프로판아미드 (화합물 147))**

[0907] 실시예 27B를 3-(3-클로로페녹시)프로판산 (0.024 g, 0.1 mmol)으로 대체하여 실시예 27E에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.87 (dddd, J = 23.3, 9.0, 2.6, 1.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 468.3 $(M+H)^+$.

[0908] **실시예 49: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-4-(3-클로로페녹시)부탄아미드 (화합물 148))**

[0909] 실시예 27B를 4-(3-클로로페녹시)부탄산 (0.028 g, 0.1 mmol)으로 대체하여 실시예 27E에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 482.3 $(M+H)^+$.

[0910] **실시예 50: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 149))**

[0911] *실시예 50A: 2-클로로-N-(3-(2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0912] 실시예 27D를 실시예 22B (1.118 g, 3.31 mmol)로 대체하여 실시예 28A에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 수득했다.

[0913] *실시예 50B: 2-(3,4-디클로로페녹시)-N-(3-{2-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0914] 디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중의 2-(4-플루오로페닐)에탄올 (54 mg, 0.39 mmol)의 용액을 소듐 하이드라이드 (18 mg, 0.71 mmol)로 처리하고 30 분 동안 교반했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (0.250 mL) 중의 실시예 50A (22.5 mg, 0.060 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 여과하고 건조 농축시켰다. 잔류물을 1:1 디메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고 역상 HPLC (2-커플링된 C8 5 μm 100 Å 컬럼 각각 30 mm × 75 mm, 50 mL/분의 유량, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-90% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.2 $(M+H)^+$.

[0915] **실시예 51: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 150))**

[0916] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(3-플루오로페닐)에탄올 (54 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 481.2 $(M+H)^+$.

[0917] **실시예 52: 2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-**

일}아세트아미드 (화합물 151))

[0918] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄올 (60 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 497.1(M+H)$^+$.

[0919] **실시예 53: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(3-메틸페닐)에톡시]-아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 152))**

[0920] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(*m*-톨릴)에탄올 (52 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$.

[0921] **실시예 54: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-2-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 153))**

[0922] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (6-메틸피리딘-2-일)메탄올 (47 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 7H). MS (APCI+) *m/z* 464.2 (M+H)$^+$.

[0923] **실시예 55: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(4-메틸페닐)에톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 154))**

[0924] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(*p*-톨릴)에탄올 (53 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 477.3 (M+H)$^+$.

[0925] **실시예 56: 2-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 155)**

[0926] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(4-클로로페닐)에탄올 (61 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 497.1 (M+H)$^+$.

[0927] **실시예 57: 2-[(4-클로로페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 156)**

[0928] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (4-클로로페닐)메탄올 (55 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.5 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 483.2 (M+H)$^+$.

[0929] **실시예 58: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]아세트아미도}-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-**

일)아세트아미드 (화합물 157)

[0930] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (4-플루오로페닐)메탄올 (49 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 467.2 $(M+H)^+$.

[0931] 실시예 59: 2-[(3-클로로페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 158)

[0932] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 (3-클로로페닐)메탄올 (55 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 483.1 $(M+H)^+$.

[0933] 실시예 60: 2-[(4-시아노페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 159)

[0934] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 4-(하이드록시메틸)벤조니트릴 (52 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 474.2 $(M+H)^+$.

[0935] 실시예 61: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-메틸페닐)메톡시]-아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 160)

[0936] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 *p*-톨릴메탄올 (47 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$.

[0937] 실시예 62: 2-[(3-시아노페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 161)

[0938] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 3-(하이드록시메틸)벤조니트릴 (52 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 474.2 $(M+H)^+$.

[0939] 실시예 63: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸페닐)메톡시]-아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 162)

[0940] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 *m*-톨릴메탄올 (47 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 3H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 3.82 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$.

[0941] 실시예 64: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[(3-클로로페닐)메톡시]프로판아미드 (화합물 163)

[0942] *실시예 64A: 에틸 3-((3-클로로벤질)옥시)프로파노에이트*

[0943] 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 (3-클로로페닐)메탄올 (1 g, 7.01 mmol)의 용액을 빙조에서 냉각시키고 소듐 하이드라이드 (0.365 g, 9.12 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 에틸 3-브로모프로파노에이트 (1.021 mL, 9.12 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 수성 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수 (3 x 300 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔에서 헵탄 중의 0-30% 에틸 아세테이트로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

[0944] *실시예 64B: 3-((3-클로로벤질)옥시)프로판산*

[0945] 테트라하이드로퓨란 (7 mL) 중의 실시예 64A (0.51 g, 2.101 mmol)의 용액을 소듐 하이드록사이드 (10.51 mL, 10.51 mmol)로 처리하고 25 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 6 N 수성 HCl로 중화시켰다. 침전물을 물로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물 (0.408 g, 90%)을 수득했다

[0946] *실시예 64C: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[(3-클로로페닐)메톡시]프로판아미드*

[0947] 실시예 27B를 실시예 64B (0.032 g, 0.1 mmol)로 대체하여 실시예 27E에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI) m/z 482 $(M+H)^+$.

[0948] **실시예 65: (3-클로로페닐)메틸 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 164)**

[0949] 실시예 27D (0.1 g, 0.311 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (0.102 g, 0.342 mmol)의 용액에 첨가하고 15 분 동안 교반했다. 상기 용액 (1 mL)을 (3-클로로페닐)메탄올 (71.3 mg, 0.500 mmol)에 첨가했다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 72 시간 동안 교반하고, 농축시키고 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 A AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.027g, 59%)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.18 (s, 6H). MS (APCI) m/z 454 $(M+H)^+$.

[0950] **실시예 66: 2-(3-클로로페닐)에틸 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 165)**

[0951] (3-클로로페닐)메탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄-1-올 (0.078 g, 0.5 mmol) (0.029 g, 61%)로 대체하여 실시예 65에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.15 (s, 6H). MS (APCI) m/z 468 $(M+H)^+$.

[0952] **실시예 67: 3-(3-클로로페닐)프로필 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 166)**

[0953] (3-클로로페닐)메탄올을 3-(3-클로로페닐)프로파난-1-올 (0.085 g, 0.5 mmol) (0.031 g, 65%)로 대체하여 실시예 65에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0,

2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.84 (s, 2H). MS (APCI) *m/z* 482 $(M+H)^+$.

[0954] **실시예 68: 3-[(3-클로로페닐)메톡시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}프로판아미드 (화합물 167)**

[0955] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중의 실시예 64B (9 mg, 0.042 mmol)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.017 mL, 0.0.096 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (16 mg, 0.042 mmol) 및 실시예 22B (13 mg, 0.039 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 미정제 반응물을 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA ™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (14.2 mg, 74%)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 499 $(M+H)^+$.

[0956] **실시예 69: 4-(3-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}부탄아미드 (화합물 168)**

[0957] 실시예 64B를 4-(3-클로로페녹시)부탄산 (0.009 g, 0.042 mmol)으로 대체하여 실시예 68에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 수득했다 (14.3 mg, 75%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 499 $(M+H)^+$.

[0958] **실시예 70: 3-(3-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}프로판아미드 (화합물 169)**

[0959] 실시예 64B를 3-(3-클로로페녹시)프로판산 (0.008 g, 0.042 mmol)으로 대체하여 실시예 68에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 수득했다 (14.2 mg, 76%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H);). MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$.

[0960] **실시예 71: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-[3-(2-{2-[3-(디메틸아미노)페닐]에톡시}-아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 170)**

[0961] 2-(4-플루오로페닐)에탄올을 2-(3-(디메틸아미노)페닐)에탄올 (63 mg, 0.39 mmol)로 대체하여 실시예 50B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 506.3 $(M+H)^+$.

[0962] **실시예 72: 2-(3-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 171)**

[0963] *실시예 72A: 2-클로로-N-(3-(2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0964] 실시예 27D를 실시예 22B (1.118 g, 3.31 mmol)로 대체하여 실시예 28A에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 수득했다.

[0965] *실시예 72B: 2-(3-클로로페녹시)-N-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세*

트아미드

[0966] 아세토니트릴 (1 mL) 중의 실시예 72A (37.8 mg, 0.1 mmol)의 용액을 3-클로로페놀 (0.021 mL, 0.200 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (27.6 mg, 0.200 mmol)에 첨가했다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.033 g, 70%)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) m/z 471 $(M+H)^+$.

[0967] **실시예 73: (3-클로로페닐)메틸 {3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 172)**

[0968] 실시예 22B (0.1 g, 0.296 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 중의 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (0.097 g, 0.326 mmol)의 용액에 첨가하고 15 분 동안 교반했다. 이 용액 (0.25 mL)을 (3-클로로페닐)메탄올 (0.052 g, 0.368 mmol)에 첨가했다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 18 시간 동안 교반하고, 농축시키고 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-80% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.016 g, 45%)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.18 (s, 6H). MS (APCI) m/z 471 $(M+H)^+$.

[0969] **실시예 74: 2-(3-클로로페닐)에틸 {3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 173)**

[0970] (3-클로로페닐)메탄올을 2-(3-클로로페닐)에탄-1-올 (0.058 g, 0.386 mmol)로 대체하여 실시예 73에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다 (0.019 g, 53%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.13 (s, 6H). MS (APCI) m/z 485 $(M+H)^+$.

[0971] **실시예 75: 3-(3-클로로페닐)프로필 {3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 174)**

[0972] (3-클로로페닐)메탄올을 3-(3-클로로페닐)프로파난-1-올 (0.063 g, 0.386 mmol)로 대체하여 실시예 73에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다 (0.0195 g, 53%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.84 (s, 2H). MS (APCI) m/z 499 $(M+H)^+$.

[0973] **실시예 76: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 175)**

[0974] *실시예 76A: tert-부틸 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세테이트*

[0975] 4-클로로-3-메톡시페놀을 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (0.8 g, 4.91 mmol)로 대체하여 실시예 27A에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. MS (APCI) m/z 278 $(M+H)^+$.

[0976] *실시예 76B: 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산*

[0977] *tert*-부틸 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세테이트를 실시예 76A (1.32 g, 4.76 mmol)로 대체하여 실시예 27B에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다. MS (APCI) m/z 222 $(M+H)^+$.

[0978] *실시예 76C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[0979] *N,N*-디메틸포름아미드 (100 mL) 중의 실시예 76B (7.57 g, 34.2 mmol) 및 실시예 27D (8.85 g, 31.1 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (13.59 mL, 78.0 mmol) 및 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (13.02 g, 34.20 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 25 ℃에서 교반했다. 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 400 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL)에 넣고, 가온하며 환류시켜 모든 고체를 용해시키고 25 ℃에서 18 시간 동안 방치하여 고체가 형성되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 소량의 디클로로메탄으로 세척하여 표제 화합물 (9.33 g, 수율 61.4%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$.

[0980] **실시예 77: *N,N'*-(비사이클로[2.1.1]헥산-1,4-디일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 176)**

[0981] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (MacroChem, 30 mg, 0.106 mmol)를 트리플루오로아세트산 (1 mL, 12.98 mmol)에 첨가하고 80 ℃에서 90 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.1 mL), 트리에틸아민 (0.104 mL, 0.743 mmol), 4-클로로페녹시아세트산 (Aldrich, 50 mg, 0.265 mmol) 및 **1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트** (121 mg, 0.318 mmol, HATU)를 순차적으로 첨가했다. 이후 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 생성된 용액을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 20-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (33mg, 0.073 mmol, 68% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 4H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 6H). MS (APCI) *m/z* 449 $(M+H)^+$.

[0982] **실시예 78 : *N,N'*-(비사이클로[2.1.1]헥산-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 177)**

[0983] 4-클로로페녹시아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (Aldlab Chemicals로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 77에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 6H). MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$.

[0984] **실시예 79: *N,N'*-(비사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-디일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 178)**

[0985] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 벤질 (5-아미노비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (Curpys로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하여 실시예 77에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 7.00 - 6.92 (m, 4H), 4.40 (s, 4H), 2.20 - 2.12 (m, 4H), 1.78 (dd, J = 25.2, 6.9 Hz, 6H). MS (APCI) *m/z* 463 $(M+H)^+$.

[0986] **실시예 80: *N,N'*-(비사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 179)**

[0987] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 벤질 (5-아미노비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (Curpys로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하고 4-클로로페녹시아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (Aldlab Chemicals로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 77에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s,

2H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 463 $(M+H)^+$.

[0988] **실시예 81:** 벤질 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.1.1]헥산-1-일}카르바메이트 (화합물 180)

[0989] *N,N*-디메틸포름아미드 (9.9 mL), 트리에틸아민 (0.97 mL, 6.93 mmol) 및 **1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트** (0.489 g, 1.29 mmol, HATU)를 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (MacroChem, 0.28 g, 0.99 mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (Aldlab Chemicals, 0.223 g, 1.09 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 첨가했다. 이후 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 생성된 용액을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 20-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.36 g, 0.83 mmol, 84% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 6H). MS (DCI) *m/z* 450 $(M+NH_4)^+$.

[0990] **실시예 82:** 벤질 {5-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일}카르바메이트 (화합물 181)

[0991] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 벤질 (5-아미노비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (Curpys로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 6H). MS (DCI) *m/z* 464 $(M+NH_4)^+$.

[0992] **실시예 83: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 182)**

[0993] *실시예 83A :* tert-부틸 2-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일옥시)아세테이트

[0994] *N,N*-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 중의 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-올 (Ark Pharm, 0.25 g, 1.85 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (Combi-Blocks, 0.41 mL, 2.78 mmol)의 용액에 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (Aldrich, 테트라하이드로퓨란 중의 1.0 M 용액, 3.33 mL)를 첨가했다. 주위 온도에서 10 분 동안 교반한 후, 30 그램의 실리카 겔을 첨가하고, 생성된 현탁액을 감압하에 자유 유동 분말로 농축시키고, 분말을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2, 헵탄 중의 25-100% 에틸 아세테이트)를 통해 직접 정제하여 표제 화합물 (0.26 g, 1.04 mmol, 56% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 250 $(M+H)^+$.

[0995] *실시예 83B: 2-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일옥시)아세트산*

[0996] 트리플루오로아세트산 (2.0 mL)을 실시예 83A의 생성물 (0.25g, 1.0 mmol)에 첨가했다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득했다 (0.2 g, 1.0 mmol, 100% 수율). MS (ESI^+) *m/z* 194 $(M+H)^+$.

[0997] *실시예 83C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[0998] 실시예 9A의 생성물 (35 mg, 0.091 mmol)을 트리플루오로아세트산 (1.0 mL, 12.98 mmol)에 용해시키고 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 생성된 용액을 감압하에 농축시키고 잔류물에 실시예 83B의 생성물 (19.3 mg, 0.10 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 (3.0 mL), 트리에틸아민 (0.076 mL, 0.546 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (48 mg, 0.13 mmol, HATU)

를 순차적으로 첨가했다. 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 0.067 mmol, 74.1% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 460 $(M+H)^+$.

[0999] **실시예 84: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 183)**

[1000] 실시예 83B의 생성물을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (Combi-Blocks로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 455 $(M+H)^+$.

[1001] **실시예 85: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(3-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 184)**

[1002] *실시예 85A:* tert-부틸 2-((3-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)아세테이트

[1003] 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-올을 3-메틸-1*H*-인다졸-6-올 (Ark Pharm으로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하여 실시예 83A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 263 $(M+H)^+$.

[1004] *실시예 85B : 2-((3-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산, 트리플루오로아세트산*

[1005] 실시예 83A의 생성물을 실시예 85A의 생성물로 대체하여 실시예 83B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. MS (APCI) *m/z* 207 $(M+H)^+$.

[1006] *실시예 85C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(3-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1007] 표제 화합물을 실시예 9A의 생성물을 실시예 85B의 생성물로 대체하여 실시예 83C에 기재된 커플링 방법을 사용하여 제조하고, 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (사용 직전에 15 분 동안 탈이온수를 통해 이산화 탄소 가스 기포를 스파징하여 제조된 탄산 버퍼) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 473 $(M+H)^+$.

[1008] **실시예 86: *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 185)**

[1009] *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (Combi-Blocks, 20 mg, 0.085 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL)과 조합하고 주위 온도에서 교반했다. 트리플루오로아세트산 (1.0 mL, 12.98 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 20 분 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL)에 녹였다. 트리에틸아민 (0.059 mL, 0.43 mmol), 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (Combi-Blocks, 35 mg, 0.187 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (78 mg, 0.204 mmol, HATU)를 순차적으로 첨가했다. 주위 온도에서 20 분 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [커스텀 패킹된 YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 30 x 150 mm, 유량 70 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (31mg, 0.071 mmol, 83% 수율)을 수득했다. ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.37 (dt, J = 10.7, 9.3 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.8, 3.0 Hz, 2H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 439 $(M+H)^+$.

[1010] **실시예 87 *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 186)**

[1011] 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (Aldlab Chemicals로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 86에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI^-) *m/z* 468 $(M-H)^-$.

[1012] **실시예 88: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아미드 (화합물 187)**

[1013] *실시예 88A:* tert-부틸 2-((1H-인다졸-5-일)옥시)아세테이트

[1014] 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-올을 6-하이드록시-1*H*-인다졸 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하여 실시예 83A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. MS (ESI^+) *m/z* 249 $(M+H)^+$.

[1015] *실시예 88B: 2-((1H-인다졸-6-일)옥시)아세트산, 트리플루오로아세트산*

[1016] 실시예 83A의 생성물을 실시예 88A의 생성물로 대체하여 실시예 83B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. MS (ESI^+) *m/z* 193 $(M+H)^+$.

[1017] *실시예 88C: N-(4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[1018] 실시예 81의 생성물 (110 mg, 0.254 mmol)을 트리플루오로아세트산 (2.0 mL, 26.0 mmol)에 용해시키고 80 ℃에서 밀봉된 튜브에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 (3.0 mL)에 녹이고 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [커스텀 패킹된 YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 50 x 150 mm, 유량 130 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 3-60% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (95 mg, 0.230 mmol, 91% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 299 $(M+H)^+$.

[1019] *실시예 88D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-{2-[(1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아미드*

[1020] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 88C의 생성물로 대체하고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 88B의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.81 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 473 $(M+H)^+$.

[1021] **실시예 89: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아미드 (화합물 188)**

[1022] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 88C의 생성물로 대체하고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 76B의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.12 - 2.05 (m,

2H), 1.83 - 1.76 (m, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 502 $(M+H)^+$.

[1023] **실시예 90: *N*-(2-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 189)**

[1024] *실시예 90A: N-{3-[(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)아미노]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[1025] 실시예 27D의 생성물 (240 mg, 0.76 mmol) 및 K_2CO_3 (524 mg, 3.79 mmol)의 혼합물에 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (4.0 mL)에 이어서 (2-브로모에톡시)-*tert*-부틸디메틸실란 (0.488 mL, 2.28 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 47 ℃에서 16 시간 동안 교반하고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [커스텀 패킹된 YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 30 x 150 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.14 g, 0.32 mmol, 42% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 9H), 0.03 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 443 $(M+H)^+$.

[1026] *실시예 90B* N-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드

[1027] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 90A의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 629 $(M+H)^+$.

[1028] **실시예 91: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*-(2-하이드록시에틸)아세트아미드 (화합물 190)**

[1029] 실시예 90의 생성물 (40 mg, 0.064 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL)에 용해시키고 주위 온도에서 교반했다. 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드 (Aldrich, 테트라하이드로퓨란 중의 1 M 용액, 0.32 mL)를 한번에 첨가했다. 주위 온도에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (3.0 mL)에 녹이고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (사용 직전에 15 분 동안 탈이온수를 통해 이산화 탄소 가스 버블을 스파징하여 제조된 탄산 버퍼) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 0.031 mmol, 48.9% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 - 8.71 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.21 - 4.80 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.45 - 2.28 (m, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 515 $(M+H)^+$.

[1030] **실시예 92: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*-(2-하이드록시에틸)-2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미드 (화합물 191)**

[1031] *실시예 92A* =N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-N-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트아미드

[1032] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 90A의 생성물로 대체하고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 76B의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. MS (ESI^+) *m/z* 646 $(M+H)^+$.

[1033] *실시예 92B* N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-N-(2-하이드록시에

틸)-2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미드

[1034] 실시예 90의 생성물을 실시예 92A의 생성물로 대체하여 실시예 91에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 및 8.72 (둘의 s, 1H, 아미드 회전이성질체), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.20 - 4.99 (m, 3H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 2.46 - 2.24 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 515 $(M+H)^+$.

[1035] **실시예 93: 벤질 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 192)**

[1036] 벤질 클로로포르메이트 (Aldrich, 톨루엔 중의 50% 용액, 40 mg, 0.12 mmol)를 디클로로메탄 (3.0 mL) 중의 실시예 27D의 생성물 (30mg, 0.11 mmol) 및 휘니히 염기 (0.055 mL, 0.32 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 (3 mL)에 녹이고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (27 mg, 0.064 mmol, 61% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.18 (br s, 6H). MS (ESI$^-$) *m/z* 417 $(M-H)^-$.

[1037] **실시예 94: 벤질 {4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.1.1]헥산-1-일}카르바메이트 (화합물 193)**

[1038] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 6H). MS (ESI$^-$) *m/z* 447 $(M-^-$.

[1039] **실시예 95: 벤질 {5-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일}카르바메이트 (화합물 194)**

[1040] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 벤질 (5-아미노비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (Curpys로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H). MS (ESI$^-$) *m/z* 461 $(M-H)^-$.

[1041] **실시예 96 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(4-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아미드 (화합물 195)**

[1042] *실시예 96A: N-(4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드*

[1043] 표제 화합물을 실시예 81의 생성물을 실시예 94의 생성물로 대체하여 실시예 88C에 기재된 바와 같이 제조하고, 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 315 $(M+H)^+$.

[1044] *실시예 96B : 2-(3,4-디클로로페녹시)-N-(4-{2-[(4-플루오로-1H-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아미드*

[1045] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 12B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 96A의 생성물로 대체하고 트리에틸아민을 휴니히 염기로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.08 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 507 (M+H)$^+$.

[1046] **실시예 97: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-[4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아미드 (화합물 196)**

[1047] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 96A의 생성물로 대체하고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 76B의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 518 (M+H)$^+$.

[1048] **실시예 98: *N*-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-메틸아세트아미드 (화합물 197)**

[1049] *실시예 98A*

[1050] *N*,*N*-디메틸아세트아미드 (3.5 mL) 중의 실시예 22A의 생성물 (220 mg, 0.55 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (광물유 중의 60% 분산액, 26 mg, 0.66 mmol)를 한번에 첨가했다. 이후 테트라하이드로퓨란 (2.0 mL)을 첨가했다. 주위 온도에서 5 분 동안 교반한 후, 메틸 아이오다이드 (0.051 mL, 0.82 mmol)를 한번에 첨가했다. 추가 10 분 동안 교반한 후, 메탄올 (2.0 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 감압하에 약 3 mL까지 농축시키고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 35-75% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.08 g, 0.19 mmol, 35% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.39 (d, J = 0.6 Hz, 9H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415 (M+H)$^+$.

[1051] *실시예 98B: N-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(3,4-디클로로페녹시)-N-메틸아세트아미드*

[1052] 실시예 9A의 생성물을 실시예 98A의 생성물로 대체하고 실시예 83B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (Aldlab Chemicals로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 501/503 (M+H)$^+$.

[1053] **실시예 99: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*-메틸아세트아미드 (화합물 198)**

[1054] 실시예 9A의 생성물을 실시예 98A의 생성물로 대체하고 실시예 83B의 생성물을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 519/517 (M+H)$^+$.

[1055] **실시예 100: *N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-메틸아세트아미드 (화합물 199)**

[1056] 실시예 9A의 생성물을 실시예 98A의 생성물로 대체하고 실시예 83B의 생성물을 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 483/485 (M+H)$^+$.

[1057] **실시예 101: *N*^{2}-(4-클로로페닐)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*^{2}-메틸글리신아미드 (화합물 200)**

[1058] 실시예 9A의 생성물을 실시예 22A의 생성물로 대체하고 실시예 83B의 생성물을 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)아세트산 하이드로클로라이드 (Enamine으로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 482/484 (M+H)$^+$.

[1059] **실시예 102: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*^{2}-(4-클로로페닐)-*N*^{2}-메틸글리신아미드 (화합물 201)**

[1060] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)아세트산 하이드로클로라이드 (Enamine으로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 9B의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 494 (M+H)$^+$.

[1061] **실시예 103: *N*^{2}-(4-클로로페닐)-*N*-{4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[2.1.1]헥산-1-일}-*N*^{2}-메틸글리신아미드 (화합물 202)**

[1062] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)아세트산 하이드로클로라이드 (Enamine으로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 96A의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 496/498 (M+H)$^+$.

[1063] **실시예 104: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-*N*^{2}-(4-클로로페닐)글리신아미드 (화합물 203)**

[1064] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 9B의 생성물로 대체하고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-((4-클로로페닐)아미노)아세트산 (Enamine으로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 2H), 5.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.54 (d, J = 5.9 Hz,

2H), 2.19 (br s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 452 $(M+H)^+$.

[1065] **실시예 105: 4-클로로-*N*-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-*N*-메틸벤즈아미드 (화합물 204)**

[1066] *실시예 105A:* 메틸 2-(4-클로로-N-메틸벤즈아미도)아세테이트

[1067] 4-클로로벤조산 (0.617 g, 3.94 mmol), 사르코신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (Ark Pharm, 0.55 g, 3.94 mmol) 및 트리에틸아민 (1.65 mL, 11.8 mmol)을 *N*,*N*-디메틸아세트아미드 (8 mL)와 조합하고, 혼합물을 주위 온도에서 교반했다. 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (1.798 g, 4.73 mmol, HATU)를 한번에 첨가했다. 1 시간 동안 교반한 후, 디메틸 설폭사이드 (2 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-45% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.30 g, 1.24 mmol, 32% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 242 $(M+H)^+$.

[1068] *실시예 105B: 2-(4-클로로-N-메틸벤즈아미도)아세트산*

[1069] 실시예 105A의 생성물 (0.46 g, 1.738 mmol)을 에탄올 (30 mL)에 용해시키고, 수성 소듐 하이드록사이드 (2.5 M, 10 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 20 분 동안 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 100 mL)과 수성 시트르산 (10 중량 %, 100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI^-) *m/z* 226 $(M-H)^-$.

[1070] *실시예 105C: 4-클로로-N-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-N-메틸벤즈아미드*

[1071] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 9B의 생성물로 대체하고 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 105B의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (br s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

[1072] **실시예 106: N^2-아세틸-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}-N^2-(4-클로로페닐)글리신아미드 (화합물 205)**

[1073] 아세틸 클로라이드 (7.9 μL, 0.11 mmol)를 피리딘 (1.0 mL) 중의 실시예 104 (25mg, 0.055 mmol)의 생성물의 용액에 첨가했다. 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2 mL)에 녹이고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 50 x 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (24 mg, 0.049 mmol, 88% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃) δ ppm 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 7.00 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.25 (br s, 6H), 1.86 (s, 3H). MS (ESI^+) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

[1074] **실시예 107: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 206)**

[1075] *실시예 107A: 2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산, 2.5 소듐 하이드록사이드*

[1076] 에틸 2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세테이트 (Aldrich-CPR, 1.0 g, 5.12 mmol)를 에탄올 (15 mL)에 용해시키고 수성 소듐 하이드록사이드 (2.5 M, 5.12 mL)를 한번에 첨가했다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 20 분 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 2.5 당량 소듐 하이드록사이드 부형제를 포함하는 소듐 염 (1.4 g, 5.12 mmol, 정량적)으로 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 168 $(M+H)^+$.

[1077] *실시예 107B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1078] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.0 mL), 피리딘 (1.0 mL, 12.4 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (100 mg, 0.26 mmol, HATU)를 실시예 107A의 생성물 (73 mg, 0.241 mmol) 및 실시예 9B의 생성물 (84 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 순차적으로 첨가했다. 이후 반응물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 0.08 mmol, 38% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 2H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$.

[1079] **실시예 108: 2-(벤질옥시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 207)**

[1080] 실시예 107A의 생성물을 벤질옥시아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 107B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.30 (ddd, J = 7.7, 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.24 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$.

[1081] **실시예 109: 2-(벤질옥시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 208)**

[1082] *실시예 109A:* tert-부틸 (3-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트

[1083] 테트라하이드로퓨란 (40 mL) 중의 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (PharmaBlock,1.1 g, 5.55 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (2.32 mL, 16.64 mmol)에 이어서 4-클로로페녹시아세틸 클로라이드 (Aldrich, 0.866 mL, 5.55 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 다음, 생성된 고체를 여과를 통해 단리하여 표제 화합물 (2.0 g, 5.45 mmol, 98% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 384 $(M+NH_4)^+$.

[1084] *실시예 109B: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세테이트*

[1085] 디클로로메탄 (25 mL) 중의 실시예 109A의 생성물 (2.0 g, 5.45 mmol)의 용액에 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (8.40 mL, 109 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안교반하고 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에테르/헵탄으로 처리하여 표제 화합물을 고체 (1.5 g, 3.94 mmol, 72% 수율)로 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 302 $(M+NH_4)^+$.

[1086] *실시예 109C: 2-(벤질옥시)-N-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1087] 실시예 107A의 생성물을 벤질옥시아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하고 실시예 9B의 생성물을 실시예 109B의 생성물로 대체하여 실시예 107B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 7H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.24 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415 $(M+H)^+$.

[1088] **실시예 110: *N,N'*-(비사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-디일)비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 (화합물 209)**

[1089] *실시예 110A:* 벤질 (5-(2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도)비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트

[1090] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가

능)으로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 벤질 (5-아미노비사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (Curpys로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 480 $(M+NH_4)^+$.

[1091] *실시예 110B: N,N'-(비사이클로[3.1.1]헵탄-1,5-디일)비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드*

[1092] 실시예 110A의 생성물 (25 mg, 0.054 mmol)을 트리플루오로아세트산 (0.5 mL, 6.49 mmol)에서 75 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL), 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능, 17.9 mg, 0.081 mmol), 트리에틸아민 (38 μL, 0.27 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (30.8 mg, 0.081 mmol, HATU)를 순차적으로 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 생성된 용액을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 0.03 mmol, 56% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 415 $(M+H)^+$.

[1093] **실시예 111: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(6-메틸피리딘-3-일)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 210)**

[1094] 실시예 107A의 생성물을 2-(6-메틸피리딘-3-일)아세트산 (Enamine으로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하여 실시예 107B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (br s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 418 $(M+H)^+$.

[1095] **실시예 112: 4-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산 (화합물 211)**

[1096] *실시예 112A: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드*

[1097] 디옥산 (10 mL) 중의 실시예 9A (1.20 g, 3.12 mmol) 및 4 N HCl (디옥산 중, 4.68 mL, 18.71 mmol)의 혼합물을 밤새 교반했다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (0.985 g, 98%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 284.9 $(M+H)^+$.

[1098] *실시예 112B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-하이드록시아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1099] 테트라하이드로퓨란 (8 mL) 중의 실시예 112A (0.475 g, 1.479 mmol), 물 중의 2-하이드록시아세트산 (0.193 g, 1.775 mmol) 70%, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 0.675 g, 1.775 mmol), 및 트리에틸아민 (0.618 mL, 4.44 mmol)의 혼합물을 밤새 교반했다. 이후 반응 혼합물을 물 및 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (2x). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (1:9)로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 40 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.323 g, 64%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 342.9 $(M+H)^+$.

[1100] *실시예 112C: 메틸*

4-((2-((3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)-2-옥소에톡시)메틸)벤조에이트

[1101] 테트라하이드로퓨란 (3.5 mL) 중의 광물유 (12.84 mg, 0.321 mmol) 중의 60% 소듐 하이드라이드 및 실시예 112B (100.0 mg, 0.292 mmol)의 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트 (73.5 mg, 0.321 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (2x). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (4:6 내지 1:9)로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (55.1 mg, 39%)을 수득했다. MS ($APCI^+$) *m/z* 491.1 $(M+H)^+$.

[1102] *실시예 112D: 4-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산*

[1103] 테트라하이드로퓨란 (1.2 mL) 및 메탄올 (0.8 mL) 중의 실시예 112C (53.0 mg, 0.108 mmol)의 용액을 물 (0.6 mL) 중의 LiOH (7.76 mg, 0.324 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 6 시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 10% 내지 95% 아세토니트릴: 0.1% 수성 트리플루오로아세트산의 구배를 사용하여 Zorbax Rx-C18 컬럼 (250 x 21.2 mm, 7 μm 입자 크기)에서 수행되는 역상 HPLC에 의해 30 분에 걸쳐 18 mL/분의 유량에서 정제하여 표제 화합물 (22.7 mg, 44%)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 476.9 $(M+H)^+$.

[1104] **실시예 113: 3-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산 (화합물 212)**

[1105] *실시예 113A: 메틸 3-((2-((3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)-2-옥소에톡시)메틸)벤조에이트*

[1106] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 광물유 (12.84 mg, 0.321 mmol) 중의 60% 소듐 하이드라이드 및 실시예 112B (100.0 mg, 0.292 mmol)의 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 메틸 3-(브로모메틸)벤조에이트 (73.5 mg, 0.321 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (4:6 내지 1:9)로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (46.1 mg, 32%)을 수득했다. MS ($APCI^+$) *m/z* 491.1 $(M+H)^+$.

[1107] *실시예 113B: 3-{[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]메틸}벤조산*

[1108] 테트라하이드로퓨란 (1.2 mL) 및 메탄올 (0.8 mL) 중의 실시예 113A (45.0 mg, 0.092 mmol)의 용액을 물 (0.6 mL) 중의 LiOH (6.59 mg, 0.275 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 6 시간 동안 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.8 mg, 27%)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 476.9 $(M+H)^+$.

[1109] **실시예 114: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 213)**

[1110] 디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 112B (50 mg, 0.146 mmol), 및 5-클로로-2-플루오로피리딘 (0.018 mL, 0.175 mmol)의 혼합물에 광물유 중의 60% NaH (7.58 mg, 0.190 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 물 및 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로

아세트산 염 (23.9 mg, 28.8%)으로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 454.0 (M+H)$^+$.

[1111] **실시예 115: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 214)**

[1112] 디메틸포름아미드 (2 mL) 중의, 실시예 112B (65 mg, 0.190 mmol), 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (0.027 mL, 0.228 mmol), 및 광물유 중의 60% NaH (25.03 mg, 0.626 mmol)의 혼합물을 2.5 시간 동안 교반했다. 반응물을 물 및 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염 (10.3 mg, 9%)으로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 2H), (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI$^+$) *m/z* 487.8 (M+H)$^+$.

[1113] **실시예 116: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-시아노피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 215)**

[1114] 디메틸포름아미드 (4 mL) 중의 실시예 112B (80.2 mg, 0.234 mmol), 6-플루오로니코티노니트릴 (51.4 mg, 0.421 mmol), 및 세슘 카르보네이트 (152 mg, 0.468 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 교반했다. 반응물을 물 및 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염 (68.7 mg, 53%)으로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 - 8.55 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.7, 6.6, 1.8 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.20 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 444.9 (M+H)$^+$.

[1115] **실시예 117: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-클로로-4-메틸피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 216)**

[1116] 디메틸포름아미드 (2 mL) 중의, 실시예 112B (65 mg, 0.190 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-메틸피리딘 (0.026 mL, 0.228 mmol), 및 광물유 중의 60% NaH (25.03 mg, 0.626 mmol)의 혼합물을 1.5 시간 동안 교반했다. 반응물을 물 및 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염 (7.0 mg, 6.3%)으로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (APCI$^+$) *m/z* 468.1 (M+H)$^+$.

[1117] **실시예 118: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 217)**

[1118] *실시예 118A:* 메틸 [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]아세테이트

[1119] 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 실시예 112B (600.0 mg, 1.751 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (0.282 mL, 2.98 mmol)의 혼합물에 세슘 카르보네이트 (1711 mg, 5.25 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (5:95)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 40 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.310 g. 43%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4,

2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 415.0 $(M+H)^+$.

[1120] *실시예 118B:* [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]아세트산

[1121] 테트라하이드로퓨란 (4.5 mL) 및 메탄올 (3 mL) 중의 실시예 118A (0.345 g, 0.832 mmol)의 용액을 물 (2 mL) 중의 LiOH (0.060 g, 2.495 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 6 시간 동안 교반하고 대부분의 용매가 증발할 때까지 농축시켰다. 나머지의 가벼운 현탁액을 pH=3까지 5% 시트르산으로 처리했다. 생성된 현탁액을 여과했다. 수집된 고체를 물로 세척하고 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물을 수득했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 401.0 $(M+H)^+$.

[1122] *실시예 118C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1123] 아세토니트릴 (6 mL) 중의 실시예 118B (71.5 mg, 0.178 mmol), *N*-하이드록시아세트이미드아미드 (15.86 mg, 0.214 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 81 mg, 0.214 mmol), 및 트리에틸아민 (0.037 mL, 0.268 mmol)의 혼합물을 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 10 mg의 4Å 분자체를 첨가하고, 반응물을 81 ℃까지 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 농축물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (두 번). 조합된 유기층을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (42.5 mg, 54%)을 수득했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 439.0 $(M+H)^+$.

[1124] **실시예 119: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 218)**

[1125] *실시예 119A: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(2-하이드라지닐-2-옥소에톡시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1126] 에탄올 중의 실시예 118A (0.245 g, 0.591 mmol) 및 하이드라진 일수화물 (0.046 mL, 1.477 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 농축물을 메탄올/에틸 아세테이트 (1:9)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 415.0 $(M+H)^+$.

[1127] *실시예 119B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1128] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중의 실시예 119A (50.0 mg, 0.121 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (23.45 mg, 0.145 mmol)의 혼합물을 환류시키며 45 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (34.2 mg, 64%)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI^+) *m/z* 440.9 $(M+H)^+$.

[1129] **실시예 120: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페녹시]아세트아미도}비사이**

클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 219)

[1130] 아세톤 (2 mL) 중의 실시예 28A (60.0 mg, 0.166 mmol), 4-(펜타플루오로티오)페놀 (54.9 mg, 0.249 mmol), 및 포타슘 카르보네이트 (45.9 mg, 0.332 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 20 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (54.1 mg, 60%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 544.8 $(M+H)^+$.

[1131] **실시예 121: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,6-디메틸피리딘-4-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 220)**

[1132] 아세톤 (2.5 mL) 중의 실시예 28A (65.0 mg, 0.180 mmol), 2,6-디메틸피리딘-4-올 (33.2 mg, 0.270 mmol), 포타슘 카르보네이트 (49.7 mg, 0.360 mmol), 및 포타슘 아이오다이드 (2.091 mg, 0.013 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 40 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염 (53.2 mg, 53%)으로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 448.1 $(M+H)^+$.

[1133] **실시예 122: 2-[(6-*tert*-부틸피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 221)**

[1134] 아세톤 (2 mL) 중의 실시예 28A (65.0 mg, 0.180 mmol), 6-(*tert*-부틸)피리딘-3-올 (40.8 mg, 0.270 mmol), 및 포타슘 카르보네이트 (49.7 mg, 0.360 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 30 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염 (49.8 mg, 47%)으로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 8.26 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI$^+$) *m/z* 476.2 $(M+H)^+$.

[1135] **실시예 123: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 222)**

[1136] 아세톤 (2.5 mL) 중의 실시예 28A (70.0 mg, 0.194 mmol), 5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (57.4 mg, 0.291 mmol), 및 포타슘 카르보네이트 (53.6 mg, 0.388 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 20 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (32.9 mg, 47%)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI$^+$) *m/z* 522.0 $(M+H)^+$.

[1137] **실시예 124: 메틸 2-클로로-5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]벤조에이트 (화합물 223)**

[1138] *실시예 124A: 2-(4-클로로-3-(메톡시카르보닐)페녹시)아세트산*

[1139] 6-하이드록시-1H-인다졸을 메틸 2-클로로-5-하이드록시벤조에이트로 대체하는 것을 제외하고 실시예 9C 및 실시

예 9D에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[1140] *실시예 124B: 메틸 2-클로로-5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]벤조에이트*

[1141] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 중의 실시예 9B (0.16 g, 0.401 mmol), 실시예 124A (0.123 g, 0.502 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.350 mL, 2.006 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.229 g, 0.602 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 고진공하에 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® C18 5 μm 컬럼에서 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 171 mg의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.52 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 510.9 $(M+H)^+$.

[1142] **실시예 125: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-클로로-3-(하이드록시메틸)페녹시]-아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 224)**

[1143] 테트라하이드로퓨란 (5.0 mL) 중의 실시예 124 (0.13 g, 0.254 mmol) 및 리튬 테트라하이드로보레이트 (0.055 g, 2.54 mmol)의 혼합물을 40 ℃에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 고진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® C18 5 μm 컬럼에서 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 66 mg의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 5.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 482.9 $(M+H)^+$.

[1144] **실시예 126: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 225)**

[1145] 2-(4-클로로-3-(메톡시카르보닐)페녹시)아세트산을 2-((6-클로로프리딘-3-일)옥시)아세트산으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 124에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 454.0 $(M+H)^+$.

[1146] **실시예 127: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 226)**

[1147] 아세톤 (2.0 mL) 중의 실시예 28A (0.06 g, 0.166 mmol), 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올 (0.048 g, 0.332 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.046 g, 0.332 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.930 mg, 0.012 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기 (0-450 W)에서 45 분 동안 교반했다. 현탁액을 여과하고, 필터를 메탄올로 세척했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® C18 5 μm 컬럼에서 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 59 mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50 7.41 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI-) m/z 466.0 $(M-H)^-$.

[1148] **실시예 128: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 227)**

[1149] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 6-클로로-5-플루오로프리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된

바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI-) m/z 470.0 $(M-H)^-$..

[1150] **실시예 129: 2-(3-아미노-4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 228)**

[1151] *실시예 129A: 2-(4-클로로-3-니트로페녹시)아세트산*

[1152] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (25.0 mL) 중의 4-클로로-3-니트로페놀 (2.2 g, 12.68 mmol)의 용액에 주위 온도에서 포타슘 카르보네이트 (3.50 g, 25.4 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (2.138 mL, 14.58 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 65 ℃까지 가온하고 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 에틸 아세테이트 (50 mL)와 H_2O (50 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 0~10% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해 정제하여 3.8 g의 *tert*-부틸 2-(4-클로로-3-니트로페녹시)아세테이트를 수득했다. 메탄올 (30 mL) 및 물 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(4-클로로-3-니트로페녹시)아세테이트 (3.65 g, 12.68 mmol)의 혼합물에 NaOH (12.68 mL, 63.4 mmol) (물 중의 5 M 용액)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켜 백색 고체를 수득했고 이를 물에 용해시켰다. pH를 1 N HCl로 ~1까지 조정하고, 생성된 백색 고체를 여과를 통해 단리하여 표제 화합물 (2.0 g, 8.64 mmol, 68.1% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 7.56 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H).

[1153] *실시예 129B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(4-클로로-3-니트로페녹시)-아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1154] 2-(4-클로로-3-(메톡시카르보닐)페녹시)아세트산을 실시예 129A로 대체하는 것을 제외하고 실시예 124B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H).

[1155] *실시예 129C: 2-(3-아미노-4-클로로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1156] 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 실시예 129B (0.19 g, 0.381 mmol)의 혼합물에 50 mL 압력 바틀에서 Ra-Ni 2800, 물 슬러리 (0.4 g, 3.41 mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 수소 (50 psi)하에 주위 온도에서 5 시간 동안 진탕시켰다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex® C18 5 μm 컬럼에서 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 72 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 467.9 $(M+H)^+$.

[1157] **실시예 130: 2-[(2-아미노-6-메틸피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 229)**

[1158] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 2-아미노-6-메틸프리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 449.1 $(M+H)^+$.

[1159] **실시예 131: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비**

사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 230)

[1160] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 15.7, 2.2 Hz, 4H), 7.73 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 488.0 $(M+H)^+$.

[1161] **실시예 132: 2-클로로-5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]피리딘-3-카르복실산 (화합물 231)**

[1162] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 2-클로로-5-하이드록시니코틴산으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.66 (s, 1H), 8.71 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 497.9 $(M+H)^+$.

[1163] **실시예 133: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,6-디메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 232)**

[1164] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 2,6-디메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 448.1 $(M+H)^+$.

[1165] **실시예 134: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 233)**

[1166] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 488.1 $(M+H)^+$.

[1167] **실시예 135: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5,6-디메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 234)**

[1168] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 5,6-디메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 448.1 $(M+H)^+$.

[1169] **실시예 136: 2-[(6-아세틸피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]0-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 235)**

[1170] 2.5 mL 마이크로파 바이알을 실시예 28A (35 mg, 1 당량, 0.096 mmol), K_2CO_3 (27mg, 0.19 mmol), 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 (27 mg, 0.19 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1,2 mg, 0.07 당량, 0.05 mmol)로 채웠다. 이 혼합물에 아세톤 (1.5 mL)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 Biotage® Initiator 마이크로파에서 45 분 동안 140 °C (0-450 W)에서 가열했다. 완료되면, 이후 혼합물을 여과하고, 여과액을 건조 농축시켰다. 잔류물을 1:1 디메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고 Phenomenex®Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (30 mm × 150mm)에서 분취용 역상 HPLC에 의해 정제했다. 아세토니트릴의 구배 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트

산 (B)을 50 mL/분의 유량으로 사용하여 (0-0.5 분 5% A, 0.5-8.5 분 선형 구배 5-100% A, 8.7-10.7 분 100% A, 10.7 -11.0 분 선형 구배 100-5% A) 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). MS (APCI) m/z 462.3 $(M+H)^+$.

[1171] **실시예 137: 2-[(2-아미노-6-클로로피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 236)**

[1172] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 2-아미노-6-클로로피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H). MS (APCI) m/z 469.2 $(M+H)^+$.

[1173] **실시예 138: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 237)**

[1174] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 2-클로로-6-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H). MS (APCI) m/z 469.2 $(M+H)^+$.

[1175] **실시예 139: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-시아노피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 238)**

[1176] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 5-하이드록시피콜리노니트릴로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) m/z 445.2 $(M+H)^+$.

[1177] **실시예 140: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-에틸-6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 239)**

[1178] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 2-에틸-6-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.96 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (APCI) m/z 462.3 $(M+H)^+$.

[1179] **실시예 141: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(5-클로로-6-플루오로피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 240)**

[1180] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 5-클로로-6-플루오로피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) m/z 472.2 $(M+H)^+$.

[1181] **실시예 142 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 241)**

[1182] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-메톡시피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바

와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) m/z 450.2 $(M+H)^+$.

[1183] **실시예 143: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-시아노-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 242)**

[1184] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 5-하이드록시-3-메틸피콜리노니트릴로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) m/z 459.1 $(M+H)^+$.

[1185] **실시예 144: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-클로로-4-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 243)**

[1186] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-클로로-4-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.23 (d, J = 0.8 Hz, 3H). MS (APCI) m/z 468.2 $(M+H)^+$.

[1187] **실시예 145: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 244)**

[1188] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-플루오로-5-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.21 (dt, J = 1.4, 0.7 Hz, 3H). MS (APCI) m/z 452.2 $(M+H)^+$.

[1189] **실시예 146: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 245)**

[1190] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 2-플루오로-6-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI) m/z 452.2 $(M+H)^+$.

[1191] **실시예 147: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 246)**

[1192] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-플루오로-5-메톡시피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). MS (APCI) m/z 468.2 $(M+H)^+$.

[1193] **실시예 148: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-4-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 247)**

[1194] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-플루오로-4-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48

(t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.90 - 6.82(m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 9H). MS (APCI) m/z 452.2 $(M+H)^+$.

[1195] **실시예 149: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 248)**

[1196] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-이소프로필피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6H). MS (APCI) m/z 462.3 $(M+H)^+$.

[1197] **실시예 150: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 249)**

[1198] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-플루오로-2-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) m/z 452.2 $(M+H)^+$.

[1199] **실시예 151: 2-[(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)옥시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 250)**

[1200] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-아미노-5-클로로피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) m/z 469.2 $(M+H)^+$.

[1201] **실시예 152: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-사이클로프로필피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 251)**

[1202] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-사이클로프로필피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H). MS (APCI) m/z 460.3 $(M+H)^+$.

[1203] **실시예 153: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 252)**

[1204] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-메톡시-2-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s,3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (APCI) m/z 464.2 $(M+H)^+$.

[1205] **실시예 154: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 253)**

[1206] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 6-메톡시-5-메틸피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (dd, J = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd,

J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.11 (t, *J* = 0.8 Hz, 3H). MS (APCI) *m/z* 464.2 $(M+H)^+$.

[1207] **실시예 155: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드(화합물 254)**

[1208] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 6H). MS (APCI) *m/z* 459.2 $(M+H)^+$.

[1209] **실시예 156: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(푸로[3,2-*b*]피리딘-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 255)**

[1210] 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온을 푸로[3,2-*b*]피리딘-6-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 136에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 460.2 $(M+H)^+$.

[1211] **실시예 157: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 201)**

[1212] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 112B (0.06 g, 0.175 mmol) 및 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진 (0.038 g, 0.210 mmol)의 혼합물에 소듐 하이드라이드 (8.75 mg, 0.219 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 고진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 26.5 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 488.9 $(M+H)^+$.

[1213] **실시예 158: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(메탄설포닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 257)**

[1214] *N*-메틸-2-피롤리돈 (0.5 mL) 중의 실시예 112B (0.06 g, 0.175 mmol), 5-클로로-2-(메틸설포닐)피리딘 (0.034 g, 0.175 mmol), 및 세슘 카르보네이트 (0.057 g, 0.175 mmol)의 혼합물을 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 120 ℃(0-450 W)에서 0.5 시간 동안 조사했다. 반응 혼합물을 고진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 28 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 6.99 (m, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 431.0 $(M+H)^+$.

[1215] **실시예 159: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 258)**

[1216] *실시예 159A 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-올*

[1217] 테트라하이드로퓨란 (80 mL) 중의 5-브로모-2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔 (5.75 mL, 42.2 mmol)의 차가운 용액에 테트라하이드로퓨란 (28.1 mL, 56.1 mmol) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드의 2.0 M 용액을 5-10 분 이내에 온도를 10-20 ℃의 범위로 유지하면서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 추가 15 분 동안 교반한 다음 계속 밤새 교반하면서 실온에 도달시켰다. 반응 혼합물을 빙조로 냉각시키고, 트리이소프로필 보레이트 (12.74 mL, 54.9 mmol)를 2 분에 걸쳐 적첨하고, 교반을 실온에서 30 분 동안 계속했다. 반응 혼합물을 10 ℃까

지 냉각시키고 10% H_2SO_4 용액 (50 mL)을 천천히 첨가했고 이는 20 ℃까지 약간의 발열을 야기했다. 15 분 동안 교반한 후, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 조합된 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척했다. 유기층을 분리하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 100 mL의 *tert*-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 0 ℃까지 냉각시켰다. 물 중의 30% 과산화수소 용액 (5.39 mL, 52.7 mmol)을 천천히 첨가하고, 이어서 물 (60 mL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 주위 온도까지 가온하면서 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 소듐 티오설페이트 용액 및 염수로 두 번 세척했다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0~50% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 6.43 g의 표제 화합물을 호박색 오일로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H). MS (ESI-) *m/z* 173.1 $(M-H)^-$.

[1218] *실시예 159B 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1219] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-올 (실시예 159A)로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 498.9 $(M+H)^+$.

[1220] **실시예 160: 2-{[6-(아미노메틸)피리딘-3-일]옥시}-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 259)**

[1221] 아세톤 (1.5 mL) 중의 실시예 28A (0.038 g, 0.089 mmol), *tert*-부틸 ((5-하이드록시피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (0.04 g, 0.178 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.025 g, 0.178 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.036 mg, 6.24 μmol)의 혼합물을 140 ℃(0-450 W)에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 45 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물, 디옥산 중의 4 N HCl (1.1 mL), 및 디클로로메탄 (5 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 농축 후, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 48 mg의 표제 화합물을 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.16 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$.

[1222] **실시예 161: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-아이오도페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 260)**

[1223] *실시예 161A: 2-(4-클로로-3-아이오도페녹시)아세트산*

[1224] 4-클로로-3-니트로페놀을 메틸 4-클로로-3-아이오도페놀로 대체하는 것을 제외하고 실시예 129A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.97 (s, 1H), 7.46 7.38 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H).

[1225] *실시예 161B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-아이오도페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1226] 2-(4-클로로-3-(메톡시카르보닐)페녹시)아세트산을 실시예 161A로 대체하는 것을 제외하고 실시예 124B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.56 7.46 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.4 Hz, 4H), 2.28 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 578.8 $(M+H)^+$.

[1227] **실시예 162: 2-[4-클로로-3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)페녹시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 261)**

[1228] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 161B (0.1 g, 0.173 mmol), (3,5-디메틸이속사졸-4-일)보론산 (0.036 g, 0.259 mmol), 및 소듐 카르보네이트 (0.173 mL, 0.345 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 아르곤으로 퍼징했다. 이후 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.012 g, 0.017 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 5 분 동안 스파징했다. 용기를 밀봉한 다음 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 145 ℃에서 (0-450 W) 60 분 동안 가열했다. 현탁액을 냉각시키고 여과하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Lua® C18 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 15~95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 62 mg의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.10 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 548.0 $(M+H)^+$.

[1229] **실시예 163: 2-[4-클로로-3-(시아노메틸)페녹시]-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 262)**

[1230] 표제 화합물을 실시예 162에 기재된 절차에서 부산물로서 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 4.03 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 492.0 $(M+H)^+$.

[1231] **실시예 164: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 263)**

[1232] 아세톤 (2.0 mL) 중의 실시예 28A (0.1 g, 0.235 mmol), 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)에탄온 (0.065 g, 0.471 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.065 g, 0.471 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (2.73 mg, 0.016 mmol)의 혼합물을 140 ℃(0-450 W)에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 45 분 동안 교반했다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 메탄올 중의 이 잔류물 및 $NaBH_4$ (0.089 g, 2.35 mmol)를 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 59 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, J = 26.6 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 464.0 $(M+H)^+$

[1233] **실시예 165: 메틸 5-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로-[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]피리딘-2-카르복실레이트 (화합물 264)**

[1234] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 메틸 5-하이드록시피콜리네이트로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 431.0 $(M+H)^+$.

[1235] **실시예 166: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 265)**

[1236] *실시예 166A: 2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산*

[1237] 4-클로로-3-니트로페놀을 실시예 159A로 대체하는 것을 제외하고 실시예 129A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.10 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6

Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H).

[1238] *실시예 166B: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트아미드 하이드로클로라이드*

[1239] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산 (실시예 166A)으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 9A 및 실시예 9B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 3H), 8.88 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.21 (s, 6H).

[1240] *실시예 166C: 2-클로로-N-(3-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1241] 실시예 27D를 실시예 166B로 대체하는 것을 제외하고 실시예 28A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 388.9 $(M+H)^+$.

[1242] *실시예 166D: 2-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-N-[3-(2-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[1243] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 516.0 $(M+H)^+$.

[1244] **실시예 167: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[6-(트리플루오로메틸)-피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 266)**

[1245] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* .516.0 $(M+H)^+$.

[1246] **실시예 168: 2-[(6-시아노피리딘-3-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 267)**

[1247] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 5-하이드록시피콜리노니트릴로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI-) *m/z* 470.9 $(M-H)^-$.

[1248] **실시예 169: 2-[(6-사이클로프로필피리딘-3-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 268)**

[1249] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 6-사이클로프로필피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.40 (s,

2H), 2.23 (s, 6H), 2.10 (tt, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 1.04 0.92 (m, 2H), 0.88 (dt, *J* = 4.8, 3.1 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 488.1 $(M+H)^+$.

[1250] **실시예 170: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 269)**

[1251] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 15.2, 2.2 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 516.0 $(M+H)^+$.

[1252] **실시예 171: 2-[(2-시아노피리딘-4-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 270)**

[1253] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 4-하이드록시피콜리노니트릴로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.33 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 473.0 $(M+H)^+$.

[1254] **실시예 172: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-(3-{2-[(6-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 271)**

[1255] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 6-메톡시피리딘-3-올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.78 6.69 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 478.1 $(M+H)^+$.

[1256] **실시예 173: *N,N'*-(2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 272)**

[1257] *실시예 173A: 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트*

[1258] 톨루엔 (200) 중의 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (11.70 mL, 73.4 mmol), 에탄-1,2-디올 (12.29 mL, 220 mmol), 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (1.397 g, 7.34 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 딘-스타크 트랩 장치로 180 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민으로 중화시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0~30% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 12.77 g의 표제 화합물을 투명한 오일로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 1.71 (m, 2H), 1.66 1.57 (m, 1H), 1.62 1.38 (m, 5H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1259] *실시예 173B: 에틸 8-아세틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트*

[1260] 0 ℃에서 25 mL의 테트라하이드로퓨란 중의 디이소프로필아민 (5.19 mL, 36.4 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬 (14.56 mL, 헥산 중의 2.5 M)을 5 ℃미만에서 천천히 첨가했다. 30 분 동안 교반한 후, 용액을 -78 ℃까지 질소 하에 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (6.0 g, 28.0 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 동일한 온도에서 교반했다. 이후 아세틸 클로라이드 (2.59 mL, 36.4 mmol)를 천천히 첨가하여 온도를 -60 ℃미만으로 유지하고, 혼합물을 -70 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0~70% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 6.78 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 4.19 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, J = 13.9, 9.6, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (th, J = 13.6, 4.7 Hz, 4H), 1.18 (dd, J = 7.6, 6.5 Hz, 3H).

[1261] *실시예 173C: 에틸 1-아세틸-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트*

[1262] 아세톤 (60 mL) 중의 실시예 173B (6.5 g, 25.4 mmol) 및 HCl (21.13 mL, 127 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 녹였다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시켜 5.46 g의 표제 화합물을 수득했고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1263] *실시예 173D: 에틸 4-(벤질아미노)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[1264] 톨루엔 (100 mL) 중의 에틸 1-아세틸-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (실시예 173C, 9.7 g, 45.7 mmol), 벤질아민 (14.98 mL, 137 mmol), 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (0.087 g, 0.457 mmol)의 혼합물을 130 ℃에서 딘-스타크 트랩 장치에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 50 mL의 에틸 아세테이트 및 100 mL의 3 N 수성 HCl의 혼합물과 함께 30 분 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트/헵탄의 혼합물로 세척하고, 공기 건조시켜 11.3 g의 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 수득했다. 여과액을 6 N 수성 NaOH로 중화시키고 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0~70% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 추가 0.77 g의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.87 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, J = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 302.1 $(M+H)^+$.

[1265] *실시예 173E: 에틸 4-아미노-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드*

[1266] 50 mL 압력 바틀에서 테트라하이드로퓨란 (110 mL) 중의 에틸 4-(벤질아미노)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (실시예 173D, 11.2 g, 33.2 mmol)의 혼합물에 20% $Pd(OH)_2$/C, 습윤 (2.2 g, 1.598 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 ℃에서 50 psi의 수소하에 22 시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 고체를 1000 mL의 메탄올로 세척하며 여과했다. 여과액을 농축시켜 7.9 g의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 2.05 (m, 2H), 2.04 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1267] *실시예 173F: 에틸 4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[1268] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (200 mL) 중의 실시예 173E (7.8 g, 31.5 mmol), *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (22.00 mL, 126 mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (7.41 g, 36.2 mmol)의 현탁액에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (14.97 g, 39.4 mmol)를 첨가하고, 생성된 갈색 용액을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 12.1 g의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 398.0 $(M+H)^+$.

[1269] *실시예 173G: 4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산*

[1270] 메탄올 (100 mL) 중의 실시예 173F (11.37 g, 28.6 mmol) 및 소듐 하이드록사이드 (7.15 mL, 57.2 mmol) (8 M 용액)의 현탁액을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1 N 수성 HCl로 산성화했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 오븐에서 건조시켜 9.9 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd,

J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H). MS (ESI-) m/z 368.1 $(M-H)^-$.

[1271] *실시예 173H: tert-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일) 카르바메이트*

[1272] 톨루엔 (3 mL) 중의 실시예 173G (0.33 g, 0.892 mmol) 디페닐포스포릴 아지드 (0.193 mL, 0.892 mmol) 및 트리에틸아민 (0.124 mL, 0.892 mmol)의 혼합물을 110 ℃에서 약 45 분 동안 가열했다. 생성된 황색 용액에, *tert*-부탄올 (0.427 mL, 4.46 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 110 ℃에서 약 16 시간 동안 가열했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$와 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 10~100% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 106 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[1273] *실시예 173I: N,N'-(2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1274] 디옥산 (4.0 mL, 16.00 mmol) 중의 실시예 173H (0.1 g, 0.227 mmol) 및 4 N 염화 수소의 혼합물을 주위 온도에서 약 45 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 추가의 정제 없이 사용했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (2.000 mL) 중의 이 잔류물, 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.058 g, 0.284 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.198 mL, 1.134 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.129 g, 0.340 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 혼합물을 고진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Lua® C18 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 20~95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 96 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.03 (ddd, J = 15.1, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dddd, J = 10.3, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 2.33 (m, 2H), 2.08 1.91 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.80 (td, J = 11.8, 4.5 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 527.0 $(M+H)^+$.

[1275] **실시예 174: *N,N'*-(2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 273)**

[1276] 메탄올/디클로로메탄의 혼합물 (1.0 mL, 1:1) 중의 실시예 173 (65 mg, 0.123 mmol) 및 소듐 테트라하이드로보레이트 (23.32 mg, 0.616 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 20~95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 54 mg의 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (ddd, J = 12.5, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dddd, J = 9.0, 7.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (dt, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.86 1.78 (m, 1H), 1.75 (ddd, J = 12.9, 7.8, 2.4 Hz, 4H). MS (ESI+) m/z 528.9 $(M+H)^+$.

[1277] **실시예 175: *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미드} (화합물 274)**

[1278] 실시예 9B를 실시예 166B로 대체하고 2-(4-클로로-3-(메톡시카르보닐)페녹시)아세트산을 실시예 166A로 대체하는 것을 제외하고 실시예 124B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 526.8 $(M+H)^+$.

[1279] **실시예 176: 메틸 2-클로로-5-{2-[(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노]-2-옥소에톡시}벤조에이트 (화합물 275)**

[1280] 실시예 9B를 실시예 166B로 대체하는 것을 제외하고 실시예 124B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI-) m/z 536.8 $(M-H)^-$.

[1281] **실시예 177: 2-[4-클로로-3-(하이드록시메틸)페녹시]-*N*-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 276)**

[1282] 테트라하이드로퓨란 (2.0 mL) 중의 실시예 176 (0.07, 0.130 mmol) 및 리튬 테트라하이드로보레이트 (0.028 g, 1.299 mmol)의 혼합물을 40 ℃에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 고진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Lua® C18 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10~95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 23 mg의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 10.7, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 14.7, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H). MS (ESI-) m/z 509.0 $(M-H)^-$.

[1283] **실시예 178: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2-시아노피리딘-4-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 277)**

[1284] 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 4-하이드록시피콜리노니트릴로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 8.49 (m, 1H), 7.68 7.63 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 445.0 $(M+H)^+$.

[1285] **실시예 179: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-(3-{2-[4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 278)**

[1286] 실시예 28A를 실시예 166C로 대체하고 6-클로로-5-메틸피리딘-3-올을 4-(펜타플루오로티올)페놀로 대체하는 것을 제외하고 실시예 127에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 572.9 $(M+H)^+$.

[1287] **실시예 180: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]메톡시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 279)**

[1288] 2.5 mL 마이크로파 바이알을 실시예 112B (35 mg, 1 당량, 0.102 mmol), Cs_2CO_3 (66 mg, 0.2 mmol), 5-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)피리딘 (39 mg, 0.2 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.2 mg, 0.07 당량, 0.07 mmol)로 채웠다. 아세톤 (1.5 mL)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 45 분 동안 140 ℃(0-450 W)에서 가열했다. 완료되면, 이후 혼합물을 여과하고, 건조 농축시켰다. 잔류물을 1:1 디메틸 설폭사이드/메탄올에 용해시키고 Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 (30 mm × 150mm)에서 분취용 역상 HPLC에 의해 정제했다. 아세토니트릴의 구배 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 50 mL/분의 유량으로 사용하여 (0-0.5 분 5% A, 0.5-8.5 분 선형 구배 5-100% A, 8.7-10.7 분 100% A, 10.7 -11.0 분 선형 구배 100-5% A) 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 - 8.21 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.24 (s, 6H). MS (APCI) m/z 500.1 $(M+H)^+$.

[1289] **실시예 181: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(1*H*-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메톡시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 280)**

[1290] 5-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)피리딘을 5-(클로로메틸)-2-(1*H*-피라졸-1-일)피리딘으로 대체하는 것을 제

외하고 실시예 180에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI) m/z 500.2 $(M+H)^+$.

[1291] **실시예 182: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메톡시피리딘-3-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 281)**

[1292] 5-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)피리딘을 5-(클로로메틸)-2-메톡시피리딘으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 180에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 4.46 (d, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). MS (APCI) m/z 464.2 $(M+H)^+$.

[1293] **실시예 183: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,6-디메틸피리딘-4-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 282)**

[1294] 5-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)피리딘을 4-(클로로메틸)-2,6-디메틸피리딘으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 180에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.27 (s, 6H). MS (APCI) m/z 462.2 $(M+H)^+$.

[1295] **실시예 184: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-시아노피리딘-3-일)메톡시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 283)**

[1296] 5-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)피리딘을 5-(클로로메틸)피콜리노니트릴 하이드로클로라이드로 대체하는 것을 제외하고 실시예 180에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.02 (qd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI) m/z 459.1 $(M+H)^+$.

[1297] **실시예 185: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메톡시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 284)**

[1298] 5-(클로로메틸)-2-(디플루오로메톡시)피리딘을 5-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리딘으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 180에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). MS (APCI) m/z 502.1(M+H)$^+$.

[1299] **실시예 186: 2-[(5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시]-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 285)**

[1300] *실시예 186A: 에틸 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세테이트*

[1301] 실온에서 테트라하이드로퓨란 (40 mL) 중의 에틸 2-하이드록시아세테이트 (1.475 g, 14 mmol)에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (20 mL, 테트라하이드로퓨란 중의 1 M, 20 mmol)를 첨가했다. 5 분 후, 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 2-브로모-5-사이클로프로필피라진 (1.752 g, 8.8 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반했다. 반응물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출했다. 유기상을 농축시켜 1.97 g의 에틸 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세테이트를 고체로 수득했다. LC/MS (ESI+) m/z 223 $(M+H)^+$.

[1302] *실시예 186B: 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세트산*

[1303] 메탄올 (8 mL) 중의 에틸 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세테이트 (1.96 g, 8.8 mmol)의 용액에 2 M 수성 포타슘 하이드록사이드 용액 (11 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 농축시켰다. 이후 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 mL)로 추출했다. 이후 수성상을 2 N 수성 HCl 용액으로 pH ~ 3까지 산성화한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출했다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기상을 여과하고 농축시켜 0.6 g의 표제 화합물을 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.80 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 195 $(M+H)^+$.

[1304] *실시예 186C: 2-[(5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시]-N-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1305] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (0.169 g, 0.5 mmol, 실시예 6C) 및 2-((5-사이클로프로필피라진-2-일)옥시)아세트산 (실시예 186B, 0.097 g, 0.5 mmol)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.194 g, 1.5 mmol)에 이어서, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.209 g, 0.55 mmol, HATU)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄 (60 mL)으로 희석했다. 혼합물을 물 (50 mL x 2) 및 0.02 M 수성 Na_2CO_3 용액 (50 mL x 2)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.24 g의 고체 잔류물을 수득했다. 고체를 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1, 3 mL)에 용해시키고, 헵탄 및 에틸 아세테이트 (10 내지 60%)로 용리되는 실리카 겔 (80 g) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 81 mg의 표제 화합물 (34% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.24 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 477 $(M+H)^+$.

[1306] **실시예 187: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 286)**

[1307] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.6 mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (실시예 112A, 0.096 g, 0.3 mmol), 2-브로모-1-(3,4-디클로로페닐)에탄온 (0.096 g, 0.36 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.116 g, 0.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 희석하고 0.1 M 수성 Na_2HPO_3 용액 (60 mL x3)으로 세척했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.16 g의 고체 잔류물을 수득했다. 고체를 에틸 아세테이트 (1.5 mL)에 용해시키고 헵탄 및 에틸 아세테이트 (70 내지 100%)로 용리하여 실리카 겔 (80 g)에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 40 mg의 표제 화합물 (28% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2, 1H), 7.94 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.82 (d, J = 8, 1H), 7.48 (t, J = 8, 1H), 7.07 (dd, J =8, 2, 1H), 6.85 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.97 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$.

[1308] **실시예 188: *N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 (화합물 287)**

[1309] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (0.338 g, 1 mmol, 실시예 6C), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.45 g, 3.5 mmol)에 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중의 2-클로로-1-(4-클로로페닐)에탄온 (0.208 g, 1.1 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 45 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 0.1 M 수성 Na_2HPO_3 용액 (80 mL x 3)으로 세척했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.46 g의 잔류물을 수득했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 mL)에 용해시키고 헵탄 및 에틸 아세테이트 (70 내지 100%)로 용리되는 실리카 겔 (80 g) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 286 mg 표제 화합물 (63% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8, 2H), 7.60 (d, J = 8, 2H),

7.54 (d, J = 8, 1H), 7.25 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.96 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$.

[1310] **실시예 189: *N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 (화합물 288)**

[1311] 메탄올 (2 mL) 중의 *N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 (실시예 188, 0.254 g, 0.56 mmol) 및 소듐 보로하이드라이드 (0.085 g, 2.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 1 N 수성 HCl (1.5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 2 M 수성 소듐 카르보네이트 용액으로 pH ~ 10까지 염기성화했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.26 g의 잔류물을 수득했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트 및 메탄올 (0 내지 8%)로 용리되는 실리카 겔 (40 g) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 182 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.25 (t, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J =8, 2, 1H), 5.35 (d, J = 5, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.58 (d, J = 8, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.95 (m, 6H). MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.

[1312] **실시예 190: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 289)**

[1313] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (실시예 112A, 0.642 g, 2 mmol), 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.9 g, 7 mmol)에 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 2-클로로-1-(4-클로로페닐)에탄온 (0.416 g, 2.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 45 ℃에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 0.1 M 수성 Na_2HPO_3 용액 (80 mL x 3)으로 세척했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.88 g의 잔류물을 수득했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 mL)에 용해시키고 헵탄 및 에틸 아세테이트 (70 내지 100%)로 용리되는 실리카 겔 (80 g) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 359 mg 표제 화합물 (41% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8, 2H), 7.60 (d, J = 8, 2H), 7.49 (d, t = 8, 1H), 7.06 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.96 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.

[1314] **실시예 191: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 290)**

[1315] 메탄올 (5 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (0.341 g, 0.78 mmol, 실시예 190) 및 소듐 보로하이드라이드 (0.118 g, 3.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 1 N 수성 HCl (1.5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 2 M 수성 소듐 카르보네이트로 pH ~ 10까지 염기성화했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.36 g의 잔류물을 수득했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트 및 메탄올 (0 내지 9%)로 용리하여 실리카 겔 (40 g)에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 310 mg의 표제 화합물 (90% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.06 (dd, J =8, 2, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.36 (d, J = 5, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.59 (d, J = 8, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 6H). MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$.

[1316] **실시예 192: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 291)**

[1317] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드 (실시예 112A, 0.321 g, 1. mmol), 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.45 g, 3.5 mmol)에 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중의 2-클로로-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄온 (0.23 g, 1.1

mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 mL)로 희석한 다음 2 M 수성 소듐 카르보네이트 용액 (50 mL x 3)으로 세척했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.46 g의 잔류물을 수득했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 mL)에 용해시키고 헵탄 및 에틸 아세테이트 (70 내지 100%)로 용리하여 실리카 겔 (80 g)에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 164 mg의 표제 화합물 (36% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.83 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.76 (d, t = 8, 1H), 7.47 (d, t = 8, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.95 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.

[1318] **실시예 193: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 292)**

[1319] 메탄올 (5 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (실시예 192, 0.15 g, 0.33 mmol) 및 소듐 보로하이드라이드 (0.050 g, 1.32 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 1 N 수성 HCl (1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음 2 M 수성 소듐 카르보네이트 용액으로 pH ~ 10까지 염기성화했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.36 g의 잔류물을 수득했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트 및 메탄올 (0 내지 9%)로 용리하여 실리카 겔 (40 g)에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 127 mg의 표제 화합물 (84% 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (dd, J =8, 1, 1H), 7.21 (dd, J =7, 1, 1H), 7.06 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.48 (d, J = 5, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.61 (d, J = 8, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.95 (m, 6H). MS (ESI+) *m/z* 457 $(M+H)^+$.

[1320] **실시예 194: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판아미드 (화합물 293)**

[1321] *실시예 194A: 3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판산*

[1322] 자석 교반자가 구비된 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 KOH (1.35 g, 24.1 mmol)로 채웠다. 물 (28.2 mL)을 첨가하고, 용액을 주위 온도에서 교반하면서, 메틸-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트 (3 g, 14.11 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 44 시간 동안 교반했다. 염기성 수성 반응 혼합물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (2 × 10 mL)로 두 번 세척한 다음, 빙조에서 냉각시키고 1 N 수성 HCl로 천천히 처리했다. 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 헹구어 표제 화합물 (209 mg, 1.05 mmol, 7.4% 수율.)를 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.72 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H).

[1323] *실시예 194B: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판아미드*

[1324] 자석 교반자가 구비된 4 mL 바이알을 실시예 194A의 생성물 (87 mg, 0.44 mmol), 실시예 112A의 생성물 (128 mg, 0.40 mmol), 및 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU, 206 mg, 0.48 mmol)로 채웠다. 바이알을 격막 스크류 캡으로 밀봉하고, 내용물을 건조 질소 분위기하에 두었다. *N*,*N*-디메틸포름아미드 (DMF) (2 mL)를 주사기를 통해 주입하여 용액을 수득했고 이를 주위 온도에서 교반하며 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.21 mL, 1.20 mmol)을 주사기를 통해 적첨했다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 주위 온도에서 20.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 묽은 수성 시트르산 (5 mL)과 에틸 아세테이트 (5 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수 (2 × 5 mL)로 두 번 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 황색 오일을 수득했고 이를 뜨거운 물과 함께 교반했다. 물을 따라내고, 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에테르로 처리하여 옅은 황색 고체를 수득했고 이를 여과에 의해 단리하고 아래 기재된 바와 같이 추가의 물질과 조합했다. 여과액을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex®Lua®C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (30 mm × 75 mm)에 의해 정제했고; 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 50 mL/분의 유량으로 사용하여 (0-1.0 분 5%

A, 1.0-8.5 분 선형 구배 5-100% A, 8.5-11.5 분 100% A, 11.5-12.0 분 선형 구배 95-5% A) 추가의 고체를 수득했다. 고체를 조합하여 표제 화합물 (136 mg, 0.29 mmol; 73% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.48 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 465 $(M+H)^+$.

[1325] **실시예 195: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로프-2-엔아미드 (화합물 294)**

[1326] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.39 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 449 $(M+H)^+$.

[1327] **실시예 196: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 295)**

[1328] 실시예 107B에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 9B의 생성물을 실시예 6C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (br s, 2H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 450 $(M+H)^+$.

[1329] **실시예 197: 2-{[2,6-비스(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 296)**

[1330] 아세톤 (2.5 mL) 중의 실시예 28A (60.0 mg, 0.166 mmol), 2,6-비스(트리플루오로메틸)피리딘-4-올 (57.6 mg, 0.25 mmol), 및 포타슘 카르보네이트 (45.9 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 130 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 20 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (2×). 조합된 유기층을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 0.063 mmol, 38% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 556.0 $(M+H)^+$.

[1331] **실시예 198: *N*,*N*'-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 297)**

[1332] *실시예 198A: 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트*

[1333] 톨루엔 (200 mL) 중의 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (11.70 mL, 73.4 mmol), 에탄-1,2-디올 (12.29 mL, 220 mmol), 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (1.397 g, 7.34 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 딘-스타크 트랩 장치로 180 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민으로 중화시킨 다음 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0-30% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 12.77 g의 표제 화합물을 투명한 오일로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 5H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1334] *실시예 198B: 에틸 8-아세틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트*

[1335] 0 ℃의 테트라하이드로퓨란 (25 mL) 중의 디이소프로필아민 (5.19 mL, 36.4 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬을 5 ℃ 아래에서 천천히 첨가했다. 30 분 동안 교반한 후, 용액을 질소하에 -78 ℃까지 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 실시예 198A (6.0 g, 28.0 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 30 분 동안 동일한 온도에서 교반했다. 이후 아세틸 클로라이드 (2.59 mL, 36.4 mmol)를 천천히 첨가하여 온도를 -60 ℃미만으

로 유지하고, 혼합물을 -70 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0-70% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 6.78 g의 표제 화합물을 투명한 오일로 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, J = 13.9, 9.6, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (th, J = 13.6, 4.7 Hz, 4H), 1.18 (dd, J = 7.6, 6.5 Hz, 3H).

[1336] *실시예 198C: 에틸 1-아세틸-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트*

[1337] 아세톤 (60 mL) 중의 실시예 198B (6.5 g, 25.4 mmol) 및 HCl (21.13 mL, 127 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시켜 5.46 g의 표제 화합물을 투명한 오일로 수득했고, 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1338] *실시예 198D: 에틸 4-(벤질아미노)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[1339] 톨루엔 (100 mL) 중의 실시예 198C (9.7 g, 45.7 mmol), 벤질아민 (14.98 mL, 137 mmol), 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (0.087 g, 0.457 mmol)의 혼합물을 130 ℃에서 딘-스타크 트랩 장치로 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 3 N HCl (100 mL)의 혼합물과 함께 30 분 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트/헵탄의 혼합물로 세척하고, 공기 건조시켜 11.3 g의 표제 화합물을 HCl 염으로 수득했다. 여과액을 6 N NaOH로 중화시키고 에틸 아세테이트 (100 mL × 2)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0-70% 에틸 아세테이트)에서 여과하여 추가 0.77 g의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.87 - 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, J = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 302.1 $(M+H)^+$.

[1340] *실시예 198E: 에틸 4-아미노-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트, 염산*

[1341] 50 mL 압력 바틀에서 테트라하이드로퓨란 (110 mL) 중의 실시예 198D (11.2 g, 33.2 mmol)의 혼합물에 20% $Pd(OH)_2$/C, 습윤 (2.2 g, 1.598 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50 ℃에서 50 psi의 수소하에 22 시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 제거하고 메탄올 (1 L)로 세척했다. 여과액 및 세척액을 농축시켜 7.9 g의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1342] *실시예 198F: 에틸 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[1343] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (200 mL) 중의 실시예 198E (7.8 g, 31.5 mmol), *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (22.00 mL, 126 mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (7.41 g, 36.2 mmol)의 현탁액에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (14.97 g, 39.4 mmol)를 첨가하고, 생성된 갈색 용액을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 12.1 g의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 398.0 $(M+H)^+$.

[1344] *실시예 198G: 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산*

[1345] 메탄올 (100 mL) 중의 실시예 198F (11.37 g, 28.6 mmol) 및 소듐 하이드록사이드 (7.15 mL, 57.2 mmol, 8 M

용액)의 현탁액을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 1 N HCl로 산성화했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 오븐에서 건조시켜 9.9 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI$^-$) m/z 368.1 $(M-H)^-$.

[1346] *실시예 198H: N-(4-아미노-3-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[1347] 톨루엔 (100 mL) 중의 실시예 198G (3.24 g, 8.76 mmol), 디페닐포스포릴 아지드 (2.84 mL, 13.14 mmol), 및 트리에틸아민 (3.66 mL, 26.3 mmol)의 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 용액을 주위 온도까지 냉각시키고 150 mL의 3 N HCl 용액에 부었다. 혼합물을 16 시간 동안 교반하여 현탁액을 수득했다. 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물 (1.63 g)을 HCl 염으로서 백색 고체로 수득했다. 이후 여과액을 고체 소듐 비카르보네이트로 염기성화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고 실리카 겔 (0-10% 메탄올/디클로로메탄)에서 정제하여 표제 화합물 (0.6 g)을 유리 염기로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.12 - 1.79 (m, 8H).

[1348] *실시예 198I: N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드*

[1349] 메탄올/디클로로메탄 (50 mL)의 1:1 혼합물 중의 실시예 198H (2.5 g, 6.63 mmol) 및 소듐 보로하이드라이드 (1.254 g, 33.1 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기 본획을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 이후 잔류물을 디옥산 중의 4 N HCl로 처리했다. 현탁액을 초음파 처리하고 농축시켰다. 잔류물을 진공하에 건조시켜 2.82 g의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.24 (td, J = 10.8, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.51 (m, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 343.0 $(M+H)^+$.

[1350] *실시예 198J: N,N'-(2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1351] *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 실시예 198H (0.5 g, 1.325 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.339 g, 1.657 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (1.157 mL, 6.63 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.756 g, 1.988 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반하여 완전한 전환을 확인했다. 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 50 ℃에서 진공 오븐에서 2 시간 동안 건조시켜 0.64 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.03 (ddd, J = 15.0, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dddd, J = 10.3, 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.81 (td, J = 11.6, 6.3 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 527.0 $(M+H)^+$.

[1352] *실시예 198K: N,N'-(2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1353] 디클로로메탄 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중의 실시예 198J (0.63 g, 1.195 mmol)의 용액에, 소듐 보로하이드라이드 (0.226 g, 5.97 mmol)를 일부분씩 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올로 트리터레이션(trturation)하여 0.32 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 0.21 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (ddd, J = 12.4, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.78 (tdd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (d, J

= 13.3 Hz, 4H), 4.00 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[1354] *실시예 198L: N,N'-[(2S)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1355] 표제 화합물을 실시예 198K의 카이랄 분취용 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 컬럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리했다. 분취용 SFC를 SuperChrom™ 소프트웨어 제어하에서 실행되는 THAR/Waters SFC 80 시스템에서 수행했다. 분취용 SFC 시스템에는 8-웨이 분취용 컬럼 스위처, CO_2 펌프, 개질제 펌프, 자동 역압 조절기 (ABPR), UV 검출기, 및 6-위치 분획 수집기가 구비되었다. 이동상은 70 g/분의 유량으로 메탄올의 개질제와 함께 350 psi까지 가압된 완전건조 비인증 CO_2의 Dewar에 의해 공급된 초임계 CO_2로 구성되었다. 컬럼은 주위 온도였고, 역압 조절기는 100 bar를 유지하도록 설정되었다. 샘플을 메탄올/디클로로메탄 (1:1)의 혼합물에 10 mg/mL의 농도로 용해시켰다. 샘플을 1 mL (10 mg) 주입으로 개질제 스트림에 로딩했다. 이동상을 30% 메탄올:CO_2에서 등용매로 유지시켰다. 분획 수집은 타임 트리거되었다. 기기에는 5 μm 입자를 갖는 치수 21 mm i.d. × 250 mm 길이의 Chiralpak®AD-H 컬럼이 장착되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 12.4, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dddd, *J* = 9.0, 8.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 4.00 (dd, *J* = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 12.6, 6.7, 2.4 Hz, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[1356] **실시예 199: *N,N'*-[(2*R*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 298)**

[1357] 표제 화합물을 실시예 198에 기재된 카이랄 분취용 SFC를 사용하여 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 12.3, 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (tdd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 4.04 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 12.2, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[1358] **실시예 200: *N,N'*-(2-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 299)**

[1359] 0 ℃에서 디메틸 설폭사이드 (1.0 mL) 중의 실시예 198K (0.05 g, 0.094 mmol) 및 포타슘 하이드록사이드 (6.62 mg, 0.118 mmol)의 현탁액에 아이오도메탄 (7.38 μL, 0.118 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 21.2 mm) 또는 Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에서 수행됨)에 의해 정제했다. 아세토니트릴의 구배 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)이 25 mL/분의 유량으로 사용되었다. 선형 구배는 약 5%의 A로부터 약 95%의 A까지 약 10 분에 걸쳐 사용되었다. 검출 방법은 218 nM 및 254 nM의 파장의 UV였으며, 18 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (td, J = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.75 - 6.61 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.73 (ddd, J = 9.2, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.65 - 2.45 (m, 3H), 2.17 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI^-) *m/z* 541.2 $(M-H)^-$.

[1360] **실시예 201: *N,N'*-[2-(디메틸아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 300)**

[1361] 디클로로에탄 (2.0 mL) 중의 실시예 198J (100 mg, 0.190 mmol), 디메틸아민 (0.119 mL, 0.237 mmol) 및 테트라이소프로폭시티타늄(IV) (0.167 mL, 0.569 mmol)의 혼합물을 85 ℃에서 마이크로파 바이알에서 8 시간 동안 교반했다. 바이알을 주위 온도까지 냉각시키고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (201 mg, 0.948 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18

5 μm (250 mm × 21.2 mm) 컬럼에서 25 mL/분으로 15 분에 걸쳐 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 6 mg의 표제 화합물을 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (td, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.10 (td, J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.88 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 4H), 4.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 21.6, 4.7 Hz, 6H), 2.37 (td, J = 11.9, 10.4, 2.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 3H), 1.52 (ddd, J = 22.1, 14.1, 8.1 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) m/z 556.1 (M+H)$^+$.

[1362] **실시예 202: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 301)**

[1363] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중의 실시예 198I (0.1 g, 0.219 mmol), 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 (0.073 g, 0.328 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.153 mL, 0.876 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.125 g, 0.328 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 휘발성 물질을 고진공하에 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm (250 mm × 21.2 mm) 컬럼에서 25 mL/분으로 15 분에 걸쳐 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 47 mg의 표제 화합물을 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) m/z 546.0 (M+H)$^+$.

[1364] **실시예 203: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 302)**

[1365] 표제 화합물을 실시예 198에 기재된 방법을 사용하여 실시예 202의 카이랄 분취용 SFC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dt, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 9.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 4H), 1.86 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) m/z 545.9 (M+H)$^+$.

[1366] **실시예 204: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*R*)-3-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 303)**

[1367] 표제 화합물을 실시예 198에 기재된 방법을 사용하여 실시예 202의 카이랄 분취용 SFC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 7.36 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 4H), 1.83 - 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) m/z 546.0 (M+H)$^+$.

[1368] **실시예 205: 벤질 [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트 (화합물 304)**

[1369] 실시예 107B에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 107A의 생성물을 ((벤질옥시)카르보닐)글리신 (Aldrich)으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.22 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 476 (M+H)$^+$.

[1370] **실시예 206: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아**

미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 305)

[1371] *실시예 206A: 2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-올*

[1372] 테트라하이드로퓨란 (80 mL) 중의 5-브로모-2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔 (5.75 mL, 42.2 mmol)의 차가운 용액에 테트라하이드로퓨란 (28.1 mL, 56.1 mmol) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드의 2.0 M 용액을 5-7 분 이내에 온도를 약 10-20 ℃로 유지하면서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15 분 동안 교반한 다음 밤새 주위 온도에 도달시켰다. 반응 혼합물을 빙조로 냉각시키고, 트리이소프로필 보레이트 (12.74 mL, 54.9 mmol)를 2 분에 걸쳐 적첨했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 10 ℃까지 냉각시키고, 10% 황산 용액 (50 mL)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하여 20 ℃까지 약간의 발열이 야기되었다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 15 분 동안 교반하고 분별 깔때기로 옮겼다. 약간의 물을 첨가하여 염을 용해시켰다. 수성층을 분리하고 에틸 아세테이트로 세척했다. 조합된 유기 분획을 소듐 비카르보네이트의 포화 수용액으로 세척했다. 유기 추출물을 분리하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이후 잔류물을 *tert*-부틸 메틸 에테르 (100 mL)에 용해시키고, 0 ℃까지 냉각시키고 물 중의 30% 과산화수소 용액 (5.39 mL, 52.7 mmol)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고 이어서 물 (60 mL)을 첨가했다. 주위 온도로 가온하면서 혼합물을 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 10% 소듐 티오설페이트 용액 및 염수로 두 번 세척했다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 (헵탄 중의 0-50% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 6.43 g의 표제 화합물을 호박색 오일로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.79 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H).

[1373] *실시예 206B: 2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산*

[1374] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중의 실시예 206A의 용액에 주위 온도에서 포타슘 카르보네이트 (4.76 g, 34.5 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (2.91 mL, 19.82 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 65 ℃까지 가온하고 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 [(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세테이트를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. 이 미정제물을 메탄올 (60 mL) 및 물 (20.00 mL)에 용해시키고 5 M 소듐 하이드록사이드 용액 (17.35 mL, 87 mmol)으로 처리했다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 1 N HCl 용액으로 산성화했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 공기 건조시켜 표제 화합물 (3.28 g, 14.13 mmol, 81 % 수율)을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.10 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 231.0 $(M-H)^-$.

[1375] *실시예 206C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-{2-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드*

[1376] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 실시예 206B로 대체하여 실시예 202에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 4.39 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 3.99 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$.

[1377] **실시예 207: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 306)**

[1378] *실시예 207A: 2-클로로-N-{4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[1379] 테트라하이드로퓨란 (10.0 mL) 중의 실시예 198H (0.6 g, 1.591 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (1.389 mL, 7.95 mmol)의 혼합물에, 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.198 g, 1.750 mmol)를 적첨하고, 혼합물을

주위 온도에서 밤새 교반했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0-75%에틸 아세테이트)에서 정제하여 0.43 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.37 - 1.75 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 417.0 (M+H)$^+$.

[1380] *실시예 207B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-하이드록시-4-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1381] 아세톤 (1.0 mL) 중의 실시예 207A (0.043 g, 0.103 mmol), 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (0.034 g, 0.206 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.028 g, 0.206 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.198 mg, 7.21 μmol)의 혼합물을 140 ℃에서 2 mL 마이크로파 바이알에서 45 분 동안 교반했다. 냉각된 현탁액을 여과하고, 미정제 물질을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 44 mg의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-옥소-4-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드를 밝은 황색 고체로 수득했다. 고체를 메탄올/디클로로메탄의 혼합물 (1:1, 2 mL)에 용해시키고 소듐 보로하이드라이드 (0.019 g, 0.515 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켜 32 mg의 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 - 8.50 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.76 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$.

[1382] **실시예 208: (2*S*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트아미드 (화합물 307)**

[1383] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (s, 4H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 453 (M+H)$^+$.

[1384] **실시예 209: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 308)**

[1385] 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올을 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올로 대체하여 실시예 207에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.74 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.2 (M+H)$^+$.

[1386] **실시예 210: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 309)**

[1387] *실시예 210A 및 B: tert-부틸 {[5-클로로-3-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트 (A) 및 tert-부틸 {[5-클로로-6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트 (B)*

[1388] 자석 교반자가 구비된 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 *tert*-부틸 2-하이드록시아세테이트 (1.07 g, 8.10 mmol) 및 4,5-디클로로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리다진-3(2*H*)-온 (FCH Group; CAS: 97137-16-1; 2 g, 8.10 mmol)으로 채웠다. 플라스크 내용물을 건조 질소 분위기하에 두고 테트라하이드로퓨란 (THF) (16 mL)을 주사기를 통해 주입했다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M; 8.10 mL, 8.10 mmol)를 적첨하면서 생성된 용액을

주위 온도에서 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 65 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고 묽은 수성 시트르산 (2 × 10 mL) 및 염수 (1 × 10 mL)로 세척했다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 미정제 혼합물을 수득했고 이를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 10-35% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해 정제하여 초기 용리 표제 화합물 A (577 mg, 1.7 mmol, 21% 수율) 및 후기 용리 표제 화합물 B (768 mg, 2.2 mmol, 28% 수율)을 수득했다. 표제 화합물 A: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.71 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 343 $(M+H)^+$. 표제 화합물 B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (s, 1H), 4.80 (q, 8.3 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 343 $(M+H)^+$.

[1389] *실시예 210C: tert-부틸 {[3-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트*

[1390] 실시예 210A의 생성물 (575 mg, 1.7 mmol) 및 테트라하이드로퓨란 (THF) (14 mL)을 20 mL 용기에서 5% Pd/C (습윤, 131 mg, 0.55 mmol) 및 트리에틸아민 (0.47 mL, 3.4 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 22 시간 동안 50 psi 수소 및 25 ℃에서 교반했다. 이후 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (397 mg, 1.3 mmol, 77% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 326 $(M+NH_4)^+$.

[1391] *실시예 210D: {[3-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트산*

[1392] 자석 교반자가 구비된 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 실시예 210C의 생성물 (360 mg, 1.17 mmol) 및 1,2-디클로로에탄 (40 mL)으로 채웠다. 트리플루오로아세트산 (0.41 mL, 5.32 mmol)을 첨가하면서 생성된 용액을 주위 온도에서 교반했다. 이후 반응 혼합물을 75 ℃에서 40 분 동안 교반한 다음, 열얼 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 일부 출발 물질이 남았으므로, 추가의 트리플루오로아세트산 (0.41 mL, 5.32 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70 ℃에서 7.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (268 mg, 1.06 mmol, 91% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 270 $(M+NH_4)^+$.

[1393] *실시예 210E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[1394] 자석 교반자가 구비된 4 mL 바이알을 실시예 210D의 생성물 (43.2 mg, 0.17 mmol)로 채웠다. 바이알을 격막 스크류 캡으로 밀봉하고, 내용물을 건조 질소 분위기하에 두었다. 디클로로메탄 (1.0 mL)을 주사기를 통해 주입하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 교반하면서 옥살릴 클로라이드 (0.027 mL, 0.31 mmol)를 주사기를 통해 첨가하고 이어서 한 방울의 *N,N*-디메틸포름아미드 (~0.05 mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반한 다음, 휘발성 물질을 감압하에 제거했다. 잔류물을 실시예 112A의 생성물 (50 mg, 0.16 mmol)로 처리하고, 바이알을 재밀봉했다. 내용물을 다시 건조 질소 분위기하에 두고, 디클로로메탄 (3 mL)을 주사기를 통해 첨가했다. 이 현탁액을 주위 온도에서 교반하면서 트리에틸아민 (0.065 mL, 0.47 mmol)을 적첨했다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2.25 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 묽은 수성 시트르산 (10 mL)과 에틸 아세테이트 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 수성 소듐 비카르보네이트 (10 mL)로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, CH_2Cl_2 중의 100% CH_2Cl_2 내지 3% CH_3OH)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.52 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 519 $(M+H)^+$.

[1395] **실시예 211: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 310)**

[1396] *실시예 211A: tert-부틸 {[6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세테이트*

[1397] 실시예 210B의 생성물을 실시예 210C에 기재된 바와 같이 처리하여 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 309 $(M+H)^+$.

[1398] *실시예 211B: {[6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트산*

[1399] 실시예 211A의 생성물을 실시예 210D에 대해 기재된 바와 같이 처리하여 표제 화합물 (415 mg, 1.65 mmol, 93% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 270 $(M+NH_4)^+$.

[1400] *실시예 211C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[1401] 실시예 211B의 생성물을 실시예 210E에 대해 기재된 바와 같이 처리하여 표제 화합물 (48.5 mg, 0.093 mmol, 60% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.68 (ddd, J = 10.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.54 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 519 $(M+H)^+$.

[1402] **실시예 212: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(6-사이클로프로필피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 311)**

[1403] 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올을 6-사이클로프로필피리딘-3-올로 대체하여 실시예 207에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (ddt, J = 17.8, 10.6, 5.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.04 (dt, J = 8.4, 3.3 Hz, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 518.2 $(M+H)^+$.

[1404] **실시예 213: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-2-옥소프로판아미드 (화합물 312)**

[1405] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.52 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 465 $(M+H)^+$.

[1406] **실시예 214: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[2-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 313)**

[1407] *실시예 214A: 에틸 4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[1408] 벤질아민을 4-메톡시벤질아민으로 대체하여 실시예 198D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (s, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 8H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1409] *실시예 214B: 4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산*

[1410] 198F를 214A로 대체하여 실시예 198G에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 303.8 $(M+H)^+$.

[1411] *실시예 214C: 1-아미노-4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온*

[1412] 198G를 214B로 대체하여 실시예 198H에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 2H), 8.55 - 8.50 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 6H), 1.91 (t, J = 10.2 Hz, 2H).

[1413] *실시예 214D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드*

[1414] 198E를 214C로 대체하여 실시예 198F에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 4H); MS (ESI$^+$) m/z 460.9 (M+H)$^+$.

[1415] *실시예 214E: N-(4-아미노-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[1416] 물 (15.0 mL) 및 아세토니트릴 (2.0 mL) 중의 실시예 214D (1.24 g, 2.69 mmol), 세릭 암모늄 니트레이트 (6.64 g, 12.11 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (15.0 mL, 195 mmol)의 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 실온까지 가온하고 추가 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 세척했다. 수성상을 암모늄 하이드록사이드와 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-80% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 1.14 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.35 (dd, J = 13.4, 9.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 341.2 (M+H)$^+$.

[1417] *실시예 214F: N-(4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세테이트*

[1418] 198H를 214E로 대체하여 실시예 198I에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (s, 3H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 2.21 - 1.52 (m, 10H); MS (ESI$^+$) m/z 343.1 (M+H)$^+$.

[1419] *실시예 214G: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[2-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1420] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 214F (0.055 g, 0.121 mmol), 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 (0.031 g, 0.139 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.053 mL, 0.302 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.069 g, 0.181 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 36 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.1, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) m/z 546.1 (M+H)$^+$.

[1421] **실시예 215: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(2-하이드록시-4-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 314)**

[1422] 메탄올/디클로로메탄의 혼합물 중의 실시예 214D (0.042 g, 0.091 mmol) 및 소듐 보로하이드라이드 (0.017 g,

0.456 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 39 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.07 6.92 (m, 3H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.95 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.30 - 1.64 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 463.0 (M+H)$^+$.

[1423] **실시예 216: (2*R*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트아미드 (화합물 315)**

[1424] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.34 (s, 4H), 7.30 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.74 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 453 (M+H)$^+$.

[1425] **실시예 217: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-옥소-4-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 316)**

[1426] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 실시예 198H (0.090 g, 0.239 mmol), 실시예 210D (0.066 g, 0.262 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*p*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 0.109 g, 0.286 mmol), 및 트리에틸아민 (0.133 mL, 0.954 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.10 g, 0.17 mmol, 74% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 4H), 1.83 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 575.0 (M+H)$^+$.

[1427] **실시예 218: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-옥소-4-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 317)**

[1428] 실시예 217에 기재된 반응이 실시예 210D를 실시예 211B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.83 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.90 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 575.4 (M+H)$^+$.

[1429] **실시예 219: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*R*)-3-하이드록시-4-(2-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 318)**

[1430] 표제 화합물을 실시예 209의 카이랄 분취용 HPLC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리했다. 구배는 19 분에 25-36% B였고 이후 50% B로 진입하여 5 분 동안 유지되었다 (20 mL/분 유량). 이동상 B는 HPLC 등급 에탄올이었고 이동상 A는 0. 2% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피는 Daicel Chiralpak®IC 컬럼, 21 × 250 mm 컬럼 (5 μm 입자)을 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.86 (m, 4H), 1.75 (tdd, J = 11.6, 7.3, 2.9 Hz, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$. X-선 결정학은 할당된 입체화학을 확인했다.

[1431] **실시예 220: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-(2-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 319)**

[1432] 표제 화합물을 실시예 219에 기재된 방법을 사용하여 실시예 209의 카이랄 분취용 HPLC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$.

[1433] **실시예 221: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[4-(디메틸아미노)페닐]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 320)**

[1434] 4 mL 바이알을 교반자, *N*,*N*-디메틸아세트아미드 중의 실시예 198I (47.74 mg, 0.13 mmol)의 500 μL 용액, 1000 μL의 *N*,*N*-디메틸아세트아미드 중의 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산 (25.2 mg, 0.14 mmol)의 용액을 갖는 395.7 μL의 0.35 mmol 사전 계량된 바이알, *N*,*N*-디메틸아세트아미드 중의 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (57.4 mg, 0.15 mmol)의 500 μL 용액, 및 트리에틸아민 (53.01 μL, 0.38 mmol)으로 채웠다. 이를 캡핑하고 실온에서 1 시간 동안 교반되도록 두었다. 완료시 혼합물을 건조 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (50 mm × 30 mm). 아세토니트릴 (A) 및 H_2O 중의 0.1% CF_3CO_2H (B)의 구배를 40 mL/분의 유량으로 사용 (0-0.5 분 5% A, 0.5-6.5 분 선형 구배 5-100% A, 6.5-8.5 분 100% A, 8.5-9.0 분 선형 구배 100-5% A, 9.0-10.0 분 5% A). 검출 방법은 양성 APCI 이온화 조건하의 다이오드 어레이 (DAD)임.)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (td, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 2.26 (ddd, *J* = 12.4, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.71 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 504.1 (M+H)$^+$.

[1435] **실시예 222: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 321)**

[1436] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 - 7.51 (m, 4H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 13.2, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1437] **실시예 223: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 322)**

[1438] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.6, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1439] **실시예 224: 2-(2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)-*N*-{4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 323)**

[1440] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 6.70 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 13.2, 9.1, 2.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.88

(m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 505.1 $(M+H)^+$.

[1441] **실시예 225: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-하이드록시-4-[2-(피리딘-3-일)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 324)**

[1442] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(피리딘-3-일)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 - 8.66 (m, 2H), 8.39 (dt, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (ddd, *J* = 12.8, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 6H), 1.71 (ddt, *J* = 15.4, 12.0, 6.1 Hz, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 462.1 $(M+H)^+$.

[1443] **실시예 226: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[4-(메탄설포닐)페닐]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 325)**

[1444] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(4-(메탄설포닐)페닐)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (dt, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.26 (ddd, *J* = 13.1, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.78 (m, 4H), 1.81 - 1.64 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 539.1 $(M+H)^+$.

[1445] **실시예 227: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 326)**

[1446] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dt, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 13.1, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$.

[1447] **실시예 228: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-하이드록시-4-{2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 327)**

[1448] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.4, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$.

[1449] **실시예 229: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-하이드록시-4-[2-(피리딘-4-일)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 328)**

[1450] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 2-(피리딘-4-일)아세트산으로 대체하여 실시예 221에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.28 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (q, *J* = 10.9, 10.5 Hz, 2H), 1.81 (td, *J* = 19.2, 16.3, 11.6 Hz, 5H), 1.77 - 1.65 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 462.1 $(M+H)^+$.

[1451] **실시예 230: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이**

클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 329)

[1452] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 214에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.39 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 10.5, 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.83 - 6.66 (m, 2H), 5.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.4, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.08 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 5131 (M+H)$^+$.

[1453] **실시예 231: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 330)**

[1454] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 214에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 3H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.0 (M+H)$^+$.

[1455] **실시예 232: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(4-플루오로페녹시)에틸]아미노}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 331)**

[1456] 버퍼 (1.5 mL, pH = 4) 중의 실시예 198I (0.05 g, 0.146 mmol) 및 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드 (0.027 g, 0.175 mmol)의 혼합물에, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.014 g, 0.219 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 고진공하에 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 37 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.26 (tt, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 2.34 (td, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 5H), 1.80 - 1.66 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 481.2 (M+H)$^+$.

[1457] **실시예 233: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 332)**

[1458] *실시예 233A: [6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-일]보론산*

[1459] 퍼플루오로알콕시 (PFA) 튜브 안의 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 5-브로모-2-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘 (500 mg, 1.67 mmol) 및 트리이소프로필 보레이트 (157 mg, 8.36 mmol)의 교반되는 용액에 2.5 M *n*-부틸리튬 (1.0 mL, 2.51 mmol)을 -℃에서 N_2하에 적첨했다. 혼합물을 30 분 동안 -78 ℃에서 교반했다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 -78 ℃에서 퀀칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로 처리하고 생성된 고체를 여과에 의해 수집했다. 필터 케이크를 고진공하에 건조시켜 표제 화합물 (272 mg, 1.09 mmol, 65% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 250 (M+H)$^+$.

[1460] *실시예 233B: 6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-올*

[1461] 에탄올 (100 mL) 및 물 (10 mL, 555 mmol) 중의 실시예 233A (1.2 g, 4.58 mmol) 및 트리에틸아민 (6.38 mL, 45.8 mmol)의 교반되는 용액에 아이오도소벤젠 디아세테이트 (7.37 g, 22.89 mmol)를 20 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 12 시간 동안 20 ℃에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (250 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (3 × 100 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 20 분에 걸쳐 80 mL/분의 유량으로 25% 내지 55% 아세토니트릴/0.09% 수성 트리플루오로아세트산의 구배를 사용하여 Phenomenex® Luna® C18 컬럼 (500 × 50 mm, 10 μm 입자 크기)에서 수행되는 분취용 HPLC에 의해 정제했다. 원하는 HPLC

분획을 디클로로메탄 (3 × 100 mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (820 mg, 3.7 mmol, 수율, 80% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 222 $(M+H)^+$.

[1462] *실시예 233C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{[6-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[1463] 아세톤 (3 mL) 중의 실시예 28A의 생성물 (80.0 mg, 0.221 mmol), 실시예 233B (73.5 mg, 0.332 mmol), KI (1.84 mg, 0.011 mmol), 및 포타슘 카르보네이트 (61.2 mg, 0.44 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 30 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (59.6 mg, 0.11 mmol, 49% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 546.0 $(M+H)^+$.

[1464] **실시예 234: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[3-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 333)**

[1465] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 및 메탄올 (1.5 mL) 중의 실시예 217 (88.0 mg, 0.153 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (6.95 mg, 0.184 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반했다. 용액을 염수 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 CH_2Cl_2 (2×)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (54.5 mg, 0.094 mmol, 62% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 1H). 2.05 - 1.69 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 577.0 $(M+H)^+$.

[1466] **실시예 235: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디하이드로피리다진-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 334)**

[1467] 실시예 234에 기재된 반응이 실시예 217을 실시예 218로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.68 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 577.1 $(M+H)^+$.

[1468] **실시예 236: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(3,4-디클로로페녹시)에틸]아미노}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 335)**

[1469] 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드를 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트알데하이드로 대체하여 실시예 232에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dq, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 13.0, 9.6, 2.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.77 - 1.63 (m, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 531.2 $(M+H)^+$.

[1470] **실시예 237: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(4-클로로페녹시)에틸]아미노}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 336)**

[1471] 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드를 2-(4-클로로페녹시)아세트알데하이드로 대체하여 실시예 232에 기재된

방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 - 8.47 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 3H), 6.81 (dt, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.36 (ddd, J = 12.8, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 11.7, 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 14.5, 6.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H); MS (ESI$^+$) m/z 597.2 (M+H)$^+$.

[1472] **실시예 238: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[2-(3,4-디클로로페녹시)에틸]아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 337)**

[1473] 실시예 198I의 생성물을 실시예 214F의 생성물로 대체하고 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드를 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트알데하이드로 대체하여 실시예 232에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (ddd, J = 11.9, 10.2, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (dt, J = 22.4, 3.8 Hz, 3H), 3.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.99 (td, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 1.85 (dq, J = 15.2, 9.2, 7.2 Hz, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) m/z 531.2 (M+H)$^+$.

[1474] **실시예 239: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-3-메틸-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 338)**

[1475] *실시예 239A: tert-부틸 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시-2-메틸비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}카르바메이트*

[1476] -78 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (15 mL) 중의 실시예 173H의 생성물 (300.0 mg, 0.680 mmol)의 용액에 디에틸에테르 (2.3 mL) 중의 1.5 M 메틸리튬 리튬 브로마이드 착물을 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 염수로 퀀칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (1:1)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 25 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.23 g, 0.50 mmol, 75% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) m/z 455.0 (M+H)$^+$.

[1477] *실시예 239B: N-(4-아미노-3-하이드록시-3-메틸비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드, 염산*

[1478] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 실시예 239A의 생성물 (0.225 g, 0.49 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.379 mL, 4.92 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 용액을 에테르 중의 2 M HCl (2 mL)로 처리하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 용액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (0.161 g, 0.41 mmol, 83% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) m/z 357.1 (M+H)$^+$.

[1479] *실시예 239C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-하이드록시-3-메틸-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1480] 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 실시예 239B의 생성물 (78.0 mg, 0.20 mmol), 실시예 301B (48.2 mg, 0.22 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 90 mg, 0.24 mmol), 및 트리에틸아민 (0.11 mL, 0.79 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (46.4 mg, 0.083 mmol, 42% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.53 (s, brd,1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (tt, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.04 (dddt, J = 13.6, 11.2, 5.9, 2.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.69 (m, 6H),

1.62 (td, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 557.9 $(M+H)^+$.

[1481] **실시예 240: *N,N'*-(2-하이드록시-2-메틸비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 339)**

[1482] 실시예 239C에 기재된 반응이 실시예 301B를 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 - 7.41 (m, 6H), 7.03 (td, J = 11.7, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dddd, J = 9.0, 7.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.21 (dd, J = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.69 (m, 6H), 1.62 (td, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 540.9 $(M+H)^+$.

[1483] **실시예 241: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(2-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 340)**

[1484] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트산으로 대체하여 실시예 214에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 12.3, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 545.0 $(M+H)^+$.

[1485] **실시예 242: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 341)**

[1486] 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 실시예 112A의 생성물 (70.0 mg, 0.22 mmol), 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (48.9 mg, 0.24 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 99 mg, 0.262 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.872 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (57.6 mg, 0.122 mmol, 56% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.18 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 471.0 $(M+H)^+$.

[1487] **실시예 243: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 342)**

[1488] 실시예 242에 기재된 반응이 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 472.2 $(M+H)^+$.

[1489] **실시예 244: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{[(4-시아노페닐)메틸]아미노}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 343)**

[1490] 2-(4-플루오로페녹시)아세트알데하이드를 2-(4-시아노페닐)아세트알데하이드로 대체하여 실시예 232에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 2H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.40 (td, *J* = 10.4, 9.5, 5.3 Hz,

1H), 2.13 (td, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 458.2 $(M+H)^+$.

[1491] **실시예 245: 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 메탄설포네이트 (화합물 344)**

[1492] 디클로로메탄 (4.0 mL) 중의 실시예 198K (0.32 g, 0.605 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.169 mL, 1.209 mmol)에 이어서 메탄설포닐 클로라이드 (0.061 mL, 0.786 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 물과 함께 30 분 동안 교반했다. 침전물을 수집하고 공기 건조시켜 186 mg의 표제 화합물 백색 고체로 수득했다. 수성 여과액을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 분획을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (21.2 × 250 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 120 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (ddt, *J* = 8.9, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.19 (dt, *J* = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 1.68 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 623.8 $[M+NH_4]^+$.

[1493] **실시예 246: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 345)**

[1494] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 202에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (dd, *J* = 17.3, 8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.4 Hz, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.14 (td, *J* = 10.0, 9.2, 5.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 495.1 $(M+H)^+$.

[1495] **실시예 247: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아미드 (화합물 346)**

[1496] 실시예 242에 기재된 반응이 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 (*E*)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.54 - 7.36 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 483.1 $(M+H)^+$.

[1497] **실시예 248: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드 (화합물 347)**

[1498] 실시예 242에 기재된 반응이 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 (*E*)-3-(4-메톡시페닐)아크릴산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.31 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 445.1 $(M+H)^+$.

[1499] **실시예 249: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(3,4-디클로로페닐)프로프-2-엔아미드 (화합물 348)**

[1500] 실시예 242에 기재된 반응이 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 (*E*)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.25

(s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 483.0 $(M+H)^+$.

[1501] **실시예 250: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드 (화합물 349)**

[1502] 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 실시예 112A (65.0 mg, 0.20 mmol), (*E*)-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (30.2 mg, 0.20 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 92 mg, 0.24 mmol), 및 트리에틸아민 (0.11 mL, 0.81 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 교반했다. 물 (10 mL)을 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (10 mL) 및 에테르 (10 mL)로 세척하고, 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (68.8 mg, 0.165 mmol, 82% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.34 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 416.2 $(M+H)^+$.

[1503] **실시예 251: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(3-클로로페닐)프로프-2-엔아미드 (화합물 350)**

[1504] 실시예 242에 기재된 반응이 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 (*E*)-3-(3-클로로페닐)아크릴산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.59 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$.

[1505] **실시예 252: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]프로프-2-엔아미드 (화합물 351)**

[1506] 실시예 242에 기재된 반응이 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 (*E*)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 - 8.84 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 484.1 $(M+H)^+$.

[1507] **실시예 253: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔아미드 (화합물 352)**

[1508] 실시예 242에 기재된 반응이 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 (*E*)-3-(피리딘-3-일)아크릴산으로 대체하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로 제공했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 416.1 $(M+H)^+$.

[1509] **실시예 254: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 353)**

[1510] 표제 화합물을 실시예 198에 기재된 방법을 사용하여 실시예 246의 카이랄 분취용 SFC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$.

[1511] **실시예 255: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 354)**

[1512] 표제 화합물을 실시예 198에 기재된 방법을 사용하여 실시예 246의 카이랄 분취용 SFC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (dd, J = 18.0, 9.1 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.98 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.12 (tt, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.1 (M+H)$^+$.

[1513] **실시예 256: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[4-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아미드 (화합물 355)**

[1514] *실시예 256A: {[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트산*

[1515] 실시예 11A 및 실시예 11B에 기재된 반응 및 정제 조건이 5-하이드록시-3-메틸벤조[*d*]이속사졸을 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (Aldrich)로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 278 (M+H)$^+$.

[1516] *실시예 256B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[4-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.1.1]헥산-1-일]아세트아미드*

[1517] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 256A의 생성물로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 88C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.73 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+H)$^+$.

[1518] **실시예 257: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(2-하이드록시-4-{2-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 356)**

[1519] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트산으로 대체하여 실시예 214에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.2, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, *J* = 12.2, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 6H).; MS (ESI$^+$) *m/z* 530.1 (M+H)$^+$.

[1520] **실시예 258: *N,N'*-(2-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 357)**

[1521] *실시예 258A: N,N'-(2-아지도비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1522] 마이크로파 반응기 바이알 안의 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 실시예 245 (0.25 g, 0.412 mmol) 및 소듐 아지드 (0.134 g, 2.058 mmol)의 혼합물을 마이크로파 오븐 (Biotage®Initiator, 450 W)에서 120 ℃에서 45 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 34 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dddd, *J* = 8.5, 5.5, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.66 (ddd, *J* = 10.3, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 4H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.99 - 1.59 (m, 9H).

[1523] *실시예 258B: N,N'-(2-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] 트리플루오*

로아세테이트

[1524] 50 mL 압력 바틀에서 테트라하이드로퓨란 (6 mL) 중의 실시예 258A (32 mg, 0.058 mmol) 및 Raney®2800, 물 슬러리 (85.1 mg, 0.652 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 50 psi의 수소하에 주위 온도에서 진탕시켰다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 27 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.7, 5.8 Hz, 2H), 6.89 (ddd, J = 16.3, 10.9, 2.8 Hz, 2H), 6.79 (tq, J = 8.8, 3.0, 2.4 Hz, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 4H), 4.33 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 2.58 -2.41 1.69 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 528.1 (M+H)$^+$.

[1525] **실시예 259: *N,N'*-(2-아세트아미도비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 358)**

[1526] 디클로로메탄 (1.0 mL) 중의 실시예 258 (0.018 g, 0.028 mmol) 및 피리딘 (0.011 mL, 0.140 mmol)의 용액에, 아세트산 무수물 (7.93 μl, 0.084 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 12 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9, 6.9 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 15.7, 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.80 (ddt, J = 24.1, 9.0, 1.9 Hz, 2H), 4.44 - 4.23 (m, 4H), 4.07 (s, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.02 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.56 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 570.2 (M+H)$^+$.

[1527] **실시예 260: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[3-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 359)**

[1528] *실시예 260A: N-(4-아미노-3-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드*

[1529] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 198F - 198H에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.76 - 6.68(m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 325.0 (M+H)$^+$.

[1530] *실시예 260 B: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-[3-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1531] 디메틸포름아미드 (DMF) (3.0 mL) 중의 실시예 260A (0.1 g, 0.308 mmol), 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 (0.085 g, 0.385 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.135 mL, 0.771 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.176 g, 0.463 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 고진공하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (1:1, 2 mL)에 용해시키고 소듐 보로하이드라이드 (0.058 g, 1.542 mmol)로 1 시간 동안 주위 온도에서 처리했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (25 mL/분의 유량으로 Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (25 mm × 21.2 mm)에서 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴 선형 구배)에 의해 정제하여 to give 85 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.71 (dq, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 9.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.78 (m, 4H), 1.82 - 1.67 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 530.2 (M+H)$^+$.

[1532] **실시예 261: 2-(1,2-벤족사졸-3-일)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 360)**

[1533] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.84 (d, *J* =

7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 444 $(M+H)^+$.

[1534] **실시예 262: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 361)**

[1535] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 487 $(M+H)^+$.

[1536] **실시예 263: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-{4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 362)**

[1537] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 실시예 206B로 대체하여 실시예 260에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 8.9, 4.1, 2.1 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.2 Hz, 4H), 4.02 (dt, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.3, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 541.1 $(M+H)^+$.

[1538] **실시예 264: *N,N'*-(2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 363)**

[1539] *실시예 264A: N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드*

[1540] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 198F-198I에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (dt, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (dtd, *J* = 8.5, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (dt, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 12.9, 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.85 (tt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 5H), 1.68 (ddt, *J* = 11.5, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 1.59 (ddt, *J* = 14.4, 10.3, 2.2 Hz, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 327.3 $(M+H)^+$.

[1541] *실시예 264B: N,N'-(2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1542] 실시예 198I를 264A로 대체하고 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 202에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.32 (td, J = 9.4, 7.7 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (tdd, J = 12.3, 6.7, 3.0 Hz, 2H), 6.73 (tt, J = 9.2, 2.6 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 2.23 (td, J = 10.4, 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.76 (tt, J = 9.9, 7.0 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 497.1 $(M+H)^+$.

[1543] **실시예 265: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 364)**

[1544] 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 264에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.32 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 - 6.86 (m, 5H), 6.72 (ddt, J = 10.8, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 3.96 (dt, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 12.6, 11.9, 8.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 479.2 $(M+H)^+$.

[1545] **실시예 266: *N,N'*-(2-플루오로비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 365)**

[1546] *실시예 266A: 에틸 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[1547] CH_2Cl_2 (5 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중의 실시예 173F의 생성물 (350 mg, 0.88 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (36.6 mg, 0.97 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반했다. 용액을 염수 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 CH_2Cl_2 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (5:5 내지 4:6)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.223 g, 0.56 mmol, 63% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 399.9 $(M+H)^+$.

[1548] *실시예 266B: 에틸 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-플루오로비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[1549] 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 실시예 266A의 생성물 (185.0 mg, 0.46 mmol)의 용액에 (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드 (DAST, 0.12 mL, 0.93 mmol)를 첨가했다. 1 시간 후, 반응물을 주위 온도까지 가온하고 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 퀀칭하고 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (6:4)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.124 g, 0.31 mmol, 67% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 402.2 $(M+H)^+$.

[1550] *실시예 266C: 4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-플루오로비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산*

[1551] 메탄올 (1.5 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL) 중의 실시예 266B (0.12 g, 0.30 mmol)의 용액에 물 (0.5 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (0.021 g, 0.90 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거했다. 나머지 용액을 물 (1 mL)로 희석하고 백색 현탁액이 나타날 때까지 2.5 N HCl로 처리했다. 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 물로 세척하고 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (88.9 mg, 0.24 mmol, 80% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 374.1 $(M+H)^+$.

[1552] *실시예 266D: N-(4-아미노-3-플루오로비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[1553] 톨루엔 (2 mL) 중의 실시예 266C의 생성물 (85.0 mg, 0.227 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (0.063 mL, 0.46 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (0.074 mL, 0.34 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 110 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 3 N HCl (2 mL)로 처리하고 이어서 16 시간 동안 교반했다. 층을 분리하고, 수성층을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.4 mg, 0.050 mmol, 17% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 345.1 $(M+H)^+$.

[1554] *실시예 266E: N,N'-(2-플루오로비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1555] 실시예 242에 기재된 반응이 실시예 112A를 실시예 266D로 대체하고 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.30 (dd, J = 54.2, 8.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.46 - 1.61 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 531.0 $(M+H)^+$.

[1556] **실시예 267: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-플루오로-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 366)**

[1557] 실시예 242에 기재된 반응이 실시예 112A를 실시예 266D로 대체하고 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을

실시예 301B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.45 - 1.69 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 (M+H)$^+$.

[1558] **실시예 268: (2*E*,2'*E*)-*N*,*N*'-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스[3-(3,4-디클로로페닐)프로프-2-엔아미드] (화합물 367)**

[1559] 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디아민 디하이드로클로라이드 (30.0 mg, 0.175 mmol), (*E*)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴산 (91 mg, 0.42 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 160 mg, 0.42 mmol), 및 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.05 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 교반되도록 했다. 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 에틸 아세테이트 및 물로 세척하고, 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물을 수득했다 (60.2 mg, 0.12 mmol, 69% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 8.76 (s, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 496.9 (M+H)$^+$.

[1560] **실시예 269: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 368)**

[1561] 디클로로메탄 (0.33 mL) 및 물 (0.17 mL) 중의 실시예 9B의 생성물 (40mg, 0.100 mmol)의 용액에 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드 (0.017 mL, 0.110 mmol) 및 소듐 하이드록사이드 (12.0 mg, 0.301 mmol)를 주위 온도에서 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 물을 반응 혼합물에 첨가했고, 백색 고체가 형성되었다. 고체를 여과를 통해 단리하고, 물로 세척하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 0.066 mmol, 66% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 455 (M+H)$^+$.

[1562] **실시예 270: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 369)**

[1563] 아세토니트릴 (0.772 mL) 중의 실시예 28A (50 mg, 0.138 mmol)의 용액에 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 (25.3 mg, 0.152 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (57.4 mg, 0.415 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 70 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 1 시간 후, 추가의 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올 (25.3 mg, 0.152 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (55 mg, 0.112 mmol, 81% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 491 (M+H)$^+$.

[1564] **실시예 271: (2*E*,2'*E*)-*N*,*N*'-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스{3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아미드} (화합물 370)**

[1565] 실시예 268에 기재된 반응이 (*E*)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴산을 (*E*)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (s, 2H), 7.77 (s, 8H), 7.48 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.1 (M+H)$^+$.

[1566] **실시예 272: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1-사이클로프로필-1*H*-피라졸-5-일)옥시]아세트아미도}비**

사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 371)

[1567] 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올을 1-사이클로프로필-1*H*-피라졸-5-올로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (tt, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 0.95 - 0.83 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 449 (M+H)$^+$.

[1568] **실시예 273: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*R*)-3-플루오로-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 372)**

[1569] 실시예 267를 CO_2 중의 0.1% 디에틸아민으로 완충된 30% CH_3OH로 용리하는 (유량 70 g/분, 역압 101 bar) Chiralpak®AD-H 컬럼 (21 × 250 mm, 주위 온도)을 사용하여 카이랄 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 정제하여 표제 화합물 (컬럼으로부터 용리되는 제1 거울상이성질체)을 수득했다. 절대 입체화학 할당은 임의적이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.45 - 1.58 (m, 10H). MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 (M+H)$^+$.

[1570] **실시예 274: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-플루오로-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 373)**

[1571] 실시예 267를 CO_2 중의 0.1% 디에틸아민으로 완충된 30% CH_3OH로 용리하는 (유량 70 g/분, 역압 101 bar) Chiralpak®AD-H 컬럼 (21 × 250 mm, 주위 온도)을 사용하여 카이랄 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 정제하여 표제 화합물 (컬럼으로부터 용리되는 제2 거울상이성질체)을 수득했다. 절대 입체화학 할당은 임의적이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 54.2, 8.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.46 - 1.54 (m, 10H). MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 (M+H)$^+$.

[1572] **실시예 275: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1,3,5-트리메틸-1*H*-피라졸-4-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 374)**

[1573] 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올을 1,3,5-트리메틸-1*H*-피라졸-4-올로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 451 (M+H)$^+$.

[1574] **실시예 276: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-*N*-메틸아세트아미드 (화합물 375)**

[1575] *실시예 276A: N-[(3S)-4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 트리플루오로아세테이트*

[1576] 표제 화합물을 실시예 198I의 카이랄 분취용 SFC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리하고, 역상 HPLC 정제가 이어져 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다. 분취용 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)를 Chiralpak®IC, 300 ×5 0 mm I.D., 10 μm 컬럼을 사용하여 Thar 200 분취용 SFC (SFC-5) 시스템에서 수행했다. 컬럼은 38 ℃였고, 역압 조절기는 100 bar를 유지하도록 설정되었다. 이동상 A는 CO_2이고 B는 이소프로판올 (0.1% 암모늄 하이드록사이드)이다. 크로마토그래피를 200 mL/분의 유량으로 이동상 B의 45%에서 등

용매로 수행했다. 분획 수집은 220 nm로 설정된 UV 모니터 파장으로 타임 트리거되었다. 분취용 HPLC를 Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 80 mm) 컬럼을 사용하는 Gilson 281 반-분취용 HPLC 시스템에서 수행했다. 아세토니트릴의 구배 (A) 및 물 중의 0.075% 트리플루오로아세트산 (B)이 80 mL/분의 유량으로 사용되었다. 선형 구배는 약 30%의 A로부터 약 100%의 A까지 약 30 분에 걸쳐 사용되었다. 검출 방법은 220 nM 및 254 nM의 파장의 UV였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J*=9.21 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, *J*=8.33 Hz, 1H), 2.55 (br t, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.35 - 1.84 (m, 8H), 1.83 - 1.58 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.0 (M+H)$^+$.

[1577] *실시예 276B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-3-하이드록시-4-(메틸아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1578] 물 (1.0 mL) 중의 실시예 276A (0.2 g, 0.438 mmol), 포름알데하이드 (0.049 mL, 0.657 mmol) 및 아세트산 (0.100 mL, 1.751 mmol)의 혼합물을 아연 (0.057 g, 0.876 mmol)으로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 메탄올/디메틸 설폭사이드의 1:1 혼합물에 용해시키고 여과했다. 여과액을 HPLC (Phenomenex®C18 10 μm 컬럼 (25 × 80 mm)에서 80 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-70% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 136 mg의 표제 화합물을 백색 유리질 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.89 (ddd, J = 8.7, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.74 - 1.44 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 357.2 (M+H)$^+$.

[1579] *실시예 276C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-N-메틸아세트아미드*

[1580] *N*,*N*-디메틸포름아미드(1.5 mL) 중의 실시예 276B (65 mg, 0.138 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (35.3 mg, 0.173 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.121 mL, 0.690 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (79 mg, 0.207 mmol)로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 20-100% 아세토니트릴)에 의해 세 번 정제하여 15 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.77 - 8.68 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 5H), 1.98 - 1.82 (m, 6H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 543.2 (M+H)$^+$.

[1581] **실시예 277: (2*E*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]프로프-2-엔아미드 (화합물 376)**

[1582] *실시예 277A: (E)-에틸 3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)아크릴레이트*

[1583] 디메톡시에탄 (5 mL) 및 물 (0.1 mL)을 마이크로파 튜브에서 (*E*)-에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트 (Frontier, 0.684 g, 3.02 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.87 g, 6.30 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.21 g, 0.25 mmol) 및 2-브로모-5-(트리플루오로메톡시)피리딘 (Ark Pharm, 0.61g, 2.52 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 튜브를 밀봉하고 매번 질소 역세척으로 세 번 탈기시켰다. 이후 튜브를 Biotage®Initiator+ 마이크로파 반응기에서 가열하고 110 ℃에서 30 분 동안 조사했다. 밀봉을 개방하고, 층을 분리했다. 유기층을 유리 미세섬유 프릿을 통해 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 25 × 150 mm, 유량 80 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.37 g, 1.42 mmol, 56% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 262 (M+H)$^+$.

[1584] *실시예 277B: (E)-3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)아크릴산*

[1585] 실시예 105B에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 105A의 생성물을 실시예 277A의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 234 (M+H)$^+$.

[1586] *실시예 277C: (2E)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]프로프-2-엔아미드*

[1587] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 277B의 생성물로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 27D의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (DCI) *m/z* 517 (M+NH_4)$^+$.

[1588] **실시예 278: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-*N*-메틸-2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미드 (화합물 377)**

[1589] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산으로 대체하여 실시예 276에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 560.2 (M+H)$^+$.

[1590] **실시예 279: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 378)**

[1591] 아세톤 (2.5 mL) 중의 실시예 28A (65.0 mg, 0.180 mmol), 2-(디플루오로메틸)피리딘-4-올 (39.2 mg, 0.27 mmol), 포타슘 카르보네이트 (49.7 mg, 0.36 mmol), 및 포타슘 아이오다이드 (2.09 mg, 0.013 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 40 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (68.4 mg, 0.145 mmol, 81% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 2.3H), 6.94 - 6.70 (m, 1.8H), 4.64 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 470.2 (M+H)$^+$.

[1592] **실시예 280: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-{3-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 379)**

[1593] *실시예 280A: [(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트산*

[1594] 실시예 11A 및 실시예 11B에 기재된 반응 및 정제 조건이 5-하이드록시-3-메틸벤조[*d*]이속사졸을 실시예 159A의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 233 (M+H)$^+$.

[1595] *실시예 280B: tert-부틸 (3-{2-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[1596] 실시예 11C에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 11B의 생성물을 실시예 280A의 생성물로 대체하고, 실시예 9B의 생성물을 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 435 [M+Na]$^+$.

[1597] *실시예 280C: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미드*

[1598] 실시예 9D에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 9C의 생성물을 실시예 280B의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 313 $(M+H)^+$.

[1599] *실시예 280D: 2-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-N-{3-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1600] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (Combi-Blocks)으로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 280C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 483 $(M+H)^+$.

[1601] **실시예 281: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아미드 (화합물 380)**

[1602] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 280A의 생성물로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 88C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 530 $(M+NH_4)^+$.

[1603] **실시예 282: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 381)**

[1604] *실시예 282A: tert-부틸 2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)옥시)아세테이트*

[1605] 아세토니트릴 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트 (0.90 mL, 6.12 mmol)의 용액에 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올 (400 mg, 4.08 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (1.69 g, 12.2 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 6 N HCl (3 mL) 및 물 (20mL)로 퀀칭했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 40 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 2.12 mmol, 52% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 213 $(M+H)^+$.

[1606] *실시예 282B: 2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)옥시)아세트산*

[1607] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 실시예 282A의 생성물(400mg, 1.89 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.45 mL, 18.9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 물을 첨가한 다음, 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (200mg, 1.28 mmol, 68% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 157 $(M+H)^+$.

[1608] *실시예 282C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)옥시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[1609] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.80 mL) 중의 실시예 9B의 생성물 (40 mg, 0.100 mmol)의 용액에 실시예 282B의 생성물 (17.2 mg, 0.110 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 42.0 mg, 0.110 mmol), 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.053

mL, 0.301 mmol)을 주위 온도에서 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 주위 온도에서 교반한 다음, 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 0.076 mmol, 75% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.21 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 423 $(M+H)^+$.

[1610] **실시예 283: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[5-(디플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 382)**

[1611] *실시예 283A: {[5-(디플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트산*

[1612] 실시예 206A를 5-(디플루오로메틸)피라진-2-올로 대체하여 실시예 206B에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.01 (*J* = 52.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 205.1 $(M+H)^+$.

[1613] *실시예 283B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-4-(2-{[5-(디플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1614] 실시예 198I를 실시예 276A로 대체하고 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 실시예 283A로 대체하여 실시예 202에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 6.98 - 6.72 (m, 3H), 4.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.62 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[1615] **실시예 284: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[3-(2-{[5-(디플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 383)**

[1616] 실시예 280C (75 mg, 0.215 mmol), 실시예 283A (43.9 mg, 0.215 mmol), *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.188 mL, 1.075 mmol), *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL), 및 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (123 mg, 0.323 mmol)의 혼합물을 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-85% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 85 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 499.0 $(M+H)^+$.

[1617] **실시예 285: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[5-(디플루오로메틸)피라진-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 384)**

[1618] 실시예 280C를 실시예 9B로 대체하여 실시예 284에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 471.0 $(M+H)^+$.

[1619] **실시예 286: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 385)**

[1620] 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올을 1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-올로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.44 (s,

2H), 4.39 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.

[1621] **실시예 287: *N*-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 386)**

[1622] *실시예 287A: tert-부틸 [2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트*

[1623] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)글리신으로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 27D의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^-) *m/z* 440 $(M-H)^-$.

[1624] *실시예 287B: 2-아미노-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1625] 실시예 83B에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 83A의 생성물을 실시예 287A의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 342 $(M+H)^+$.

[1626] *실시예 287C: N-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-카르복스아미드*

[1627] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 5-(트리플루오로메톡시)피콜린산 (Ark Pharm)으로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 287B의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 531 $(M+H)^+$.

[1628] **실시예 288: *N,N'*-(2-시아노비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 387)**

[1629] *N,N*-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 중의 실시예 245 (0.43 g, 0.708 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 시아나이드 (0.248 g, 0.920 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 213 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.58 (tdd, J = 8.9, 4.1, 2.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.92 (ddp, J = 8.3, 4.6, 1.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 5H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 554.9 $(M+NH_4)^+$.

[1630] **실시예 289: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(디플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 388)**

[1631] 실시예 27E에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트산을 2-(4-(디플루오로메틸)페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물 (35 mg, 0.075 mmol, 83% 수율)을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 60 Hz, 1H), 6.85 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 469 $(M+H)^+$.

[1632] **실시예 290: *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스{2-[4-(디플루오로메틸)페녹시]아세트아미드} (화합물 389)**

[1633] *실시예 290A: 비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디아민 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)*

[1634] 디클로로메탄 (0.3 mL) 중의 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (0.026 g, 0.13 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.222 g, 1.95 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (42 mg, 99%수율)을 수득했고 이를 정제 또는 특성규명 없이 사용했다.

[1635] *실시예 290B: 메틸 2-(4-(디플루오로메틸)페녹시)아세테이트*

[1636] 아세톤 (1.5 mL) 중의 4-(디플루오로메틸)페놀 (221 mg, 1.53 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (351 mg, 2.30 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (486 mg, 3.52 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하고, 용액을 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 5-40% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리되는 실리카 겔 (40g) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (97 mg, 29% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

[1637] *실시예 290C: 2-(4-(디플루오로메틸)페녹시)아세트산*

[1638] 메탄올 (3 mL) 중의 실시예 290B의 생성물 (90 mg, 0.416 mmol)에 4 N 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (1.77 mL, 7.08 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액으로 pH~6까지 산성화했다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (70 mg, 83% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H).

[1639] *실시예 290D: N,N'-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스{2-[4-(디플루오로메틸)페녹시]아세트아미드}*

[1640] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 실시예 290C의 생성물 (40.4 mg, 0.20 mmol) 및 *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 84 mg, 0.220 mmol)를 주위 온도에서 5 분 동안 교반한 다음, *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중의 실시예 290A의 생성물 (32.6 mg, 0.1 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (103 mg, 0.80 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 0.5 시간 동안 교반한 다음 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 50 × 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.1 % 수성 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 75% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 4H), 6.96 (t, J = 56 Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 465 (M-H)$^-$.

[1641] **실시예 291: 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (화합물 390)**

[1642] 실시예 288 (40 mg, 0.074 mmol), 진한 염산 (1.0 mL, 32.9 mmol) 및 아세트산 (1.0 mL, 17.47 mmol)의 혼합물을 마이크로파 바이알에서 110 ℃에서 0.5 시간 동안 가열했다. 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 4.5 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (dt, J = 11.9, 8.9 Hz, 2H), 6.98 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dt, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.53 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 (M+H)$^+$.

[1643] **실시예 292: *N,N'*-(비사이클로[2.1.1]헥산-1,4-디일)비스{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미드} (화합물 391)**

[1644] 실시예 83C에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 83B의 생성물을 실시예 280A의 생성물 (2 당량)로 대체하고 실시예 9A의 생성물을 *tert*-부틸 4-아미노비사이클로[2.1.1]헥스-1-일카르바메이트 (Enamine)로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 6H);

MS (ESI$^+$) *m/z* 558 $(M+NH_4)^+$.

[1645] **실시예 293: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 392)**

[1646] 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올을 3-(트리플루오로메톡시)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.1, 2.2 Hz, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 520 $(M+NH_4)^+$.

[1647] **실시예 294: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 393)**

[1648] 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올을 4-(트리플루오로메톡시)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 520 $(M+NH_4)^+$.

[1649] **실시예 295: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(5,6-디메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 394)**

[1650] *실시예 295A: 2-클로로-N-{(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[1651] 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 실시예 276A (0.50 g, 1.1 mmol), 2-클로로아세트산 (0.114 g, 1.20 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 0.50 g, 1.31 mmol), 및 트리에틸아민 (0.46 mL, 3.28 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄 (8:2 내지 9:1)으로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 80 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.261 g, 0.62 mmol, 57% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 419.1 $(M+H)^+$.

[1652] *실시예 295B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-4-{2-[(5,6-디메틸피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1653] 아세톤 (2.5 mL) 중의 실시예 295A (55.0 mg, 0.13 mmol), 5,6-디메틸피리딘-3-올 (24.2 mg, 0.197 mmol), 포타슘 카르보네이트 (36.3 mg, 0.26 mmol), 및 포타슘 아이오다이드 (1.524 mg, 9.18 μmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 40 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염 (24.4 mg, 0.048 mmol, 30% 수율)으로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 506.2 $(M+H)^+$.

[1654] **실시예 296: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,6-디메틸피리딘-4-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 395)**

[1655] 실시예 295B에 기재된 반응이 5,6-디메틸피리딘-3-올을 2,6-디메틸피리딘-4-올로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.67

(m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 506.2 (M+H)$^+$.

[1656] **실시예 297: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(디플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 396)**

[1657] 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올을 3-(디플루오로메톡시)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 - 8.65 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+NH4)$^+$.

[1658] **실시예 298: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(디플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 397)**

[1659] 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올을 4-(디플루오로메톡시)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 - 6.86 (m, 6H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+NH_4)$^+$.

[1660] **실시예 299: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-페녹시아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 398)**

[1661] DMF (0.8 mL) 중의 27D의 용액에 2-페녹시아세트산 (17.6 mg, 0.116 mmol), *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드 (HATU, 44.1 mg, 0.116 mmol), 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.055 mL, 0.316 mmol)을 주위 온도에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반한 다음 물을 첨가했다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하여 표제 화합물 (18 mg, 0.043 mmol, 41% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 436 (M+NH_4)$^+$.

[1662] **실시예 300: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 399)**

[1663] 실시예 282에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-1*H*-피라졸-3-올을 6-(디플루오로메틸)피리딘-3-올로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.20, -114.12; MS (ESI$^+$) *m/z* 436 (M+NH4)$^+$.

[1664] **실시예 301: *N*,*N*'-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미드) (화합물 400)**

[1665] *실시예 301A: tert-부틸 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세테이트*

[1666] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (100 mL) 중의 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (Combi-Blocks, 10 g, 60.1 mmol), 포타슘 카르보네이트 (16.6 g, 120 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (9.25 mL, 63.1 mmol)의 혼합물을 65 ℃까지 가온하고 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ (40 mL) 및 에틸 아세테이트 (40 mL)로 퀀칭하고 물 (20 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 15-25% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해 정제하여 표제 화합물 (16.2 g, 58.4 mmol, 97% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 278 (M+H)$^+$.

[1667] *실시예 301B: 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산*

[1668] 디클로로메탄 (100 mL) 중의 실시예 301A의 생성물 (16.2 g, 58.4 mmol)의 용액에 주위 온도에서 트리플루오로아세트산 (45.0 mL, 584 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시키고 톨루엔과 공비시켜 고체를 수득했고 이를 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 재침전시켜 표제 화합물 (12.3 g, 55.4 mmol, 95% 수율)을 수득했다. MS (DCI) *m/z* 239 $(M+NH_4)^+$.

[1669] *실시예 301C: tert-부틸 [3-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]카르바메이트*

[1670] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 301B의 생성물로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (Pharmablock)로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 402 $(M+H)^+$.

[1671] *실시예 301D: N,N'-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미드)*

[1672] 실시예 83C에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 83B의 생성물을 실시예 301B의 생성물로 대체하고 실시예 9A의 생성물을 실시예 301C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 2H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 2H), 4.66 (s, 4H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 505 $(M+H)^+$.

[1673] **실시예 302: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 401)**

[1674] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.9, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 436 $(M+H)^+$.

[1675] **실시예 303: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 402)**

[1676] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (ddd, J = 5.0, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 7.1, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$.

[1677] **실시예 304: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아미드 (화합물 403)**

[1678] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 434 $(M+H)^+$.

[1679] **실시예 305: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아세트아미드 (화합물 404)**

[1680] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.37

(s, 1H), 8.12 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.1, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 434 $(M+H)^+$.

[1681] **실시예 306: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 405)**

[1682] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 436 $(M+H)^+$.

[1683] **실시예 307: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2,4,6-트리플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 406)**

[1684] 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올을 2,4,6-트리플루오로페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 9.0, 0.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 473 $(M+H)^+$.

[1685] **실시예 308: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 407)**

[1686] 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올을 4-(2-하이드록시프로판-2-일)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 458 $(M-OH)^+$.

[1687] **실시예 309: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 408)**

[1688] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 477 $(M+NH_4)^+$.

[1689] **실시예 310: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 409)**

[1690] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 2-(2,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 11.7, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (dddd, J = 9.2, 8.2, 3.0, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 495 $(M+NH_4)^+$.

[1691] **실시예 311: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 410)**

[1692] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 2-(3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz,

1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 478 $(M+CH3CN)^+$.

[1693] **실시예 312: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 411)**

[1694] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 2-(2-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 11.8, 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dddd, J = 8.2, 7.4, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (dddd, J = 8.1, 7.4, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 478 $(M+CH3CN)^+$.

[1695] **실시예 313: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 412)**

[1696] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 484 $(M+H)^+$.

[1697] **실시예 314: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 413)**

[1698] 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올을 4-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.62 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 530 $(M+H)^+$.

[1699] **실시예 315: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(2,4,5-트리플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 414)**

[1700] 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올을 2,4,5-트리플루오로페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57 (td, J = 10.9, 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 12.2, 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 472 $(M+H)^+$.

[1701] **실시예 316: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 415)**

[1702] 실시예 270에 기재된 반응 및 정제 조건이 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-올을 3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 520 $(M+H)^+$.

[1703] **실시예 317: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4,5-트리플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 416)**

[1704] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 2-(3,4,5-트리플루오로페녹시)아세트산으로 대체

하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472 $(M+H)^+$.

[1705] **실시예 318: (2*S*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (화합물 417)**

[1706] *실시예 318A: N-[(3R)-4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 트리플루오로아세테이트*

[1707] 표제 화합물을 실시예 276에 기재된 방법을 사용하여 실시예 198I의 카이랄 분취용 SFC에 의해 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리하고, 역상 HPLC가 이어져 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.83 -6.74 (m, 1H),, 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, *J*=8.33 Hz, 1H), 2.55 (br t, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.32 - 1.86 (m, 8H), 1.82 - 1.58 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.0 $(M+H)^+$.

[1708] *실시예 318B: N,N'-[(2R)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1709] 실시예 198H를 실시예 318A로 대체하여 실시예 198J에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 6.82 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 4.04 (dt, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[1710] *실시예 318C: (2R)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 메탄설포네이트*

[1711] 실시예 198K를 실시예 318B로 대체하여 실시예 245에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.82 (ddt, *J* = 9.0, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 5.37 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.19 (dt, *J* = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.69 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.0 $(M+H)^+$.

[1712] *실시예 318D: N,N'-[(2S)-2-시아노비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1713] 실시예 245를 실시예 318C로 대체하여 실시예 288에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 6.83 (dddd, *J* = 9.0, 6.3, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 4H), 2.26 - 1.81 (m, 5H), 1.84 - 1.61 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 554.9 $(M+NH_4)^+$.

[1714] *실시예 318E: (S)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산*

[1715] 실시예 288를 실시예 318D로 대체하여 실시예 291에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.10 (ddd, J = 19.1, 11.2, 2.8 Hz, 2H), 6.90 (td, J = 10.8, 10.0, 2.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.19 - 1.85 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$.

[1716] **실시예 319: (2*R*)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클**

로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-하이드록시프로판아미드 (화합물 418)

[1717] *실시예 319A: (S)-메틸 3-(벤질옥시)-2-하이드록시프로파노에이트*

[1718] 메탄올 (42.3 mL) 중의 (*S*)-3-(벤질옥시)-2-하이드록시프로판산 (1.66 g, 8.46 mmol)의 용액에 진한 황산 (2.5 mL, 46.5 mmol) 및 트리메틸오르토포르메이트 (4.2 mL, 38.1 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 환류시키며 16 시간 동안 교반한 다음 주위 온도까지 냉각시키고 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 소량의 물에 현탁시키고 절반 포화된 소듐 비카르보네이트로 중화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3 × 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헵탄 중의 0-30% 이후 30%-100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 5.71 mmol, 68% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 7.19 (m, 6H), 5.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 3H), 4.23 (dt, J = 6.3, 4.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.58 (d, J = 4.7 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 228 $(M+NH4)^+$.

[1719] *실시예 319B: (R)-메틸 3-(벤질옥시)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로파노에이트*

[1720] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (7 mL) 중의 트리페닐포스핀 (1.5 g, 5.71 mmol)의 용액에, 디-*tert*-부틸 (*E*)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (2.15 mL, 10.3 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반한 다음, 테트라하이드로퓨란 (7 mL) 중의 4-클로로-3-플루오로페놀 (0.84 g, 5.71 mmol), 실시예 319A (1.2 g, 5.71 mmol) 및 트리에틸아민 (1.43 mL, 10.3 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 48 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 플래시 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산 중의 5-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제했다. 물질을 특성규명 없이 진행시켰다.

[1721] *실시예 319C: (R)-3-(벤질옥시)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로판산*

[1722] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 실시예 319B (500 mg, 1.48 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 (141 mg, 5.90 mmol) 및 물 (1.0 mL)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반했다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 세척했다. 이후 수성층을 2 N HCl (수성)로 pH=3까지 산성화한 다음 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 0.139 mmol, 9% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 5H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 2H).

[1723] *실시예 319D: (2R)-3-(벤질옥시)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}프로판아미드*

[1724] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 실시예 319C로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 591 $(M+H)^+$.

[1725] *실시예 319E: (2R)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-하이드록시프로판아미드*

[1726] 10 mL 압력 튜브에 메탄올 (1 mL) 중의 실시예 319D의 생성물 (45 mg, 0.076 mmol)의 용액 5% Pd/C (습윤 JM#9) (25 mg, 0.104 mmol) 및 디옥산 중의 4 M HCl (0.038 mL, 0.15 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 50 psi의 수소하에 외부 가열 없이 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 0.050 mmol, 66% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 11.4, 10.5, 2.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 518 $(M+NH4)^+$.

[1727] **실시예 320: *N,N'*-[(2*S*)-2-(2*H*-테트라졸-5-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 419)**

[1728] 실시예 318 (100 mg, 0.186 mmol), 소듐 아지드 (121 mg, 1.857 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (99 mg, 1.857 mmol)의 혼합물을 마이크로파 바이알에서 110 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex® C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 30-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 45 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.10 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.00 (dddd, J = 22.3, 16.5, 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 4.58 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.68 (m, 7H), 1.42 - 1.23 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 581.1 (M+H)$^+$.

[1729] **실시예 321: *N,N'*-[(2*S*)-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 420)**

[1730] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 실시예 318 (80 mg, 0.144 mmol), *N*-하이드록시아세트이미드아미드 (13.29 mg, 0.179 mmol) 및 *N*-에틸-*N'*-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (41.3 mg, 0.215 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1.435 mL, 1.435 mmol, 테트라하이드로퓨란 중의 1 M)로 처리하고 50 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 30-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 45 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.74 (m, 2H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 2.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 595.0 (M+H)$^+$.

[1731] **실시예 322: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-메톡시프로판아미드 (화합물 421)**

[1732] *실시예 322A: 메틸 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3-메톡시프로파노에이트*

[1733] 아세토니트릴 (5 mL) 중의 메틸 2-브로모-3-메톡시프로파노에이트 (0.33 mL, 2.46 mmol)의 용액에 4-클로로-3-플루오로페놀 (300 mg, 2.047 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (849 mg, 6.14 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질이 특성규명되지 않고 진행되었다.

[1734] *실시예 322B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3-메톡시프로판산*

[1735] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 실시예 322A의 생성물 (300 mg, 1.14 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 (109 mg, 4.57 mmol) 및 물 (1.0 mL)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 세척한 다음 2 N HCl (수성)로 pH=3까지 산성화했다. 용액을 CH_2Cl_2 (3 × 20mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 여과하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. MS (ESI$^+$) *m/z* 266 (M+NH4)$^+$.

[1736] *실시예 322C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-메톡시프로판아미드*

[1737] 실시예 299에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-페녹시아세트산을 실시예 322B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (td, J = 8.9, 1.6 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 2.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 2.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69 (qd, J = 11.0, 4.6 Hz,

2H), 3.28 (s, 3H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 551 $(M+H)^+$.

[1738] **실시예 323: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 422)**

[1739] 아세토니트릴 (0.5mL) 중의 실시예 50A의 생성물 (40.0 mg, 0.106 mmol), 4-(2-하이드록시프로판-2-일)페놀 (32.2 mg, 0.212 mmol), 포타슘 카르보네이트 (43.9 mg, 0.318 mmol), 및 포타슘 아이오다이드 (1.231 mg, 7.41 μmol)의 혼합물을 70 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 아세토니트릴 (2 mL)로 수차례 세척했다. 조합된 여과액 및 세척액을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 수성 트리플루오로아세트산) 중의 아세토니트릴의 5-100% 구배]에 의해 정제하여 표제 화합물 (9 mg, 0.018 mmol, 17.2% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

[1740] **실시예 324: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{2-하이드록시-4-[2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 423)**

[1741] 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(3-메틸이속사졸-5-일)아세트산으로 대체하여 실시예 214에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.21 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.5, 10.6, 5.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 466.1 $(M+H)^+$.

[1742] **실시예 325: 1-[2-({(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복실산 (화합물 424)**

[1743] *실시예 325A: 메틸 1-(2-브로모에틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트*

[1744] 메틸 5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트 (140 mg, 1 mmol), 1,2-디브로모에탄 (939 mg, 5.00 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (276 mg, 2.00 mmol)의 혼합물을 아세토니트릴 (10 mL) 중에서 환류시키며 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 물 (2 × 20 mL)로 세척했다. 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 헵탄 중의 20 내지 60% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카 겔 (40g) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.080 g, 0.32 mmol, 32% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.64 (s, 1H), 4.87 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 248 $(M+H)^+$.

[1745] *실시예 325B: 메틸 1-[2-({(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트*

[1746] 디메틸 설폭사이드 (0.1 mL) 중의 실시예 276A의 생성물 (120 mg, 0.26 mmol), 실시예 325A의 생성물 (40 mg, 0.16 mmol), 포타슘 아이오다이드 (26.9 mg, 0.16 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (73.2 mg, 0.57 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 8 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (0.082 g, 0.16 mmol, 100% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 509 $(M+H)^+$.

[1747] *실시예 325C: 1-[2-({(2S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산*

[1748] 메탄올 (1 mL) 중의 실시예 325B의 생성물에 3 N NaOH 용액 (0.27 mL)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반했다. 생성된 용액을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 5-100% 구배의 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.035 g, 0.057 mmol, 36% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 8.60 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.69 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.65 - 1.90 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 495 $(M+H)^+$.

[1749] **실시예 326: (2*E*)-*N*-{4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.1.1]헥산-1-일}-3-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]프로프-2-엔아미드 (화합물 425)**

[1750] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 277B의 생성물로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 88C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.6, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 514 $(M+NH)^+$.

[1751] **실시예 327: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-({[4-(트리플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 426)**

[1752] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 27D (50.0 mg, 0.176 mmol) 및 (4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드 (45.4 mg, 0.176 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.061 mL, 0.439 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 3 시간 동안 교반한 다음 물로 처리했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 그 후 침전물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (24.5 mg, 88%)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 507.0 $(M+H)^+$.

[1753] **실시예 328: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-클로로페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 427)**

[1754] 실시예 327에 기재된 반응이 (4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드를 (5-클로로피리딘-2-일)메탄설포닐 클로라이드로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.16 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 473.0 $(M+H)^+$.

[1755] **실시예 329: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 428)**

[1756] 실시예 327에 기재된 반응이 (4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드를 (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 507.1 $(M+H)^+$.

[1757] **실시예 330: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-({[4-(트리플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 429)**

[1758] *실시예 330A: N-[(3S)-4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 하이드로클로라이드*

[1759] 에테르 (100 mL) 중의 실시예 276A (4.5 g, 9.85 mmol) 및 염화 수소 (1,4-디옥산 중의 4 N, 10.0 mL, 40.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH/헥산으로 트리터레이션하여 표제 화합물 (3.2 g, 86%)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 343.2 $(M+H)^+$.

[1760] *실시예 330B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-3-하이드록시-4-({[4-(트리플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[1761] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 330A (60.0 mg, 0.158 mmol) 및 (4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드 (40.9 mg, 0.158 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.055 mL, 0.396 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 그리고 45 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 추가의 설포닐 클로라이드를 첨가했다 (40.9 mg). 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 염수로 처리하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20.0 mg, 22%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 18.1, 9.2 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 581.9 $(M+NH_4)^+$.

[1762] **실시예 331: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메탄설포닐}아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 430)**

[1763] 실시예 330B에 기재된 반응이 (4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드를 (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포닐 클로라이드로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 17.7, 8.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 4H), 4.00 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.63 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 581.9 $(M+NH_4)^+$.

[1764] **실시예 332: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-클로로페닐)카르바모일]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 431)**

[1765] 4-클로로페닐 이소시아네이트 (35 mg, 0.23 mmol)를 실시예 27D의 생성물 (65 mg, 0.23 mmol)의 피리딘 (5.0 mL) 용액에 첨가했다. 주위 온도에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL)에 녹이고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고, 분취용 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 25 × 150 mm, 유량 80 mL/분, 5-100% 구배의 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (76 mg, 0.17 mmol, 76% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 438 $(M+H)^+$.

[1766] **실시예 333: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-클로로-2-하이드록시페닐)카르바모일]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 432)**

[1767] 디메틸 설폭사이드 (0.2 mL) 중의 실시예 9B의 생성물 (35 mg, 0.088 mmol), 2,6-디클로로벤조[*d*]옥사졸 (17.33 mg, 0.092 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (56.7 mg, 0.439 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 1.5 시간 동안 교반했다. 생성된 용액을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 5-100% 구배의 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.024 mmol, 28% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8, 3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 454 $(M+H)^+$.

[1768] **실시예 334: 4-메틸페닐 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}카르바메이트 (화합물 433)**

[1769] 테트라하이드로퓨란 (1.0 mL) 중의 실시예 198H의 생성물 (30 mg, 0.088 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.038 mL, 0.220 mmol)의 혼합물에 *p*-톨릴 카르보노클로리데이트 (0.019 mL, 0.13 mmol)를 첨가하고, 투명한 용액을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (1:1, 2 mL)의 혼합물에 용해시키고 소듐 보로하이드라이드 (16.7 mg, 0.44 mmol)로 1 시간 동안 주위 온도에서 처리했다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 HPLC (25 mL/분의 유량으로 Phenomenex®C18 5μm (250 mm × 21.2 mm) 컬럼에서 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 20-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (28 mg, 67% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.68 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$.

[1770] **실시예 335: 4-클로로페닐 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 434)**

[1771] 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 실시예 112A (65.0 mg, 0.202 mmol) 및 트리에틸아민 (0.071 mL, 0.506 mmol)의 현탁액에 4-클로로페닐 카르보노클로리데이트 (0.031 mL, 0.223 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (19.1 mg, 21%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 439.1 (M+H)$^+$.

[1772] **실시예 336: 4-메틸페닐 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 435)**

[1773] 실시예 335에 기재된 반응이 4-클로로페닐 카르보노클로리데이트를 *p*-톨릴 카르보노클로리데이트로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 419.1 (M+H)$^+$.

[1774] **실시예 337: 4-클로로페닐 {4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}카르바메이트 (화합물 436)**

[1775] *p*-톨릴 카르보노클로리데이트를 4-클로로페닐 카르보노클로리데이트로 대체하여 실시예 334에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dt, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (dt, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 12.7, 9.5, 2.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.66 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497.0 (M+H)$^+$.

[1776] **실시예 338: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 437)**

[1777] *실시예 338A: N-(4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드, 염산*

[1778] 메탄올 (200mL) 및 메틸렌 클로라이드 (200 mL)의 혼합물 중의 실시예 214E (7g, 15.39 mmol) 및 $NaBH_4$ (0.582 g, 15.39 mmol)의 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (SNAP C18 (20-35 μm, 800 g) 컬럼에서 200 mL/분의 유량으로 0.05% HCl을 포함하는 물 중의 5~100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.0 g, 83%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 343.1 (M+H)$^+$.

[1779] *실시예 338B: N*-[(2*S*)-4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세

트아미드

[1780] 표제 화합물을 실시예 338A의 카이랄 분취용 SFC (실시예 276A의 프로토콜 참조)에 의해 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리했다. 이의 거울상이성질체 (컬럼으로부터 용리된 제2 피크)의 카이랄성은 X-선 결정학에 의해 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.71 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=10.91, 2.76 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=8.82, 1.32 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (br d, J = 8.60 Hz, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.90 (td, J = 11.74, 4.30 Hz, 1H), 1.82 - 1.49 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.1 (M+H)$^+$.

[1781] *실시예 338C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[1782] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 338B (40 mg, 0.117 mmol), 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (25.04 mg, 0.134 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.071 mL, 0.408 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (66.6 mg, 0.175 mmol)로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 용매를 고진공하에 제거하고, 잔류물을 HPLC (50 mL/분의 유량으로 0.1% Phenomenex®C18 10 μm (250 mm × 50 mm) 컬럼에서 트리플루오로아세트산/물 중의 20~100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 63 mg의 표제 컬럼을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.43 (d, J = 31.5 Hz, 4H), 4.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.78 (ddd, J = 13.3, 6.8, 2.5 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 511.1 (M+H)$^+$.

[1783] **실시예 339: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 438)**

[1784] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.04 (dt, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 542.9 (M-H)$^-$.

[1785] **실시예 340: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-2-메틸프로판아미드 (화합물 439)**

[1786] 실시예 338B를 실시예 276A로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-2-메틸프로판산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.87 6.70 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 3.79 (m, 1H), 2.50 2.37 (m, 1H), 2.34 2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 1.93 (m, 1H), 1.97 1.86 (m, 1H), 1.89 1.72 (m, 6H), 1.37 (d, J = 5.3 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 553.3 (M+H)$^+$.

[1787] **실시예 341: *N,N'*-(비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 440)**

[1788] *실시예 341A: 비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실산*

[1789] 메탄올 (20 mL) 및 물 (40 mL) 중의 디메틸 비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트 (1.0 g, 4.71 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물 (0.593 g, 14.13 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 3 일 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 1 N HCl 용액으로 산성화했다. 이후 백색 현탁액을 에틸 아세테이트

(100 mL)로 추출했다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.85 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.16 (s, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H).

[1790] *실시예 341B: 비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디아민 디하이드로클로라이드*

[1791] 톨루엔 (10.0 mL) 중의 실시예 341A (0.87 g, 4.72 mmol), 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드 (7.03 mL의 에틸 아세테이트 중의 50% 용액, 11.81 mmol) 및 트리에틸아민 (2.96 mL, 21.26 mmol)의 혼합물을 아지도트리메틸실란 (1.553 mL, 11.81 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 90 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 용기를 주위 온도까지 냉각시키고, 3 N HCl (23.62 mL, 70.9 mmol)를 조심스럽게 첨가하고 이어서 50 ℃에서 밤새 교반했다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴로 트리터레이션했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜 0.38 g의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 6H), 1.99 1.70 (m, 10H).

[1792] *실시예 341C: N,N'-(비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1793] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디아민 디하이드로클로라이드 (0.05 g, 0.251 mmol), 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산 (0.094 g, 0.459 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.321 mL, 1.838 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.210 g, 0.551 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 HPLC (50 mL/분의 유량으로 Phenomenex C18 10 μm (250 mm × 50 mm) 컬럼에서 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 20~100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 80 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.85 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.85 1.68 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 515.9 $(M+NH_4)^+$.

[1794] **실시예 342: 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복스아미드 (화합물 441)**

[1795] 자석 교반자가 구비된 20 mL 바이알을 염화 수소 (12 N, 4 mL, 132 mmol), 아세트산 (4 mL, 69.9 mmol) 및 실시예 288의 생성물 (0.5 g, 0.929 mmol)로 채웠다. 반응물을 50 ℃에서 6 시간 동안 가열한 다음 물에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집했다. 침전물을 분취용 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (41.5 mg, 8 % 수율)로 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-*d6*) *δ* ppm 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (ddd, J = 11.4, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 6.83 (dddd, J = 9.0, 8.0, 2.9, 1.2 Hz, 3H), 4.61 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.99 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 3H), 1.86 (q, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 557.2 $(M+H)^+$.

[1796] **실시예 343: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-메틸페녹시)아세트아미드] (화합물 442)**

[1797] *실시예 343A: 4-(벤질아미노)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산, 염산*

[1798] 메탄올 (200 mL) 및 물 (200 mL) 중의 198D (HCl 염, 20.7 g, 61.3 mmol) 및 25% 수성 소듐 하이드록사이드 (49.0 mL, 306 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 1 N HCl로 산성화했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 16.4 g (86%)의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* ppm 12.70 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.08 (tdq, J = 14.4, 10.8, 5.8, 5.0 Hz, 8H).

[1799] *실시예 343B: 1-아미노-4-(벤질아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온, 염산*

[1800] 톨루엔 (100 mL) 중의 실시예 343A (10.01 g, 32.3 mmol)의 현탁액에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드 (22 mL, 37.0 mmol), 트리메틸실릴 아지드 (TMS-N_3) (5.0 mL, 37.7 mmol), 및 트리에틸아민 (11.5 mL, 83 mmol)의 50% 에틸 아세테이트 용액을 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하고, 2 시간 동안 85 ℃에서 가열한 다음, 3 N 수성 염산 (86 mL, 258 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 90 분 동안 교반한 다음 농축시켰다. 농축물을 아세토니트릴 (150 mL)과 함께 교반하여 백색 고체를 침전시켰고, 이를 여과에 의해 수집하고, 아세토니트릴 (30 mL) 및 CH_2Cl_2 (25 mL)로 세척하고, 진공 건조시켜 표제 화합물알 HCl 염 (6.244 g, 60.9 % 수율)으로 수득했다. MS ($APCI^+$) *m/z* 245.0 $(M+H)^+$.

[1801] *실시예 343C: tert-부틸 (S)-(4-(벤질아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[1802] 실시예 343B (2.50 g), $MgSO_4$ (1M, 200 μL) 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트 (NADPH, 50 mg)를 50 mL의 포타슘 포스페이트 버퍼 (120 mM, pH = 7.0) 및 25 mL의 이소프로판올에서 혼합했다. 이 용액에 25 mL의 동일한 포타슘 포스페이트 버퍼에 용해된 Codexis KRED P02C2 효소 (200 mg)를 첨가했다. 반응물을 밤새 교반했다. 탁한 수용액을 50% 중량/중량 수성 소듐 하이드록사이드로 pH > 11까지 조정했다. 이것에 100 mL의 에틸 아세테이트 중의 2.58 g (11.58 mmol, 1.5 eq)의 디-*tert*-부틸 디카르보네이트를 첨가했다. 2 상 용액을 2 시간 동안 교반하고 반응이 진행됨에 따라 모니터링했다. 수성층을 정기적으로 점검하여 pH > 10을 유지했다. 2 시간에서, 추가의 0.42 mg (0.25 eq) 디-*tert*-부틸 디카르보네이트를 첨가하고, 반응을 추가 한 시간 동안 지속시켰다. 두 층을 분리했다. 수성층을 에틸 아세테이트 (50 mL × 2)로 추출했다. 유기층을 조합하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산에서 침전시켜 표제 화합물 (1.30 g, 48%)을 수득했다. MS ($APCI^+$) *m/z* 347.4 $(M+H)^+$.

[1803] *실시예 343D: (S)-1,4-디아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-2-올 디하이드로클로라이드*

[1804] 메탄올 (13.17 mL) 및 디옥산 중의 4 M HCl (2.3 mL, 9.20 mmol)을 50 mL 압력 튜브에서 실시예 343C (1.10 g, 3.17 mmol) 및 20% $Pd(OH)_2$/탄소 (0.441 g, 0.321 mmol, 물 중의 51%)에 첨가했다. 혼합물을 60 psi의 수소하에 40 ℃에서 16 시간 동안 진탕시켰다. 반응기를 냉각시키고 총 19.3 시간 동안 진탕되도록 두었다. 반응기를 배기시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 농축물을 에탄올로 트리터레이션했다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (0.628 g, 86%)을 수득했다. 이 물질을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (DCI^+) *m/z* 157.0 $(M+H)^+$.

[1805] *실시예 343E: N,N'-[(2S)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-메틸페녹시)아세트아미드] (화합물 442)*

[1806] 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 실시예 343D (40.0 mg, 0.175 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 173 mg, 0.454 mmol), 2-(*p*-톨릴옥시)아세트산 (75 mg, 0.454 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.873 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 및 메탄올 (0.6 mL)에 용해시키고 1 N NaOH (0.4 mL)로 처리했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 농축하고, 물 및 염수로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (37.2 mg, 47%)을 수득했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 5.15 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 2.33 - 2.09 (m, 8H), 1.96 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 453.2 $(M+H)^+$.

[1807] **실시예 344: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(3,4-디메틸페녹시)아세트아미드] (화합물 443)**

[1808] 실시예 343E에 기재된 반응이 2-(*p*-톨릴옥시)아세트산을 2-(3,4-디메틸페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합

물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 6.63 (ddd, J = 10.7, 8.3, 2.8 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (dt, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.12 (m, 14H), 2.00 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$.

[1809] **실시예 345: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-*N*-메틸아세트아미드 (화합물 444)**

[1810] *실시예 345A: (S)-tert-부틸 (4-(벤질(메틸)아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[1811] CH_2Cl_2 (25 mL) 중의 실시예 343C의 생성물 (1.00 g, 2.89 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.496 mL, 8.66 mmol), 포름알데하이드 (물 중의 37%, 0.901 mL, 11.55 mmol), 및 거대다공성 시아노보로하이드라이드 수지 (2.32 g, 5.77 mmol, Biotage®의 고체 지지체상의 시약, 2.49 mmol/g)를 첨가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척했다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (95:5)로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 40 g 실리카 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.599 g, 58%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 361.3 $(M+H)^+$.

[1812] *실시예 345B: (S)-1-아미노-4-(벤질(메틸)아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-올, 2 염산*

[1813] CH_2Cl_2 (8 mL) 중의 실시예 345A (0.520 g, 1.442 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1.11 mL, 14.42 mmol)의 혼합물을 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_3OH (5 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액에 에테르 (4 mL) 중의 2 N HCl을 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반한 다음 농축시켰다. 농축물을 에테르에 현탁시키고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세척하고, 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (0.415 g, 86%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 261.3 $(M+H)^+$.

[1814] *실시예 345C: N-{(2S)-4-[벤질(메틸)아미노]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[1815] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (6 mL) 중의 실시예 345B (0.409 g, 1.227 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.980 g, 2.58 mmol, HATU), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.527 g, 2.58 mmol), 및 트리에틸아민 (0.684 mL, 4.91 mmol)의 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 농축물을 CH_3OH (2 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (2 mL)에 용해시키고 2.5 M 소듐 하이드록사이드 (1.96 mL, 4.91 mmol)로 처리했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 염수로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (1:9)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 컬럼에서 표제 화합물 (0.205g, 37%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 447.2 $(M+H)^+$.

[1816] *실시예 345D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-(메틸아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드, 염산*

[1817] 20 mL Barnstead Hastelloy C 반응기에서 메탄올 (3 mL) 중의 실시예 345C의 생성물 (150 mg, 0.336 mmol) 및 디옥산 중 4 M HCl (0.252 mL, 1.007 mmol)에 20% $Pd(OH)_2$/탄소 (65 mg, 0.047 mmol, 물 중의 51%)를 첨가했다. 반응기를 아르곤으로 퍼지했다. 혼합물을 1600 개의 RPM에서 50 psi의 수소하에 25 ℃에서 교반했다. 반응기를 1.6 시간 후 배기시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 (0.125 g, 95%)을 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 357.2 $(M+H)^+$.

[1818] *실시예 345E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(3S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-N-메틸아세트아미드 (화합물 444)*

[1819] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 실시예 345D의 생성물 (30.0 mg, 0.076 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (18.73 mg, 0.092 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, (HATU, 34.8 mg, 0.092 mmol), 및 트리에틸아민 (0.032 mL, 0.229 mmol)의 혼합물을 1.5 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18.7 mg, 45%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (dt, J = 16.0, 8.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dt, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.41 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.13 - 1.72 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 543.0 $(M+H)^+$.

[1820] **실시예 346: (2*S*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트 (화합물 445)**

[1821] 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (80 mL) 중의 실시예 198K (7.80 g, 14.7 mmol), *N*,*N*-디메틸피리딘-4-아민 (1.88 g, 15.4 mmol), 및 트리에틸아민 (2.70 mL, 19.4 mmol)의 현탁액에 아세틸 클로라이드 (1.35 mL, 19.0 mmol)를 첨가했다. 빙욕을 제거하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 물질을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석했다. 혼합물을 1 N HCl (40 mL), 물 (25 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ (25 mL), 및 염수 (25 mL)로 순차적으로 세척했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 실리카에 흡착시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 25-30% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에 의한 정제가 7.78 g의 라세미 표제 화합물, 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트를 제공했다. 이후 이 물질을 CO_2 중의 40% CH_3OH로 용리하는 Chiralpak®AD-H 컬럼을 사용하여 카이랄 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 정제하여 표제 화합물 (컬럼으로부터 용리된 제1 거울상이성질체 (2.97 g, 5.2 mmol, 35% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 16.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (dddd, *J* = 8.6, 7.1, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd, *J* = 14.0, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 571 $(M+H)^+$.

[1822] **실시예 347: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-페닐아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 446)**

[1823] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 페닐아세트산으로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 27D의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.21 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 403 $(M+H)^+$.

[1824] **실시예 348: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-2-일)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 447)**

[1825] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-피리딜아세트산 하이드로클로라이드로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 6C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$.

[1826] **실시예 349: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-2-일)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 448)**

[1827] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-피리딜아세트산 하이드로클로라이드로 대체하고 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 27D의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$.

[1828] **실시예 350: (2*R*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트 (화합물 449)**

[1829] 실시예 346에 기재된 카이랄 분리로부터의 제2 용리 거울상이성질체가 표제 화합물 (3.23 g, 5.7 mmol, 38% 수율)이었다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 16.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (dddd, *J* = 8.6, 7.1, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd, *J* = 14.0, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 571 $(M+H)^+$.

[1830] **실시예 351: (2*R*)-1-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-4-{[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노}비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 아세테이트 (화합물 450)**

[1831] 디클로로메탄 (1 mL) 중의 실시예 350 (0.114 g, 0.2 mmol), 인듐(III) 브로마이드 (0.106 g, 0.300 mmol) 및 트리에틸실란 (0.319 mL, 2.000 mmol)의 현탁액을 질소하에 60 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 퀀칭하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex®C18 5 μm 컬럼 (250 mm × 21.2 mm)에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중으 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (15 mg, 13% 수율)로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 20.1, 8.9 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.29 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.81 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.72 (dt, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 558.2 $(M+H)^+$.

[1832] **실시예 352: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-[3-({[(3-플루오로페닐)메틸]카르바모일}아미노)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 451)**

[1833] 실시예 332에 기재된 반응 및 정제 조건이 4-클로로페닐 이소시아네이트를 3-플루오로벤질 이소시아네이트로 대체하고 실시예 27D의 생성물을 실시예 6C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452 $(M+H)^+$.

[1834] **실시예 353: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 452)**

[1835] 실시예 338B를 실시예 276A로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.04 (dt, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.2, 10.5, 4.6 Hz,

1H), 1.98 - 1.89 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 4H); MS (ESI^+) *m/z* 542.9 $(M-H)^-$.

[1836] **실시예 354: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-2-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로판아미드 (화합물 453)**

[1837] 실시예 338B를 실시예 276A로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로판산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 9.6, 3.7, 1.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 15.1, 10.6 Hz, 1H), 1.79 (tdd, J = 13.3, 8.3, 3.0 Hz, 5H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.9 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 539.1 $(M-H)^-$.

[1838] **실시예 355: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 454)**

[1839] 실시예 338B를 실시예 276A로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 511.1 $(M+H)^+$.

[1840] 하기 표의 화합물은 상기 기재된 방법을 사용하여 제조되었다.

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 356	*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(2,5-디메톡시페닐)프로판아미드 (화합물 455)		MS (APCI$^+$) *m/z* 477 $(M+H)^+$
실시예 357	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 456)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
실시예 358	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 457)		MS (APCI$^+$) *m/z* 471 $(M+H)^+$
실시예 359	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-3-일)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드		MS (APCI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$

[1841]

	(화합물 458)		
실시예 360	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(피리딘-4-일)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 459)		MS (APCI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$
실시예 361	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 460)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.24 (s, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$
실시예 362	*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-3-(3-메톡시페닐)프로판아미드 (화합물 461)		MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
실시예 363	(2*R*)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드 (화합물 462)		MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
실시예 364	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-에틸-5-메틸페녹시)아세트아미	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz,	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.3

[1842]

	도]-2- 하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 463)	1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J = 18.2 Hz, 3H), 2.02 (dt, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.6, 10.7 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	$(M+H)^+$
실시예 365	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-에톡시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 464)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 4H), 6.83 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$
실시예 366	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J =	MS (APCI$^+$) *m/z* 541.1 $(M+H)^+$

[1843]

	일}아세트아미드 (화합물 465)	8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 24.2 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.7, 10.6 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	
실시예 367	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- [(2*S*)-2-하이드록시-4- {2-[3- (트리플루오로메틸)페녹 시]아세트아미도}비사이 클로[2.2.2]옥탄-1- 일]아세트아미드 (화합물 466)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H).	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$
실시예 368	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- {(2*S*)-2-하이드록시-4- [2-(3- 메틸페녹시)아세트아미 도]비사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일}아세트아미드 (화합물 467)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.67 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$

[1844]

		(m, 5H)	
실시예 369	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 468)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 7H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$
실시예 370	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(3,4,5-트리메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 469)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 21.4, 10.6 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 371	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,5-디메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H),	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$

[1845]

	일}아세트아미드 (화합물 470)	6.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H)	
실시예 372	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- {(2*S*)-4-[2-(3,4- 디메틸페녹시)아세트아 미도]-2- 하이드록시비사이클로[2 .2.2]옥탄-1- 일}아세트아미드 (화합물 471)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.5 Hz, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$
실시예 373	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- [(2*S*)-2-하이드록시-4- {2-[(나프탈렌-2- 일)옥시]아세트아미도} 비사이클로[2.2.2]옥탄- 1-일]아세트아미드 (화합물 472)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.10 -	MS (APCI$^+$) *m/z* 527.2 $(M+H)^+$

[1846]

		1.74 (m, 9H)	
실시예 374	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 473)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 18.6 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.2 $(M+H)^+$
실시예 375	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(프로판-1-설포닐)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 474)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.11 - 4.93 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.72 (m, 8H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 583.2 $(M+H)^+$
실시예 376	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7,	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$

[1847]

	탄-1-일}아세트아미드 (화합물 475)	3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H)	
실시예 377	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- [(2*S*)-2-하이드록시-4- {2-[4- (메탄설포닐)페녹시]아 세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일]아세트아미드 (화합물 476)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 13.4, 9.7, 1.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.2 (M+H)$^+$
실시예 378	2-(4-*tert*-부틸페녹시)- *N*-{(3*S*)-4-[2-(4- 클로로-3- 플루오로페녹시)아세트 아미도]-3- 하이드록시비사이클로[2 .2.2]옥탄-1- 일}아세트아미드 (화합물 477)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 22.3, 10.5 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.25 (s, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 533.1 (M+H)$^+$
실시예 379	2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)-*N*- [(2*S*)-4-{2-[3,5-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J =	MS (APCI$^+$) *m/z*

[1848]

	디(프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 478)	11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.81 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.77 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H)	561.3 $(M+H)^+$
실시예 380	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[(페닐메탄설포닐)아미노]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 479)		MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$
실시예 381	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-플루오로페닐)에탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 480)		MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$
실시예 382	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(2-플루오로페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드		MS (ESI+) *m/z* 457 $(M+H)^+$

[1849]

	(화합물 481)		
실시예 383	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(2-메틸페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 482)		MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$
실시예 384	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(3,4-디플루오로페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 483)		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$
실시예 385	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(3,5-디플루오로페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 484)		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$
실시예 386	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(2-플루오로페녹시)에탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 485)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)	MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$

[1850]

실시예 387	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(3-메틸페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 486)		MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$
실시예 388	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-플루오로페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 487)		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$
실시예 389	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[(2-페녹시에탄설포닐)아미노]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 488)		MS (ESI+) *m/z* 469 $(M+H)^+$
실시예 390	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-플루오로페녹시)에탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 489)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)	MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$
실시예 391	2-(4-클로로-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-	MS

[1851]

	플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(4-시아노페닐)메탄설포닐]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 490)	d_6_D_2O) δ ppm 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)	(ESI+) *m/z* 464 $(M+H)^+$
실시예 392	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,5-디플루오로페닐)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 491)		MS ($APCI^+$) *m/z* 439 $(M+H)^+$
실시예 393	*N*-[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸]벤즈아미드 (화합물 492)		MS ($APCI^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
실시예 394	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-디메틸피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 493)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.33 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H),	MS ($APCI^+$) *m/z* 507.2 $(M+H)^+$

[1852]

		1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.82 (ddt, J = 15.6, 12.8, 2.6 Hz, 4H)	
실시예 395	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-에틸-5-메틸페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 494)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.50 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.94 (td, J = 14.0, 13.0, 6.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 396	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 495)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 4H), 1.89 -	MS (APCI$^+$) *m/z* 478.2 $(M+H)^+$

[1853]

		1.71 (m, 5H)	
실시예 397	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3,5-디(프로판-2-일)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 496)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.82 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.13 (td, J = 13.5, 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 8H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.3 $(M+H)^+$
실시예 398	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-(2-{[6-메톡시-2-(메틸설파닐)피리미딘-4-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 497)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.72 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.1 $(M+H)^+$
실시예 399	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J =	MS (APCI$^+$) *m/z*

[1854]

	디메톡시피리미딘-2-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 498)	11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.68 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.74 (s, 12H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H)	539.2 $(M+H)^+$
실시예 400	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(6-메틸-1,3-디하이드로푸로[3,4-*c*]피리딘-7-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 499)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.23 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 534.1 $(M+H)^+$
실시예 401	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(피리미딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 500)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H),

[1855]

		1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.79 (dddd, J = 20.6, 15.9, 9.1, 3.8 Hz, 6H)	
실시예 402	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 501)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J = 7.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$
실시예 403	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,5-디메틸페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 502)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$

[1856]

실시예 404	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-3-하이드록시-4-[2-(3,4,5-트리메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 503)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 405	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 504)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.91 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.2 $(M+H)^+$
실시예 406	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.10 - 4.02	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.1 $(M+H)^+$

[1857]

	일]아세트아미드 (화합물 505)	(m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H)	
실시예 407	2-(4-*tert*-부틸페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 506)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.30 (m, 4H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.25 (s, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 533.2 $(M+H)^+$
실시예 408	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 507)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.3, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$

[1858]

[1859]

실시예 409	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-에톡시페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 508)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 4H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$
실시예 410	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-3-하이드록시-4-[2-(3-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 509)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.69 (m, 4H), 4.45 - 4.31 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 1H), 1.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 14.0, 13.5, 7.0 Hz, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$
실시예 411	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디메틸페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 510)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.5	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$

[1860]

		Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 6H)	
실시예 412	2-(4-아세틸페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)아세트아미도]-2- 하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일}아세트아미드 (화합물 511)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 41.0 Hz, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
실시예 413	2-[(1,3-벤조티아졸-2-일)옥시]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)아세트아미도]-2- 하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일}아세트아미드 (화합물 512)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm7.64 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.1, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 11.7, 6.5, 4.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 534.2 $(M+H)^+$

실시예 414	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(1,5-디페닐-1*H*-피라졸-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 513)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 7.21 (ddt, J = 13.7, 6.0, 1.7 Hz, 4H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 0H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 11.5, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 619.1 $(M+H)^+$
실시예 415	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 514)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.9, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 535.0 $(M+H)^+$
실시예 416	2-[(1,2-벤족사졸-3-일)옥시]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J	MS (APCI$^+$) *m/z* 518.1 $(M+H)^+$

[1861]

	.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 515)	= 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.29 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 5H)	
실시예 417	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[1-(4-클로로페닐)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 516)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.78 (tt, J = 13.4, 5.7 Hz, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 578.1 $(M+H)^+$
실시예 418	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(나프탈렌-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 517)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.6,	MS (APCI$^+$) *m/z* 527.2 $(M+H)^+$

[1862]

		3.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.7, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 18.3, 9.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H)	
실시예 419	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(6-클로로피리다진-3-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 518)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 13.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 513.1 $(M+H)^+$
실시예 420	메틸 3-[2-({(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]-1,2-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 519)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 526.1 $(M+H)^+$
실시예 421	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(2-메틸퀴놀린-4-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.09 (dtd, J = 17.1, 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.87 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H),	MS (APCI$^+$) *m/z* 542.1 $(M+H)^+$

[1863]

	(화합물 520)	7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (tdd, J = 12.9, 6.7, 3.1 Hz, 6H)	
실시예 422	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-3-하이드록시-4-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 521)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.93 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$
실시예 423	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(프로판-1-설포닐)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 522)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.15	MS (APCI$^+$) *m/z* 583.3 $(M+H)^+$

[1864]

		(m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.83 - 1.71 (m, 5H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	
실시예 424	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[4,6-디(피페리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일]옥시}아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 523)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 22.7, 8.2 Hz, 3H), 1.78 (qd, J = 16.5, 15.0, 11.6 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 1.47 (s, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 646.2 $(M+H)^+$
실시예 425	2-(4-아세틸페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 524)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.4, 1.6 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.1 Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$

[1865]

[1866] **실시예 426: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-메틸페녹시)아세트아미드] (화합물 525)**

[1867] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 343D (40.0 mg, 0.175 mmol), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 173 mg, 0.454 mmol), 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)아세트산 (91 mg, 0.454 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.873 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수 및 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다 (0.14 g 미정제물). 농축물을 테트라하이드로퓨란 (1.7 mL) 및 메탄올 (0.8 mL)에 용해시키고 물 (0.5 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (5.02 mg, 0.209 mmol)의 용액으로 처리했다. 현탁액을 1 시간 동안 교반하고, 물 및 염수로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×)로 추출했다. 조합된 에틸 아세테이트 층을 맑은 유기상이 형성될 때까지 소량의 메탄올로 처리했다. 조합된 유기층을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (46 mg, 51%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.42 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.9, 3.1, 0.8 Hz, 2H), 6.83 - 6.66 (m, 2H), 5.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 7H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.68 (m, 8H); MS

(ESI$^+$) *m/z* 521.2 (M+H)$^+$.

[1868] **실시예 427: *N,N'*-(비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 526)**

[1869] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 341에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.91 1.81 (m, 4H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 530.9 (M+H)$^+$.

[1870] **실시예 428: *N,N'*-(비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 527)**

[1871] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 341에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 2H), 7.38 7.29 (m, 4H), 7.00 6.89 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.88 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.78 (dd, J = 15.9, 10.3 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 463.1 (M+H)$^+$.

[1872] **실시예 429: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 528)**

[1873] 실시예 338B를 실시예 276A로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-메톡시페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 7.40 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.40 (s, 4H), 3.98 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.14 2.00 (m, 1H), 1.96 1.82 (m, 2H), 1.83 1.69 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 541.2 (M+H)$^+$.

[1874] **실시예 430: *N,N'*-(비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스{2-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미드} (화합물 529)**

[1875] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 341에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 2H), 7.38 7.29 (m, 4H), 7.00 6.89 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.88 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.78 (dd, J = 15.9, 10.3 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 463.1 (M+H)$^+$.

[1876] **실시예 431: *N,N'*-(비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미드) (화합물 530)**

[1877] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산을 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산으로 대체하여 실시예 341에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (s, 2H), 7.70 7.63 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 4.54 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.93 1.82 (m, 4H), 1.78 (t, J = 6.2 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 547.8 (M+NH$_4$)$^+$.

[1878] **실시예 432: *N,N'*-(비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미드} (화합물 531)**

[1879] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산을 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산 (실시예 166A)으로 대체하여 실시예 341에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.05 (s, 2H), 1.89 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.78 (t, J = 6.2 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 571.8 (M+NH$_4$)$^+$.

[1880] **실시예 433: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 532)**

[1881] 2-(4-플루오로페녹시)아세트산 (20.42 mg, 0.120 mmol) 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 45.6 mg, 0.120 mmol) 및 *N*-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드의 혼합물에, 염산 (실시예 6C, 40.5 mg, 0.12 mmol)을 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (62.0 mg, 0.480 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반한 다음, 물 (0.02 mL)을 첨가했다. 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-95% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (39 mg, 0.086 mmol, 72%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.97 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 453 $(M+H)^+$.

[1882] **실시예 434: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 533)**

[1883] *실시예 434A: tert-부틸 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세테이트*

[1884] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (14.5 mL) 중의 3-클로로-4-플루오로페놀 (2.13 g, 14.5 mmol)의 용액에 주위 온도에서 포타슘 카르보네이트 (4.01 g, 29.0 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (2.45 mL, 16.7 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 65 ℃까지 가온하고 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과했다. 여과액을 분취용 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 50 × 150 mm, 유량 75 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 40-85% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (3.1 g, 11.9 mmol, 82% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1885] *실시예 434B: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산*

[1886] 실시예 83B에 기재된 반응 및 단리 조건이 실시예 83A의 생성물을 실시예 434A의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^-) m/z 203 $(M-H)^-$.

[1887] *실시예 434C: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[1888] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 434B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 6C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 487/489 $(M+H)^+$.

[1889] **실시예 435: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 534)**

[1890] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 434B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 27D의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.1, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 471 $(M+H)^+$.

[1891] **실시예 436: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로**

[2.1.1]헥산-1-일}아세트아미드 (화합물 535)

[1892] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 434B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 88C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 487/489 (M+H)$^+$.

[1893] **실시예 437: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미드} (화합물 536)**

[1894] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 343D (40.0 mg, 0.175 mmol), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 173 mg, 0.454 mmol), 2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트산 (100 mg, 0.454 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.873 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수 및 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 헵탄/에틸 아세테이트 (4:6 내지 3:7)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 컬럼에서 정제하여 43.5 mg의 불순한 생성물을 수득했고, 이를 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (24.8 mg, 25%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 - 7.61 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 10.6, 8.6 Hz, 4H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.2, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.5, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 561.1 (M+H)$^+$.

[1895] **실시예 438: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-(디플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 537)**

[1896] *N*-[(3*S*)-4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 276A, 37.0 mg, 0.081 mmol), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 30.8 mg, 0.081 mmol) 및 2-(4-(디플루오로메틸)페녹시)아세트산 (16.37 mg, 0.081 mmol)의 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (31.4 mg, 0.243 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반했다. 이후 물 (0.02 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭했다. 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 5-95% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 0.065 mmol, 80% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 56 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.75 - 1.96 (m, 8H); MS (ESI+) *m/z* 527 (M+H)$^+$.

[1897] **실시예 439: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 538)**

[1898] *N,N*-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 실시예 343D (40.0 mg, 0.175 mmol), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU, 194 mg, 0.454 mmol), 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (100 mg, 0.454 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.873 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 테트라하이드로퓨란 (1.2 mL) 및 메탄올 (0.8 mL)에 용해시키고 1 N NaOH (0.5 m)로 처리했다. 현탁액을 1 시간 동안 교반하고, 물 및 염수로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (28.2 mg, 29%)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 6.95 (ddd, J = 9.8, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz,

1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 561.0 $(M+H)^+$.

[1899] **실시예 440: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-(디플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 539)**

[1900] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-(디플루오로메틸)페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.95 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 527.0 $(M+H)^+$.

[1901] **실시예 441: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아미드]**

[1902] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 343D (40.0 mg, 0.175 mmol), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 173 mg, 0.454 mmol), 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (85 mg, 0.454 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.873 mmo)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 테트라하이드로퓨란 (1.2 mL) 및 메탄올 (0.8 mL)에 용해시키고 1 N NaOH (0.5 ml)로 처리했다. 현탁액을 1 시간 동안 교반하고, 물 및 염수로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (29.8 mg, 35%)을 수득했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 4H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 493.0 $(M+H)^+$.

[1903] **실시예 442: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미드)**

[1904] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 343D (40.0 mg, 0.175 mmol), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 173 mg, 0.454 mmol), 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산 (100 mg, 0.454 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.873 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수 및 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 테트라하이드로퓨란 (1.7 mL) 및 메탄올 (0.8 mL)에 용해시키고 물 (0.5 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (5.02 mg, 0.209 mmol)의 용액으로 처리했다. 현탁액을 1 시간 동안 교반하고, 물 및 염수로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×)로 추출했다. 조합된 유기층을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (48.6 mg, 50%)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.09 (dt, J = 9.7, 3.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.06 - 1.70 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 563.2 $(M+H)^+$.

[1905] **실시예 443: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미드}**

[1906] 실시예 442에 기재된 반응이 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산 (실시예 166A)으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 2H), 6.73 (td, J = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dt, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.7, 9.7, 2.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.71 (m,

8H); MS (ESI^+) *m/z* 585.0 $(M+H)^+$.

[1907] **실시예 444: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-4-(3-클로로페닐)부탄아미드 (화합물 543)**

[1908] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 4-(3-클로로페닐)부탄산(ArkPharm)으로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 27D의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.15 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 465 $(M+H)^+$.

[1909] **실시예 445: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 544)**

[1910] *실시예 445A: (S)-tert-부틸 (4-(벤질아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트, 염산*

[1911] 마그네슘 설페이트 (0.196 g) 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트 (NADPH, 0.200 g)를 360 mL의 포타슘 포스페이트 버퍼 (125 mM, pH = 7.0) 및 0.04 L의 이소프로판올에서 혼합했다. 60 mL의 이 용액을 비축하고 Codexis KRED P02C2 효소 (400 mg)를 용해시키기 위해 사용했다. 실시예 343B (20.0 g)를 340 mL의 잔여 완충된 용액에 첨가하고, pH를 50% (w/w) NaOH로 7.5까지 조정했다. 60 mL 완충 용액에 효소를 첨가하여 반응을 개시했다. 반응물을 밤새 40 ℃에서 교반했다. 탁한 수용액을 50% 중량/중량 수성 소듐 하이드록사이드로 pH > 11까지 조정했다. 규조토 (20g)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 반응물을 여과하여 모든 불용성 물질을 제거했다. 수성층을 반응 용기에 다시 채우고 400 mL의 에틸 아세테이트 중의 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (16 g, 1.2 당량)을 동일한 용기에 채웠다. 2 상 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 수성층을 정기적으로 점검하여 pH > 10을 유지했다. 2 시간에서, 두 층을 분리하고, 수성층을 반응 용기에 다시 채웠다. 수성층 중의 아미노 알코올 중간체 잔류물의 양은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 결정되고 1.2 당량의 디-*tert*-부틸 디카르보네이트를 200 mL 에틸 아세테이트에 용해시켜 반응 용기에 첨가했다. pH는> 10으로 유지되었다. 이 반응을 2 시간 동안 진행시키고, 두 층을 분리했다. 유기층을 조합하고, 2.5% 소듐 하이드록사이드 (60 mL)를 함유하는 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류 물질을 200 mL 메틸 *tert*-부틸 에테르에 녹이고, 5 ℃까지 냉각시키고 디옥산 (14.0 mL) 중의 4 N HCl을 용액에 천천히 첨가했다. 침전된 물질을 여과에 의해 수집하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물 (18.1 g, 75%)을 수득했다. MS ($APCI^+$) m/z 347.4 $(M+H)^+$.

[1912] *실시예 445B: (S)-tert-부틸 (4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드*

[1913] 메탄올 (84 ml) 중의 실시예 445A (10.01 g, 26.1 mmol)를 300 mL 스테인리스 스틸 반응기에서 20% $Pd(OH)_2/C$ (습윤, 0.979 g, 3.56 mmol)에 첨가했다. 반응기를 아르곤으로 퍼지하고 1200 개의 RPM에서 40 ℃에서 50 psi의 수소하에 21 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 표제 화합물 (7.3 g, 95 % 수율)을 수득했다. MS ($APCI^+$) *m/z* 257.3 $(M+H)^+$.

[1914] *실시예 445C: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 tert-부틸 (2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)디카르바메이트*

[1915] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (100 mL) 및 물 (50 mL) 중의 실시예 445B (10.0022 g, 34.2 mmol) 및 Na_2CO_3 (10.8492 g, 102 mmol)의 현탁액에 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (10.6051 g, 41.0 mmol)를 한번에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 5 분 동안 교반하고, 실온까지 가온하고, 90 분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 물 (150 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (19.72 g, 41.2 mmol, 121 % 수율)을 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI^+) *m/z* 479.2 $(M+H)^+$.

[1916] *실시예 445D: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 하*

이드로클로라이드

[1917] 염화 수소의 4 M/디옥산 용액 (17.2 mL, 68.8 mmol)을 메탄올 (35 mL) 중의 실시예 445C (16.37 g, 34.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50 ℃까지 90 분 동안 가열하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 100 mL)로 트리터레이션했다. 물질을 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (13.95 g, 33.6 mmol, 98 % 수율)을 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (APCI$^+$) *m/z* 379.2 (M+H)$^+$.

[1918] *실시예 445E: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-(2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[1919] 실온에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (100 mL) 중의 실시예 445D (13.95 g, 33.6 mmol), 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (8.5352 g, 38.6 mmol), 및 트리에틸아민 (11.8 mL, 85 mmol)의 현탁액을 3 분 동안 교반하고, 이후 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 15.9613 g, 42.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 (250 mL), 0.5 N NaOH (200 mL), 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 농축시켜 고체를 수득했다. 이 물질을 메탄올 (16 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (48 mL)에 용해시키고, 1 N 수성 소듐 하이드록사이드 (16 mL, 16.00 mmol)와 함께 30 분 동안 교반하고, 농축시키고, 물 (100 mL)로 희석했다. 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물 (17.52 g, 30.1 mmol, 90 % 수율)을 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (APCI$^+$) *m/z* 581.1 (M+H)$^+$.

[1920] *실시예 445F: (S)-N-(4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드*

[1921] 아세토니트릴 (100 mL) 중의 실시예 445E (17.52 g, 30.1 mmol)의 현탁액에 디에틸아민 (31 mL, 300 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 75 분 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, 진한 HCl (2.5 mL, pH~3까지)로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2 × 50 mL)로 추출했다. 수성층을 농축시키고, 이소프로판올, 아세토니트릴, 및 톨루엔으로 희석한 다음, 재농축시켜 잔류하는 물을 제거했다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 여과하여 일부 잔해물을 제거하고, 농축시켰다. 농축물을 아세토니트릴 (45 mL)로 트리터레이션하고, 0 ℃까지 냉각시키고, 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 (진공 오븐) 미정제 표제 화합물을 수득했다. 이 물질을 1 N NaOH (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 × 50 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 8.1 g의 불순한 표제 화합물을 수득했고, 이를 실리카에 흡착시키고 크로마토그래피하여 (0-20% CH_3OH/CH_2Cl_2, 80 g 실리카 컬럼) 표제 화합물 (5.4537 g, 15.18 mmol, 50.4 % 수율)을 수득했다. MS (APCI$^+$) *m/z* 359.1 (M+H)$^+$.

[1922] *실시예 445G: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-N-{(3S)-4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[1923] 실시예 338B를 실시예 445F로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 7.45 (m, 2H), 7.34 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.00 6.88 (m, 2H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (dt, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.13 2.01 (m, 1H), 1.97 1.83 (m, 2H), 1.87 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545.1 (M+H)$^+$.

[1924] **실시예 446: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 545)**

[1925] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 7.43 (m, 2H), 7.34 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.44 (d, J = 22.7 Hz, 4H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.1, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.97 1.87 (m, 2H), 1.91 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$.

[1926] **실시예 447: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 546)**

[1927] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 434B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 14B의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 453 (M+H)$^+$.

[1928] **실시예 448: *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 547)**

[1929] *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (30 mg, 0.15 mmol, PharmaBlock)를 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가했다. 생성된 용액을 주위 온도에서 30 분 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.91 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL), 실시예 434B의 생성물 (65 mg, 0.32 mmol), 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 126 mg, 0.33 mmol)를 순차적으로 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반하고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고, 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (59 mg, 0.13 mmol, 83% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.35 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 6.97 (ddd, J = 9.2, 3.8, 3.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 471 (M+H)$^+$.

[1930] **실시예 449: *N,N'*-(2,3-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 548)**

[1931] *실시예 449A: (R)-O-(1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일) O-(p-톨릴) 카르보노티오에이트*

[1932] 주위 온도에서 CH_2Cl_2 (1.1 mL) 중의 실시예 199 (0.15 g, 0.28 mmol), *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (0.035 g, 0.29 mmol), 및 트리에틸아민 (0.043 ml, 0.31 mmol)의 현탁액에 *O-p*-톨릴 카르보노클로리도티오에이트 (0.045 ml, 0.30 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 간단히 환류 가열하며 용액을 수득했다. 혼합물을 40 ℃까지 냉각시키고, 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 20% 에틸 아세테이트/CH_2Cl_2)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.16 g, 0.23 mmol, 81% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (dt, *J* = 11.6, 8.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 4H), 6.81 (dddd, *J* = 8.5, 5.5, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.88 (dd, *J* = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.71 (m, 6H).

[1933] *실시예 449B: N,N'-(비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[1934] 톨루엔 (0.90 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF) (0.10 mL) 중의 실시예 449A의 생성물 (0.15 g, 0.23 mmol)의 용액을 170 ℃에서 20 분 동안 마이크로파 조사했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고 1 N NaOH (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척했다. 유기층을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 4% CH_3OH/CH_2Cl_2)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.065 g, 0.13 mmol, 56% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (s, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.53 (s, 4H), 1.82 - 1.60 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 511 (M+H)$^+$.

[1935] *실시예 449C: N,N'-(2,3-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세*

트아미드]

[1936] *t*-부탄올 (0.25 mL) 및 물 (0.25 mL) 중의 실시예 449B의 생성물 (0.027 g, 0.053 mmol) 및 AD-혼합물 (0.08 g, 0.053 mmol)의 2상 현탁액을 16 시간 동안 교반했다. 아세톤 (0.25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 추가 4 시간 동안 교반했다. 이후 또 다른 분취량의 AD-혼합물 (0.078 g, 0.053 mmol), *t*-부탄올 (0.25 mL), 및 물 (0.25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 다시 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 $NaHSO_3$ (165 mg)로 퀀칭하고, 30 분 동안 교반하고 물로 희석했다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 × 7 mL)로 추출하고, 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 미정제 생성물 및 출발 물질의 혼합물을 수득했다. *t*-부탄올 (0.25 mL) 및 물 (0.25 mL) 중의 이 혼합물 및 AD-혼합물 (0.08 g, 0.053 mmol)을 72 시간 동안 교반했다. 추가의 AD-혼합물 (0.08 g, 0.053 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 시트르산 (5.5 mg, 0.029 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 $NaHSO_3$ (165 mg)로 퀀칭하고 60 분 동안 교반했다. 이 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 CH_2Cl_2 (3 × 7 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 1.5% CH_3OH/ CH_2Cl_2)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.0059 g, 10.8 μmol, 20% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H), 4.04 (s, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 4H), 1.84 - 1.69 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545 (M+H)$^+$.

[1937] **실시예 450: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 549)**

[1938] 실시예 442에 기재된 반응이 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 6H), 5.08 (s, brd, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 461.0 (M+H)$^+$.

[1939] **실시예 451: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 550)**

[1940] 실시예 442에 기재된 반응이 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 4H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (dt, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 461.1 (M+H)$^+$.

[1941] **실시예 452: *N*-[3-(벤질아미노)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 (화합물 551)**

[1942] 실시예 27D의 생성물 (80 mg, 0.28 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL)에 용해시키고 주위 온도에서 교반했다. 트리에틸아민 (0.039 mL, 0.28 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (0.033 mL, 0.28 mmol)를 첨가했다. 1 시간 후, CH_3OH (1.0 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm 컬럼, 50 × 100 mm, 유량 70 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (48 mg, 0.13 mmol, 46% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 1.85 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 375 (M+H)$^+$.

[1943] **실시예 453: rac-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 552)**

[1945] *실시예 453A: rac-(1R,2S,4R,5S)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2,5-디일 비스(4-브로모벤조에이트)*

[1946] 0 ℃에서 메탄올-디클로로메탄 (1:1, 4 mL) 중의 *N,N'*-(2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (130 mg, 0.216 mmol, 실시예 462)의 현탁액에 소듐 보로하이드라이드 (16.35 mg, 0.432 mmol)를 첨가했다. 60 분 후, 현탁액은 투명한 용액이 되었다. 용액을 염수 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 세 가지 부분입체이성질성 디올의 혼합물 (115 mg, 98% 수율)을 수득했다. 실온에서 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 세 가지 부분입체이성질성 디올 (115 mg, 0,211 mmol)의 혼합물의 용액에 트리에틸아민 (107 mg, 1.054 mmol)에 이어서 4-브로모벤조일 클로라이드 (111 mg, 0.506 mmol) 및 *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (5.15 mg, 0.042 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.5 N HCl, 포화 $NaHCO_3$, 및 염수로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 0-100% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (24 mg, 13% 수율)을 첫 용리되는 번째 부분입체이성질체로서 수득했고 다른 두 가지 부분입체이성질체가 이어졌다. MS(APCI) *m/z*: 913.0 $(M+H)^+$.

[1947] *실시예 453B: rac-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1948] 메탄올 중의 *rac*-(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2,5-디일 비스(4-브로모벤조에이트) (23 mg, 0.025 mmol, 실시예 453A)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (7 mg, 0.050 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용액을 CH_2Cl_2로 희석했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 36% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 2H), 6.67 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.3 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.50 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 14.4, 8.3, 1.3 Hz, 2H), 2.19 (dd, J = 14.4, 2.1 Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 2H); MS(APCI) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$

[1949] **실시예 454: *rac*-*N,N'*-[(1*R*,4*R*,5*S*)-2-하이드록시-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 553)**

[1950] -78 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 *rac*-*N,N'*-[(1*R*,2*S*,4*R*)-2-메톡시-5-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (실시예 456, 20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 리튬 트리-*sec*-부틸하이드로보레이트 (1 M, 0.04 mL, 0.04 mmol)를 적첨했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 추가의 1 M 리튬 트리-*sec*-부틸하이드로보레이트 (0.08 mL)를 첨가하고 교반을 -78 ℃에서 2 시간 동안 계속했다. 반응물을 1 M HCl (0.2 mL)로 퀀칭하고, CH_2Cl_2로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 일부 미반응 출발 물질 및 원하는 알코올을 ^{1}HNMR에 의한 2.5:1 비율을 갖는 두 가지 부분입체이성질체의 혼합물 (10 mg, 50% 총 수율)로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39 - 7.28 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 6.66 (m, 2H), 6.61 (s, 0.3H), 6.56 (s, 0.7H), 6.53 (s, 0.3H), 6.48 (s, 0.7H), 4.43 - 4.31 (m, 4H), 4.25 - 4.16 (m, 0.8H), 4.01 (m, 0.3H), 3.86 - 3.70 (m, 1.8H), 3.38 (s, 0.9H), 3.33 (s, .2H), 3.03 (d, 0.3H), 2.63 - 2.23 (m, 4H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H); MS(APCI) *m/z* 559.2 $(M+H)^+$.

[1951] **실시예 455: *rac*-*N,N'*-[(1*R*,4*R*,5*R*)-2-하이드록시-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-**

3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 554)

[1952] *실시예 455A: rac-(1R,4R,5R)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 4-브로모벤조에이트*

[1953] 메탄올-디클로로메탄 (1:1, 2 mL) 중의 *rac*-*N*,*N*'-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2-메톡시-5-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (실시예 457, 19 mg, 0.034 mmol)의 용액에 주위 온도에서 소듐 보로하이드라이드 (1.548 mg, 0.041 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용액을 염수 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 추출물을 조합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% 에틸 아세테이트-헵탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 알코올의 혼합물 (두 가지 부분입체이성질체) 및 두 가지 다른 부산물을 수득했다. 혼합물을 주위 온도에서 CH_2Cl_2 (2 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (16.28 mg, 0.161 mmol)을 용액에 첨가하고 이어서 4-브로모벤조일 클로라이드 (14.12 mg, 0.064 mmol) 및 *N*,*N*-디메틸피리딘-4-아민 (3.93 mg, 0.032 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 이후 이를 농축시키고, 잔류물을 50 mL/분의 유량으로 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함하는 물 중의 5-100% 아세토니트릴로 용리되는 Phenomenex®C8 컬럼 (Luna®5μm AXIA™150 × 30mm)에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 벤조에이트를 두 부분입체이성질체의 혼합물 (^{1}HNMR에 의해 2:1 비율)로 수득했다.

[1954] *실시예 455B: rac-N,N'-[(1R,4R,5R)-2-하이드록시-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1955] CH_3OH 중의 *rac*-(1*R*,4*R*,5*R*)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일 4-브로모벤조에이트 (실시예 455A) (5 mg, 6.74 μmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (1.8 mg, 0.013 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 이후 이를 CH_2Cl_2로 희석하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 두 가지 부분입체이성질체 (^{1}HNMR에 의해 1.7:1)의 혼합물로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.90 (s, 0.4H), 6.80 - 6.69 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.44 (s, 0.6H), 6.43 (s, 0.6H), 6.41 (s 0.4H), 5.13 (m, 0.4 H), 4.44 - 4.32 (m, 4H), 4.17 - 4.09 (m, 0.7H), 4.07 (d, J = 3.0 Hz, 0.7H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.35 (2 s, 3H), 3.08 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 0.4H), 2.90 (m, 0.4H), 2.61 (m, 0.7H), 2.28 (m, 1.4H), 2.14 (dd, J = 14.1, 2.7 Hz, 0.7H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 1.7H), 1.49 (m, 0.4H); MS(APCI) *m/z* 559.2 $(M+H)^+$.

[1956] **실시예 456: *rac*-*N*,*N*'-[(1*R*,2*S*,4*R*)-2-메톡시-5-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 555)**

[1957] *실시예 456A: 디에틸 디스피로[1,3-디옥산-2,2'-비사이클로[2.2.2]옥탄-5',2''-[1,3]디옥산]-1',4'-디카르복실레이트*

[1958] 자석 교반자가 구비된 25 mL 둥근 바닥 플라스크를 디에틸 2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르복실레이트 (0.8 g, 2.83 mmol), *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (0.054 g, 0.283 mmol), 1,3-프로판디올 (2.156 g, 28.3 mmol), 및 톨루엔 (20 mL)으로 채웠다. 플라스크에 딘-스타크 트랩 및 응축기를 장착하고 반응 혼합물을 환류시키며 10 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 에틸 아세테이트와 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (0.91 g, 81% 수율)을 수득했고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.31 - 4.12 (m, 4H), 4.03 (td, J = 12.2, 2.7 Hz, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 4H), 3.80 (ddt, J = 11.6, 4.8, 1.7 Hz, 2H), 2.36 - 2.17 (m, 6H), 1.92 (qt, J = 12.6, 5.1 Hz, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.30 (q, J = 7.8, 7.1 Hz, 8H).

[1959] *실시예 456B: 디에틸 5-옥소스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트*

[1960] 아세톤 (3 mL) 중의 위에서 제조된 비스-케탈 (실시예 456A, 200 mg, 0.502 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (9.55 mg, 0.050 mmol)의 혼합물을 50 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 25 mg의 Na_2CO_3를 첨가하여 반응을 정지시킨 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (170 mg, 100%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.34 - 4.13 (m, 4H), 3.95 (dtd, J = 9.5, 7.6, 2.6 Hz, 3H), 3.86 (ddt, J = 11.8, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 19.1, 3.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 2.38 - 2.18 (m, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.65 (ddd, J = 13.7, 11.4, 5.5 Hz, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.29 (td, J = 7.1, 4.5 Hz, 6H).

[1961] *실시예 456C: 디에틸 rac-(1R,4R,5S)-5-하이드록시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트*

[1962] 메탄올-디클로로메탄 (1:1, 10 mL) 중의 디에틸 5-옥소스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트 (610 mg, 1.792 mmol, 실시예 456A)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (50.9 mg, 1.344 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 270 mg (44% 수율)의 표제 화합물 (*트랜스*-이성질체) 및 이의 부분입체이성질체 (*시스*-이성질체, 제1 용리) (136 mg, 22% 수율)를 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.29 - 4.15 (m, 4H), 4.06 (dtd, J = 18.9, 12.1, 2.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.11 (dd, J = 14.6, 9.4 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 13.8, 1.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 12.9, 10.7, 3.9 Hz, 1H), 1.66 (tdd, J = 13.2, 5.6, 2.6 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 13.2, 10.8, 3.9 Hz, 1H), 1.38 (ddt, J = 13.3, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 1.29 (td, J = 7.1, 3.2 Hz, 6H). 456C의 *시스* 부분입체이성질체: ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.27 - 4.09 (m, 5H), 4.04 - 3.77 (m, 4H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.64 (ddd, J = 14.5, 9.3, 3.1 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.51 (dd, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 6H).

[1963] *실시예 456D: 디에틸 rac-(1R,4R,5S)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트*

[1964] 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 디에틸 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-5-하이드록시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트 (실시예 456C, 180 mg, 0.526 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (27.3 mg, 0.683 mmol)를 0 ℃에서 첨가했다. 30 분 후 주위 온도에서, 아이오도메탄 (0.098 mL, 1.577 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.17 - 3.91 (m, 5H), 3.86 (td, J = 12.2, 2.5 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 24.2, 11.8, 5.1 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 3H), 2.04 (ddd, J = 14.1, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.70 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.9, 11.2, 6.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.21 (s, 1H), 1.15 (q, J = 7.0 Hz, 6H).

[1965] *실시예 456E: rac-(1R,4R,5S)-1-(에톡시카르보닐)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-4-카르복실산*

[1966] 에탄올 (3 mL) 중의 디에틸 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트 (145 mg, 0.407 mmol, 실시예 456D)의 용액에 NaOH (2 M) (65.1 mg, 1.627 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반한 다음 환류시키며 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시키고, 2 N HCl로 pH1-2까지 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm 12.18 (s, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.65 (m, 3H), 3.62 (ddd, J = 9.1, 5.1, 1.2 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.21 - 1.83 (m, 5H), 1.68 (tdd, J = 12.4, 5.5, 2.9 Hz, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1967] *실시예 456F: rac-(1R,4R,5S)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실산*

[1968] 에탄올 (3 mL) 중의 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-1-(에톡시카르보닐)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-4-카르복실산 (134 mg, 0.408 mmol, 실시예 456E)의 용액에 NaOH (2 M) (82 mg, 2.040 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류시키며 10 시간 동안 가열했다. 용액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물에 용해시키고, 2 N HCl로 pH1-2까지 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.97 (s, 2H), 4.01 (qd, J = 13.3, 12.3, 4.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.69 (m, 3H), 3.62 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.18 - 1.96 (m, 4H), 1.86 (ddd, J = 13.9, 4.8, 2.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.48 (ddd, J = 12.6, 11.1, 6.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 2H).

[1969] *실시예 456G: rac-(1R,4R,5S)-1,4-디아미노-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온 비스-하이드로클로라이드*

[1970] 톨루엔 (2 mL) 중의 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실산 (120 mg, 0.400 mmol, 실시예 456F)의 현탁액에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드 (0.595 mL, 0.999 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (0.251 mL, 1.798 mmol) 및 아지도트리메틸실란 (0.131 mL, 0.999 mmol)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 120 분 동안 교반한 다음, 혼합물을 진공에서 23 ℃에서 농축시켰다. 혼합물을 헵탄 중의 0-50% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르보닐 디아지드 (70 mg, 50% 수율)를 수득했다. 톨루엔 (3 mL) 중의 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르보닐 디아지드 (68 mg, 0.194 mmol)의 현탁액을 90 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 진한 염화 수소 (0.5 mL, 3.00 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 90 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 용액을 증발시켜 표제 화합물 (35 mg, 98% 수율)을 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[1971] *실시예 456H: rac-N,N'-[(1R,2S,4R)-2-메톡시-5-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1972] 디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (98 mg, 0.480 mmol), *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-1,4-디아미노-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온 비스-하이드로클로라이드 (34 mg, 0.185 mmol, 실시예 456G), *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.193 mL, 1.107 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (281 mg, 0.738 mmol)로 처리했고, 반응물을 주위 온도에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 헵탄 중의 30--60% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (28 mg, 27% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.33 (td, J = 8.6, 4.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.82 - 6.61 (m, 4H), 4.47 - 4.34 (m, 4H), 3.75 (ddd, J = 9.0, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 19.0, 1.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 19.1, 2.9 Hz, 1H), 1.90 (ddt, J = 16.2, 11.8, 3.2 Hz, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H); MS(APCI) *m/z* 557.2 $(M+H)^+$.

[1973] **실시예 457: *rac-N,N'*-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2-메톡시-5-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 556)**

[1974] *실시예 457A: rac-(1R,4R,5R)-디에틸 5-하이드록시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트*

[1975] 표제 화합물을 제조하고 실시예 456C의 시스 부분입체이성질체로서 단리했다.

[1976] *실시예 457B: rac-(1R,4R,5R)-디에틸 5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트*

[1977] 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 *rac*-(1*R*,4*R*,5*R*)-디에틸 5-하이드록시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트 (130 mg, 0.380 mmol, 실시예 457A)의 용액에 소듐 하이드라이드 (19.74 mg, 0.494 mmol)를 첨가했다. 30 분 후, 아이오도메탄 (0.071 mL, 1.139 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-70% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 70 mg (52% 수율)의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.11 - 3.94 (m, 4H), 3.83 - 3.58 (m, 5H), 3.13 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.47 (ddd, J = 14.0, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 4H), 1.61 - 1.41 (m, 2H), 1.37 (dd, J = 14.1, 3.1 Hz, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 6H); MS(APCI) *m/z* 357.1 $(M+H)^+$.

[1978] *실시예 457C: rac-(1R,4R,5R)-1,4-디아미노-5-메톡시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온*

[1979] 염산 (313 μL, 1.880 mmol) 중의 *rac*-(1*R*,4*R*,5*R*)-디에틸 5-메톡시스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-[1,3]디옥산]-1,4-디카르복실레이트 (67 mg, 0.188 mmol, 실시예 457B)의 용액을 100 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 CH_3CN에 용해시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (45 mg, 99%)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.88 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 2.12 (dddd, J = 13.0, 11.2, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.85 (ddd, J = 13.7, 11.4, 5.6 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 14.4, 3.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H).

[1980] *실시예 457D: rac-N,N'-[(1R,2R,4R)-2-메톡시-5-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1981] 실시예 456H에 기재된 절차를 사용하여 실시예 457C에서 제조된 물질로부터 48% 수율로 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (td, J = 8.9, 1.8 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 28.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (dddd, J = 15.6, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.04 (dt, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 18.8, 2.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.44 (td, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 14.1, 2.8 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 13.8, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.86 (td, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 1.71 (t, J = 12.4 Hz, 1H); MS(APCI) *m/z* 557.2 $(M+H)^+$.

[1982] **실시예 458: *rac-N,N'*-[(2*R*,5*S*)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 557)**

[1983] -10℃에서 CH_3OH-CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 *N,N'*-(2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (44 mg, 0.081 mmol, 실시예 462)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (6.1 mg, 0.163 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용액을 염수 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 0-5% CH_3OH로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (제3 용리 부분입체이성질체)을 다른 두 가지 부분입체이성질체: *rac-N,N'*-[(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (제1 용리 부분입체이성질체) 및 *rac-N,N'*-[(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (제2 용리 부분입체이성질체)와 함께 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 4.5, 2.9 Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 2.41 (dd, J = 13.7, 9.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.89 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 3H), 1.64 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H); MS(APCI) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$

[1984] **실시예 459: (2*S*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산**

(화합물 558)

[1985] 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 중의 실시예 463 (0.03 g, 0.053 mmol)의 용액을 1 N 리튬 하이드록사이드 (0.158 mL, 0.158 mmol)로 처리하고 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex® Luna®C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-90% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 62% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 1.97-2.15 (m, 7H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 2H), 3.48 (br dd, J=11.00, 5.62 Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 4H), 6.79 (br d, J=9.29 Hz, 2H), 6.90 (dt, J=11.25, 2.20 Hz, 2H), 7.36 (td, J=8.68, 1.71 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H); MS (APCI) *m/z* 558 $(M+H)^+$.

[1986] **실시예 460: (2*R*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (화합물 559)**

[1987] 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 중의 실시예 464 (0.08 g, 0.140 mmol)의 용액을 1 N 리튬 하이드록사이드 (0.420 mL, 0.420 mmol)로 처리하고 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-90% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 64% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 1.97-2.15 (m, 7H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 2H), 3.48 (br dd, J=11.00, 5.62 Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 4H), 6.79 (br d, J=9.29 Hz, 2H), 6.90 (dt, J=11.25, 2.20 Hz, 2H), 7.36 (td, J=8.68, 1.71 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H); MS (APCI) *m/z* 558 $(M+H)^+$.

[1988] **실시예 461: rac-N,N'-[(1S,2S,4S,5S)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 560)**

[1989] -10℃에서 CH_3OH-CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 N,N'-(2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드) (44 mg, 0.081 mmol, 실시예 462)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (6.1 mg, 0.163 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용액을 염수 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 0-5% CH_3OH로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (제2 용리 부분입체이성질체)을 다른 두 가지 부분입체이성질체: *rac*-*N*,*N*'-[(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] 및 *rac*-*N*,*N*'-[(2*R*,5*S*)-2,5-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]와 함께 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 0H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 13.7, 3.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H); MS(APCI) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$.

[1990] **실시예 462: *N*,*N*'-(2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 561)**

[1991] *실시예 462A: 2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르복실산*

[1992] 염산 (9.45 mL, 56.7 mmol) 중의 디에틸 2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르복실레이트 (2 g, 7.08 mmol)의 용액을 100 ℃에서 4 시간 동안 가열했다. 냉각 후, 현탁액을 CH_3OH에 용해시키고 농축시켜 표제 화합물 (1.6 g, 100% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.96 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 19.2, 2.3 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.20 (pd, J = 8.1, 2.7 Hz, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H).

[1993] *실시예 462B: 2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르보닐 아지드*

[1994] 톨루엔 (18 mL) 중의 2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르복실산 (810 mg, 3.58 mmol)의 현탁액에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드 (5.33 mL, 8.95 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (2.246 mL, 16.12 mmol) 및 아지도트리메틸실란 (1.177 mL, 8.95 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 0-50% 에틸

아세테이트로 용리되는 실리카 겔 컬럼 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (410 mg, 41% 수율)을 수득했다.

[1995] *실시예 462C: 1,4-디아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-2,5-디온 비스-하이드로클로라이드*

[1996] 톨루엔 (12 mL) 중의 2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르보닐 아지드 (410 mg, 1.484 mmol)의 현탁액을 90 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 진한 염화 수소 (3 mL, 18.00 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 90 ℃에서 추가 2 시간 동안 가열했다. 용액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (358 mg, 100% 수율)을 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[1997] *실시예 462D: N,N'-(2,5-디옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[1998] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (150 mg, 0.733 mmol), 1,4-디아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-2,5-디온 비스-하이드로클로라이드 (350 mg, 1.452 mmol), *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (1.521 mL, 8.71 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (1.65 g, 4.35 mmol)로 처리했고, 반응물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 CH_3CN으로 트리터레이션하여 표제 화합물 (330 mg)을 수득했다. 모액을 농축시키고 CH_3CN으로 다시 트리터레이션하여 제2 배치의 표제 화합물 (130 mg) (총 460 mg, 59% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (s, 2H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 2H), 6.72 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 4.06 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.02 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 19.6, 2.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 2H); MS(APCI) *m/z* 541.1 $(M+H)^+$.

[1999] **실시예 463: 메틸 (2*S*)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (화합물 562)**

[2000] 실시예 470 (200 mg, 0.35 mmol)는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC) (Chiralpak® IB, 21 x 250 mm, 5 미크론, 70 g/분으로 20% 메탄올:CO_2, 100 bar 역압)에 의한 카이랄 분리를 거쳐 표제 화합물 (45 mg, 45% 수율)을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 1.2 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.28 - 1.76 (m, 8H), 1.76 - 1.55 (m, 2H); MS (APCI) *m/z* 572 $(M+H)^+$.

[2001] **실시예 464: 메틸 (2R)-1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트(화합물 563)**

[2002] 실시예 470 (200 mg, 0.35 mmol)는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC) (Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 미크론, 70 g/분으로 20% 메탄올:CO_2, 100 bar 역압)에 의한 카이랄 분리를 거쳐 표제 화합물 (100 mg, 100% 수율)을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 1.2 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.28 - 1.76 (m, 8H), 1.76 - 1.55 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 572 $(M+H)^+$.

[2003] **실시예 465 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[(4-클로로페닐)메톡시]-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 564)**

[2004] *실시예 465A: 에틸 2,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실레이트*

[2005] CH_2Cl_2 (6 mL) 중의 실시예 512A (0.514 g, 2.422 mmol) 및 트리에틸아민 (1.013 mL, 7.27 mmol)의 용액에 *tert*-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (1.669 mL, 7.27 mmol)를 0 ℃에서 적첨했다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 퀀칭하고 CH_2Cl_2 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (95:5 내지 9:1)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 25 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여

표제 화합물 (0.84 g, 83%)을 수득했다; MS (ESI^+) *m/z* 441.0 $(M+H)^+$.

[2006] *실시예 465B: 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산*

[2007] 메탄올 (6 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (8 mL) 중의 실시예 465A (0.880 g, 1.997 mmol)의 용액에 물 (4 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (0.143 g, 5.99 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 7 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 나머지 잔류물을 15 mL의 물로 희석하고 pH=3까지 5% 시트르산으로 처리했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (0.450 g, 76%)을 수득했다; MS (ESI^+) *m/z* 299.1 $(M+H)^+$.

[2008] *실시예 465C: 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-이소시아나토비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온*

[2009] 테트라하이드로퓨란 (6 mL) 중의 실시예 465B의 혼합물에 트리에틸아민 (0.308 mL, 2.211 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드 (0.675 mL, 1.156 mmol) (에틸 아세테이트 중의 50 중량%) 및 아지도트리메틸실란 (0.153 mL, 1.156 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (9:1)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 24 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.235 g, 79%)을 수득했다; MS (ESI^+) *m/z* 313.1 $[M+NH_4]^+$.

[2010] *실시예 465D: 1-아미노-4-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온 염산*

[2011] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 실시예 465C (0.206 g, 0.697 mmol) 및 1 N HCl (3.49 mL, 3.49 mmol)의 혼합물을 65 ℃에서 6 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 HCl 염으로 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS ($APCI^+$) *m/z* 156.1 $(M+H)^+$.

[2012] *실시예 465E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-하이드록시-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드*

[2013] *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중의 실시예 465D (0.134 g, 0.697 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.874 mL, 6.27 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.157 g, 0.767 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 0.398 g, 1.046 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (1:9) 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하는 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.177g, 74%)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 342.1 $(M+H)^+$.

[2014] *실시예 465F: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{4-[(4-클로로페닐)메톡시]-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[2015] CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 실시예 465E (65.0 mg, 0.190 mmol), 2,6-디-*tert*-부틸피리딘 (0.103 mL, 0.475 mmol), 및 실버 트리플루오로메탄설포네이트 (98 mg, 0.380 mmol)의 혼합물에 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠 (78 mg, 0.380 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (8:2 내지 6:4)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 실리카 컬럼 (12 g)에서 정제하여 표제 화합물 (59.3 mg, 67%)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.66 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.02 - 1.70 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 466.0 $(M+H)^+$.

[2016] **실시예 466: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[(4-클로로페닐)메톡시]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 565)**

[2017] 메탄올 (1 mL) 및 CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 실시예 465F (50.1 mg, 0.107 mmol)의 현탁액에 소듐 테트라하이드로보레이트 (8.13 mg, 0.215 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔

류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 112D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (35.0 mg, 70%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dtd, J = 8.4, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 2.17 - 1.43 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 468.1 $(M+H)^+$.

[2018] **실시예 467: *N,N'*-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 566)**

[2019] 테트라하이드로퓨란 (3.0 mL) 및 디클로로메탄 (30 mL) 중의 실시예 470 (100 mg, 0.175 mmol)의 혼합물에, 메틸마그네슘 브로마이드 (0.350 mL, 1.050 mmol)를 0 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 추가 16 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 이후 반응물을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex®C18 10 μm 50 mm × 250 mm 컬럼에서 50 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 40-100% 아세토니트릴)에 의해 두 번 정제하여 48 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.60 7.42 (m, 3H), 7.04 (ddd, J = 11.5, 6.4, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (td, J = 9.8, 2.7 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.44 4.30 (m, 2H), 2.83 (td, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 2.57 (q, J = 9.3, 7.9 Hz, 1H), 2.10 1.92 (m, 3H), 1.91 1.70 (m, 4H), 1.62 1.48 (m, 1H), 1.36 1.21 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 559.0 $(M+H)^+$.

[2020] **실시예 468: *N*-[4-(벤질옥시)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 (화합물 567)**

[2021] *실시예 468A: N-(4-(벤질옥시)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[2022] CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 실시예 465E (50.3 mg, 0.147 mmol), 2,6-디-*tert*-부틸피리딘 (0.070 mL, 0.324 mmol), 및 실버 트리플루오로메탄설포네이트 (68.1 mg, 0.265 mmol)의 혼합물에 (클로로메틸)벤젠 (0.030 mL, 0.265 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 5.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (8:2 내지 6:4)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 실리카 컬럼 (12 g)에서 정제하여 표제 화합물 (48.1 mg, 76%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 432.2 $(M+H)^+$.

[2023] *실시예 468B: N-[4-(벤질옥시)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[2024] 실시예 466에 기재된 반응이 실시예 465F를 실시예 468A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 2.19 - 1.48 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 434.1 $(M+H)^+$.

[2025] **실시예 469: *N,N'*-[2-(하이드록시메틸)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 568)**

[2026] 테트라하이드로퓨란 (0.5 mL) 중의 알루미늄(III) 리튬 하이드라이드 (0.306 ml, 0.306 mmol)의 현탁액을 0 ℃까지 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란 (0.5 mL) 중의 실시예 470 (0.05 g, 0.088 mmol)으로 처리하고, 실온에서 20 분 동안 교반되도록 두었다. 반응물을 물 (0.2 mL)로 조심스럽게 퀀칭하고, 디클로로메탄 (1 mL)으로 추출하고 규조토 패드에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-90% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (27 mg, 56.8% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.7, 3.8 Hz, 3H), 7.02 (dt, J = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.45 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 5H), 1.45

(ddd, J = 12.8, 7.0, 2.7 Hz, 1H); MS (APCI) *m/z* 544 $(M+H)^+$.

[2027] **실시예 470: 메틸 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (화합물 569)**

[2028] *실시예 470A: 에틸 4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-시아노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[2029] 디메톡시에탄 (500 mL) 중의 실시예 198F (19.5 g, 46.6 mmol), 톨루엔-4-설포닐메틸 이소시아나이드 (27.3 g, 140 mmol) 및 에탄올 (4.62 mL, 79 mmol)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (26.1 g, 233 mmol)를 -50 ℃에서 N_2하에 첨가했다. 혼합물을 -50 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (1500 mL)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (3 × 500 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 (석유 에테르:에틸 아세테이트=3:1)에서 정제하여 표제 화합물 (16.5 g, 69.3 % 수율)을 수득했다. MS (ESI) *m/z* 409 $(M+H)^+$.

[2030] *실시예 470B: 4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-시아노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산*

[2031] 테트라하이드로퓨란 (200 mL), 메탄올 (50 mL) 및 물 (50 mL) 중의 실시예 470A (16.5 g, 32.3 mmol)의 혼합물에 20 ℃에서 소듐 하이드록사이드 (2.58 g, 64.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, HCl (1 N)로 pH=1까지 산성화했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 고진공하에 건조시켜 표제 화합물 (13.5 g, 100% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67-2.11 (m, 9H), 2.23-2.38 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.76-6.86 (m, 1H), 7.03 (dd, J=11.36, 2.76 Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.93 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 12.85 (br s, 1H).

[2032] *실시예 470C: tert-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-시아노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2033] *t*-부탄올 (200 mL) 중의 실시예 470B (12 g, 22.57 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (13.31 mL, 96 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (17.53 g, 63.7 mmol)를 20 ℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 N_2하에 12 시간 동안 교반했다. 20 ℃까지 냉각시킨 후, 생성된 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 (석유 에테르:에틸 아세테이트=3:1)에서 정제하여 표제 화합물 (12 g, 70.9 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 8H), 1.47-2.39 (m, 11H), 3.80-3.97 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.80 (dt, *J*=8.93, 1.41 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=11.37, 2.81 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=8.93 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H).

[2034] *실시예 470D: 메틸 1-아미노-4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 염산*

[2035] HCl (20 mL, 658 mmol)를 메탄올 (20 mL) 중 실시예 470C (1 g, 1.881 mmol) 용액에 -50 ℃에서 0.5 시간 동안 버블링시켰다. 반응물을 20 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고 물 (20 mL)로 희석했다. 동결건조가 표제 화합물 (1 g, 76% 수율)을 제공했다. MS (ESI) *m/z* 385 $(M+H)^+$.

[2036] *실시예 470E: 메틸 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트*

[2037] *N,N*-디메틸포름아미드 (8 mL) 중의 실시예 470D (0.8 g, 1.899 mmol), *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.829 ml, 4.75 mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.388 g, 1.899 mmol)의 현탁액을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.794 g, 2.089 mmol)로 처리하고 20 ℃에서 20 시간 동안 교반했다. 반응물을 농축시키고 분취용 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 컬럼 250 mm × 21.2 mm, 유량 25 mL/분, 버퍼 (물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 10-90% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.82 g, 76%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 1.2 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.28 -

1.76 (m, 8H), 1.76 - 1.55 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 572 (M+H)$^+$.

[2038] **실시예 471: 2-(2-브로모-4-클로로-5-플루오로페녹시)-*N*-{2-브로모-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 570)**

[2039] 표제 화합물을 실시예 473의 합성에서 부 생성물로서 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 5.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, OH), 4.45 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.44 - 4.41 (m, OH), 4.40 (s, 2H), 3.22 - 3.00 (m, 2H), 2.84 (dddd, J = 17.2, 11.7, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 2H); MS(APCI) *m/z* 684.8 (M+H)$^+$.

[2040] **실시예 472: *rac*-*N,N'*-[(2*S*,3*R*)-2-브로모-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 571)**

[2041] CH_3OH-CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 *N,N'*-(2-브로모-3-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (실시예 473, 20 mg, 0.033 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (1.2 mg, 0.033 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 이후 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 90% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (td, J = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 6.76 (ddd, J = 10.1, 7.2, 2.9 Hz, 2H), 6.68 (td, J = 9.2, 8.4, 2.9 Hz, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 4H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 3.19 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.44 (td, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.78 (m, 1H); MS(APCI) *m/z* 609.1 (M+H)$^+$.

[2042] **실시예 473: *N,N'*-(2-브로모-3-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 572)**

[2043] 80 ℃에서 아세트산 (3 mL) 중의 *N,N'*-(2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (실시예 173, 300 mg, 0.569 mmol)의 용액에 아세트산 (0.5 mL) 중의 브로민 (95 mg, 0.597 mmol)을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 6 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 헵탄 중의 0-100% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (240 mg, 70% 수율), 및 상응하는 이-브롬화 생성물 (15 mg, 4%, 실시예 471)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.33 (td, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 2H), 6.70 (dddd, J = 8.7, 5.8, 2.9, 1.3 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 4H), 3.21 - 3.00 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.7, 12.2, 4.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 2H), MS(APCI) *m/z* 607.1 (M+H)$^+$.

[2044] **실시예 474: *N,N'*-(비사이클로[3.2.1]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 573)**

[2045] *실시예 474A: N,N'-(비사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2046] *N,N*-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 실시예 245 (0.25 g, 0.412 mmol)의 용액에 소듐 아지드 (0.134 g, 2.058 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 교반한 다음, 120 ℃에서 마이크로파 조사하에 45 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 분취용 역상 HPLC (Phenomenex®C18 5μm 250 mm x 21.2 mm 컬럼에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 10-95% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 33 mg의 표제 화합물을 부산물로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 7.02 (ddd, J = 11.4, 6.5, 2.9 Hz, 2H),

6.80 (ddt, J = 8.9, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 5.80 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.58 2.49 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 16.8, 4.7 Hz, 1H), 1.99 1.79 (m, 6H), 1.83 1.70 (m, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 511.1 $(M+H)^+$.

[2047] *실시예 474B: N,N'-(비사이클로[3.2.1]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2048] 10 mL 압력 튜브에서 테트라하이드로퓨란 (3.5 mL) 중의 실시예 474A (16 mg, 0.031 mmol) 및 5% Pt/C 습윤, RD0585 (5mg, 10.53 μmol)의 혼합물을 50 psi의 수소하에 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 역상 HPLC (Phenomenex®C18 10 μm 250 mm x 50 mm 컬럼에서 59 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 40-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 10 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (dt, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 6.83 (dtd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.71 (dddd, J = 10.5, 7.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.38 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 513.1 $(M+H)^+$.

[2049] **실시예 475: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-하이드록시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 574)**

[2050] *실시예 475A: tert-부틸 2-(3-브로모-4-클로로페녹시)아세테이트*

[2051] *N,N*-디메틸포름아미드 (8 mL) 중의 3-브로모-4-클로로페놀 (0.872 g, 4.20 mmol) 및 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트 (0.931 mL, 6.31 mmol)의 혼합물에 세슘 카르보네이트 (4.11 g, 12.61 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 밤새 교반했다. 냉각 후, 현탁액을 여과하고 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과액을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 세척했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (85:15)로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 40 g 실리카 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.910 g, 67%)을 수득했다; MS (DCI^+) *m/z* 340.0 $(M+NH_4)^+$.

[2052] *실시예 475B: tert-부틸 2-(4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세테이트*

[2053] 1,4-디옥산 (15 mL) 중의 실시예 475A (0.777 g, 2.416 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.736 g, 2.90 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.474 g, 4.83 mmol), 및 [1,1′ 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (0.079 g, 0.097 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 100 ℃까지 밤새 가열했다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (2×). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (95:5 내지 90:10)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 40 g 실리카 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.477 g, 54%)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 386.0 $(M+NH_4)^+$.

[2054] *실시예 475C: tert-부틸 2-(4-클로로-3-하이드록시페녹시)아세테이트*

[2055] 아세톤 (5 mL) 중의 실시예 475B (0.373 g, 1.012 mmol)의 용액을 0 ℃에서 물 (5 mL) 중의 Oxone®(포타슘 퍼옥소모노설페이트, 0.871 g, 1.416 mmol)의 용액으로 처리했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 그리고 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 수성 $Na_2S_2O_3$로 퀀칭하고 혼합물을 농축시켰다. 생성된 현탁액을 물로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (85:15 내지 80:20)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 25 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.225 g, 86%)을 수득했다; MS (DCI^+) *m/z* 276.0 $(M+NH_4)^+$.

[2056] *실시예 475D: 2-(4-클로로-3-하이드록시페녹시)아세트산*

[2057] CH_2Cl_2 (6 mL) 중의 실시예 475C (0.220 g, 0.850 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1.31 mL, 17.01 mmol)의 혼합물을 밤새 교반했다. 생성된 현탁액을 여과하고, CH_2Cl_2로 헹구고, 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (0.148 g, 86%)을 수득했다; MS (DCI^+) *m/z* 220.0 $[M+NH_4]^+$.

[2058] *실시예 475E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-클로로-3-하이드록시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[2059] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 338B (50.0 mg, 0.146 mmol), 트리에틸아민 (0.026 mL, 0.190 mmol), 실시예 475D (29.6 mg, 0.146 mmol), 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 66.6 mg, 0.175 mmol)의 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수 및 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (28.8 mg, 37%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.17 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 1H), 6.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.08 (s, brd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.4, 4.9 Hz, 1H), 1.99 - 1.66 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 527.1 (M+H)$^+$.

[2060] **실시예 476: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 575)**

[2061] *실시예 476A: (S)-2-클로로-N-(4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드*

[2062] 실시예 276A를 실시예 338B로 대체하여 실시예 295A에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.10 (dt, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.30 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J = 12.3, 10.4, 5.0 Hz, 1H), 2.01 1.75 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 419.0 (M+H)$^+$.

[2063] *실시예 476B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-{2-[(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2064] 실시예 295A를 실시예 476A로 대체하고 5,6-디메틸피리딘-3-올을 5-메틸티아졸-2-올로 대체하여 실시예 295B에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 6.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.20 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.96 (ddd, J = 12.5, 10.1, 5.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.70 (dd, J = 14.3, 9.2 Hz, 4H), 1.65 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 498.1 (M+H)$^+$.

[2065] **실시예 477: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-({[(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸]카르바모일}아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 576)**

[2066] *실시예 477A: (S)-2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2067] 아세토니트릴 (3.0 mL) 중의 실시예 338B (200 mg, 0.583 mmol), 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (179 mg, 0.700 mmol) 및 피리딘 (0.071 mL, 0.875 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반했다. 혼합물을 고진공하에 제거하여 180 mg (64%)의 표제 화합물을 수득했고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (APCI$^+$) *m/z* 484.2 (M+H)$^+$.

[2068] *실시예 477B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-({[(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸]카르바모일}아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2069] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 477A (61.7 mg, 0.128 mmol), (4-클로로-3-플루오로페닐)메탄아민 (0.019 mL, 0.153 mmol), 및 트리에틸아민 (0.021 mL, 0.153 mmol)의 혼합물을 50 ℃에서 3 시간 동안 가열했

다. 냉각 후, 반응 혼합물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23.7 mg, 35%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (dt, J = 14.5, 8.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.01 (dt, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.63 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 528.2 (M+H)$^+$.

[2070] **실시예 478: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(1,3-티아졸-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 577)**

[2071] 실시예 295A를 실시예 476A로 대체하고 5,6-디메틸피리딘-3-올을 티아졸-2-올로 대체하여 실시예 295B에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.3, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 484.2 (M+H)$^+$.

[2072] **실시예 479: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 578)**

[2073] 실시예 295A를 실시예 476A로 대체하고 5,6-디메틸피리딘-3-올을 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[*d*]티아졸-2-올로 대체하여 실시예 295B에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.34 (p, J = 3.5, 2.9 Hz, 2H), 2.24 (ddt, J = 9.5, 6.5, 2.6 Hz, 3H), 2.05 (ddd, J = 12.2, 10.3, 5.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.67 (m, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 484.2 (M+H)$^+$.

[2074] **실시예 480: *rac*-*N*,*N*'-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 579)**

[2075] *실시예 480A: rac-(1R,2S,4S)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일 4-니트로벤조에이트*

[2076] 톨루엔 (2 mL) 중의 *rac*-*N*,*N*'-[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (실시예 486, 59 mg, 0.114 mmol), 트리페닐포스핀 (45.0 mg, 0.172 mmol), 및 4-니트로벤조산 (28.7 mg, 0.172 mmol)의 용액을 디에틸 아조디카르복실레이트 (74.8 mg, 0.172 mmol)로 처리했다. 이후 혼합물을 110 ℃에서 8 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시키고 0-100% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 26% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 - 8.18 (m, 2H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 4H), 2.57 (s, 2H), 2.51 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 2.10 - 1.80 (m, 3H).

[2077] *실시예 480B: rac-N,N'-[(1S,2R,4R)-2-하이드록시비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2078] CH_3OH (2 mL) 중의 *rac*-(1*R*,2*S*,4*S*)-1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일 4-니트로벤조에이트 (실시예 480A, 20 mg, 0.030 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (8.32 mg, 0.060 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 염수로 세척

하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 77% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (td, J = 8.6, 3.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (ddd, J = 10.3, 5.6, 2.9 Hz, 2H), 6.68 (dddd, J = 9.1, 5.1, 2.9, 1.3 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 4H), 4.18 (td, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (ddd, J = 12.9, 3.7, 2.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H); MS(APCI) *m/z* 515.2 $(M+H)^+$.

[2079] **실시예 481: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 580)**

[2080] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (Aldrich)으로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 280C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.86 - 1.72 (m, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 481 $(M+H)^+$.

[2081] **실시예 482: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 581)**

[2082] 실시예 338B를 실시예 445E로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 7.21 (m, 2H), 7.19 7.06 (m, 2H), 7.00 6.87 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.13 2.01 (m, 1H), 1.98 1.89 (m, 2H), 1.92 1.75 (m, 5H), 1.76 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 511.1 $(M+H)^+$.

[2083] **실시예 483: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 582)**

[2084] 실시예 338B를 실시예 445E로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 5.07 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.80 (tdd, J = 12.8, 9.3, 6.4 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 527.0 $(M+H)^+$.

[2085] **실시예 484: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 583)**

[2086] 실시예 338B를 실시예 445E로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 11.0, 8.7 Hz, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.77 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 562.2 $(M+H)^+$.

[2087] **실시예 485: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 584)**

[2088] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (CombiBlocks)으로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라

이드를 실시예 6C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 488 $(M+NH_4)^+$.

[2089] **실시예 486: *rac*-*N*,*N*'-[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 585)**

[2090] *실시예 486A: 디메틸 2-옥소비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트*

[2091] 아세트산 (15 mL) 중의 디메틸 비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트 (1.5 g, 7.07 mmol), 크로뮴(VI) 옥사이드 (4.24 g, 42.4 mmol)의 혼합물을 90 ℃에서 14 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-60% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 25% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.78 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 2.67 (dd, J = 18.0, 2.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 2H).

[2092] *실시예 486B: rac-(1R,2R,4S)-디메틸 2-하이드록시비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트*

[2093] -78℃에서 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 디메틸 2-옥소비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트 (516 mg, 2.281 mmol, 실시예 486A)의 용액에 1 N 리튬 트리-*sec*-부틸하이드로보레이트 (2.74 mL, 2.74 mmol)를 적첨했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 0.5 시간 동안 교반한 후 0.75 mL의 1 M HCl로 퀀칭했다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 10-100% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (440 mg, 85% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.48 (ddt, J = 10.6, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 12.4, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.42 (dt, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H).

[2094] *실시예 486C: rac-(1R,2R,4S)-디메틸 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트*

[2095] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 *rac*-(1*R*,2*R*,4*S*)-디메틸 2-하이드록시비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트 (155 mg, 0.679 mmol, 실시예 486B)의 용액에 이미다졸 (185 mg, 2.72 mmol)에 이어서 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 (307 mg, 2.037 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (8.30 mg, 0.068 mmol)을 첨가했다. 용액을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 0-50% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (210 mg, 90%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.55 (ddd, J = 10.1, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 0.9 Hz, 5H), 2.50 - 2.28 (m, 2H), 2.12 - 1.68 (m, 5H), 1.35 (dt, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[2096] *실시예 486D: rac-(1R,2R,4S)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실산*

[2097] 메탄올 (1 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (THF, 1.5 mL) 중의 *rac*-(1*R*,2*R*,4*S*)-디메틸 2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실레이트 (100 mg, 0.292 mmol, 실시예 486C)의 용액에 물 (1 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (28 mg, 1.168 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 8 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 5 mL의 물로 희석하고 1 N HCl로 pH=2까지 산성화했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (90 mg, 98% 수율)을 수득했고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.59 (ddd, J = 10.1, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 4.7 Hz, OH), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.09 (ddd, J = 12.4, 10.0, 6.3 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.39 (dt, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H),

0.03 (s, 3H). (매우 넓은 피크로 나타난 두 개의 카르복실산 양성자는 통합되지 않았다.)

[2098] *실시예 486E: rac-(1R,2R,4S)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디아민*

[2099] 톨루엔 (2 mL) 중의 *rac*-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카르복실산 (72 mg, 0.229 mmol, 실시예 486D), 트리에틸아민 (62.8 mg, .621 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (151 mg, 0.550 mmol)의 혼합물을 90 ℃에서 4 시간 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각시키고 소듐 트리메틸실라놀레이트 (103 mg, 0.916 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후 이를 1 mL의 5% 시트르산으로 퀀칭했다. 반응 혼합물을 에테르로 추출했다. 수성층을 1 N NaOH로 pH10-11까지 염기성화한 다음 디클로로메탄으로 추출했다. 디클로로메탄 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (40 mg)을 수득했고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.73 (dq, J = 23.9, 9.4, 7.5 Hz, 3H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

[2100] *실시예 486F: rac-N,N'-((1R,2R,4S)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2101] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (DMF) (2 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (96 mg, 0.468 mmol), *rac*-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디아민 (40 mg, 156 mmol, 실시예 486E), *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.109 mL, 0.624 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (237 mg, 0.624 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 헵탄 중의 0-100% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물 (25 mg, 26% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.44 (ddd, J = 10.4, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 3H), 1.63 (ddt, J = 12.4, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); MS(ESI) *m/z* 629.1 $(M+H)^+$

[2102] *실시예 486G: rac-N,N'-[(1S,2S,4R)-2-하이드록시비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2103] 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 *rac*-*N*,*N*'-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드) (21 mg, 0.033 mmol, 실시예 486F)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.040 mL, 0.040 mmol)로 처리한 다음 주위 온도에서 2 시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 농축시키고 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 (0-85% 에틸 아세테이트/헵탄)에서 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 76% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.68 (dt, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.66 (dt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H); MS(APCI) *m/z* 515.4 $(M+H)^+$.

[2104] **실시예 487: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 586)**

[2105] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 7.43 (m, 2H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 6.99 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dtd, J = 8.6, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 0H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.98 1.87

(m, 2H), 1.91 1.78 (m, 3H), 1.82 1.72 (m, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 513.2 $(M+H)^+$.

[2106] **실시예 488: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 587)**

[2107] 실시예 338B를 실시예 276A로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 6.79 (dddd, J = 14.1, 8.2, 3.0, 1.4 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 4.03 (dt, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 513.0 $(M+H)^+$.

[2108] **실시예 489: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 588)**

[2109] 실시예 442에 기재된 반응이 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산을 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.34 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (ddd, J = 14.7, 6.1, 3.1 Hz, 2H), 6.94 (dddd, J = 10.1, 9.2, 3.8, 3.1 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (dt, J = 8.4, 3.4 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.3, 10.7, 4.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[2110] **실시예 490: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 589)**

[2111] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 7.43 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.0, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.98 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 546.1 $(M+H)^+$.

[2112] **실시예 491: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 590)**

[2113] *실시예 491A: N-(3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드*

[2114] (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 823 mg, 2.16 mmol)를 *tert*-부틸 (3-아미노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (330 mg, 1.66 mmol, CombiBlocks), 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (329 mg, 1.75 mmol, CombiBlocks) 및 트리에틸아민 (0.58 mL, 4.16 mmol)의 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 용액에 한번에 첨가했다. 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각시키고 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 1 분에 걸쳐 천천히 첨가했다. 생성된 용액을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고, 분취용 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 25 × 150 mm, 유량 80 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (0.45 g, 1.68 mmol, 100% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 269 $(M+H)^+$.

[2115] *실시예 491B: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-N-{3-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드*

[2116] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 434B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 491A의 생성물

로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.1, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472 $(M+NH_4)^+$.

[2117] **실시예 492: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 591)**

[2118] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 434B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 166B의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.1, 3.8, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 516 $(M+NH_4)^+$.

[2119] **실시예 493: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[4-클로로-3-(하이드록시메틸)페녹시]아세트아미드} (화합물 592)**

[2120] 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 실시예 495 (0.100 g, 0.164 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중의 2 M 리튬 보로하이드라이드 (0.820 mL, 1.641 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 40 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 냉각 후, 반응물을 염수 및 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40.3 mg, 44%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 4.6, 3.2 Hz, 2H), 6.82 (ddd, J = 12.1, 8.7, 3.2 Hz, 2H), 5.55 - 5.03 (m, brd, 3H), 4.51 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 9.9, 9.0, 5.5 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 553.1 $(M+H)^+$.

[2121] **실시예 494: 3,3'-{[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[아잔디일(2-옥소에탄-2,1-디일)옥시]}비스(6-클로로벤조산) (화합물 593)**

[2122] *실시예 494A: (S)-디메틸 5,5'-((((2-(2-(4-클로로-3-(메톡시카르보닐)페녹시)아세톡시)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(아잔디일))비스(2-옥소에탄-2,1-디일))비스(옥시))비스(2-클로로벤조에이트)*

[2123] 표제 화합물을 실시예 495 (72.3 mg, 25%)의 동일한 단계에서 실시예 495와 비교하여 덜 극성인 화합물로 단리했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 835.0 $(M+H)^+$.

[2124] *실시예 494B: 3,3'-{[(2S)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[아잔디일(2-옥소에탄-2,1-디일)옥시]}비스(6-클로로벤조산)*

[2125] 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL) 및 메탄올 (1.0 mL) 중의 실시예 494A (70.0 mg, 0.084 mmol)의 용액을 물 (1.0 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (20.05 mg, 0.837 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수 및 5% 시트르산으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (실시예 112D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (25.4 mg, 52%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.09 (td, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 598.0 $(M+NH_4)^+$.

[2126] **실시예 495: 디메틸 3,3'-{[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[아잔디일(2-옥소에탄-2,1-디일)옥시]}비스(6-클로로벤조에이트) (화합물 594)**

[2127] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 실시예 343D (80.0 mg, 0.349 mmol), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 345 mg, 0.908 mmol), 2-(4-클로로-3-(메톡시카르보닐)페녹시)아세트산 (222 mg, 0.908 mmol), 및 트리에틸아민 (0.243 mL, 1.746 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 염수 및 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (3:7 내지 1:9)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 25 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 115 mg (54%)의 표제 화합물을 실시예 494A와 비교하여 더 극성인 화합물로 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 11.5, 8.9, 3.1 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.86 (d, J = 0.5 Hz, 6H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.5, 10.8, 4.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 609.1 $(M+H)^+$.

[2128] **실시예 496: *N*,*N*'-[(1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-비사이클로[3.2.1]옥탄-3,8-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 595)**

[2129] *tert*-부틸 ((1*R*,3*s*,5*S*,8*r*)-8-아미노비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (52 mg, 0.19 mmol, Curpys Chemicals)를 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가했다. 생성된 용액을 주위 온도에서 30 분 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 트리에틸아민 (0.16 mL, 1.13 mmol), *N*,*N*-디메틸포름아미드 (3 mL), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (81 mg, 0.40 mmol, Aldlab), 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 79 mg, 0.21 mmol)를 순차적으로 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반하고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고, 분취용 HPLC [Waters XBridge ™ C18 5 μm OBD™ 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 15-100% 구배의 메탄올]에 의해 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 0.14 mmol, 73% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 8.9, 5.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.95 (tq, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 513 $(M+H)^+$.

[2130] **실시예 497: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 596)**

[2131] 실시예 338B를 실시예 276A로 대체하고 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 7.39 (m, 2H), 7.30 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.22 7.10 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 9.2, 3.8, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 4.09 3.95 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.4, 9.7, 2.6 Hz, 1H), 2.11 1.99 (m, 1H), 1.93 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.0 $(M+H)^+$.

[2132] **실시예 498: 메틸 2-클로로-5-[2-({(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]벤조에이트 (화합물 597)**

[2133] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 실시예 124A로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.50 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 4.00 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.24 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.89 1.68 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 569.1 $(M+H)^+$.

[2134] **실시예 499: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-클로로-3-(하이드록시메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 598)**

[2135] 실시예 124를 실시예 498로 대체하여 실시예 125에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 7.44 (m, 2H), 7.32 7.23 (m, 2H), 7.14 7.01 (m, 2H), 6.87 6.76 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.48 (d, J = 15.1 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.1, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.2, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 2.00 1.83 (m, 3H), 1.80 (tdt, J = 10.0, 6.2, 3.0 Hz, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 541.3 (M+H)$^+$.

[2136] **실시예 500: *N,N'*-(2-메틸-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 599)**

[2137] *N,N*-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 중의 NaH (12.83 mg, 0.321 mmol)의 용액에 실시예 501D (120 mg, 0.214 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 이후 아이오도메탄 (0.020 mL, 0.321 mmol)을 첨가했다. 두 시간 후, 물을 첨가하고, 수성상을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (Phenomenex®C18 10 μm 250 mm x 50 mm 컬럼에서 50 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 30-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 78 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 15.2, 3.0, 1.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.40 (td, J = 11.8, 3.9 Hz, 2H), 1.80 (td, J = 11.9, 4.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 576.1 (M+H)$^+$.

[2138] **실시예 501: *N,N'*-(3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 600)**

[2139] *실시예 501A: 메틸 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트*

[2140] 메탄올 (7.5 mL) 및 디클로로메탄 (30 mL) 중의 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실산 (2.62 g, 13.02 mmol, ArkPharm)의 현탁액에, 트리메틸실릴디아조메탄 (9.77 mL, 19.53 mmol)을 0 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응물을 아세트산 (2.0 mL)으로 퀀칭하고 5 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$와 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시켜 2.97 g의 표제 화합물을 수득했고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.78 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 3.56 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.75 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H),1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 216.1 (M+H)$^+$.

[2141] *실시예 501B: 메틸 8-(2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트*

[2142] *N,N*-디메틸포름아미드 (10.0 mL) 중의 실시예 501A (1.4 g, 5.53 mmol), 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (1.528 g, 6.91 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (2.414 mL, 13.82 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (3.15 g, 8.29 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고 역상 분취용 HPLC (Phenomenex®C18 10 μm 250 mm x 50 mm 컬럼에서 50 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 30-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 1.6 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (td, J = 13.4, 12.6, 4.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 418.0 (M+H)$^+$.

[2143] *실시예 501C: N-(1-아미노-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드*

[2144] 아세톤 (5.0 mL) 중의 실시예 501B (0.8 g, 1.913 mmol) 및 염화 수소 (5.0 mL, 5.00 mmol, 물 중의 1 N 용액)의 혼합물을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가했다. 침전물을 여과에 의해

수집하고 공기 건조시켜 중간체 메틸 1-(2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트 (0.67 g)를 수득했다. 이 고체를 메탄올 (10 mL)에 용해시키고 메탄올 (10.0 mL, 70.0 mmol) 중의 7 N 암모니아 용액으로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 0.55 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.66 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.77 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.60 (td, J = 11.3, 4.2 Hz, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 358.1 (M+H)$^+$.

[2145] *실시예 501D: N,N'-(3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드]*

[2146] *N,N*-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 중의 실시예 501C (150 mg, 0.419 mmol), 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (116 mg, 0.523 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.219 mL, 1.256 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (239 mg, 0.628 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 분취용 역상 HPLC (Phenomenex®C18 10 μm 250 mm x 50 mm 컬럼에서 50 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 30-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 180 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.8, 8.9 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 7.00 (dt, J = 8.9, 2.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 1.91 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 562.2 (M+H)$^+$.

[2147] **실시예 502: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 601)**

[2148] 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 501D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.26 (dt, J = 11.5, 7.1 Hz, 2H), 1.91 (td, J = 11.4, 4.2 Hz, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 544.1 (M+H)$^+$.

[2149] **실시예 503: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{1-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일}아세트아미드 (화합물 602)**

[2150] *실시예 503A: N-(1-아미노-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[2151] 실시예 501B에서 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 501A-501C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.67 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.1 Hz, 2H), 1.77 (td, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 1.67 1.54 (m, 2H), 1.41 (dtd, J = 12.8, 6.7, 6.2, 2.9 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 359.2 (M+H)$^+$.

[2152] *실시예 503B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{1-[2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미도]-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일}아세트아미드*

[2153] 실시예 501C를 실시예 503A로 대체하여 실시예 501D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.32 (td, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 1.97 (td, J = 11.4, 4.1 Hz, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 544.1 (M+H)$^+$.

[2154] **실시예 504: *N,N'*-(3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 603)**

[2155] 실시예 501C를 실시예 503A로 대체하고 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 501D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 2H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.16 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 4H), 1.47 (qd, J = 13.7, 13.3, 3.7 Hz, 2H).; MS (ESI$^+$) *m/z* 528.1 (M+H)$^+$.

[2156] **실시예 505: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-(1-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)아세트아미드 (화합물 604)**

[2157] 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산을 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산 (실시예 166A)으로 대체하여 실시예 501D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.69 (ddd, J = 12.6, 10.8, 4.1 Hz, 2H), 2.26 (td, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 1.91 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 572.2 (M+H)$^+$.

[2158] **실시예 506: *N,N'*-(2-메틸-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 605)**

[2159] 실시예 501D를 실시예 504로 대체하여 실시예 500에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (td, J = 8.9, 3.9 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J = 17.8, 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.86 (dddd, J = 10.2, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.76 2.63 (m, 2H), 2.44 (td, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 1.84 (td, J = 12.0, 4.2 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 542.1 (M+H)$^+$.

[2160] **실시예 507: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(5-클로로피리딘-2-일)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 606)**

[2161] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(5-클로로피리딘-2-일)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (ddd, J = 9.5, 3.3, 1.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.7, 10.9, 4.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 496.2 (M+H)$^+$.

[2162] **실시예 508: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 607)**

[2163] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(피리딘-3-일옥시)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 트리플루오로아세트산 염으로서 단리된 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.7, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.63 (2H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.1, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.6 Hz, 1H), 1.98 -1.73 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 496.2 (M+H)$^+$.

[2164] **실시예 509: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 608)**

[2165] 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트산으로 대체하여 실시예 338C에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (ddd, J = 14.2, 9.8, 2.4 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 12.4, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.63 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 513.2 $(M+H)^+$.

[2166] **실시예 510: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[(4-클로로페닐)(2-하이드록시에틸)아미노]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 609)**

[2167] 버퍼 용액 (메탄올 중의 3.6 중량 % 소듐 아세테이트 삼수화물 및 2.4 중량 % 아세트산, 0.8 mL) 중의 실시예 104의 생성물 (37 mg, 0.082 mmol) 및 1,4-디옥산-2,5-디올 (17 mg, 0.14 mmol, Aldrich)의 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드 (12.9 mg, 0.21 mmol)를 1 분에 걸쳐 일부분씩 첨가하고 이어서 한 방울의 트리플루오로아세트산 및 한 방울의 물을 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을을 30 ℃에서 18 시간 동안 교반되도록 두었다. 추가의 1,4-디옥산-2,5-디올 (17 mg, 0.15 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (12.9 mg, 0.21 mmol)에 이어서 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)을 첨가했다. 생성된 용액을 30 ℃에서 10 분 동안 교반하고 분취용 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm 컬럼, 50 × 100 mm, 유량 140 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 0.07 mmol, 83% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.49 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 496 $(M+H)^+$.

[2168] **실시예 511: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메톡시]메틸}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 610)**

[2169] *실시예 511A: tert-부틸 (3-(((3-에틸이속사졸-5-일)메톡시)메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[2170] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 중의 *tert*-부틸 (3-(하이드록시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (0.24 g, 1.13 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (0.068 g, 1.69 mmol)를 첨가했다. 빙수조를 제거하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 다시 0 ℃까지 냉각시키고, 5-(클로로메틸)-3-에틸이속사졸 (0.16 mL, 1.24 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 20 분 동안 교반한 다음, 빙수조를 제거하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 물질을 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 mL)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 5 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 10% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 50% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 0.14 mmol, 12% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 267.1 $(M-t\text{-}Bu)^+$.

[2171] *실시예 511B: 3-(((3-에틸이속사졸-5-일)메톡시)메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민, 2 트리플루오로아세트산*

[2172] CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 실시예 511A의 생성물 (45 mg, 0.14 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.1 mL, 14 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득했고 이는 정제 없이 수행되었다. MS (ESI$^+$) *m/z* 223 $(M+H)^+$.

[2173] *실시예 511C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메톡시]메틸}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[2174] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.037 g, 0.18 mmol) 및 실시예 511B의 생성물 (0.031 g, 0.14 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.70 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU, 0.056 g, 0.18 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)로 퀀칭하고, CH_2Cl_2 (25 mL)로 희석하고, 층을 분리했다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 × 5 mL)로 추출하고, 조합된 유기 분획을 무수

Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 10% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.035 g, 0.086 mmol, 61% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 409.1 (M+H)$^+$.

[2175] **실시예 512: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 611)**

[2176] *실시예 512A: 에틸 4-하이드록시-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[2177] 에탄올 (75 mL) 중의 에틸 1-아세틸-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (5.0 g, 23.56 mmol)의 용액에, 소듐 에톡사이드 (1.759 mL, 4.71 mmol)를 첨가하여 갈색 용액을 수득했다. 3 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 포화 시트르산과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헵탄 중의 0-70% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 2.5 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.93 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.86 (ddd, J = 13.8, 11.0, 5.1 Hz, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 213.1 (M+H)$^+$.

[2178] *실시예 512B: 에틸 4-(4-클로로페네톡시)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트*

[2179] 디클로로메탄 (75 mL) 중의 실시예 512A (0.52 g, 2.450 mmol), 2,6-디-*tert*-부틸피리딘 (1.854 mL, 8.58 mmol) 및 실버 트리플루오로메탄설포네이트 (1.889 g, 7.35 mmol)의 혼합물에, 1-(2-브로모에틸)-4-클로로벤젠 (1.141 mL, 7.84 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 4 일 동안 교반했다. 어두운 현탁액을 여과하여 염을 제거했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 분취용 역상 HPLC (Phenomenex®C18 10 μm 250 mm x 50 mm 컬럼에서 50 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 35-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 0.61 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 7.19 (m, 4H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.08 1.95 (m, 2H), 1.93 1.79 (m, 2H), 1.68 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2180] *실시예 512C: 4-(4-클로로페네톡시)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산*

[2181] 메탄올 (25 mL) 중의 에틸 4-(4-클로로페네톡시)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 (0.61 g, 1.565 mmol, 실시예 512B) 및 소듐 하이드록사이드 (3.91 mL, 31.3 mmol) (8 M 용액)의 현탁액을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1 N HCl로 산성화했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 오븐에서 50 ℃에서 밤새 건조시켜 0.33 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.38 (s, 1H), 7.32 7.19 (m, 4H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.04 1.91 (m, 42H), 1.84 (dq, J = 14.0, 8.1, 7.2 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 8.2 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 323.1 (M+H)$^+$.

[2182] *실시예 512D: 1-아미노-4-(4-클로로페네톡시)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온, 염산*

[2183] 톨루엔 (12 mL) 중의 4-(4-클로로페네톡시)-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (0.33 g, 1.022 mmol, 실시예 512C), 디페닐포스포릴 아지드 (0.331 mL, 1.534 mmol) 및 트리에틸아민 (0.427 mL, 3.07 mmol)의 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고 20 mL의 3 N HCl 용액과 함께 밤새 교반했다. 현탁액을 여과하여 0.31 g의 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 수득했고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (s, 3H), 7.37 7.31 (m, 2H), 7.30 7.20 (m, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.04 1.94 (m, 1H), 1.83 (dddd, J = 31.7, 19.9, 11.6, 5.5 Hz, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 294.1 (M+H)$^+$.

[2184] *실시예 512E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{4-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥*

탄-1-일}아세트아미드

[2185] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 512D (0.06 g, 0.127 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.033 g, 0.159 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.111 mL, 0.636 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.073 g, 0.191 mmol)로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 및 디클로로메탄의 혼합물 (5.0 mL 1:1)에 용해시키고 소듐 보로하이드라이드 (0.024 g, 0.636 mmol)로 2 시간 동안 주위 온도에서 처리했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 역상 HPLC (Phenomenex®C18 5μm (250 mm x 21.2 mm) 컬럼에서 25 mL/분으로 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 20-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 45 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 5H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (ddd, J = 11.3, 5.9, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.63 - 1.33 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 428.1 $(M+H)^+$.

[2186] **실시예 513: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(페녹시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 612)**

[2187] *실시예 513A: tert-부틸 (3-(페녹시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[2188] 바이알 (2 mL)을 페놀 (20.8 mg, 0.22 mmol), *tert*-부틸 (3-(하이드록시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (44.5 mg, 0.21 mmol, ArkPharm), 테트라하이드로퓨란 (0.3 mL) 및 트리페닐포스핀 (58.0 mg, 0.22 mmol)로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 초음파 처리기 (VWR 모델 75T)에서 수분 동안 초음파 처리하여 투명한 용액을 수득했다. 여전히 초음파 처리하면서, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.044 mL, 0.22 mmol)를 반응 혼합물에 1 분에 걸쳐 적첨했다. 반응 혼합물을 추가 15 분 동안 초음파 처리했다. 생성된 용액을 분취용 HPLC [YMC TriArt™C18 Hybrid 20 μm 컬럼, 25 × 150 mm, 유량 80 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 20-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (33mg, 0.114 mmol, 54.7% 수율)을 수득했다. MS (DCI$^+$) *m/z* 307 $(M+NH_4)^+$.

[2189] *실시예 513B: 3-(페녹시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민, 트리플루오로아세트산*

[2190] 실시예 513A의 생성물 (30 mg, 0.104 mmol)을 디클로로메탄 (0.5 mL)에 용해시키고 주위 온도에서 교반했다. 트리플루오로아세트산 (1.0 mL)을 한번에 첨가했다. 주위 온도에서 10 분 동안 교반한 후, 생성된 용액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (33 mg, 0.11 mmol, 100% 수율)을 수득했다. MS (DCI$^+$) *m/z* 190 $(M+H)^+$.

[2191] *실시예 513C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(페녹시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[2192] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 513B의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 3H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.02 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 376 $(M+H)^+$.

[2193] **실시예 514: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-({[5-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 613)**

[2194] *실시예 514A: tert-부틸 (3-(((5-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[2195] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 2-클로로-5-(디플루오로메틸)피리딘 (0.051 mL, 0.43 mmol) 및 *tert*-부틸 (3-(하이드록시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (0.1 g, 0.47 mmol)의 용액에 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.85 mL, 0.85 mmol) (테트라하이드로퓨란 중의 1 M)를 3 분에 걸쳐 적첨했다. 물질을 주위 온도까지 가온하고 3 시간 동안 교반했다. 물질을 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 mL)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을

무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 2% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 40% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해 정제하여 표제 화합물 (85 mg, 0.25 mmol, 59% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 285.0$(M-t\text{-}Bu)^+$.

[2196] *실시예 514B: 3-(((5-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민, 2 트리플루오로아세트산*

[2197] 주위 온도에서 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 실시예 517A의 생성물 (85 mg, 0.25 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.36 mL, 5 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시키고 톨루엔과 공비시켜 표제 화합물 (117 mg, 0.25 mmol, 100 % 수율)을 수득했고 이는 특성규명 없이 진행되었다.

[2198] *실시예 514C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-({[5-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[2199] *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.061 g, 0.300 mmol) 및 실시예 517B의 생성물 (0.117 g, 0.25 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.17 mL, 1.25 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU, 0.10 g, 0.26 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)로 퀀칭하고, CH_2Cl_2 (25 mL)로 희석하고, 층을 분리했다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 × 5 mL)로 추출하고, 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 10% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (34.3 mg, 0.080 mmol, 32% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 6.91 (m, 3H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.98 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 427 $(M+H)^+$.

[2200] **실시예 515: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 614)**

[2201] *실시예 515A: (S)-tert-부틸 (4-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2202] *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 실시예 445B (0.200 g, 0.683 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 0.312 g, 0.820 mmol), 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.140 g, 0.751 mmol), 및 트리에틸아민 (0.238 mL, 1.708 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (5:5 내지 4:6)로 용리되는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.192 g, 66%)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 423.1 $(M+H)^+$.

[2203] *실시예 515B: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드, 염산*

[2204] CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 실시예 515A (0.185 g, 0.435 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.335 mL, 4.35 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 용액을 에테르 중의 2 M HCl (2 mL)로 처리하고 15 분 동안 교반했다. 용액을 농축시켜 표제 화합물 (0.157 g, 100%)을 수득했다. 이 물질을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI^+) *m/z* 325.3 $(M+H)^+$.

[2205] *실시예 515C: 2-(4-클로로페녹시)-N-{(3S)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[2206] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 515B (50.0 mg, 0.138 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 63.2 mg, 0.166 mmol), 2-(4-플루오로페녹시)아세트산 (25.9 mg, 0.152 mmol), 및 트리에틸아민 (0.048 mL, 0.346 mmol)의 혼합물을 3 시간 동

안 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 20% 내지 100% 아세토니트릴 구배:0.1% 수성 트리플루오로아세트산를 사용하여 26 분에 걸쳐 50 mL/분의 유량으로 Phenomenex®Luna®컬럼 (250 × 30 mm, 10 μm 입자 크기)에서 수행되는 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (34.7 mg, 53%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.00 (dt, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 9.9, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$.

[2207] **실시예 516: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 615)**

[2208] *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 실시예 343D (0.040 g, 0.175 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 0.173 g, 0.454 mmol), 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (0.085 g, 0.454 mmol), 및 트리에틸아민 (0.122 mL, 0.873 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 515C의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (47.5 mg, 55%)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.35 (dtd, J = 11.5, 9.3, 2.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dddd, J = 15.3, 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 2H), 6.76 (ddtd, J = 10.9, 9.1, 3.2, 1.6 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497.1 (M+H)$^+$.

[2209] **실시예 517: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 616)**

[2210] *실시예 517A: (S)-tert-부틸 (4-(2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2211] 실시예 515A에 기재된 반응이 2-(4-클로로페녹시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 407.1 (M+H)$^+$.

[2212] *실시예 517B: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-플루오로페녹시)아세트아미드, 염산*

[2213] 실시예 515B에 기재된 반응이 실시예 515A를 실시예 517A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 309.3 (M+H)$^+$.

[2214] *실시예 517C: 2-(4-클로로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[2215] 실시예 515C에 기재된 반응이 실시예 515B 및 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 각각 실시예 517B 및 2-(4-클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.86 (m, 4H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dt, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$.

[2216] **실시예 518: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 617)**

[2217] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 517B (60.0 mg, 0.174 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 79 mg, 0.209 mmol), 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (36.0 mg, 0.191 mmol), 및 트리에틸아민 (0.061 mL, 0.435 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 테트라하이드로퓨란 (1 mL), 및 물 (1 mL) 중의 리튬 하이

드록사이드 (16.67 mg, 0.696 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 515C의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (44.8 mg, 54 %)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.77 (dtd, J = 8.7, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 479.1 $(M+H)^+$.

[2218] **실시예 519: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 618)**

[2219] 실시예 518에 기재된 반응이 실시예 517B를 실시예 515B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.77 (dtd, J = 9.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.4, 10.7, 4.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$.

[2220] **실시예 520: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 619)**

[2221] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 338B (50.0 mg, 0.146 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 66.6 mg, 0.175 mmol), 2-(4-플루오로페녹시)아세트산 (27.3 mg, 0.160 mmol), 및 트리에틸아민 (0.051 mL, 0.365 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 테트라하이드로퓨란 (1mL), 및 물 (1 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (13.97 mg, 0.583 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 515C의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (43.4, 60%)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.06 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.9, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$.

[2222] **실시예 521: *N*,*N*'-[(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,5-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 620)**

[2223] 표제 화합물을 실시예 529D의 카이랄 분취용 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 컬럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리했다. 분취용 SFC를 SuperChrom™소프트웨어 제어하에서 실행되는 THAR/Waters SFC 80 시스템에서 수행했다. 분취용 SFC 시스템에는 8-웨이 분취용 컬럼 스위처, CO_2 펌프, 개질제 펌프, 자동 역압 조절기 (ABPR), UV 검출기, 및 6-위치 분획 수집기가 구비되었다. 이동상은 80 g/분의 유량으로 메탄올의 개질제와 함께 350 psi까지 가압된 완전건조 비인증 CO_2의 Dewar에 의해 공급된 초임계 CO_2로 구성되었다. 컬럼은 주위 온도였고, 역압 조절기는 100 bar를 유지하도록 설정되었다. 샘플을 6.75 mg/mL의 농도로 메탄올/디클로로메탄 (1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 샘플을 1 mL 주입으로 개질제 스트림에 로딩했다. 이동상을 55% 메탄올:CO_2에서 등용매로 유지시켰다. 분획 수집은 타임 트리거되었다. 기기에는 5 μm 입자를 포함하는 치수 30 mm i.d. × 250 mm 길이의 Chiralcel®OZ-H 컬럼이 장착되었다. 절대 입체화학 할당은 임의적이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 3.53 (td, J = 7.6, 3.5 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 1.60 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 2H), 1.45 - 1.28 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 499.2 $(M+H)^+$.

[2224] **실시예 522: *N,N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,5-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 621)**

[2225] 표제 화합물을 실시예 529D의 카이랄 분취용 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리했다. 절대 입체화학 할당은 임의적이다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 3.53 (td, J = 7.6, 3.6 Hz, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 2H), 1.60 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 2H), 1.45 - 1.28 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 499.3 (M+H)$^+$.

[2226] **실시예 523: 메틸 5-[2-({(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]피리미딘-2-카르복실레이트 (화합물 622)**

[2227] 표제 화합물을 실시예 538에 기재된 반응 조건을 사용하여 실시예 524에 기재된 반응의 부산물로서 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.97 1.90 (m, 2H), 1.90 1.82 (m, 1H), 1.86 1.73 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 537.3 (M+H)$^+$.

[2228] **실시예 524: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(2-시아노피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 623)**

[2229] 2-메톡시피리미딘-5-올을 5-하이드록시피리미딘-2-카르보니트릴로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 7.42 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.3, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.96 1.72 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 504.3 (M+H)$^+$.

[2230] **실시예 525: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(2-에톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 624)**

[2231] *실시예 525A: 5-브로모-2-에톡시피리미딘*

[2232] 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리미딘 (0.500 g, 2.58 mmol)의 용액에 에탄올 (1.207 mL, 20.68 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (2.86 g, 20.68 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50 ℃까지 밤새 가열하고 이어서 60 ℃까지 밤새 가열하고, 65 ℃에서 하루 더 가열했다. 현탁액을 물로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (95:5 내지 85:15)로 용리되는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 40 g 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.336g, 64%)을 수득했다. MS (DCI$^+$) *m/z* 203.1 (M+H)$^+$.

[2233] *실시예 525B: 2-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘*

[2234] 디옥산 (12 mL) 중의 실시예 525A (325.0 mg, 1.601 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (813 mg, 3.20 mmol), 포타슘 아세테이트 (471 mg, 4.80 mmol), 및 [1,1′ 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄의 착물 ($PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2, 52.3 mg, 0.064 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 100 ℃까지 밤새 가열했다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 염수로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출했다 (2×). 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (4:6 내지 5:5)로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 40 g 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (0.343 g, 86%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 251.3 (M+H)$^+$.

[2235] *실시예 525C: 2-에톡시피리미딘-5-올*

[2236] 아세톤 (5 mL) 중의 실시예 525B (0.230 g, 0.920 mmol)의 용액을 0 ℃에서 물 (5 mL) 중의 Oxone®(포타슘 퍼옥소모노설페이트) (0.791 g, 1.287 mmol)의 용액으로 처리했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 그리고 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응 바이알을 밤새 캡핑하지 않고 두어 반응 혼합물을 농축시켰다. 나머지 용액을 수성 $Na_2S_2O_3$로 처리하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 529D의 프로토콜 참조, 10 내지 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (44.6 mg, 35%)을 수득했다. MS (DCI^+) *m/z* 141.1 $(M+H)^+$.

[2237] *실시예 525D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{2-[(2-에톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 트리플루오로아세트산 염*

[2238] 아세톤 (2.5 mL) 중의 실시예 476A (70.0 mg, 0.167 mmol), 실시예 525C (35.1 mg, 0.250 mmol), 포타슘 카르보네이트 (46.1 mg, 0.334 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.386 mg, 8.35 μmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 40 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 529D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (59.4 mg, 68%)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.69 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 523.2 $(M+H)^+$.

[2239] **실시예 526: *rac-N,N'*-[(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-하이드록시비사이클로[3.2.1]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 625)**

[2240] *실시예 526A: N,N'-((1S,5R)-비사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2241] 주위 온도에서 실시예 198 (0.4002 g, 0.756 mmol) 및 피리딘 (0.40 mL, 4.96 mmol)의 현탁액에 CH_2Cl_2 (1.0 mL, 1.000 mmol) 중의 트리플루오로메탄설폰산 무수물의 1 M 용액을 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (15% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.2917 g, 0.570 mmol, 75 % 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.06 (ddd, J = 11.4, 6.4, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (ddt, J = 9.0, 2.8, 1.4 Hz, 2H), 5.83 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 17.0, 4.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.70 (m, 6H); LC/MS ($APCI^+$) *m/z* 511 $(M+H)^+$.

[2242] *실시예 526B: N,N'-[(1R,3R,4R,5R)-3-하이드록시비사이클로[3.2.1]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2243] -78 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (THF) (1.0 mL) 중의 실시예 526A (0.0970 g, 0.190 mmol)의 용액에 보란 디메틸 설파이드 착물 (0.027 mL, 0.284 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 주위 온도로 가온시키고, 4 시간 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 에탄올 (0.32 mL), 1 N NaOH (0.32 mL), 및 30% H_2O_2 (0.32 mL)로 퀀칭하고, 5 분 동안 교반하고, 가온하고, 1 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (5% 이소프로판올/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0335 g, 0.063 mmol, 33.4 % 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 8.9, 1.6 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 12.2, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.84 (dddd, J = 14.0, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.22 (ddd, J = 12.2, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 2H).; MS (ESI^-) *m/z* 526.9 $[M-H]^-$.

[2244] **실시예 527: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미드} (화합물 626)**

[2245] *실시예 527A: 2-((2-메톡시피리미딘-5-일)옥시)아세트산*

[2246] 주위 온도에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 2-메톡시피리미딘-5-올 (6.1 g, 48.4 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (13.37 g, 97 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (8.16 mL, 55.6 mmol)를 첨가했다. 이후 이 현탁액을 65 ℃에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 H_2O (50 mL)로 희석했다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 2-((2-메톡시피리미딘-5-일)옥시)아세테이트를 미정제 오일로 수득했고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. 이 미정제물을 메탄올 (90 mL) 및 물 (30.0 mL)에 용해시키고, 이 혼합물에 NaOH (48.0 mL, 240 mmol) (5 M 수용액)를 첨가했다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 고체를 수득했다. 이후 미정제 고체를 물 (200 mL)에 용해시키고 pH를 1 N 수성 HCl로 ~1까지 조정했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 공기 건조시켜 표제 화합물 (5.9 g, 32.0 mmol, 66.7 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[2247] *실시예 527B: (S)-1,4-디아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-2-올, 2 염산*

[2248] 메탄올 (3.0 mL) 중의 실시예 445B (0.3 g, 1.025 mmol) 및 디옥산 중의 4 N HCl (2.56 mL, 10.25 mmol)의 용액을 주위 온도에서 48 시간 동안 교반했다. 혼합물을 고진공하에 농축시켜 0.21 g의 표제 화합물을 수득했고 추가의 정제 없이 진행시켰다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 3H), 8.02 (s, 3H), 5.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.89 3.82 (m, 1H), 2.21 (ddd, J = 12.8, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 15.2, 4.5 Hz, 1H), 1.91 1.54 (m, 8H).

[2249] *실시예 527C: N,N'-[(2S)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미드}*

[2250] 주위 온도에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 실시예 527A (68.4 mg, 0.438 mmol), 실시예 527B (50.0 mg, 0.194 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.204 mL, 1.167 mmol)의 용액에 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (HATU, 185 mg, 0.486 mmol)를 일부분식 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 고진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 78 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.50 (d, J = 15.7 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 12.5, 10.8, 4.9 Hz, 1H), 1.97 1.85 (m, 3H), 1.88 1.74 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 489.5 $(M+H)^+$.

[2251] **실시예 528: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 627)**

[2252] 아세톤 (1.0 mL) 중의 실시예 476A (0.05 g, 0.119 mmol), 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-올 (0.039 g, 0.239 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.033 g, 0.239 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.386 mg, 8.35 μmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 45 분 동안 가열했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 47 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.0, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.12 2.01 (m, 1H), 2.01 1.79 (m, 5H), 1.82 1.73 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 547.2 $(M+H)^+$.

[2253] **실시예 529: *rac*-*N,N'*-[(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,5-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아**

세트아미드] (화합물 628)

[2254] *실시예 529A: 디메틸 rac-(1R,2S,4R,5S)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,5-디카르복실레이트*

[2255] 메탄올 (10 mL) 중의 비사이클로[3.3.1]노난-2,6-디온 (1.556 g, 9.20 mmol)의 혼합물에 20 ℃에서 메탄올 (10 mL) 중의 탈륨(iii) 니트레이트 삼수화물 (12.27 g, 27.6 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출했다 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (1.4 g, 수율 57.4%)을 수득했고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55 (dd, J=12.78, 8.99 Hz, 2 H) 1.73 - 1.81 (m, 1 H) 1.90 - 1.96 (m, 2 H) 2.35 (dd, J=8.93, 5.50 Hz, 2 H) 2.55 - 2.62 (m, 2 H) 2.78 - 2.96 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 6 H).

[2256] *실시예 529B: rac-(1R,2S,4R,5S)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,5-디카르복실산*

[2257] 테트라하이드로퓨란 (15 mL) 중의 실시예 529A (1.4 g, 5.28 mmol)의 혼합물에 물 (8 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 일수화물 (0.664 g, 15.83 mmol)의 용액을 20 ℃에서 적첨했다. 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, 수성 1 M HCl에 의해 pH = 3로 조정하고, 에틸 아세테이트 (2 × 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (1 g, 수율 82%)을 수득했고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.63 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 2 H) 2.36 (dd, J=8.99, 5.48 Hz, 2 H) 2.54 (d, J=4.82 Hz, 2 H).

[2258] *실시예 529C: rac-(1R,2S,4R,5S)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,5-디아민*

[2259] 톨루엔 (10 mL) 중의 실시예 529B (300 mg, 1.303 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.509 mL, 3.65 mmol) 및 디페닐 포스포라지데이트 (861 mg, 3.13 mmol)를 20 ℃에서 N_2하에 순서대로 첨가했다. 혼합물을 3 시간 동안 90 ℃에서 N_2하에 교반하고 감압하에 45℃에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 수성 염산 (3 N, 10 mL)으로 희석하고 12 시간 동안 90 ℃에서 교반했다. 반응 용액을 감압하에 45℃에서 농축시키고, 잔류물을 25 mL/분의 유량으로 6 분에 걸쳐 1% 내지 100% 아세토니트릴의 구배:0.075% 수성 트리플루오로아세트산을 사용하여 Phenomenex® Luna®컬럼 (100 × 30 mm, 5 μm 입자 크기)에서 수행되는 분취용 HPLC에 의해 정제하여 50 mg의 생성물을 트리플루오로아세트산 (TFA) 염으로 수득했다. TFA 염을 에틸 아세테이트 (4 N, 10 mL) 중의 HCl로 처리하고, 혼합물을 여과했다. 고체를 수집하고 고진공에 의해 건조시켜 표제 화합물을 HCl 염 (49.2 mg, 수율 18.01%)으로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (br d, J=13.23 Hz, 2 H) 1.66 - 1.72 (m, 2 H) 1.73 (s, 2 H) 2.38 (br d, J=4.85 Hz, 2 H) 3.02 (br s, 2 H) 8.04 (br s, 6 H).

[2260] *실시예 529D: rac-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,5-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2261] 디메틸포름아미드 (DMF) (2 ml) 중의 실시예 529C (0.035 g, 0.176 mmol), 트리에틸아민 (0.122 ml, 0.879 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.079 g, 0.387 mmol) 및 HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (0.147 g, 0.387 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 농축시키고, 잔류물을 20% 내지 100% 아세토니트릴의 구배:0.1% 수성 트리플루오로아세트산을 26 분에 걸쳐 50 mL/분의 유량으로 사용하여 Phenomenex® Luna® C18 컬럼 (250 × 30 mm, 10 μm 입자 크기)에서 수행되는 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (57.5 mg, 58%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.15 - 1.77 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 488.2 $(M+H)^+$.

[2262] **실시예 530: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-5-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 629)**

[2263] 2-메톡시피리미딘-5-올을 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시피리미딘-5-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를

사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.5, 10.6, 4.8 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.90 1.82 (m, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.1, 6.2, 4.0 Hz, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 577.2 (M+H)$^+$.

[2264] **실시예 531: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 630)**

[2265] 2-메톡시피리미딘-5-올을 5-트리플루오로메틸피리미딘-2-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 6.80 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.8, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 1.94 (dp, J = 10.9, 3.0, 2.5 Hz, 2H), 1.88 (ddd, J = 14.7, 7.5, 2.0 Hz, 1H), 1.86 1.73 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 547.3 (M+H)$^+$.

[2266] **실시예 532: 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 631)**

[2267] *실시예 532A: (S)-tert-부틸 (2-하이드록시-4-(2-((2-메톡시피리미딘-5-일)옥시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2268] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중의 실시예 445B (1.52 g, 5.19 mmol), 2-클로로아세트산 (0.515 g, 5.45 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (3.17 mL, 18.17 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (2.467 g, 6.49 mmol)로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 반응물을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭하고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시켜 2.51 g의 미정제물을 오일로 수득했고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. 20 mL의 마이크로파 반응 바이알에서 아세톤 (5.0 mL) 중의 이 미정제물 (0.5 g, 1.202 mol)의 혼합물에 2-메톡시피리미딘-5-올 (0.303 g, 2.404 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.332 g, 2.404 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (0.014 g, 0.084 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 140 ℃에서 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 45 분 동안 가열했다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시키고 실리카 겔 (0~10% 메탄올/디클로로메탄)에서 정제하여 0.38 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 2.25 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 12.4, 10.0, 4.5 Hz, 1H), 1.95 1.60 (m, 8H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 423.2 (M+H)$^+$.

[2269] *실시예 532B: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-메톡시피리미딘-5-일)옥시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2270] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 실시예 532A (0.38 g, 0.899 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (5.0 mL, 64.9 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex ® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm), 5-75% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)이 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서 사용됨)에 의해 정제하여 300 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.78 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 3.77 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 12.9, 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.09 1.93 (m, 2H), 1.92 1.75 (m, 5H), 1.63 (q, J = 10.6, 10.1 Hz, 1H), 1.59 1.50 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 323.4 (M+H)$^+$.

[2271] *실시예 532C: 2-(4-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2272] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중의 실시예 532B (60 mg, 0.137 mmol), 2-(4-플루오로페녹시)아세트산 (24.56

mg, 0.144 mmol), 및 N-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.084 mL, 0.481 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (65.3 mg, 0.172 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm), 25-95% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)이 25 분에 걸쳐 50 mL/분의 유량으로 사용됨)에 의해 정제하여 48 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.91 (ddd, J = 11.5, 5.7, 3.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.24 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.10 (td, J = 9.9, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.76 (ddt, J = 13.4, 10.1, 3.9 Hz, 6H).; MS (ESI$^+$) *m/z* 475.2 (M+H)$^+$.

[2273] **실시예 533: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 632)**

[2274] 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산으로 대체하여 실시예 532C에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.32 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.15 2.04 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 11.2, 7.4, 4.7 Hz, 2H), 1.89 1.73 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 537.3 (M+H)$^+$.

[2275] **실시예 534: 2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 633)**

[2276] 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 574A로 대체하여 실시예 532C에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.65 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 2.18 (m, 1H), 1.99 (ddd, J = 12.5, 10.6, 5.0 Hz, 1H), 1.94 1.82 (m, 3H), 1.84 1.68 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 543.2 (M+H)$^+$.

[2277] **실시예 535: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 634)**

[2278] 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 532C에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 10.7, 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (dtd, J = 8.7, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 29.4 Hz, 4H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.7 Hz, 1H), 1.98 1.86 (m, 2H), 1.89 1.79 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 12.7, 6.8, 2.5 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 493.3 (M+H)$^+$.

[2279] **실시예 536: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 635)**

[2280] 2-(4-플루오로페녹시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 532C에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.37 7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00 6.92 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.16 2.07 (m, 1H), 1.98 1.86 (m, 2H), 1.83 (tt, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.81 1.74 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 491.4 (M+H)$^+$.

[2281] **실시예 537: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-(2-{[2-(사이클로부틸옥시)피리미딘-5-일]옥시}아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 636)**

[2282] 2-메톡시피리미딘-5-올을 2-사이클로부톡시피리미딘-5-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 5.00 (h, J = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 4.00 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.34 (dddt, J = 9.6, 7.3, 5.4, 2.6 Hz, 2H), 2.23 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.08 1.98 (m, 2H), 2.02 1.95 (m, 1H), 1.98 1.77 (m, 4H), 1.74 (ddt, J = 16.6, 6.3, 2.9 Hz, 6H), 1.66 1.52 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 549.4 (M+H)$^+$.

[2283] **실시예 538: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 637)**

[2284] 아세톤 (1.0 mL) 중의 실시예 476A (0.05 g, 0.119 mmol), 2-메톡시피리미딘-5-올 (0.030 g, 0.239 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.033 g, 0.239 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.386 mg, 8.35 μmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 45 분 동안 가열했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2)10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 51.5 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 4.04 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.97 1.88 (m, 2H), 1.90 1.80 (m, 1H), 1.78 (ddt, J = 13.0, 6.0, 2.6 Hz, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 509.3 (M+H)$^+$.

[2285] **실시예 539: *rac*-*N*,*N*'-[(1*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-하이드록시비사이클로[3.2.1]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 638)**

[2286] 0 ℃에서 메탄올 (0.30 mL) 중의 실시예 553 (0.0161 g, 0.031 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (1.2 mg, 0.032 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 아세톤으로 퀜칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (3% 이소프로판올/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0094 g, 0.018 mmol, 58.2 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 2H), 7.06 (ddd, J = 20.0, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (dddd, J = 10.0, 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.4 (M+H)$^+$.

[2287] **실시예 540: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(1,2-옥사졸-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 639)**

[2288] *실시예 540A: (S)-tert-부틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2289] 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 659D의 생성물로 대체하여 실시예 81에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 387 (M-tBu+H)$^+$.

[2290] *실시예 540B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(3S)-3-하이드록시-4-{2-[(1,2-옥사졸-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 639)*

[2291] 실시예 83C에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 83B의 생성물을 포타슘 2-(이속사졸-3-일옥시)아세테이트 (Enamine으로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하고, 실시예 9A의 생성물을 실시예 540A의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.8

Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.06 - 1.70 (m, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 468 (M+H)$^+$.

[2292] **실시예 542: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[2-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로필]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 641)**

[2293] 0 ° C에서 메탄올성 pH4 버퍼 (메탄올 중의 2.4 중량% 소듐 아세테이트 · 삼수화물, 3.6 중량 % 아세트산, 1.4 mL) 중의 실시예 9B (0.040 g, 0.140 mmol) 및 2-(4-클로로페녹시)-2-메틸프로판알 (0.042 g, 0.21 mmol)의 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.019 g, 0.31 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온하고, 3 시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하고 이어서 정상 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헵탄, 1-100%)에 의해 다시 정제하여 표제 화합물 (0.050 g, 0.11 mmol, 76% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 3H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.29 (s, 6H); MS 467 (M+H)$^+$.

[2294] **실시예 543: 5-[2-({(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-2-옥소에톡시]피리미딘-2-카르복실산 (화합물 642)**

[2295] 아세톤 (2.5 mL) 중의 실시예 476A (75.0 mg, 0.179 mmol), 메틸 5-하이드록시피리미딘-2-카르복실레이트 (41.4 mg, 0.268 mmol), 포타슘 아이오다이드 (1.485 mg, 8.94 μmol), 및 포타슘 카르보네이트 (49.4 mg, 0.358 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 40 분 동안 가열했다. 현탁액을 여과하고 고체를 메탄올로 헹구었다. 필터 케이크를 물에 용해시키고 HPLC (실시예 529D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.2 mg, 12%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 523.2 (M+H)$^+$.

[2296] **실시예 544: *N,N'*-[2-(2-하이드록시에틸)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 643)**

[2297] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (THF) (1 mL) 중의 실시예 573 (20.0 mg, 0.033 mmol)의 용액을 에테르 중의 1 M LAH (리튬 알루미늄 하이드라이드) (0.100 mL, 0.100 mmol)로 처리했다. 반응물을 실온까지 가온하고 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20% Na/K 타르트레이트로 0 ℃에서 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 20% Na/K 타르트레이트로 세척하고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (실시예 529D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.4 mg, 2%)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.35 (m, 5H), 3.48-3.29 (m, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 2H), 2.04 (ddd, J = 12.9, 10.6, 2.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.50 (m, 9H), 1.31 - 1.16 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 557.2 (M+H)$^+$.

[2298] **실시예 545: *N,N'*-[2-하이드록시-2-(하이드록시메틸)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 644)**

[2299] $ClCH_2CH_2Cl$ (0.20 mL) 중의 실시예 555 (0.0210 g, 0.039 mmol) 및 트리스(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)스칸듐 (0.019 g, 0.039 mmol)의 용액을 주위 온도에서 20 시간 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (4% 메탄올/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0058 g, 10.37 μmol, 26.7 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.9, 6.0 Hz, 2H), 7.02 (ddt, J = 11.4, 10.2, 3.4 Hz, 2H), 6.81 (tdd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m,

1H), 1.86 - 1.70 (m, 4H) ; LC/MS (APCI$^+$) *m/z* 559.4 (M+H)$^+$.

[2300] **실시예 546: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 645)**

[2301] 아세톤 (1.0 mL) 중의 실시예 476A (0.05 g, 0.119 mmol), 피라졸로[1,5-a]피리딘-5-올 (0.032 g, 0.239 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.033 g, 0.239 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.386 mg, 8.35 μmol)의 혼합물을 140 ℃에서 45 분 동안 Biotage® Initiator 마이크로파 반응기에서 가열했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 35 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.02 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.09 2.00 (m, 1H), 1.98 1.90 (m, 1H), 1.93 1.87 (m, 1H), 1.90 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 517.1 (M+H)$^+$.

[2302] **실시예 547: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 646)**

[2303] 아세톤 (1.0 mL) 중의 실시예 476A (0.05 g, 0.119 mmol), 5-플루오로피리미딘-2-올 (0.027 g, 0.239 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.033 g, 0.239 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (1.386 mg, 8.35 μmol)의 혼합물을 140 ℃에서 45 분 동안 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 가열했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 23.0 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.5, 10.7, 5.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497.0 (M+H)$^+$.

[2304] **실시예 548: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{[(5-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)메틸]아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 647)**

[2305] *실시예 548A: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트, 염산*

[2306] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (20.0 mL) 및 물 (10.00 mL) 중의 실시예 445A (2.26 g, 7.72 mmol) 및 소듐 카르보네이트 (2.454 g, 23.16 mmol)의 현탁액에 9*H*-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (2.396 g, 9.26 mmol)를 한번에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 5 분 동안 교반한 다음, 주위 온도까지 가온하고 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과했다. 여과액을 농축시켜 고체를 수득했다. 메탄올 (15 mL) 중의 고체의 용액에 디옥산 중의 4 N HCl (9.65 mL, 38.6 mmol)을 첨가하고 이어서 50 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 트리터레이션하여 3.46 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 5H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 3H), 7.46 7.36 (m, 3H), 7.32 (dtd, J = 13.4, 7.5, 1.2 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.78 (s, 7H), 1.64 (s, 1H), 1.55 (s, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 379.4 (M+H)$^+$.

[2307] *실시예 548B: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2308] *N,N*-디메틸포름아미드 (35 mL) 중의 실시예 548A (2.85 g, 7.53 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (1.772 g, 8.66 mmol), 및 N-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (4.60 mL, 26.4 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (3.58 g, 9.41 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 현탁액을 밤새 교반했다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 1.2 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 3H), 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.53 - 7.29 (m, 7H), 7.24 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.46 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.74 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 565.2 (M+H)$^+$.

[2309] *실시예 548C: (S)-N-(4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드, 염산*

[2310] 아세토니트릴 (300 mL) 중의 실시예 548B (57.6 g, 102 mmol)의 용액에 디에틸아민 (100 mL, 967 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 75 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 뜨거운 헵탄 (75 mL)으로 트리터레이션하여 오렌지 검이 남았고 이를 뜨거운 *tert*-부틸 메틸 에테르 (50 mL)와 함께 교반하고 0 ℃까지 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, *tert*-부틸 메틸 에테르 (30 mL)로 헹구고, 에틸 아세테이트 (125 mL)로부터 재침전시키고, 건조시켜 백색 분말을 수득했다. 이 물질을 0.33 M 수성 HCl (257 mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트 (2×100 mL)로 세척했다. 수성층을 농축시키고, *tert*-부틸 메틸 에테르 (2x50 mL)로 트리터레이션하여 표제 화합물을 수득했다. 여과액을 농축시키고, 아세토니트릴 (100 mL)로 희석하고, 헵탄 (4×40 mL)으로 세척하여 비극성 부산물을 제거하고, 에틸 아세테이트 침전으로부터의 모액과 조합하고, 농축시켜 18g의 고무질 고체를 수득했고, 이를 크로마토그래피하여 (10% 메탄올/디클로로메탄, 1.5% 트리에틸아민) 추가의 불순한 표제 화합물을 수득했다. 이 물질을 이소프로판올 (~50 mL)에 용해시키고, 디옥산 (4 mL) 중의 4 M HCl과 함께 교반하고, 농축시켜 잔류물을 수득했고, 이를 물 (50 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트 (2×25 mL)로 세척하고, 농축시켜 추가의 표제 화합물을 수득했고 이를 초기에 획득한 물질과 조합했다. 조합된 표제 화합물의 배치를 뜨거운 이소프로판올 (76 mL)과 함께 교반하고, 뜨거운 아세토니트릴 (170 mL)로 희석하고, 여과하고, 농축시키고, 톨루엔과 공비시켜 표제 화합물을 백색 고체 (30.8185 g, 81 mmol, 80 % 수율)로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (s, 2H), 7.73 - 7.41 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.48 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.14 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.53 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 343.3 (M+H)$^+$.

[2311] *실시예 548D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{[(5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)메틸]아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2312] 버퍼 용액 (메탄올 중의 2.4 중량 % 소듐 아세테이트 삼수화물 및 3.6 중량 % 아세트산, 2.0 mL) 중의 실시예 548C (51 mg, 0.134 mmol) 및 5-플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-카르브알데하이드 (55.2 mg, 0.336 mmol)의 혼합물에, 소듐 시아노트리하이드로보레이트 (25.4 mg, 0.403 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 고진공하에 농축시키고 잔류물을 HPLC (Phenomenex®Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 10-95% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐 50 mL/분의 유량으로 사용하여 16 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (s, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 7.53 7.41 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 7.02 (m, 2H), 6.88 6.77 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.38 2.27 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.99 1.85 (m, 5H), 1.81 (s, 1H), 1.72 (dt, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 491.4 (M+H)$^+$.

[2313] **실시예 549: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{[(5,6-디플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)메틸]아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 648)**

[2314] 5-플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-카르브알데하이드를 5,6-디플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-카르브알데하이드로 대체하여 실시예 548D에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (s, 2H), 7.91 (dd, J = 14.8, 6.8 Hz, 1H), 7.79 7.69 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41

(s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.13 1.98 (m, 3H), 1.89 (s, 4H), 1.80 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 509.3 $(M+H)^+$.

[2315] **실시예 550: *rac*-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노}-3-하이드록시비사이클로[3.2.1]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 649)**

[2316] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (0.60 mL) 중의 실시예 526A (0.0604 g, 0.118 mmol)의 용액에 보란 디메틸 설파이드 착물 (0.037 mL, 0.390 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하며 점차 주위 온도까지 가온했다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각시키고, 메탄올 (0.3 mL), 1 N NaOH (1.1 mL), 및 30% H_2O_2 (0.4 mL)로 퀀칭하고, 5 분 동안 교반하고, 30 분 동안 가온하고, 50 ℃까지 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (5% 메탄올/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하고 실리카 겔 (66% 아세토니트릴/디클로로메탄 - 7% 이소프로판올/디클로로메탄)에서 다시 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0083 g, 0.016 mmol, 13.63 % 수율)을 수득했다. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (dd, J = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 6.66 (tdd, J = 9.6, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.41 (ddd, J = 10.7, 8.9, 6.2 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 12.7, 6.7, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 12.7, 5.4, 4.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.55 (m, 5H+물); MS (ESI^+) *m/z* 515.0 $(M+H)^+$.

[2317] **실시예 551: 3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}프로판아미드 (화합물 650)**

[2318] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.82 - 6.79 (m, 2H), 5.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.64 (m, 9H); MS ($APCI^+$) *m/z* 543 $(M+H)^+$.

[2319] **실시예 552: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(6-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 651)**

[2320] 2-메톡시피리미딘-5-올을 6-메톡시피리딘-3-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 33.7 Hz, 4H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.28 (ddd, J = 12.0, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.2, 10.4, 4.8 Hz, 1H), 1.97 1.73 (m, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 508.2 $(M+H)^+$.

[2321] **실시예 553: *N*,*N*'-[(1*R*,4*R*,5*R*)-3-옥소비사이클로[3.2.1]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 652)**

[2322] 주위 온도에서 CH_2Cl_2 (0.60 mL) 중의 실시예 550 (0.0605 g, 0.114 mmol)의 현탁액에 데스-마틴 페리오디난 (0.0995 g, 0.235 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 이소프로판올로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $Na_2S_2O_3$, 1 N NaOH, 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (50% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0450 g, 0.085 mmol, 74.7 % 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.6, 4.1 Hz, 2H), 6.83 - 6.69 (m, 3H), 6.67 (ddd, J = 7.1, 3.5, 1.3 Hz, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 3.33 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.11 (ddd, J = 12.1, 5.7, 3.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.37 (td, J = 12.1, 10.8, 6.9 Hz, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 527.2 $(M+H)^+$.

[2323] **실시예 554: *rac*-*N*,*N*'-[(1*S*,4*S*,5*R*)-비사이클로[3.2.1]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 653)**

[2324] 실시예 526A (0.0318 g, 0.062 mmol) 및 에틸 아세테이트 (2 mL)를 20 mL Barnstead Hast C 반응기에서 5% Pt/C 습윤, RD0585 (0.030 g, 0.062 mmol)에 첨가하고 1.1 시간 동안 수소 (50 psi)하에 25 ℃에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 (0.0098 g, 0.019 mmol, 30.7 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.9, 0.8 Hz, 2H), 7.03 (dt, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 6.82 (dtd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.71 (brs, 1H), 2.12 (brs, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.54 (m, 6H), 1.54 - 1.40 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 513.4 (M+H)$^+$.

[2325] **실시예 555: *N*,*N*'-(스피로[비사이클로[2.2.2]옥탄-2,2'-옥시란]-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 654)**

[2326] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.50 mL) 중의 트리메틸설폭소늄 아이오다이드 (0.0966 g, 0.439 mmol)의 현탁액에 테트라하이드로퓨란 (0.65 mL, 0.650 mmol) 중의 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트의 1 M 용액을 첨가했다. 혼합물을 30 분 교반하고, 고체 *N*,*N*'-(2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드) (실시예 599A, 0.1151 g, 0.218 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (15% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0784 g, 0.145 mmol, 66.3 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 11.4, 3.7, 2.9 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (dddd, J = 8.3, 7.0, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 541.4 (M+H)$^+$.

[2327] **실시예 556: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(4-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}-2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 655)**

[2328] 디클로로메탄 (4 mL) 중의 실시예 538 (0.12 g, 0.236 mmol) 및 데스-마틴 페리오디난 (1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디하이드로-1,2-벤조디옥솔-3-(1*H*)-온) (0.200 g, 0.472 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 이후 반응물을 이소프로판올 (~0.3 mL), 포화 $Na_2S_2O_3$ 수용액 (2 mL)으로 퀀칭하고, 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 메탄올로 세척하고 공기 건조시켜 표제 화합물 (0.1 g, 0.197 mmol, 84 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.48 2.37 (m, 2H), 2.14 1.95 (m, 4H), 1.86 (s, 1H), 1.90 1.80 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 507.4 (M+H)$^+$.

[2329] **실시예 557: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4-클로로페닐)(메틸)아미노]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 656)**

[2330] 실시예 83C에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 83B의 생성물을 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)아세트산 하이드로클로라이드 (Enamine으로부터 상업적으로 입수 가능)로 대체하고 실시예 9A를 실시예 540A의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.34 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.12 (ddd, J = 9.5, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (ddd, J = 13.4, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.15 - 1.78 (m, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 524 (M+H)$^+$.

[2331] **실시예 558: 2-(4-클로로아닐리노)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 657)**

[2332] 실시예 83C에 기재된 반응 및 정제 조건이 실시예 83B의 생성물을 2-((4-클로로페닐)아미노)아세트산 (Enamine

으로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하고 실시예 9A를 실시예 540A의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.50 (m, 2H), 6.08 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 510 $(M+H)^+$.

[2333] **실시예 559: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 658)**

[2334] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.7, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.73 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 481 $(M+H)^+$.

[2335] **실시예 560: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 659)**

[2336] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 4H), 5.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 13.3, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.70 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 495 $(M+H)^+$.

[2337] **실시예 561: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-클로로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 660)**

[2338] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 6.91 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.74 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 511 $(M+H)^+$.

[2339] **실시예 562: *N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-[(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)옥시]아세트아미드 (화합물 661)**

[2340] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.1, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 430 $(M+H)^+$.

[2341] **실시예 563: 2-(3-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 662)**

[2342] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (ddd, J = 5.0, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.7, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 3H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 460 $(M+H)^+$.

[2343] **실시예 564: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 663)**

[2344] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.1, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.69 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 478 (M+H)$^+$.

[2345] **실시예 565: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 664)**

[2346] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.95 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 2.28 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.23 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 498 (M+H)$^+$.

[2347] **실시예 566: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 665)**

[2348] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.99 - 5.97 (m, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 2.31 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 482 (M+H)$^+$.

[2349] **실시예 567: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(6-메톡시피리미딘-4-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 666)**

[2350] 2-메톡시피리미딘-5-올을 6-메톡시피리미딘-4-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.45 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 4.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.24 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.81 (dd, J = 26.2, 14.5 Hz, 1H), 1.77 (s, 5H), 1.71 (d, J = 13.2 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 509.2 (M+H)$^+$.

[2351] **실시예 568: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(5-메톡시피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 667)**

[2352] 2-메톡시피리미딘-5-올을 5-메톡시피리딘-2-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 7.26 7.20 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.25 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.4, 10.4, 4.9 Hz, 1H), 1.93 1.83 (m, 2H), 1.85 1.72 (m, 5H), 1.76 1.68 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 508.4 (M+H)$^+$.

[2353] **실시예 569: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-1-(4-클로로페닐)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 668)**

[2354] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.40 mL) 중의 실시예 9B (0.020 g, 0.070 mmol) 및 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산 (0.015 g, 0.077 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.040 mL, 0.28 mmol)에 이어서 HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (0.029 g, 0.077 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, *N,N*-디메틸포름아미드/물 (3:1, 1.2 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.027 g, 0.058 mmol, 83% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.32 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.93 (q, J = 4.0 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 463 $(M+H)^+$.

[2355] **실시예 570: (2*E*)-{1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일리덴}아세트산 (화합물 669)**

[2356] 테트라하이드로퓨란 (THF) (1 mL) 및 메탄올 (0.8 mL) 중의 실시예 573 (40.0 mg, 0.067 mmol)의 용액에 물 (0.6 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 일수화물 (8.43 mg, 0.201 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 529D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (13.4 mg, 35%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 피리딘-d_5) δ ppm 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (dt, J = 22.9, 8.7 Hz, 2H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 6.79 (dddd, J = 34.1, 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 2H), 6.39 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.70 (td, J = 11.4, 10.9, 5.2 Hz, 2H), 2.30 (pd, J = 11.9, 11.4, 5.0 Hz, 4H), 2.15 - 1.95 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 567.0 $(M+H)^+$.

[2357] **실시예 571: *N,N'*-(2-하이드록시비사이클로[3.2.1]옥탄-1,5-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 670)**

[2358] 주위 온도에서 메탄올 (2.0 mL) 및 디클로로메탄 (2 mL) 중의 실시예 572F (0.11 g, 0.209 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (0.020 g, 0.521 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공하에 제거했다. 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 76 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.9, 1.8 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 11.5, 2.8 Hz, 2H), 6.79 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 4.51 4.38 (m, 4H), 3.79 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.96 1.86 (m, 1H), 1.81 (q, J = 6.0, 4.9 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 2H), 1.75 1.58 (m, 1H), 1.61 1.45 (m, 1H), 1.37 1.17 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.4 $(M+H)^+$.

[2359] **실시예 572: *N,N'*-(2-옥소비사이클로[3.2.1]옥탄-1,5-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 671)**

[2360] *실시예 572A: 8-((트리메틸실릴)에티닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올*

[2361] *n*-부틸리튬 (154 mL, 헥산 중의 2.5 M, 384 mmol)의 용액을 -70℃에서 테트라하이드로퓨란 (800 mL) 중의 에티닐트리메틸실란 (37.7 g, 384 mmol)의 용액에 질소 분위기하에 적첨했다. 이후 테트라하이드로퓨란 (800 mL) 중의 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온 (50 g, 320 mmol)의 용액을 -78℃에서 0.5 시간 동안 교반하며 적첨했다. 생성된 용액을 동일한 온도에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수용액에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (3 × 200 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고 감압하에 40 ℃에서 농축시켜 표제 화합물 (62.7 g, 수율 77%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.94 (s, 4 H), 1.84 - 2.06 (m, 5 H), 1.74 - 1.82 (m, 4 H) 0.12 - 0.19 (m, 9 H).

[2362] *실시예 572B: 8-에티닐-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올*

[2363] 메탄올 (1.2 L) 중의 실시예 572A (200 g, 629 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (174 g, 1258 mmol)를 0 ℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 용액을 감압하에 40 ℃에서 농축시키고, 잔류물을 물

(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 × 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (3 × 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 45 ℃에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼에 의해 실리카 겔 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =4:1)에서 정제하여 표제 화합물 (130 g, 수율 91%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.94 (s, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H) 2.33 (br s, 1 H), 1.89 - 2.01 (m, 4 H) 1.74 - 1.83 (m, 4 H).

[2364] *실시예 572C: 1-(8-하이드록시-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)에탄온*

[2365] 디클로로메탄 (100 mL) 중의 실시예 572B (20 g, 88 mmol)의 용액에 20 g 실리카-지지된 ($HgSO_4/H_2SO_4$), 0.1 g의 실리카-지지된 ($HgSO_4/H_2SO_4$) (시약 그램당 2.54 mmol 황산, 0.46 mmol $HgSO_4$, 5 mol%)를 첨가하고, 혼합물을 40 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 40 ℃에서 농축시켜 (17 g, 수율 77%)의 표제 화합물을 수득했고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[2366] *실시예 572D: 4-(벤질아미노)-1-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온*

[2367] 톨루엔(200 mL) 중의 실시예 572C (5 g, 25.6 mmol)의 용액에 벤질아민 (8.23 g, 77mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 수화물 (0.049 g, 0.256mmol)을 20 ℃에서 순서대로 첨가하고, 반응 혼합물을 12 시간 동안 130 ℃에서 딘-스타크 트랩으로 교반했다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 수성 HCl (150 mL, 3 N)의 혼합물과 함께 30 분 동안 20 ℃에서 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)의 혼합물로 세척하고, 고진공하에 건조시켜 표제 화합물 (5 g, 수율 63.7%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.39 (m, 4 H), 7.22 (br d, *J*=6.48 Hz, 1 H), 4.89 (br s, 1 H), 3.69 (br s, 2 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.31 - 2.47 (m, 3 H), 1.71 - 1.91 (m, 4 H), 1.71 - 1.93 (m, 1 H), 1.55 - 1.68 (m, 2 H).

[2368] *실시예 572E: 4-아미노-1-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-2-온*

[2369] 테트라하이드로퓨란 (200 mL) 중의 실시예 572D (10 g, 35.5 mmol)의 용액에 탄소 담지 팔라듐 하이드록사이드 (2.492 g, 17.74 mmol)를 아르곤하에 25 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 수소 (45 psi)하에 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과하고, 케이크를 메탄올 (500 mL)로 세척했다. 여과액을 45 ℃에서 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제했다 (분취용 HPLC는 Phenomenex®Luna® C18(2) 10 um 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 80 mm) 컬럼을 사용하는 Gilson 281 반-분취용 HPLC 시스템에서 수행되었다. 아세토니트릴의 구배 (A) 및 물 중의 0.075% 트리플루오로아세트산 (B)이 80 mL/분의 유량으로 사용된다. 선형 구배는 약 30%의 A로부터 약 100%의 A까지 약 30 분에 걸쳐 사용된다. 검출 방법은 220 nM 및 254 nM의 파장의 UV였으며 표제 화합물 (3.5 g, 수율 57.1%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (br s, 3 H), 2.62 - 2.72 (m, 2 H), 2.00 - 2.09 (m, 2 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.84 (td, *J*=12.35, 4.40 Hz, 2 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H); MS (ESI$^+$) *m/z* 156.1 $(M+H)^+$.

[2370] *실시예 572F: N,N'-(2-옥소비사이클로[3.2.1]옥탄-1,5-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2371] *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL) 중의 실시예 572E (1.0 g, 5.22 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (1.228 g, 6.00 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (3.65 mL, 20.87 mmol)의 혼합물에 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (2.480 g, 6.52 mmol)를 일부분씩 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 (100 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (0~10% 메탄올/디클로로메탄)에서 정제하여 120 mg의 표제 화합물을 부산물로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 6.96 (ddd, J = 11.1, 7.9, 2.8 Hz, 2H), 6.82 (dddd, J = 9.0, 6.6, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.81 2.59 (m, 2H), 2.40 2.09 (m, 8H), 2.09 1.90 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 527.3 $(M+H)^+$.

[2372] **실시예 573: 에틸 (2*E*)-{1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일리덴}아세테이트 (화합물 672)**

[2373] 테트라하이드로퓨란 (THF) (4 mL) 중의 트리에틸 포스포노아세테이트 (0.532 mL, 2.67 mmol)의 용액에 0 ℃에서 1 M (THF) LHMDS (리튬 비스(트리메틸실릴)아미드) (2.67 mL, 2.67 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 이후 용액을 -78 ℃에서 THF (6 mL) 중의 실시예 599A (128.0 mg, 0.243 mmol)의 용액에 첨가했다. 용액을 실온까지 가온하고 밤새 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (4:6 내지 3:7)로 용리하는 Biotage®Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 12 g 컬럼에서 정제하여 약간 불순한 생성물을 수득했고, 이를 HPLC (실시예 529D의 프로토콜 참조)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (88.8 mg, 61%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 피리딘-d5) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (dtd, J = 17.5, 8.8, 1.0 Hz, 2H), 6.97 (ddd, J = 25.6, 11.0, 2.8 Hz, 2H), 6.79 (dddd, J = 31.0, 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 6.15 (q, J = 1.9, 1.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (qd, J = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.68 (qd, J = 8.3, 7.5, 2.5 Hz, 2H), 2.28 (dq, J = 9.2, 5.8, 3.5 Hz, 4H), 2.01 (td, J = 10.9, 9.7, 6.2 Hz, 2H), 1.13 (td, J = 7.1, 1.0 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 614.1 $(M+H)^+$.

[2374] **실시예 574: *N*-[(2*S*)-4-{[(5,6-디메틸-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)메틸]아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]-2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미드 (화합물 673)**

[2375] *실시예 574A: 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트산*

[2376] 주위 온도에서 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (10.0 mL) 중의 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀 (0.9 g, 5.00 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (1.381 g, 9.99 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (0.843 mL, 5.75 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 65 ℃에서 16 시간 동안 교반하고, 주위 온도까지 냉각시키고 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 H_2O (50 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 에스테르 (1.18 g, 4.96 mmol, 99 % 수율)을 수득했다. 이 에스테르를 메탄올/물 (3:1, 20 mL)에 용해시키고 12.5 N NaOH 수용액 (4.00 mL, 50.0 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1 N 수성 HCl로 산성화했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜 1.18 g의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 236.9 $(M+H)^+$.

[2377] *실시예 574B: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-(2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2378] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 574A로 대체하여 실시예 548B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.15 - 6.90 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 69.9 Hz, 3H), 3.45 (qd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.25 - 1.47 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 599.2 $(M+H)^+$.

[2379] *실시예 574C: (S)-N-(4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2380] 실시예 548B를 실시예 574B로 대체하여 실시예 548C에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (s, 2H), 7.82 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.40 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.38 - 1.51 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 377.1 $(M+H)^+$.

[2381] *실시예 574D: (S)-N-(4-(((5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2382] 실시예 548C를 실시예 574C로 대체하고 (51 mg, 0.134 mmol) 5-플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-카르브알데하이

드를 5,6-디메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-카르브알데하이드로 대체하여 실시예 548D에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.04 (q, J = 7.9 Hz, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.84 - 1.67 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 535.3 $(M+H)^+$.

[2383] **실시예 576: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(5-메톡시피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 675)**

[2384] 2-메톡시피리미딘-5-올을 5-메톡시피리딘-3-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (dd, J = 15.6, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 19.0, 10.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 4.00 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.29 2.19 (m, 1H), 2.08 1.98 (m, 1H), 1.93 1.80 (m, 2H), 1.78 (s, 4H), 1.83 1.69 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 508.3 $(M+H)^+$.

[2385] **실시예 577: *N,N'*-[2-(2-메톡시에틸)-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 676)**

[2386] 디메틸포름아미드 (DMF) (1.8 mL) 중의 실시예 504 (60.0 mg, 0.114 mmol)의 용액에 광물유 (6.81 mg, 0.170 mmol) 중의 60% 소듐 하이드라이드 및 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.016 mL, 0.170 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 반응물을 메탄올로 처리하고 농축시켰다. 농축물을 HPLC (실시예 529D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (48.1 mg, 72%)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dddd, J = 21.5, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.71 (td, J = 11.9, 10.1, 5.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 1.88 (td, J = 11.8, 4.3 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 586.3 $(M+H)^+$.

[2387] **실시예 578: *N,N'*-(3-옥소-2-프로필-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 677)**

[2388] 디메틸포름아미드 (DMF) (1.8 mL) 중의 실시예 504 (60.0 mg, 0.114 mmol)의 용액에 광물유 (6.81 mg, 0.170 mmol) 중의 60% 소듐 하이드라이드 및 1-브로모프로판 (0.015 mL, 0.170 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 반응물을 메탄올로 처리하고 농축시켰다. 농축물을 HPLC (실시예 529D의 프로토콜 참조)에 의해 정제하여 표제 화합물 (45.8 mg, 71%)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (td, J = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 2H), 2.73 (td, J = 11.9, 10.2, 5.4 Hz, 2H), 2.45 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.88 (td, J = 11.8, 4.3 Hz, 2H), 1.47 (tt, J = 14.7, 7.1 Hz, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 570.1 $(M+H)^+$.

[2389] **실시예 580: *N,N'*-[2-(2-하이드록시에틸)-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 679)**

[2390] *N,N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중의 실시예 504 (100 mg, 0.189 mmol)의 용액에 NaH (11.36 mg, 광물유 중의 60%, 0.284 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 15 분 동안 교반했다. 이후 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란 (0.061 mL, 0.284 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 메탄올 (0.5 mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭하고, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 40-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 68 mg의 실릴 에테르를 수득했다. 이전 단계의 실릴 에테르의 용액 (84 mg, 0.123 mmol) 및 메탄올 (5.0 mL) 중의 염화 수소

(5.0 mL, 6.25 mmol)를 주위 온도에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 32 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 20.0, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 2.70 (td, J = 11.9, 10.1, 5.4 Hz, 2H), 2.43 (td, J = 11.4, 4.2 Hz, 2H), 1.89 (td, J = 11.8, 4.3 Hz, 2H), 1.49 (tt, J = 11.7, 9.9, 3.8 Hz, 2H); MS (+ESI) *m/z* 572.4 $(M+H)^+$.

[2391] **실시예 581: 2-(3,4-디클로로페녹시)-*N*-{1-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일}아세트아미드 (화합물 680)**

[2392] 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 501D에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dtd, J = 9.1, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.91 (td, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 1.53 (dq, J = 12.3, 8.0, 5.8 Hz, 2H); MS (+ESI) *m/z* 528.3 $(M+H)^+$.

[2393] **실시예 585: {[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸](4-클로로페닐)아미노}아세트산 (화합물 684)**

[2394] 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 실시예 586의 생성물 (16 mg, 0.028 mmol)에 직접 첨가하고 40 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 (2 mL)에 녹이고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 50 × 100 mm, 유량 90 mL/분, 버퍼 (0.1% 트리플루오로아세트산) 중의 40-100% 구배의 메탄올]에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 0.016 mmol, 57 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 510 $(M+H)^+$.

[2395] **실시예 586: *tert*-부틸 {[2-({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아미노)-2-옥소에틸](4-클로로페닐)아미노}아세테이트 (화합물 685)**

[2396] 실시예 582B의 생성물을 실시예 104의 생성물로 대체하고, 4-(브로모메틸)-1-클로로-2-플루오로벤젠을 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (Matrix)로 대체하여 실시예 582C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.41 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); MS ($APCI^+$) *m/z* 566 $(M+H)^+$.

[2397] **실시예 587: ({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노)아세트산 (화합물 686)**

[2398] 실시예 586의 생성물을 실시예 589의 생성물로 대체하여 실시예 585에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 ℃ δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 515 $(M+H)^+$.

[2399] **실시예 588: ({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필]아미노)아세트산 (화합물 687)**

[2400] *실시예 588A:* tert-부틸 2-((3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)아세테이트

[2401] 실시예 579A에서 미정제 반응 혼합물의 분취용 HPLC 정제는 또한 이 표제 화합물을 초기 용리 분획 (0.76 g, 1.91 mmol, 64% 수율)으로 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 399 $(M+H)^+$.

[2402] *실시예 588B: 4-(3-브로모프로폭시)-1-클로로-2-플루오로벤젠*

[2403] 포타슘 카르보네이트 (1.36 g, 9.83 mmol) 및 4-클로로-3-플루오로페놀 (1.2 g, 8.19 mmol, Pharmablock)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL)와 조합하고 주위 온도에서 교반했다. 1,3-디브로모프로판 (1.25 mL, 12.3 mmol, Alfa)을 한번에 첨가했다. 생성된 혼합물을 55 ℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 65 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 규조토 패드를 통해 여과했다. 생성된 용액을 분취용 HPLC [YMC TriArt™C18 Hybrid 5 μm 컬럼, 50 × 100 mm, 유량 140 mL/분, 버퍼 (사용 직전에 15 분 동안 탈이온수를 통해 이산화 탄소 가스 버블을 스파징하여 제조된 탄산 버퍼) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (0.8 g, 3.0 mmol, 37 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.24 (p, J = 6.3 Hz, 2H); MS (DCI$^+$) *m/z* 350 $(M+NH_4)^+$.

[2404] *실시예 588C:* tert-부틸 ({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필]아미노)아세테이트

[2405] 실시예 582B의 생성물을 실시예 588A의 생성물로 대체하고, 4-(브로모메틸)-1-클로로-2-플루오로벤젠을 실시예 588B의 생성물로 대체하여 실시예 582C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.70 - 6.62 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.90 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 585 $(M+H)^+$.

[2406] *실시예 588D:* ({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필]아미노)아세트산 (화합물 687)

[2407] 실시예 586의 생성물을 실시예 588C의 생성물로 대체하여 실시예 585에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.37 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.21 - 2.11 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 529 $(M+H)^+$.

[2408] **실시예 589: *tert*-부틸 ({3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)에틸]아미노)아세테이트 (화합물 688)**

[2409] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 - 6.61 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 571 $(M+H)^+$.

[2410] **실시예 590: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-옥소-1-{2-[(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)옥시]아세트아미도}-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)아세트아미드 (화합물 689)**

[2411] 실시예 501C를 실시예 503A로 대체하고 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산을 2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-올로 대체하여 실시예 501D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.27 (td, J = 11.6, 4.6 Hz, 2H), 1.91 (td, J

= 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).; MS (+ESI) *m/z* 606.2 $(M+H)^+$.

[2412] **실시예 591: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(1-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)아세트아미드 (화합물 690)**

[2413] *실시예 591A: 2-클로로-N-(4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드*

[2414] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 503A, 2-클로로아세트산 (58.8 mg, 0.623 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.331 mL, 1.895 mmol)의 혼합물을 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (257 mg, 0.677 mmol)로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 85 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (td, J = 11.4, 4.1 Hz, 2H), 1.81 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H); MS (+ESI) *m/z* 418.2 $(M+H)^+$.

[2415] *실시예 591B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(1-{2-[(2-메톡시피리미딘-5-일)옥시]아세트아미도}-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)아세트아미드*

[2416] 실시예 476A를 591A로 대체하여 실시예 538에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.27 (td, J = 11.6, 4.6 Hz, 2H), 1.91 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H); MS (+ESI) *m/z* 508.3 $(M+H)^+$.

[2417] **실시예 592: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-옥소-1-{2-[(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)옥시]아세트아미도}-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)아세트아미드 (화합물 691)**

[2418] 표제 화합물을 실시예 591A에 기재된 동일한 반응으로부터의 부산물로서 단리했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 - 8.67 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.75 (td, J = 11.8, 3.7 Hz, 2H), 2.34 (td, J = 11.4, 3.9 Hz, 2H), 1.95 (td, J = 11.3, 4.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H); MS (+ESI) *m/z* 518.3 $(M+H)^+$.

[2419] **실시예 593: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필](2-하이드록시에틸)아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 692)**

[2420] *실시예 593A: N-(3-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)(3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필)아미노)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[2421] 포타슘 카르보네이트 (62.4 mg, 0.45 mmol) 및 실시예 90A의 생성물 (50 mg, 0.11 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL)와 조합하고 주위 온도에서 교반했다. 실시예 588B의 생성물 (91 mg, 0.34 mmol)을 한번에 첨가했다. 생성된 혼합물을 30 ℃에서 72 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 생성된 용액을 분취용 HPLC [YMC TriArt™C18 Hybrid 5 μm 컬럼, 50 × 100 mm, 유량 140 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 50-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (27 mg, 0.034 mmol, 38 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.78 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s,

6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 629 (M+H)$^+$.

[2422] *실시예 593B: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필](2-하이드록시에틸)아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 692)*

[2423] 실시예 90의 생성물을 실시예 593A의 생성물로 대체하고, 분취용 HPLC를 위한 탄산 버퍼를 pH10 수성 버퍼(pH10로 조정된 25 mM 암모늄 비카르보네이트)로 대체하여 실시예 91에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm (0.25 당량 (10 중량%) Bu_4NOH 포함) 8.63 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.77 (p, J = 6.5 Hz, 2H) 0.25 당량 Bu_4NOH, 3.18 - 3.11 (m, 2H) 0.25 당량 Bu_4NOH, 1.61 - 1.49 (m, 2H) 0.25 당량 Bu_4NOH, 1.30 (h, J = 7.3 Hz, 2H) 0.25 당량 Bu_4NOH, 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 0.25 당량 Bu_4NOH; MS (APCI$^+$) *m/z* 515 (M+H)$^+$.

[2424] **실시예 594: (2*R*)-2-({(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-4-(4-클로로페녹시)부탄산 (화합물 693)**

[2425] 표제 화합물을 실시예 607D의 카이랄 분취용 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 컬럼으로부터 용리되는 두 번째 피크로서 단리했다. 분취용 SFC를 SuperChrom™ 소프트웨어 제어하에서 실행되는 THAR/Waters SFC 80 시스템에서 수행했다. 분취용 SFC 시스템에는 8-웨이 분취용 컬럼 스위처, CO_2 펌프, 개질제 펌프, 자동 역압 조절기 (ABPR), UV 검출기, 및 6-위치 분획 수집기가 구비되었다. 이동상은 80 g/분의 유량으로 메탄올의 개질제와 함께 350 psi까지 가압된 완전건조 비인증 CO_2의 Dewar에 의해 공급된 초임계 CO_2로 구성되었다. 컬럼 온도는 34 ℃였고, 역압 조절기는 100 bar를 유지하도록 설정되었다. 샘플을 5 mg/mL의 농도로 메탄올에 용해시켰다. 샘플을 2 mL 주입으로 개질제 스트림에 로딩했다. 이동상을 50 % 메탄올 (0.1 % 디에틸아민 포함):CO_2에서 등용매로 유지시켰다. 분획 수집은 타임 트리거되었다. 기기에는 5 μm 입자를 포함하는 치수 30 mm i.d. × 250 mm 길이의 Whelk-O® 컬럼이 장착되었다. 절대 입체화학 할당은 임의적이다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 5.19 (s, brd, 1H), 4.47 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.06 (dtd, J = 22.5, 11.8, 10.8, 5.0 Hz, 3H), 2.14 - 1.41 (m, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 555.3 (M+H)$^+$.

[2426] **실시예 595: (2*S*)-2-({(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-4-(4-클로로페녹시)부탄산 (화합물 694)**

[2427] 표제 화합물을 실시예 607D의 카이랄 분취용 SFC (초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 컬럼으로부터 용리되는 첫 번째 피크로서 단리했다. 절대 입체화학 할당은 임의적이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (s, brd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (qt, J = 10.8, 5.1 Hz, 3H), 2.19 - 1.31 (m, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 555.2 (M+H)$^+$.

[2428] **실시예 596: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 695)**

[2429] *실시예 596A: tert-부틸 2-((2-메틸-3-옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세테이트*

[2430] 주위 온도에서 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (3.6 mL) 중의 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온 (0.50 g, 3.1 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (0.847 g, 6.13 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (0.52 mL, 3.5 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 70 ℃까지 가온하고 2.5 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (0.85 g, 3.1 mmol, 정량적 수율)을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J =

8.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 278 $(M+H)^+$.

[2431] *실시예 596B: 2-((2-메틸-3-옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트산*

[2432] 디클로로메탄 (4.60 mL) 중의 실시예 596A (0.85 g, 3.1 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.24 mL, 3.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 농축시켜 표제 화합물을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 222 $(M+H)^+$.

[2433] *실시예 596C: (S)-tert-부틸 (2-하이드록시-4-(2-((2-메틸-3-옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2434] 하기 변형을 갖는 실시예 569에 기재된 방법이 표제 화합물을 제공했다: (1) 실시예 9B를 실시예 445B로 대체, (2) 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 596B로 대체, 및 (3) 분취용 HPLC (Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제. MS (ESI^+) *m/z* 460 $(M+H)^+$.

[2435] *실시예 596D: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2-메틸-3-옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드*

[2436] 디클로로메탄 (0.450 mL) 중의 실시예 596C (0.15 g, 0.33 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.10 mL, 1.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고 농축시켜 표제 화합물을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 360 $(M+H)^+$.

[2437] *실시예 596E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-{2-[(2-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2438] 하기 변형을 갖는 실시예 569에 기재된 방법이 표제 화합물을 제공했다: (1) 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체, (2) 실시예 9B를 실시예 596D로 대체, (3) 형성된 임의의 에스테르화 생성물을 절단하기 위해 정제 전에 반응 혼합물을 LiOH (1 N 수성, 5 mL)와 함께 2 시간 동안 추가로 교반, 및 (4) 분취용 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.47 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 4H), 1.84 (dd, J = 24.5, 13.1 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 1H), 1.26 (s, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 546 $(M+H)^+$.

[2439] **실시예 597: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{[3-(4-클로로페녹시)프로필](메틸)아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 696)**

[2440] *실시예 597A: (S)-tert-부틸 (4-((3-(4-클로로페녹시)프로필)아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2441] 세슘 카르보네이트 (1.0 g, 3.07 mmol) 및 실시예 445B의 생성물 (300 mg, 1.03 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (5.0 mL)와 조합하고 주위 온도에서 교반했다. 1-(3-브로모프로폭시)-4-클로로벤젠 (281 mg, 1.13 mmol, Enamine)을 한번에 첨가했다. 생성된 혼합물을 35 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과하고, 생성된 용액을 분취용 HPLC [YMC TriArt™C18 Hybrid 5 μm 컬럼, 50 × 100 mm, 유량 140 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (190 mg, 0.45 mmol, 44 % 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 425 $(M+H)^+$.

[2442] *실시예 597B: (S)-tert-부틸 (4-((3-(4-클로로페녹시)프로필)아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2443] 실시예 597A의 생성물 (140 mg, 0.33 mmol), 트리플루오로아세트산 (0.18 mL), 및 포름알데하이드 (H_2O 중의 37

중량%, 0.073 mL)를 메탄올 (2 mL)과 조합하고 주위 온도에서 교반했다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (145 mg, 2.31 mmol)를 한번에 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반되도록 두고 추가의 포름알데하이드 (H_2O 중의 37 중량%, 0.15 mL), 소듐 시아노보로하이드라이드 (145 mg, 2.31 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.18 mL)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 한 시간 더 교반하고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 0.25 mmol, 76% 수율)을 수득했다. ($APCI^+$) *m/z* 439 $(M+H)^+$.

[2444] *실시예 597C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{[3-(4-클로로페녹시)프로필](메틸)아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2445] 실시예 83B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (Combi-Blocks로부터 상업적으로 입수 가능)으로 대체하고, 실시예 9A의 생성물을 실시예 597B의 생성물로 대체하여 실시예 83C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (ddd, J = 12.7, 10.8, 4.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 4H); MS ($APCI^+$) *m/z* 525 $(M+H)^+$.

[2446] **실시예 598: *N,N'*-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일)비스[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로판아미드] (화합물 697)**

[2447] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 2H), 7.41 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.15 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 499 $(M+H)^+$.

[2448] **실시예 599: 3-[{1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일}(메틸)아미노]프로판산 (화합물 698)**

[2449] *실시예 599A: N,N'-(2-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2450] 디클로로메탄 (7.6 mL) 중의 실시예 198 (1 g, 1.9 mmol) 및 데스-마틴 페리오디난 (1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디하이드로-1,2-벤조디옥솔-3-(1*H*)-온) (1.60 g, 3.78 mmol)의 현탁액을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에, 추가의 데스-마틴 페리오디난 (1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디하이드로-1,2-벤조디옥솔-3-(1*H*)-온) (1.60 g, 3.78 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 Na_2SO_3 (2 mL, 포화 수성)로 퀀칭하고, 5 분 동안 교반하고, 디클로로메탄 (2 × 10 mL)로 추출하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 컬럼 (25% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.85 g, 1.6 mmol, 85% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 527 $(M+H)^+$.

[2451] *실시예 599B: N,N'-(2-(메틸아미노)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2452] 메탄올 (1 mL) 중의 실시예 599A (0.080 g, 0.15 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.031 g, 0.46 mmol), 징크 클로라이드 (0.23 mL, 0.46 mmol, 2-메틸테트라하이드로퓨란 중의 1.9 M) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.048 g, 0.76 mmol)의 혼합물을 50 ℃에서 3 일 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.068 g, 0.13 mmol, 87% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 5.29 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 4.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H),

1.81 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.72 (s, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 542 $(M+H)^+$.

[2453] *실시예 599C: tert-부틸 3-((1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(메틸)아미노)프로파노에이트*

[2454] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.75 mL) 및 아세톤 (0.75 mL) 중의 실시예 599B (0.057 g, 0.11 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (0.044 g, 0.32 mmol), 소듐 아이오다이드 (0.008 g, 0.053 mmol), 및 *tert*-부틸 3-브로모프로파노에이트 (0.050 mL, 0.32 mmol)를 첨가했다. 이 반응 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반했다. 추가의 포타슘 카르보네이트 (0.044 g, 0.32 mmol), 소듐 아이오다이드 (0.008 g, 0.053 mmol), 및 *tert*-부틸 3-브로모프로파노에이트 (0.050 mL, 0.32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2 일 동안 80 °C에서 계속 교반했다. 추가의 소듐 아이오다이드 (0.008 g, 0.053 mmol), 및 *tert*-부틸 3-브로모프로파노에이트 (0.050 mL, 0.32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 4 일 동안 80 °C에서 계속 교반했다. 이후 반응 혼합물을 주위 온도가지 냉각시키고, 농축시키고, *N,N*-디메틸포름아미드/물 (3:1, 1.2 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.0093 g, 0.014 mmol, 13% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 670 $(M+H)^+$.

[2455] *실시예 599D: 3-[{1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일}(메틸)아미노]프로판산*

[2456] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 599C로 대체하고 반응 시간이 밤새 대신 4 시간으로 단축되고, 분취용 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴)에 의한 정제가 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (dd, J = 18.1, 9.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.38 (d, J = 16.8 Hz, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 1.94 - 1.50 (m, 7H), 0.88 - 0.81 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 614 $(M+H)^+$.

[2457] **실시예 600: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{[2-(4-클로로페녹시)-1-시아노에틸]아미노}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 699)**

[2458] 에탄올 (EtOH) (3 mL) 중의 실시예 338B (0.060 g, 0.175 mmol)의 용액에 2-(4-클로로페녹시)아세트알데하이드 (0.036 g, 0.210 mmol)을 첨가하고, 트리메틸실릴 시아나이드 (0.030 mL, 0.228 mmol)의 점진적인 첨가 및 한 번에 암모늄 클로라이드 (2.81 mg, 0.053 mmol)의 최종 첨가가 이어졌다. 생성된 혼합물을 70 ℃에서 밤새 가열했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 529D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (8.4 mg, 7.5%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 3H), 4.24 - 4.03 (m, 3H), 2.22 - 1.41 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 522.3 $(M+H)^+$.

[2459] **실시예 601: [{1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일}(메틸)아미노]아세트산 (화합물 700)**

[2460] *실시예 601A: tert-부틸 2-((1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(메틸)아미노)아세테이트*

[2461] 실시예 599C에 기재된 방법이 *tert*-부틸 3-브로모프로파노에이트를 *tert*-부틸 브로모아세테이트로 대체하고 반응 시간이 (밤새) 단축되고 반응물의 초기 첨가만이 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, diagnostic peaks) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 14.8 Hz, 4H), 4.02 (d, J = 14.6 Hz, 5H), 2.41 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 656 $(M+H)^+$.

[2462] *실시예 601B: [{1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-2-일}(메틸)아미노]아세트산*

[2463] 디클로로메탄 (0.07 mL) 중의 실시예 601A (0.032 g, 0.043 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.01 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 7 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 분취용 HPLC (Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.009 g, 0.014 mmol, 33% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 21.5 Hz, 4H), 6.23 (s, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.26 (m, 7H), 0.84 (m, 10H); MS (ESI^+) *m/z* 600 $(M+H)^+$.

[2464] **실시예 602: *N,N'*-(2-{[3-(하이드록시메틸)옥세탄-3-일]아미노}비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 701)**

[2465] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 메틸아민 하이드로클로라이드를 (3-아미노옥세탄-3-일)메탄올로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 1.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.94 (m, 2H), 2.34 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 614 $(M+H)^+$.

[2466] **실시예 604: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필]아미노}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 703)**

[2467] 표제 화합물을 위에 기재된 방법을 사용하여 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.81 (m, J = 9.0, 4.0, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 7H), 1.64 (td, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 529 $(M+H)^+$.

[2468] **실시예 605: *N*-(3-{비스[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드 (화합물 704)**

[2469] 세슘 카르보네이트 (40 mg, 0.12 mmol) 및 실시예 27D의 생성물 (35 mg, 0.12 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (1.0 mL)와 조합하고 주위 온도에서 교반했다. 실시예 588B의 생성물 (36 mg, 0.14 mmol)을 한번에 첨가했다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반한 다음 60 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 규조토 패드를 통해 여과했다. 생성된 용액을 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 30 x 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 6.5 μmol, 5 % 수율)을 트리플루오로아세트산 염으로 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 2H), 6.69 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.63 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 2H), 4.11 - 3.84 (m, 6H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.47 (br s, 6H), 2.12 - 1.89 (m, 4H); MS (ESI^+) *m/z* 657 $(M+H)^+$.

[2470] **실시예 606: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{[3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필]아미노}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 705)**

[2471] 실시예 605의 분취용 HPLC 정제가 또한 이 표제 화합물을 포함하는 분획을 제공했다. 이들 분획을 조합하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올에 녹이고, 유리 미세섬유 프릿을 통해 여과하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화

합물 (5 mg, 10.6 μmol, 9 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.80 (p, J = 6.7 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 471 $(M+H)^+$.

[2472] **실시예 607: 2-({(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-4-(4-클로로페녹시)부탄산 (화합물 706)**

[2473] *실시예 607A: 에틸 4-(4-클로로페녹시)부타노에이트*

[2474] 에탄올 (100 mL) 중의 4-클로로페놀 (10 g, 78 mmol) 및 에틸 4-브로모부타노에이트 (22.8 g, 117 mmol)의 혼합물을 K_2CO_3 (16.1 g, 117 mmol)와 함께 12 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 H_2O (70 mL)를 첨가했다. 두 상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3 × 40 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 조합하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 g, 39.1 mmol, 50% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.33 - 7.27 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 4.06 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.97 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.95 (quin, J=6.8 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[2475] *실시예 607B: 에틸 2-브로모-4-(4-클로로페녹시)부타노에이트*

[2476] 무수 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 리튬 디이소프로필아미드 (0.494 mL, 0.989 mmol, *n*-헥산 중의 2 M)의 교반되는 용액에 클로로트리메틸실란 (0.188 mL, 1.48 mmol)을 -70℃에서 첨가하고 이어서 테트라하이드로퓨란 (0.5 mL) 중의 실시예 607A (0.2 g, 0.824 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 -70℃에서 2 시간 동안 교반하고 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (0.147 g, 0.824 mmol)을 -70℃에서 첨가했다. 이후 혼합물을 15 ℃에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물에 에틸 아세테이트 (4 mL) 및 H_2O (4 mL)를 첨가했다. 두 상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3 × 4 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 예비-박층 크로마토그래피 TLC (SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.15 g, 0.42 mmol, 50% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 4.56 (dd, J=5.7, 8.8 Hz, 1H), 4.26 (ttd, J=3.6, 7.1, 10.7 Hz, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2477] *실시예 607C: 에틸 2-({(3S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-4-(4-클로로페녹시)부타노에이트*

[2478] 디메틸포름아미드 (DMF) (4 mL) 중의 실시예 338B (0.200 g, 0.583 mmol), 실시예 607B (0.281 g, 0.875 mmol), 및 트리에틸아민 (0.163 mL, 1.167 mmol)의 혼합물을 4 일 동안 교반했다. 반응물을 염수로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (5:5 내지 2:8)로 용리하는 Biotage® Isolera™ One 플래시 시스템을 사용하여 24 g 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 (90.6 g, 27%)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 583.3 $(M+H)^+$.

[2479] *실시예 607D: 2-({(3S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아미노)-4-(4-클로로페녹시)부탄산*

[2480] 테트라하이드로퓨란 (THF) (1.5 ml) 및 메탄올 (MeOH) (1.2 ml) 중의 실시예 607C (88.0 mg, 0.151 mmol)의 용액을 물 (0.8 ml) 중의 리튬 하이드록사이드 일수화물 (18.99 mg, 0.452 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 35 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 대부분의 용매가 증발되었다 (35℃의 조 온도). 잔류물을 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산으로 처리했다. 현탁액을 여과했다. 고체를 물 및 에틸 아세테이트로 헹구고, 진공 오븐 건조시켜 (T= 45 ℃표제 화합물 (43.0 mg, 51%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0,

2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (s, brd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.14-4.00 (m, 3H), 3.48-3.39. (m, 1H), 2.17 - 1.33 (m, 12H); MS (ESI^+) *m/z* 555.3 $(M+H)^+$.

[2481] **실시예 608: *N,N'*-{2-[(2-하이드록시에틸)아미노]비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일}비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 707)**

[2482] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 메틸아민 하이드로클로라이드를 2-아미노에탄올로 대체하여, 비록 불완전한 전환을 야기하지만, 반응이 단축된 반응 시간(밤새)을 갖도록 변형되어 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.81 - 6.64 (m, 4H), 6.29 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.2 Hz, 5H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 2.28 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 0.87 (dd, J = 17.7, 6.6 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 572 $(M+H)^+$.

[2483] **실시예 610: 2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 709)**

[2484] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 12.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 4H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 523 $(M+H)^+$.

[2485] **실시예 611: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미드} (화합물 710)**

[2486] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (br s, 2H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.75 (dt, J = 16.5, 1.4 Hz, 2H), 6.68 - 6.61 (m, 2H), 5.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 2.29 (td, J = 10.4, 9.5, 5.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 541 $(M+H)^+$.

[2487] **실시예 612: *N,N'*-{2-[(2-하이드록시에틸)(메틸)아미노]비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일}비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 711)**

[2488] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 메틸아민 하이드로클로라이드를 2-(메틸아미노)에탄올로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (td, J = 8.6, 4.6 Hz, 2H), 6.7 - 6.70 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.76 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 4H), 4.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.52 (ddd, J = 12.6, 9.0, 3.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 0.84 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 589 $(M+H)^+$.

[2489] **실시예 613: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-(메틸아미노)프로판아미드 (화합물 712)**

[2490] *실시예 613A: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 tert-부틸 (2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)디카르바메이트*

[2491] 0 ° C에서 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 및 물 (10 mL) 중의 실시예 445B (1.99 g, 6.83 mmol) 및 Na_2CO_3 (2.171 g, 20.48 mmol)의 현탁액에 고체 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (2.12 g, 8.19 mmol)를 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ° C에서 5 분 동안 교반하고, 주위 온도까지 가온하고, 2 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 표제 화합물 (3.83 g, 8.00 mmol, 117 % 수율)을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 379 (M-

$C(O)OC(CH_3)_3+H)^+$.

[2492] *실시예 613B: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드*

[2493] HCl (51 mL, 204 mmol, 디옥산 중의 4 M)의 용액을 메탄올 (100 mL) 중의 실시예 613A (48.8 g, 102 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50 ° C까지 90 분 동안 가열했다. 이후 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 트리터레이션했다. 고체를 진공 오븐 건조시켜 표제 화합물 (45.06 g, 109 mmol, 106 % 수율)을 수득했고, 이는 추가의 정제 없이 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 379 $(M+H)^+$.

[2494] *실시예 613C: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2495] 주위 온도에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중의 실시예 613B (5.64 g, 13.6 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (3.198 g, 15.63 mmol), 및 트리에틸아민 (4.75 ml, 34.1 mmol)의 현탁액을 3 분 동안 교반하고, 이후 HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (6.459 g, 16.99 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 0.5 N NaOH (100 mL), 물 (125 mL), 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 농축시켜 잔류물을 수득했다. 이 물질을 메탄올 (4 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (4 mL)에 용해시키고, 1 N 수성 NaOH (4.1 mL, 4.1 mmol)과 함께 20 분 동안 교반하고, 대부분의 휘발성 물질을 제거하기 위해 농축시키고, 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 표제 화합물 (8.1 g, 14 mmol, 105 % 수율)을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. MS (ESI^+) *m/z* 565 $(M+H)^+$.

[2496] *실시예 613D: (S)-N-(4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드*

[2497] 아세토니트릴 (40 mL) 중의 실시예 613C (7.68 g, 13.6 mmol)의 용액에 디에틸아민 (14 mL, 135 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 분 동안 교반하고, 농축시키고, 물 (25 mL)로 희석하고, 1 N HCl (15 mL)로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2 × 20 mL)로 세척했다. 수성층을 50% 수성 NaOH (1 mL)로 염기성화하고 디클로로메탄 (3 × 25 mL)으로 추출했다. 조합된 유기 분획을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켰다. 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (2 × 10 mL)로 트리터레이션하고, 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물 (3.63 g, 10.6 mmol, 78% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 384 $(M+CH_3CN)^+$.

[2498] *실시예 613E: (S)-N-(4-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판아미드*

[2499] 톨루엔 (0.65 mL) 중의 실시예 613D (0.0550 g, 0.160 mmol) 및 에틸 3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트 (0.0422 g, 0.186 mmol)의 현탁액을 100 ° C에서 밤새 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하고 (디클로로메탄 - 5% 메탄올/디클로로메탄) 재크로마토그래피하여 (66-80% 에틸 아세테이트/디클로로메탄) 표제 화합물 (0.031 g, 0.058 mmol, 36 % 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 523 $(M+H)^+$.

[2500] *실시예 613F: N-{(3S)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-(메틸아미노)프로판아미드*

[2501] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 실시예 599A를 실시예 613E로 대체하고 반응 시간이 단축되어 (밤새) 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 - 8.89 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.43 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.18 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.52 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 538 $(M+H)^+$.

[2502] **실시예 614:**

***N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-[(옥세탄-3-일)아미노]프로판아미드 (화합물 713)**

[2503] 하기 변형을 갖는 실시예 599B에 기재된 방법이 표제 화합물을 제공했다: (1) 실시예 599A를 실시예 613E로 대체, (2) 메틸아민 하이드로클로라이드를 옥세탄-3-아민으로 대체, 및 (3) 단축된 반응 시간으로 (밤새) 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 14.8, 7.1 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.22 - 1.93 (m, 1H), 1.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 4H), 1.59 (q, J = 12.4, 10.5 Hz, 4H), 1.24 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 580 (M+H)$^+$.

[2504] **실시예 615: *N,N'*-{2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일}비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 714)**

[2505] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 메틸아민 하이드로클로라이드를 2,2,2-트리플루오로에탄아민으로 대체하여, 비록 불완전한 전환을 야기하지만, 반응이 단축된 반응 시간(밤새)을 갖도록 변형되어 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.49 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.81 (ddt, J = 8.9, 6.4, 1.9 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 3.33 - 3.19 (m, 1H), 3.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.91 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 610 (M+H)$^+$.

[2506] **실시예 616: *N,N'*-[2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 715)**

[2507] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 메틸아민 하이드로클로라이드를 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드로 대체하고 반응 시간이 단축되어 (밤새) 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.41 (m, 5H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.81 (dddd, J = 8.8, 4.3, 3.0, 1.2 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.54 (dq, J = 34.0, 11.4 Hz, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 604 (M+H)$^+$.

[2508] **실시예 617: *N,N'*-[2-(메톡시메틸)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 716)**

[2509] *실시예 617A: 메틸 1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트*

[2510] *N,N*-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 중의 실시예 470D (250 mg, 0.650 mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (166 mg, 0.812 mmol), 및 N-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.397 mL, 2.274 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (371 mg, 0.974 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. *N,N*-디메틸포름아미드를 고진공하에 제거하고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 300 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 1.2 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dtd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 2.06 - 1.84 (m, 5H), 1.74 - 1.56 (m, 2H); MS (+ESI) *m/z* 571.1 (M+H)$^+$.

[2511] *실시예 617B: N,N'-(2-(하이드록시메틸)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2512] 테트라하이드로퓨란 (10.0 mL) 중의 실시예 617A (300 mg, 0.525 mmol)의 용액에 알루미늄(III) 리튬 하이드라이드 (1.838 mL, 1.838 mmol)를 0 ℃에서 천천히 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 60 분 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 × 50 mL)으로 추출했다. 유기 분획을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm

× 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 100 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.02 (dt, J = 11.3, 3.1 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 4.37 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 0H), 2.44 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.99 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.74 (dd, J = 15.5, 10.8 Hz, 2H), 1.45 (ddd, J = 12.8, 7.0, 2.7 Hz, 1H); MS (+ESI) *m/z* 545.3 $(M+H)^+$.

[2513] *실시예 617C: N,N'-(2-(메톡시메틸)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2514] 디클로로메탄 (2.5 mL) 중의 실시예 617B (0.098 g, 0.180 mmol)의 용액에 몇 방울의 (디에틸옥소니오)트리플루오로보레이트 (2.285 μl, 0.018 mmol)를 첨가하고 0℃에서 (디아조메틸)트리메틸실란 (0.135 mL, 0.271 mmol)의 적첨이 이어졌고, 반응물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반했다. 추가의 1.5 당량의 디아조메틸)트리메틸실란을 밤새 계속 교반하며 첨가했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2×20 mL)으로 추출했다. 유기층을 조합하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 35-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 12 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.48 (q, J = 8.6 Hz, 3H), 7.02 (dt, J = 11.4, 2.5 Hz, 2H), 6.81 (dtd, J = 9.0, 3.1, 1.2 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (tdd, J = 19.6, 10.9, 4.5 Hz, 5H), 1.56 (ddd, J = 12.9, 6.7, 2.1 Hz, 1H); MS (+ESI) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$.

[2515] **실시예 618: 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2-카르복실산 (화합물 717)**

[2516] 테트라하이드로퓨란 (0.040 mL) 및 메탄올 (0.020 mL) 중의 실시예 619 (0.0094 g, 0.017 mmol)의 용액에 1 N 수성 소듐 하이드록사이드 (0.020 mL, 0.020 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 1 N 수성 HCl (0.040 mL)로 산성화하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 표제 화합물 (0.0056 g, 10.08 μmol, 61.1 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (td, J = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.86 (dt, J = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H, buried), 1.81 (td, J = 10.9, 4.4 Hz, 2H), 1.70 (td, J = 10.5, 3.8 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 11.9, 4.6 Hz, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 555.1 $(M+H)^+$.

[2517] **실시예 619: 메틸 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2-카르복실레이트 (화합물 718)**

[2518] *실시예 619A: 1,4-비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2-일 트리플루오로메탄설포네이트*

[2519] 0 ℃에서 테트라하이드로퓨란 (0.56 mL) 중의 실시예 599A (0.1478 g, 0.280 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-*N*-페닐-*N*-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드 (0.2017 g, 0.565 mmol)의 현탁액에 테트라하이드로퓨란 (0.56 mL, 0.560 mmol) 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액을 적첨하고, 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안, 그리고 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 추가의 테트라하이드로퓨란 (0.56 mL)으로 희석하고, 60 ℃까지 15 시간 동안 가열하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (5% 에틸 아세테이트/CH_2Cl_2)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.070 g, 0.106 mmol, 37.9 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 11.3, 8.8 Hz, 2H), 7.04 (ddd, J = 16.9, 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (dddd, J = 10.2, 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.56 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.81 (dtd, J

= 23.2, 11.4, 5.4 Hz, 4H), 1.67 (td, J = 10.6, 10.0, 4.2 Hz, 2H).; MS (ESI^-) *m/z* 656.7 $(M+H)^-$.

[2520] *실시예 619B: 메틸 1,4-비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2-카르복실레이트*

[2521] 메탄올 (2 mL) 및 트리에틸아민 (6.49 μL, 0.047 mmol) 중의 실시예 619A (0.0256 g, 0.039 mmol) 및 [1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) ($PdCl_2$(dppf), 1.420 mg, 1.941 μmol)의 용액을 질소로 탈기시키고, 일산화탄소 (50 psi)로 가압하고, 40 ℃까지 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (10% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0140 g, 0.025 mmol, 63.3 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.49 (td, J = 8.9, 1.4 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 11.4, 10.5, 2.9 Hz, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 4H); MS (ESI^+) *m/z* 569.0 $(M+H)^+$.

[2522] **실시예 620: *N,N'*-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 719)**

[2523] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 메틸아민 하이드로클로라이드를 아제티딘-3-올로 대체하여, 비록 불완전한 전환을 야기하지만, 반응이 단축된 반응 시간(3 시간)을 갖도록 변형되어 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (ddd, J = 11.3, 5.4, 2.9 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.07 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.96 - 1.65 (m, 6H), 1.48 (s, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 586 $(M+H)^+$.

[2524] **실시예 621: 2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 720))**

[2525] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.0, 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.73 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 552 $(M+H)^+$.

[2526] **실시예 622: 2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 721)**

[2527] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.29 (td, J = 10.8, 9.7, 5.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.72 (m, 8H); MS ($APCI^+$) *m/z* 501 $(M+H)^+$.

[2528] **실시예 623: *N,N'*-{2-[(옥세탄-3-일)아미노]비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일}비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 722)**

[2529] 실시예 599B에 대해 기재된 방법이 메틸아민 하이드로클로라이드를 옥세탄-3-아민으로 대체하여, 비록 불완전한 전환을 야기하지만, 반응이 단축된 반응 시간(밤새)을 갖도록 변형되어 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.2, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 3H), 4.63 - 4.50 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.29

(m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.80 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.60 (s, 1H) ; MS (ESI^+) *m/z* 586 $(M+H)^+$.

[2530] **실시예 624: *N,N'*-(2-프로필비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 723)**

[2531] *실시예 624A: N,N'-(2-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2532] 테트라하이드로퓨란 (0.080 mL) 중의 실시예 619A (.0363 g, 0.055 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 ($PdCl_2(PPh_3)_2$, 2.3 mg, 3.28 μmol), 코퍼(I) 아이오다이드 (2.5 mg, 0.013 mmol), 프로프-2-인-1-올 (5 μl, 0.085 mmol) 및 트리에틸아민 (0.080 mL, 0.574 mmol)의 현탁액을 60 ℃에서 40 분 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (30% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0191 g, 0.034 mmol, 61.4 % 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J = 18.5, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.87 (dddd, J = 17.9, 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 6H); LC/MS ($APCI^+$) *m/z* 565 $(M+H)^+$.

[2533] *실시예 624B: N,N'-(2-프로필비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2534] 메탄올 (1.0 mL) 중의 실시예 624A의 혼합물을 20 mL RS10 Hast C 반응기에서 5% Pd/C (습윤 JM#9) (10.0 mg, 0.042 mmol)에 첨가하고, 디옥산 (34 μL, 0.136 mmol) 중의 HCl의 4 M 용액을 첨가했다. 반응기를 아르곤으로 퍼지하고, 혼합물을 1200 개의 RPM에서 45 psi의 수소하에 25 ℃에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (15-30% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0040 g, 7.20 μmol, 21.43 % 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (td, J = 8.6, 1.6 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 2H), 6.65 (dtd, J = 8.9, 2.7, 1.2 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.35 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 4H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.82 (td, J = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 12.7, 5.9, 2.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.33 - 1.08 (m, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 555.3 $(M+H)^+$.

[2535] **실시예 625: 2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 724)**

[2536] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.10 - 1.73 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 585 $(M+H)^+$.

[2537] **실시예 626: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 725)**

[2538] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.74 (m, 8H); MS ($APCI^+$) *m/z* 517 $(M+H)^+$.

[2539] **실시예 628: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 727)**

[2540] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83

(ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.47 (br s, 4H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.75 (m, 8H); MS ($APCI^+$) *m/z* 535 $(M+H)^+$.

[2541] **실시예 629: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 728)**

[2542] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (dtd, J = 9.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.75 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 519 $(M+H)^+$.

[2543] **실시예 630: 3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}프로판아미드 (화합물 729)**

[2544] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 12H); MS ($APCI^+$) *m/z* 509 $(M+H)^+$.

[2545] **실시예 631: 3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}프로판아미드 (화합물 730)**

[2546] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 2.22 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 485 $(M+H)^+$.

[2547] **실시예 632: 2-(3-플루오로-4-메틸페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 731)**

[2548] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.7, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 4H), 1.99 - 1.74 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

[2549] **실시예 633: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-플루오로-4-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 732)**

[2550] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 8H); MS ($APCI^+$) *m/z* 491 $(M+H)^+$.

[2551] **실시예 634: 2-(3-플루오로-4-메틸페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 733)**

[2552] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (td, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 6.86

(ddd, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 559 $(M+H)^+$.

[2553] **실시예 635: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-플루오로-4-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 734)**

[2554] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 493 $(M+H)^+$.

[2555] **실시예 636: 2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-플루오로-4-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 735)**

[2556] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 2H), 5.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 4H), 1.99 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 515 $(M+H)^+$.

[2557] **실시예 637: 2-(3-플루오로-4-메틸페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 736)**

[2558] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.13 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 541 $(M+H)^+$.

[2559] **실시예 638: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-플루오로-4-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 737)**

[2560] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 509 $(M+H)^+$.

[2561] **실시예 639: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 738)**

[2562] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 535 $(M+H)^+$.

[2563] **실시예 640: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-(4-{2-[(4-플루오로-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 739)**

[2564] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.91 (s, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 501 (M+H)$^+$.

[2565] **실시예 641: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 740)**

[2566] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.02 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 1.88 (s, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 479 (M+H)$^+$.

[2567] **실시예 642: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-(4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 741)**

[2568] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.2, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 1.88 (s, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545 (M+H)$^+$.

[2569] **실시예 643: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-(4-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드 (화합물 742)**

[2570] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 3H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.19 (br s, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 523 (M+H)$^+$.

[2571] **실시예 644: 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-*N*-{4-[2-(4-클로로페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 743)**

[2572] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.90 (s, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495 (M+H)$^+$.

[2573] **실시예 645: *N,N'*-(비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스[2-(4-클로로페녹시)아세트아미드] (화합물 744)**

[2574] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.42 (s, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 6.96 - 6.89 (m, 4H), 4.38 (s, 4H), 1.90 (s, 12H); MS (ESI$^+$) *m/z* 477 (M+H)$^+$.

[2575] **실시예 646:** *rac*-*N,N'*-[(2*R*,3*R*)-2,3-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 745)

[2576] *실시예 646A: N,N'-(2-((트리에틸실릴)옥시)비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2577] -78 ℃에서 CH_2Cl_2 (1.0 mL) 중의 실시예 599A (0.1021 g, 0.194 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.933 mmol)의 현탁액에 트리에틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (0.13 mL, 0.575 mmol)를 적첨하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 가온하고 추가 30 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (10% 에틸 아세테이트/디클로로메탄, 고속)에서 크로마토그래피하여 불순한 표제 화합물을 수득했고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다 (0.1240 g, 0.193 mmol, 100 % 수율). LC/MS (APCI$^+$) *m/z* 641 (M+H)$^+$.

[2578] *실시예 646B: rac- N,N'-(2-하이드록시-3-옥소비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일)비스(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드)*

[2579] 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (0.80 mL) 중의 실시예 646A (0.1240 g, 0.193 mmol) 및 $NaHCO_3$ (0.0404 g, 0.481 mmol)의 현탁액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (0.0676 g, 0.392 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 Na_2SO_3 (0.5 mL)로 퀀칭하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 생성물의 혼합물을 수득했다.

[2580] 이 물질을 메탄올 (2 mL) 중에서 NH_4F (0.0219 g, 0.591 mmol)와 함께 교반하고, 간단히 환류 가열하고, 2 시간 동안 교반하고, 60 ℃까지 1 시간 동안 가열했다. 또 다른 분취량의 NH_4F (0.0219 g, 0.591 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 이후 이를 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (33% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하여 불순한 표제 화합물 (0.0431 g, 0.079 mmol, 41.0 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.8, 3.8 Hz, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.84 (dddd, J = 8.7, 7.2, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 6.04 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H); LC/MS (APCI$^+$) *m/z* 543 (M+H)$^+$.

[2581] *실시예 646C: rac-N,N'-[(2R,3R)-2,3-디하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미드]*

[2582] 아세트산 (0.22 mL) 중의 Bu_4NBH_4 (0.0212 g, 0.082 mmol)의 용액을 ~3 분 동안 교반하고, 0 ℃까지 냉각시키고, 아세트산 (0.22 mL) 및 아세토니트릴 (0.22 mL) 중의 실시예 646B (0.0360 g, 0.066 mmol)의 용액을 적첨했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 15 분 동안 가온하고, 포화 로셸염으로 퀀칭하고, 포화 $NaHCO_3$로 조심스럽게 중화시키고, 디클로로메탄 (3 × 10 mL)으로 추출했다. 조합된 유기 분획을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (25-50% 아세토니트릴/디클로로메탄, 15% 메탄올/디클로로메탄로 플러싱)에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.0186 g, 0.034 mmol, 51.5 % 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.24 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 3.79 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.67 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545.1 (M+H)$^+$.

[2583] **실시예 647: *N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-2-[(3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미드 (화합물 746)**

[2584] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.40 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 493 (M+H)$^+$.

[2585] **실시예 648: 2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 747)**

[2586] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.40 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.2, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 4.46 (br s, J = 2.6 Hz, 4H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 2.00 - 1.68 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 581 (M+H)$^+$.

[2587] **실시예 649: 2-(4-클로로-3-플루오로아닐리노)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 748)**

[2588] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (s, 1H), 7.47

(t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 6.42 - 6.35 (m, 2H), 5.05 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 528 $(M+H)^+$.

[2589] **실시예 650: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 749)**

[2590] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.40 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 4H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.64 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 531 $(M+H)^+$.

[2591] **실시예 651: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 750)**

[2592] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 579 $(M+H)^+$.

[2593] **실시예 652: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-2-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 751)**

[2594] *실시예 652A: tert-부틸 2-(4-플루오로-2-(메틸설포닐)페녹시)아세테이트*

[2595] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 4-플루오로-2-(메틸설포닐)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 249 $(M-t\text{Bu}+H)^+$.

[2596] *실시예 652B: 2-(4-플루오로-2-(메틸설포닐)페녹시)아세트산*

[2597] 메탄올 (0.53 mL) 및 물 (0.53 mL) 중의 실시예 652A (0.320 g, 1.05 mmol)의 용액에 NaOH (1.05 mL, 5.26 mmol, 5 M 수성)를 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 1 N HCl로 산성화하고, 다시 농축시켜 표제 화합물 (0.26 g, 1.05 mmol, 정량적 수율)을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.48 (dq, J = 8.9, 4.9, 4.1 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

[2598] *실시예 652C: (S)-tert-부틸 (4-(2-(4-플루오로-2-(메틸설포닐)페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2599] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 652B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.25 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.59 (m, 8H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 487 $(M+H)^+$.

[2600] *실시예 652D: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-플루오로-2-(메틸설포닐)페녹시)아세트아미드*

[2601] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 652C로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (1 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 387 $(M+H)^+$.

[2602] *실시예 652E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{2-[4-플루오로-2-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-*

2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드

[2603] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 652D로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.6 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.1 - 3.92 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 13.0, 9.8 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 573 (M+H)$^+$.

[2604] **실시예 653: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-1,4-벤즈옥사진-8-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 752)**

[2605] *에틸 2-((6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세테이트*

[2606] Combs et al. (*J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 380)에 의해 보고된 절차에 따라, 6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-8-일 벤조에이트는 3-아미노-5-클로로-2-하이드록시페닐 벤조에이트를 클로로아세틸 클로라이드와 반응시켜 형성된다. 벤조일기 탈보호 후, 페놀을 실시예 596A에 기재된 바와 같이 에틸 2-브로모아세테이트와 반응시켜 표제 화합물을 형성한다.

[2607] *실시예 653A: 에틸 2-((6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세테이트*

[2608] 디클로로메탄 (2 mL) 중의 에틸 2-((6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세테이트 (0.10 g, 0.35 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (0.017 g, 0.420 mmol, 광물유 중의 60 중량% 분산물)를 첨가하고, 10 분 후, 아이오도메탄 (0.03 mL, 0.42 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 물 (5 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 × 10 mL)으로 추출했다. 조합된 유기 분획을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.10 g, 0.35 mmol, 정량적 수율)을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI$^+$) *m/z* 300 (M+H)$^+$.

[2609] *실시예 653B: 2-((6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세트산*

[2610] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 653A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.16 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.46 (s, 3H).

[2611] *실시예 653C: (S)-tert-부틸 (4-(2-((6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2612] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 653B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.39 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.21 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 8H), 1.33 (d, J = 1.5 Hz, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410 (M-C(O)OC(CH_3)$_3$+H)$^+$.

[2613] *실시예 653D: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세트아미드*

[2614] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 653C로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (1 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 410 (M+H)$^+$.

[2615] *실시예 653E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{2-[(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-8-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2616] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세

트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 653D로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6, diagnostic peaks) δ ppm 7.5 - 7.42 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 596 $(M+H)^+$.

[2617] **실시예 655: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-1,4-벤즈옥사진-8-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 754)**

[2618] *실시예 655A: 2-((6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세트산*

[2619] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 에틸 2-((6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세테이트로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.86 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.57 (s, 2H).

[2620] *실시예 655B: (S)-tert-부틸 (4-(2-((6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2621] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 655A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 496 $(M+H)^+$.

[2622] *실시예 655C: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세트아미드*

[2623] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 655B로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (2.5 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 396 $(M+H)^+$.

[2624] *실시예 655D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{2-[(6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-8-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2625] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 655C로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.95 - 1.68 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 582 $(M+H)^+$.

[2626] **실시예 656: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 755)**

[2627] *실시예 656A: tert-부틸 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세테이트*

[2628] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 4-플루오로-2-메틸페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.02 (ddd, J = 9.2, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 240 $(M+H)^+$.

[2629] *실시예 656B: 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세트산*

[2630] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 656A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.12 (s, 1H).

[2631] *실시예 656C: (S)-tert-부틸 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2632] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 656B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 (s, 1H), 7.02 (ddd, J = 9.3, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (ddd, J = 12.3, 10.1, 5.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.58 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 323 (M-C(O)OC(CH$_3$)$_3$+H)$^+$.

[2633] *실시예 656D: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세트아미드*

[2634] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 656C로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (3 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 323 (M+H)$^+$.

[2635] *실시예 656: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[2636] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 656D로 대체하여, 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (ddd, J = 12.1, 10.3, 2.9 Hz, 2H), 6.94 (td, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (td, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 509 (M+H)$^+$.

[2637] **실시예 658: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-클로로-3-(메톡시메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 757)**

[2638] 실시예 653A에 기재된 방법이 에틸 2-((6-클로로-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-8-일)옥시)아세테이트를 실시예 499로 대체하고 *N,N*-디메틸포름아미드/물 (1.2 mL, 3:1)로 희석하여 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 6.66 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.57 (ddd, J = 12.3, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.11 (td, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 26.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 555 (M+H)$^+$.

[2639] **실시예 659: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 758)**

[2640] *실시예 659A: tert-부틸 2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)옥시)아세테이트*

[2641] 주위 온도에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-올 (1 g, 6.57 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트 (1.82 g, 13.2 mmol) 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (1.11 mL, 7.56 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 65 ℃까지 가온하고 3 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 20 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 H$_2$O (20 mL)로 희석했다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na$_2$SO$_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO$_2$, 50% 에틸 아세테이트/헵탄)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.5 g, 5.63 mmol, 86% 수율)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 211.1 (M-*t*-Bu+H)$^+$.

[2642] *실시예 659B: 2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)옥시)아세트산*

[2643] 메탄올 (15 mL) 및 물 (5.00 mL) 중의 실시예 659A의 생성물 (1.5 g, 5.63 mmol)의 혼합물에 수성 NaOH (5 M, 5.63 mL, 28.2 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1.5 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득했고 이를 물에 용해시켰다. pH를 진한 HCl로 ~1까지 조정하고, 생성된 고체를 여과를 통해 단리하여 표제 화합물 (1.01 g, 4.81 mmol, 85% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 211.3 $(M+H)^+$.

[2644] *실시예 659C: (S)-tert-부틸 (4-(벤질아미노)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트, 염산 (실시예 445A의 대안적인 제제)*

[2645] 물 (3.24 L)을 6 L 자켓 반응 용기에 채우고, 이어서 마그네슘 클로라이드 헵타수화물 (1.46 g, 7.1 mmol), $NADP^+$ (1.8 g, 2.3 mmol) 및 모노포타슘 포스페이트 (6.93 g, 526 mmol)을 채웠다. 모든 성분을 용해시킨 후 50% 중량/중량 NaOH로 pH를 pH 7.5까지 조정하여 원하는 버퍼를 제조했다 (200 mL 저장됨). 실시예 343B의 생성물 (180 g, 569 mmol)을 버퍼에 첨가하고, 50% 중량/중량 NaOH로 pH를 다시 pH 7.5까지 조정했다. 마지막으로, 이소프로판올 (360 mL, 10% 부피/부피)를 반응물에 첨가하고 이어서 저장된 200 mL의 버퍼에 가용화된 효소 (3.6 g, KRED P2C02, Codexis, Redwood City, CA)를 첨가했다. pH를 7.5 내지 8.0로 유지하면서 이 반응을 40 ℃에서 16 시간 동안 진행시켰다. 반응이 완료되면, 버퍼를 pH 12까지 조정하고 이 시점에서 30 분 동안 유지시켰다. 반응물을 규조토를 통해 여과하여 촉매를 제거했다. 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (20.7 g, 98 mmol,1.25 당량)를 3.6 L의 에틸 아세테이트에 첨가하고, 용액을 여과된 수성 분획을 포함하는 반응 용기에 채웠다. 이 반응을 30 ℃에서 2.5 시간 동안 적당한 교반으로 진행시켰다. 2.5 시간 후, 두 층을 분리하고, 수성 분획을 잔류 아미노-알코올 생성물에 대해 분석했다. 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (잔류 아미노-알코올에 대해 1.25 당량)를 2.0 L의 에틸 아세테이트에 첨가하고 반응 용기에 채웠다. 30 ℃에서 2.5 시간 동안 반응을 진행시킨 후, 유기층 및 수성층을 분리했다. 조합된 유기층을 2.5% NaOH (560 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 에틸 아세테이트를 진공에서 제거하고, 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MTBE) (1.8 L)에 녹여 0.2 M의 용액 중의 생성물을 수득했다. 이 반응에 오버헤드 교반기를 장착하고, 0 ℃까지 냉각시키고 디옥산 중의 4 N HCl (169 mL, 생성물에 대해 1.5 당량)을 천천히 첨가했다. 표제 화합물을 용액으로부터 침전시키고, 5 분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 여과에 의해 수집했다. 백색 고체를 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MTBE) (100 mL)로 세척하고 진공하에 밤새 건조시켜 표제 화합물 (160 g, 418 mmol, 79% 수율)을 수득했다. MS ($APCI^+$) *m/z* 347.4 $(M+H)^+$.

[2646] *실시예 659D: (S)-tert-부틸 (4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (실시예 445B의 대안적인 제제)*

[2647] 2 L Hastelloy C 반응기에서 메탄올 (1375 mL) 중의 실시예 659C의 생성물 (163.7 g, 427 mmol)을 20% $Pd(OH)_2/C$, 습윤 (16 g, 58 mmol)에 첨가했다. 반응기를 아르곤으로 퍼지하고 50 psi의 수소하에 40 ℃에서 교반했다. 38 ℃에 도달한 후 반응 혼합물을 11.3 시간 동안 교반했다. 반응기를 배기시키고 물질을 45 μm 나일론 필터를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (121.49 g, 415 mmol, 97% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (s, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.09 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 12.8, 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.50 (m, 7H), 1.32 (s, 9H).

[2648] *실시예 659E: (S)-tert-부틸 (4-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)옥시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2649] 주위 온도에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 실시예 659D의 생성물 (0.13 g, 0.44 mmol) 및 실시예 659B의 생성물 (0.121 g, 0.58 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.25 mL, 1.78 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 5 분 동안 교반한 다음, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU, 0.219 g, 0.577 mmol)를 일부분씩 3 분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, NaOH (10%, 0.2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL) 및 물 (5 mL)로 희석하고, 층을 분리했다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 10% 메탄올/에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.2 g, 0.446 mmol, 100% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z*

393.1 (M-*t*-Bu+H)$^+$.

[2650] *실시예 659F: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)옥시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2651] CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 실시예 659E의 생성물 (0.2 g, 0.446 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.031 mL, 13.4 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (0.3 g, 0.520 mmol, 정량적)을 수득했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 349.3 (M+H)$^+$.

[2652] *실시예 659G: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{2-[(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2653] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 실시예 659F의 생성물 (0.09 g, 0.156 mmol)의 용액에 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.035 g, 0.172 mmol) 및 트리에틸아민 (0.087 mL, 0.625 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU, 0.071 g, 0.187 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (0.050 g, 0.093 mmol, 60% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 4H), 4.04 (dq, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 535.2 (M+H)$^+$.

[2654] **실시예 660: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 759)**

[2655] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 560 (M+H)$^+$.

[2656] **실시예 661: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 760)**

[2657] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 607 (M+H)$^+$.

[2658] **실시예 662: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 761)**

[2659] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 5.08 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.66 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 579 (M+H)$^+$.

[2660] **실시예 663: 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 762)**

[2661] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.48 (td, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.39 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.72 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 545 (M+H)$^+$.

[2662] **실시예 664: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 763)**

[2663] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.36 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.4 Hz, 1H), 6.77 (dtd, J = 9.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.4, 10.8, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 563 (M+H)$^+$.

[2664] **실시예 665: 2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 764)**

[2665] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 611 (M+H)$^+$.

[2666] **실시예 666: 2-[3-플루오로-4-(메탄설포닐)페녹시]-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 765)**

[2667] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.73 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 605 (M+H)$^+$.

[2668] **실시예 667: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 766)**

[2669] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 601 (M+H)$^+$.

[2670] **실시예 668: 2-[3-플루오로-4-(메탄설포닐)페녹시]-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 767)**

[2671] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 3H), 5.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.72 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 539 (M+H)$^+$.

[2672] **실시예 669: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-2-하이**

드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 768)

[2673] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72-1.99 (m, 8H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.10 (d, J = 4.3Hz, 1H), 6.74-6.80 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.4Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.7Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 557 (M+H)$^+$.

[2674] **실시예 670: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 769)**

[2675] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 573 (M+H)$^+$.

[2676] **실시예 674: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 773)**

[2677] *실시예 674A: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2678] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (10.0 mL) 중의 실시예 445B (0.5 g, 1.708 mmol), 실시예 574A (0.468 g, 1.964 mmol), 및 N-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (1.044 mL, 5.98 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (2.67 mL, 2.135 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 고진공하에 제거하고, 잔류물을 20 mL의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고 20 mL의 1 N 수성 LiOH로 1 시간 동안 처리했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL)에 현탁시키고 트리플루오로아세트산 (1.97 mL, 25.6 mmol)으로 45 분 동안 처리했다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 670 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.69 (d, J = 15.2 Hz, 4H), 7.60 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.9, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 1.96 (ddd, J = 13.7, 8.6, 4.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.75 (ddt, J = 21.5, 10.7, 5.9 Hz, 5H), 1.61 - 1.42 (m, 2H); MS (+ESI) *m/z* 377.1 (M+H)$^+$.

[2679] *실시예 674B: (S)-2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)옥시)-N-(4-(2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트아미드*

[2680] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중의 실시예 674A (50 mg, 0.102 mmol), 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산 (26.0 mg, 0.112 mmol), 및 N-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.089 mL, 0.510 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.510 mL, 0.127 mmol)를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 120 분 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 20-95% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 41 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 6H).; MS (+ESI) *m/z* = 591.1 (M+H)$^+$.

[2681] **실시예 675: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시]아세트아미도}-2-하이드**

록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 774)

[2682] *실시예 675A: 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페놀*

[2683] 디클로로메탄 (8.6 mL) 중의 5-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-플루오로벤즈알데하이드 (0.5 g, 2 mmol)의 용액에 DAST (디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드) (0.65 mL, 4.9 mmol)를 첨가했다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음 pH가 8-9일 때까지 $NaHCO_3$ (포화 수성)로 희석했다. 이후 층을 분리하고, 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켜 표제 화합물 (0.3 g, 1.9 mmol, 92% 수율)을 수득했고, 이는 추가의 정제 없이 진행되었다.

[2684] *실시예 675B: tert-부틸 2-(3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시)아세테이트*

[2685] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 실시예 675A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

[2686] *실시예 675C: 2-(3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시)아세트산*

[2687] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 675B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 4.74 (s, 2H).

[2688] *실시예 675D: (S)-tert-부틸 (4-(2-(3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2689] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 675C로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 459 (M+H)$^+$.

[2690] *실시예 675E: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시)아세트아미드*

[2691] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 675D로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (2.5 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 359 (M+H)$^+$.

[2692] *실시예 675F: 2-(4-클로로페녹시)-N-[(2S)-4-{2-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2693] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.44 mL) 중의 실시예 675E (0.028 g, 0.078 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.6 mmol)에 이어서 2-(4-클로로페녹시)아세틸 클로라이드 (0.01 mL, 0.08 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL)로 정제하고, 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.020 g, 0.038 mmol, 49% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 527 (M+H)$^+$.

[2694] **실시예 676: 2-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시]-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 775)**

[2695] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 675E로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.04 (s, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.94 -

1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.57 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 529 $(M+H)^+$.

[2696] **실시예 677: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[2-(메톡시메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 776)**

[2697] *실시예 677A: tert-부틸 2-(2-(메톡시메틸)페녹시)아세테이트*

[2698] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 2-(메톡시메틸)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.01 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[2699] *실시예 677B: 2-(2-(메톡시메틸)페녹시)아세트산*

[2700] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 677A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.28 (s, 3H).

[2701] *실시예 677C: (S)-tert-부틸 (2-하이드록시-4-(2-(2-(메톡시메틸)페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2702] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 677B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 435 $(M+H)^+$.

[2703] *실시예 677D: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(2-(메톡시메틸)페녹시)아세트아미드*

[2704] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 677C로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (1.5 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 335 $(M+H)^+$.

[2705] *실시예 677E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-{2-[2-(메톡시메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2706] 하기 변형을 갖는 실시예 569에 기재된 방법이 표제 화합물을 제공했다: (1) 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체, (2) 실시예 9B를 실시예 677D로 대체, 및 (3) 형성된 임의의 에스테르화 생성물을 절단하기 위해 정제 전에 반응 혼합물을 LiOH (1 N 수성, 5 mL)와 함께 2 시간 동안 추가로 교반. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 521 $(M+H)^+$.

[2707] **실시예 678: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[3-(메톡시메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 777)**

[2708] *실시예 678A: tert-부틸 2-(3-(메톡시메틸)페녹시)아세테이트*

[2709] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 3-(메톡시메틸)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[2710] *실시예 678B: 2-(3-(메톡시메틸)페녹시)아세트산*

[2711] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 678A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.28 (s, 3H).

[2712] *실시예 678C: (S)-tert-부틸 (2-하이드록시-4-(2-(3-(메톡시메틸)페녹시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2713] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 678B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 435 $(M+H)^+$.

[2714] *실시예 678D: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3-(메톡시메틸)페녹시)아세트아미드*

[2715] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 678C로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (1.5 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 335 $(M+H)^+$.

[2716] *실시예 678: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-{2-[3-(메톡시메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2717] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 678D로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (ddt, J = 8.8, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 4H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.38 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 521 $(M+H)^+$.

[2718] **실시예 679: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-에틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 778)**

[2719] *실시예 679A: (S)-tert-부틸 (4-(2-(4-에틸페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2720] 주위 온도에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중의 실시예 659D의 생성물 (0.266 g, 0.908 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.506 mL, 3.63 mmol)에 이어서 (4-에틸페녹시)아세틸 클로라이드 (0.199 g, 1 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 한 시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 (SiO_2, 10% 메탄올/에틸 아세테이트) 직접 정제하여 표제 화합물 (0.29 g, 0.693 mmol, 76% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 363 $(M-t\text{-}Bu+H)^+$.

[2721] *실시예 679B: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-에틸페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세테이트*

[2722] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 실시예 679A의 생성물 (0.29 g, 0.693 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.60 mL, 20.8 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (0.38 g, 0.695 mmol, 100% 수율)을 수득했다. MS (ESI^+) *m/z* 319.4 $(M+H)^+$.

[2723] *실시예 679C: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-{(2S)-4-[2-(4-에틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드*

[2724] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 679B의 생성물 (0.055 g, 0.10 mmol)의 용액에 (3,4-디플루오로페녹시)아세트산 (0.021 g, 0.11 mmol) 및 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.40 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU, 0.046 g, 0.121 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (0.025 g, 0.051 mmol, 51% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 12.6, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 2H), 6.75 (dtd, J = 9.1, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.26 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.1, 10.5,

4.6 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 6H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 489.2 $(M+H)^+$.

[2725] **실시예 680: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시에톡시)아세트아미드 (화합물 779)**

[2726] *실시예 680A: N-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-2-하이드록시아세트아미드*

[2727] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-플루오로페닐)-2-하이드록시아세트산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.

[2728] *실시예 680B: N-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시에톡시)아세트아미드*

[2729] 하기 변형을 갖는 실시예 599C에 기재된 방법이 표제 화합물을 제공했다: (1) 실시예 599B를 실시예 680A로 대체, (2) *tert*-부틸 3-브로모프로파노에이트를 2-브로모에탄올로 대체, (3) *N,N*-디메틸포름아미드 없음, (4) 65 °C에서, 및 (5) 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.55 (p, J = 5.6, 5.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.23 (d, J = 3.7 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 481 $(M+H)^+$.

[2730] **실시예 681: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 780)**

[2731] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H); MS ($APCI^+$) *m/z* 589 $(M+H)^+$.

[2732] **실시예 682: 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 781)**

[2733] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.02 - 6.91 (m, 4H), 5.21 - 5.04 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.71 (m, 8H); MS ($APCI^+$) *m/z* 527 $(M+H)^+$.

[2734] **실시예 683: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-에틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 782)**

[2735] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 실시예 679B의 생성물 (0.045 g, 0.082 mmol)의 용액에 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산 (0.018 g, 0.086 mmol) 및 트리에틸아민 (0.046 mL, 0.329 mmol)에 이어서 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU, 0.038 g, 0.099 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD™컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.1 % 트리플루오로아세트산) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (0.03 g, 0.059 mmol, 72% 수율)을 수득했

다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 3H), 5.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.26 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 8H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 505.1 $(M+H)^+$.

[2736] **실시예 684: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 783)**

[2737] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 4H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.42 (s, 4H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 543 $(M+H)^+$.

[2738] **실시예 685: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 784)**

[2739] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 10.7, 9.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 5.09 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 545 $(M+H)^+$.

[2740] **실시예 686: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미드} (화합물 785)**

[2741] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 5H), 7.05 - 6.96 (m, 4H), 5.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 593 $(M+H)^+$.

[2742] **실시예 687: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 786)**

[2743] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 589 $(M+H)^+$.

[2744] **실시예 688: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 787)**

[2745] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 473 $(M+H)^+$.

[2746] **실시예 689: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-2-하이드록시-4-[2-(4-메틸페녹시)아세트아미도]비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 788)**

[2747] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 5.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.6, 2.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

[2748] **실시예 690: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-클로로-2-(2-하이드록시아세트아미도)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 789)**

[2749] 빙조에서 CH_2Cl_2 (0.42 mL) 중의 실시예 701 (0.023 g, 0.042 mmol)의 용액에 보론 트리브로마이드 (0.085 mL, 0.085 mmol, CH_2Cl_2 중의 1 M)를 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 밤새 가온했다. 혼합물을 물 (1 mL), 디클로로메탄 (2 mL), 에틸 아세테이트 (2 mL), 및 메탄올 (3 mL)로 희석하고, 층을 분리했다. 수성층을 메탄올 및 에틸 아세테이트 (2 × 10 mL, 1:1)로 추출하고, 층을 분리하고, 조합된 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 *N*,*N*-디메틸포름아미드/물 (1.2 mL, 3:1)로 희석하고 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.006 g, 0.011 mmol, 26% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 - 6.00 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.03 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 526 $(M+H)^+$.

[2750] **실시예 691: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 790)**

[2751] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 675E로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.70 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545 $(M+H)^+$.

[2752] **실시예 692: 2-(4-클로로페닐)-2-(2-하이드록시아세트아미도)에틸 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트 (화합물 791)**

[2753] *실시예 692A: 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-클로로페닐)에틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[2754] 아세토니트릴 (1.5 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)카르바메이트 (0.030 g, 0.11 mmol), 실시예 9B (0.030 g, 0.11 mmol), 및 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트 (0.032 g, 0.16 mmol)의 용액에 휘니히 염기 (0.037 mL, 0.21 mmol) 및 피리딘 (0.04 mL, 0.5 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 115 °C에서 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.013 g, 0.022 mmol, 21% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 482 $(M-Boc+H)^+$.

[2755] *실시예 692B: 2-아미노-2-(4-클로로페닐)에틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[2756] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 692A로 대체하여 더 짧은 반응 시간 (1.5 시간)으로 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 482 $(M+H)^+$.

[2757] *실시예 692C: 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)아세트아미도)-2-(4-클로로페닐)에틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트*

[2758] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 포타슘 2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)아세테이트로 대체하고, 실시예 9B를 실시예 692B로 대체하고, 정제 없이 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 654 (M+H)$^+$.

[2759] *실시예 692D: 2-(4-클로로페닐)-2-(2-하이드록시아세트아미도)에틸 {3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}카르바메이트*

[2760] 메탄올 (0.1 mL) 중의 실시예 692C (0.021 g, 0.032 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.3 μL, 0.005 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, CH_2Cl_2 (5 mL)로 희석하고, $NaHCO_3$ (포화 수성, 1 mL)로 중화시켰다. 유기층을 분리한 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하고, 분취용 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.006 g, 0.011mmol, 34% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.80 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 540 (M+H)$^+$.

[2761] **실시예 693: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(6-메톡시피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 792)**

[2762] 2-메톡시피리미딘-5-올을 6-메톡시피리딘-2-올로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.53 7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.1, 9.0, 1.9 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.2, 10.3, 4.6 Hz, 1H), 1.98 1.89 (m, 2H), 1.94 1.73 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 508.2 (M+H)$^+$.

[2763] **실시예 694: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 793)**

[2764] 2-메톡시피리미딘-5-올을 4-클로로-2-메톡시페놀로 대체하여 실시예 538에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 7.02 - 6.86 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.42 (d, J = 37.2 Hz, 4H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 11.9, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 541.1 (M+H)$^+$.

[2765] **실시예 698: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[3-(2-{4-클로로-2-[(2-하이드록시에틸)아미노]페녹시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 797)**

[2766] *실시예 698A: 2-(2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)아미노)-4-클로로페녹시)아세트산*

[2767] 하기 변형을 갖는 실시예 596A에 기재된 방법이 표제 화합물을 제공했다: (1) *tert*-부틸 브로모아세테이트를 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란으로 대체, (2) 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 실시예 701B로 대체, (3) *N,N*-디메틸포름아미드 대신 메탄올 사용, 및 (4) 65 °C에서. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.12 (q, J = 6.1, Hz, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 359 (M+H)$^+$.

[2768] *실시예 698B: 2-(2-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)아미노)-4-클로로페녹시)-N-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[2769] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 698A로 대체하여 표제 화합물

을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 626 $(M+H)^+$.

[2770] *실시예 698C: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-(2-{4-클로로-2-[(2-하이드록시에틸)아미노]페녹시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드*

[2771] 테트라하이드로퓨란 (0.08 mL) 중의 실시예 698B (0.0084 g, 0.013 mmol)의 용액에 TBAF (테트라-*N*-부틸암모늄 플루오라이드) (0.01 mL, 0.01 mmol)를 첨가했다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 헵탄에 용해시키고 실리카 플러그 및 규조토를 통해 여과했다. 이후 실리카 플러그를 디클로로메탄으로 헹구어 불순한 표제 화합물을 수집하고 이를 정상 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/ 헵탄, 0-100%)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (0.0034 g, 0.0066 mmol, 51% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.76 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.56 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 512 $(M+H)^+$.

[2772] **실시예 699: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 798)**

[2773] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 523 $(M+H)^+$.

[2774] **실시예 700: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 799)**

[2775] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 539 $(M+H)^+$.

[2776] **실시예 701: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[4-클로로-2-(2-메톡시아세트아미도)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 800)**

[2777] *실시예 701A: tert-부틸 2-(4-클로로-2-니트로페녹시)아세테이트*

[2778] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 4-클로로-2-니트로페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 - 7.90 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

[2779] *실시예 701B: tert-부틸 2-(2-아미노-4-클로로페녹시)아세테이트*

[2780] 아세톤 (15 mL) 및 물 (3 mL) 중의 실시예 701A (1.304 g, 4.53 mmol)의 용액에 암모늄 클로라이드 (3.64 g, 68.0 mmol)에 이어서, 아연 분진 (4.45 g, 68.0 mmol)을 첨가했다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1.5 시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트로 규조토를 통해 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (1.14 g, 4.44 mmol, 97% 수율)을 수득했고 이는 추가의 정제 없이 진행되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.73 - 6.64 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 202 $(M-C(O)OC(CH_3)_3+H)^+$.

[2781] *실시예 701C: tert-부틸 2-(4-클로로-2-(2-메톡시아세트아미도)페녹시)아세테이트*

[2782] 디클로로메탄 (1.5 mL) 중의 실시예 701B (0.070 g, 0.27 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.33 mmol)

및 메톡시아세틸 클로라이드 (0.03 mL, 0.3 mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음, 물 (1mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 × 5 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.070 g, 0.27 mmol, 정량적 수율)을 수득했고, 이는 추가의 정제 없이 진행되었다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 274 (M-C(O)OC(CH$_3$)$_3$+H)$^+$.

[2783] *실시예 701D: 2-(4-클로로-2-(2-메톡시아세트아미도)페녹시)아세트산*

[2784] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 701C로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 274 (M+H)$^+$.

[2785] *실시예 701E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[4-클로로-2-(2-메톡시아세트아미도)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[2786] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 701D를 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산으로 치환하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 540 (M+H)$^+$.

[2787] **실시예 705: 2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 804)**

[2788] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 541 (M+H)$^+$.

[2789] **실시예 706: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드 (화합물 805)**

[2790] *실시예 706A: 디-tert-부틸 2,2'-(1,2-페닐ene비스(옥시))디아세테이트*

[2791] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 피로카테콜로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.89 (s, 4H), 4.64 (s, 4H), 1.42 (s, 18H).

[2792] *실시예 706B: tert-부틸 2-(2-(2-하이드록시에톡시)페녹시)아세테이트*

[2793] 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 실시예 706A (0.073 g, 0.22 mmol)의 냉각된 (0 ° C) 용액에 DIBAL-H (디이소부틸알루미늄 하이드라이드) (0.32 mL, 0.32 mmol, 톨루엔 중의 1.0 M)를 첨가했다. 이 반응 혼합물을 교반하고 주위 온도까지 3 시간에 걸쳐 점차 가온했다. 이후 반응 혼합물에 추가의 DIBAL (0.3 mL, 0.32 mmol, 톨루엔 중의 1.0 M)을 첨가하고, 18 시간 동안 계속 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 로셸염 (1 mL)으로 퀀칭하고 디클로로메탄 (3 × 10 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.058 g, 0.22 mmol, 정량적 수율)을 수득했고, 이는 정제 없이 진행되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 4.80 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 5.2, 4.7 Hz, 2H), 3.70 (p, J = 5.0 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 1.3 Hz, 9H).

[2794] *실시예 706C: tert-부틸 2-(2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)페녹시)아세테이트*

[2795] 실시예 706B (0.059 g, 0.22 mmol) 및 이미다졸 (0.053 g, 0.77 mmol)의 혼합물을 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.63

mL) 중의 TBS-Cl (*tert*-부틸디메틸클로로실란) (0.073 g, 0.49 mmol)의 용액으로 처리했다. 생성된 균질한 용액을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 다음 염수 (15 mL)와 (1:1) 헥산/Et_2O (3 × 30 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 냉각시키고 차가운 1 N HCl (5 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (0.083 g, 0.22 mmol, 98% 수율)을 수득했고, 이는 추가의 정제 없이 진행되었다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.02 - 6.79 (m, 4H), 4.61 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 4.00 (ddd, J = 16.3, 5.6, 4.4 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 9H), 0.86 (d, J = 1.2 Hz, 9H), 0.06 (d, J = 0.9 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 327 $(M-C(O)OC(CH_3)_3+H)^+$.

[2796] *실시예 706D: 2-(2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)페녹시)아세트산*

[2797] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 706C로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.02 - 6.80 (m, 4H), 3.99 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 3.89 (dd, J = 5.6, 4.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[2798] *실시예 706E: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)페녹시]아세트아미도}비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아미드*

[2799] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 706D로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 2H), 6.99 - 6.80 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 4.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 2.27 (s, 6H) ; MS (ESI$^+$) *m/z* 479 $(M+H)^+$.

[2800] **실시예 708: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}-3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판아미드 (화합물 807)**

[2801] 톨루엔 (0.65 mL) 중의 실시예 548C (0.0550 g, 0.160 mmol) 및 에틸 3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트 (0.0422 g, 0.186 mmol)의 현탁액을 100 ℃에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)에서 크로마토그래피하고 실리카 겔 (66-80% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에서 다시 크로마토그래피하여 표제 화합물을 ^{1}H NMR (0.0305 g, 0.058 mmol, 36.3 % 수율)에 의해 호변이성질체의 ~0.55:1 혼합물로 수득했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (s, 0.55H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1.1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1.1H), 7.51 - 7.45 (m, 1.55H), 7.29 (s, 0.55H), 7.25 (s, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1.55H), 6.86 - 6.78 (m, 1.55H), 5.76 (s, 0.55H), 5.12 (d, J = 4.3 Hz, 0.55H), 5.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 3.10H), 4.16 - 3.97 (m, 1.55H), 3.81 (s, 2H), 2.31 (t, J = 11.4 Hz, 0.55H), 2.24 (td, J = 11.3, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 2.13 - 1.67 (m, 14H); MS (ESI$^+$) *m/z* 523.2 $(M+H)^+$.

[2802] **실시예 711: (3*S*)-3-아미노-*N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-4-페닐부탄아미드 (화합물 810)**

[2803] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 (*S*)-3-아미노-4-페닐부탄산으로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.96 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$.

[2804] **실시예 715: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로-3-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 814)**

[2805] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9

Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 6.73 (dt, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 509 $(M+H)^+$.

[2806] **실시예 716: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로-3-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 815)**

[2807] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 5.09 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.19 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 493 $(M+H)^+$.

[2808] **실시예 717: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로-3-메틸페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 816)**

[2809] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 6.4, 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.73 (dt, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 491 $(M+H)^+$.

[2810] **실시예 718: 2-(4-플루오로-3-메틸페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 817)**

[2811] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.73 (dt, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

[2812] **실시예 719: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 818)**

[2813] *실시예 719A: tert-부틸 2-(4-플루오로-3-(메틸설포닐)페녹시)아세테이트*

[2814] 실시예 596A에 기재된 방법이 6-하이드록시-2-메틸이소인돌린-1-온을 4-플루오로-3-(메틸설포닐)페놀로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 3H), 1.43 (s, 9H).

[2815] *실시예 719B: 2-(4-플루오로-3-(메틸설포닐)페녹시)아세트산*

[2816] 실시예 652B에 기재된 방법이 실시예 652A를 실시예 719A로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.10 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.30 (s, 3H).

[2817] *실시예 719C: (S)-tert-부틸 (4-(2-(4-플루오로-3-(메틸설포닐)페녹시)아세트아미도)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2818] 실시예 569에 기재된 방법이 실시예 9B를 실시예 445B로 대체하고 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 실시예 719B로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI^+) *m/z* 487 $(M+H)^+$.

[2819] *실시예 719D: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-플루오로-3-(메틸설포닐)페녹*

시)아세트아미드

[2820] 실시예 596D에 기재된 방법이 실시예 596C를 실시예 719C로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. MS (ESI$^+$) *m/z* 387 (M+H)$^+$.

[2821] *실시예 719E: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-N-[(2S)-4-{2-[4-플루오로-3-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2822] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 719D로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (ddt, J = 8.8, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 557 (M+H)$^+$.

[2823] **실시예 720: 2-[4-플루오로-3-(메탄설포닐)페녹시]-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 819)**

[2824] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 719D로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.28 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 539 (M+H)$^+$.

[2825] **실시예 722: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미드} (화합물 821)**

[2826] *N,N*-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 실시예 574C (75 mg, 0.153 mmol), 실시예 574A (38.2 mg, 0.161 mmol), 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (0.107 mL, 0.612 mmol)의 혼합물에, 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.765 mL, 0.191 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. *N,N*-디메틸포름아미드를 고진공하에 제거하고, 잔류물을 HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ 컬럼 (250 mm × 50 mm)에 의해 정제했다. 30-100% 구배의 아세토니트릴 (A) 및 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산 (B)을 25 분에 걸쳐, 50 mL/분의 유량에서) 사용하여 55 mg의 표제 화합물을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (td, J = 13.1, 2.4 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 5.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 4.07 (dt, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.3, 10.6, 4.9 Hz, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 5H); MS (+ESI) *m/z* 597.1 (M+H)$^+$.

[2827] **실시예 723: 2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 822)**

[2828] *실시예 723A: 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트산*

[2829] 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀을 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페놀로 대체하여 실시예 574A에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 4.75 (s, 2H).

[2830] *실시예 723B: (S)-N-(4-아미노-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2831] 실시예 574A를 실시예 723A로 대체하여 실시예 674A에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 12.9, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.79 (q, J = 6.8, 5.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 2H); MS (+ESI) *m/z* 377 $(M+H)^+$.

[2832] *실시예 723C: 2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-N-[(2S)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2833] 실시예 674A를 실시예 723B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 실시예 574A로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.9 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.80 (ddd, J = 18.7, 10.4, 4.5 Hz, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 597.1 $(M+H)^+$.

[2834] **실시예 724: *N,N'*-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미드} (화합물 823)**

[2835] *실시예 724A: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미도)-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2836] 실시예 574A를 723A로 대체하여 실시예 574B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.20 (m, 8H), 6.99 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 599.3 $(M+H)^+$.

[2837] *실시예 724B: (S)-N-(4-아미노-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드, 트리플루오로아세트산*

[2838] 실시예 574B를 724A로 대체하여 실시예 574C에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (s, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 12.8, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.68 (ddd, J = 14.2, 10.6, 6.8 Hz, 3H), 1.64 - 1.47 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 377.1 $(M+H)^+$.

[2839] *실시예 724C: N,N'-[(2S)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미드}*

[2840] 실시예 674A를 실시예 724B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 실시예 723A로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (qd, J = 8.7, 8.1, 3.3 Hz, 5H), 5.08 (s, 1H), 4.50 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.2, 10.5, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 597.1 $(M+H)^+$.

[2841] **실시예 725: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 824)**

[2842] *실시예 725A:* tert-부틸 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)아세테이트

[2843] 포타슘 *tert*-부톡사이드 (1.04 g, 9.29 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (8 mL) 중의 *tert*-부틸 2-하이드록시아세테이트 (1.17 g, 8.85 mmol)의 용액에 3 분에 걸쳐 일부분씩 첨가했다. 주위 온도에서 10 분 동안 교반한 후, 테트라하이드로퓨란 (8 mL) 중의 2-브로모-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.0 g, 4.42 mmol, Matrix)의 용액을 천천히 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (2 × 50 mL)과 포화 수성 소듐 비카르보네이트 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 조합하고 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (1.23 g, 4.44 mmol, 100 % 수율)을 수득했다. (ESI$^+$) *m/z* 222 $(M-tBu+H)^+$.

[2844] *실시예 725B: 2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)아세트산*

[2845] 디클로로메탄 (1 mL) 중의 실시예 725A의 생성물 (1.23 g, 4.44 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4.0 mL)을 한번에 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (1.0 g, 4.5 mmol, 100 % 수율)을 수득했다. (ESI$^+$) *m/z* 222 $(M+H)^+$.

[2846] *실시예 725C: (S)-tert-부틸 (2-하이드록시-4-(2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바메이트*

[2847] 실시예 81에 기재된 반응 및 정제 조건이, 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산을 실시예 725B의 생성물로 대체하고, 벤질 (4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)카르바메이트 하이드로클로라이드를 실시예 445B의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 2.21 (ddd, J = 12.6, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.57 (m, 8H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 404 $(M-tBu+H)^+$.

[2848] *실시예 725D: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드*

[2849] 실시예 83C에 기재된 바와 같이, 실시예 83B의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고, 실시예 9A의 생성물을 실시예 725C의 생성물로 대체하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (ddd, J = 8.4, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.68 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 546 $(M+H)^+$.

[2850] **실시예 726: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 825)**

[2851] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 5.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 528 $(M+H)^+$.

[2852] **실시예 727: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(메탄설포닐)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 826)**

[2853] 실시예 569에 기재된 방법이 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카르복실산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하고 실시예 9B를 실시예 719D로 대체하여 표제 화합물을 제공했다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 573 $(M+H)^+$.

[2854] **실시예 728: *N*-{3-[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-2-(4-클로로페녹**

시)-4-하이드록시부탄아미드 (화합물 827)

[2855] 디클로로메탄 (0.35 mL) 중의 실시예 9B (0.040 g, 0.14 mmol) 및 3-(4-클로로페녹시)디하이드로푸란-2(3*H*)-온 (0.025 g, 0.12 mmol)의 혼합물에 트리메틸알루미늄 (0.070 mL, 0.14 mmol)을 첨가했다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2.5 시간 동안 교반하고, 수성 시트르산 (1 mL), $NaHCO_3$ (포화 수성, 1 mL), 및 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석했다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (2 × 10 mL)으로 추출했다. 조합된 유기 분획을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC [Waters XBridge™C18 5 μm OBD 컬럼, 30 × 100 mm, 유량 40 mL/분, 버퍼 (0.025 M 수성 암모늄 비카르보네이트, 암모늄 하이드록사이드로 pH 10까지 조정됨) 중의 5-100% 구배의 아세토니트릴]에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.030 g, 0.060 mmol, 43% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.51 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.89 (q, J = 6.4 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497 (M+H)$^+$.

[2856] **실시예 729: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 828)**

[2857] 실시예 674A를 실시예 724B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.29 (h, J = 3.5 Hz, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 1 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 563.1 (M+H)$^+$.

[2858] **실시예 730: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 829)**

[2859] 실시예 674A를 실시예 724B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.29 (h, J = 3.5 Hz, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 1 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 547.2 (M+H)$^+$.

[2860] **실시예 731: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 830)**

[2861] 실시예 674A를 실시예 724B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 5H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.78 (ddt, J = 13.3, 6.0, 3.4 Hz, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545.1 (M+H)$^+$.

[2862] **실시예 732: 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 831)**

[2863] 실시예 674A를 실시예 724B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.29 (dt, J = 5.9, 3.5 Hz, 3H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.28

(ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.5, 10.8, 4.6 Hz, 1H), 1.94 (dq, J = 10.7, 2.9 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.80 (dddd, J = 16.0, 12.6, 6.7, 3.8 Hz, 4H); MS (ESI^+) *m/z* 529.2 $(M+H)^+$.

[2864] **실시예 733: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 832)**

[2865] 실시예 674A를 실시예 574C로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.09 - 1.71 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 563.2 $(M+H)^+$.

[2866] **실시예 734: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 833)**

[2867] 실시예 674A를 실시예 574C로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.4, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.6, 10.9, 4.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 5H).; MS (ESI^+) *m/z* 529.2 $(M+H)^+$.

[2868] **실시예 735: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 834)**

[2869] 실시예 674A를 실시예 574C로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 5.03 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.5, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 12.6, 10.8, 4.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$.

[2870] **실시예 736: 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 835)**

[2871] 실시예 674A를 실시예 574C로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 3H), 6.93 (ddt, J = 8.5, 6.5, 3.1 Hz, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.2, 9.5, 1.9 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.6, 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 529.0 $(M+H)^+$.

[2872] **실시예 737: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[3-(2-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아미드 (화합물 836)**

[2873] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 470 $(M+H)^+$.

[2874] **실시예 738: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-{3-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}아세트아미드 (화합물 837)**

[2875] 상기 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437 (M+H)$^+$.

[2876] **실시예 739: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-{[6-(펜타플루오로-람다^6-설파닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 838)**

[2877] *실시예 739A: 5-브로모피리딘-2-티올*

[2878] 톨루엔 (500 mL) 중의 5-브로모피리딘-2-올 (19 g, 109 mmol)의 용액에 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄 2,4-디설파이드 (22.08 g, 54.6 mmol)를 일부분씩 20 ℃에서 N_2하에 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 110 ℃에서 교반하고 20 ℃까지 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 고진공에 의해 건조시켜 표제 화합물 (17.6 g, 수율 84%)을 수득했다. ^{1}H NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.18 (d, J=9.26 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=9.26, 1.76 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=1.76 Hz, 1 H).

[2879] *실시예 739B: 1,2-비스(5-브로모피리딘-2-일)디설판*

[2880] 물 (600 mL) 중의 NaOH (7.67 g, 192 mmol)의 용액에 실시예 739A (32 g, 167 mmol)를 20 ℃에서 N_2하에 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 물 (500 mL) 중의 포타슘 헥사시아노페레이트 (III) (63.1 g, 192 mmol)의 용액을 혼합물에 적첨했다. 생성된 반응 혼합물을 14 시간 동안 20 ℃에서 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물에 의해 세척하고 고진공에 의해 건조시켜 표제 화합물 (29 g, 수율 88%)을 수득했다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 8.05 (dd, J=8.60, 2.43 Hz, 2 H) 8.64 (d, J=1.76 Hz, 2 H).

[2881] *실시예 739C: 5-브로모-2-(클로로테트라플루오로-λ^6-설파닐)피리딘*

[2882] 무수 염소 가스 (진한 황산에 의해 건조됨, 18 g, 254 mmol)를 0 ℃에서 무수 아세토니트릴 (60 mL) 중의 무수 포타슘 플루오라이드 (12.5 g, 215 mmol)의 용액을 통해 천천히 버블링시켰다. 탈출구는 $CaCl_2$로 채워진 주사기에 연결되었다. 이후 병을 닫아 재밀봉하고 계량했다. 실시예 739B (5 g, 13.22 mmol)를 반응 혼합물에 0 ℃에서 한번에 첨가했다. 생성된 혼합물을 2 시간 동안 0 ℃에서 그리고 20 시간 동안 20 ℃에서 교반했다. 혼합물을 글러브 박스에서 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (7.5 g, 수율 94%)을 수득했고 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[2883] *실시예 739D: 5-브로모-2-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)피리딘*

[2884] 실시예 739C (2.5 g, 8.32 mmol) 및 실버(I) 플루오라이드 (2.111 g, 16.64 mmol)의 혼합물을 신속하고 완전하게 혼합하고 PFA 밀봉된 PFA 튜브에서 N_2하에 60 ℃까지 20 시간 동안 가열했다. 잔류물을 디클로로메탄으로 처리하고 고체 여과했다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 Al_2O_3 (석유 에테르:디클로로메탄=10:1)에서 정제하여 표제 화합물 (0.83 g, 수율 35.1%)을 수득했고 이를 PFA 병에 저장했다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δppm 7.67 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=1.76 Hz, 1 H).

[2885] *실시예 739E: (6-(펜타플루오로- λ^6-설파닐)피리딘-3-일)보론산*

[2886] 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 실시예 739D (500 mg, 1.672 mmol) 및 트리이소프로필 보레이트 (1573 mg, 8.36 mmol)의 교반되는 용액에 *n*-부틸리튬 (1.003 mL, *n*-헥산 중의 2.5 mmol)을 -78℃에서 N_2하에 적첨했다. 혼합물을 30 분 동안 - ℃에서 교반했다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 -78℃에서 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (3 × 150 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다.

잔류물을 디클로로메탄으로 처리하고 여과했다. 케이크를 고진공에 의해 건조시켜 표제 화합물 (271 mg, 수율 62.5%)을 수득했다. ^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83 (d, J=8.38 Hz, 1H), 8.31 (br d, J=8.16 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H).

[2887] *실시예 739F: 6-(펜타플루오로- λ^6-설파닐)피리딘-3-올*

[2888] 에탄올 (100 mL) 및 물 (10 mL, 555 mmol) 중의 실시예 739E (1.2 g, 4.58 mmol) 및 트리에틸아민 (6.38 mL, 45.8 mmol)의 교반되는 용액에 20 ℃에서 아이오도소벤젠 디아세테이트 (7.37 g, 22.89 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 12 시간 동안 20℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (250 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (3 × 100 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 20 분에 걸쳐 80 mL/분의 유량으로 25% 내지 55% 아세토니트릴:0.09% 수성 트리플루오로아세트산의 구배를 사용하여 Phenomenex ® Luna® C18 컬럼 (250 × 50 mm, 10 μm 입자 크기)에서 수행되는 분취용 HPLC에 의해 정제했다. 원하는 HPLC 분획을 디클로로메탄 (3 × 100 mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 감압하에 농축시켜 표제 화합물 (751 mg, 수율 80%)을 수득했다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.42 (br d, J=8.16 Hz, 1H), 7.82 (br d, J=9.04 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.43 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).

[2889] *실시예 739G: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[(2S)-2-하이드록시-4-(2-{[6-(펜타플루오로-람다^6-설파닐)피리딘-3-일]옥시}아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드:*

[2890] 아세톤 (3 mL) 중의 실시예 476A (55.0 mg, 0.131 mmol), 실시예 739F (43.5 mg, 0.197 mmol), 포타슘 아이오다이드 (1.089 mg, 6.56 μmol), 및 포타슘 카르보네이트 (36.3 mg, 0.262 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 Biotage®Initiator 마이크로파 반응기에서 30 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 여과했다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 (실시예 529D의 프로토콜 참조) 표제 화합물 (52.3 mg, 66%)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.1, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.64 (m, 8H): MS (ESI$^+$) *m/z* 604.2 $(M+H)^+$.

[2891] **실시예 742: 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 841)**

[2892] 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 559.2 $(M+H)^+$.

[2893] **실시예 743: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 842)**

[2894] 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 10.7, 9.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (ddt, J = 9.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.80 (tdt, J = 11.4, 6.3, 2.7 Hz, 6H).; MS (ESI$^+$) *m/z* 547.2 $(M+H)^+$.

[2895] **실시예 744: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 843)**

[2896] 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.93 (ddd, J = 11.7, 5.3, 2.9 Hz, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 545.1 (M+H)$^+$.

[2897] **실시예 745: 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 844)**

[2898] 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 9.9, 9.0, 5.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529.2 (M+H)$^+$.

[2899] **실시예 746: 2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 845)**

[2900] 실시예 674A를 실시예 723B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.17 (m, 6H), 7.03 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.77 (dddt, J = 16.1, 12.6, 6.2, 3.5 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 547.2 (M+H)$^+$.

[2901] **실시예 747: 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 846)**

[2902] 실시예 674A를 실시예 723B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 547.2 (M+H)$^+$.

[2903] **실시예 748: 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 847)**

[2904] 실시예 674A를 실시예 723B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.89 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 6H).; MS (ESI$^+$) *m/z* 529.3 (M+H)$^+$.

[2905] **실시예 749: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 848)**

[2906] 실시예 674A를 실시예 723B로 대체하고 2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)옥시)아세트산을 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트산으로 대체하여 실시예 674B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을

합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.42 (dt, J = 15.9, 9.2 Hz, 2H), 7.23 (h, J = 3.4 Hz, 3H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 4.00 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.6, 10.7, 4.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 563.2 $(M+H)^+$.

[2907] **실시예 750: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 849)**

[2908] 2-메톡시피리미딘-5-올을 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀로 대체하여 실시예 538에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.46 (dt, J = 15.7, 9.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 4.04 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.80 (tdd, J = 12.2, 7.0, 3.1 Hz, 5H); MS (ESI$^+$) *m/z* 563.0 $(M+H)^+$.

[2909] 하기 표의 화합물은 상기 기재된 방법을 사용하여 제조되었다.

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 541	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 640)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.17 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 512 $(M+H)^+$
실시예 575	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 674)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.06 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.9, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$

[2910]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 579	2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 678)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.77 (dtd, J = 9.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.4, 10.7, 4.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$
실시예 582	2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 681)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.77 (dtd, J = 8.7, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 479.1 $(M+H)^+$
실시예 583	2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H),	(ESI$^+$) *m/z* 477.2 $(M+H)^+$

[2911]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
	하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 682)	6.99 - 6.86 (m, 4H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dt, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H).	
실시예 584	*N*,*N*'-[(2*S*)-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디일]비스[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미드] (화합물 683)	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.35 (dtd, J = 11.5, 9.3, 2.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dddd, J = 15.3, 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 2H), 6.76 (ddtd, J = 10.9, 9.1, 3.2, 1.6 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 497.1 $(M+H)^+$
실시예 603	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)옥시]아세트아미도}	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H),	(ESI$^+$) *m/z* 607.2 $(M+H)^+$.

[2912]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
	비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 702)	5.01 (s, brd, 1H), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.5, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H).	
실시예 609	2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 708)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.00 (dt, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 9.9, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.67 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 477.2 $(M+H)^+$
실시예 627	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(2,2-디플루오로-2*H*-1,3-벤조디옥솔-5-일)옥시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 726)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J =	(ESI$^+$) *m/z* 557.1 $(M+H)^+$.

[2913]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
		12.9, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 8H).	
실시예 654	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(4-메틸피리미딘-2-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 753)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 493 (M+H)$^+$
실시예 657	2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 756)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 6.82 - 6.67 (m, 2H), 6.42 (dt, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.10 (s, brd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J =	(ESI$^+$) *m/z* 509.1 (M+H)$^+$.

[2914]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
		12.2, 10.6, 4.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 8H).	
실시예 671	2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 770)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 6.45 (dt, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.7, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.15 (tt, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 509.1 $(M+H)^+$.
실시예 672	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 771)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.3, 3.0 Hz, 1H), 6.45 (dt, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 10.0, 9.1,	(ESI$^+$) *m/z* 525.1 $(M+H)^+$.

[2915]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
		5.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.72 (m, 8H).	
실시예 673	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 772)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 - 7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.70 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 579.3 $(M+H)^+$.
실시예 695	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-플루오로-3-메톡시페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 794)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.4, 2.9 Hz, 1H), 6.42 (dt, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.1, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 525.2 $(M+H)^+$.

[2916]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 696	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 795)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.20 (m, 5H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 4.43 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 561.1 $(M+H)^+$.
실시예 697	2-[3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페녹시]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 796)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 4H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 6.75 (dtd, J = 8.6, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.73 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$.
실시예 702	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.14 - 6.88 (m, 3H), 6.80 (dddd, J = 20.0, 9.1, 2.9, 1.3 Hz, 2H), 5.08 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04	(ESI$^+$) *m/z* 561.3 $(M+H)^+$

[2917]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
	일]아세트아미드 (화합물 801)	(dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 8H).	
실시예 703	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 802)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 6.91 (m, 3H), 6.80 (dtd, J = 9.1, 2.8, 1.3 Hz, 2H), 5.08 (s, brd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 561.2 $(M+H)^+$
실시예 704	2-[4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페녹시]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 803)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 3H), 7.14 - 6.89 (m, 3H), 6.84 - 6.70 (m, 2H), 5.07 (s, brd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.3, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.69 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$

[2918]

[2919]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 707	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[(피리다진-3-일)옥시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 806)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.90 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 13.2, 9.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.70 (m, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 479 $(M+H)^+$
실시예 709	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 808)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 10.4, 9.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 11.2, 10.6, 5.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 561.2 $(M+H)^+$

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 710	2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-3-하이드록시-4-{2-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 809)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dtd, J = 9.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (s, brd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$
실시예 712	2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-플루오로페녹시)아세트아미도]-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 811)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.75 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (s, brd, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 4H), 4.01 (ddd, J = 9.5, 3.3, 1.3 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.7, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.15 (tt, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 479.1 (M+H)$^+$

[2920]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 713	2-(3,4-디플루오로페녹시)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-3-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 812)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 6.4, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.75 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 563.1 (M+H)$^+$
실시예 714	2-(4-클로로페녹시)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-디플루오로페녹시)아세트아미도]-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일}아세트아미드 (화합물 813)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.82 - 6.65 (m, 1H), 5.10 (s, brd, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.67 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 495.2 (M+H)$^+$

[2921]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 721	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페녹시]아세트아미도}-2-하이드록시비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 820)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 - 7.37 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.6, 10.6, 4.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 579.0 $(M+H)^+$
실시예 740	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-{2-[4-(펜타플루오로-람다^6-설파닐)페녹시]아세트아미도}비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 839)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.83 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.04 (s, brd, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.0, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.63 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 603.0 $(M+H)^+$

[2922]

실시예	이름 (화합물 번호)	NMR	MS
실시예 741	2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-[(2*S*)-2-하이드록시-4-(2-페녹시아세트아미도)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일]아세트아미드 (화합물 840)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.2, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.72 (m, 8H).	(ESI$^+$) *m/z* 477.2 $(M+H)^+$

[2923]

[2924] **실시예 751: 소실 세포 백색질 질환 (VWMD)의 시험관내 모델에서 예시적인 화합물의 활성**

[2925] 세포 환경에서 본 발명의 예시적인 화합물을 테스트하기 위해, 안정적인 VWMD 세포주를 먼저 구축했다. ATF4 리포터는 Sidrauski et al (eLife 2013)에 기재된 바와 같이 개시인자 메티오닌이 결여된 개똥벌레 루시퍼레이스 (FLuc) 코딩 서열의 앞에 인간 전장 ATF4 5'-UTR (NCBI Accession No. BC022088.2)을 융합시켜 제조되었다. 표준 방법을 사용하여 재조합 레트로바이러스를 생성하기 위해 작제물을 사용했고 생성된 바이러스 상청액을 사용하여 HEK293T 세포에 형질도입한 다음, 이는 추후 퓨로마이신과 함께 선택되어 안정한 세포주를 생성했다.

[2926] ATF4 루시퍼레이스 리포터를 보유하는 HEK293T 세포를 폴리리신 코팅된 384-웰 플레이트 (Greiner Bio-one)에 웰당 30,000 세포로 플레이팅했다. 세포를 다음 날 1 μg/mL 투니카마이신 및 200 nM의 화학식 (I)의 화합물로 7 시간 동안 처리했다. 제조업자에 의해 명시된 바와 같이 One Glo (Promega)를 사용하여 발광을 측정했다. 세포를 10% 열-불화성화 FBS (Gibco) 및 안티바이오틱-안티마이코틱 용액 (Gibco)이 보충된 L-글루타민을 갖는 DMEM에서 유지시켰다.

[2927] 하기 표 2는 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 ATF4-Luc 분석을 사용하여 획득한 EC_{50} 데이터를 요약한다. 이 표에서, "A"는 10 nM 미만의 EC_{50}; "B"는 10 nM 내지 50 nM의 EC_{50}; "C"는 50 nM 내지 250 nM의 EC_{50}; "D"는 250 nM 내지 500 nM의 EC_{50}; "E"는 500 nM 내지 2 μM의 EC_{50}; 및 "F"는 2 μM 초과의 EC_{50}를 나타내고; "G"는 데이터가 이용 가능하지 않음을 나타낸다.

[2928] **표 2**: ATF4-Luc 분석에서 본 발명의 예시적인 화합물의 EC_{50} 값.

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
100	A
101	B
102	C
103	B
104	D
105	B
106	A
107	C
108	B
109	E
110	E
111	A
112	A
113	C
114	B
115	C
116	A
117	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
118	B
119	C
120	B
121	A
122	A
123	B
124	B
125	A
126	A
127	E
128	E
129	G
130	B
131	B
132	C
133	C
134	C
135	D

[2929]

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
136	D
137	E
138	D
139	D
140	C
141	E
142	B
143	F
144	D
145	F
146	A
147	C
148	C
149	B
150	B
151	A
152	C
153	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
154	D
155	B
156	B
157	B
158	A
159	C
160	C
161	C
162	B
163	D
164	E
165	C
166	D
167	E
168	C
169	D
170	F
171	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
172	D
173	C
174	D
175	A
176	B
177	A
178	F
179	F
180	C
181	F
182	F
183	A
184	C
185	B
186	A
187	C
188	C
189	E

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
190	E
191	E
192	E
193	F
194	F
195	B
196	B
197	C
198	C
199	C
200	F
201	E
202	F
203	C
204	E
205	F
206	C
207	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
208	C
209	F
210	F
211	F
212	F
213	C
214	C
215	C
216	C
217	E
218	E
219	A
220	E
221	E
222	A
223	E
224	C
225	B

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
226	B
227	A
228	A
229	E
230	B
231	F
232	E
233	B
234	C
235	C
236	B
237	C
238	B
239	F
240	A
241	B
242	B
243	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
244	A
245	B
246	B
247	C
248	C
249	D
250	C
251	B
252	C
253	B
254	D
255	C
256	C
257	D
258	A
259	D
260	A
261	B

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
262	B
263	E
264	E
265	B
266	A
267	C
268	B
269	B
270	D
271	B
272	A
273	A
274	A
275	E
276	B
277	D
278	B
279	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
280	F
281	E
282	F
283	E
284	B
285	C
286	C
287	C
288	C
289	C
290	E
291	D
292	E
293	D
294	B
295	C
296	F
297	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
298	A
299	B
300	B
301	A
302	A
303	B
304	E
305	A
306	A
307	F
308	A
309	C
310	C
311	A
312	C
313	A
314	F
315	E

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
316	E
317	F
318	B
319	A
320	E
321	E
322	C
323	F
324	F
325	F
326	C
327	F
328	F
329	A
330	A
331	A
332	B
333	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
334	E
335	A
336	A
337	A
338	B
339	A
340	C
341	C
342	D
343	C
344	A
345	A
346	C
347	D
348	B
349	E
350	C
351	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
352	E
353	A
354	A
355	C
356	B
357	A
358	A
359	B
360	F
361	F
362	A
363	A
364	A
365	A
366	B
367	F
368	A
369	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
370	F
371	D
372	C
373	C
374	F
375	C
376	D
377	E
378	B
379	A
380	B
381	E
382	F
383	F
384	F
385	E
386	F
387	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
388	B
389	D
390	C
391	D
392	A
393	A
394	A
395	E
396	B
397	B
398	B
399	B
400	C
401	B
402	C
403	E
404	E
405	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
406	B
407	C
408	A
409	A
410	A
411	B
412	C
413	D
414	A
415	A
416	A
417	G
418	B
419	C
420	A
421	C
422	D
423	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
424	G
425	E
426	C
427	E
428	E
429	C
430	E
431	C
432	C
433	C
434	D
435	D
436	C
437	A
438	A
439	A
440	A
441	B

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
442	A
443	A
444	B
445	A
446	F
447	F
448	F
449	B
450	B
451	F
452	A
453	B
454	A
455	F
456	A
457	F
458	F
459	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
460	B
461	F
462	F
463	F
464	B
465	A
466	A
467	A
468	A
469	F
470	B
471	A
472	A
473	A
474	F
475	A
476	C
477	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
478	F
479	F
480	F
481	F
482	F
483	F
484	F
485	E
486	F
487	F
488	F
489	E
490	E
491	F
492	F
493	F
494	D
495	B

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
496	E
497	E
498	D
499	F
500	F
501	A
502	C
503	B
504	C
505	A
506	D
507	A
508	B
509	A
510	A
511	B
512	F
513	F

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
514	B
515	A
516	F
517	A
518	B
519	F
520	B
521	A
522	F
523	F
524	B
525	A
526	B
527	B
528	A
529	B
530	E
531	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
532	A
533	A
534	A
535	B
536	A
537	A
538	A
539	A
540	A
541	B
542	A
543	C
544	A
545	A
546	A
547	A
548	A
549	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
550	A
551	E
552	A
553	A
554	A
555	B
556	B
557	A
558	E
559	E
560	A
561	A
562	A
563	A
564	F
565	E
566	B
567	E

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
568	A
569	A
570	C
571	B
572	B
573	A
574	A
575	F
576	B
577	F
578	F
579	B
580	A
581	A
582	A
583	A
584	A
585	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
586	A
587	A
588	A
589	A
590	A
591	A
592	E
593	F
594	F
595	F
596	A
597	B
598	A
599	B
600	A
601	A
602	A
603	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
604	B
605	C
606	C
607	C
608	C
609	F
610	F
611	B
612	F
613	E
614	A
615	A
616	A
617	A
618	A
619	A
620	A
621	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
622	E
623	B
624	A
625	A
626	F
627	A
628	A
629	C
630	A
631	C
632	B
633	B
634	C
635	B
636	D
637	A
638	A
639	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
640	A
641	F
642	F
643	A
644	A
645	A
646	E
647	C
648	B
649	A
650	A
651	A
652	B
653	A
654	A
655	B
656	B
657	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
658	C
659	A
660	A
661	F
662	D
663	B
664	B
665	B
666	C
667	F
668	F
669	C
670	E
671	E
672	B
673	C
674	A
675	B

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
676	D
677	E
678	A
679	C
680	A
681	A
682	A
683	A
684	F
685	F
686	E
687	E
688	C
689	C
690	D
691	F
692	D
693	E

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
694	D
695	E
696	B
697	F
698	D
699	B
700	D
701	B
702	A
703	A
704	D
705	B
706	D
707	A
708	A
709	A
710	A
711	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
712	E
713	F
714	B
715	B
716	B
717	C
718	A
719	B
720	A
721	A
722	A
723	B
724	A
725	A
726	A
727	A
728	A
729	C

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
730	B
731	A
732	A
733	A
734	A
735	A
736	A
737	A
738	A
739	A
740	B
741	B
742	A
743	A
744	A
745	A
746	B
747	B

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
748	B
749	A
750	A
751	F
752	E
753	D
754	F
755	A
756	A
757	B
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
763	A
764	B
765	D

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
766	C
767	D
768	C
769	B
770	A
771	A
772	A
773	A
774	A
775	A
776	F
777	B
778	B
779	F
780	A
781	A
782	A
783	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
784	A
785	C
786	A
787	A
788	A
789	C
790	A
791	F
792	A
793	A
794	A
795	A
796	B
797	C
798	A
799	A
800	C
801	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
802	A
803	A
804	A
805	E
806	E
807	B
808	A
809	A
810	F
811	A
812	A
813	A
814	A
815	A
816	A
817	A
818	D
819	E

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
820	A
821	A
822	A
823	A
824	B
825	C
826	C
827	C
828	A
829	A
830	A
831	A
832	A
833	A
834	A
835	A
836	D
837	A

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}
838	A
839	A
840	A
841	A
842	A
843	A
844	A
845	A
846	A
847	A
848	A
849	A

[2930] VWMD 돌연변이는 OFP Reporter 키트 (ThermoFisher; 하기 표 3 참조)와 함께 유전자 Art CRISPR 뉴클레이스 벡터를 사용하여 HEK293T ATF4-Fluc 안정 세포주의 게놈에 도입되었다. 가이드 RNA는 CRISPR Design Tool (http://crispr.mit.edu)을 사용하여 설계되고 CRISPR OFP 뉴클레이스 벡터에 연결되었다. 게놈에서 VWMD 점 돌연변이를 포함하는 상동성 지정 복구 (HDR)를 획득하기 위해, 150 bp ssDNA 울트라머 올리고를 관심있는 특정 돌연변이를 포함하는 통합 DNA 기술에 의해 합성했다. VWMD 돌연변이 이외에도, ssDNA HDR 주형은 (추가의 Cas9 절단을 피하기 위한) CRISPR gRNA 서열의 PAM 부위에 대한 침묵 돌연변이 및 돌연변이의 각 측면에서 75 bp의 상동성을 포함했다.

[2931] HEK293T ATF4-Fluc 세포는 제조사의 지시에 따라 리포펙타민 3000 (ThermoFisher) 또는 SF Cell Line 4D-뉴클레오팩터 X 키트 (Lonza)를 사용하여 500 ng의 CRISPR OFP 뉴클레이스 벡터 및 1 uL의 10 μM ssDNA HDR 주형으로 형질주입되었다. 2-3 일의 회복 후, 단일 세포를 FACS Aria II (BD Biosciences)에서의 양성 OFP 발현을 위해 96 웰 플레이트의 웰로 분류하고 1-2 주 동안 회복시켰다.

[2932] 생성된 클론은 PureLink Genomic DNA 키트 (ThermoFisher)로 게놈 DNA를 수확하고, 편집 부위 근처의 ~500bp 유전자자리를 증폭시키고, 앰플리콘을 시퀀싱하여 CRISPR 편집 및 HDR에 대해 조사되었다. 예상된 CRISPR 편집

부위 근처에서 모호한 크로마토그램 신호를 나타내는 클론을 TA 클로닝 (Invitrogen) 및 앰플리콘의 시퀀싱에 의해 추가로 검사하여, 클론의 각각의 대립유전자의 서열을 산출했다. 획득된 전형적인 클론은 VWMD 점 돌연변이에 대해 반접합성이고, 원하는 돌연변이를 은닉하는 하나 또는 둘의 대립유전자를 갖고, 나머지 대립유전자는 녹아웃되었다 (조기 정지 코돈을 생성하도록 편집됨).

[2933] 하기 표 3은 본 발명의 예시적인 화합물과 함께 VWMD eIF2B 돌연변이체에 대한 ATF4-Luc 분석을 사용하여 획득한 EC_{50} 데이터를 요약한다. 이 표에서, "A"는 10 nM 미만의 EC_{50}; "B"는 10 nM 내지 50 nM의 EC_{50}; "C"는 50 nM 내지 250 nM의 EC_{50}; "D"는 250 nM 내지 500 μM의 EC_{50}; "E"는 500 nM 내지 2 μM의 EC_{50}; 및 "F"는 2 μM 초과의 EC_{50}를 나타낸다.

[2934] **표 3**: 예시적인 eIF2B 돌연변이 및 상응하는 ATF4-Luc EC50 데이터.

화합물 번호	ATF4-Luc EC_{50}						
	B1 V183F	B3 H341Q	B3 I346T	B4 R357W	B4 R483W	B5 R113H	B5 R195H
112	A	A	A	A	A	A	A
175	C	B	A	B	A	B	B
217	F	E	E	E	F	F	E
297	A	A	A	A	A	A	A

[2935]

[2936] **균등물 및 범위**

[2937] 청구항에서 "a", "an"및 "the"와 같은 관사는 달리 지시되거나 문맥상 명백하지 않은 경우 하나 이상을 의미 할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 반대로 지시되거나 문맥상 달리 명백한 경우, 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 관련되는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 관련되는 구체예를 포함한다. 본 발명은 하나 이상, 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 관련되는 구체예를 포함한다.

[2938] 또한, 본 발명은 하나 이상의 나열된 청구항로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절 및 설명적 용어가 다른 청구범위에 도입되는 모든 변형, 조합, 및 치환을 포함한다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속된 임의의 청구항은 동일한 독립 청구항에 종속된 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 수정될 수 있다. 요소들이 *예를 들어* 마쿠쉬 그룹 형식으로 목록으로서 제시되는 경우, 요소의 각 하위그룹이 또한 개시되며, 임의의 요소(들)이 그룹으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 발명의 양태가 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명 또는 발명의 양태의 특정 구체예는 그러한 요소 및/또는 특징으로 구성되거나 필수적으로 구성되는 것으로 이해해야 한다. 간략화를 위해, 이들 구체예는 본원에서 구체적으로 제시되지 않았다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방형으로 의도되며 추가적인 요소 또는 단계의 포함을 허용함이 주목된다. 주어지는 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 지시되거나 문맥 및 당업자의 이해로부터 달리 명백한 경우, 범위로 표현된 값은 문맥상 명백하게 다르게 지시되지 않는 한 범위의 하한의 단위의 10분의 1까지 발명의 상이한 구체예에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위범위를 가정할 수 있다.

[2939] 본 출원은 다양한 공개 특허, 공개 특허 출원, 저널 논문 및 다른 간행물을 지칭하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 포함된 임의의 참조문헌과 본 명세서가 상충되는 경우, 명세서가 우선한다. 또한, 종래 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 구체예는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 그러한 구체예는 당업자에게 공지인 것으로 간주되므로, 이들은 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않더라고 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 구체예는 선행 기술의 존재에 관련되는지 여부와 관계 없이 임의의 청구항으로부터 임의의 이유로 배제될 수 있다.

[2940] 당업자는 반복적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 특정 구체예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할

수 있을 것이다. 본원에 기재된 구체예의 범위는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되기 보다는, 첨부된 청구범위에 제시된 것과 같다. 당업자는 이 설명에 대한 다양한 변경 및 수정이 다음의 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.