



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0017299
(43) 공개일자 2025년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07C 235/22 (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01) C07D 249/04 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01) C07D 263/22 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01) C07D 271/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/04 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001611(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년08월08일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7005952
원출원일자(국제) 2018년08월08일
심사청구일자 2021년08월06일
(85) 번역문제출일자 2025년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/045868
(87) 국제공개번호 WO 2019/032743
국제공개일자 2019년02월14일
(30) 우선권주장
62/543,307 2017년08월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
데날리 테라퓨틱스 인크.
미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터
포인트 블러바드 161 (우: 94080)
(72) 발명자
크레이그, 로버트 에이., 2세
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스
인크. 내
에스트라다, 앤서니 에이.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스
인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 화합물, 조성물 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 진핵생물 개시인자 2B 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 입체 이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 이의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)
C07C 235/22 (2013.01)
C07D 233/61 (2013.01)
C07D 249/04 (2013.01)
C07D 261/04 (2013.01)
C07D 263/22 (2013.01)
C07D 263/32 (2013.01)
C07D 271/10 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/553,728 2017년09월01일 미국(US)
 62/608,504 2017년12월20일 미국(US)

(72) 발명자

펑, 지안원 에이.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인
 크. 내

폭스, 브라이언

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스
 인크. 내

헤일, 크리스토퍼 알. 에이치.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인
 크. 내

렉사, 카트리나 더블유.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인
 크. 내

오시포브, 막심

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인
 크. 내

레마처크, 트레비스

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인
 크. 내

스위니, 자카리 케이.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인
 크. 내

드 비센테 피달고, 자비에르

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인
 크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

용도.

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 특허법(35 U.S.C. § 119(e)) 하에서 2017년 8월 9일자로 출원된 미국 가출원 특허 제 62/543,307호, 2017년 9월 1일자로 출원된 제62/553,728호 및 2017년 12월 20일자로 출원된 제62/608,504호에 대해 유익을 주장하며, 이들 모두는 참고로 편입된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 진핵생물 개시인자 2B의 소분자 조절제 및 치료제로서의, 예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, ALS 및 전측두엽 치매와 같은 질환을 치료함에 있어서 그들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 신경퇴행성 질환, 예컨대, 파킨슨병(Parkinson's disease: PD), 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS), 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD) 및 전측두엽 치매(Frontotemporal dementia: FTD)는 수백만명의 사람들의 삶에 부정적인 효과를 가진다.

[0006] 다중-소단위 단백질 복합체인 진핵생물 개시인자 2B(eukaryotic initiation factor 2B) 및 진핵생물 개시인자 2는 진핵세포에서의 단백질 합성 개시 및 조절에 필요하다. 진핵생물 개시인자 2B는 5개의 소단위(α , β , γ , δ 및 ϵ)로 구성되고, 진핵생물 개시인자 2는 3개의 소단위(α , β 및 γ)로 구성된다. 진핵생물 개시인자 2B는 진핵생물 개시인자 2 상에서 구아노신-5'-다이포스페이트(GDP)의 구아노신-5'-트라이포스페이트(GTP)로의 교환을 촉매함으로써, 진핵생물 개시인자 2에 결합된 GTP가 개시성 메티오닌 전달 RNA에 결합하고 단백질 합성을 개시하도록 하는, 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF)로서 작용한다.

[0007] 진핵생물 개시인자 2B는 10개의 소단위 이량체로서 복합체화될 때 활성이다. 진핵생물 개시인자 2는 GTP에 결합할 때 활성이고, GDP에 결합할 때 비활성이다. 게다가, 진핵생물 개시인자 2의 α 소단위는 세린 51 상에서 인산화되고, 이는 진핵생물 개시인자 2B의 구아닌 뉴클레오타이드 교환 활성을 저해하고 조절한다. 그의 인산화된 형태에서, 진핵생물 개시인자 2는 비활성 GDP 결합 상태로 남아있으며, 번역 개시는 차단된다.

[0008] 진핵생물 개시인자 2B와 진핵생물 개시인자 2 사이의 상호작용은 통합된 스트레스 반응(integrated stress response: ISR) 경로에서 중요한 역할을 한다. 이 경로의 활성화는 부분적으로 ATF4(활성화 전사 인자 4(Activating Transcription Factor 4)) 발현 및 스트레스 과립 형성을 야기한다. 비정상적 ISR 활성화는, TDP43으로도 알려진 RNA-결합/스트레스-과립 단백질 TAR DNA 결합 단백질(TAR DNA binding protein: TARDBP)에 의해 특성규명되는 병리와 강하게 기능적으로 연결된, 다중 신경퇴행성 질환에서 발견된다. eIF2B의 활성화는 ISR 및 ISR 의존적 스트레스 과립 형성을 저해하고, 다중 질환 모델에서 신경퇴행성인 것으로 발견된다.

[0009] 진핵생물 개시인자 2B 활성의 장애는 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 알츠하이머병 및 전측두엽 치매를 비롯한 다양한 신경퇴행성 질환과 연루된 ISR 경로의 활성화와 상관관계가 있다. TDP43 및 다른 RNA-결합 단백질/스트레스-과립 단백질에서의 돌연변이는 스트레스-과립 역학을 변경시키고 ALS를 야기한다. ISR 경로의 저해는 스트레스-과립의 용해를 차단시키고 촉진시킬 수 있다. 추가로, 인간 진핵생물 개시인자 2B 소단위에서의 돌연변이는 소멸성 백질(vanishing white matter: VWM)을 동반한 백질뇌병증 및 중추신경계 저수초형성(중추신경계 hypomyelination: CACH)을 동반한 아동기 운동실조를 야기하는 것으로 확인되었다. VWM/CACH 환자에서, 백질 병변은 심하게 악화되고, 신경 장애는 스트레스 후에 악화되며, 그들의 진핵생물 개시인자 2B 구아닌 뉴클레오타이드 교환 활성은 일반적으로 정상보다 더 낮다.

발명의 내용

- [0010] 본 명세서에서 신경퇴행성 질환(예를 들어, 프라이온병에서의 신경퇴행)을 치료하고/하거나 예방하는 데 유용한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물이 제공된다.
- [0011] 일부 실시형태에서, 진핵생물 개시인자 2B의 활성을 조절하는 화합물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 진핵생물 개시인자 2B의 조절을 조절한다. 일부 양상에서, 상기 화합물은 인산화된 진핵생물 개시인자 2에 의해 진핵생물 개시인자 2B의 개시를 조절한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 진핵생물 개시인자 2B와 인산화된 진핵생물 개시인자 2 사이의 상호작용을 방해한다. 일부 실시형태에서, 인산화된 진핵생물 개시인자 2는 그의 알파 소단위(진핵생물 개시인자 2 α 포스페이트) 상에서 인산화된다.
- [0012] 일부 실시형태에서, 그의 GDP/GTP 뉴클레오타이드 교환 활성을 증가시킴으로써 진핵생물 개시인자 2B의 활성체로서 작용하는 화합물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 진핵생물 개시인자 2B 이량체 형성을 촉진시킨다. 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 진핵생물 개시인자 2B의 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF) 활성을 향상시킨다. 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 진핵생물 개시인자 2B의 진핵생물 개시인자 2/GDP 기질에 대한 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF) 활성을 증가시킨다.
- [0013] 일부 실시형태에서, 세포를 진핵생물 개시인자 2B 저해의 해로운 효과에 탈감작화시키는 화합물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 해로운 효과는 ATF4 발현 및 스트레스 과립 형성을 포함한다.
- [0014] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0015] 다른 실시형태에서, 적어도 부분적으로, 진핵생물 개시인자 2B에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물을 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0016] 다른 실시형태에서, 적어도 부분적으로, 진핵생물 개시인자 2B의 조절에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료가 필요한 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0017] 다른 실시형태에서, 진핵생물 개시인자 2B 이량체 형성을 촉진시키거나 또는 안정화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 이량체 형성 촉진 또는 안정화가 필요한 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0018] 다른 실시형태에서, 진핵생물 개시인자 2B 활성을 촉진시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 활성 촉진이 필요한 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0019] 다른 실시형태에서, 세포를 진핵생물 개시인자 2 인산화에 대해 탈감작화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 세포의 탈감작화가 필요한 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0020] 다른 실시형태에서, 통합된 스트레스 반응 경로를 저해하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 경로 저해가 필요한 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0021] 다른 실시형태에서, 스트레스 과립 형성을 저해하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 스트레스 과립 형성 저해가 필요한 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농

축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 다른 실시형태에서, ATF4 발현을 저해하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 발현 저해가 필요한 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 본 개시내용은 또한 약제학적 조성물을 비롯한 조성물, 화합물을 포함하는 키트, 및 상기 화합물을 이용하고(또는 투여하고) 제조하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 적어도 부분적으로, 진핵생물 개시인자 2B에 의해 매개된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 조성물을 추가로 제공한다. 게다가, 본 개시내용은 적어도 부분적으로, 진핵생물 개시인자 2B에 의해 매개된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의학의 제조에서의 상기 화합물 또는 이의 조성물의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 다음의 설명은 본 기술의 예시적인 실시형태를 제시한다. 그러나, 이러한 설명은 본 개시내용의 범주에 대한 제한으로서 의도되지 않지만, 대신에 예시적인 실시형태의 설명으로서 제공된다는 것이 인식되어야 한다.

[0025] 1. 정의

[0026] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 다음의 단어, 어구 및 기호는 일반적으로 그들이 사용되는 내용이 다르게 나타나는 정도를 제외하고, 이하에 제시되는 것과 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0027] 2 글자 또는 기호 사이에 있지 않은 파선("-")은 치환체에 대한 부착 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, $-C(O)NH_2$ 는 탄소 원자를 통해 부착된다. 화학기 앞에 또는 말단에서 파선은 편의의 문제이며; 화학기는 그들의 보통의 의미를 상실하는 일 없이 하나 이상의 파선에 의해 또는 파선 없이 도시될 수 있다. 구조에서 선을 통해 도시한 물결선 또는 파선은 기의 특정된 부착 지점을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 필요하지 않다면, 화학기가 기재되거나 또는 명명되는 순서에 의해 방향성 또는 입체 화학이 표시되거나 나타나지 않는다.

[0028] 접두사 " C_{u-v} "는 다음의 기가 u 내지 v개의 탄소 원자를 가진다는 것을 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진다는 것을 나타낸다.

[0029] 본 명세서의 값 또는 매개변수의 "약"에 대한 언급은 해당 값 또는 매개변수 그 자체에 관한 실시형태를 포함한다(그리고 기재한다). 특정 실시형태에서, 용어 "약"은 표시된 양 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 다른 실시형태에서, 용어 "약"은 표시된 양 $\pm 5\%$ 를 포함한다. 특정 다른 실시형태에서, 용어 "약"은 표시된 양 $\pm 1\%$ 를 포함한다. 또한, 용어 "약 X"는 "X"의 설명을 포함한다. 또한 단수 형태는 달리 분명하게 나타나지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "분석"에 대한 언급은 하나 이상의 분석에 대한 언급 및 당업자에게 공지되어 있는 이의 동등물에 대한 언급을 포함한다.

[0030] "알킬"은 비분지 또는 분지된 포화 탄화수소쇄를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{1-20} 알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_{1-12} 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{1-8} 알킬), 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{1-6} 알킬) 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{1-4} 알킬)를 가진다. 알킬기의 예는, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 2-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸을 포함한다. 특정된 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 화학적 명칭에 의해 명명되거나 또는 분자식에 의해 동정될 때, 해당 탄소 수를 갖는 모든 위치 이성질체가 포함될 수 있으며; 따라서, 예를 들어, "뷰틸"은 n-뷰틸(즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-뷰틸(즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 아이소뷰틸(즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$) 및 tert-뷰틸(즉, $-C(CH_3)_3$)을 포함하고; 그리고 "프로필"은 n-프로필(즉, $-(CH_2)_2CH_3$) 및 아이소프로필(즉, $-CH(CH_3)_2$)을 포함한다.

[0031] 특정의 통상적으로 사용되는 대안의 화학적 명칭이 사용될 수 있다. 예를 들어, 2가 기, 예컨대 2가 "알킬"기, 2가 "아릴"기 등은 또한 각각 "알킬렌"기 또는 "알킬렌일"기, "아릴렌"기 또는 "아릴렌일"기로서 지칭될 수 있다. 또한, 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 기들의 조합이 본 명세서에서 1개의 모이어티, 예를 들어, 아릴알킬 또는 아르알킬로서 지칭되는 경우, 마지막의 언급된 기는 모이어티가 분자의 나머지에 부착되는 원자를 함유한다.

- [0032] "알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알켄일), 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알켄일), 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알켄일) 또는 2 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알켄일)를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알켄일기의 예는 에텐일, 프로펜일, 뷰타다이엔일(1,2-뷰타다이엔일 및 1,3-뷰타다이엔일을 포함)을 포함한다.
- [0033] "알킨일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알킨일), 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알킨일), 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알킨일) 또는 2 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알킨일)를 갖는 알킬기를 지칭한다. 용어 "알킨일"은 또한 1개의 삼중 결합 및 1개의 이중 결합을 갖는 해당 기를 포함한다.
- [0034] "알콕시"는 "알킬-O-"기를 지칭한다. 알콕시기의 예는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소-프로폭시, n-뷰톡시, tert-뷰톡시, sec-뷰톡시, n-펜톡시, n-헥소시 및 1,2-다이메틸뷰톡시를 포함한다.
- [0035] "알콕시알킬"은 "알킬-O-알킬"기를 지칭한다.
- [0036] "알킬티오"는 "알킬-S-"기를 지칭한다. "알킬설펜일"은 "알킬-S(O)-"기를 지칭한다. "알킬설펜일"은 "알킬-S(O)₂-"기를 지칭한다. "알킬설펜일알킬"은 -알킬-S(O)₂-알킬을 지칭한다.
- [0037] "아실"은 $-C(O)R^y$ 기를 지칭하되, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 아실의 예는, 예를 들어, 폼일, 아세틸, 사이클로헥실카보닐, 사이클로헥실메틸-카보닐 및 벤조일을 포함한다.
- [0038] "아미도"는 $-C(O)NR^yR^z$ 기를 지칭하는 "C-아미도"기와 $-NR^yC(O)R^z$ 기를 지칭하는 "N-아미도"기를 둘 다 지칭하되, R^y 및 R^z 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있거나, 또는 R^y 및 R^z 는 함께 취해져서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0039] "아미노"는 $-NR^yR^z$ 기를 지칭하되, R^y 및 R^z 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0040] "아미노알킬"은 "알킬- NR^yR^z "기를 지칭하되, R^y 및 R^z 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0041] "아미디노"는 $-C(NR^y)(NR^z_2)$ 를 지칭하되, R^y 및 R^z 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0042] "아릴"은 단일 고리(예를 들어, 단환식) 또는 축합된 시스템을 포함하는 다중 고리(예를 들어, 이환식 또는 삼환식)를 갖는 방향족 탄소환식기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 아릴은 6 내지 20개 고리 탄소 원자(즉, C_{6-20} 아릴), 6 내지 12개 탄소 고리 원자(즉, C_{6-12} 아릴), 또는 6 내지 10개 탄소 고리 원자(즉, C_{6-10} 아릴)를 가진다. 아릴기의 예는, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 플루오렌일 및 안트릴을 포함한다. 그러나, 아릴은 이하에 정의하는 헤테로아릴을 임의의 방법으로 포함하거나 또는 이와 중복되지 않는다. 1개 이상의 아릴기가 헤테로아릴에 축합된다면, 얻어진 고리계는 헤테로아릴이다. 1개 이상의 아릴기가 헤테로사이클릴에 축합된다면, 얻어진 고리계는 헤테로사이클릴이다.
- [0043] "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은 "아릴-알킬-"기를 지칭한다.
- [0044] "카바모일"은 $-O-C(O)NR^yR^z$ 기를 지칭하는 "O-카바모일"기와 $-NR^yC(O)OR^z$ 기를 지칭하는 "N-카바모일"기를 둘 다 지칭하며, R^y 및 R^z 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알

킬 또는 헤테로아릴; 이들 각각은 본 명세서에 나타낸 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0045] "카복실 에스터" 또는 "에스터"는 $-OC(O)R^x$ 와 $-C(O)OR^x$ 를 둘 다 지칭하되, R^x 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타낸 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0046] "사이아노알킬"은 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 지칭하되, 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 3개의) 수소 원자는 사이아노기($-CN$)로 대체된다.
- [0047] "사이클로알킬"은 축합, 브릿지 및 스피로 고리계를 포함하는 단일 고리 또는 다중 고리를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 환식 알킬기를 지칭한다. 용어 "사이클로알킬"은 사이클로알켄일기(즉, 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 환식기) 및 적어도 1개의 sp^3 탄소 원자를 갖는 탄소환식 축합 고리계(즉, 적어도 1개의 비방향족 고리)를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 사이클로알킬은 3 내지 20개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-20} 사이클로알킬), 3 내지 12개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-12} 사이클로알킬), 3 내지 10개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-10} 사이클로알킬), 3 내지 8개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-8} 사이클로알킬), 또는 3 내지 6개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-6} 사이클로알킬)를 가진다. 단환식기는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환식기는, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아다만틸, 노르본일, 데칼린일, 7,7-다이메틸-바이사이클로[2.2.1]헵탄일 등을 포함한다. 추가로, 용어 사이클로알킬은 분자의 나머지에 대한 부착과 상관없이, 아릴 고리에 축합될 수 있는 임의의 비방향족 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 또한 추가로, 사이클로알킬은 또한 동일한 탄소 원자 상에서 치환을 위한 2개의 위치가 있을 때(예를 들어 스피로[2.5]옥탄일, 스피로[4.5]데칸일, 또는 스피로[5.5]운데칸일) "스피로사이클로알킬"을 포함한다.
- [0048] "사이클로알콕시"는 " $-O$ -사이클로알킬"을 지칭한다.
- [0049] "사이클로알킬알킬"은 "사이클로알킬-알킬-"기를 지칭한다.
- [0050] "사이클로알킬알콕시"는 " $-O$ -알킬-사이클로알킬"을 지칭한다.
- [0051] "구아니디노"는 $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$ 를 지칭하되, 각각의 R^y 및 R^z 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타낸 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0052] "하이드라지노"는 $-NHNH_2$ 를 지칭한다.
- [0053] "이미노"는 $-C(NR^y)R^z$ 기를 지칭하되, R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타낸 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0054] "이미도"는 $-C(O)NR^yC(O)R^z$ 기를 지칭하되, R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타낸 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0055] "할로젠" 또는 "할로"는 주기율표의 VIIA족을 점유하는 원자, 예컨대 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다.
- [0056] "할로알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비분지 또는 분지형 알킬기를 지칭하되, 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5개 또는 1 내지 3개) 수소 원자는 할로젠으로 대체된다. 예를 들어, 잔기가 1개 초과인 할로젠으로 치환되는 경우, 부착된 할로젠 모이어티 수에 대응하는 접두사를 이용함으로써 지칭될 수 있다. 다이할로알킬 및 트라이할로알킬은 2("다이") 또는 3("트라이")개의 할로기로 치환된 알킬을 지칭하며, 반드시 아니지만, 동일한 할로젠일 수 있다. 할로알킬의 예는, 예를 들어, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-다이브로모에틸 등을 포함한다.
- [0057] "할로알콕시"는 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소 원자가 할로젠으로 대체된, 상기 정

의한 바와 같은 알콕시기를 지칭한다.

[0058] "하이드록시알킬"은 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소 원자가 하이드록시기로 대체된 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 지칭한다.

[0059] "헤테로알킬"은 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 탄소 원자(및 임의의 관련된 수소 원자)가 각각 독립적으로 동일 또는 상이한 헤테로원자기로 대체되며, 단, 분자 나머지에 대한 부착 지점은 탄소 원자를 통하는 알킬기를 지칭한다. 용어 "헤테로알킬"은 탄소 및 헤테로원자를 갖는 비분자 또는 분지형 포화쇄를 포함한다. 예로서, 1, 2 또는 3개의 탄소 원자는 독립적으로 동일 또는 상이한 헤테로원자기로 대체될 수 있다. 헤테로방향족기는 $-NR^y-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않되, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로알킬기의 예는, 예를 들어, 에터(예를 들어, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, 등), 티오에터(예를 들어, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, 등), 설펜(예를 들어, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$, 등), 및 아민(예를 들어, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$ 등, 여기서, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에서 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있음)을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 헤테로알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자; 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 내지 2개의 헤테로원자 또는 1 헤테로원자를 포함한다.

[0060] "헤테로알킬렌"은 탄소 원자(및 임의의 결합된 수소 원자) 중 하나 이상(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개)이 동일 또는 상이한 헤테로원자기로 각각 독립적으로 대체되는 2가 알킬기(즉, 알킬렌)를 지칭한다. "헤테로알킬렌" 기는쇄 내에 적어도 1개의 탄소 및 적어도 하나의 헤테로원자 기를 가져야 한다. 용어 "헤테로알킬렌"은 탄소 및 헤테로원자를 갖는 비분자 또는 분지된 포화쇄를 포함한다. 예로서, 1, 2 또는 3개의 탄소 원자는 동일 또는 상이한 헤테로원자기로 독립적으로 대체될 수 있다. 헤테로원자기는 $-NR^y-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않되, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이며; 이들 각각은 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로알킬렌기의 예는, 예를 들어, $-CH_2OCH_2-$, $-CH(CH_3)OCH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH(CH_3)SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2NR^yCH_2-$, $-CH(CH_3)NR^yCH_2-$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2-$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_2-$ 등을 포함하며, 여기서, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 헤테로알킬렌은 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자; 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 내지 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬렌"은 아마이드 또는 1개 이상의 탄소 원자 상에 존재하는 옥소를 갖는 다른 작용기와 같은 기를 포함하지 않는다.

[0061] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 고리 헤테로원자와 함께 단일 고리, 다중 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 방향족기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 헤테로아릴은 1 내지 20개 고리의 탄소 원자(즉, C_{1-20} 헤테로아릴), 3 내지 12개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-12} 헤테로아릴), 또는 3 내지 8개의 탄소 고리 원자(즉, C_{3-8} 헤테로아릴); 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 특정 예에서, 헤테로아릴은 각각 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 고리계, 5 내지 7원 고리계, 또는 5 내지 6원 고리계를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는, 예를 들어, 아크리딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조퓨란일, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아디아졸릴, 벤조나프토피란일, 벤조사졸릴, 벤조티엔일(벤조티오펜)

닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리딘, 카바졸릴, 신놀린일, 다이벤조퓨란일, 다이벤조티오펜일, 퓨란일, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 아이소퀴놀릴, 아이소옥사졸릴, 나프티리딘일, 옥사다리아졸릴, 옥사졸릴, 1-옥시도피리딘일, 1-옥시도피리미딘일, 1-옥시도피라진일, 1-옥시도피리다진일, 페나진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피롤릴, 티피라졸, 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 퀴나졸린일, 퀴놀살린일, 퀴놀린일, 퀴뉴클리딘일, 아이소퀴놀린일, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴 및 트리아아진일을 포함한다. 축합된-헤테로아릴 고리의 예는 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 벤조[b]티오펜일, 인다졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딘일 및 이미다조[1,5-a]피리딘일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 헤테로아릴은 축합계 고리 중 하나를 통해 결합될 수 있다. 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 단일 또는 다중 축합고리를 갖는 임의의 방향족 고리는 분자의 나머지에 대한 부착과 상관없이(즉, 축합 고리 중 임의의 하나를 통해) 헤테로아릴로 고려된다. 헤테로아릴은 상기 정의한 바와 같은 아릴을 포함하거나 또는 중복되지 않는다.

[0062] "헤테로아릴알킬"은 "헤테로아릴-알킬-"기를 지칭한다.

[0063] "헤테로사이클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 환식 알킬기를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클로알켄일기(즉, 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 헤테로사이클릴기), 브릿지-헤테로사이클릴기, 축합-헤테로사이클릴기 및 스피로-헤테로사이클릴기를 포함한다. 헤테로사이클릴은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있되, 다중 고리는 축합, 브릿지 또는 스피로일 수 있고, 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 3 또는 1 또는 2개의) 옥소(=O) 또는 N-옥사이드($-O^-$) 모이어티를 포함할 수 있다. 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비방향족 고리는 부착과 상관없이(즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있음) 헤테로사이클릴로 고려된다. 추가로, 용어 헤테로사이클릴은 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비방향족 고리를 포함하는 것으로 의도되며, 이 고리는 분자의 나머지에 대한 부착과 상관없이 아릴 또는 헤테로아릴에 축합될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 헤테로사이클릴은 2 내지 20개 고리의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 헤테로사이클릴), 2 내지 12개 고리의 탄소 원자(즉, C_{2-12} 헤테로사이클릴), 2 내지 10개 고리의 탄소 원자(즉, C_{2-10} 헤테로사이클릴), 2 내지 8개 고리의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 헤테로사이클릴), 3 내지 12개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-12} 헤테로사이클릴), 3 내지 8개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-8} 헤테로사이클릴), 또는 3 내지 6개 고리의 탄소 원자(즉, C_{3-6} 헤테로사이클릴); 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5 고리 헤테로원자, 1 내지 4 고리 헤테로원자, 1 내지 3 고리 헤테로원자, 1 내지 2 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 가진다. 헤테로사이클릴기의 예는, 예를 들어, 아제티딘일, 아제핀일, 벤조다이옥솔릴, 벤조[b][1,4]다이옥세핀일, 1,4-벤조다이옥산일, 벤조피란일, 벤조다이옥신일, 벤조피라노닐, 벤조퓨라노닐, 다이옥솔란일, 다이하이드로피란일, 하이드로피란일, 티엔일[1,3]다이티안일, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 퓨라노닐, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 인돌린일, 인돌리진일, 아이소인돌린일, 아이소티아졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 몰폴린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라진일, 2-옥소피페리딘일, 2-옥소피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 옥시란일, 옥세탄일, 페노티아진일, 펜옥사진일, 피페리딘일, 피페라진일, 4-피페리돈일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 퀴뉴클리딘일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피란일, 트라이티안일, 테트라하이드로퀴놀린일, 티오펜일(즉, 티엔일), 테트라하이드로피란일, 티오폴폴린일, 티아몰폴린일, 1-옥소-티오폴폴린일 및 1,1-다이옥소-티오폴폴린일을 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 또한 동일한 탄소 원자 상에서 치환을 위해 2개의 위치가 있을 때 "스피로헤테로사이클릴"을 포함한다. 스피로-헤테로사이클릴 고리의 예는, 예를 들어, 이환식 및 삼환식 고리계, 예컨대 2-옥사-7-아지스피로[3.5]노난일, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄일 및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄일을 포함한다. 축합된-헤테로사이클릴 고리의 예는 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린일, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘일, 인돌린일 및 아이소인돌린일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 헤테로사이클릴은 축합계의 고리 중 하나를 통해 결합될 수 있다.

[0064] "헤테로사이클릴알킬"은 "헤테로사이클릴-알킬-"기를 지칭한다.

[0065] "옥심"은 $-CR^y(=NOH)$ 기를 지칭하되, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0066] "설폰일"은 $-S(O)_2R^y$ 기를 지칭하되, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 설폰

일의 예는 메틸설폰일, 에틸설폰일, 페닐설폰일 및 톨루엔설폰일이다.

[0067] "설펜일"은 $-S(O)R^y$ 기를 지칭하되, R^y 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 설펜일의 예는 메틸설펜일, 에틸설펜일, 페닐설펜일 및 톨루엔설펜일이다.

[0068] "설펜아미도"는 $-SO_2NR^yR^z$ 및 $-NR^ySO_2R^z$ 기를 지칭하되, R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본 명세서에 나타난 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0069] 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수도 있고 또는 일어나지 않을 수도 있다는 것과 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 예 및 그것이 일어나지 않는 예를 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 용어 "선택적으로 치환된"은 표기된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소가 수소 이외의 모이어티에 의해 대체될 수도 있고 또는 대체되지 않을 수도 있다는 것을 지칭한다.

[0070] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 R^y 및 R^z 는 선택적으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 R^y 및 R^z 는 치환되지 않는다.

[0071] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치환된"은 임의의 상기 기(즉, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알킬렌, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로알킬)을 의미하되, 적어도 1개의 수소 원자는 비수소 원자, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬티오, 아실, 아미도, 아미노, 아미디노, 아릴, 아르알킬, 아지도, 카바모일, 카복실, 카복실 에스터, 사이아노, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 구아나디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 하이드라진, 하이드라존, 이미노, 이미도, 하이드록시, 옥소, 옥심, 나이트로, 설폰일, 설펜일, 알킬설폰일, 알킬설펜일, 티오사이아네이트, 설펜산, 설폰산, 설폰아미도, 티올, 티옥소, N-옥사이드, 또는 $-Si(R^y)_3$ 에 대한 결합에 의해 대체되며, 각각의 R^y 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이다.

[0072] 소정의 실시형태에서, "치환된"은 하나 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소 원자가 중수소, 할로, 사이아노, 나이트로, 아지도, 옥소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$ 또는 $-OCF_3$ 으로 독립적으로 대체된 임의의 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 포함한다. 소정의 실시형태에서, "치환된"은 또한 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소 원자가 $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$ 로 대체되는 임의의 상기 기를 의미한다. 앞의 언급에서, R^g 및 R^h 는 동일 또는 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. 소정의 실시형태에서, "치환된"은 또한 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소 원자가 아미노, 사이아노, 하이드록실, 이미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로아릴알킬에 대한 결합에 의해 대체되는 임의의 상기 기를 의미하거나, 또는 R^g 및 R^h 및 R^i 중 둘은 이들이 부착되는 원자와 함께 옥소, 할로, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시로 선택적으로 치환되는 옥소, 할로 또는 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴 고리를 형성한다.

[0073] 치환체를 무한정의 현수된 추가적인 치환체(예를 들어, 그 자체가 치환된 아릴기로 치환되고, 치환된 헤테로알킬기 등에 의해 추가로 치환되는 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴)로 정함으로써 도달되는 중합체 또는 유사한

정해지지 않은 구조는 본 명세서에 포함되는 것으로 의도되지 않는다. 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 화합물에서 연속 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 치환된 아릴기의 2개의 다른 치환된 아릴기로의 연속 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴로 제한된다. 유사하게, 상기 정의는 허용할 수 없는 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오린 또는 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기로 치환되는 메틸)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용할 수 없는 치환 패턴은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 화학기를 변형시키기 위해 사용될 때, 용어 "치환된"은 본 명세서에 정의된 다른 화학기를 기재할 수 있다.

[0074] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 사용되는 어구 "하나 이상"은 1 내지 5개를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 사용되는 어구 "하나 이상"은 1 내지 3개를 지칭한다.

[0075] 본 명세서에 주어진 임의의 화합물 또는 구조는 또한 비표지 형태뿐만 아니라 동위원소로 표지된 형태의 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 이들 형태의 화합물은 또한 "동위원소 농축 유사체"로서 지칭될 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 원자가 선택된 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고, 본 명세서에 도시된 구조를 가진다. 개시된 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 를 각각 포함한다. 본 개시내용의 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H , ^{13}C 및 ^{14}C 가 혼입된 것. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 역학 연구, 검출 또는 영상화 기법, 예컨대 양전자 방출 단층 촬영술(PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)(약물 또는 기질 조직 분포 분석을 포함)에서 또는 환자의 방사선 치료에서 유용할 수 있다.

[0076] 용어 "동위원소 농축 유사체"는 하나 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소가 중수소, 예컨대 탄소 원자 상의 수소로 대체된 본 명세서에 기재된 화합물의 "중수소화된 유사체"를 포함한다. 이러한 화합물은 대사에 대해 증가된 내성을 나타내고, 따라서 포유류, 특히 인간에게 투여될 때 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)] 참조. 이러한 화합물은 당업계에 잘 공지된 수단에 의해, 예를 들어 1개 이상의(예를 들어, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의) 수소가 중수소로 대체된 출발 물질을 사용함으로써, 합성된다.

[0077] 개시내용의 중수소 표지된 또는 치환된 치료적 화합물은 분포, 대사 및 배출(ADME)에 관해 개선된 DMPK(약물 대사 및 약동학) 특성을 가질 수 있다. 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소는 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투약량 필요 및/또는 치료 지수의 개선으로부터 초래되는 특정 치료적 이점을 얻을 수 있다. ^{18}F , ^3H , ^{11}C 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 또는 다른 영상화 연구에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물 및 이의 프로드러그는 일반적으로 용이하게 이용 가능한 동위원소 표지 시약을 비-동위원소 표지 시약으로 치환함으로써 이하에 기재되는 반응식에서 또는 실시예 및 제조에서 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 이와 관련하여 중수소는 본 명세서에 기재된 화합물 내 치환체로서 간주된다는 것이 이해된다.

[0078] 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로는 중수소의 농도는 동위원소 농축인자에 의해 정해질 수 있다. 본 개시내용의 화합물에서, 특정 동위원소로서 구체적으로 표기되지 않는 임의의 원자는 해당 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 표기될 때, 위치는 그의 천연 존재비 동위원소 조성에서 수소를 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물에서, 중수소(D)로서 구체적으로 표기되는 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

[0079] 다수의 경우에, 본 개시내용의 화합물은 아미노 및/또는 카복실기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0080] 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 중수소화된 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 프로드러그가 제공된다. "약제학적으로 허용 가능한" 또는 "생리적으로 허용 가능한"은 수의학적 또는 인간 약제학적 용도에 적합한 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투약 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

[0081] 용어 주어진 화합물의 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. "약제학적으로 허용 가능한 염" 또는 "생리

적으로 허용 가능한 염"은, 예를 들어, 무기산과의 염 및 유기산과의 염을 포함한다. 추가로, 본 명세서에 기재된 화합물이 산 부가 염으로서 얻어진다면, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기화함으로써 얻을 수 있다. 대조적으로, 생성물이 유리 염기라면, 부가염, 특히 약제학적으로 허용 가능한 부가염은 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하기 위한 통상적인 절차에 따라 적합한 유기 용매 중에서 유리 염기를 용해시킴으로써 그리고 산으로 용액을 처리함으로써 생성될 수 있다. 당업자는 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법을 인식할 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기 및 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산으로부터 유래된 염은, 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기산으로부터 유래된 염은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글루콘산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 마찬가지로, 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기염기로부터 유래된 염은 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 알루미늄, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 예컨대 알킬 아민(즉, NH_2 (알킬)), 다이알킬 아민(즉, $\text{HN}(\text{알킬})_2$), 트라이알킬 아민(즉, $\text{N}(\text{알킬})_3$), 치환된 알킬 아민(즉, NH_2 (치환된 알킬)), 다이(치환된 알킬) 아민(즉, $\text{HN}(\text{치환된 알킬})_2$), 트라이(치환된 알킬) 아민(즉, $\text{N}(\text{치환된 알킬})_3$), 알켄일 아민(즉, NH_2 (알켄일)), 다이알켄일 아민(즉, $\text{HN}(\text{알켄일})_2$), 트라이알켄일 아민(즉, $\text{N}(\text{알켄일})_3$), 치환된 알켄일 아민(즉, NH_2 (치환된 알켄일)), 다이(치환된 알켄일) 아민(즉, $\text{HN}(\text{치환된 알켄일})_2$), 트라이(치환된 알켄일) 아민(즉, $\text{N}(\text{치환된 알켄일})_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이-사이클로알킬 아민(즉, NH_2 (사이클로알킬), $\text{HN}(\text{사이클로알킬})_2$, $\text{N}(\text{사이클로알킬})_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이-아릴아민(즉, NH_2 (아릴), $\text{HN}(\text{아릴})_2$, $\text{N}(\text{아릴})_3$) 또는 혼합된 아민 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 아민의 구체적인 예는, 단지 예로서, 아이소프로필아민, 트라이메틸 아민, 다이에틸 아민, 트라이(아이소-프로필) 아민, 트라이(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 몰폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다.

[0082] 용어 "수화물"은 본 명세서에 기재된 화합물과 물을 합함으로써 형성되는 복합체를 지칭한다.

[0083] "용매화물"은 1종 이상의 용매 분자 및 본 개시내용의 화합물의 회합 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는, 물, 아이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 다이메틸설폭사이드, 에틸아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0084] 일부 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체는 서로 평형상태이다. 예를 들어, 아마이드 함유 화합물은 이미드산 호변이성질체와 평형상태로 존재할 수 있다. 호변이성질체가 나타나는 것과 상관없이 그리고 호변이성질체 중의 평형상태의 특성과 상관없이, 화합물은 아마이드와 이미드산 호변이성질체를 둘 다 포함하는 것으로 당업자에 의해 이해된다. 따라서, 아마이드 함유 화합물은 그들의 이미드산 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 그들의 아마이드 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0085] 본 발명의 화합물 또는 그들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비대칭 중심을 포함하며, 따라서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-로서 또는, (D)- 또는 (L)-로서 절대 입체화학에 관해 정해될 수 있는 거울상이성질체, 부분 입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태가 생기게 할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 이성질체뿐만 아니라 그들의 라세미 및 선택적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 선택적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 카이랄 신포나 또는 카이랄 시약을 이용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기법, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정을 이용하여 분해될 수 있다. 개개 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적합한 선택적으로 순수한 전구체로부터의 카이랄 합성 또는, 예를 들어 카이랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 그리고 달리 구체화되지 않는다면, 화합물은 E와 Z 기하학적 이성질체를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다.

[0086] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합되는 동일한 원자로 구성되지만 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭하는데, 이는 상호 호환 가능하지 않다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 상정하며, 분자가 서로 포개질 수 없는 거울상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상 이성질체"를 포함한다.

[0087] "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.

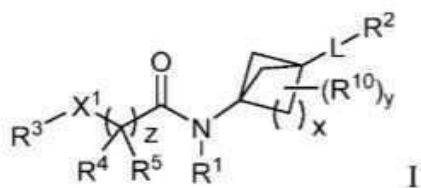
[0088] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 상대적 중심은 "두꺼운 결합" 스타일(볼드체 또는 평행선)을 이용하여 그래프로 나타내고, 절대 입체화학은 위지 결합(볼드체 또는 평행선)을 이용하여 도시된다.

[0089] "프로드러그"는 이러한 프로드러그가 포유류 대상체에게 투여될 때 본 명세서에 기재된 구조에 따른 활성 약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 프로드러그는 모 화합물을 방출하기 위해 변형이 생체내에서 절단될 수 있는 방법으로 본 명세서에 기재된 화합물 중에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조된다. 프로드러그는 모 화합물에 대해 일상적인 조작으로 또는 생체내에서 변형이 절단되는 방법으로 화합물 중에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드러그는 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하되, 본 명세서에 기재된 화합물 중의 하이드록시, 아미노, 카복실, 또는 설프하이드릴기는 유리 하이드록시, 아미노 또는 설프하이드릴기를 각각 재생시키기 위해 생체내에서 절단될 수 있는 임의의 기에 결합된다. 프로드러그의 예는 본 명세서에 기재된 화합물 중의 하이드록시 작용기의 에스터(예를 들어, 아세테이트, 폼에이트 및 벤조에이트 유도체), 아마이드, 구아니딘, 카바메이트(예를 들어, N,N-다이메틸아미노카보닐) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 프로드러그의 제조, 선택 및 사용은 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 논의되며, 이들 각각은 본 명세서에 그들의 전문이 참고로 포함된다.

[0090] 2. 화합물

[0091] 본 명세서에서 진핵생물 개시인자 2B의 조절자인 화합물이 제공된다.

[0092] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물이 제공된다:



[0093]

[0094] 식 중:

[0095] L은 1 내지 6개의 R¹⁰으로 선택적으로 치환되는 헥테로알킬렌이거나, 또는 L은 선택적으로 치환되는 헥테로사이클릴 또는 선택적으로 치환되는 헥테로아릴이며, 단, L이 선택적으로 치환되는 헥테로사이클릴이고 질소 고리 원자를 통해 브리징된 사이클로알킬에 결합할 때, 부착 지점에 인접한 L 상의 탄소 원자는 =O 또는 =S로 치환되지 않으며;

[0096] x는 1 또는 2이고;

[0097] z 는 0 또는 1이며, 단, z 가 0이고 X^1 이 0일 때, R^3 은 알킬이 아니고;

[0098] $X^1 \subseteq 0$, NR^9 또는 결합이며;

[0099] R¹은 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 수소 이외의 이들 각각은 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노, 하이드록실 또는 C₁₋₁₂ 알킬로 선택적으로 치환되거나, 또는 R¹ 및 R⁵는 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하며;

[0100] R²는 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₁₋₁₂ 알콕시, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알콕시, 헤테로 사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 수소 이외에 이들 각각은 하나 이상의 R¹¹로 선택적으로 치환되고, 단, L 이 헤테로알킬렌일 때, R²는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 하나

이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0101] R^3 은 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 수소 이외에 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0102] R^4 및 R^5 의 각각은 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일 또는 C_{2-12} 알킨일이고, 수소 이외에 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노 또는 하이드록실로 선택적으로 치환되며;

[0103] 또는 R^3 과 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0104] 또는 R^4 와 R^5 는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0105] R^6 , R^7 및 R^8 의 각각은 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 또는 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ 이 되, R^6 , R^7 및 R^8 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0106] R^6 , R^7 및 R^8 중 둘은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로, 옥소 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0107] R^9 는 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 수소 이외에 이들 각각은, 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노, 하이드록실 또는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0108] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 할로, C_{1-12} 알킬, 또는 C_{1-12} 할로알킬이며;

[0109] y 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0110] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ 또는 $-NR^6C(O)OR^7$ 이 되, R^{11} 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되고;

[0111] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 또는 $-NR^{30}C(O)OR^{31}$ 이 되, R^{12} 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되며;

[0112] 각각의 R^{20} 및 R^{21} 은 독립적으로 수소 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택

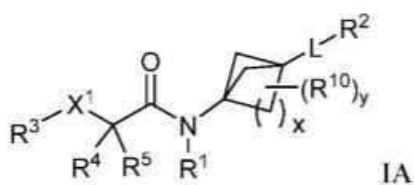
적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬이거나; 또는

[0113] R^{20} 과 R^{21} 은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고; 그리고

[0114] 각각의 R^{30} 및 R^{31} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-12} 알킬 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0115] R^{30} 과 R^{31} 은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0116] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물이 제공된다:



[0117]

[0118] 식 중:

[0119] L은 1 내지 6개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환되는 헤테로알킬렌이거나, 또는 L은 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이며, 단, L이 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴이고 질소 고리 원자를 통해 브리지된 사이클로알킬에 결합할 때, 부착 지점에 인접한 L 상의 탄소 원자는 =O 또는 =S로 치환되지 않으며;

[0120] x는 1 또는 2이고;

[0121] X^1 은 O, NR^9 또는 결합이며;

[0122] R^1 은 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 수소 이외의 이들 각각은 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노, 하이드록실 또는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되거나, 또는 R^1 및 R^5 는 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하며;

[0123] R^2 는 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{1-12} 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알콕시, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 수소 이외에 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되고, 단, L이 헤테로알킬렌일 때, R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0124] R^3 은 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 수소 이외에 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0125] R^4 및 R^5 의 각각은 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일 또는 C_{2-12} 알킨일이고, 수소 이외에 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노 또는 하이드록실로 선택적으로 치환되며;

[0126] 또는 R^3 과 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

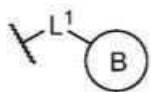
- [0127] 또는 R^4 와 R^5 는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 이들은 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;
- [0128] R^6 , R^7 및 R^8 의 각각은 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 또는 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ 이되, R^6 , R^7 및 R^8 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0129] R^6 , R^7 및 R^8 중 둘은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로, 옥소 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0130] R^9 는 수소, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 수소 이외에 이들은 각각은, 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노, 하이드록실 또는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0131] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 할로, C_{1-12} 알킬, 또는 C_{1-12} 할로알킬이며;
- [0132] y 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;
- [0133] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ 또는 $-NR^6C(O)OR^7$ 이되, R^{11} 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되고;
- [0134] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 또는 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ 이되, R^{12} 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되며;
- [0135] 각각의 R^{20} 및 R^{21} 은 독립적으로 수소 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬이거나; 또는
- [0136] R^{20} 과 R^{21} 은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고; 그리고
- [0137] 각각의 R^{30} 및 R^{31} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-12} 알킬 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0138] R^{30} 과 R^{31} 은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0139] 소정의 실시형태에서, R^3 이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴일 때, z 는 1이고, X^1 은 0이며, L 은 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이고, L 은 $-L^1-R^{14}$ 로 치환되지 않되, L^1 은 선택적으로 치환된 알킬렌, 선택적으로 치환되는 헤테로알킬렌, 또는 -O-이고, R^{14} 는 수소, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이다.

[0140] 일부 실시형태에서, z 가 1일 때, X^1 은 0이고, R^3 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이 아니다.

[0141] 소정의 실시형태에서, z 가 0이고 X^1 이 결합일 때, R^3 은 수소 또는 알킬이 아니다. 소정의 실시형태에서, z 가 0이고 X^1 은 0일 때, R^3 은 수소 또는 알킬이 아니다. 소정의 실시형태에서, z 가 0이고 X^1 이 0일 때, R^3 은 수소 또는 수소가 아니다. 소정의 실시형태에서, z 가 0이고 X^1 이 결합일 때, R^3 은 수소가 아니다.

[0142] 소정의 실시형태에서, R^3 이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴일 때, z 는 1이고, X^1 은 0이며, L 은 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이고, L 은 하기 기로 치환되지 않는다:



[0143]

[0144] 식 중:

[0145] L^1 은 C_{1-6} 알킬렌, 2 내지 7원 헤테로알킬렌, 또는 -O-이되, 각각의 C_{1-6} 알킬렌 또는 2 내지 7원 헤테로알킬렌은 1 내지 5개의 R^x 로 선택적으로 치환되고;

[0146] B 는 수소, 페닐, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이되, 각각의 페닐 또는 5 내지 6원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^y 로 선택적으로 치환되며;

[0147] 각각의 R^x 는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시- C_1-C_6 알킬, 할로- C_1-C_6 알킬, 아미노- C_1-C_6 알킬, 사이아노- C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, 및 $-S(O)_2R^D$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0148] 각각의 R^y 는 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시- C_1-C_6 알킬, 할로- C_1-C_6 알킬, 할로- C_1-C_6 알콕시, 아미노- C_1-C_6 알킬, 사이아노- C_1-C_6 알킬, 옥소, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, 및 G^1 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

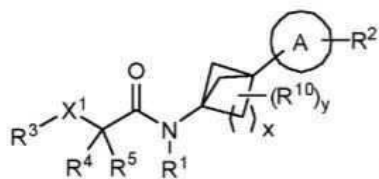
[0149] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^y 기는 이들이 부착된 원자와 함께 3 내지 7-원 축합된 사이클로알킬, 3 내지 7-원 축합된 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 1 내지 5개의 R^x 로 선택적으로 치환된 5 내지 6원 축합된 헤테로아릴을 형성하고;

[0150] 각각의 G^1 은 독립적으로 3 내지 7원 사이클로알킬, 3 내지 7원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이되, 각각의 3 내지 7원 사이클로알킬, 3 내지 7원 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^z 로 선택적으로 치환되며;

[0151] 각각의 R^z 는 C_1-C_6 알킬, 하이드록시- C_1-C_6 알킬, 할로- C_1-C_6 알킬, 할로, 사이아노, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, 및 $-S(O)_2R^D$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

- [0152] R^A 는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 할로- C_1-C_6 알킬, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, 또는 $-C(O)OR^D$ 이며
- [0153] R^B 및 R^C 의 각각은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^B 와 R^C 는 이들이 부착된 원자와 함께 1 내지 3 개의 R^Z 로 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0154] 각각의 R^D 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 할로- C_1-C_6 알킬이며;
- [0155] 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로- C_1-C_6 알킬이고;
- [0156] 각각의 R^F 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 할로이며; 그리고
- [0157] m 은 1, 3 또는 5이다.
- [0158] 소정의 실시형태에서, L 은 선택적으로 치환되는 헤테로아릴 고리이다.
- [0159] 소정의 실시형태에서, L 은 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다.
- [0160] 소정의 실시형태에서, L 은 1 내지 3개의 질소 고리 원자를 갖는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다.
- [0161] 소정의 실시형태에서, L 은 선택적으로 치환된 트리아졸, 옥사졸, 이미다졸, 옥사디아아졸 또는 아이소옥사졸이다.
- [0162] 소정의 실시형태에서, L 은 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴 고리이다.
- [0163] 소정의 실시형태에서, L 은 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로사이클릴이다.
- [0164] 소정의 실시형태에서, L 은 1 내지 3개의 질소 고리 원자를 갖는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로사이클릴 고리이다.
- [0165] 소정의 실시형태에서, L 은 선택적으로 치환된 다이하이드로아이소옥사졸 또는 선택적으로 치환된 옥사졸리딘이다.
- [0166] 소정의 실시형태에서, L 은 1 내지 5개의 R^{13} 으로 추가로 치환되며, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, 사이아노, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0167] 소정의 실시형태에서, L 은 1 내지 6개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환되는 헤테로알킬렌이다.
- [0168] 소정의 실시형태에서, L 은 직쇄 2 내지 4개의 원자 헤테로알킬렌이다.
- [0169] 소정의 실시형태에서, L 은 1 내지 3개 채의 탄소 원자 및 O , NR^Y 및 S 로부터 선택된 1개의 채 헤테로원자를 갖는 직쇄 헤테로알킬렌이다.
- [0170] 소정의 실시형태에서, L 은 $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$ 또는 $-CF_2CH_2O-$ 이다.
- [0171] 소정의 실시형태에서, L 이 헤테로알킬렌일 때, 브리지된 사이클로알킬에 대한 헤테로알킬렌의 부착지점은 탄소 원자를 통한다. 소정의 실시형태에서, L 이 헤테로알킬렌일 때, 브리지된 사이클로알킬에 대한 헤테로알킬렌의 부착지점은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통할 수 있다. 소정의 실시형태에서, L 이 헤테로알킬렌일 때, $-R^2$ 에 대한 헤테로알킬렌의 부착지점은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통할 수 있다.
- [0172] 소정의 실시형태에서, R^3 과 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다.
- [0173] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축

유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물이 제공된다:



II

식 중:

고리 A는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이며, 단, 고리 A가 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴이고 질소 고리 원자를 통해 브리지된 사이클로알킬에 결합할 때, 부착 지점에 인접한 고리 A 상의 탄소 원자는 =O 또는 =S로 치환되지 않으며;

x는 1 또는 2이고;

X¹은 O, NR⁹ 또는 결합이며;

R¹은 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 수소 이외의 이들 각각은 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노, 하이드록실 또는 C₁₋₁₂ 알킬로 선택적으로 치환되거나, 또는 R¹ 및 R⁵는 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하며;

R²는 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₁₋₁₂ 알콕시, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알콕시, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 수소 이외에 이들 각각은 하나 이상의 R¹¹로 선택적으로 치환되고;

R³은 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 수소 이외에 이들 각각은 하나 이상의 R¹¹로 선택적으로 치환되고;

R⁴ 및 R⁵의 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일 또는 C₂₋₁₂ 알킨일이고, 수소 이외에 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노 또는 하이드록실로 선택적으로 치환되며;

또는 R³과 R⁴는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R¹¹로 선택적으로 치환되며;

또는 R⁴와 R⁵는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 이들 각각은 하나 이상의 R¹¹로 선택적으로 치환되며;

R⁶, R⁷ 및 R⁸의 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR^{20, 21}, -S(O)₁₋₂R²⁰ 또는 -S(O)₁₋₂NR²⁰ 이되, R⁶, R⁷ 및 R⁸의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R¹²로 선택적으로 치환되거나; 또는

R⁶, R⁷ 및 R⁸ 중 둘은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로, 옥소 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노에 의해 선택적으로 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고;

R⁹는 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 수소 이외에 이들 각각은, 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노, 하이드록실 또는 C₁₋₁₂ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0188] 각각의 R¹⁰은 독립적으로 할로, C₁₋₁₂ 알킬, 또는 C₁₋₁₂ 할로알킬이며;

[0189] v는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0190] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ 또는 $-NR^6C(O)OR^7$ 이 되, R^{11} 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되고;

[0191] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 또는 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ 이 되, R^{12} 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되며;

[0192] 각각의 R²⁰ 및 R²¹은 독립적으로 수소 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬이거나; 또는

[0193] R^{20} 과 R^{21} 은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고;
그리고

[0194] 각각의 R³⁰ 및 R³¹은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₁₂ 알킬 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되거나; 또는

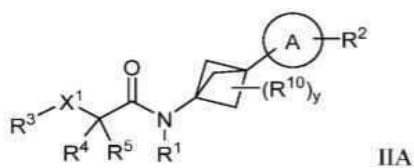
[0195] R³⁰과 R³¹은 이들이 부착된 원자와 함께 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 독립적으로 하나 이상의 옥소, 할로, 하이드록실 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0196] 소정의 실시형태에서, R³은 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일, C₂₋₁₂ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 수소 이외에 이들 각각은 하나 이상의 R¹¹로 선택적으로 치환되고;

[0197] R⁴ 및 R⁵의 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알켄일 또는 C₂₋₁₂ 알킨일이며, 수소 이외에 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 할로, 옥소, 아세틸, 아미노 또는 하이드록실로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0198] y 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

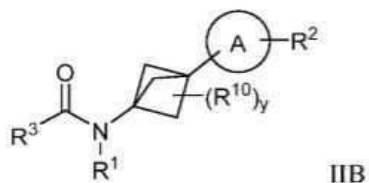
[0199] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 IIA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물이 제공된다:



[0200]

[0201] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 IIB의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사

체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물이 제공된다:



[0202]

[0203]

화학식 II, IIA 또는 IIB의 소정의 실시형태에서, R^2 는 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이며, 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다. 화학식 II, IIA 또는 IIB의 소정의 실시형태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ 또는 $-NR^6C(O)OR^7$ 이 되, R^{11} 의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환된다. 화학식 II, IIA 또는 IIB의 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-OR^6$ 으로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬이고, R^6 은 할로로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬이다.

[0204]

화학식 II, IIA 또는 IIB의 소정의 실시형태에서, R^3 은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다. 화학식 II, IIA 또는 IIB의 소정의 실시형태에서, R^3 은 하나 이상의 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ 또는 $-NR^6C(O)OR^7$ 로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 화학식 II, IIA 또는 IIB의 소정의 실시형태에서, R^3 은 할로로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 화학식 II, IIA 또는 IIB의 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-OR^6$ 으로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬이고, R^6 은 할로로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬이고, R^3 은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되는 페닐이다.

[0205]

소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴 고리이다.

[0206]

소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다.

[0207]

소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 고리 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 산소 및/또는 황 원자를 갖는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 고리 원자를 갖는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다.

[0208]

소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 트리아졸, 옥사졸, 이미다졸, 옥사다리아졸, 벤족사졸, 피라졸, 트리아졸, 티아다리아졸, 테트라졸, 또는 아이소옥사졸이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 트리아졸, 옥사졸, 이미다졸, 옥사다리아졸, 또는 아이소옥사졸이다.

[0209]

소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴 고리이다.

[0210]

소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로사이클릴이다.

[0211]

소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 고리 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 산소 및/또는 황 원자를 갖는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로사이클릴 고리이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3

개의 질소 고리 원자를 갖는 선택적으로 치환되는 5원 C_{2-4} 헤테로사이클릴 고리이다.

- [0212] 소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 다이하이드로피롤, 옥사티아졸리딘, 다이하이드로아이소옥사졸 또는 옥사졸리딘이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 다이하이드로아이소옥사졸 또는 선택적으로 치환된 옥사졸리딘이다.
- [0213] 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 5개의 R^{13} 으로 추가로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, 사이아노, 옥소, 티옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 5개의 R^{13} 으로 추가로 치환될 수 있으며, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, 사이아노, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0214] 소정의 실시형태에서, 고리 A는 비치환된다(즉, R^2 를 이외에 추가로 치환되지 않음). 소정의 실시형태에서, 고리 A는 추가로 치환되지 않으며, R^2 는 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 고리 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 산소 및/또는 황 원자를 갖는 비치환된 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 고리 원자를 갖는 비치환된 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 고리 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 산소 및/또는 황 원자를 갖는 비치환된 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 고리 원자를 갖는 비치환된 5원 C_{2-4} 헤테로아릴 고리이다.
- [0215] 소정의 실시형태에서, R^2 는 수소 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 수소이다.
- [0216] 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_{1-12} 알킬, C_{1-12} 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알콕시, 헤테로사이클릴, 또는 아릴이며, 이들 각각은 1 내지 6개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다.
- [0217] 소정의 실시형태에서, R^2 는 1 내지 6개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다.
- [0218] 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 페닐, 아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 또는 사이클로뷰톡시이고, 이들 각각은 1 내지 6개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 페닐, 아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 또는 사이클로뷰톡시이고, 이들 각각은 1 내지 6개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된다.
- [0219] 소정의 실시형태에서, R^2 는 1 내지 6개의 R^{11} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 적어도 하나의 R^{11} 로 치환된다.
- [0220] 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_{1-6} 할로알콕시로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 트라이플루오로메톡시로 치환된 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸이다.
- [0221] 소정의 실시형태에서, R^2 는 (C_{1-6} 할로알콕시)메틸로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 (트라이플루오로메톡시)메틸로 치환된 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 2-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로필이다.
- [0222] 소정의 실시형태에서, R^{11} 는 하이드록실, 할로(C_{1-6} 알콕시), 할로, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 페닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, 사이아노, 할로(C_{1-6} 알킬), 할로(C_{1-6} 알콕시)사이클로알콕시, 할로(C_{1-6} 알콕시)알킬, 할로(헤테로사이클릴) 또는 할로페녹시이다.

- [0223] 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 1,1,1-트리플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, 트라이아졸-2-일, 트리플루오로메틸티오, 트리플루오로메톡시, (3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)메틸, 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일, 클로로, 다이플루오로메톡시, 다이플루오로메틸, 플루오로, 메틸, tert-부톡시카보닐, 트리플루오로메톡시메틸, 또는 사이클로프로필이다.
- [0224] 소정의 실시형태에서, R^2 는 (4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸, 1-플루오로사이클로프로필, 1,1,1-트리플루오로에틸, 2-메틸사이클로프로필, 2,2-다이플루오로사이클로프로필, 3-(다이플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰톡시메틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)프로필, 3-(트리플루오로메틸)사이클로뷰틸, 3-사이아노사이클로뷰틸, 3,3-다이플루오로-1-메틸-프로필, 4-클로로-3-플루오로-페닐, 4-클로로페닐, 벤질, 사이아노사이클로뷰틸, 사이클로뷰톡시메틸, 사이클로뷰틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필메틸, 하이드록시사이클로뷰틸, 메틸, N-tert-부톡시(카보닐)아제티딘-3-일, N-tert-부톡시(카보닐)피롤리딘-3-일, 테트라하이드로퓨란일, 트리플루오로에틸, 트리플루오로메톡시, (트리플루오로메톡시)사이클로뷰톡시, 트리플루오로메톡시에틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이다.
- [0225] 소정의 실시형태에서, R^2 는 (4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸, 1-플루오로사이클로프로필, 1,1,1-트리플루오로에틸, 2-메틸사이클로프로필, 2,2-다이플루오로사이클로프로필, 3-(다이플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰톡시메틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)프로필, 3-(트리플루오로메틸)사이클로뷰틸, 3-사이아노사이클로뷰틸, 3,3-다이플루오로-1-메틸-프로필, 4-클로로-3-플루오로-페닐, 4-클로로페닐, 벤질, 사이아노사이클로뷰틸, 사이클로뷰톡시메틸, 사이클로뷰틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필메틸, 하이드록시사이클로뷰틸, 메틸, N-tert-부톡시(카보닐)아제티딘-3-일, N-tert-부톡시(카보닐)피롤리딘-3-일, 테트라하이드로퓨란일, 트리플루오로에틸, 트리플루오로메톡시, (트리플루오로메톡시)사이클로뷰톡시, 트리플루오로메톡시에틸, 트리플루오로메톡시메틸, 3-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로뷰틸, 3-(1,1,1-트리플루오로에틸)아제티딘일, 3-(트라이아졸-2-일)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메틸티오)사이클로뷰틸 또는 3-(사이클로프로필)사이클로뷰틸이다.
- [0226] 실시형태에서, R^2 는 (4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸, 1-플루오로사이클로프로필, 1,1,1-트리플루오로에틸, 2-메틸사이클로프로필, 2,2-다이플루오로사이클로프로필, 3-(다이플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰톡시메틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)프로필, 3-(트리플루오로메틸)사이클로뷰틸, 3-사이아노사이클로뷰틸, 3,3-다이플루오로-1-메틸-프로필, 4-클로로-3-플루오로-페닐, 4-클로로페닐, 벤질, 사이아노사이클로뷰틸, 사이클로뷰톡시메틸, 사이클로뷰틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필메틸, 하이드록시사이클로뷰틸, 메틸, N-tert-부톡시(카보닐)아제티딘-3-일, N-tert-부톡시(카보닐)피롤리딘-3-일, 테트라하이드로퓨란일, 트리플루오로에틸, 트리플루오로메톡시, (트리플루오로메톡시)사이클로뷰톡시, 트리플루오로메톡시에틸, 트리플루오로메톡시메틸, 3-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로뷰틸, 3-(1,1,1-트리플루오로에틸)아제티딘일, 3-(트라이아졸-2-일)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메틸티오)사이클로뷰틸, 3-(사이클로프로필)사이클로뷰틸, (3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸, (3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)메틸, 1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)아제티딘-3-일, 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일, 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일, 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일, 1-(2,2-다이플루오로에틸)아제티딘-3-일, 1-tert-부톡시카보닐-2-메틸아제티딘-3-일, 2-(4-클로로-3-플루오로-페닐, 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로필, 2-(트리플루오로메톡시메틸)사이클로프로필, 2,2-다이플루오로-1,1-다이메틸-에틸, 2-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일, 3-(트리플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일, 3-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일, 4-(2,2,2-트리플루오로에틸)몰폴린-2-일, 4-tert-부톡시카보닐-몰폴린-2-일, 5-(트리플루오로메톡시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일, 2-((트리플루오로메톡시)메틸)사이클로프로필 또는 5-플루오로-3-피리딘이다.
- [0227] 소정의 실시형태에서, R^2 는 (4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸, 1-플루오로사이클로프로필, 1,1,1-트리플루오로에틸, 2-메틸사이클로프로필, 2,2-다이플루오로사이클로프로필, 3-(다이플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰톡시메틸, 3-(트리플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트리플루오로메톡시)프

로필, 3-(트라이플루오로메틸)사이클로뷰틸, 3-사이아노사이클로뷰틸, 3,3-다이플루오로-1-메틸-프로필, 4-클로로-3-플루오로-페닐, 페닐, 3-(트라이플루오로메틸)페닐, 2-하이드록시메틸-4-(트라이플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 2,4-다이플루오로페닐, 4-클로로-2,6-다이플루오로페닐, 4-클로로-2,3-다이플루오로페닐, 4-클로로-2,5-다이플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-2-메틸페닐, 4-플루오로-3-메틸페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딘, 6-(트라이플루오로메틸)-2-피리딘, 2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 1,2,3-트리아졸-2-일)사이클로부트-3-일, 1,2,3-트리아졸-2-일)사이클로부트-1-일, 2-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)페닐, 2-사이아노-4-(트라이플루오로메틸)페닐, 2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일, 3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)사이클로뷰틸, 5-(트라이플루오로메틸)-4,5-다이하이드로옥사졸-2-일, 2-메톡시카보닐-4-(트라이플루오로메틸)페닐, 2-(트라이플루오로메톡시)에톡시, 4-클로로페닐, 벤질, 2-사이아노사이클로뷰틸, 2-하이드록시사이클로뷰틸, 사이클로뷰톡시메틸, 사이클로뷰틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필메틸, 하이드록시사이클로뷰틸, 메틸, N-tert-뷰톡시(카보닐)아제티딘-3-일, N-tert-뷰톡시(카보닐)피롤리딘-3-일, 테트라하이드로퓨란일, 트라이플루오로에틸, 트라이플루오로메톡시, (트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시, 트라이플루오로메톡시에틸, 트라이플루오로메톡시메틸, 3-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로뷰틸, 3-(1,1,1-트라이플루오로에틸)아제티딘일, 3-(트리아졸-2-일)사이클로뷰틸, 3-(트라이플루오로메틸티오)사이클로뷰틸, 3-(사이클로프로필)사이클로뷰틸, (3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸, (3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)메틸, 1-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에틸)아제티딘-3-일, 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일, 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피라졸-3-일, 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피라졸-4-일, 1-(2,2-다이플루오로에틸)아제티딘-3-일, 1-tert-뷰톡시카보닐-2-메틸아제티딘-3-일, 2-(4-클로로-3-플루오로-페닐, 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로필, 2-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필, 2,2-다이플루오로-1,1-다이메틸-에틸, 2-메틸-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일, 3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸, 3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일, 3-플루오로-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일, 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)몰폴린-2-일, 4-tert-뷰톡시카보닐-몰폴린-2-일, 5-(트라이플루오로메톡시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일, 2-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로필 또는 5-플루오로-3-피리딘이다.

[0228] 소정의 실시형태에서, R^2 는 3-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로뷰틸, 3-(1,1,1-트라이플루오로에틸)아제티딘일, 3-(트리아졸-2-일)사이클로뷰틸, 3-(트라이플루오로메틸티오)사이클로뷰틸, 또는 3-(사이클로프로필)사이클로뷰틸이다.

[0229] 소정의 실시형태에서, L 또는 고리 A는 (4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 1-(3-사이아노사이클로뷰틸)트리아졸-4-일, 1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)트리아졸-4-일, 1-(4-클로로페닐)트리아졸-4-일, 1-벤질트리아졸-4-일, 1-사이클로뷰틸트리아졸-4-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 2-(3-사이아노사이클로뷰틸)트리아졸-4-일, 2-(트라이플루오로메톡시)에틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 2-사이클로뷰틸트리아졸-4-일, 3-[(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-이미다졸-1-일, 3-사이아노사이클로뷰틸)트리아졸-4-일, 3-사이클로뷰틸아이소옥사졸-5-일, 4-(사이클로뷰틸메틸)이미다졸-1-일, 4-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일, 4-사이클로뷰틸이미다졸-1-일, 4-사이클로뷰틸옥사졸-2-일, 5-((4-클로로-3-플루오로페녹시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일, 5-(1-플루오로사이클로프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(2-사이클로프로필에틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(3-사이아노사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(3,3-다이플루오로-1-메틸-프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(사이클로뷰톡시메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(사이클로뷰틸메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(사이클로프로필메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-(트라이플루오로메톡시메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[(4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]메틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[2-메틸사이클로프로필]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[3-(트라이플루오로메틸)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[N-(1,1,1-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[N-(1,1,1-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[N-tert-뷰톡시(카보닐)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-[N-tert-뷰톡시(카보닐)피롤리딘-3-일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-사이클로뷰틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일, 5-사이클로뷰틸-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-일, 5-사이클로뷰틸아이소옥사졸-3-일, 5-사이클로뷰틸옥사졸-2-일, 5-사이클로펜틸-4,5-다이하이드로아

이소옥사졸-3-일, 또는 옥사졸리딘-2-온-5-일이다.

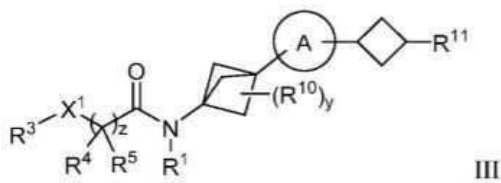
- [0230] 소정의 실시형태에서, R^2 가 치환된 사이클로뷰틸일 때, 사이클로뷰틸 상의 치환체는 시스이다. 소정의 실시형태에서, 사이클로뷰틸 상의 치환체는 트랜스이다.
- [0231] 소정의 실시형태에서, X^1 은 0이다. 소정의 실시형태에서, X^1 은 결합이다.
- [0232] 소정의 실시형태에서, z 는 0이고, X^1 은 결합이다.
- [0233] 소정의 실시형태에서, z 는 0이고, X^1 은 결합이며, R^3 은 C_{1-12} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다.
- [0234] 소정의 실시형태에서, R^3 은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬이다.
- [0235] 소정의 실시형태에서, z 는 0이다. 소정의 실시형태에서, z 는 1이다.
- [0236] 소정의 실시형태에서, R^3 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다.
- [0237] 소정의 실시형태에서, R^3 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다.
- [0238] 소정의 실시형태에서, R^3 은 사이클로뷰틸, 트라이아졸릴 또는 페닐이며, 이들 각각은 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환된다.
- [0239] 소정의 실시형태에서, R^3 은 사이클로뷰틸이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 사이클로뷰틸이고 R^{11} 은 트라이플루오로메톡시이다.
- [0240] 소정의 실시형태에서, R^3 은 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0241] 소정의 실시형태에서, R^3 은 할로, 사이아노, 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다.
- [0242] 소정의 실시형태에서, R^3 은 클로로, 플루오로 또는 이들의 조합으로 치환되는 페닐이다.
- [0243] 소정의 실시형태에서, R^3 은 4-클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐 또는 트라이플루오로메톡시사이클로부트-2-일이다.
- [0244] 소정의 실시형태에서, R^3 은 4-클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 트라이플루오로메톡시사이클로부트-2-일 (5-클로로-3-피리딘)메틸, 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아세트-3-일, 2-(트라이플루오로메톡시)에틸, 2-스피로[2.3]헥산-5-일, 3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸, 3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸메틸, 3-(트라이플루오로메톡시)사이클로펜틸, 3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸, 3-플루오로페닐, 4-사이클로프로필페녹시, 4-플루오로페닐 또는 6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일이다.
- [0245] 소정의 실시형태에서, R^3 은 3,4-다이플루오로페닐, 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-5-일, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 2-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)에틸, 2-(트라이플루오로메톡시)에틸, 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-브로모페닐, 6-클로로크로만-2-일, 6-플루오로크로만-2-일, 5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일, 6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-일, 3-클로로퀴놀린-7-일, 7-클로로퀴놀린-3-일, 6-클로로퀴놀린-2-일, 7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 6-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)사이클로뷰틸, 3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 5-클로로벤조[d]티아졸-2-일, 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 7-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-일, 5-플루오로

벤조[d]옥사졸-2-일, 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 7-클로로피롤로[1,2-c]피리미딘-3-일, 7-클로로아이소퀴놀린-3-일, 7-클로로신놀린-3-일, 7-브로모아이소퀴놀린-3-일, 7-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-2-일, 6-플루오로퀴놀린-2-일, 6-브로모퀴놀린-2-일, 퀴나졸린-2-일, 6-클로로벤조[d]티아졸-2-일, 5-브로모벤조[d]옥사졸-2-일, 7-클로로-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 6-클로로퀴나졸린-2-일, 6-클로로-7-플루오로퀴놀린-2-일, 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일, 1-(2-(트라이플루오로메톡시)에틸)-1H-피라졸-3-일, 3-(2-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸메틸), 3-(2-(트라이플루오로메톡시)에톡시)사이클로부틸, 4-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로헥산일, 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아세트딘일, 3-에톡시사이클로부탄일, 3-사이아노사이클로부틸, 2-(4-클로로페닐)-1-하이드록시에틸, 4-클로로-3-(하이드록시메틸)페닐, 2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸, 3-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)사이클로부틸, 1-(트라이플루오로메톡시)프로판-2-일, 6-클로로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일, 2-(트라이플루오로메톡시)프로필, 1-(2-(트라이플루오로메톡시)에틸)-1H-이미다졸-4-일, 4-클로로-3-플루오로페닐 또는 트라이플루오로메톡시사이클로부트-2-일이다.

[0246] 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 하이드록시로 선택적으로 치환되는 알킬이다.

[0247] 소정의 실시형태에서, R^1 은 H이다.

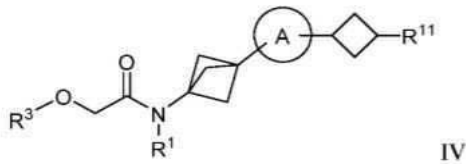
[0248] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 III의 화합물이 제공된다:



[0249]

[0250] 식 중, A, X^1 , y, z, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} 및 R^{11} 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

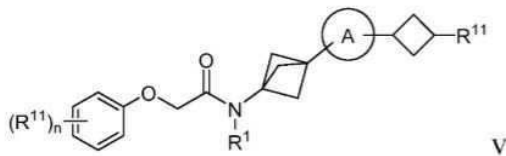
[0251] 소정의 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물이 제공된다:



[0252]

[0253] 식 중, A, R^1 , R^3 및 R^{11} 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

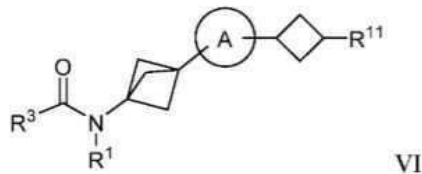
[0254] 소정의 실시형태에서, 화학식 V의 화합물이 제공된다:



[0255]

[0256] 식 중, A, R^1 및 R^{11} 은 본 명세서에 정의된 바와 같고, n은 0, 1, 2 또는 3이다.

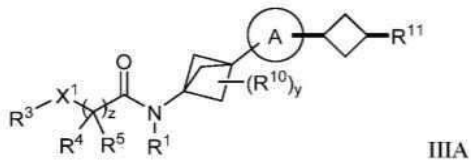
[0257] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 VI의 화합물이 제공된다:



[0258]

[0259] 식 중, A, R¹ 및 R¹¹은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

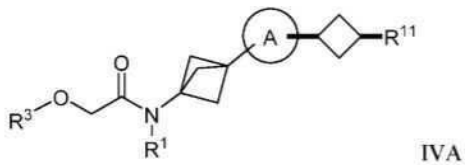
[0260] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 IIIA의 화합물이 제공된다:



[0261]

[0262] 식 중, A, X¹, y, z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

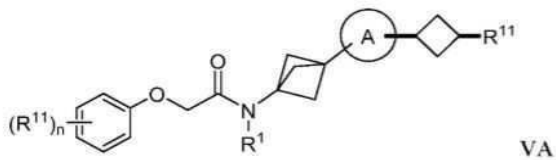
[0263] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 IVA의 화합물이 제공된다:



[0264]

[0265] 식 중, A, R¹, R³ 및 R¹¹은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

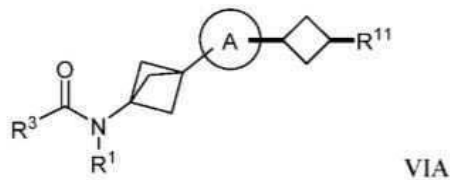
[0266] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 VA의 화합물이 제공된다:



[0267]

[0268] 식 중, A, R¹ 및 R¹¹은 본 명세서에 정의된 바와 같고, n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0269] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 VIA의 화합물이 제공된다:



[0270]

[0271] 식 중, A, R¹, R³ 및 R¹¹은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0272] 화학식 III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA 또는 VIA의 소정의 실시형태에서, 각각의 R¹¹은 독립적으로 할로, 사이아노, 옥소, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷ 또는 -NR⁶C(O)OR⁷이 되, R¹¹의 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로

알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환된다. 화학식 III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA 또는 VIA의 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-OR^6$ 으로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬이고, R^6 은 할로로 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬이다.

[0273] 화학식 III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA 또는 VIA의 소정의 실시형태에서, R^3 은 각각 하나 이상의 R^{11} 로 선택적으로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA 또는 VIA의 소정의 실시형태에서, R^3 은 하나 이상의 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ 또는 $-NR^6C(O)OR^7$ 로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 화학식 III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA 또는 VIA의 소정의 실시형태에서, R^3 은 할로로 선택적으로 치환되는 페닐이다.

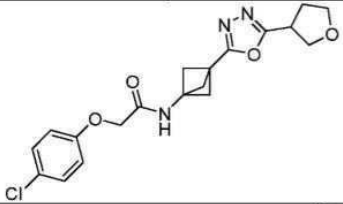
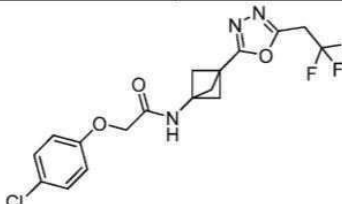
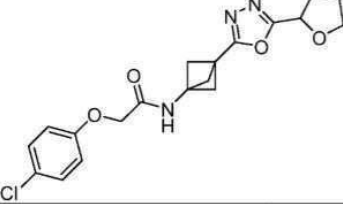
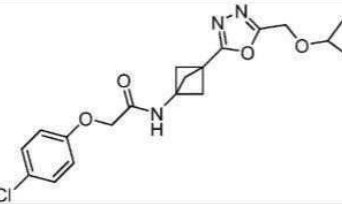
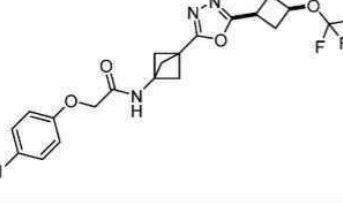
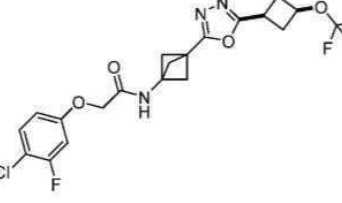
[0274] 소정의 실시형태에서, L 또는 고리 A는 이다.

[0275] 화학식 I, IA 또는 II의 소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이고, R^2 는 선택적으로 치환되는 사이클로알킬이다.

[0276] 화학식 I, IA 또는 II의 소정의 실시형태에서, 고리 A는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴이고, R^2 는 할로, 옥소, 아미노, 하이드록실, 사이아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 알콕시에 의해 선택적으로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸 또는 사이클로펜틸이되, 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 독립적으로 옥소, 할로, 아미노 또는 하이드록실에 의해 선택적으로 치환된다.

[0277] 소정의 실시형태에서, 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 프러드러그, 입체이성질체, 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공된다:

표 1

실시예	화합물	실시예	화합물
1		4	
2		5	
3		6	

[0278]

실시예	화합물	실시예	화합물
7		13	
8		14	
9		15	
10		16	
11		17	
12			

[0279]

실시예	화합물	실시예	화합물
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	
22		29	
23		31	
24		32	

[0280]

실시예	화합물	실시예	화합물
49		58	
50		59	
51		60	
52		61	
53		62	
55		63	
56		64	
57			

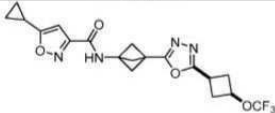
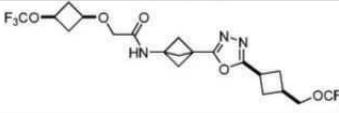
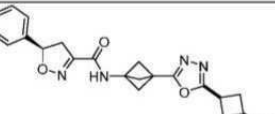
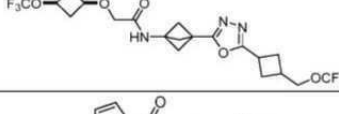
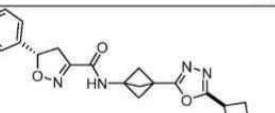
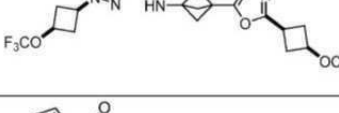
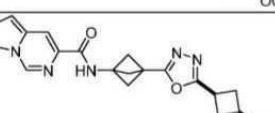
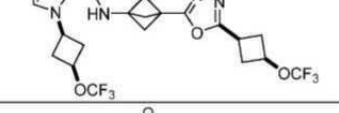
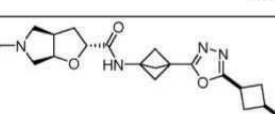
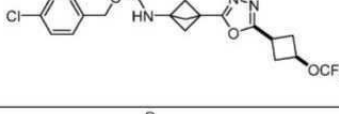
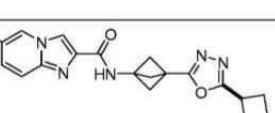
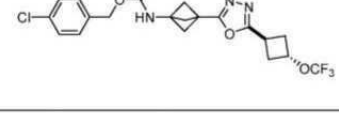
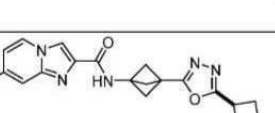
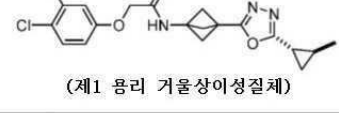
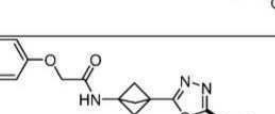
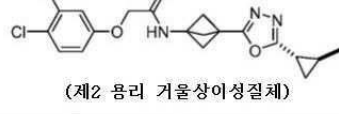
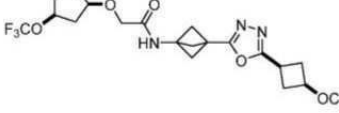
[0282]

실시예	화합물	실시예	화합물
65		72	
66		73	
67		74	
68		75	
69		76	
70		77	
71		78	
		79	

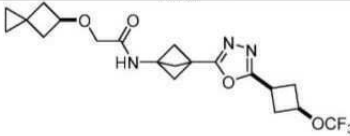
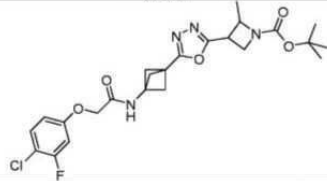
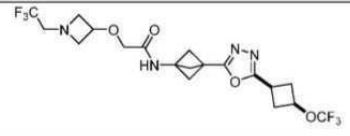
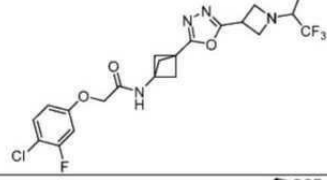
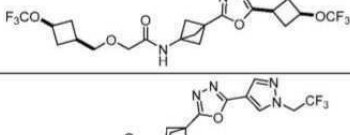
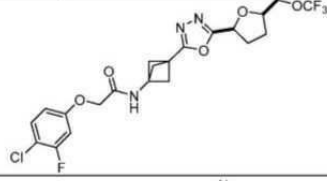
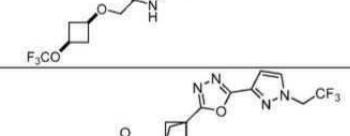
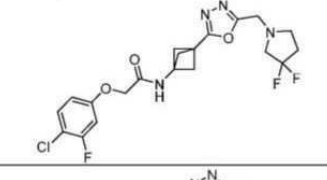
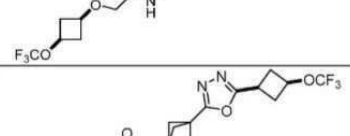
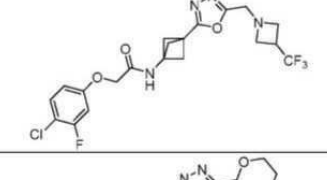
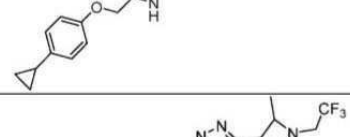
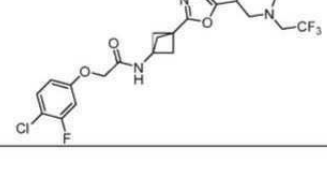
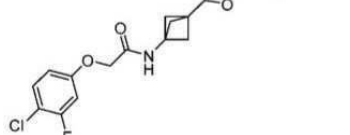
[0283]

실시예	화합물	실시예	화합물
80		89	
81		90	
82		91	
83		92	
84		93	
85		94	
86		95	
87		96	
88		97	

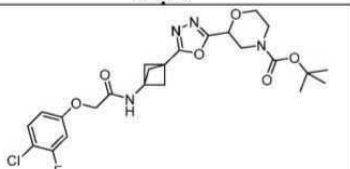
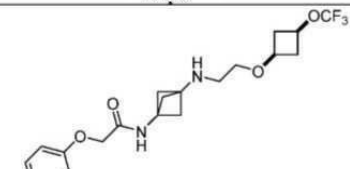
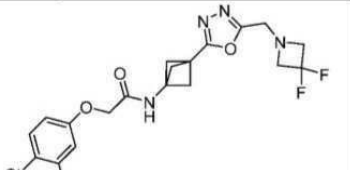
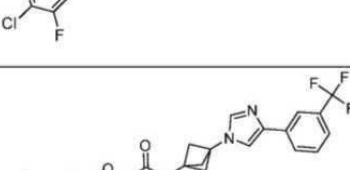
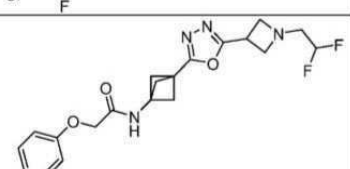
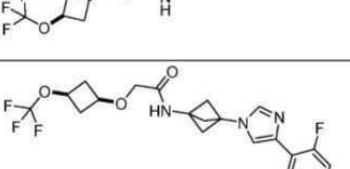
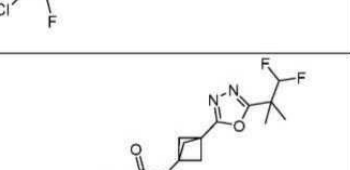
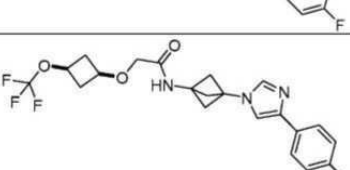
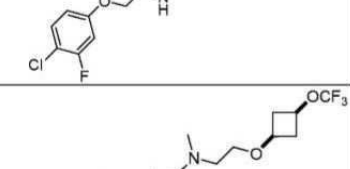
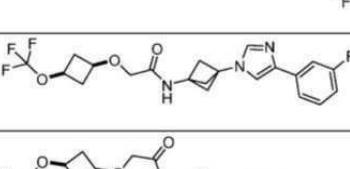
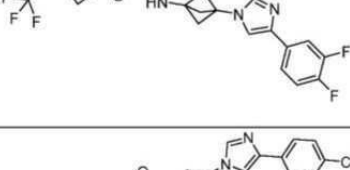
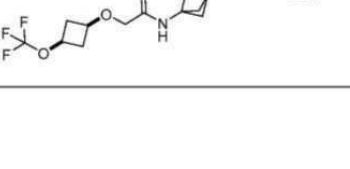
[0284]

실시예	화합물	실시예	화합물
98		106	
99		107	
100		108	
101		109	
102		110	
103		111	
104		112	 (제1 용리 거울상이성질체)
105		113	 (제2 용리 거울상이성질체)
		114	

[0285]

실시예	화합물	실시예	화합물
115		122	
116		123	
117		124	
118		125	
119		126	
120		127	
121			

[0286]

실시예	화합물	실시예	화합물
128		133	
129		134	
130		135	
131		136	
132		137	
		138	
		139	

[0287]

실시예	화합물	실시예	화합물
140		148	
141		149	
142		150	
143		151	
144		152	
145		153	
146		154	
147		155	

[0288]

실시예	화합물	실시예	화합물
156		165	
157		166	
158	제1 용리 거울상이성질체 	167	
159	제2 용리 거울상이성질체 	168	
160	제2 용리 거울상이성질체 	169	
161		170	
162		171	
163		172	
164			

[0289]

실시예	화합물	실시예	화합물
173		181	
174		182	
175		183	
176		184	
177		185	
178		186	
179		187	
180		188	

[0290]

실시예	화합물	실시예	화합물
189		197	
190		198	
191		199	
192		200	
193		201	
194		202	
195		203	
196		204	

[0291]

실시예	화합물	실시예	화합물
205		212	
206		213	
207		214	
208		215	
209		216	
210		217	
211		218	
		219	

[0292]

실시예	화합물	실시예	화합물
220		228	
221		229	
222		230	
223		231	
224		232	
225		233	
226		234	
227		235	

[0293]

실시예	화합물	실시예	화합물
236		244	
237		245	
238		246	
239		247	
240		248	
241		249	
242		250	
243		251	

[0294]

실시예	화합물	실시예	화합물
252		260	
253		261	
254		262	
255		263	
256		264	
257		265	
258		266	
259		267	

[0295]

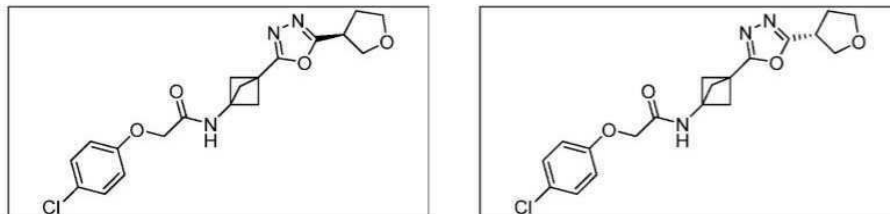
실시예	화합물	실시예	화합물
268		273	
269		274	
270		275	
271		276	
272		277	

[0296]

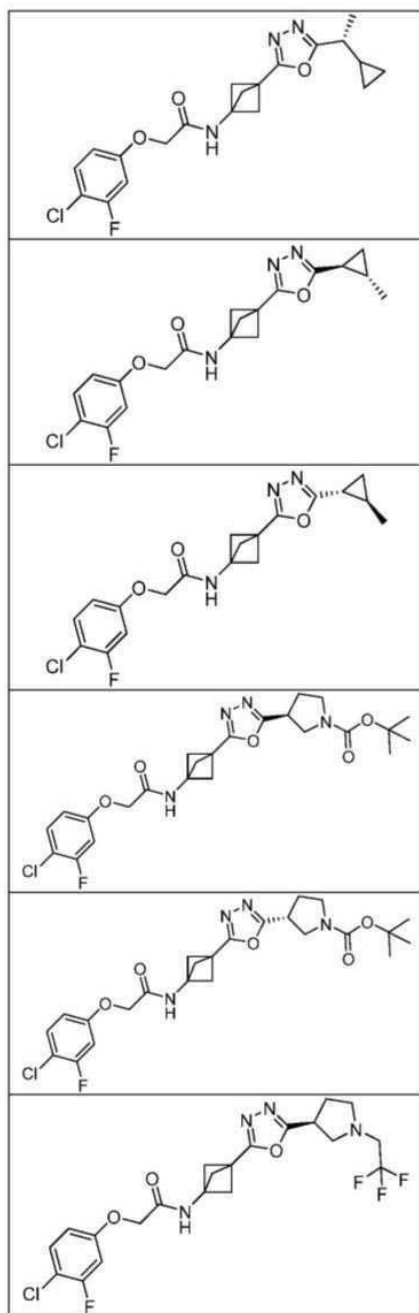
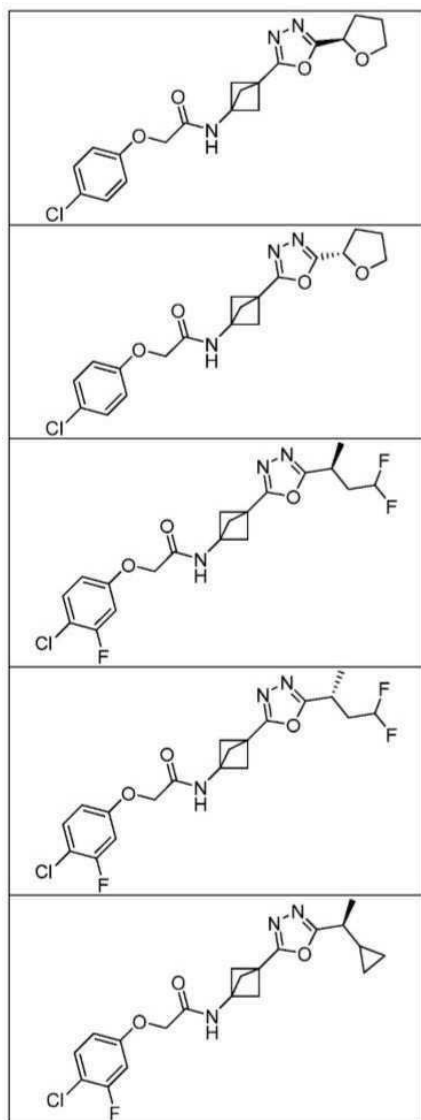
[0297]

소정의 실시형태에서, 표 2로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 또는 프로드러그이 제공된다:

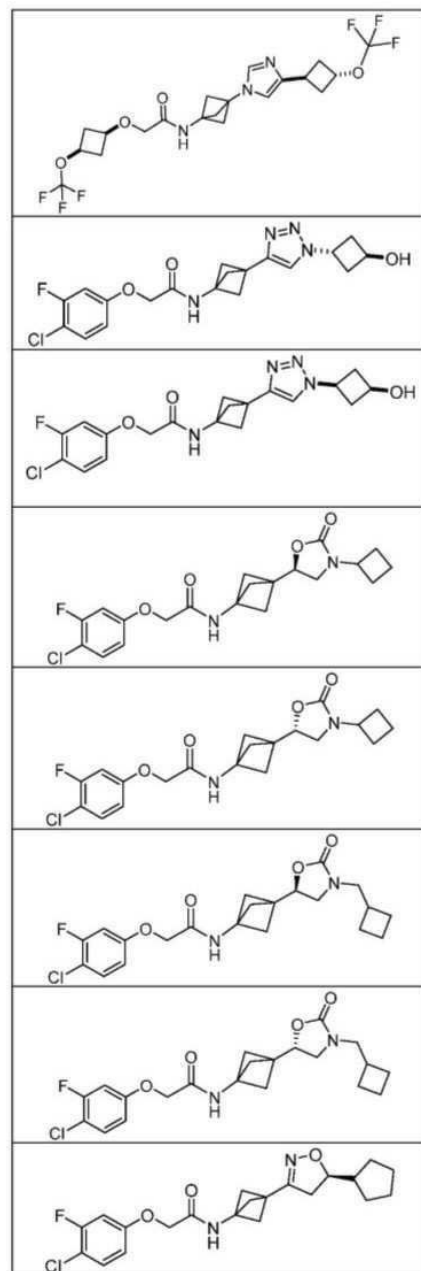
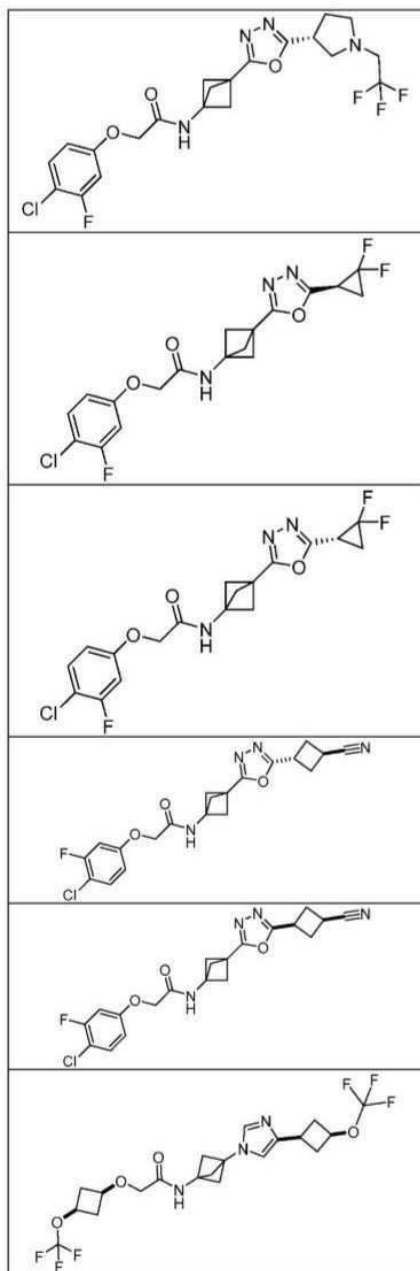
표 2



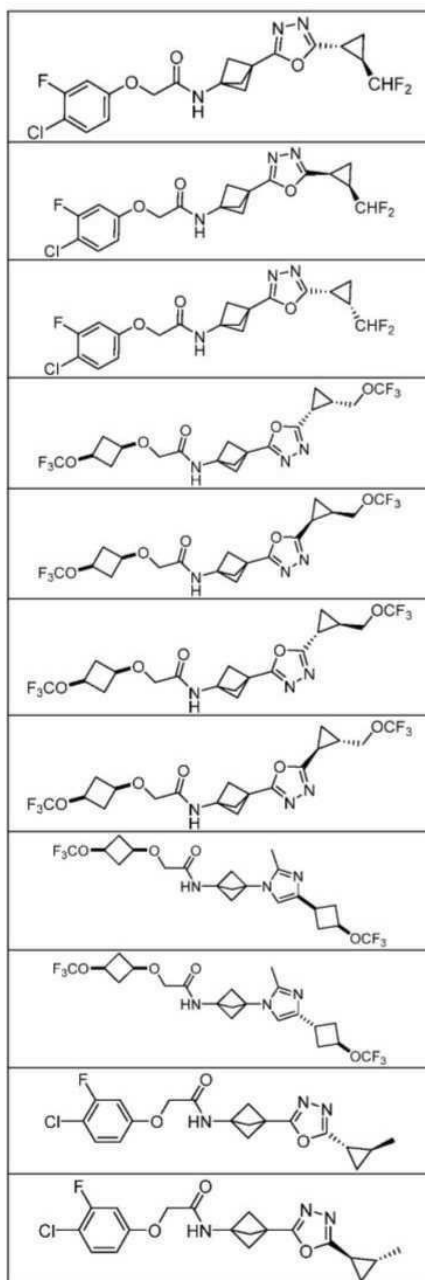
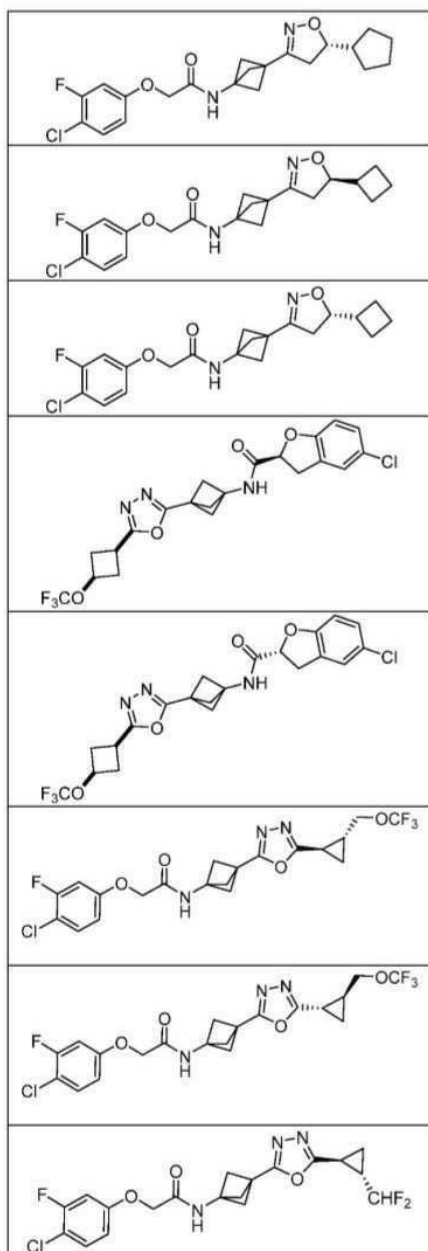
[0298]



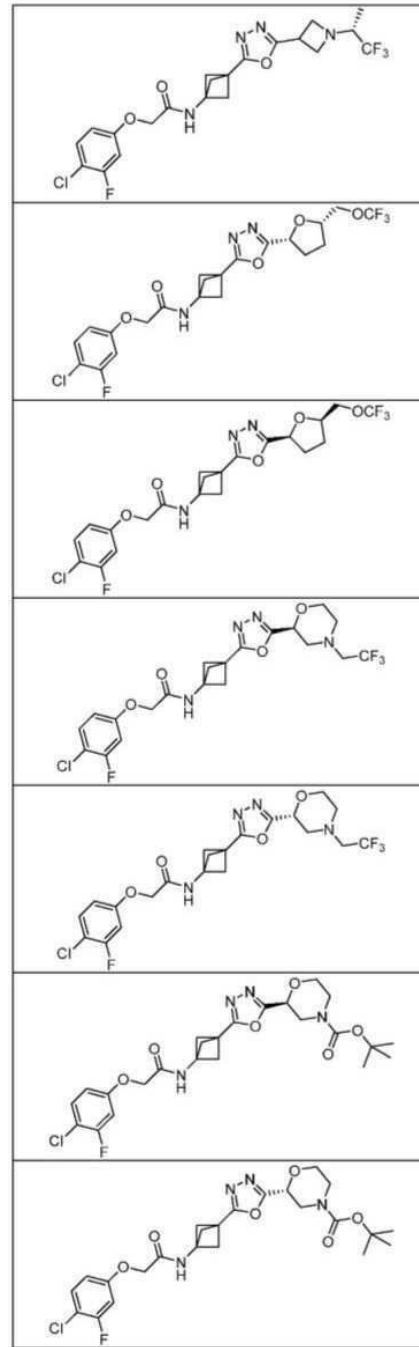
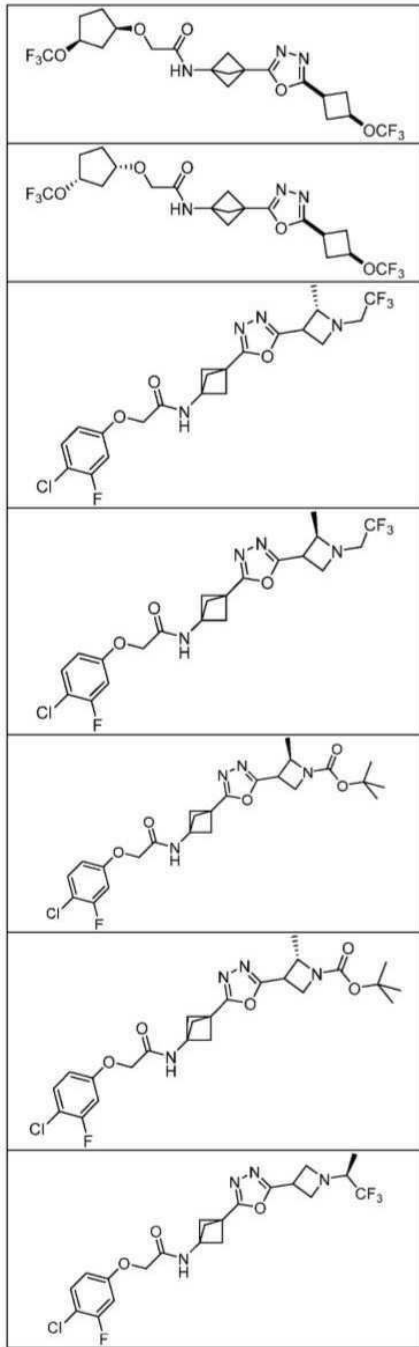
[0299]



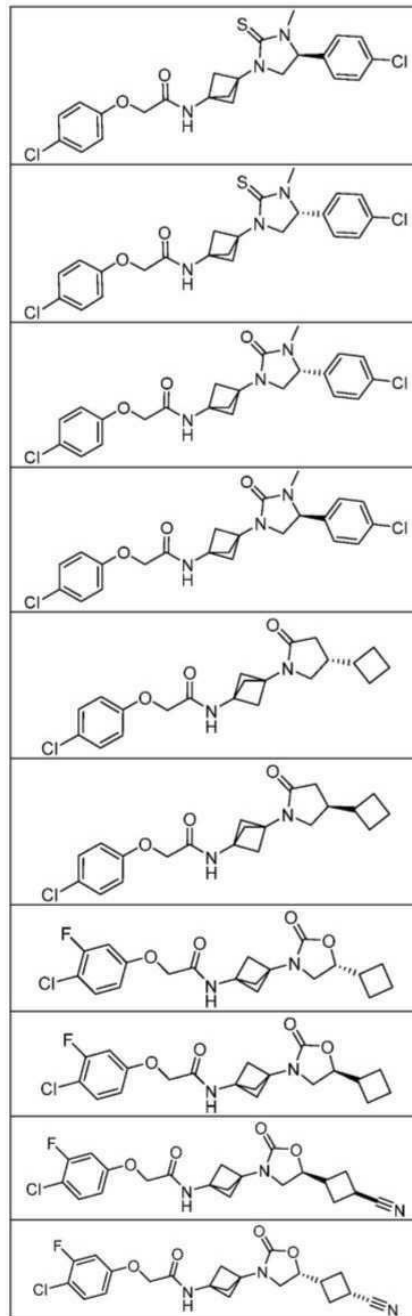
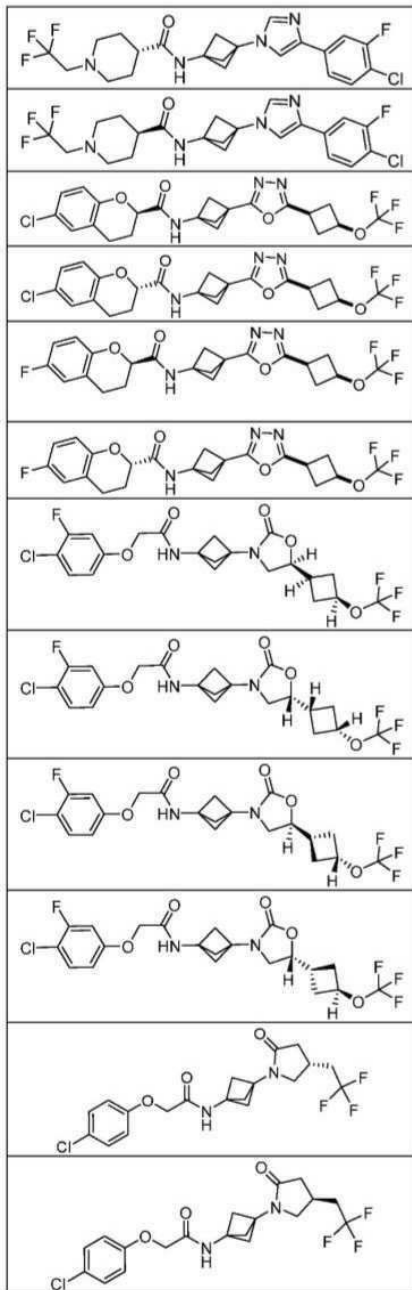
[0300]



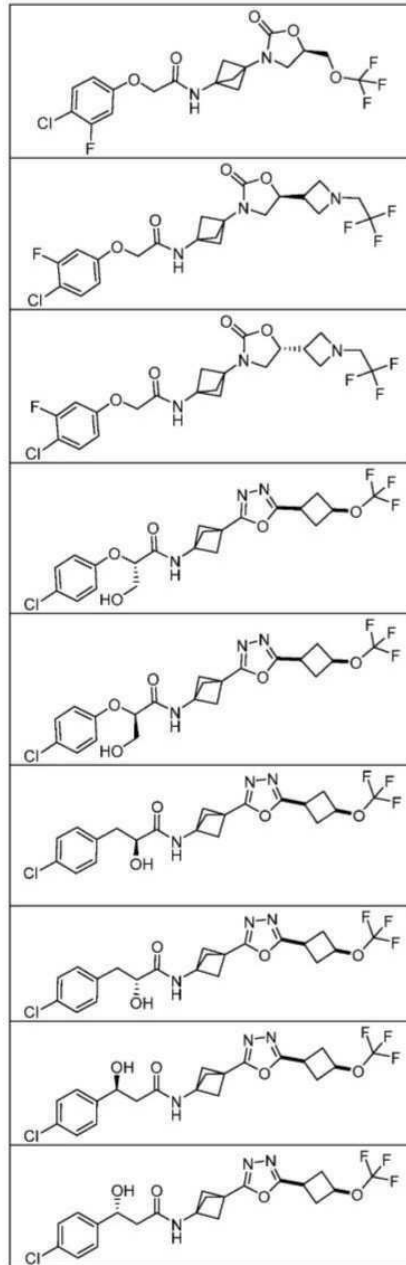
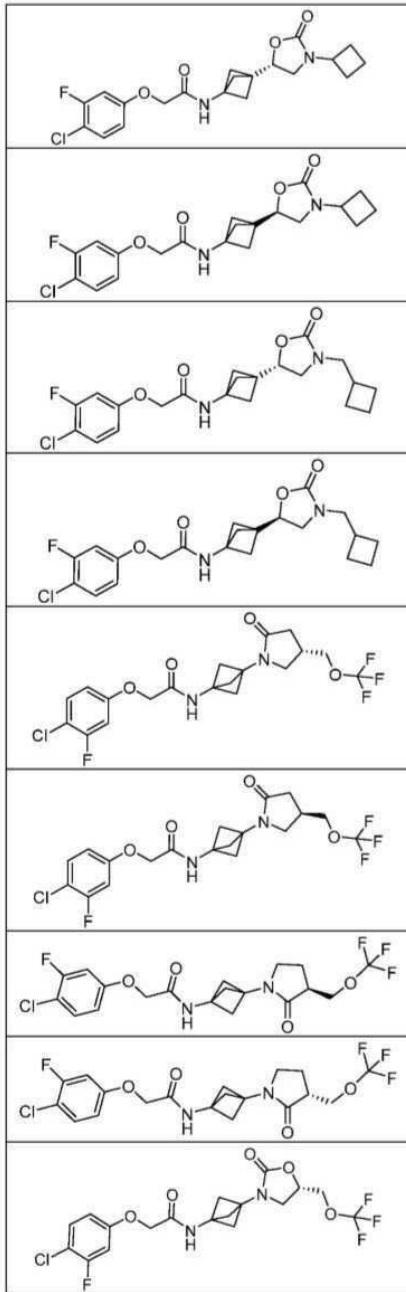
[0301]



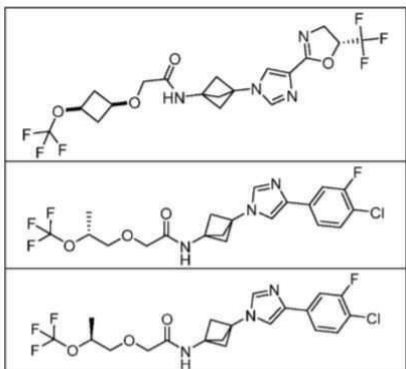
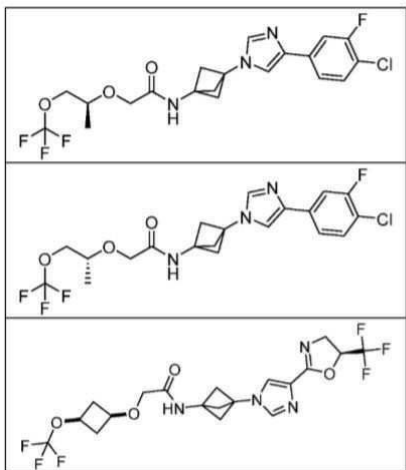
[0302]



[0303]



[0304]

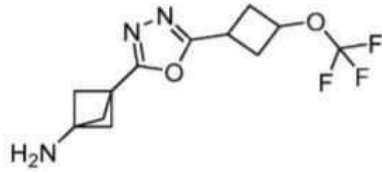


[0305]

[0306]

소정의 실시형태에서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 또는 입체

이성질체의 혼합물이 제공된다:



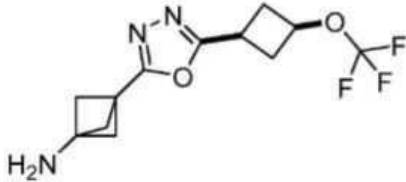
[0307]

[0308]

소정의 실시형태에서, 상기 염은 HCl염이다.

[0309]

소정의 실시형태에서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



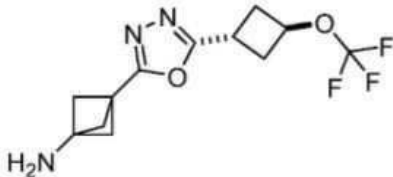
[0310]

[0311]

소정의 실시형태에서, 상기 염은 HCl염이다.

[0312]

소정의 실시형태에서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



[0313]

[0314]

소정의 실시형태에서, 상기 염은 HCl염이다.

[0315]

3. 방법

[0316]

"치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하는 유리한 또는 목적으로 하는 결과를 얻기 위한 접근이다. 유리한 또는 목적으로 하는 임상 결과는 다음 중 한 가지 이상을 포함할 수 있다: a) 질환 또는 병태를 저해하는 것 (예를 들어, 질환 또는 병태로부터 초래되는 한 가지 이상의 증상을 감소시키는 것 그리고/또는 질환 또는 병태의 정도를 감소시키는 것); b) 질환 또는 병태와 관련된 한 가지 이상의 임상 증상의 발생을 늦추거나 또는 저지시키는 것(예를 들어, 질환 또는 병태를 안정화시키는 것, 질환 또는 병태의 악화 또는 진행을 예방하거나 또는 지연시키는 것, 그리고/또는 질환 또는 병태의 확산(예를 들어, 전이)을 예방하거나 또는 지연시키는 것); 및/또는 c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 임상 증상의 퇴보를 야기하는 것(예를 들어, 질환 상태를 개선시키는 것, 질환 또는 병태의 부분적 또는 전체적 관해를 제공하는 것, 다른 의약의 효과를 향상시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것 및/또는 생존을 연장시키는 것.

[0317]

"예방" 또는 "예방하는"은 질환 또는 병태의 임상 증상이 진행되지 않도록 야기하는 질환 또는 병태의 임의의 치료를 의미한다. 화합물은, 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태의 위험에 있거나 또는 가족력을 갖는 대상체 (인간을 포함)에게 투여될 수 있다.

[0318]

"대상체"는 치료, 관찰 또는 실험된 적이 있거나 또는 이의 대상인 동물, 예컨대 포유류(인간을 포함)를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 방법은 인간 요법 및/또는 수의학적 적용분야에서 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 포유류이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0319]

본 명세서에 기재된 용어 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 호변이성질체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 프로드러그의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 증상의 개선 또는 질환 진행의 늦춤과 같은 치료적 이점을 제공하기 위해 대상체에게 투여될 때 치료를 달성하기에 충분한 양을 의미한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태의 증상을 감소시키는 데 충분한 양일 수 있다. 치료적 유효량은 대상체, 치료 중인 질환 및 병태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 또는 병태의 중증도, 및 투여 방식에 따라 다를 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0320] 본 명세서에 기재되는 방법은 생체내 또는 생체의 세포 집단에 적용될 수 있다. "생체내"는 동물 또는 인간 내에서와 같은, 살아있는 개체 내를 의미한다. 이와 관련하여, 본 명세서에 기재된 방법은 개체에서 치료적으로 사용될 수 있다. "생체의"는 살아있는 개체 외부의 의미를 가진다. 생체의 세포 집단의 예는 개체로부터 얻은 유체 또는 조직 샘플을 포함하는 시험관내 세포 배양물 및 생물학적 샘플을 포함한다. 이러한 샘플은 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 얻을 수 있다. 예시적인 생물학적 유체 샘플은 혈액, 뇌척수액, 소변 및 타액을 포함한다. 이와 관련하여, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 치료적 및 실험적 목적을 포함하는 다양한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 주어진 적응증, 세포 유형, 개체 및 다른 매개변수에 대해 본 개시내용의 화합물 투여의 최적의 스케줄 및/또는 투약을 결정하기 위해 생체외에서 사용될 수 있다. 이러한 사용으로부터 얻은 정보는 실험적 목적을 위해 또는 생체내 치료를 위한 프로토콜을 설정하기 위해 임상에서 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물이 적합할 수 있는 다른 생체의 용도는 이하에 기재되거나 또는 당업자에게 분명하게 될 것이다. 선택되는 화합물은 인간 또는 비인간 대상체에서 안전성 또는 내약성 투약량을 시험하기 위해 추가로 특성규명될 수 있다. 이러한 특성은 당업자에게 통상적으로 공지된 방법을 이용하여 시험될 수 있다.

[0321] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 암성과 비암성 세포의 증식성 장애를 둘 다 포함하는, 세포의 증식성 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 세포의 증식성 장애의 치료는 빠른 증식을 비롯한 세포 증식을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기재된 화합물은 암종, 육종, 림프종, 백혈병 및 생식 세포 종양을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 유형의 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다. 예시적인 암은 부신 피질 암종, 항문암, 맹장암, 기저세포암, 담관암, 방광암, 췌암, 골육종 또는 악성 섬유성 조직구종, 뇌암(예를 들어, 뇌종양 신경교종, 별아교세포종(예를 들어, 소뇌, 대뇌 등), 비정형 유기형/간상 종양, 중추 신경계 배아성 종양, 악성 뇌교종, 두개인두종, 뇌실막모세포종, 상의세포종, 수모세포종, 속질상피종, 중간 분화의 송과체 조직실질 종양, 천막상 원시 신경외배엽 종양 및/또는 솔방울샘모세포종, 시각 경로 및/또는 시상하부교종, 뇌 및 척수 종양 등), 유방암, 기관지 종양, 유암종(예를 들어, 위장 등), 알려지지 않은 원발성의 암종, 자궁경부암, 척색종, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 배아성 종양, 중추 신경계의 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 종양의 유잉 패밀리, 눈암(예를 들어, 안구내 흑색종, 망막모세포종 등), 담낭암, 위암, 위장 종양(예를 들어, 유암종, 간질종양(기질종양), 기질 세포 종양 등), 생식 세포 종양(예를 들어, 두개외, 생식선외, 난소 등), 임신형양막 종양, 두경부암, 간세포 암, 식도암, 시상하부 및 시각 경로 신경교종, 안구내 흑색종, 섬세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 거대 세포 종양, 후두암(예를 들어, 급성 림프아구성, 급성 골수성 등), 백혈병(예를 들어, 골수성, 급성 골수성, 급성 림프아구성, 만성 림프구성, 만성 골수구성, 다중 골수구성, 모발세포 등), 입술 및/또는 구강암, 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포, 소세포 등), 림프종(예를 들어, AIDS-관련, 버킷, 피부 T 세포, 호지킨, 비-호지킨, 원발성 중추 신경계, 피부 T-세포, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 등), 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및/또는 골육종, 수모세포종, 속질상피종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 전이성 편평 목암, 구강암, 다발성 내분비선종증 증후군, 다발성 골수종/혈장 세포 신 생물, 균상식육종, 골수형성이상증후군, 골수이형성/골수증식성 질환(예를 들어, 골수증식성 장애, 만성 등), 비강 및/또는 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 경구암; 구강암, 구인두암; 골육종 및/또는 뼈의 악성 섬유성 조직구종; 난소암(예를 들어, 난소 상피암, 난소 생식 세포 종양, 난소 낮은 악성 잠재성 종양 등), 췌장암(예를 들어, 섬세포 종양 등), 유두종증, 코결굴 및/또는 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 중간 분화의 송과체 조직실질 종양, 솔방울샘모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 하수체 종양, 혈장 세포 신 생물/다발성 골수종, 흉막과 폐의 모세포종, 전립선암, 직장암, 신세포암, 이행세포암, 염색체 15 상의 nut 유전자와 관련된 호흡관 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종(예를 들어, 종양의 유잉 패밀리, 카포시, 연조직, 자궁 등), 세자리 증후군, 피부암(예를 들어, 비-흑색종, 흑색종, 메르켈 세포 등), 소장암, 편평 세포 암종, 갑갑 원발, 전이성의 편평 경부암, 위암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 고환암, 인후암, 흉선종 및/또는 흉선암종, 갑상선암, 신장, 골반 및/또는 자궁의 이행세포암(예를 들어, 영양막종양, 알려지지 않은 원발성 부위 암종, 요도암, 자궁암, 자궁내막, 자궁육종 등), 질암, 시각 경로 및/또는 시상하부교종, 외음부암, 율름 종양 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비암성 세포의 증식성 장애의 예는 섬유선종, 선종, 관내유두종, 유두 선종, 샘종, 섬유낭종성 질환 또는 유방 변화, 혈장 세포 증식성 장애(PCPD), 재협착증, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 근섬유종증, 섬유성 과오종, 과립 림프구 증식성 장애, 전사체의 양성 과형성, 중쇄병(HCD), 림프구 증식 장애, 건선, 특발성 폐섬유증, 피부경화증, 간경변증, IgA 신장병증, 혈관 간세포 증식 사구체 신염, 막성 증식성 신염, 혈관종, 혈관 및 비혈관 안구내 증식성 장애 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0322] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 폐 손상 및/또는 폐 염증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

- [0323] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 기관 이식에서 그리고 이식을 위한 기관의 수송에서 암, 전암성 증후군 및 활성화된 비폴딩 단백질 반응 경로와 관련된 질환/손상, 예컨대 알츠하이머병, 신경병성 통증, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 뇌졸중, 뇌졸중, 파킨슨병, 당뇨병, 대사 증후군, 대사 장애, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 치명적 가족성 불면증, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 증후군, 및 관련된 프라이온병, 근위축성 측색 경화증, 진행성 핵상 마비, 심근 경색증, 심혈관질환, 염증, 기관 섬유증, 만성 및 급성 간질환, 지방간 질환, 간 지방증, 간 섬유증, 만성 및 급성 폐질환, 폐 섬유증, 만성 및 급성 신장 질환, 신장 섬유증, 만성 외상성 뇌질환(CTE), 신경퇴행, 치매, 전측두엽 치매, 타우병증, 픽병, 니만-픽병, 아밀로이드증, 인지기능장애, 죽상동맥경화증, 안질환, 부정맥을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0324] 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 암, 알츠하이머병, 뇌졸중, 1형 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색 경화증, 심근 경색증, 심혈관질환, 죽상동맥경화증, 부정맥, 또는 연령-관련 황반변성의 중증도를 치료하거나 또는 줄이기 위해 사용될 수 있다.
- [0325] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 신경병성 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0326] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 안질환/혈관신생의 중증도를 치료하거나 또는 줄이기 위해 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 안질환은 혈관 누출(예를 들어, 임의의 폐색성 또는 염증성 망막 혈관 질환에 대한 부종 또는 신혈관화, 예컨대 홍채 망막병증, 신생혈관 녹내장, 익상편, 혈관화된 녹내장 여과포, 결막 유두종), 맥락막혈관신생(예를 들어, 신생혈관 연령-관련 황반변성(AMD), 근시, 전방 포도막염, 외상, 또는 특발성), 황반부종(예를 들어, 수술후 황반부종, 망막 및/또는 맥락막 염증을 비롯한 포도막염에 대해 2차성인 황반부종, 당뇨병에 대해 2차성인 황반부종, 및 망막혈관 폐색성 질환(즉, 가지 및 중심 망막 정맥 폐쇄))에 대해 2차성인 황반부종, 당뇨병에 기인하는 망막 신생혈관화(예를 들어, 망막 정맥 폐쇄, 포도막염, 경동맥 질환으로부터의 안구 허혈 증후군, 안구 또는 망막 동맥 폐쇄, 겸상 세포 망막증, 기타 허혈성 또는 폐색성 신생혈관 망막병증, 조숙의 망막증, 또는 얼즈병), 및 유전 장애(예를 들어, 본히켈린다우 증후군)를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 신생혈관 연령-관련 황반변성은 습성 연령-관련 황반변성이다. 소정의 실시형태에서, 신생혈관 연령-관련 황반변성은 건성 연령-관련 황반변성이고, 환자는 습성 연령-관련 황반변성이 발생할 증가된 위험을 특징으로 한다.
- [0327] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 바이러스 감염을 치료하기 위해(예를 들어, 바이러스 단백질 합성의 개시를 방지하기 위해) 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 피코르나바이러스과(picornaviridae)(예를 들어, 폴리오바이러스), 레오바이러스과(reoviridae)(예를 들어, 로타바이러스), 토가바이러스과(togaviridae)(예를 들어, 뇌염 바이러스, 황열 바이러스, 루벨라 바이러스 등), 오소믹소바이러스과(orthomyxoviridae)(예를 들어, 인플루엔자 바이러스), 파라믹소바이러스과(예를 들어, 호흡기 세포 융합 바이러스, 홍역 바이러스, 메프스 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 등), 람도바이러스과(rhabdoviridae)(예를 들어, 공수병 바이러스), 코로나바이러스과(coronaviridae), 분야바이러스과(bunyaviridae), 플라비바이러스과(flaviviridae), 필로바이러스과(filoviridae), 아레나바이러스과(arenaviridae), 분야바이러스과 및 레트로바이러스과(retroviridae)(예를 들어, 인간 T-세포 림프친화성 바이러스(HTLV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 등), 파포바바이러스과(papovaviridae)(예를 들어, 파필로마 바이러스), 아데노바이러스과(adenoviridae)(예를 들어, 아데노바이러스), 헤르페스바이러스과(herpesviridae)(예를 들어, 단순 포진 바이러스) 및 폭스바이러스과(poxviridae)(예를 들어, 바리올라 바이러스)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스 및/또는 HIV에 의해 야기된다.
- [0328] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 바이러스 감염과 연관된 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 장애는 신경학적 증상(예를 들어, 뇌염, 수막뇌염, 마비, 척수병증, 신경병증, 무균성 수막염, 편측부전마비, 치매, 연하곤란, 근육 협응의 결여, 손상된 시력, 혼수 등), 소모성 증상(예를 들어, 염증 세포 침윤, 혈관의 혈관주위 침윤, 탈수, 피사, 반응성 신경교착 등), 위장염 증상(예를 들어, 설사, 구토, 경련 등), 간염 증상(구역, 구토, 우측 상부 사분면 통증, 상승된 간 효소 수준(예를 들어, AST, ALT 등), 황달 등), 출혈열 증상(예를 들어, 두통, 발열, 오한 신체 통증, 설사, 구토, 현기증, 착란, 이상행동, 인두염, 결막염, 안면 홍조, 목 홍조, 출혈, 기관부전 등), 중앙형성 증상(예를 들어, 육종, 백혈병 등뿐만 아니라 "회귀" 악성종양, 예를 들어, 카포시 육종, 구강모백반증, 림프종 등), 면역결핍 증상(예를 들어, 기회감염, 소모성, 회귀 악성종양, 신경학적 질환, 발열, 설사, 피부 발진 등), 병변(예를 들어, 무사마귀(예를 들어, 보통 사마귀, 편평 사마귀, 심재성 과각화성 수장족저 사마귀, 표피 모자이크형 수장족저 사마귀 등)), 표피형성이상, 점막 병변, 궤양 및 전신 증상(예를 들어, 발열, 오한, 두통, 근육통, 뼈통증, 관절통, 인두염, 편도염, 부비강염, 귀염, 기관지

염, 폐렴, 기관지폐렴, 구역, 구토, 증가된 타액분비, 발진, 반점, 임파선염, 관절염, 궤양, 광선과민증, 체중 감소, 이노성, 침착하지 못함, 불안, 혼수, 사망 등)이지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0329] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 하나 이상의 돌연변이체 및/또는 야생형 단백질의 원치않는 합성 및/또는 비정상적 축적을 특징으로 하는 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 번역 개시를 저해할 수 있고, 그에 따라 단백질-폴딩 기작에 대한 부하를 감소시킬 수 있는 본 명세서에 개시된 화합물은, 따라서, 장애의 중증도를 감소시킬 수 있다는 것이 상정된다. 하나 이상의 돌연변이체 및/또는 야생형 단백질의 원치않는 합성 및/또는 비정상적 축적과 관련된 장애는 테이-삭스병, 낭성 섬유증, 페닐케톤뇨증, 파브리병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 전측두엽 치매, 콩고 레드 친화성 혈관증(congophilic angiopathy), 프리온 관련 장애(즉, 전염성 해면상뇌증, 예컨대 크로이츠펠트-야콥병, 쿠루병, 치명적 가족성 불면증, 스크래피, 소 해면상뇌증 등) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0330] 본 명세서에 개시된 화합물 및 조성물은 신경세포사, 예컨대 프라이온병을 저해할 수 있다는 것이 상정된다. 일반적으로, 상기 방법은 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0331] 일부 실시형태에서, 상기 장애는 신경퇴행성 질환이다. 용어 "신경퇴행성 질환"은 대상체의 신경계 기능이 손상되는 질환 또는 병태를 지칭한다. 신경퇴행성 질환의 예는, 예를 들어, 알렉산더병, 알파병, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 모세혈관확장성 실조증, 바덴병(스필마이어-보그트-쇼그렌-바덴병으로도 알려짐), 소의 해면상뇌증(BSE), 카나반병, 코케인 증후군, 피질기저핵변성, 크로이츠펠트-야콥병, 전측두엽 치매, 게르스트만-슈트로이스슬러-샤잉커 증후군, 헌팅턴병, HIV-연관 치매, 케네디병, 크라베병, 쿠루병, 루이소체 치매, 마카도 조셉병(척수소뇌 운동실조 3형), 다발성 경화증, 다계통위축, 기면증, 신경 블레리오시스, 파킨슨병, 펠리제우스-메르츠마하병, 픽병, 원발성 측삭경화증, 프라이온병, 레프섬병, 샌드호프병, 쉼터병, 악성 빈혈에 대해 2차성인 척수의 아급성 연합변성, 조현병, 척수소뇌 운동실조(다양한 특징을 갖는 다중 유형), 척수성 근위축, 스틸-리처드슨-올스체브스키병, 인슐린 저항성 또는 척수로를 포함한다.

[0332] 다른 실시형태는 요법에서의 본 발명에 개시된 화합물의 용도를 포함한다. 일부 실시형태는 신경퇴행성 질환의 치료에서의 그들의 용도를 포함한다.

[0333] 다른 실시형태에서, 알츠하이머병, 파킨슨병, 치매 또는 ALS의 치료에서 사용하기 위한 본 발명에 개시된 화합물이 제공된다.

[0334] 다른 실시형태에서, 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명에 개시된 화합물의 용도가 제공된다.

[0335] 다른 실시형태에서, 알츠하이머병, 파킨슨병, 치매 또는 ALS를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명에 개시된 화합물의 용도가 제공된다.

[0336] 4. 키트

[0337] 본 명세서에서 또한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 적합한 패키징을 포함하는 키트가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 키트는 사용을 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일 양상에서, 키트는 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물, 및 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태를 포함하는 적응증의 치료에서 상기 화합물의 사용을 위한 표지 및/또는 설명서를 포함한다.

[0338] 본 명세서에서 적합하나 용기에 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 또는 프로드러그의 혼합물을 포함하는 제조 물품이 또한 제공된다. 상기 용기는 바이알, 단지, 앰플, 사전 장입된 주사기 및 정맥 백(bag)일 수 있다.

[0339] 5. 약제학적 조성물 및 투여 방식

[0340] 본 명세서에 제공되는 화합물은 보통 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 명세서에서 또한 1종 이상의 본 명세서에 기재된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 프로드러그, 및 담체, 애즈번트 및 부형제로부터 선택되는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 비히클은, 예를 들어, 비활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제(멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함), 침투 향상제, 가용화제 및

에주번트를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 분야에 잘 공지된 방식으로 제조된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); 및 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)] 참조.

- [0341] 약제학적 조성물은 단일 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 직장, 협측, 비강 내 및 경피 경로를 포함하는 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 동맥 내, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소 또는 흡입으로서 투여될 수 있다.
- [0342] 투여를 위한 한 가지 방식은 비경구, 예를 들어, 주사에 의한다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는, 예를 들어, 참깨유, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스, 또는 멸균 수용액 및 유사한 약제학적 비히클을 갖는 수성 또는 유성 현탁액, 또는 에멀션을 포함한다.
- [0343] 경구 투여는 본 명세서에 기재된 화합물의 투여를 위한 다른 경로일 수 있다. 투여는, 예를 들어, 캡슐 또는 장용 코팅된 정제를 통한 수 있다. 적어도 1종의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 보통 부형제에 의해 희석되고/되거나 캡슐, 사체, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 배지로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 사체, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중에), 예를 들어, 10중량%까지의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사용수 및 멸균 패키징 분말의 형태일 수 있다.
- [0344] 적합한 부형제의 일부 예는, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알긴산염, 트래커캔스, 젤라틴, 규산칼슘, 미결정 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 추가적으로 윤활제, 예컨대, 탭크, 스테아르산마그네슘, 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대, 메틸 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 포함할 수 있다.
- [0345] 적어도 1종의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물은 당업계에 공지된 절차를 사용함으로써 대상체에 대한 투여 후에 활성 성분의 빠르고, 지속적이거나 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 삼투 펌프 시스템 및 중합체-코팅 저장소 또는 약물-중합체 기질 제형을 함유하는 용해 시스템을 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법에서 사용하기 위한 다른 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양으로 본 명세서에 기재된 화합물의 지속적 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 약제학적 제제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 이러한 패치는 약제학적 제제의 지속적, 박동성 또는 요구 시의 전달을 위해 구성될 수 있다.
- [0346] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 원칙적 활성 성분은 약제학적 부형제와 혼합되어 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 농축 유사체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 프로드러그의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 사전 제형 조성물을 형성할 수 있다. 이들 사전제형 조성물이 균질한 것으로 언급될 때, 조성물이 동일하게 효과적인 단위 투약 형태, 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 용이하게 다시 분할될 수 있도록 활성 성분은 조성물 전체적으로 균일하게 분산될 수 있다.
- [0347] 본 명세서에 기재된 화합물의 정제 또는 알약은 연장된 작용의 이점을 얻는 투약 형태를 제공하기 위해 또는 위의 산 조건으로부터 보호하기 위해 코팅되거나 또는 달리 조제될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투약 및 외부 투약 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위로 외피의 형태이다. 두 성분은 위에서의 붕괴에 저항하는 작용을 하고, 내부 성분이 무손상인 채로 십이지장 내로 통과하도록 또는 방출이 지연되도록 허용하는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 이러한 장용층 또는 코팅에 대해 다양한 물질이 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 셀락, 세틸 알코올, 및 셀룰로스 아세테이트로서 이러한 물질과 함께 다수의 중합체 산 및 중합체 산의 혼합물을 포함한다.
- [0348] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 약제학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함할 수 있다. 액체 또는 고체 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 적합한 약제

학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위한 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 다른 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 비활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 네블라이징 장치로부터 직접적으로 흡입될 수 있거나 또는 네블라이징 장치는 페이스마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구로 또는 비강내로 투여될 수 있다.

[0349] 6. 투약

[0350] 임의의 특정 대상체에 대한 본 출원의 화합물의 구체적 용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 경로 및 배설속도, 약물 조합물 및 요법을 받는 대상체에서 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다. 예를 들어, 투약량은 본 명세서에 기재된 화합물의 밀리그램/대상체 체중의 kg(mg/kg)의 수로서 표현될 수 있다. 약 0.1 내지 150mg/kg의 투약량이 적절할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약 0.1 내지 100mg/kg이 적절할 수 있다. 다른 실시형태에서, 0.5 내지 60mg/kg의 투약량이 적절할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약 0.0001 내지 약 100 mg/체중의 kg/일, 약 0.001 내지 약 50mg의 화합물/체중의 kg, 또는 약 0.01 내지 약 10mg의 화합물/체중의 kg의 투약량이 적절할 수 있다. 대상체의 체중에 따라 정규화하는 것은 크게 이질적인 크기의 대상체 간에 투약량을 조절할 때 특히 유용하며, 예컨대 어린이와 성인 인간 둘 다에서 약물을 이용할 때, 또는 비인간 대상체, 예컨대 개에서 효과적인 투약량을 인간 대상체에게 적합한 투약량으로 전환할 때 일어난다.

[0351] 7. 화합물의 합성

[0352] 화합물은 본 명세서에 개시된 방법 및 본 명세서의 개시내용 및 당업계에 잘 공지된 방법을 고려할 때 분명할 이의 일상적인 변형을 이용하여 제조될 수 있다. 통상적인 그리고 잘 공지된 합성 방법은 본 명세서의 교시에 추가로 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 전형적인 화합물의 합성은 다음의 실시예에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 입수 가능하다면, 시약 및 출발 물질은, 예를 들어, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich) 또는 다른 화학적 공급업자로부터 상업적으로 구입할 수 있다.

[0353] 전형적 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 다를 수 있지만, 이러한 조건은 일상적인 최적화 절차에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0354] 추가적으로, 특정 작용기가 원치않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 다양한 작용기를 위한 적합한 보호기뿐만 아니라 특정 작용기를 보호 및 탈보호하기 위한 적합한 조건은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 수많은 보호기가 문헌[Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience], 및 이들에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

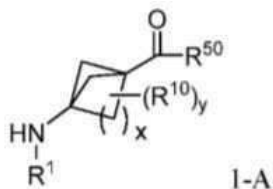
[0355] 더 나아가, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 함유할 수 있다. 따라서, 원한다면, 이러한 화합물은 순수한 입체이성질체로서, 즉, 개개 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체로서, 또는 입체이성질체-풍부 혼합물로서 제조되거나 또는 분리될 수 있다. 모든 이러한 입체이성질체(및 풍부한 혼합물)은 달리 표시되지 않는 한, 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 순수한 입체이성질체(또는 풍부한 혼합물)은, 예를 들어, 당업계에 잘 공지된 광학적으로 활성인 출발 물질 또는 입체선택적 시약을 이용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 이러한 화합물의 라세미 혼합물은, 예를 들어, 카이랄 칼럼 크로마토그래피, 카이랄 분해제 등을 이용하여 분리될 수 있다.

[0356] 다음의 반응을 위한 출발 물질은 일반적으로 공지된 화합물이거나 또는 공지된 절차 또는 이의 분명한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 상업적 공급업자, 예컨대 알드리치 케미컬 코퍼레이션(Aldrich Chemical Co.)(미국 위스콘신주 밀워키에 소재), 바헴(Bachem)(미국 캘리포니아주 토란스에 소재), 엠카-켄스(Emka-Chemce) 또는 시그마(Sigma)(미국 미주리주 세인트루이스에 소재)로부터 다수의 출발 물질을 입수 가능하다. 다른 것은 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of CarbonCompounds, Volumes 1-5, 및 부록(Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), 및 Larock's Comprehensive

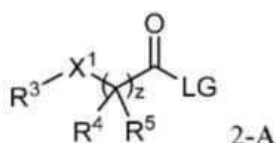
Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]에 기재된 절차 또는 이의 분명한 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0357] **일반 합성**

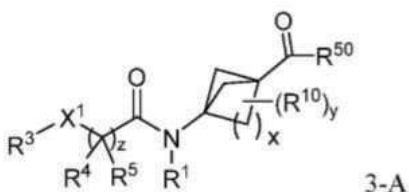
[0358] 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 3-A의 화합물을 제공하는 데 적합한 조건 하에서 하기 화학식 1-A의 화합물을 하기 화학식 2-A의 화합물과 결합시키는 단계:



[0359]



[0360]



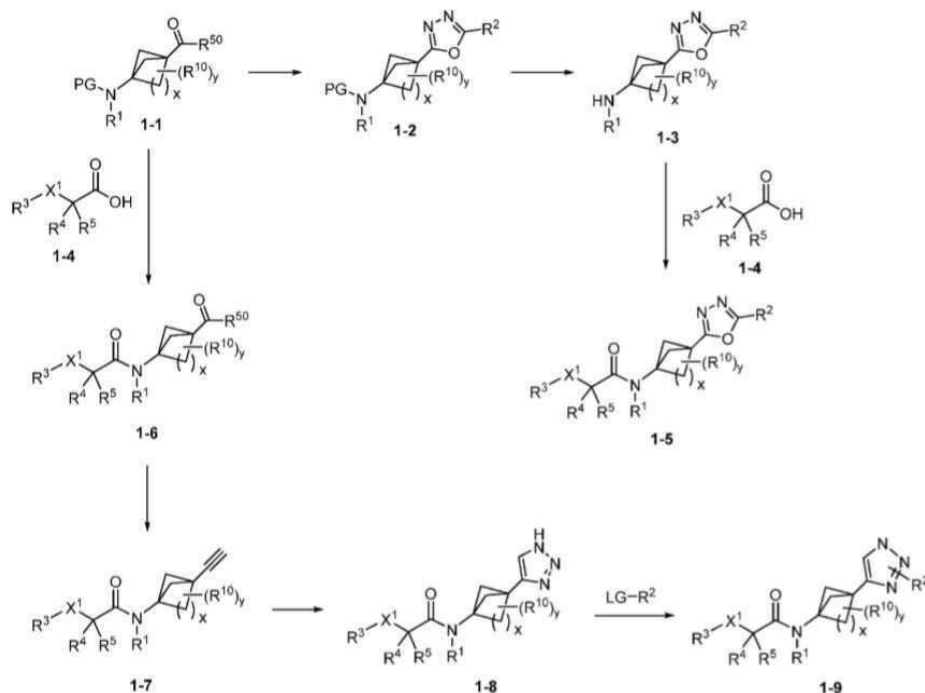
[0361]

[0362] 화학식 3-A의 화합물을 고리 형성 반응 조건(L이 고리일 때) 또는 결합 반응 조건 하에서 화학식 $R^2-C(O)_2H$ 의 산과 조합하여, 선택적으로 환원(L이 헤테로알킬렌일 때)과 조합하여, 적합한 시약과 결합시켜 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공되며, 식 중 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , x , y , z 및 X^1 은 본 명세서에 정의된 바와 같고, R^{50} 은 H, $-NHNH_2$ 또는 이탈기이며, LG는 이탈기(예를 들어, C_{1-6} 알콕시 또는 할로)이다. 추가로, 화학식 I의 화합물(L은 헤테로알킬렌임)은 화학식 3A의 화합물을 화학식 R^2-OH 의 적합하게 작용기화된 화합물(예를 들어, L이 O를 포함할 때)과, 선택적으로 환원 단계와 조합하여 결합시킴으로써 제공될 수 있다.

[0363] 반응식 I에 나타내는 다음의 반응은 본 명세서에 개시된 화합물의 합성을 위해 사용될 수 있는 일반적 방법을 도시한다. 반응식 I에서, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , x , y 및 X^1 은 본 명세서에 정의된 바와 같고, R^{50} 은 H 또는 이탈기이고, PG는 보호기이며, LG는 이탈기(예를 들어, C_{1-6} 알콕시 또는 할로)이다.

[0364]

반응식 I



[0365]

[0366]

반응식 I에 관해, 화합물 1-2는 화합물 1-1(여기서, R⁵⁰은 -NHNH₂임)을 적합하게 치환된 카복실산을 갖는 고리 형성 반응 조건 하에 적합한 시약과 반응시켜 옥사다리아졸 1-2를 제공함으로써 제조될 수 있다. 화합물 1-2의 탈보호는 화합물 1-3을 제공한 후에, 화학식 1-4의 적합하게 치환된 화합물과 결합시켜 화합물 1-5를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 화합물 1-3은 염(예를 들어, HCl염)으로 전환된 후에 화학식 1-4의 적합하게 치환된 화합물과 결합된다. 화학식 I의 화합물(여기서, L은 트리아아졸임)은 화합물 1-1(여기서, R⁵⁰은 수소임)로부터 제조될 수 있다. 표준 아마이드 결합 형성 반응 조건 하에서 화합물 1-1의 탈보호 및 화합물 1-4와의 결합은 화합물 1-6을 제공한다. 상기 결합은 전형적으로 적합한 시약, 예컨대 카보다이이미드(예를 들어, N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), N,N'-다이사이클로헥틸카보다이이미드, N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDC), N-t-뷰틸-N-메틸카보다이이미드(BMC), N-t-뷰틸-N-에틸카보다이이미드(BEC), 1,3-비스(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일메틸)카보다이이미드(BDDC) 등), 무수물(예를 들어, 대칭, 혼합 또는 환식 무수물), 활성화된 에스터(예를 들어, 페닐 활성화된 에스터 유도체, p-하이드록삼 활성화된 에스터, 헥사플루오로아세톤(HFA) 등), 아실아졸(CDI, 아실벤조트리아아졸 등을 이용하는 아실이미다졸), 아실 아자이드, 산 할로겐화물, 포스포늄염(HOBt, PyBOP, HOAt 등), 아미늄/우라늄염(예를 들어, 테트라메틸 아미늄염, 비스피롤리디노 아미늄염, 비스피페리디노 아미늄염, 이미다졸륨 우라늄염, 피리미디늄 우라늄염, N,N,N'-트리아메틸-N'-페닐유레아로부터 유래된 우라늄염, 몰폴리노-게 아미늄/우라늄 결합 시약, 안티몬산 우라늄염 등), 유기 인 시약(예를 들어, 포스핀산 및 인산 유도체, 예컨대 프로필포스폰 무수물), 유기황 시약(예를 들어, 설폰산 유도체), 트리아아진 결합제(예를 들어, 2-클로로-4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아아진, 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아아진-2-일)-4 메틸몰폴리늄 클로라이드, 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아아진-2-일)-4 메틸몰폴리늄 테트라플루오로보레이트 등), 피리디늄 결합 시약(예를 들어, 무카이야마 시약(Mukaiyama's reagent), 피리디늄 테트라플루오로보레이트 결합 시약 등) 등(예를 들어, 문헌[EI-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467] 참조)을 사용한다. 화합물 1-6의 아세틸렌 중간체 1-7로의 전환은 표준 클릭-화학 반응 조건을 이용하여 트리아아졸 형성을 가능하게 한다. 트리아아졸 1-8은 표준 결합 반응 조건 하에 R² 모이어티에 의해 작용기화되어 화합물 1-9를 제공할 수 있다.

[0367]

적절한 출발 물질 및 시약(즉, 다이아민, 에스터 및 산)은 구입되거나 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0368] 실시예

[0369] 본 개시내용의 구체적 실시형태를 입증하기 위해 다음의 실시예를 포함한다. 다음의 실시예에 개시된 기법은 본 개시내용의 실행에서 잘 작용하는 기법을 나타내며, 따라서 그의 실행을 위한 구체적 방식을 구성하도록 고려될 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식되어야 한다. 그러나, 본 개시내용에 비추어 당업자는 개시된 구체적 실시형태에서 다수의 변화가 이루어질 수 있고 본 개시내용의 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 여전히 동일하거나 또는 유사한 결과를 얻을 수 있다는 것을 인식하여야 한다.

[0370] 일반적 실험 방법

[0371] 사용한 모든 용매는 상업적으로 입수 가능하며, 추가 정제 없이 사용하였다. 반응을 전형적으로 질소의 비활성 분위기 하에 무수 용매를 이용하여 실행하였다.

[0372] **NMR 분광학:** 300 MHz에서 작동하는 BBFO 300 MHz 프로브를 구비한 브루커 아반스(Bruker Avance) III 또는 다음의 기기 중 하나를 이용하여 ^1H 핵 자기 공명(NMR) 분광법을 수행하였다: DUAL 400 MHz S1을 구비한 브루커 아반스 400 기기, 프로브 6 S1 400 MHz 5mm ^1H - ^{13}C ID를 구비한 브루커 아반스 400 기기, 프로브 브로드밴드(Broadband) BBFO 5 mm 다이렉트를 구비한 브루커 아반스 III 400 기기, 브루커 400 BBO 프로브를 구비한 브루커 머큐리 플러스(Bruker Mercury Plus) 400 NMR 분광계, 모두 400 MHz에서 작동함. 모든 중수소화된 용매는 기준 신호(^1H 와 ^{13}C 둘 다에 대해 δ 0.00으로 설정)로서 사용되는 0.03% 내지 0.05% v/v 테트라메틸실란을 전형적으로 함유하였다. 소정의 경우에, 달리 언급되지 않는 한 실온 주변에서 언급된 용매를 이용하여 400 MHz에서 작동하는 브루커 어드밴스 400 기기를 이용하여 ^1H 핵 자기 공명(NMR) 분광법을 수행하였다. 모든 경우에, NMR 데이터는 제안된 구조와 일치되었다. 특징적 화학적 이동(δ)은 주요 피크의 표시를 위한 통상적인 약어를 이용하여 백만분율로 주어진다: 예를 들어, s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; dd, 이중선의 이중선; dt, 삼중선의 이중선; br, 브로드.

[0373] **박층 크로마토그래피:** 박층 크로마토그래피(TLC)를 사용한 경우에, 이는 실리카겔 F254(머크(Merck)) 플레이트를 이용하는 실리카겔 TLC를 지칭하며, R_f는 화합물에 의해 이동되는 거리를 TLC 플레이트 상에서 용매에 의해 이동되는 거리로 나눈 것이다. 실리카겔 카트리지에 대한 자동 플래시 크로마토그래피 시스템을 이용하여 또는 C18 카트리지에 대한 역상 크로마토그래피의 경우에 칼럼 크로마토그래피를 수행하였다. 대안적으로, 맨체레이-나겔(Mancherey-Nagel)로부터의 알루그램(Alugram)(등록상표)(실리카겔 60 F254) 상에서 박층 크로마토그래피(TLC)를 수행하였고, 스팟을 시각화하기 위해 전형적으로 UV를 사용하였다. 추가적인 시각화 방법을 또한 일부 경우에 사용하였다. 이들 경우에서, TLC 플레이트는 아이오딘(대략 1 g의 I₂를 10 g의 실리카겔에 첨가하고 철저히 혼합함으로써 생성됨), 닌하이드린(알드리치(Aldrich)로부터 상업적으로 입수 가능) 또는 매직 스테인(Magic Stain)(450ml의 물과 50ml의 진한 H₂SO₄에서 25g의 (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 5g의 (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆를 철저히 혼합함으로써 생성됨)을 전개시켜 화합물을 시각화시켰다.

[0374] **액체 크로마토그래피-질량분석법 및 HPLC 분석:** 구매 용매 이동상 A(MPA, H₂O+0.037%(v/v) TFA): 이동상 B(MPB, ACN+0.018%(v/v) TFA)(0.01분, 10% MPB; 4분, 80% MPB; 4.9분, 80% MPB; 4.92분, 10% MPB; 5.5분, 10% MPB)를 이용하여 1.2ml/분의 유속에서 광 다이오드 어레이 검출기 및 루나(Luna)-C18(2) 2.0 X 50mm, 5 μ m 칼럼을 이용하는 시마즈(Shimadzu) 20AB HPLC 시스템 상에서 HPLC 분석을 수행하였다. 220 및 254nm 하에서 LCMS를 검출하거나 또는 증발 광 산란(ELSD) 검출뿐만 아니라 양성 전기분무 이온화(MS)를 사용하였다. 산성 또는 중성 조건에 의해 반-분취 HPLC를 수행하였다. 산성: 루나(Luna) C18 100×30mm, 5 μ m; MPA: HCl/H₂O=0.04%, 또는 폼산/H₂O=0.2% (v/v); MPB: ACN. 중성: 워터스 엑스브릿지(Waters Xbridge) 150×25, 5 μ m; MPA: H₂O 중의 10mM NH₄HCO₃; MPB: ACN. 조건 둘 다에 대한 구매: 20ml/분의 유속에서 12분 내에 10%의 MPB 내지 80%의 MPB, 이어서, 2분에 걸쳐 100% MPB, 2분에 걸쳐 10% MPB, UV 검출기. 구매 용매 이동상 A(MPA, CO₂): 이동상 B(MPB, MeOH+0.05%(v/v) IPAm)(0.01분, 10% MPB; 3분, 40% MPB; 3.5분, 40% MPB; 3.56-5분, 10% MPB)을 이용하여 4ml/분의 유속에서 AD-3, AS-H, OJ-3, OD-3, AY-3 및 IC-3, 4.6×100mm, 3 μ m 칼럼을 포함하는 일련의 카이랄 칼럼 및 UV/Vis 검출기를 갖는 타르(Thar) 분석 SFC 시스템 상에서 SFC 분석을 수행하였다. 구매 용매 이동상 A(MPA, CO₂): 이동상 B(MPB, MeOH+0.1%(v/v) NH₃H₂O)(0.01분, 10% MPB; 5분, 40% MPB; 6분, 40% MPB; 6.1-10분, 10% MPB)를 이용하여 65ml/분의 유속에서 AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H 및 IC-H, 30×250mm, 5 μ m 칼럼을 포함하는 일련의 카이랄 분취 칼럼 및 UV/Vis 검출기를 갖는 타르 80 분취 SFC 시스템 상에서 SFC 분취를 수행하였다.

PDA 검출기를 구비하고 교반 양 및 음의 전기분무 이온화 방식으로 작동하는 워터스(Waters) 단일 사중극자 질량분석기에 결합된 UPLC-MS 액유티(Acquity)(상표명) 시스템을 이용하여 LC-MS 데이터를 또한 수집하였다. 사용한 칼럼은 코르텍스(Cortecs) UPLC C18, 1.6 μ m, 2.1 \times 50 mm였다. 2.5분의 총 실행시간으로 2.0분에 걸쳐 95% A(A: 수 중의 0.1% 폼산)에서 시작해서 95% B(B: MeCN 중의 0.1% 폼산)에서 종료되는 선형 구배를 적용하였다. 0.8mL/분의 유속으로 칼럼 온도는 40 $^{\circ}$ C였다.

[0375] **일반적 절차 A, T3P 결합:** DMF 또는 EtOAc(0.1M 내지 0.2M)에서 아민(1 eq), 및 카복실산(1.5 eq)을 함유하는 플라스크에 *N*-메틸이미다졸, 다이아이소프로필에틸아민, 또는 트라이에틸아민(3.0 내지 5.0 eq) 중 하나를 첨가한 후에 T3P 용액(1.5 내지 3.0 eq., EtOAc 중의 50%)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, 이 시점에 1M NaOH 용액을 첨가한 후에, EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피 또는 역상 HPLC를 이용하여 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0376] 다음의 화합물을 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였고, 하기의 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하는데 사용하였다: *tert*-부틸 (3-(2-(3,4-다이플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)카바메이트 및 *tert*-부틸 *N*-[1-[[2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부톡시]아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]카바메이트.

[0377] **일반적 절차 B, 하이드라자이드 형성:** EtOH(0.25 내지 0.1M) 중의 메틸 에스터(1 eq)의 현탁액에 하이드라진 수화물(3 내지 5 eq)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 90 $^{\circ}$ C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 종종 생성물이 용액 밖에서 결정화되게 야기하였다. 이 고체를 상청액의 제거에 의해 수집하였다. 생성물이 결정화하지 않았다면, 용액을 농축시켰고, 조질의 생성물은 후속 단계에서 사용하기에 충분히 순수하였다.

[0378] **일반적 절차 C, 옥사다리아졸 형성:** EtOAc 또는 MeCN(0.1M) 중의 하이드라자이드(1 eq) 및 카복실산(1.5 eq) 용액에 NEt₃(5 eq)를 첨가한 후에 T3P 용액(3 eq)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100 $^{\circ}$ C에서 밀봉 바이알에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다.

[0379] **일반적 절차 D, 염화아실:** DCM(0.1M 내지 0.2M) 중의 카복실산(1 eq) 및 DMF(0.05 eq)를 함유하는 플라스크에 0 $^{\circ}$ C에서 염화옥살릴(1.2 eq)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 사용하였다.

[0380] 또는: SOCl₂(0.5M) 중의 산(1 eq) 용액을 85 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이를 직접 사용하였다.

[0381] **일반적 절차 E, α -브로모케톤:** MeCN(0.1M) 및 THF(0.1M) 중의 염화아실(1 eq) 용액에 0 $^{\circ}$ C에서 DCM(0.1M) 중의 TMSCHN₂(1.5 eq)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 aq. HBr(1.1 eq, 48% 용액)을 첨가하였고, 이 시점에 H₂O를 첨가한 후에 EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 직접 사용하거나 또는 실리카 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0382] **일반적 절차 F, 브로모케톤 알킬화:** MeCN(0.1M 내지 0.2M) 중의 1차 아민(1 eq), 및 α -브로모케톤(1 eq)을 함유하는 플라스크에 Na₂CO₃(4 eq)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 40 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, H₂O를 첨가한 후에 EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 직접 사용하거나 또는 실리카 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0383] 다음의 화합물을 일반적 절차 F를 이용하여 제조하고 나서, 하기의 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하기 위해 사용하였다: *N*-(3-((2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부톡시)아세트아마이드, *N*-(3-((2-(2,4-다이플루오로페닐)-2-옥소에

틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(3-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(3,4-다이플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, 2-(3,4-다이플루오로페녹시)- N -(3-((2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드, N -(3-((2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-((2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, 및 N -(3-((2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트아마이드.

[0384] **일반적 절차 G, 품질화:** 품산(0.1M) 중의 Ac_2O (2 eq)의 용액에 0°C에서 DCM(0.1M) 중의 2차 아민(1 eq)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, 이 시점에 포화 $NaHCO_3$ 를 첨가한 후에 EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×). 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 직접 사용하거나 또는 실리카 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0385] 다음의 화합물을 일반적 절차 G를 이용하여 제조하고 나서, 하기의 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하는 데 사용하였다: N -(3-(N -(2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(2,4-다이플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(3-플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(3,4-다이플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드, $tert$ -뷰틸 (3-((2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트, N -(3-(N -(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드, N -(3-(N -(2-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-

2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드 및 *N*-(3-(*N*-(2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아세트아마이드.

[0386] **일반적 절차 H, 폼에이트 고리화:** AcOH(0.1M) 중의 3차 아민(1 eq) 용액에 CH₃COONH₄(5 eq)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 110℃에서 15시간 동안 가열하고, 이 시점에 포화 NaHCO₃를 첨가한 후에 EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 p-HPLC를 이용하여 정제하였다.

[0387] 일반적 절차 H를 이용하여 다음의 화합물을 제조하였고, 본 명세서에 개시된 화합물: *tert*-뷰틸 (3-(4-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트를 제조하기 위해 사용하였다.

[0388] **중간체1**

[0389] **메틸 3-[[2-(4-클로로페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트**

[0390] DMF(2mL) 중의 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트염(255mg, 1.0mmol), 2-(4-클로로페녹시)아세트산(224mg, 1.2mmol), *N*-메틸이미다졸(246mg, 3.0mmol) 및 T3P(382mg, 1.2mmol)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. LC-MS *m/z*: = 310.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 6.89 - 6.96 (m, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 3.66 - 3.74 (m, 3 H), 2.36 - 2.47 (m, 6 H).

[0391] **중간체2**

[0392] **메틸 3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트**

[0393] DMF(8.3mL) 중의 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트염(1.06g, 4.14mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트산(1.02g, 4.97mmol), DIPEA(1.61g, 12.4mmol) 및 T3P(1.58g, 4.97mmol)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.33 (t, *J* = 8.60 Hz, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.76 (dd, *J* = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.44 (s, 6 H).

[0394] **중간체3**

[0395] **2-(4-클로로페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0396] EtOH(3.5mL) 중의 메틸 3-[[2-(4-클로로페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(270mg, 0.87mmol), 하이드라진 수화물(131mg, 2.6mmol)을 사용하는 일반적 절차 B를 이용하여 제조하였다. LC-MS *m/z*: = 310.1 [M+H]⁺.

[0397] **중간체4**

[0398] **2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0399] EtOH(18mL) 중의 메틸 3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(1.46g, 4.5mmol), 하이드라진 수화물(669mg, 13.3mmol)을 사용하는 일반적 절차 B를 이용하여 제조하였다. LC-MS *m/z*: = 328.1 [M+H]⁺.

[0400] **중간체5**

[0401] ***tert*-뷰틸 3-시스-하이드록시사이클로부탄카복실레이트**

[0402] MeOH(700mL) 중의 *tert*-뷰틸 3-옥소사이클로부탄카복실레이트(70.0g, 411mmol)의 혼합물을 -30℃에서 N₂ 하에 2 시간에 걸쳐 NaBH₄(15.6g, 411 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 얼음과 포화 NH₄Cl(700mL)을 0℃에서 30분에 걸쳐 서서히 첨가함으로써 반응을 중단시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 수성상을 남기고 이를 EtOAc로 추출하였다(3×300mL). 합한 유기상을 염수(300mL)로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 농축시켰다. 시스-생성물이 선호되는 부분입체이성질체의

혼합물로서 분리시켰다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.23-4.04 (m, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.60-2.43 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0403] ***tert*-부틸 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실레이트**

[0404] 수욕에서 교반막대를 구비하고 알루미늄 호일로 뒤덮은 반응 플라스크에 AgOTf (134.3g, 523mmol), 셀렉트플루오르(Selectfluor)(92.6g, 261mmol), KF (40.5g, 697mmol) 및 *tert*-부틸 3-시스-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(30.0g, 174mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, EtOAc (1000ml), 2-플루오로피리딘(50.7g, 523mmol) 및 TMSCF_3 (74.3g, 523mmol)을 연속해서 적가시키는 한편, 수욕을 이용하여 내부 온도를 30°C 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실리카의 플러그를 통해 여과시키고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE(800ml)로 세척하고 나서, 여과시켰다. 여과액을 1 N CuSO_4 (3×300ml)로 세척하고 나서, 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.60-4.48 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 3H), 2.52-2.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0405] **3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실산**

[0406] DCM(250ml) 중의 *tert*-부틸 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실레이트(24.0g, 100.0mmol)의 용액에 TFA(77.0g, 675mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C 에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(50ml)에 용해시키고 나서, H_2O (3×30ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.39 (s, 1H), 4.74 (오중선, $J = 7.44$ Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H).

[0407] **중간체6**

[0408] **3-시스-(벤질옥시)사이클로부탄올**

[0409] MeOH(1000ml) 중의 3-벤질옥시사이클로부탄올(100.0g, 567mmol) 혼합물에 NaBH_4 (21.5g, 567mmol)를 -30°C 에서 N_2 하에 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30°C 에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 얼음 및 포화 NH_4Cl (600ml)을 0°C 에서 0.5시간에 걸쳐 서서히 첨가하여 반응을 중단시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 수성상을 남기고 이를 EtOAc 로 추출하였다(3×200ml). 합한 유기상을 염수(200ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 시스-생성물이 선호되는 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.18 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (오중선, $J = 7.17$ Hz, 1H), 3.56 (오중선, $J = 6.95$ Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H).

[0410] ***tert*-부틸 2-(3-시스-(벤질옥시)사이클로부톡시)아세테이트**

[0411] 톨루엔(400ml) 중의 3-시스-(벤질옥시)사이클로부탄올(19.7g, 110mmol), *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(32.3g, 165mmol), 황산수소 테트라부틸암모늄(1.9g, 5.5mmol) 및 물(10ml)의 혼합물에 물(120ml) 중의 NaOH(66.3g, 1.6 mol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 얼음물(120ml)을 첨가하여 반응을 중단시켰고, MTBE(3×50ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.65 (dtd, $J = 9.26, 6.28, 6.28, 3.31$ Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0412] ***tert*-부틸 2-(3-시스-하이드록시사이클로부톡시)아세테이트**

[0413] MeOH(350ml) 중의 *tert*-부틸 2-(3-시스-(벤질옥시)사이클로부톡시)아세테이트(27.0g, 92.4mmol)의 용액에 N_2 하에 Pd/C (3.0g, 10중량% 탄소상 Pd)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 탈기시켰고, H_2 로 3회 퍼지시키고 나서, H_2 (50 psi) 하에서 50°C 에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻어서, 직접 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.94-3.89 (m,

1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (오중선, $J = 6.89$ Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.80 (br d, $J = 6.39$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0414] ***tert*-부틸 2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세테이트**

[0415] 수욕에서 교반막대를 구비하고 알루미늄 호일로 뒤덮은 반응 플라스크에 N_2 하에서 AgOTf(57.2g, 222mmol), 셀렉트플루오르(39.4g, 111mmol), KF(17.2g, 297mmol), 및 *tert*-부틸 2-(3-시스-하이드록시사이클로뷰톡시)아세테이트(15.0g, 74.2mmol)를 첨가하였다. 이어서, EtOAc(600ml), 2-플루오로피리딘(21.6g, 222mmol) 및 TMSF₃(31.6g, 222mmol)을 연속해서 적가시키는 한편, 수욕을 이용하여 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실리카의 플러그를 통해 여과시키고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE(800ml)로 세척하고 나서, 여과시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.35-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0416] **2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트산**

[0417] DCM(100ml) 중의 *tert*-부틸 2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세테이트(11.5g, 42.6mmol)의 용액에 N_2 하에서 TFA(30.8g, 270mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(30ml)에 용해시키고 나서, H₂O(3×30ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 사용하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H).

[0418] **중간체7**

[0419] ***N*-메톡시-*N*-메틸-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드**

[0420] EtOAc(50ml) 중의 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(1.6g, 7.7mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(4.47ml, 25.7mmol)을 첨가한 후에 T3P(2.4g, 7.7mmol, EtOAc 중의 50%)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 10분 동안 교반시키고 나서, *N,O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(500mg, 5.13mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 포화 NH₄Cl의 첨가에 의해 반응을 중단시키고 나서, EtOAc(3×25ml)로 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물은 충분히 순수하였고 직접 사용하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 4.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (td, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.83 (dtd, $J = 9.8, 6.6, 3.2$ Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H).

[0421] **2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트알데하이드**

[0422] THF(3.9ml) 중의 *N*-메톡시-*N*-메틸-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드(100mg, 0.39mmol)의 냉각 용액에 -78℃에서 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드(0.78ml, 0.78mmol, 헥산 중의 1M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 무수 EtOAc(1.0ml)와 포화 NH₄Cl(3 ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 이어서, 냉각욕으로부터 제거하고 나서, 15분 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고 나서, Et₂O(3×15ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 알데하이드를 추가 정제 없이 바로 사용하였다.

[0423] **중간체8**

[0424] **1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민**

[0425] ***tert*-부틸 (3-(하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트**

[0426] 2-프로판올(1.0M) 중의 메틸 3-((*tert*-부톡시카보닐)-아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(1.0 eq)의 용액에 NH₂NH₂·H₂O(3.0 eq)를 0℃에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 나서, 여과시켰다. 필터 케이크를 2-프로판올로 세척하고 나서 감압 하에 건

조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 242.1 $[M+H]^+$.

[0427] ***tert*-부틸 (3-(2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄-1-카보닐)하이드라진-1-카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트**

[0428] 무수 N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)(1.1M) 중의 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄-1-카복실산(1.1 eq; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비)의 현탁액에 TEA(4.0 eq)와 T3P(2.0 eq, EtOAc 중의 50%)를 0℃에서 적 가시켰다. 반응 혼합물을 20℃로 가온시키고 나서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시 키고, *tert*-부틸 (3-(하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(275g, 1.14 mol, 1 eq)를 반 응 혼합물에 일부분씩 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25℃에서 교반시켰다. 포화 NaHCO₃의 첨 가에 의해 반응을 중단시켰다. 혼합물을 40℃에서 10분 동안 추가로 교반시키고, 즉시 여과시켰다. 필터 케이크 를 물로 세척하고 나서, 감압 하에 45℃에서 건조시켰다. 조질의 생성물을 사용하였다. LC-MS: m/z : 408.1 $[M+H]^+$.

[0429] ***tert*-부틸 (3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트**

[0430] MeCN(0.25M) 중의 *tert*-부틸 (3-(2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄-1-카보닐)하이드라진-1-카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(1.0 eq)의 현탁액에 K₂CO₃(분말, 325 메쉬, 5.0 eq)[주의: 분말 K₂CO₃ 대신에 Cs₂CO₃을 사용할 수 있음], 4Å 분자체(1:1 w/w) 및 p-톨루엔설퍼닐 염화물(TsCl)(2.5 eq)을 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃로 가열하였고, 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 나서, 혼합물을 여과시 켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 70℃에서 MeCN(0.6M)에서 용해시키고 나서, 물(0.4M)을 용액에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 20℃에서 교반시키고 나서, 여과시켰다. 필터 케이크를 물로 세척하고 나서, 다이클로로메탄에서 용해시켰다. 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질 의 잔사를 20℃에서 다이클로로메탄(1M)에서 용해시키고 나서, 헥산(0.3M)을 용액에 한번에 첨가하였다. 혼합물 을 30분 동안 교반시키고 나서, 여과시켰다. 필터 케이크를 헥산에 의해 세척하고 나서, 감압 하에 건조시켜 목 적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 390.1 $[M+H]^+$.

[0431] **1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염**

[0432] *tert*-부틸 (3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(1.0 eq)에 0℃에서 HCl(20 eq, EtOAc 중의 4M)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이 클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민이 선호되는 1-[5-[3-(트라이플루오로메톡 시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민의 8:1 내지 10:1 부분입체이성질체 혼합물을 제공하였다. 조질의 잔사를 직접 사용하였다. LC-MS: m/z : 290.0 $[M+H]^+$.

[0433] **중간체 9**

[0434] ***N*-(3-에틸일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부톡시)아세트아마이드**

[0435] ***N*-(3-폼일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부톡시)아세트아마이드**

[0436] 0℃에서 DCM(5.0mℓ) 중의 *N*-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡 시)사이클로부톡시)아세트아마이드(430mg, 1.39mmol)의 용액에 DMP(649mg, 1.53mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 혼 합물을 15℃로 가온시키고, 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 나서, 여과액 을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.66 (s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.30-2.20 (m, 2H).

[0437] ***N*-(3-에틸일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부톡시)아세트아마이드**

[0438] 0℃에서 MeOH(5.0mℓ) 중의 *N*-(3-폼일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로

뷰톡시)아세트아마이드(240mg, 0.78mmol) 용액에 K_2CO_3 (324mg, 2.34mmol)와 다이메틸(1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트(210mg, 1.09mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 15℃로 가온시키고, 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고 나서 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 수성상을 EtOAc(3×5ml)로 추출하고 나서, 합한 유기물을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 전달하였다. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (br s, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 1H).

[0439] 실시예 1

[0440] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-(5-테트라하이드로퓨란-3-일-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0441] EtOAc(0.5ml) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(20mg, 0.06mmol), 테트라하이드로-3-푸로산(11mg, 0.1mmol), NEt_3 (33mg, 0.32mmol) 및 T3P(62mg, 0.19mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. 1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.26-7.22 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.00-3.57 (m, 4H), 2.59-2.47 (m, 6H), 2.36-2.29 (m, 2H). LC-MS: m/z : 390.2 $[M+H]^+$.

[0442] 실시예 2

[0443] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-(5-테트라하이드로퓨란-2-일-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0444] EtOAc(0.5ml) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(20mg, 0.06mmol), 테트라하이드로-2-푸로산(11mg, 0.1mmol), NEt_3 (33mg, 0.32mmol) 및 T3P(62mg, 0.19mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. 1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.27-7.23 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H). LC-MS: m/z : 390.2 $[M+H]^+$.

[0445] 실시예 3

[0446] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0447] 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(200mg, 0.65mmol), 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실산(131mg, 0.71mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비)과 트라이에틸아민(NEt_3)(0.45ml, 3.23mmol)을 EtOAc(2.6ml)에 용해시키고 나서, T3P 용액(0.58ml, 1.94mmol, EtOAc 중의 50%)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃로 밤새 가열하고 나서, 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(10ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc(3×10ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 분취-HPLC를 사용하여 정제하여 맑은 오일로서 목적하는 생성물을 전달하였다. 1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.67 (s, 6H). LC-MS m/z : = 458.20 $[M+H]^+$.

[0448] 대안적으로, DCM(1ml) 중의 2-(4-클로로페녹시)아세트산(50mg, 0.27mmol), 2-(4-클로로페녹시)아세트산(50mg, 0.27mmol), NEt_3 (123mg, 1.21mmol) 및 T3P(185mg, 0.29mmol, 50% 순도)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 0℃에서 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(시스-부분입체이성질체를 선호하는 8:1 내지 10:1)(70mg, 0.24mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응물에 포화 수성 $NaHCO_3$ (4ml)를 첨가하였다. 수성상을

DCM(5mℓ, 3mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[0449] 실시예 4

[0450] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0451] EtOAc(0.8mℓ) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(25mg, 0.08mmol), 3,3,3-트라이플루오로프로판산(16mg, 0.12mmol), NEt₃(41mg, 0.40mmol) 및 T3P(77mg, 0.24mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 6H). LC-MS m/z: = 402.11 [M+H]⁺.

[0452] 실시예 5

[0453] 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-[5-(사이클로뷰톡시메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0454] EtOAc(0.8mℓ) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(25mg, 0.08mmol), 2-(사이클로뷰톡시)아세트산(16mg, 0.12mmol), NEt₃(41mg, 0.40mmol) 및 T3P(77mg, 0.24mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34-7.30 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H). LC-MS m/z: = 404.21 [M+H]⁺.

[0455] 실시예 6

[0456] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0457] 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실산(138mg, 0.75mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비), 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(164mg, 0.50mmol) 및 NEt₃(0.35mℓ, 2.5mmol)를 MeCN(4.0mℓ)에 용해시키고 나서, T3P 용액(0.45mℓ, 1.5mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 72시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 용액(10mℓ) 및 EtOAc(10mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 다음에 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.88 (dddt, J = 9.8, 7.3, 4.8, 2.5 Hz, 2H), 2.71-2.66 (m, 8H). LC-MS m/z: = 476.27 [M+H]⁺.

[0458] 실시예 7

[0459] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-(3,3-다이플루오로-1-메틸-프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0460] EtOAc(1.0mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 4,4-다이플루오로-2-메틸-부탄산(26mg, 0.18mmol), NEt₃ (62mg, 0.61mmol) 및 T3P(117mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.03 (tdd, J = 56.3, 5.3, 4.0 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.50 (dddd, J = 21.6, 14.6, 13.4, 8.1, 4.0 Hz, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS

$m/z: = 430.18 [M+H]^+$.

[0461] 실시예 8

[0462] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-(1-사이클로프로필에틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0463] EtOAc(1.0ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 2-사이클로프로필프로판산(21mg, 0.18mmol), NEt_3 (62mg, 0.61mmol) 및 T3P(117mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. 1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.34 (dq, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11-1.02 (m, 1H), 0.67-0.53 (m, 2H), 0.40-0.34 (m, 1H), 0.29-0.23 (m, 1H). LC-MS $m/z: = 406.27 [M+H]^+$.

[0464] 실시예 9

[0465] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-[(트랜스)-2-메틸사이클로프로필]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0466] EtOAc(1.0ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 트랜스-2-메틸사이클로프로판카복실산(18mg, 0.18mmol), NEt_3 (62mg, 0.61mmol) 및 T3P(117mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. 1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.85 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.95 (ddd, $J = 8.6, 6.1, 4.9$ Hz, 1H). LC-MS $m/z: = 392.15 [M+H]^+$.

[0467] 실시예 10

[0468] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-(1-플루오로사이클로프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0469] EtOAc(1.0ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 1-플루오로사이클로프로판카복실산(19mg, 0.18mmol), NEt_3 (62mg, 0.61mmol) 및 T3P(117mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. 1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H). LC-MS $m/z: = 396.2 [M+H]^+$.

[0470] 실시예 11

[0471] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-(사이클로프로필메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0472] EtOAc(1.0ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 2-사이클로프로필아세트산(18mg, 0.18mmol), NEt_3 (62mg, 0.61mmol) 및 T3P(117mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. 1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.21-1.11 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H). LC-MS $m/z: = 392.2 [M+H]^+$.

[0473] 실시예 12

[0474] N-[3-[5-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

- [0475] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트
- [0476] EtOH(5.0mℓ) 중의 메틸 3-(*tert*-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(241mg, 1.0mmol), 하이드라진 수화물(150mg, 3.0mmol)을 사용하는 일반적 절차 B를 이용하여 제조하였다.
- [0477] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[1-[5-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트
- [0478] EtOAc(1.2mℓ) 중의 *tert*-부틸 *N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트(30mg, 0.12mmol), 4-클로로-3-플루오로-벤조산(33mg, 0.19mmol), NEt₃(63mg, 0.62mmol) 및 T3P(119mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다.
- [0479] 단계 3: 1-[5-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산
- [0480] *tert*-부틸 *N*-[1-[5-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트(35mg, 0.09mmol)를 실온에서 CH₂Cl₂(0.9mℓ)에 용해시키고 나서, 트라이플루오로아세트산(105mg, 0.92mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 농축시켰다. 조질의 물질을 직접 사용하였다.
- [0481] 단계 4: *N*-[3-[5-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로부톡시]아세트아마이드
- [0482] EtOAc(0.9mℓ) 중의 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트 염(35mg, 0.09mmol), 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부톡시]아세트산(23mg, 0.11mmol), NEt₃(27mg, 0.27mmol) 및 T3P(34mg, 0.27mmol)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.36 (오중선, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (오중선, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.34-2.26 (m, 2H). LC-MS *m/z*: = 476.4 [M+H]⁺.
- [0483] 실시예 13
- [0484] *tert*-부틸 3-[5-[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]아제티딘-1-카복실레이트
- [0485] EtOAc(1.2mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 1-*tert*-부톡시카보닐아제티딘-3-카복실산(37mg, 0.18mmol), NEt₃(62mg, 0.61mmol) 및 T3P(117mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). LC-MS *m/z*: = 437.2 [M+H - *t*-Bu]
- [0486] 실시예 14
- [0487] *tert*-부틸 3-[5-[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]피롤리딘-1-카복실레이트
- [0488] EtOAc(1.2mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-3-카복실산(39mg, 0.18mmol), NEt₃(62mg, 0.61mmol) 및 T3P(117mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS *m/z*: = 451.2 [M+H - *t*-Bu]
- [0489] 실시예 15
- [0490] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[5-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다이하졸-

2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0491] *tert*-부틸 3-[5-[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]아제티딘-1-카복실레이트(34mg, 0.07mmol)를 CH_2Cl_2 (0.7mℓ)에 주위 온도에서 용해시킨 후에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 후속적으로, 트라이플루오로아세트산(118mg, 1.03mmol)을 적가시켰다. 4시간 후에, 포화 NaHCO_3 의 첨가에 의해 반응을 중단시키고 나서, 이어서, 얻어진 2상 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 CH_2Cl_2 로 추가로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가 정제 없이 다음 전환에서 사용하였다.

[0492] 조질의 잔사를 EtOAc (0.9mℓ)에 용해시켰다. 이어서, H_2O (0.5mℓ)와 NaHCO_3 (29mg, 0.34mmol)를 순차적으로 첨가하고 나서, 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(19mg, 0.08mmol)를 적가시켰다. 6시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc 로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06-3.94 (m, 3H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H). LC-MS m/z : = 475.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0493] 실시예 16**[0494] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0495] *tert*-부틸 3-[5-[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]피롤리딘-1-카복실레이트(38mg, 0.07mmol)를 주위 온도에서 CH_2Cl_2 (0.7mℓ)에 용해시킨 후에 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 후속적으로, 트라이플루오로아세트산(128mg, 1.12mmol)을 적가시켰다. 4시간 후에, 포화 NaHCO_3 의 첨가에 의해 반응 중단시키고, 이어서, 얻어진 2상 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 CH_2Cl_2 로 추가로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가 정제 없이 다음 전환에서 사용하였다.

[0496] 조질의 잔사를 EtOAc (0.9mℓ)에 용해시켰다. 이어서, H_2O (0.5mℓ)와 NaHCO_3 (32mg, 0.38mmol)를 순차적으로 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(21mg, 0.08mmol)를 적가시켰다. 6시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc 로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. ^1H -NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (dq, J = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.18 (dt, J = 14.3, 9.5, 4.8 Hz, 2H), 3.07 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 9.3, 7.4 Hz, 1H), 2.86 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.38 (dddd, J = 13.0, 9.7, 7.7, 6.8 Hz, 1H), 2.26 (dddd, J = 13.1, 8.0, 6.4, 5.3 Hz, 1H). LC-MS m/z : = 489.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0497] 실시예 17**[0498] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0499] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol)를 주위 온도에서 EtOAc (1.2mℓ)에 용해시킨 후에, NEt_3 (62mg, 0.61mmol)와 사이클로프로판카보닐 클로라이드(19mg, 0.18mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, 출발 물질의 소모는 HPLC 분석에 의해 완료되었고,

T3P(233mg, 0.37mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 밀봉 바이알에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.16 (s, 4H). LC-MS *m/z*: = 378.24 [M+H]⁺.

[0500] 실시예 18

[0501] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0502] EtOAc(1.2mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 2,2-다이플루오로사이클로프로판카복실산(22mg, 0.18mmol), NEt₃(62mg, 0.61mmol) 및 T3P(233mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.95 (ddd, *J* = 11.5, 10.0, 7.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.25 (dtd, *J* = 12.3, 8.1, 5.4 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H). LC-MS *m/z*: = 414.12 [M+H]⁺.

[0503] 실시예 19 및 20

[0504] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(2-사이클로뷰틸트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(1-사이클로뷰틸트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0505] 단계 1: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드

[0506] MeOH(20mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(900 mg, 3.02mmol) 및 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(813mg, 4.23mmol)의 혼합물에 20℃에서 N₂ 하에서 K₂CO₃(1.25g, 9.07mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 얼음물(20mℓ)에 붓고 나서, EtOAc(3×15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(15mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 1:0 대 3:1)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (t, *J* = 8.60 Hz, 1 H), 6.82 (br s, 1 H), 6.75 (dd, *J* = 10.29, 2.89 Hz, 1 H), 6.67 (ddd, *J* = 8.88, 2.85, 1.19 Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 2.43 - 2.47 (m, 6 H), 2.19 (s, 1 H).

[0507] 단계 2: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(1H-트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0508] *t*-BuOH(3mℓ) 및 H₂O(1mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(80mg, 0.27mmol)와 CuSO₄(0.4mg, 0.003mmol)의 혼합물에 TMSN₃(33mg, 0.29mmol), 벤조산(3mg, 0.027mmol) 및 아스코르브산나트륨(1mg, 0.005mmol)을 20℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 32시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고 나서 얼음물(5mℓ)에 붓고, EtOAc로 추출하였다(3×2mℓ). 합한 유기상을 염수(2mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(1H-트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS *m/z*: = 337.1 [M+H]⁺.

[0509] 단계 3: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(2-사이클로뷰틸트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(1-사이클로뷰틸트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

- [0510] DMF(1ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(1H-트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(71mg, 211 μ mol)와 브로모사이클로부탄(43mg, 316 μ mol, 30 μ l)의 혼합물에 Cs₂CO₃(206mg, 633 μ mol)를 20℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 얼음물(3ml)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×1ml). 합한 유기상을 염수로 세척하고 나서(3×1ml), 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(2-사이클로부틸트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 제1 용리 이성질체로서 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (s, 1 H), 7.34 (t, *J* = 8.53 Hz, 1 H), 6.90 (br s, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 10.29, 2.89 Hz, 1 H), 6.71 (br d, *J* = 9.16 Hz, 1 H), 5.06 (오중선, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 2.45 - 2.55 (m, 8 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 391.3 [M+H]⁺.
- [0511] 제2 용리 이성질체로서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(1-사이클로부틸트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (s, 1 H), 7.34 (t, *J* = 8.53 Hz, 1 H), 6.94 (br s, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 10.29, 2.76 Hz, 1 H), 6.70 (br d, *J* = 8.91 Hz, 1 H), 5.03 (오중선, *J* = 8.47 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.59 (br t, *J* = 8.66 Hz, 4 H), 2.53 (s, 6 H), 1.90 - 2.02 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 391.3 [M+H]⁺.
- [0512] 실시예 21
- [0513] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-사이클로펜틸-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드
- [0514] 단계 1: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-(하이드록시메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0515] THF(30ml) 중의 메틸 3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(795mg, 2.43mmol)의 용액에 0℃에서 N₂ 하에 LiBH₄(159mg, 7.28mmol)를 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10ml)로 반응 중단시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×15ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.33 (t, *J* = 8.60 Hz, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.77 (dd, *J* = 10.29, 2.89 Hz, 1 H), 6.68 (ddd, *J* = 8.88, 2.79, 1.13 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.74 (br d, *J* = 3.76 Hz, 2 H), 2.10 (s, 6 H).
- [0516] 단계 2: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-폼일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드
- [0517] 무수 CH₂Cl₂(20ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드록시메틸)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(450mg, 1.50mmol)의 용액에 0℃에서 DMP(669mg, 1.58mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 10℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃를 첨가하여 반응을 중단시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다(3×10ml). 유기층을 합하고 나서, 염수(10ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 9.68 (s, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 6.75 - 6.78 (m, 1 H), 6.68 - 6.70 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.44 (s, 6 H).
- [0518] 단계 3: (E)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-((하이드록시이미노)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드
- [0519] EtOH(3ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(500mg, 1.68mmol)의 용액에 NH₂OH.HCl(210mg, 3.02mmol) 및 NaOAc(234mg, 2.86mmol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(10ml)의 첨가로 반응 중단시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 H₂O(10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공

하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.50 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.85 (br s, 1 H), 6.73 - 6.79 (m, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.50 (s, 1 H) 2.34 (s, 4 H). LC-MS m/z : = 313.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0520] 단계 4: (Z)-3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)-N-하이드록시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복시미도일 클로라이드

[0521] DMF(1mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[1-[(E)-하이드록시이미노메틸]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(50mg, 0.16mmol)의 용액에 0℃에서 NCS(23mg, 0.18mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서, 20℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0522] 단계 5: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-사이클로펜틸-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0523] DMF(1mℓ) 중의 (Z)-3-[[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세틸]아미노]-N-하이드록시-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복시미도일 클로라이드(56mg, 0.16mmol)의 용액에 0℃에서 비닐사이클로펜탄(19mg, 0.19mmol)과 NEt_3 (23mg, 0.22mmol)를 적가시켰다. 첨가 후에, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고, 이어서, 20℃에서 30분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H_2O (0.2mℓ)로 반응 중단시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.33 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.88 (br s, 1 H), 6.77 (dd, J = 10.25, 2.76 Hz, 1 H), 6.69 (br d, J = 8.82 Hz, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.94 (dd, J = 16.87, 10.25 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J = 16.76, 8.60 Hz, 1 H), 2.39 (s, 6 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.76 - 1.90 (m, 1 H), 1.54 - 1.74 (m, 5 H) 1.31 - 1.42 (m, 1 H), 1.14 - 1.29 (m, 1 H).

[0524] LC-MS m/z : = 407.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0525] 실시예 22

[0526] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-사이클로펜틸아이소옥사졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0527] DMF(1mℓ) 중의 (Z)-3-[[2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세틸]아미노]-N-하이드록시-바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복시미도일 클로라이드(56mg, 0.16mmol)의 용액에 0℃에서 에틸일사이클로펜탄(18mg, 0.19mmol) 및 NEt_3 (23mg, 0.22mmol)를 적가시켰다. 첨가 후에, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고, 이어서, 20℃에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 밀봉관에 첨가하고, 이어서, 70℃에서 11시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H_2O (0.2mℓ)로 반응 중단시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.78 (dd, J = 10.25, 2.76 Hz, 1 H), 6.66 - 6.73 (m, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 2.50 (s, 6 H), 2.08 (br d, J = 8.60 Hz, 2 H), 1.64 - 1.83 (m, 6 H). LC-MS m/z : = 405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0528] 실시예 23

[0529] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-사이클로부틸-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0530] 건조 1,4-다이옥산(5mℓ) 중의 (E)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-((하이드록시이미노)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(50mg, 0.16mmol)의 용액에 20℃에서 비닐사이클로부탄(131mg, 1.60mmol), $t\text{-BuOCl}$ (35mg, 0.32mmol), NaI (48mg, 0.32mmol) 및 2,6-루티딘(0.037mℓ, 0.32mmol)을 첨가하고, 이어서, 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (5mℓ)로 반응 중단시키고, EtOAc 로 추출하였다($3 \times 5\text{mℓ}$). 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하였고, 이어서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 물질을 분취-TLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS m/z : = 393.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0531] 실시예 24**[0532] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-사이클로뷰틸아이소옥사졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트 아마이드**

[0533] 1,4-다이옥산(3mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-사이클로뷰틸-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(20mg, 0.05mmol)의 용액에 DDQ(23.1mg, 0.1mmol)를 첨가하고 나서, 반응물을 환류로 12시간 동안 O₂ 하에 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 나서, 셀라이트 플러그로 여과시키고 나서, EtOAc로 세척하였다(2×5mℓ). 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34 (t, *J* = 8.60 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 10.29, 2.76 Hz, 1 H), 6.67 - 6.73 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.61 (오중선, *J* = 8.56 Hz, 1 H), 2.51 (s, 6 H), 2.33 - 2.43 (m, 2 H), 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 1.91 - 2.11 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 391.3 [M+H]⁺.

[0534] 실시예 25**[0535] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(5-사이클로뷰틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0536] EtOAc(2mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(45mg, 0.14mmol), 사이클로부탄카복실산(17mg, 0.16mmol), NEt₃(56mg, 0.55) 및 T3P(87.5mg, 0.27mmol)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, *J* = 8.60 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 10.23, 2.82 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, *J* = 8.88, 2.79, 1.13 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.72 (오중선, *J* = 8.41 Hz, 1 H), 2.65 (s, 6 H), 2.38 - 2.53 (m, 4 H), 1.95 - 2.23 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 392.3 [M+H]⁺.

[0537] 실시예 26**[0538] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(3-사이클로뷰틸아이소옥사졸-5-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트 아마이드****[0539] 단계 1: 사이클로부탄카브알데하이드 옥심**

[0540] EtOH(20mℓ) 중의 사이클로부탄카브알데하이드(500mg, 5.94mmol)의 용액에 NaOAc(829mg, 10.1mmol)와 NH₂OH·HCl(744mg, 10.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(40mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을 염수(40mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 사이클로부탄카브알데하이드 옥심을 제공하고, 이를 다음 단계에 대해 직접 사용하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.82 - 1.93 (m, 4 H) 1.95 - 2.03 (m, 5 H) 2.06 - 2.12 (m, 9 H) 2.13 - 2.23 (m, 5 H) 2.24 - 2.33 (m, 2 H) 2.97 - 3.20 (m, 2 H) 3.72 (q, *J*=7.06 Hz, 1 H) 6.82 (d, *J*=6.39 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=6.39 Hz, 3 H).

[0541] 단계 2: N-하이드록시사이클로부탄카브이미도일 클로라이드

[0542] DMF(8mℓ) 중의 사이클로부탄카브알데하이드 옥심(200mg, 2.02mmol) 용액에 0℃에서 NCS(323mg, 2.42mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[0543] 단계 **3:**
2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(3-사이클로뷰틸아이소옥사졸-5-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트 아마이드

[0544] DMF(3.5mℓ) 중의 N-하이드록시사이클로부탄카복스이미도일 클로라이드(73mg, 0.54mmol) 용액에 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(80mg, 0.27mmol) 및 NEt₃(41mg, 0.41mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 분취-

HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.83 - 2.06 (m, 2 H) 2.09 - 2.21 (m, 2 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.46 (s, 6 H) 3.51 (오중선, $J=8.38$ Hz, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 6.62 (dd, $J=8.93$, 1.65 Hz, 1 H) 6.70 (dd, $J=10.14$, 2.87 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.26 (t, $J=8.60$ Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 391.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0545] 실시예 27

[0546] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(4-사이클로뷰틸옥사졸-2-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0547] DMPU(5ml) 중의 3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복사아마이드 (0.1g, 0.32mmol)의 혼합물에 20°C에서 N_2 하에 2-브로모-1-사이클로뷰틸-에탄온(113mg, 0.64mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150°C에서 5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 얼음물(10ml)에 부었다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다($3 \times 5\text{ml}$). 합한 유기상을 염수로 세척하고 나서($5 \times 5\text{ml}$), 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.78 (dd, $J = 10.29$, 2.89 Hz, 1 H), 6.66 - 6.72 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.41 (오중선, $J = 8.41$ Hz, 1 H), 2.59 (s, 6 H) 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 1.83 - 2.06 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 391.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0548] 실시예 28

[0549] *N*-[1-[1-(4-클로로페닐)트라이아졸-4-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0550] 단계 1: 메틸 3-[[2-(사이클로뷰톡시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트

[0551] CH_2Cl_2 (20ml) 중의 2-(사이클로뷰톡시)아세트산(967mg, 7.43mmol) 혼합물에 0°C에서 N_2 하에 T3P(6.45g, 10.13mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt_3 (3.42g, 33.78mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 HCl염(1.2g, 6.76mmol)을 0°C에서 용액에 첨가하고, 이어서, 혼합물을 20°C에서 15시간 동안 교반시켰다. 포화 NaHCO_3 로 반응 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하고 나서, EtOAc로 추출하였다($3 \times 20\text{ml}$). 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89 (s, 1 H), 3.91 - 4.02 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.47 - 2.48 (m, 1 H), 2.41 (s, 6 H), 2.17 - 2.27 (m, 2 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H).

[0552] 단계 2: 2-(사이클로뷰톡시)-*N*-[1-(하이드록시메틸)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0553] THF(20ml) 중의 메틸 3-[[2-(사이클로뷰톡시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(0.7g, 2.76mmol)의 혼합물에 LiBH_4 (120mg, 5.53mmol)를 0°C에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (50ml)로 반응 중단시키고, EtOAc로 추출하였다($3 \times 20\text{ml}$). 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.88 (s, 1 H), 3.90 - 4.04 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.22 (s, 1 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 2.05 - 2.09 (m, 6 H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H), 1.42 - 1.60 (m, 2 H).

[0554] 단계 3: 2-(사이클로뷰톡시)-*N*-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드

[0555] CH_2Cl_2 (10ml) 중의 2-(사이클로뷰톡시)-*N*-[1-(하이드록시메틸)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 (0.35g, 1.55mmol)의 혼합물에 0°C에서 N_2 하에 테스-마틴 시약(692mg, 1.63mmol)을 첨가하고, 이어서, 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반시켰다. 포화 NaHCO_3 를 이용하여 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하였다. 수성상을

EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. MTBE를 이용하여 잔사를 슬러리화하고, 여과 후에 여과액을 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (s, 1 H), 3.87 - 4.13 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.41 (s, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 1.97 (d, *J* = 7.78 Hz, 3 H), 1.66 - 1.82 (m, 2 H), 1.26 (s, 8 H), 1.20 (s, 5 H).

[0556] 단계 4: 2-(사이클로뷰톡시)-*N*-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드

[0557] MeOH(6mℓ) 중의 2-(사이클로뷰톡시)-*N*-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(300mg, 1.34mmol)의 혼합물에 20℃에서 N₂ 하에 K₂CO₃(557mg, 4.03mmol) 및 1-다이하조-1-다이메톡스포스포릴-프로판-2-온(361mg, 1.88mmol)을 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(10mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×8mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.86 (s, 1 H), 3.96 (오중선, *J* = 7.22 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 2.41 (s, 6 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 2.16 (s, 1 H), 1.88 - 2.00 (m, 2 H), 1.73 (q, *J* = 10.14 Hz, 1 H), 1.44 - 1.61 (m, 1 H).

[0558] 단계 5: *N*-[1-[1-(4-클로로페닐)트라이아졸-4-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0559] *t*-BuOH(1mℓ) 및 H₂O(2mℓ)에서 2-(사이클로뷰톡시)-*N*-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(50mg, 0.23mmol)와 1-아지도-4-클로로-벤젠(53mg, 0.34mmol)의 혼합물에 20℃에서 아스코르브산나트륨(0.9mg, 0.0046mmol), 벤조산(3mg, 0.023mmol) 및 CuSO₄(364mg, 0.0023mmol)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(5mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 2 H), 7.45 - 7.54 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 3.99 (오중선, *J* = 7.18 Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 2.54 (s, 6 H), 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 1.89 - 2.06 (m, 2 H), 1.75 (q, *J* = 10.04 Hz, 1 H), 1.48 - 1.63 (m, 1 H). LC-MS *m/z*: = 373.3 [M+H]⁺.

[0560] 실시예 29

[0561] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[5-(3-사이아노사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0562] EtOAc(3mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(0.07g, 0.21mmol)와 3-사이아노사이클로부탄카복실산(32mg, 0.26mmol)의 혼합물에 20℃에서 N₂ 하에 T3P(272mg, 0.43mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt₃(86mg, 0.85mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시켰다. NEt₃(108mg, 1.07mmol) 및 *p*-TsCl(81mg, 0.43mmol)을 20℃에서 용액에 첨가한 후에, 이어서, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 전달하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (t, *J* = 8.60 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 10.25, 2.76 Hz, 1 H), 6.66 - 6.73 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.80 (오중선, *J* = 9.10 Hz, 1 H), 3.16 - 3.39 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 4 H), 2.64 - 2.71 (m, 6 H). LC-MS *m/z*: = 417.3 [M+H]⁺.

[0563] 실시예 31

[0564] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-에틸일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0565] 단계 1: 3-사이아노사이클로뷰틸 메탄설포네이트

[0566] CH₂Cl₂(2mℓ)에서 3-하이드록시사이클로부탄카보나이트릴(0.2g, 2.06mmol) 용액에 0℃에서 MsCl(283mg, 2.47m

mol)과 NEt_3 (312mg, 3.09mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (60 ml)로 희석시키고, 이어서, 포화 NaHCO_3 (3×20ml) 및 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.00 - 4.90 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 - 2.67 (m, 5H).

[0567] 단계 2: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0568] THF(10ml)에서 메틸 3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(500mg, 1.53mmol)의 용액에 0℃에서 LiBH_4 (99mg, 4.58mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl (60ml)로 반응 중단시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×20ml). 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.9, 10.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.10 (s, 6H). LC-MS m/z : = 300.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0569] 단계 3: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-폼일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0570] CH_2Cl_2 (10ml)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드록시메틸)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(370mg, 1.23mmol)의 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 DMP(549mg, 1.30mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO_3 (60ml)로 반응 중단시키고, CH_2Cl_2 로 추출하였다(3×20ml). 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.68 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 1.2, 2.8, 8.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 6H).

[0571] 단계 4: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-에틸일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0572] MeOH(10ml)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(450mg, 1.51mmol)의 용액에 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(406mg, 2.12mmol) 및 K_2CO_3 (626, 4.53mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.75 (dd, J = 2.9, 10.3 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 1.2, 2.8, 8.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 6H), 2.19 (s, 1H). LC-MS m/z : = 294.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0573] 실시예 32

[0574] N-(3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드

[0575] t-BuOH(0.5ml) 및 H_2O (1ml)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(120mg, 0.408mmol), TMSN_3 (70mg, 0.612mmol), 아스코르브산나트륨(0.2mg, 0.008mmol), CuSO_4 (1mg, 0.008mmol) 및 벤조산(5mg, 0.041mmol)의 혼합물을 압력 용기에서 80℃에서 40시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물에 H_2O (60ml)를 첨가하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×20ml). 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (s, 1H), 7.39 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.6, 11.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.8, 8.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.47 (s, 6H). LC-MS m/z : = 337.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0576] 실시예 33

[0577] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-((트랜스)-3-시아노사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0578] DMF(2mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[1-(1H-트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.118mmol), 시스-(3-시아노사이클로뷰틸) 메탄설포네이트(41mg, 0.13mmol) 및 K₂CO₃(32mg, 0.23mmol)의 혼합물을 압력 용기에서 100℃에서 13시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 5.43 - 5.29 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.50 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416.6 [M+H]⁺.

[0579] 실시예 34

[0580] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(1-((트랜스)-3-시아노사이클로뷰틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0581] 단계 1: 3-아지도사이클로부탄카보나이트릴

[0582] THF(3mℓ)에서 PPh₃(405mg, 1.54mmol)과 DIAD(312mg, 1.54mmol)의 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. THF(1mℓ) 중의 3-하이드록시사이클로부탄카보나이트릴(100mg, 1.03mmol) 및 DPPA(340mg, 1.24mmol)의 용액을 상기 용액에 적가시켰다. 혼합물을 25℃로 가온시키고, 이어서, 25℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 H₂O(2mℓ)를 첨가하고, 이어서, EtOAc(2mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2mℓ)로 세척하여 THF(4mℓ) 및 EtOAc(2mℓ) 중의 3-아지도사이클로부탄카보나이트릴 용액을 제공하였다.

[0583] 단계 2: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(1-((트랜스)-3-시아노사이클로뷰틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0584] t-BuOH(0.5mℓ)와 H₂O(1mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(40mg, 0.13mmol), 아스코르브산나트륨(1mg, 0.005mmol), CuSO₄ (1mg, 0.002mmol), 벤조산(3mg, 0.03mmol)과 3-아지도사이클로부탄카보나이트릴(49mg, 0.408mmol, THF 및 EtOAc 중의 상기 용액)의 혼합물을 밀봉관에서 80℃에서 40시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 H₂O(30mℓ)를 첨가하였고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-TLC(PE:EtOAc = 1:2)에 의해 정제하여 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 2.9, 10.3 Hz, 1H), 6.70 (td, J = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.52 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416.4 [M+H]⁺.

[0585] 실시예 35

[0586] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(1-((시스)-3-시아노사이클로뷰틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0587] 단계 1: 3-아이오도사이클로부탄카보나이트릴

[0588] DMF(2mℓ) 중 (3-시아노사이클로뷰틸)메탄설포네이트(300mg, 1.71mmol)와 NaI(769mg, 5.14mmol)의 혼합물을 110℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 H₂O(60mℓ)를 첨가하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 3-아이오도사이클로부탄카보나이트릴을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m,

1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H).

[0589] 단계 2: 3-아지도사이클로부탄카보나이트릴

[0590] DMF(2mℓ)에서 3-아이오도사이클로부탄카보나이트릴(300mg, 1.45mmol)과 NaN₃(188mg, 2.90mmol)의 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 N₂ 하에 교반시켰다. 반응 혼합물에 H₂O(8mℓ)를 첨가하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(2×4mℓ). 합한 유기층을 염수(2×4mℓ)로 세척하여 3-아지도사이클로부탄카보나이트릴을 EtOAc 중의 황색 액체로서 제공하였다.

[0591] 단계 3: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(1-((시스)-3-사이아노사이클로뷰틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0592] t-BuOH(0.5mℓ)와 H₂O(1mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(60mg, 0.204mmol), 아스코르브산나트륨(2mg, 0.008mmol), CuSO₄(1mg, 0.004mmol), 벤조산(5mg, 0.041mmol)과 3-아지도사이클로부탄카보나이트릴(74mg, 0.612mmol)의 혼합물을 마이크로파관에서 80℃에서 40시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 H₂O(30mℓ)를 첨가하였고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 SFC에 의해 분리하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.80 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.9, 11.0 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 1.2, 2.9, 8.9 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 4H), 2.44 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416.4 [M+H]⁺.

[0593] 실시예 36

[0594] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-((시스)-3-사이아노사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0595] DMF(2mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(1H-트리아졸-4-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(120mg, 0.35mmol), 3-아이오도사이클로부탄카보나이트릴(110mg, 0.53mmol)과 Cs₂CO₃(348mg, 1.07mmol)의 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 N₂ 하에 교반시켰다. 혼합물에 H₂O(30mℓ)를 첨가하고, 이어서, EtOAc(3×10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 2.9, 10.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 3H), 2.51 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416.4 [M+H]⁺.

[0596] 실시예 37

[0597] N-(3-(5-((4-클로로-3-플루오로페녹시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-사이클로뷰톡시아세트아마이드

[0598] 단계 1: tert-뷰틸 2-사이클로뷰톡시아세테이트

[0599] THF(400mℓ) 중의 사이클로부탄올(20g, 277mmol) 용액에 0℃에서 N₂ 하에 NaH(12.20g, 305mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 0℃에서 N₂ 하에 tert-뷰틸 2-브로모아세테이트(59.5g, 305mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(600mℓ)로 반응 중단시키고, EtOAc로 추출하였다(3×200mℓ). 합한 유기층을 염수(300mℓ)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 tert-뷰틸 2-(사이클로뷰톡시)아세테이트를 제공하였다.

[0600] 단계 2: 2-사이클로뷰톡시아세트산

[0601] CH₂Cl₂(300mℓ) 중의 tert-뷰틸 2-(사이클로뷰톡시)아세테이트(20g, 107mmol)의 용액에 TFA(48.98g, 429mmol)를 첨

가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 0℃에서 포화 NaHCO₃를 pH = 9까지 첨가하고, 이어서, MTBE로 추출하였다(3×200ml). 수층을 2M HCl을 이용하여 pH = 3까지 조절하고, 이어서, EtOAc로 추출하고(3×200ml), 염수(200ml)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(사이클로부톡시)아세트산을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.11 - 4.00 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 1H).

[0602] 단계 3: 메틸 3-(2-사이클로부톡시아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트

[0603] CH₂Cl₂(20ml)에서 2-(사이클로부톡시)아세트산(879mg, 6.76mmol), T3P(5.37g, 8.44mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt₃(2.85g, 28.2mmol)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트, HCl염(1g, 5.63mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(120ml)로 반응 중단시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다(3×40ml). 합한 유기층을 염수(40ml)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 1:0 대 0:1)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.89 (s, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 1H). LC-MS m/z: = 254.3 [M+H]⁺.

[0604] 단계 4: 2-사이클로부톡시-N-(3-(하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0605] EtOH(5ml)에서 메틸 3-[[2-(사이클로부톡시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(200mg, 0.79mmol)의 혼합물에 0℃에서 NH₂NH₂·H₂O(403mg, 7.90mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.99 (오중선, J = 7.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.71 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 1.61 - 1.59 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H). LC-MS m/z: = 254.3 [M+H]⁺.

[0606] 단계 5: 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트이미드아마이드

[0607] 톨루엔(15ml)에서 NH₄Cl(2.30g, 43.0mmol)의 혼합물에 AlMe₃(2.5 M, 8.60ml)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 톨루엔(5ml) 중의 에틸 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세테이트(1.0g, 4.30mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 MeOH(60ml)로 반응 중단시켰다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서, 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 CH₂Cl₂:MeOH(60ml, v:v = 10:1)에 용해시키고, 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 4.98 (s, 2H). LC-MS m/z: = 203.1 [M+H]⁺.

[0608] 단계 6:
N-(3-(5-((4-클로로-3-플루오로페녹시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-사이클로부톡시아세트아마이드

[0609] MeOH(3ml) 중 2-(사이클로부톡시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(50mg, 0.197mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아미딘(80mg, 0.394mmol) 및 K₂CO₃(54.56mg, 0.394mmol)의 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.9, 10.6 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 1.1, 2.8, 8.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.77 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H). LC-MS m/z: = 421.4

$[M+H]^+$.

[0610] 실시예 38

[0611] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[5-(사이클로뷰틸메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0612] EtOAc(5ml) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 0.31mmol)와 2-사이클로뷰틸아세트산(42mg, 0.37mmol)의 혼합물에 20℃에서 T3P(388mg, 0.62mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt_3 (124mg, 1.22mmol)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서, T3P(194mg, 0.61mmol, EtOAc 중의 50%)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 를 이용하여 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다($3 \times 8ml$). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.77 (dd, J = 10.23, 2.82 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, J = 8.85, 2.82, 1.25 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.87 - 2.96 (m, 2 H), 2.76 (sept, J = 7.76 Hz, 1 H), 2.63 (s, 6 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 406.3 $[M+H]^+$.

[0613] 실시예 39

[0614] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-(4-사이클로뷰틸이미다졸-1-일)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0615] 단계 1: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[(2-사이클로뷰틸-2-옥소-에틸)아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0616] CH_3CN (10ml)에서 *N*-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드 · HCl(300mg, 934.07 μ mol)과 2-브로모-1-사이클로뷰틸-에탄온(330mg, 1.87mmol)의 혼합물에 20℃에서 N_2 하에 Na_2CO_3 (396mg, 3.74mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하였고 7시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(15ml)로 첨가하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다($3 \times 8ml$). 합한 유기상을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 :MeOH = 100:0 대 10:1)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 6.80 (br s, 1 H), 6.74 - 6.77 (m, 1 H), 6.67 (ddd, J = 8.93, 2.87, 1.21 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 1 H), 2.15 - 2.32 (m, 7 H), 2.13 (s, 6 H), 1.81 - 2.10 (m, 4 H). LC-MS m/z : = 381.2 $[M+H]^+$.

[0617] 단계 2: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-(4-사이클로뷰틸이미다졸-1-일)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0618] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[(2-사이클로뷰틸-2-옥소-에틸)아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 105.03 μ mol) 및 NEt_3 (15mg, 157.55 μ mol, 21.93 μ l)를 N_2 하에 폼아마이드(6.78g, 150.53mmol, 6.00ml)에서 마이크로파관에 취하였다. 밀봉관을 100℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응물을 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (d, J = 1.54 Hz, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.39 (t, J = 8.71 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 11.03, 2.87 Hz, 1 H), 6.84 (ddd, J = 8.99, 2.92, 1.32 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.61 (오중선, J = 8.54 Hz, 1 H), 2.71 (s, 6 H), 2.38 - 2.47 (m, 2 H), 2.08 - 2.28 (m, 3 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H). LC-MS m/z : = 390.4 $[M+H]^+$.

[0619] 실시예 40

[0620] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트

아마이드

- [0621] 단계 1: *N*-[1-(아세트아미도카바모일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드
- [0622] EtOAc(3ml)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 0.31mmol) 및 아세트산(22mg, 0.37mmol)의 혼합물에 20℃에서 T3P(388mg, 0.62mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt₃(124mg, 1.22mmol)를 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 포화 NaHCO₃를 이용하여 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS *m/z*: = 370.1 [M+H]⁺.
- [0623] 단계 2:
- 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0624] CH₂Cl₂(3ml)에서 *N*-[1-(아세트아미도카바모일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드(90mg, 0.24mmol)의 혼합물에 25℃에서 NEt₃(99mg, 0.97mmol) 및 *p*-TsCl(93mg, 0.49mmol)을 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 포화 NaHCO₃를 이용하여 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하고, 농축시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (t, *J* = 8.60 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.77 (dd, *J* = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, *J* = 8.93, 1.27 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.64 (s, 6 H), 2.54 (s, 3 H). LC-MS *m/z*: = 352.3 [M+H]⁺.
- [0625] 실시예 41
- [0626] *N*-[1-[5-[(4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-시스-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드
- [0627] 단계 1: 3-(*tert*-뷰톡시카보닐아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산
- [0628] THF(10ml) 및 물(2ml)에서 메틸 3-(*tert*-뷰톡시카보닐아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(500mg, 2.07mmol)의 혼합물에 25℃에서 N₂ 하에 LiOH·H₂O(173mg, 4.14mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 물(10ml)을 첨가하였다. 수성상을 MTBE(5ml)로 추출하였다. HCl(2M)에 의해 합한 유기상을 pH = 2로 조절하고, CH₂Cl₂:MeOH(3×10ml, v:v = 3:1)로 추출하고 나서, 염수(10ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.54 (s, 1 H), 2.05 (s, 6 H), 1.34 (s, 9 H).
- [0629] 단계 2: *tert*-뷰틸 *N*-[1-[[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트
- [0630] EtOAc(5ml)에서 3-(*tert*-뷰톡시카보닐아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산(50mg, 0.22mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트하이드라자이드(48mg, 0.22mmol)의 혼합물에 20℃에서 N₂ 하에 T3P(420mg, 0.66mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt₃(89mg, 0.88mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 aq. NaHCO₃(10ml)에 부었다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수(5ml)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.
- [0631] 단계 3: *tert*-뷰틸 *N*-[1-[5-[(4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트
- [0632] CH₂Cl₂(5ml) 중의 *tert*-뷰틸 *N*-[1-[[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]카바모일]-3-바이사이클로

[1.1.1]펜탄일]카바메이트(94mg, 0.22mmol)와 NEt_3 (89mg, 0.88mmol)의 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 p-TsCl(83mg, 0.44mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 aq. NaHCO_3 (10ml)에 부었다. 수성상을 CH_2Cl_2 (3×5ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 100:1 대 0:1)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 10.36, 2.87 Hz, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 2.53 (s, 6 H), 1.47 (s, 9 H).

[0633] 단계 5: 1-[5-[(4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민

[0634] HCl/EtOAc (5ml) 중의 tert-부틸 N -[1-[5-[(4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트(64mg, 0.16mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 40℃에서 목적하는 생성물을 HCl 염으로서 농축시켰다.

[0635] 단계 6: N -[1-[5-[(4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-시스-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0636] DMF(5ml) 중의 시스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(44mg, 0.2mmol) 및 1-[5-[(4-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(53mg, 0.15mmol, HCl)의 혼합물에 25℃에서 N_2 하에 HATU(117mg, 0.31mmol) 및 DIEA(132mg, 1.03mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 얼음물(20ml)에 부었다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수로 세척하고 나서(4×5ml), Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 (NH_4HCO_3) 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (t, J = 8.66 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 10.29, 2.51 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.66 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.34 (t, J = 7.03 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 2.83 (dd, J = 6.84, 3.20 Hz, 2 H), 2.65 (s, 6 H), 2.28 (d, J = 6.53 Hz, 2 H). LC-MS m/z : = 506.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0637] 실시예 42

[0638] N -[1-[(4-클로로-3-플루오로-벤조yl)아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0639] EtOAc(3ml) 중의 4-클로로-3-플루오로-벤조산(83mg, 0.474mmol)의 용액에 Et_3N (160mg, 1.58mmol), T3P(502mg, 0.79mmol, EtOAc 중의 50%) 및 2-(사이클로뷰톡시)- N -[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 0.395mmol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS m/z : = 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0640] N -[1-[5-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0641] CH_2Cl_2 (2ml) 중의 N -[1-[(4-클로로-3-플루오로-벤조yl)아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(사이클로뷰톡시)아세트아마이드(130mg, 0.317mmol)의 용액에 Et_3N (128.39mg, 1.27mmol) 및 TsCl(121mg, 0.634mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O 10ml로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기층을 염수 10ml로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 - 7.86 (m, 2 H), 7.55 (t, J = 7.78 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 3.99 (오중선, J = 7.25 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 2.68 (s, 6 H), 2.19 - 2.30 (m, 2 H), 1.90 - 2.05 (m, 4 H), 1.75 (q, J = 10.29 Hz, 1 H), 1.48 - 1.62 (m, 1 H). LC-MS m/z : = 392.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0642] 실시예 43

- [0643] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-((시스)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드
- [0644] EtOAc(3ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 0.31mmol)와 시스-3-(트라이플루오로메틸)사이클로부탄카복실산(62mg, 0.37mmol)의 용액에 밀봉관에서 T3P(388mg, 0.61mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt_3 (123mg, 1.22mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO_3 (10ml)로 희석시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3 x 5ml). 합한 유기층을 염수(3ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-((시스)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로부탄카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드를 제공하였다. 조질의 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.
- [0645] CH_2Cl_2 (5ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-((시스)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로부탄카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(150mg, 0.31mmol), 4-메틸벤젠설포닐 염화물(120mg, 0.63mmol), NEt_3 (127mg, 1.26mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (10ml)로 0℃에서 반응 중단시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.38 (t, J = 8.71 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 11.03, 2.87 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.93, 2.87, 1.21 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.78 (오중선, J = 9.10 Hz, 1 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 2.46 - 2.70 (m, 10 H). LC-MS m/z : = 460.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0646] 실시예 44
- [0647] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-트랜스-[3-(트라이플루오로메틸)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0648] EtOAc(3ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 0.31mmol)와 트랜스-3-(트라이플루오로메틸)사이클로부탄카복실산(62mg, 0.37mmol)의 혼합물에 25℃에서 T3P(388mg, 0.61mmol, EtOAc 중의 50%) 및 NEt_3 (124mg, 1.22mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 를 이용하여 pH = 7 내지 8로 조절하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(4×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[[[3-(트라이플루오로메틸)사이클로부탄카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 제공하였다.
- [0649] CH_2Cl_2 (5ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[[[트랜스-3-(트라이플루오로메틸)사이클로부탄카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(130mg, 0.27mmol)의 혼합물에 25℃에서 NEt_3 (110mg, 1.09mmol) 및 p-TsCl(104mg, 0.54mmol)을 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 포화 NaHCO_3 를 이용하여 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×20ml). 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.38 (t, J = 8.78 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 10.92, 2.76 Hz, 1 H), 6.77 - 6.86 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.84 (오중선, J = 8.03 Hz, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H), 2.67 (t, J = 7.91 Hz, 4 H), 2.59 (s, 6 H). LC-MS m/z : = 460.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0650] 실시예 45
- [0651] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-(트라이플루오로메톡시메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0652] 단계 1: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[[[2-(트라이플루오로메톡시)아세틸]아미노]카바모일]-3-바이사

이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0653] EtOAc(3ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 305.12 μ mol)와 2-(트라이플루오로메톡시)아세트산(52mg, 366.15 μ mol)의 혼합물에 25℃에서 N₂ 하에 T3P(388mg, 610.24 μ mol, 362.93 μ l, EtOAc 중의 50%) 및 Et₃N(123mg, 1.22mmol, 169.88 μ l)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하였고 15시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(5ml)로 반응 중단시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (br s, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.77 (dd, *J* = 10.16, 2.76 Hz, 1 H), 6.69 (dd, *J* = 9.03, 1.76 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.38 - 4.44 (m, 2 H), 2.45 - 2.53 (m, 6 H). LC-MS *m/z*: = 454.1 [M+H]⁺.

[0654] 단계 2: 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-(트라이플루오로메톡시메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0655] CH₂Cl₂(5ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[[2-(트라이플루오로메톡시)아세틸]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 220.37 μ mol)의 혼합물에 25℃에서 N₂ 하에 NEt₃(89mg, 882 μ mol) 및 4-메틸벤젠설포닐 염화물(84mg, 441 μ mol)을 첨가하고, 이어서, 반응물을 15시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO₃로 반응 중단시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, *J* = 8.53 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 10.23, 2.82 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J* = 8.85, 1.69 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 2.69 (s, 6 H). LC-MS *m/z*: = 436.3 [M+H]⁺.

[0656] 실시예 46 내지 48

[0657] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

실시예	LC/MS (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)
46	422.00
47	391.30
48	404.20

[0658]

[0659] 실시예 49

[0660] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(5-(3-(트라이플루오로메톡시)프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0661] 벤질 4-(트라이플루오로메톡시)부타노에이트

[0662] 호일로 싼 플라스크에서 N₂ 하에 EtOAc(25ml)에서 AgOTf(2.65g, 10.30mmol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-다이아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 다이테트라플루오로보레이트(2.74g, 7.72mmol), KF(897mg, 15.5mmol), 벤질 4-하이드록시부타노에이트(1.0g, 5.15mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 2-플루오로피리딘(1.00g, 10.3mmol) 및 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(1.46g, 10.3mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.47-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05 (오중선, *J* = 6.7 Hz, 2H).

[0663] 4-(트라이플루오로메톡시)부탄하이드라자이드

[0664] 1,4-다이옥산(8ml) 중의 벤질 4-(트라이플루오로메톡시)부타노에이트(200mg, 0.76mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(0.38ml, 7.63mmol)을 첨가하고 나서, 용액을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각

시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 직접 사용하였다. LC-MS: m/z : 187.1 $[M+H]^+$.

[0665] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-(2-(4-(트라이플루오로메톡시)부타노일)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0666] THF(5ml) 중의 4-(트라이플루오로메톡시)부탄하이드라자이드(120mg, 0.64mmol)의 용액에 0℃에서 3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산(182mg, 0.58mmol), HATU(270mg, 0.71mmol) 및 DIEA(0.34ml, 1.93mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음물(10ml)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 분취-TLC에 의해 정제하였다. LC-MS: m/z : 482.3 $[M+H]^+$.

[0667] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-(5-(3-(트라이플루오로메톡시)프로필)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0668] DCM(6ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-(2-(4-(트라이플루오로메톡시)부타노일)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(120mg, 0.25mmol)의 혼합물에 NEt₃(0.14ml, 0.10mmol) 및 TsCl(95mg, 0.50mmol)을 첨가하고, 및 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음물(6ml)에 붓고 나서, DCM(3×6ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 464.3 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, J = 8.60 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 10.25, 2.76 Hz, 1H), 6.70 (dt, J = 8.88, 1.41 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.39 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.23 (오중선, J = 6.73 Hz, 2H).

[0669] 실시예 50 내지 60

[0670] 표 1에 나타내는 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

실시예	LC/MS (m/z , $[M+H]^+$)
50	486.10
51	458.30
52	484.40
53	506.10
55	450.30
56	458.90
57	407.30
58	427.30
59	409.3
60	423.3

[0671]

[0672] 실시예 61 및 62

[0673] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[4-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0674] 시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카보닐 클로라이드

[0675] DCM(30ml) 중의 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실산(2.0g, 10.9mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비)과 DMF(79mg, 1.1mmol)의 용액에 0℃에서 (COCl)₂(4.14g, 32.6mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 용액을 감압 하에 농축시켜 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카보닐 클로라이드를 시스-입체배열이 선호되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0676] 2-브로모-1-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에탄온

- [0677] CH_3CN (20mℓ)과 THF(20mℓ) 중의 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카보닐 클로라이드(2.5g, 12.3mmol)의 용액에 0℃에서 10분에 걸쳐 TMSCHN_2 (2 M, 6.17mℓ)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반시키고, 이어서 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. HBr(7.5g, 37.0mmol, 5.0mℓ, 물에서 40%)을 0℃에서 적가시키고 나서, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (50mℓ)로 0℃에서 희석시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×50mℓ). 합한 유기층을 염수(30mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-브로모-1-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에탄올을 시스-입체배열이 선호되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.78 - 4.86 (m, 0.2 H), 4.57 - 4.70 (m, 1 H), 4.07 - 4.11 (m, 1 H), 3.86 - 3.94 (m, 1 H), 3.10 - 3.26 (m, 1 H), 2.59 - 2.71 (m, 2 H), 2.43 - 2.58 (m, 2 H).
- [0678] **2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-((2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드**
- [0679] CH_3CN (20mℓ) 중의 N-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드 HCl 염(1.2g, 3.74mmol) 및 2-브로모-1-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에탄올(1.95g, 7.47mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (1.58g, 14.95mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 7시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 H_2O (20mℓ)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-((2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(시스-입체배열이 선호되는 부분입체이성질체의 대략 5:1 혼합물로서)를 제공하였다. 생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS m/z = 465.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0680] **2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(N-(2-옥소-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드**
- [0681] 폼산(4.88g, 106mmol, 4mℓ)의 용액에 0℃에서 Ac_2O (703mg, 6.88mmol)를 첨가하였고, 이어서, DCM(4mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-((2-옥소-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(0.8g, 1.72mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (10mℓ)로 희석시키고 나서, 0℃에서 포화 NaHCO_3 (20mℓ)를 이용하여 pH를 8 내지 9로 조절하고, EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(N-(2-옥소-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드를 시스-입체배열이 선호되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS m/z = 493.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0682] **2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[4-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**
- [0683] CH_3COOH (8mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(N-(2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(0.78g, 1.58mmol)의 용액에 $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (476mg, 6.17mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 aq. NaHCO_3 (50mℓ)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다(3×30mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(나노-마이크로 크로마실(Nano-micro Kromasil) C18 100mm×30mm, 5 μm ; 이동상: A: 수 중의 0.1% TFA, B: MeCN, 구배: A 중의 B%: 10분에 걸쳐 30% 내지 55%)에 의해 정제하여 부분입체이성질체의 3:1 혼합물을 제공하였다. 이 물질을 SFC에 의해 추가로 정제하였다. SFC 조건: 카이랄셀(Chiralcel) OJ 250mm×30mm, 10 μm ; 이동상: A: CO_2 , B: MeOH 중의

0.1% NH₄OH, 구배: A 중의 B%: 4분에 걸쳐 17% 내지 17%.

[0684] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드: ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.99 (d, *J* = 0.88 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8.71 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 0.66 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 11.03, 2.87 Hz, 1 H), 6.84 (ddd, *J* = 8.99, 2.81, 1.21 Hz, 1 H), 4.73 (오중선, *J* = 7.50 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.10 (tt, *J* = 10.12, 7.63 Hz, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 2.62 (s, 6 H), 2.30 - 2.46 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 474.1 [M+H]⁺

[0685] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[4-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드: ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.92 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8.71 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 10.80, 2.87 Hz, 1 H), 6.84 (ddd, *J* = 8.93, 2.87, 1.21 Hz, 1 H), 4.98 (오중선, *J* = 6.78 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 2.63 - 2.70 (m, 2 H), 2.62 (s, 6 H), 2.50 - 2.58 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 474.1 [M+H]⁺

[0686] 실시예 63

[0687] 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-*N*-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0688] *tert*-뷰틸 (3-(2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트

[0689] DMF(10ml) 중의 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(1.00g, 4.67mmol)의 용액에 20℃에서 *tert*-뷰틸 *N*-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)카바메이트(926mg, 4.67mmol), HATU(1.95g, 5.14mmol) 및 DIEA(2.44ml, 14.0mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음물(50ml)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하고(3×50ml), 유기상을 염수(50ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.81 (br s, 1H), 4.31 (오중선, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (오중선, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 2.35 (br s, 6H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0690] *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드 HCl염

[0691] EtOAc(10ml) 중의 *tert*-뷰틸 (3-(2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(500mg, 1.27mmol)의 용액에 EtOAc/HCl(10ml, 4M)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 직접 사용하였다. LC-MS: *m/z* = 295.1 [M+H]⁺.

[0692] *N*-(3-((2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0693] CH₃CN(10ml) 중의 2-브로모-1-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에탄온(1.04g, 3.99mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비), *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드 HCl염(1.2g, 3.63mmol)의 혼합물에 Na₂CO₃(1.54g, 14.51mmol)를 첨가하고, 및 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 전달하였다. LC-MS: *m/z* = 475.2 [M+H]⁺.

[0694] *N*-(3-(*N*-(2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0695] 폼산(3.2ml, 84mmol)을 0℃에서 Ac₂O(630μl, 6.75mmol)에 적가시켰다. 첨가 후에, DCM(2ml)에서 *N*-(3-((2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(800mg, 1.69mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 적가시켰다. 얻어진

혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 aq. NaHCO₃(10mℓ)로 희석시키고, pH = 8 내지 9로 조절하고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 화합물을 제공하였다. LC-MS: m/z = 503.2 [M+H]⁺.

[0696] 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0697] AcOH(8mℓ) 중의 N-(3-(N-(2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(800mg, 1.59mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(491mg, 6.37mmol)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 aq. NaHCO₃(20mℓ)로 희석시키고 나서, pH = 8 내지 9로 조절하고, EtOAc로 추출하였다(3×12mℓ). 합한 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.62 (오중선, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (오중선, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (오중선, J = 6.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 2H). LC-MS: m/z = 484.4 [M+H]⁺.

[0698] 실시예 64 및 65

[0699] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[1-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트리아아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[1-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트리아아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0700] ((3-아이오도사이클로뷰톡시)메틸)벤젠

[0701] MeCN(10mℓ) 중의 (3-시스-벤질옥시사이클로뷰틸) 메탄설포네이트(1.0g, 3.90mmol)와 NaI(1.75g, 11.7mmol)의 혼합물을 80℃에서 40시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(150mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×50mℓ). 합한 유기층을 H₂O(50mℓ) 및 염수(50mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 (3-아이오도사이클로뷰톡시)메틸)벤젠을 제공하였고 이를 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[0702] ((3-아지도사이클로뷰톡시)메틸)벤젠

[0703] DMF(10mℓ) 중의 ((3-아이오도사이클로뷰톡시)메틸)벤젠(1.0g, 3.47mmol)과 NaN₃(451mg, 6.94mmol)의 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 H₂O(60mℓ)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을 H₂O(2×20mℓ)로 세척하여 ((3-아지도사이클로뷰톡시)메틸)벤젠을 제공하였다. EtOAc 및 용액을 직접 사용하였다.

[0704] N-(3-(1-(3-(벤질옥시)사이클로뷰틸)-1H-1,2,3-트리아아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드

[0705] t-BuOH(2mℓ) 및 H₂O(4mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(0.4g, 1.36mmol), 아스코르브산나트륨(5.0mg, 0.027mmol), CuSO₄ (2mg, 0.013mmol), 벤조산(16mg, 0.136mmol) 및 ((3-아지도사이클로뷰톡시)메틸)벤젠(414mg, EtOAc 중의 2.04mmol)의 혼합물을 밀봉관에서 80℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(30mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 1:0 내지 0:1)에 의해 정제하여 N-(3-(1-(3-(벤질옥시)사이클로뷰틸)-1H-1,2,3-트리아아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드를 제공하였다. LC-MS: m/z: = 497.7 [M+H]⁺.

[0706] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1H-1,2,3-트리아아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

- [0707] DCM(10ml) 중의 *N*-(3-(1-(3-(벤질옥시)사이클로뷰틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드(0.6g, 1.21mmol)의 용액에 0℃에서 BCl_3 (4.8ml, 4.83mmol, DCM에서 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (60ml)로 희석시키고 나서, DCM:i-PrOH(3×60ml, v:v = 3:1)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(MTBE:MeOH = 1:0 대 3:1)에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-(1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드를 제공하였다. LC-MS: m/z : = 407.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0708] *O*-(3-(4-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)사이클로뷰틸) *S*-메틸 카보노다이티오에이트
- [0709] DMF(4.0ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-(1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(180mg, 0.44mmol)의 용액에 0℃에서 DBU(80mg, 0.53mmol)를 첨가하였다. 0.5시간 후에, CS_2 (134mg, 1.77mmol)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 MeI(314mg, 2.21mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (60ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×20ml). 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서(2×30ml), 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고 이를 분취-TLC(PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. LC-MS: m/z : = 497.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0710] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[1-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트리아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[1-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트리아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0711] DCM(6ml) 중의 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온(103mg, 0.362mmol)의 용액에 -78℃에서 피리딘; 하이드로플루오라이드(683mg, 4.83mmol, 70%)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 -78℃에서 DCM(2ml) 중의 *O*-(3-(4-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)사이클로뷰틸) *S*-메틸 카보노다이티오에이트(60mg, 0.172mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (30ml)에 의해 반응 중단시키고, DCM(3×10ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO_3 (3×10ml) 및 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC(중성)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 부분입체이성질체를 SFC에 의해 분리시켜 하기 화합물을 제공하였다:
- [0712] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[1-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트리아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 - 7.29 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.82 - 6.64 (m, 2H), 5.20 - 5.03 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.52 (s, 6H). LCMS: m/z : = 475.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0713] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[1-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트리아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 1.8, 8.9 Hz, 1H), 4.73 (오중선, J = 8.3 Hz, 1H), 4.62 (오중선, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 6H). LC-MS: m/z : = 475.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0714] 실시예 66
- [0715] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0716] 메틸 3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실레이트

[0717] CH₃CN(5ml) 중의 메틸 3-시스-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(400mg, 3.07mmol)의 용액에 CuI(117mg, 0.61mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 50℃로 가열하고, CH₃CN(5ml) 중의 2,2-다이플루오로-2-플루오로설포닐-아세트산(657mg, 3.69mmol) 용액을 5분의 기간에 걸쳐 적가시켰다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반시키고, H₂O(10ml)로 희석시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 메틸 3-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실레이트를 제공하고, 이를 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[0718] 3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실산

[0719] THF(10ml) 중의 메틸 3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실레이트(480mg, 2.66mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(447mg, 10.66mmol) 및 H₂O(2ml)를 첨가하고 나서, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 MTBE로 희석시키고 층을 분리시켰다. 수성상을 MTBE(3×5ml)로 추출하고 나서, HCl(2 N)을 이용하여 수성층 pH를 3으로 조절하였다. 산성화된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml), 유기상을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실산을 제공하여, 이를 추가 단계를 위해 직접 사용하였다.

[0720] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0721] THF(10ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-시스-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(100mg, 0.31mmol)의 용액에 0℃에서 3-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실산(61mg, 0.37mmol), HATU(139mg, 0.37mmol) 및 DIEA(0.16ml, 0.92mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물 얼음물(10ml)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml), 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 표제 생성물을 제공하고 나서, 이를 직접 사용하였다. LC-MS m/z: = 476.3 [M+H]⁺.

[0722] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-[5-[3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다시아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0723] DCM(6ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(3-시스-(다이플루오로메톡시)사이클로부탄카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(100mg, 0.21mmol)에 25℃에서 TEA(0.12ml, 0.84mmol) 및 p-TsCl(80mg, 0.42mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음물(10ml)에 붓고 나서, DCM(3×10ml)으로 추출하고, 유기상을 염수(10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 제공하고, 이를 분취-TLC(DCM:MeOH = 10:1)에 의해 추가로 분리시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.97 (br s, 1 H), 6.78 (dd, J = 10.23, 2.82 Hz, 1 H), 6.70 (br d, J = 8.78 Hz, 1 H), 5.99 - 6.41 (m, 1 H), 4.70 (오중선, J = 7.53 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.25 - 3.39 (m, 1 H), 2.78 - 2.88 (m, 2 H), 2.66 (s, 6 H), 2.57 - 2.63 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 458.3 [M+H]⁺.

[0724] 실시예 67

[0725] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0726] 01-벤질 03-에틸 아제티딘-1,3-다이카복실레이트

[0727] THF(20ml)와 H₂O(20ml) 중의 에틸 아제티딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드(2.0g, 12.1mmol)의 혼합물에 0℃에서 aq. NaOH(4 M, 3.0ml)를 첨가한 후에, CbzCl(2.06g, 12.1mmol)을 적가하였고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, EtOAc(30ml) 및 물(30ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×30ml). 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후

에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 100:1 내지 1:1)에 의해 정제하여, 01-벤질 03-에틸 아제티딘-1,3-다이카복실레이트를 전달하였다. LC-MS m/z : = 264.1 $[M + H]^+$.

[0728] **1-벤질옥시카보닐아제티딘-3-카복실산**

[0729] THF(2.5ml) 및 H₂O (2.5ml) 중의 01-벤질 03-에틸 아제티딘-1,3-다이카복실레이트(0.5g, 1.90mmol)의 혼합물에 0℃에서 LiOH·H₂O(159mg, 3.80mmol)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 H₂O(10ml)로 희석시키고 나서, MTBE로 추출하였다(2×10 ml). 수상을 0℃에서 2 N HCl을 이용하여 pH = 2 내지 3로 조절하고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 1-벤질옥시카보닐아제티딘-3-카복실산을 제공하였다.

[0730] **벤질 3-클로로카보닐아제티딘-1-카복실레이트**

[0731] DCM(10ml) 중의 1-벤질옥시카보닐아제티딘-3-카복실산(0.5g, 2.13mmol)과 DMF(16mg, 0.21mmol)의 혼합물에 0℃에서 (COCl)₂(809mg, 6.38mmol)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 벤질 3-클로로카보닐아제티딘-1-카복실레이트를 제공하였다.

[0732] **벤질 3-(2-다이아조아세틸)아제티딘-1-카복실레이트**

[0733] THF(5ml) 및 MeCN(5ml) 중의 벤질 3-클로로카보닐아제티딘-1-카복실레이트(640mg, 2.52mmol)의 혼합물에 0℃에서 TMSCHN₂(2M, 3.15ml)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이어서, H₂O(10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 벤질 3-(2-다이아조아세틸)아제티딘-1-카복실레이트를 제공하였다. LC-MS m/z : = 260.0 $[M + H]^+$.

[0734] **벤질 3-(2-브로모아세틸)아제티딘-1-카복실레이트**

[0735] THF(10ml) 중의 벤질 3-(2-다이아조아세틸)아제티딘-1-카복실레이트(450mg, 1.74mmol)의 혼합물에 0℃에서 HBr(421mg, 2.08mmol, H₂O에서 40%)을 첨가하고 나서, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(20ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×20ml). 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 벤질 3-(2-브로모아세틸)아제티딘-1-카복실레이트를 제공하였다. LC-MS m/z : = 312.0, 314.0 $[M + H]^+$.

[0736] **벤질 3-[2-[[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아미노]아세틸]아제티딘-1-카복실레이트**

[0737] MeCN(50ml) 중의 N-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드 HCl염(0.9g, 2.80mmol)과 벤질 3-(2-브로모아세틸)아제티딘-1-카복실레이트(1.05g, 3.36mmol)의 혼합물에 Na₂CO₃(1.19g, 11.21mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 벤질 3-[2-[[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아미노]아세틸]아제티딘-1-카복실레이트를 제공하였다. LC-MS m/z : = 516.2, 518.2 $[M + H]^+$.

[0738] **벤질 3-[2-[[1-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-폼일-아미노]아세틸]아제티딘-1-카복실레이트**

[0739] 폼산(102mg, 2.13mmol)의 용액에 0℃에서 Ac₂O(871mg, 8.53mmol)를 첨가하였다. 이것에 DCM(3ml) 중에서 벤질 3-[2-[[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아미노]아세틸]아제티딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.13mmol)의 용액을 적가시키고 나서, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 포화 NaHCO₃를 이용하여 반응 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하였고, 수성상을 EtOAc로 추출하고(3×50ml), 합한 유

기층을 염수(50ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 벤질 3-[2-[[1-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-폼일-아미노]아세틸]아제티딘-1-카복실레이트를 제공하였다.

[0740] **벤질 3-[1-[1-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]이미다졸-4-일]아제티딘-1-카복실레이트**

[0741] AcOH(10ml) 중의 벤질 3-[2-[[1-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-폼일-아미노]아세틸]아제티딘-1-카복실레이트(950mg, 1.75mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(673mg, 8.73mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 포화 NaHCO_3 를 이용하여 반응 혼합물을 pH = 7 내지 8로 조절하고 나서, 수성상을 EtOAc로 추출하고(3×50ml), 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 100:1 내지 10:1)에 의해 정제하여 벤질 3-[1-[1-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]이미다졸-4-일]아제티딘-1-카복실레이트를 제공하였다. LC-MS m/z: = 525.2, 527.2 [M + H]⁺.

[0742] **N-[3-[4-(아제티딘-3-일)이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드**

[0743] EtOH(5ml) 중의 벤질 3-[1-[1-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]이미다졸-4-일]아제티딘-1-카복실레이트(100mg, 0.19mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10%)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시켰고 H_2 로 3회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 H_2 (30 psi) 하에 25℃에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과시키고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켜 N-[3-[4-(아제티딘-3-일)이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드를 제공하였다. LCMS m/z: = 391.1, 393.2 [M + H]⁺.

[0744] **2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0745] THF(2ml) 중의 N-[3-[4-(아제티딘-3-일)이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드(80mg, 0.20mmol) 용액에 DIEA(106mg, 0.82mmol)를 첨가한 후에, 0℃에서 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(71mg, 0.31mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반시키고, 이어서, H_2O (10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서, 수성층을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기 추출물을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC(중성)에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 제공하였다. LCMS m/z: = 473.2 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (d, J = 1.13 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.75 - 6.80 (m, 2 H), 6.69 (ddd, J = 8.88, 2.79, 1.25 Hz, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 2 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.08 (q, J = 9.49 Hz, 2 H), 2.59 - 2.65 (m, 6 H).

[0746] 실시예 68 및 69

[0747] **2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드** 및 **2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[4-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0748] **2-(4-클로로페녹시)-N-(3-((2-옥소-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드**

[0749] CH_3CN (20ml) 중의 N-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아마이드 HCl염(0.6g, 1.98mmol) 및 2-브로모-1-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]에탄온(1.03g, 3.96mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비)의 용액에 Na_2CO_3 (839mg, 7.92mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 6시간 동안

교반시키고, 이어서, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(20ml) 및 H₂O(20ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였고(3×10ml), 합한 유기 추출물을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-[[2-옥소-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]에틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(3:1의 시스- 대 트랜스- 비)를 제공하였다. LC-MS *m/z*: = 446.9 [M+H]⁺.

[0750] 2-(4-클로로페녹시)-N-(3-(N-(2-옥소-2-(3-시스- (트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0751] 폼산(3.17g, 68.9mmol)의 용액에 0℃에서 Ac₂O(457mg, 4.48mmol)를 첨가하고, DCM(2.5ml) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-[[2-옥소-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]에틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(500mg, 1.12mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시키고 나서, 반응 혼합물을 H₂O(10ml)로 희석시켰다. 포화 NaHCO₃(20ml)를 0℃에서 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조절하고 나서, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였고(3×20ml), 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[폼일-[2-옥소-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]에틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(3:1의 시스- 대 트랜스- 비)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS *m/z*: = 475.3 [M+H]⁺.

[0752] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[4-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0753] AcOH(4ml) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[폼일-[2-옥소-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]에틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(360mg, 0.76mmol)의 용액에 암모늄 폼에이트(228mg, 2.96mmol)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응물을 aq. NaHCO₃(30ml)로 0℃에서 희석시키고 나서, pH = 8 내지 9로 조절하였다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물(3:1의 시스- 대 트랜스- 비)을 제공하였다. 개개 부분입체이성질체를 SFC에 의해 분리시켜 하기 화합물을 제공하였다:

[0754] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[4-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드: ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.48 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 6.95 - 7.02 (m, 2 H), 4.93 - 5.01 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 2.69 - 2.77 (m, 2 H), 2.67 (s, 6 H), 2.55 - 2.63 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 456.3 [M+H]⁺.

[0755] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[4-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드: ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.96 (d, *J* = 1.13 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 4.66 - 4.78 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.99 - 3.15 (m, 1 H), 2.68 - 2.81 (m, 2 H), 2.62 (s, 6 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 456.3 [M+H]⁺.

[0756] 실시예 70

[0757] N-[3-[4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0758] N-(3-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0759] CH₃CN(20ml) 중의 2-브로모-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)에탄온 (152mg, 0.60mmol) 및 N-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드 HCl염(200mg, 0.60mmol)의 혼합물에 Na₂CO₃(256mg, 2.42mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0

℃에서 물(5ml) 및 EtOAc(5ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였고, 이를 직접 사용하였다. LC-MS m/z: = 465.1 [M+H]⁺.

[0760] *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0761] 폼산(0.53ml, 13.98mmol)을 0℃에서 Ac₂O (0.10ml, 1.12mmol)에 적가시키고, 이 후에, DCM(5ml) 중의 *N*-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(130mg, 0.28mmol) 용액을 0℃에서 적가시키고 나서, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(10ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시키고 나서, 층을 분리시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하고 나서(3×5ml), 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 목적하는 화합물을 제공하였고, 이를 직접 사용하였다. LC-MS m/z: = 492.9 [M+H]⁺.

[0762] *N*-[3-[4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0763] AcOH(1.0ml) 중의 *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(130mg, 0.26mmol)의 용액에 암모늄 폼에이트(81mg, 1.06mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 120℃에서 8시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(10ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-TLC(EtOAc, 3회)에 의해 정제하여 *N*-[3-[4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드를 전달하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.74 (오중선, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 2.28 (dtd, *J* = 3.5, 6.9, 10.1 Hz, 2H). LC-MS m/z: = 474.3.

[0764] 실시예 71 및 72

[0765] 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0766] 건조 DMF(1ml) 중의 2-(4-플루오로페녹시)아세트산(60mg, 0.35mmol) 용액에 25℃에서 HATU(161mg, 0.42mmol)를 첨가하였다. 15분 후에, 3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 HCl염(115mg, 0.35mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비) 및 DIEA(0.25ml, 1.41mmol)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 얼음물(5ml) 및 EtOAc(10ml)의 첨가에 의해 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC에 의해 정제하여 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 전달하였다: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.71 (오중선, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.33 (tt, *J* = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.66 (s, 6H). LC-MS: m/z = 442.2 [M+H]⁺

[0767] 2-(4-플루오로페녹시)-*N*-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.06 - 7.01 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 5.00 (오중선, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.38 -

3.28 (m, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 4H), 2.65 (s, 5H), 2.67 - 2.64 (m, 1H). LC-MS: $m/z = 442.2$ [M+H]⁺.

[0768] 실시예 73

[0769] *N*-[1-[5-(5-플루오로-3-피리딘)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0770] *tert*-뷰틸 *N*-[1-[5-(5-플루오로-3-피리딘)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트

[0771] *tert*-뷰틸 *N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트(80.0mg, 0.33mmol), 5-플루오로피리딘-3-카복실산(70.2mg, 0.50mmol) 및 NEt₃(0.23mL, 1.66mmol)를 EtOAc(2.5mL)에 용해시키고, T3P 용액(300μL, 0.99mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(10mL) 및 EtOAc(10mL)로 희석시키고 나서, 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mL) 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다.

[0772] 1-[5-(5-플루오로-3-피리딘)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 TFA염

[0773] *tert*-뷰틸 *N*-[1-[5-(5-플루오로-3-피리딘)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트(60.0mg, 0.17mmol)를 DCM(2.0mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고 나서, TFA(20mg, 0.17mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반시키고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 직접 사용하였다.

[0774] *N*-[1-[5-(5-플루오로-3-피리딘)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0775] 1-[5-(5-플루오로-3-피리딘)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 트라이플루오로아세트산염(60.0mg, 0.17mmol), 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(42.8mg, 0.20mmol) 및 NEt₃(70μL, 0.50 mmol)를 EtOAc(1.0mL)에 용해시키고, T3P 용액(63.6mg, 0.20mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(10mL) 및 EtOAc(10mL)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mL). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, $m/z = 443.6$ [M+H]⁺.

[0776] 실시예 74

[0777] 2-(4-클로로페녹시)-*N*-프로프-2-인일-*N*-[1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0778] THF(0.5mL) 중의 2-(4-클로로페녹시)-*N*-[1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(4.2mg, 0.01mmol)의 용액에 실온에서 NaH(0.2mg, 0.01mmol)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반시키고 나서, 프로파길 브로마이드(1.1mg, 0.01mmol)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 용액(5mL) 및 EtOAc(5mL)로 처리하였다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×5mL). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS, $m/z = 496.3$ [M+H]⁺.

[0779] 실시예 75

[0780] 3-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]프로판아마이드

[0781] 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카르보알데하이드

[0782] *N*-메톡시-*N*-메틸-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복스아마이드(2.46g, 10.83mmol)를 THF(100mL)에 용해시키고 나서, -78℃로 냉각시켰다. DIBAL-H(3.08g, 21.6mmol)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 타르타르산칼륨나트륨 용액(100mL) 및 EtOAc(100mL)으로 처리하고 나서, 얻어진 에멀션을 실온에서 8시간 동안 교반시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×50mL). 합

한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 직접 사용하였다.

[0783] **에틸 (E)-3-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]프로프-2-에노에이트**

[0784] NaH(534mg, 13.4mmol)를 0℃에서 THF(45.0ml)에 현탁시켰다. 이것에, 20ml의 THF 중의 트라이에틸 포스포노아세테이트(2.65ml, 13.4mmol)를 첨가하였다. 맑은 용액이 형성될 때까지 반응 혼합물을 교반시켰고, 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카르보알데하이드(1.87g, 11.1mmol)를 20ml의 THF에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 교반시켰고, TLC(20% EtOAc/hex, $KMnO_4$)는 출발물질이 없음을 나타내며, 새로운, 덜 극성의 스팟을 나타내었다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액(25ml) 및 EtOAc(25ml)로 처리하였다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc(3×25ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0→15% EtOAc/hex)를 사용하여 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0785] **에틸 3-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]프로파노에이트**

[0786] 에틸 (E)-3-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]프로프-2-에노에이트(63.0mg, 0.26mmol)를 EtOH(2.6ml)에 용해시키고 나서, 탄소상 팔라듐(6.3mg, 10중량%)을 첨가하였다. H_2 기체를 반응 혼합물을 통해 1시간 동안 버블링시켰다. TLC(20% EtOAc/hex, $KMnO_4$)는 출발 물질 및 새로운 생성물 스팟을 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 직접 사용하였다.

[0787] **3-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]프로판산**

[0788] 에틸 3-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]프로파노에이트(57.0mg, 0.24mmol)를 MeOH(1.0ml)에 용해시키고 나서, 1M NaOH(1.0ml, 0.24mmol)를 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 밤새 65℃에서 교반시켰다. 혼합물을 HCl 용액(1M, 10ml) 및 EtOAc(10ml)로 처리하였다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 직접 사용하였다.

[0789] **3-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]프로판아마이드**

[0790] EtOAc(1.0ml) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(45.0mg, 0.16mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비)의 용액에 N,N-다이아이스프로필 에틸아민(80μl, 0.47mmol) 다음에 T3P 용액(74.2mg, 0.23mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 10분 동안 교반시키고 나서, 시스-3-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]프로판산(49.5mg, 0.23mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액(10ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc(3×25ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하였다. LC-MS, m/z = 443.58 $[M+H]^+$.

[0791] **실시예 76**

[0792] **5-클로로-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-카복시아마이드**

[0793] **5-클로로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-카복실산:**

[0794] DMF(10ml) 중의 2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-카복실산(1.0g, 6.09mmol)의 혼합물에 25℃에서 NCS(976mg, 7.31mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1N HCl의 첨가에 의해 pH = 5 내지 6으로 조절하고, EtOAc(10ml)를 첨가하였다. 층을 분리시키고 나서 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 5-클로로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-카복실산을 제공하였다.

[0795] **5-클로로-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-카복시아마이드**

- [0796] DMF(5.0ml) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(120mg, 0.368mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비) 및 5-클로로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-카복실산(80mg, 0.405mmol)의 혼합물에 25℃에서 HATU(154mg, 0.405mmol) 및 DIEA(95mg, 0.736mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(20ml) 및 EtOAc(20ml)로 희석시키고 나서, 층을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하고(3×5ml), 합한 유기상을 염수(2×5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. LC-MS m/z: = 470.1 [M + H]⁺.
- [0797] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 1 H), 7.13 (br d, J = 8.41 Hz, 1 H), 7.06 (br s, 1 H), 6.79 (br d, J = 8.41 Hz, 1 H), 5.12 (br dd, J = 10.67, 6.78 Hz, 1 H), 4.70 (오중선, J = 7.50 Hz, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 1 H), 3.26 - 3.47 (m, 2 H), 2.81 - 2.90 (m, 2 H), 2.65 - 2.74 (m, 2 H), 2.61 (s, 6 H).
- [0798] 실시예 77
- [0799] *N*-[3-[1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)트라이아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드
- [0800] *Tert*-뷰틸 (3-(1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트
- [0801] DMF(10ml) 및 MeOH(2ml) 중의 *tert*-뷰틸 (3-에틸일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(1.0g, 4.82mmol), CuI(45mg, 0.241mmol) 및 TMSN₃(833mg, 7.24mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(100ml) 및 EtOAc(100ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×30ml). 합한 유기층을 염수(60ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 1:0 대 0:1)를 사용하여 정제하여 *tert*-뷰틸 (3-(1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트를 전달하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).
- [0802] *tert*-뷰틸 (3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트
- [0803] THF(10ml) 중의 *tert*-뷰틸 (3-(1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(0.5g, 2.0mmol), (4-클로로-3-플루오로-페닐)붕산(696mg, 4.0mmol), Cu(OAc)₂ (72mg, 0.39mmol) 및 피리딘(316mg, 4.0mmol) 혼합물을 60℃에서 O₂ 하에 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(60ml) 및 EtOAc(60ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×20ml). 합한 유기층을 염수(30ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 1:0 대 0:1)를 이용하여 정제하여 *tert*-뷰틸 (3-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트 및 *tert*-뷰틸 (3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트를 제공하였다. LCMS m/z: = 379.1, 381.1 [M+H]⁺.
- [0804] 3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민
- [0805] HCl/EtOAc(20ml) 중의 *tert*-뷰틸 (3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(200mg, 0.527mmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-1, 2, 3-트라이아졸-4-일) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-아민, HCl염을 제공하였고, 이를 직접 사용하였다. LCMS m/z: = 279.1, 281.1 [M+H]⁺.
- [0806] *N*-[3-[1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)트라이아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드
- [0807] DMF(3ml) 중의 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(119mg, 0.558mmol)의 용액에 HATU (212mg, 0.558mmol) 및 DIEA(196mg, 1.52mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민, HCl염(160

mg, 0.507mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(30ml) 및 EtOAc(30ml)를 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고 which 분취-HPLC(NH₄HCO₃)에 의해 정제하여 *N*-[3-[1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)트라이아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드를 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.34 (오중선, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (오중선, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.35 - 2.21 (m, 2H). LC-MS *m/z*: = 475.3 [M+H]⁺.

[0808] 실시예 78

[0809] *N*-[3-[2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)트라이아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0810] 3-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2H-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 HCl염

[0811] HCl/EtOAc(4 M, 20ml) 중의 *tert*-부틸 3-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2H-1,2,3-트라이아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(350mg, 0.923mmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고 이를 직접 사용하였다.

[0812] *N*-[3-[2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)트라이아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0813] DMF(5ml) 중의 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(74mg, 0.35mmol)의 용액에 HATU(132mg, 0.35mmol) 및 DIEA(123mg, 0.95mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 3-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2H-1, 2, 3-트라이아졸-4-일) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-아민, HCl염(100mg, 0.317mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(30ml) 및 EtOAc(30ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC(중성)에 의해 정제하여 *N*-[3-[2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)트라이아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[시스-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드를 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dd, *J* = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.34 (오중선, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.74 (오중선, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.36 - 2.25 (m, 2H). LC-MS *m/z*: = 475.3 [M+H]⁺.

[0814] 실시예 79

[0815] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트라이아졸-4-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0816] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드록시메틸)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0817] THF(20ml) 중의 메틸 3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(4.0g, 12.2mmol)의 용액에 0℃에서 LiBH₄(2.66g, 122mmol)를 3 부분으로 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 20℃로 가온시키고 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 얼음에 붓고 나서, DCM을 첨가하였다. 층을 분리시키고 나서 수층을 DCM(3×100ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 10:1 내지 1:1)에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드록시메틸)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 전달하였다. LC-MS *m/z*: = 300.1, 302.1 [M+H]⁺.

[0818] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드

[0819] DCM(50ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드록시메틸)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아

마이드(2.0g, 6.67mmol)와 테스-마틴(2.27ml, 7.34mmol)의 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(50ml) 및 DCM으로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 DCM(3×50ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드를 제공하였다.

[0820] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드

[0821] MeOH(20ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-폼일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드(1.70g, 5.71mmol)의 용액에 1-다이하조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(1.54g, 7.99mmol) 및 K₂CO₃(2.37g, 17.13mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(50ml) 및 EtOAc(30ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×30ml). 합한 유기층을 염수(30ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-(1-에틸일-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)아세트아마이드를 제공하였다.

[0822] N-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드

[0823] t-BuOH(3ml)와 H₂O(6ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-에틸일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(700mg, 2.38mmol), TMSN₃(824mg, 7.15mmol), 아스코르브산나트륨(9.44mg, 0.05mmol), CuSO₄(7.61mg, 0.05mmol) 및 PhCOOH(58mg, 0.48mmol)의 혼합물을 밀봉관에서 80℃에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(10ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 포화 NaHCO₃(5ml), 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 N-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드를 제공하였다. LC-MS m/z: = 337.3, 339.3 [M+H]⁺.

[0824] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(3-옥소사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0825] DMF(5ml) 중의 N-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아마이드(600g, 1.78mmol)의 용액에 0℃에서 Cs₂CO₃ (581mg, 1.78mmol) 및 3-브로모사이클로뷰탄온(400mg, 2.67mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 얼음물(20ml)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하고(3×20ml), 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(3-옥소사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드를 제공하였다. LC-MS m/z: = 405.1, 407.1 [M+H]⁺.

[0826] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(3-시스-하이드록시사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0827] MeOH(5ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(3-옥소사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(500mg, 1.24mmol) 용액에 -20℃에서 NaBH₄(42mg, 1.11mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NH₄Cl(5ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-TLC(100% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(3-시스-하이드록시사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드를 제공하였다.

[0828] O-(3-시스-(4-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)사이클로뷰틸) S-메틸 카보노다이티오에이트

[0829] 건조 DMF(2ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(시스-3-하이드록시사이클로뷰틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(180mg, 0.44mmol) 용액에 0℃에서 DBU(81mg, 0.53mmol)를 첨가하였다. 30분 후에 CS₂(135mg, 1.77mmol)를 0℃에 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 다른 30분 동안 교반시켰다. 이 시점에, MeI(314mg, 2.21mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다.

반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (5ml) 상에 붓고 나서, 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수(10 ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-TLC(PE:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z : = 497.1, 499.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0830] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]트리아졸-4-일]-1-바 이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0831] DCM(1ml) 중의 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온(86mg, 0.30mmol) 용액에 -78°C 에서 피리딘 · HF(0.52ml, 4.02mmol, 70%)를 첨가하였다. 30분 후에 0-(3-시스-(4-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트 아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)사이클로뷰틸) S-메틸 카보노다이티오에이트 (50mg, 0.1mmol)을 DCM(1ml) 중의 용액으로서 첨가하고, the 얻어진 반응 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반시켰 다. 반응 혼합물을 얼음물(4ml) 상에 붓고 나서, DCM(3×4ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(4ml)로 세척하 고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 2.9, 10.3 Hz, 1H), 6.71 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.74 (오중선, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (오중선, J = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.50 (s, 5H). LC-MS m/z : = 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0832] 실시예 80, 81 및 82

[0833] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다 이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0834] 에틸 2-트랜스-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로판카복실레이트

[0835] EtOAc(80ml) 중의 AgOTf (11.23g, 43.70mmol) 용액에 25°C 에서 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-다이아조니아 바이사이클로[2.2.2]옥탄;다이테트라플루오로보레이트(7.74g, 21.85mmol), KF(3.39g, 58.27mmol) 및 에틸 2-(하 이드록시메틸)사이클로프로판카복실레이트(2.1g, 14.57mmol)를 첨가하였다. 혼합 후에, 2-플루오로피리딘 (4.24g, 43.70mmol) 및 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(6.21g, 43.70mmol)을 25°C 에서 첨가하고 나서, 얻어 진 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 100:1 내지 5:1)에 의해 정제하여 에틸 2-(트라이플루오로메톡시메틸)사이 클로프로판카복실레이트(1:3의 시스- 대 트랜스- 비)를 제공하였다.

[0836] 2-트랜스-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로판카복실산

[0837] THF(10ml) 및 H_2O (10ml) 중의 에틸 2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로판카복실레이트(0.86g, 4.05mmol) 용액에 0°C 에서 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (510mg, 12.16mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔사를 H_2O (20ml)로 희석시키고 나서, MTBE로 추출하였 다(3×10ml). 2N HCl의 첨가에 의해 0°C 에서 수성상을 pH= 1 내지 2로 조절하고 나서, DCM:MeOH(6×10ml, v:v = 10:1)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 트랜스-2-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로판카복실산(1:5의 시스- 대 트랜스- 비)을 제공하였다. 조질의 생성물 을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.99 (dd, J = 10.80, 6.17 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 10.80, 7.28 Hz, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 1.68 (dt, J = 8.54, 4.44 Hz, 1 H), 1.34 - 1.42 (m, 1 H), 0.98 - 1.08 (m, 1 H).

[0838] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(3-(2-(2-트랜스-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로판카보닐)하이드 라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일]아세트아마이드

[0839] DMF(2ml) 중의 2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로판카복실산(0.2g, 1.09mmol), 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(324mg, 0.99mmol), 및 TEA(400mg, 3.95mmol)의 용액에 밀봉관에서 T3P(2.51g, 3.95mmol, EtOAc 중의 50%)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 포화 NaHCO_3 (5ml), 추가적인 H_2O (5ml) 및 EtOAc(10

mℓ)로 회석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기층을 염수(3×3mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 제공하였다. LC-MS m/z : = 494.2 [M+H]⁺.

[0840] **2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]아세트아마이드**

[0841] 1,4-다이옥산(5mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[[[2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로판카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]아세트아마이드(300mg, 0.61mmol) 용액에 POCl₃(466mg, 3.04mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 얼음물(10mℓ)에 붓고 나서, 포화 NaHCO₃(10mℓ)의 첨가에 의해 pH = 8 내지 9로 조절하였다. EtOAc(10mℓ)를 첨가하고 나서, 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(나노-마이크로 크로마실 C18 100 mm×30mm, 5 μm; 이동상: A: 수 중 0.1% TFA, B: MeCN, 구배: A 중의 B: 10분에 걸쳐 45% 내지 65%)에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]아세트아마이드(라세미체)(80)를 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.38 (t, J = 8.72 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 10.98, 2.82 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.91, 2.82, 1.19 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 10.92, 6.53 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 10.92, 7.53 Hz, 1 H), 2.57 (s, 6 H), 2.24 - 2.32 (m, 1 H), 1.92 (dq, J = 13.46, 6.68 Hz, 1 H), 1.42 (dt, J = 8.94, 5.25 Hz, 1 H), 1.28 (dt, J = 8.91, 5.71 Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 476.1 [M+H]⁺, 478.1 [M+H]⁺.

[0842] 생성물을 카이랄 SFC(카이랄셀 OD-H 250mm×30mm, 5μm, 40℃; 이동상: A: CO₂, B: EtOH 중의 0.1% NH₄OH, 구배: A 중의 B: 30%-30%, 유동: 65 g/분, 압력 100 bar)에 의해 분리시켜 하기를 제공하였다:

[0843] 제1 용리 이성질체로서 거울상이성질체 1(SFC에서 피크 1)(81). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.91 (s, 1 H), 7.38 (t, J = 8.72 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 10.92, 2.76 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.91, 2.82, 1.19 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 10.92, 6.53 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 10.92, 7.53 Hz, 1 H), 2.57 (s, 6 H), 2.24 - 2.34 (m, 1 H), 1.92 (dq, J = 13.19, 6.69 Hz, 1 H), 1.42 (dt, J = 8.91, 5.27 Hz, 1 H), 1.28 (dt, J = 8.94, 5.69 Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 476.1 [M+H]⁺. SFC: ee=100%.

[0844] 제2 용리 이성질체로서 거울상이성질체 2(SFC에서 피크 2)(82). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.38 (t, J = 8.72 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 10.92, 2.89 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.97, 2.82, 1.25 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 10.92, 6.53 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 10.92, 7.53 Hz, 1 H), 2.57 (s, 6 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H), 1.42 (dt, J = 8.91, 5.27 Hz, 1 H), 1.28 (dt, J = 8.94, 5.69 Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 476.1 [M+H]⁺. SFC: ee=100%.

[0845] **실시예 83**

[0846] **2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]아세트아마이드**

[0847] ***Tert*-뷰틸 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]아세테이트**

[0848] 톨루엔(2mℓ)과 H₂O(0.1mℓ) 중의 6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-올(100mg, 0.745mmol), *tert*-뷰틸 2-브로모아세테이트(218.14mg, 1.12mmol), 황산수소:테트라뷰틸암모늄(12mg, 0.037mmol)의 혼합물에 0℃에서 H₂O(0.5mℓ) 중의 NaOH(447mg, 11.18mmol)의 용액을 적가시키고, 이어서, 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(10mℓ)로 회석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 잔사를 분취-TLC(SiO₂, PE:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 *tert*-뷰틸 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]아세테이트를 제공하였다.

- [0849] 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]아세트산
- [0850] DCM(1mℓ) 중의 *tert*-부틸 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]아세테이트(80mg, 0.322mmol)의 혼합물에 0℃에서 TFA(0.2mℓ)를 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]아세트산을 제공하였다.
- [0851] 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0852] DMF(1mℓ) 중의 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]아세트산(49.56mg, 0.257mmol)의 혼합물에 HATU(98mg, 0.257mmol)를 첨가하고, 20분 후에, DIEA(103mg, 0.795mmol) 및 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(70mg, 0.214mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비)을 혼합물에 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(10mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(중성)에 의해 정제하여 2-[(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)옥시]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 제공하였다. LC-MS m/z : = 464.4 $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (br s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 4.70 (오중선, J = 7.53 Hz, 1 H), 4.23 (오중선, J = 6.90 Hz, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 3.85 (d, J = 4.02 Hz, 2 H), 3.24 - 3.40 (m, 1 H), 2.80 - 2.94 (m, 2 H), 2.65 - 2.75 (m, 2 H), 2.61 (d, J = 2.51 Hz, 6 H), 2.26 - 2.47 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 1.85 (br dd, J = 14.12, 5.84 Hz, 1 H).
- [0853] 실시예 84 및 85
- [0854] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[2-트랜스-(다이플루오로메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[2-시스-(다이플루오로메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0855] 에틸 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실레이트
- [0856] DCM(6mℓ) 중의 에틸 2-폼일사이클로프로판카복실레이트(2.0g, 14.1mmol)의 용액에 0℃에서 DCM(4mℓ) 중의 BAST(5.29g, 23.92mmol)의 용액을 첨가하고 나서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(30mℓ)로 추출하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 에틸 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실레이트(시스:트랜스 = 1:2)를 제공하였다.
- [0857] 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실산
- [0858] THF(20mℓ)와 H₂O(20mℓ) 중의 에틸 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실레이트(1.8g, 10.97mmol)의 용액에 0℃에서 LiOH·H₂O(1.38g, 32.90mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔사를 H₂O(20mℓ)로 희석시키고 나서, MTBE로 추출하였다(3×10mℓ). 수성상을 0℃에서 2N HCl의 첨가에 의해 pH = 1 내지 2로 조절하고 나서, DCM:MeOH(7×10mℓ, v:v = 10:1)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실산(조질, 시스:트랜스 = 1:2)을 제공하였다.
- [0859] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-(2-(2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드
- [0860] DMF(10mℓ) 중의 2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실산(399mg, 2.93mmol) 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(800mg, 2.44mmol)의 용액에 T3P(6.21g, 9.76mmol, EtOAc 중의 50%) 및 TEA(988mg, 9.76mmol)를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 밀봉관 내 80℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(20mℓ)로 희석시키고, 추가적인 H₂O (20mℓ) 및 EtOAc(20mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을

H₂O(3×10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 20:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[[2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(시스:트랜스 = 1:2)를 제공하였다. LC-MS *m/z*: = 446.0 [M+H]⁺.

[0861] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[2-트랜스-(다이플루오로메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[2-시스-(다이플루오로메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0862] DCM(5mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[[2-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(300mg, 0.67mmol)의 용액에 TEA(136mg, 1.35mmol)를 첨가한 후에, TsCl(128mg, 0.67mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(10mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물(NMR에서 시스:트랜스 = 1:2)을 제공하였으며, 이를 SFC(이동상: A: CO₂, B: MeOH 중의 0.1% NH₄OH)에 의해 분리하여 하기를 제공하였다:

[0863] 제1 용리 이성질체로서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[트랜스-2-(다이플루오로메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.38 (t, *J* = 8.82 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J* = 11.03, 2.87 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, *J* = 8.99, 2.81, 1.21 Hz, 1 H), 5.71 - 6.05 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.57 (s, 6 H), 2.49 (dt, *J* = 8.71, 5.35 Hz, 1 H), 2.01 - 2.17 (m, 1 H), 1.38 - 1.50 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 428.1 [M+H]⁺.

[0864] 제2 용리 이성질체로서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[시스-2-(다이플루오로메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.39 (t, *J* = 8.71 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 10.91, 2.76 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, *J* = 8.93, 2.87, 1.21 Hz, 1 H), 5.52 - 5.87 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.58 (s, 6 H), 2.49 - 2.56 (m, 1 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 1.48 - 1.60 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 428.1 [M+H]⁺.

[0865] 실시예 86 및 87

[0866] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0867] 메틸 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄카복실레이트

[0868] 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄카보나이트릴(1.0g, 9.00mmol), 진한 HCl(12 M, 6mℓ)과 MeOH(6mℓ)의 혼합물을 85℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃의 첨가에 의해 pH = 7로 조절하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을 염수(30mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 메틸 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄카복실레이트를 제공하였다.

[0869] 메틸 3-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로부탄카복실레이트

[0870] EtOAc(20mℓ) 중의 AgOTf(4.28g, 16.65mmol), 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-다이아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄;다이테트라플루오로보레이트(2.95g, 8.32mmol) 및 KF(1.29g, 22.20mmol)의 혼합물에 메틸 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄카복실레이트(0.8g, 5.55mmol), 2-플루오로피리딘(1.62g, 16.65mmol) 및 TMSCF₃(2.37g, 16.65mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 1:0 대 10:1)에 의해 정제하여 메틸 3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카복실레이트를 제공하였다.

[0871] 3-((트라이플루오로메톡시) 메틸) 사이클로부탄카복실산

- [0872] THF(5ml)와 H₂O(5ml) 중의 시스-메틸 3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카복실레이트(330mg, 1.56mmol)의 용액에 0℃에서 LiOH·H₂O(195.79mg, 4.67mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사에 H₂O(60ml)를 첨가하고, 이어서, MTBE로 추출하였다(3×20ml). 수층을 HCl(2M)을 이용하여 pH = 1로 조절하고, 이어서, DCM:MeOH(3×20ml, v:v = 10:1)로 추출하고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카복실산을 제공하였다.
- [0873] **2-(4-클로로페녹시)-N-(3-(하이드라진카보닐) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-일) 아세트아마이드**
- [0874] EtOH(30ml) 중의 메틸 3-[[2-(4-클로로페녹시)아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(1.0g, 3.23mmol)의 혼합물에 0℃에서 하이드라진 수화물(1.65g, 32.3mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로 [1.1.1] 펜탄일] 아세트아마이드를 제공하였다. LC-MS m/z: = 310.1, 312.1 [M+H]⁺.
- [0875] **2-(4-클로로페녹시)-N-(3-(2-(3-((트라이플루오로메톡시) 메틸) 사이클로부탄카보닐) 하이드라진카보닐) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-일) 아세트아마이드**
- [0876] EtOAc(3ml) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(200mg, 0.645mmol), 3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카복실산(128mg, 0.645mmol), T3P(1.64g, 2.58mmol, EtOAc 중의 50%) 및 TEA(261.35mg, 2.58mmol)의 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(30ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(2×20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 1:0 대 0:1)에 의해 정제하여 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-[[3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드를 제공하였다. LC/MS m/z = 490.1, 492.0 [M+H]⁺.
- [0877] **2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**
- [0878] 1,4-다이옥산(6ml) 중의 2-(4-클로로페녹시)-N-[1-[[3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(0.2g, 0.408mmol)와 POCl₃(313.00mg, 2.04mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄CO₃(10ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시키고, 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE: MTBE = 1:0 대 0:1) 다음에 SFC에 의해 정제하여 하기를 제공하였다:
- [0879] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.64 (오중선, J = 8.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 6H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H). LC-MS m/z: = 472.3 [M+H]⁺.
- [0880] 2-(4-클로로페녹시)-N-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 - 7.27 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.71 (dtt, J = 1.1, 6.5, 9.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 6H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H). LC-MS m/z: = 472.3 [M+H]⁺.
- [0881] 실시예 88
- [0882] [3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]메틸 N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-

1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트[0883] **(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)메탄올**

[0884] THF(5ml) 중의 LiAlH_4 (96mg, 2.52mmol)의 용액에 0℃에서 메틸 3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부탄카복실레이트(0.5g, 2.52mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (5ml)로 희석시키고 나서, 30분 동안 교반시켰다. EtOAc를 첨가하고 나서, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다(3×5ml), 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 (시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)메탄올을 제공하였다.

[0885] **4-나이트로페닐((3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)메틸) 카보네이트**

[0886] DCM(10ml) 중의 (3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)메탄올(300mg, 1.76mmol)의 혼합물에 20℃에서 4-나이트로페닐 카보노클로리데이트(462mg, 2.29mmol) 및 DMAP(2.15mg, 0.02mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, DIPEA(0.31ml, 1.76mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(10ml)로 반응 정지시키고 30분 동안 교반시키고, 이어서, DCM으로 추출하고 나서(3×10ml), 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 분취-TLC(PE:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 4-나이트로페닐((3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)메틸) 카보네이트를 제공하였다.

[0887] **[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]메틸 N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트**

[0888] DCM(3ml) 중의 3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(60mg, 0.21mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비)의 용액에 4-나이트로페닐((시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)메틸) 카보네이트(70mg, 0.21mmol), Et_3N (58μl, 0.41mmol) 및 DMAP(0.25mg, 0.002mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음물(5ml)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 분취-HPLC(중성)에 의해 정제하여 [3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]메틸 N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트를 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.01 (br s, 1H), 4.70 (오중선, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.32 (tt, J = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.62 (s, 6H). LC-MS m/z : = 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0889] **실시예 89**

[0890] **N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰톡시]아세트아마이드**

[0891] **시스-메틸 3-(2-(tert-뷰톡시)-2-옥소에톡시)사이클로부탄카복실레이트**

[0892] THF(120ml) 중의 시스-메틸 3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(10.0g, 76.84mmol)의 혼합물에 0℃에서 NaH(3.07g, 76.84mmol, 광유 중의 60%)를 첨가하였다. 30분 후에, THF(50ml) 중의 tert-뷰틸 2-브로모아세테이트(14.99g, 76.84mmol) 용액을 0℃에서 적가시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 25℃에서 1.5시간 동안 교반시키고, 이 시점에 포화 NH_4Cl (150ml)를 첨가하였다. EtOAc(50ml)를 첨가하고 나서, 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×50ml). 합한 유기층을 염수(40ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 시스-메틸 3-(2-(tert-뷰톡시)-2-옥소에톡시)사이클로부탄카복실레이트를 제공하였다.

[0893] **tert-뷰틸 2-(시스-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰톡시)아세테이트**

[0894] THF(50ml) 중의 메틸 3-(2-tert-뷰톡시-2-옥소-에톡시)사이클로부탄카복실레이트(2.0g, 8.19mmol)의 용액에 실온에서 리튬 트라이-tert-뷰톡시알루미늄 하이드라이드(1 M, 20.5ml)를 첨가하고 나서, 혼합물을 84℃로 6시간 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl (40ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×20ml). 합

한 유기층을 물(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-(시스-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰톡시)아세테이트를 제공하였다.

[0895] ***tert*-부틸 2-(시스-3-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로뷰톡시)아세테이트**

[0896] AgOTf(2.99g, 11.65mmol), 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-다이아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄;다이테트라플루오로보레이트(2.06g, 5.83mmol), KF(903mg, 15.54mmol) 및 *tert*-부틸 2-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰톡시]아세테이트(0.84g, 3.88mmol)의 혼합물을 암실 내 EtOAc(40mℓ)에 현탁시키고 나서, 2-플루오로피리딘(1.13g, 11.65mmol) 및 TMSCF₃(1.66g, 11.65mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다 수욕을 이용하여 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 실리카의 플러그를 통해 여과시키고 나서, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 20℃에서 농축시켜 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:MTBE = 1:0 대 0:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-(시스-3-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로뷰톡시)아세테이트를 제공하였다.

[0897] **2-(시스-3-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로뷰톡시)아세트산**

[0898] DCM(5mℓ) 중의 *tert*-부틸 2-[3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰톡시]아세테이트(210mg, 0.74mmol)의 용액에 25℃에서 TFA(640mg, 5.61mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(시스-3-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로뷰톡시)아세트산을 제공하였다.

[0899] ***N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰톡시]아세트아마이드**

[0900] DMF(3mℓ) 중의 2-(시스-3-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로뷰톡시)아세트산(90mg, 0.39mmol)의 용액에 0℃에서 HATU(150mg, 0.39mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시키고 나서, 3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 HCl 염(107mg, 0.33mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비) 및 DIEA(157mg, 1.22mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 6시간 동안 교반시키고, 이 시점에 H₂O(10mℓ)을 첨가한 후에 EtOAc(5mℓ)를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기층을 H₂O(3×3mℓ) 및 염수(3×3mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(TFA)에 의해 정제하여 *N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰톡시]아세트아마이드를 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (s, 1 H), 4.71 (오중선, *J* = 7.61 Hz, 1 H), 4.13 (t, *J* = 6.50 Hz, 1 H), 3.90 - 4.00 (m, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 3.81 (s, 1 H), 3.32 (tt, *J* = 10.14, 7.72 Hz, 1 H), 2.80 - 2.92 (m, 2 H), 2.64 - 2.74 (m, 2 H), 2.63 (s, 6 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 500.4 [M+H]⁺.

[0901] **실시예 90 및 91**

[0902] **2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-*N*-[3-[5-[시스-2-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-*N*-[3-[5-[2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[0903] **메틸 3-(2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트:**

[0904] DMF(10mℓ) 중의 2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트산(1.59g, 7.43mmol) 및 HATU (2.83g, 7.43mmol)의 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고 나서, 이 시점에 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 HCl 염(1.1g, 6.19mmol) 및 DIPEA(2.96g, 22.91mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시키고 나서, H₂O(50mℓ) 및 EtOAc(20mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을 H₂O(3×5mℓ), 염수(3×5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtAc = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 3-(2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트를 제

공하였다.

- [0905] *N*-(3-(하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드
- [0906] 1,4-다이옥산(10ml) 중의 3-(2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(500mg, 1.48mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(742.10mg, 14.82mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, H₂O(5ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기층을 염수(3ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 *N*-(3-(하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드를 제공하였다.
- [0907] 2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)-*N*-(3-(2-(트랜스-2-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로판카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드
- [0908] EtOAc(3ml) 중의 *N*-(3-(하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(100mg, 0.30mmol) 및 트랜스-2-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로판카복실산(55mg, 0.30mmol; 1:5의 시스- 대 트랜스- 비)의 용액에 T3P(755mg, 1.19mmol, EtOAc 중의 50%) 및 TEA(120mg, 1.19mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(10ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)-*N*-(3-(2-(트랜스-2-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로판카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드를 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 조질의 반응 혼합물을 를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS *m/z*: = 504.2 [M+H]⁺.
- [0909] 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-*N*-[3-[5-[2-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0910] CH₃CN(5ml) 중의 2-(시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)-*N*-(3-(2-(트랜스-2-((트라이플루오로메톡시)메틸)사이클로프로판카보닐)하이드라진카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(0.14g, 0.28mmol) 및 DIPEA(180mg, 1.39mmol)의 용액에 TsCl(106mg, 0.56mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(10ml)로 희석시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(나노-마이크로 크로마실 C18 100mm×30mm, 5 μm; 이동상: A: 수 중의 0.1%TFA, B: MeCN, 구배: A 중의 B%: 10분에 걸쳐 45% 내지 65%)에 의해 정제하고 SFC(카이랄팩 IC 250mm×30mm, 5μm, 40℃; 이동상: A: CO₂, B: *i*-PrOH 중의 0.1% NH₄OH, 구배: A 중의 B%: 5분에 걸쳐 20%내지 20%, 유동: 65 g/분, 압력 100 bar)에 의해 추가로 분리시켰다.
- [0911] SFC로부터 제1 용리 이성질체로서 2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-*N*-[3-[5-[시스-2-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 4.34 - 4.45 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 2.81 (dtd, *J* = 9.62, 6.49, 6.49, 3.20 Hz, 2 H), 2.55 (s, 6 H), 2.49 (td, *J* = 8.32, 6.06 Hz, 1 H), 2.19 - 2.30 (m, 2 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 1.49 (td, *J* = 8.49, 5.51 Hz, 1 H), 1.27 - 1.35 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 486.2 [M+H]⁺.
- [0912] SFC로부터의 제2 용리 이성질체로서 2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-*N*-[3-[5-[트랜스-2-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 4.42 (오중선, *J* = 7.17 Hz, 1 H), 4.14 (dd, *J* = 10.91, 6.50 Hz, 1 H), 4.00 (dd, *J* = 11.03, 7.50 Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.76 (오중선, *J* = 6.89 Hz, 1 H), 2.80 (dtd, *J* = 9.73, 6.55, 6.55, 3.20 Hz, 2 H), 2.55 (s, 6 H), 2.19 - 2.34 (m, 3 H), 1.92 (dq, *J* = 13.37, 6.64 Hz, 1

H), 1.42 (dt, $J = 8.88, 5.26$ Hz, 1 H), 1.24 - 1.33 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 486.2 [M+H]⁺.

[0913] 실시예 92

[0914] 2-(3-클로로페녹시)-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0915] DMF(2mℓ) 중의 2-(3-클로로페녹시)아세트산(69mg, 0.37mmol)의 용액에 0℃에서 N₂ 하에 HATU(140mg, 0.37mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고 나서, 이어서, 시스-1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(100mg, 0.31mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비) 및 DIEA(147mg, 1.14mmol)를 0℃에서 용액에 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 16℃에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(8mℓ)에 의해 반응 정지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기층을 H₂O(3×3mℓ) 및 염수(3×3mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 458.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (s, 1H), 7.05 (dt, $J = 7.99, 0.96$ Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, $J = 8.27, 2.54$ Hz, 1H), 4.71 (오중선, $J = 7.61$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.33 (tt, $J = 10.17, 7.80$ Hz, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.66 (s, 6H).

[0916] 실시예 93

[0917] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[3-플루오로-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0918] *tert*-뷰틸 3-(2-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시) 아세트아미도) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-카보닐) 하이드라진카보닐)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트

[0919] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(300mg, 0.92mmol), 1-*tert*-뷰톡시카보닐-3-플루오로-아제티딘-3-카복실산(200mg, 0.92mmol) 및 NEt₃(370mg, 3.66mmol)의 용액을 EtOAc(10mℓ)에 현탁시키고 나서, T3P(2.33g, 3.66mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 16℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(30mℓ)로 반응 정지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LC-MS: m/z = 529.1 [M+H]⁺.

[0920] *tert*-뷰틸 3-(5-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시) 아세트아미도) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-일)-1, 3, 4-옥사다이하졸-2-일)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트

[0921] MeCN(6mℓ) 중의 *tert*-뷰틸 3-(2-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시) 아세트아미도) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-카보닐) 하이드라진카보닐)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트(100mg, 0.19mmol)의 용액에 DIEA(122mg, 0.95mmol) 및 염화토실(90mg, 0.472mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(30mℓ)의 첨가에 의해 반응 정지시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LC-MS: m/z = 511.2 [M+H]⁺.

[0922] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-(3-(5-(3-플루오로아제티딘-3-일)-1, 3, 4-옥사다이하졸-2-일) 바이사이클로 [1.1.1] 펜탄-1-일) 아세트아마이드

[0923] DCM(2mℓ) 중의 *tert*-뷰틸 3-(5-(3-(2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트(90mg, 0.18mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(616mg, 5.40mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. LC-MS: m/z = 411.1 [M+H]⁺.

[0924] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[3-플루오로-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

- [0925] THF(6mℓ) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-*N*-(3-(5-(3-플루오로아제티딘-3-일)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아세트아마이드, TFA염(140mg, 0.27mmol)의 혼합물에 0℃에서 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(92mg, 0.40mmol) 및 DIEA(137mg, 1.07mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(30mℓ)의 첨가에 의해 반응 정지시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, *m/z* = 493.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (dd, *J* = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 6.69 (td, *J* = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 10.1, 15.6 Hz, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.17 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 6H).
- [0926] 실시예 94
- [0927] *N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄 일]-2-[2-(트라이플루오로메톡시)에톡시]아세트아마이드
- [0928] *tert*-뷰틸 2-(2-벤질옥시에톡시)아세테이트
- [0929] 톨루엔(200mℓ) 중의 2-벤질옥시에탄올(10.0g, 65.7mmol), *tert*-뷰틸 2-브로모아세테이트(19.2g, 98.6mmol), 황산 수소 테트라뷰틸암모늄(1.1g, 3.3mmol)과 물(5mℓ)의 혼합물에 물(60mℓ) 중의 NaOH(39.4g, 985.6mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음물(90mℓ)로 반응 정지시키고 나서, MTBE로 추출하였다(3×90mℓ). 합한 유기층을 염수(50mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다.
- [0930] *tert*-뷰틸 2-(2-하이드록시에톡시)아세테이트
- [0931] MeOH(320mℓ) 중의 *tert*-뷰틸 2-(2-벤질옥시에톡시)아세테이트(16.3g, 61.2mmol)의 용액에 N₂ 하에서 Pd/C(2g, 탄소 상 10%)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시켰고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 H₂(50 psi) 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켰다.
- [0932] *tert*-뷰틸 2-[2-(트라이플루오로메톡시)에톡시]아세테이트
- [0933] 수욕 내 교반막대를 구비하고 주석 호일 페이퍼로 뒤덮은 반응 플라스크에, AgOTf(21.9g, 85.1mmol), 셀렉트플루오르(15.1g, 42.6mmol), KF(6.6g, 113.5mmol), *tert*-뷰틸 2-(2-하이드록시에톡시)아세테이트(5.0g, 28.4mmol), 및 EtOAc(150mℓ)를 25℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 이어서, 2-플루오로피리딘(8.3g, 85.1mmol) 및 TMSF₃(12.1g, 85.1mmol)을 연속적으로 적가하는 한편, 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실리카의 플러그를 통해 여과시키고 나서, 감압 하에 20℃에서 농축시켰다. 잔사를 MTBE(100mℓ)로 세척하고 나서, 여과 후, 여과액을 1 N CuSO₄(3×30mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, 이어서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0934] 2-[2-(트라이플루오로메톡시)에톡시]아세트산
- [0935] DCM(5mℓ) 중의 *tert*-뷰틸 2-[2-(트라이플루오로메톡시)에톡시]아세테이트(4.4g, 17.9mmol)의 용액에 TFA(10.1mℓ, 136.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다.
- [0936] *N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄 일]-2-[2-(트라이플루오로메톡시)에톡시]아세트아마이드
- [0937] DMF(2mℓ) 중의 2-[2-(트라이플루오로메톡시)에톡시]아세트산(69.3mg, 0.37mmol)의 용액에 0℃에서 N₂ 하에 HATU(140mg, 0.37mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반시키고, 이어서, DIEA(147mg, 1.14mmol) 및 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]헵탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(100mg, 0.31mmol)를 0℃에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16℃에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(10mℓ)에 의해

반응정지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기층을 H₂O(3×3ml) 및 염수(3×3ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 460.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (br s, 1H), 4.70 (오중선, J = 7.56 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.32 (tt, J = 10.15, 7.80 Hz, 1H), 2.86 (dtd, J = 9.76, 7.29, 7.29, 2.89 Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.61 (s, 6H).

[0938] 실시예 95

[0939] 2-[3--트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0940] 트랜스-[3-(2-tert-뷰톡시-2-옥소-에톡시)사이클로뷰틸] 4-나이트로벤조에이트

[0941] THF(40ml) 중의 시스-tert-뷰틸 2-(3-하이드록시사이클로뷰톡시)아세테이트(2.0g, 9.9mmol) 및 4-나이트로벤조산(1.8g, 10.9mmol)의 혼합물에 15℃에서 N₂ 하에 PPh₃(3.9g, 14.8mmol)를 첨가하였다. 이어서, DIAD(10.0g, 49.4mmol)를 0℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 반응 정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기상 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0942] 트랜스-tert-뷰틸 2-(3-하이드록시사이클로뷰톡시)아세테이트:

[0943] THF(10ml), H₂O(2ml)와 MeOH(20ml) 중의 트랜스-[3-(2-tert-뷰톡시-2-옥소-에톡시)사이클로뷰틸] 4-나이트로벤조에이트(1.4g, 4.0mmol)의 용액에 15℃에서 N₂ 하에 K₂CO₃(559mg, 4.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 반응정지시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기상 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0944] 트랜스-tert-뷰틸 2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세테이트:

[0945] EtOAc(30ml) 중의 AgOTf(1.6g, 6.2mmol), 셀렉트플루오르(1.1g, 3.1mmol) 및 KF(483mg, 8.3mmol)의 혼합물에 트랜스-tert-뷰틸 2-(3-하이드록시사이클로뷰톡시)아세테이트(420mg, 2.1mmol) 15℃에서 N₂ 하에를 첨가하고, 주석 호일로 덮었다. 이어서, 2-플루오로피리딘(605mg, 6.2mmol)을 혼합물에 첨가한 후에, 15℃에서 TMSCF₃(886 mg, 6.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실리카겔로 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0946] 트랜스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산:

[0947] DCM(5ml) 중의 트랜스-tert-뷰틸 2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세테이트(90mg, 0.33mmol)의 용액에 15℃에서 TFA(1.5g, 13.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하였고 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다.

[0948] 2-[3--트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0949] DMF(5ml) 중의 트랜스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(72mg, 0.34mmol)의 혼합물에 15℃에서 N₂ 하에 HATU(128mg, 0.338mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시키고, 이어서, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(100mg, 0.31mmol) 및 DIEA(159mg, 1.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기상을 염수(2×5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 486.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.00-6.82 (m, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.71 (오중선, J = 7.55 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m,

1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.32 (tt, $J = 10.14, 7.72$ Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.57-2.45 (m, 4H).

[0950] 실시예 96

[0951] *N*-[3-[2-메틸-4-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0952] 시스-*tert*-뷰틸 (3-(2-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트

[0953] DMF(10mL) 중의 시스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(1.0g, 4.7mmol)의 용액에 20℃에서 *tert*-뷰틸 *N*-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)카바메이트(926mg, 4.7mmol), HATU(2.0g, 5.1mmol) 및 DIEA(2.4mL, 14.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음물(50mL)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×50mL). 합한 유기상 염수(50mL)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0954] 시스-*N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0955] EtOAc(10mL) 중의 시스-*tert*-뷰틸 *N*-[1-[[2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세틸]아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트(500mg, 1.3mmol)의 용액에 EtOAc/HCl(10mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. LC-MS: $m/z = 295.1$ [M+H]⁺.

[0956] 시스-*N*-(3-((2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[0957] CH₃CN(10mL) 중의 2-브로모-1-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에탄온 (1.0g, 4.0mmol), 시스-*N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드 하이드로클로라이드(1.2g, 3.6mmol)의 혼합물에 Na₂CO₃(1.5g, 14.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LC-MS: $m/z = 475.2$ [M+H]⁺.

[0958] 시스-*N*-(2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)-*N*-(3-(2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드

[0959] 염화아세틸(66mg, 0.83mmol)을 0℃에서 DCM(2mL) 중의 시스-*N*-(3-((2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(360mg, 0.76mmol)와 TEA(0.64mL, 1.9mmol)에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO₃(5mL)의 첨가에 의해 반응 정지시키고, 0℃에서 pH = 8 내지 9로 조절하고, EtOAc로 추출하였다(3×5mL). 합한 유기층을 염수(5mL)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. LC-MS: $m/z = 517.2$ [M+H]⁺.

[0960] *N*-[3-[2-메틸-4-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[0961] DMF(0.5mL) 및 CH₃COOH(4mL) 중의 시스-*N*-(2-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)에틸)-*N*-(3-(2-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트아마이드(390mg, 0.76mmol)의 용액에 CH₃COONH₄(233mg, 3.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 pH = 8 내지 9로 NaHCO₃의 첨가에 의해 반응 정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×10mL). 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, $m/z = 498.4$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (s, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.60 (오중선, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.34 (오중선, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 6H),

2.45-2.39 (m, 3H), 2.38-2.19 (m, 4H).

[0962] 실시예 97

[0963] 2-[(5-클로로-3-피리딘)메톡시]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0964] THF(5.0ml) 중의 (5-클로로-3-피리딘)메탄올(35mg, 0.24mmol)의 혼합물에 0℃에서 N₂ 하에 NaH(13.0mg, 0.33mmol, 광유 중의 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고, 이어서, 2-브로모-*N*-[1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(90mg, 0.22mmol)를 0℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 14.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (10ml)로 반응 정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×5ml). 합한 유기상을 염수(2×3ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 473.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.31 (tt, J = 10.12, 7.83 Hz, 1H), 2.86 (dtd, J = 9.79, 7.31, 7.31, 2.95 Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.61 (s, 6H).

[0965] 실시예 98

[0966] 5-사이클로프로필-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아이소옥사졸-3-카복스아마이드

[0967] DMF(1ml) 중의 5-사이클로프로필아이소옥사졸-3-카복실산(50mg, 0.32mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 HATU(120mg, 0.32mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 30분 동안 교반시키고, 이어서, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스- 부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(89mg, 0.27mmol)와 DIEA(140mg, 1.1mmol)를 0℃에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(10ml)의 첨가에 의해 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 425.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.71 (오중선, J = 7.56 Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 2H).

[0968] 실시예 99 및 100

[0969] (5*S*)-5-페닐-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-카복스아마이드 및 (5*R*)-5-페닐-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-카복스아마이드

[0970] DMF(5ml) 중의 5-페닐-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-카복실산(71mg, 0.37mmol)의 혼합물에 15℃에서 N₂ 하에 HATU(141mg, 0.37mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 30분 동안 교반시키고, 이어서, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스- 부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(110mg, 0.34mmol) 및 DIEA(87mg, 0.68mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(30ml) 및 EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기상을 염수로 세척하고 나서(3×5ml), 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 나서, 이를 SFC에 의해 추가로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[0971] 시스-(*R*)-5-페닐-*N*-(3-(5-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-카복스아마이드(99)(SFC에서 피크 1). LC-MS: m/z = 463.2 [M +

$H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.29 (m, 5H), 7.18 (br s, 1H), 5.77 (br t, J = 9.98 Hz, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 3.79-3.53 (m, 1H), 3.42-3.19 (m, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.65 (br s, 6H).

[0972] 시스-(S)-5-페닐-*N*-(3-(5-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,5-다이하이드로아이소옥사졸-3-카복시아마이드(100)(SFC에서 피크 2). LC-MS: m/z = 463.2 $[M + H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47-7.29 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 11.29, 8.91 Hz, 1H), 4.71 (오중선, J = 7.50 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 18.01, 11.48 Hz, 1H), 3.42-3.18 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.66 (s, 6H).

[0973] 실시예 101

[0974] *N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피롤로[1,2-*c*]피리미딘-3-카복시아마이드

[0975] DMF(2mL) 중의 피롤로[1,2-*c*]피리미딘-3-카복실산(50mg, 0.31mmol)의 혼합물에 N_2 하에 HATU(120mg, 0.31mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시키고, 이어서, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(170mg, 0.59mmol) 및 DIEA(130mg, 1.0mmol)를 0°C에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0°C에서 H_2O 10mL의 첨가에 의해 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다($3 \times 10mL$). 합한 유기상 염수(10mL)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS: m/z = 434.3 $[M + H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.76 (d, J = 3.89 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.40 Hz, 1H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.70-2.64 (m, 1H).

[0976] 실시예 102

[0977] (2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[2,3-*c*]피롤-2-카복시아마이드

[0978] 시스-(2*R*,3*aR*,6*aR*)-*tert*-뷰틸 2-((3-(5-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바모일)테트라하이드로-2*H*-퓨로[2,3-*c*]피롤-5(3*H*)-카복실레이트

[0979] DMF(2mL) 중의 (2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-*tert*-뷰톡시카보닐-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[2,3-*c*]피롤-2-카복실산(50mg, 0.19mmol)의 용액에 0°C에서 HATU(74mg, 0.19mmol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반시키고, 이어서, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(63mg, 0.19mmol) 및 DIEA(93mg, 0.72mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0°C에서 H_2O (10mL)의 첨가에 의해 반응정지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다($3 \times 10mL$). 합한 유기상을 H_2O ($3 \times 5mL$) 및 염수(5mL)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. LC-MS: m/z = 473.2 $[M+H-56]^+$.

[0980] (2*R*,3*aR*,6*aR*)-*N*-(3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)헥사하이드로-2*H*-퓨로[2,3-*c*]피롤-2-카복시아마이드 TFA염

[0981] DCM(2mL) 중의 (2*R*,3*aR*,6*aR*)-*tert*-뷰틸 2-((3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바모일)테트라하이드로-2*H*-퓨로[2,3-*c*]피롤-5(3*H*)-카복실레이트(140mg, 0.26mmol)의 용액에 TFA(616mg, 5.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. LC-MS: m/z = 429.2 $[M+H]^+$.

[0982] (2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[2,3-*c*]피롤-2-카복시아마이드

- [0983] THF(3mℓ) 중의 (2*R*,3*aR*,6*aR*)-*N*-(3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)헥사하이드로-2*H*-퓨로[2,3-*c*]피롤-2-카복스아마이드 TFA염(150mg, 0.28mmol)의 용액에 0℃에서 DIEA(179mg, 1.4mmol)와 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(96mg, 0.41mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(10mℓ)의 첨가에 의해 반응정지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기상 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS: *m/z* = 511.4 [*M* + *H*]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.55 (dd, *J* = 8.82, 6.62 Hz, 1H), 3.32 (tt, *J* = 10.17, 7.80 Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.59 (s, 8H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H).
- [0984] 실시예 103
- [0985] 6-클로로-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카복스아마이드
- [0986] DMF(2mℓ) 중의 6-클로로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카복실산(100mg, 0.51mmol)의 용액에 0℃에서 N₂ 하에 HATU(193 mg, 0.51mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시키고 나서, 0℃에서, 이어서, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(138mg, 0.42mmol) 및 DIEA(203mg, 1.6mmol)를 0℃에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16℃에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(8mℓ)의 첨가에 의해 반응정지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기상을 H₂O(3×3mℓ) 및 염수(3×3mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS: *m/z* = 468.3 [*M* + *H*]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (dd, *J* = 1.87, 0.77 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.70 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.48, 1.98 Hz, 1H), 4.71 (오중선, *J* = 7.55 Hz, 1H), 3.33 (tt, *J* = 10.14, 7.72 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 8H).
- [0987] 실시예 104
- [0988] 7-클로로-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카복스아마이드
- [0989] DMF(2mℓ) 중의 7-클로로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카복실산(50mg, 0.25mmol) 용액에 HATU(97mg, 0.25mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 N₂ 하에 30분 동안 교반시키고, 이어서, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(69mg, 0.21mmol) 및 DIEA(101mg, 0.78mmol)을 0℃에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16℃에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(8mℓ)에 의해 반응정지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기상을 H₂O(3×3mℓ) 및 염수(3×3mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS: *m/z* = 468.3 [*M* + *H*]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (br s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 8.24-8.11 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (br d, *J* = 6.65 Hz, 1H), 4.72 (br t, *J* = 7.47 Hz, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.88 (br d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 2.74-2.68 (m, 8H).
- [0990] 실시예 105
- [0991] 2-(3-플루오로페녹시)-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [0992] DMF(2mℓ) 중의 2-(3-플루오로페녹시)아세트산(100mg, 0.59mmol)의 혼합물에 HATU(270mg, 0.71mmol)을 N₂ 하에 첨가하였다. 20분 후에, 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(170g,

0.59mmol) 및 DIEA(300mg, 2.4mmol)을 0℃에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(10mℓ)의 첨가에 의해 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS: m/z = 442.3 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.28 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81-6.65 (m, 3H), 4.71 (오중선, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.66 (s, 6H).

[0993] 실시예 106 및 107

[0994] 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드 및 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[0995] 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드

[0996] EtOAc(15mℓ) 중의 메틸 3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(500mg, 2.1mmol)의 혼합물에 HCl/EtOAc(15mℓ, EtOAc 중의 4M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다.

[0997] 시스-메틸 3-[[2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트

[0998] DCM(4mℓ) 중의 시스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트산(530mg, 2.5mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 HATU(1.1g, 3.0mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(440mg, 2.5mmol) 및 DIEA(1.3g, 9.9mmol)를 0℃에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O 15mℓ의 첨가에 의해 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×15mℓ). 합한 유기상을 염수(15mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0999] 시스-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[1000] EtOH(10mℓ) 중의 시스-메틸 3-[[2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세틸]아미노]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(450mg, 1.3mmol)의 혼합물에 N₂ 하에서 하이드라진 수화물(680mg, 13.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다.

[1001] 시스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[1-[[3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1002] EtOAc(2mℓ) 중의 시스-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드(200mg, 0.59mmol)의 혼합물에 20℃에서 3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카복실산(140mg, 0.71mmol), T3P(1.5g, 2.4mmol, EtOAc 중의 50%) 및 Et₃N(0.24g, 2.36mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(5mℓ)의 첨가에 의해 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×15mℓ). 합한 유기상을 염수(15mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1003] 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(106) 및 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드((트랜스:시스 부분입체이성질체의 5:1 혼합물, 107)

[1004] CH₃CN(2mℓ) 중의 시스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]-N-[1-[[3-(트라이플루오로메톡시메틸)사이클로부탄카보닐]아미노]카바모일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(20mg, 0.39mmol)의 혼합물에 N₂

하에서 *p*-TsCl(180mg, 0.97mmol)과 DIEA(25mg, 0.19mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(7mL)의 첨가에 의해 반응 정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×7mL). 합한 유기상을 염수(7mL)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. 주요 부분입체이성질체를 분리시켰다. LC-MS: *m/z* = 500.4 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.92 (s, 1H), 4.34 (오중선, *J* = 7.15 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 6.15 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (오중선, *J* = 6.90 Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.83 (dtd, *J* = 9.94, 6.67, 6.67, 3.20 Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 6H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 4H).

[1005] 실시예 108 및 109

[1006] 1-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피라졸-3-카복스아마이드 및 2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피라졸-3-카복스아마이드

[1007] 에틸 1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸-3-카복실레이트

[1008] DMF(50mL) 중의 에틸 1*H*-피라졸-5-카복실레이트(940mg, 6.7mmol)의 용액에 -10℃에서 Cs₂CO₃(2.2g, 6.71mmol) 및 3-브로모사이클로부탄온(1.0g, 6.7mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(90mL)로 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×30mL). 합한 유기상 염수(30mL)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 레지오이성질체의 혼합물. LC-MS: *m/z* = 209.1 [M+H]⁺.

[1009] 에틸 1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸-3-카복실레이트

[1010] MeOH(10mL) 중의 에틸 1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸-3-카복실레이트(770mg, 3.7mmol)의 혼합물에 -30℃에서 N₂ 하에 NaBH₄(139mg, 3.7mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 0℃에서 30분에 걸쳐 포화 NH₄Cl(30mL)의 첨가에 의해 반응 정지시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×10mL). 합한 유기상 염수(20mL)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 레지오이성질체의 혼합물. LC-MS: *m/z* = 211.1 [M+H]⁺.

[1011] 에틸 1-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸-3-카복실레이트

[1012] EtOAc(20mL) 중의 AgOTf(2.4g, 9.4mmol), 셀렉트플루오르(1.7g, 4.7mmol) 및 KF(729mg, 12.6mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 에틸 1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸-3-카복실레이트(660mg, 3.1mmol) 다음에 2-플루오로피리딘(914mg, 9.4mmol) 및 TMSCF₃(1.34g, 9.42mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 레지오이성질체의 혼합물. LC-MS: *m/z* = 279.1 [M+H]⁺.

[1013] 1-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸-3-카복실산

[1014] THF(5mL) 및 H₂O(5mL) 중의 에틸 1-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸-3-카복실레이트(460mg, 1.7mmol)의 용액에 0℃에서 LiOH·H₂O(208mg, 5.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 6시간 동안 교반시키고, 이어서, 35℃ 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 H₂O(60mL)에 용해시키고, MTBE로 추출하였다(3×20mL). 이어서, 수성층을 pH = 1로 조절하고 나서, DCM:MeOH(3×20mL, v:v = 10:1)로 추출하였다. 이들 유기물을 염수(20mL)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 레지오이성질체의 혼합물. LC-MS: *m/z* = 251.1 [M+H]⁺.

[1015] 1-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피라졸-3-카복스아마이드 및 2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사

이클로[1.1.1]펜탄일]피라졸-3-카복스아마이드

- [1016] DMF(3mℓ) 중의 1-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]피라졸-3-카복실산(60mg, 0.24mmol)의 용액에 0℃에서 HATU(91mg, 0.24mmol), DIEA(84mg, 0.65mmol) 및 시스-1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 하이드로클로라이드(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(71mg, 0.22mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(30mℓ) 및 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 하기를 제공하였다:
- [1017] 1-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-*N*-[3-[5-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피라졸-3-카복스아마이드(HPLC 피크 1, 주요 구조적 이성질체의 주요 부분입체이성질체) LC-MS: $m/z = 522.4$ $[M + H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.71 (오중선, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.57 (오중선, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 3.05-2.83 (m, 6H), 2.70 (s, 8H).
- [1018] 2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-*N*-[3-[5-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피라졸-3-카복스아마이드(HPLC 피크 2, 주요 구조적 이성질체의 부분입체이성질체의 혼합물) LC-MS: $m/z = 522.4$ $[M + H]^+$
- [1019] **실시예 110 및 111**
- [1020] (4-클로로페닐)메틸-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트 및 (4-클로로페닐)메틸-*N*-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트
- [1021] (4-클로로페닐)메틸 (4-나이트로페닐) 카보네이트
- [1022] DCM(35mℓ) 중의 (4-클로로페닐)메탄올(3.7g, 25.6mmol)의 혼합물에 (4-나이트로페닐) 카보노클로리데이트(6.7g, 33.2mmol) 및 DMAP(31mg, 0.26mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, DIEA(4.3g, 33.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(35mℓ)의 첨가에 의해 반응 정지시키고, DCM(35mℓ) 다음에 EtOAc(3×35mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상 염수(40mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다.
- [1023] (4-클로로페닐)메틸-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트 및 (4-클로로페닐)메틸-*N*-[3-[5-[3-트랜스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트
- [1024] DCM(1mℓ) 중의 (4-클로로페닐)메틸 (4-나이트로페닐) 카보네이트(213mg, 0.69mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 1-[5-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(100mg, 0.35mmol), Et₃N(0.10mℓ, 0.69mmol) 및 DMAP(4mg, 0.003mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(5mℓ)의 첨가에 의해 반응중단시키고, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기상 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 하기를 제공하였다:
- [1025] 시스-(3-(5-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트.
- [1026] LC-MS: $m/z = 458.3$ $[M + H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.33 (br s, 1H), 5.07 (br s, 2H), 4.70 (오중선, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.61-2.45 (m, 6H).
- [1027] 4-클로로벤질 트랜스-(3-(5-(3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트.

- [1028] LC-MS: $m/z = 458.1$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.25 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.91 (오중선, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 2.85-2.64 (m, 4H), 2.46 (br s, 6H).
- [1029] 실시예 112 및 113
- [1030] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[2-트랜스-메틸사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드
- [1031] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[5-(2-메틸사이클로프로필)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드의 라세미체 혼합물을 카이랄 SFC에 의해 분리시켜 하기를 제공하였다:
- [1032] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[5-[2-메틸사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(SFC에서 피크 1, 거울상이성질체 1). LC-MS: $m/z = 392.3$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.93 (ddd, $J = 4.8, 6.1, 8.5$ Hz, 1H).
- [1033] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-[5-[2-메틸사이클로프로필]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(SFC에서 피크 2, 거울상이성질체 2). LC-MS: $m/z = 392.3$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.69 (ddd, $J = 1.3, 2.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.82 (td, $J = 4.5, 8.7$ Hz, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H).
- [1034] 실시예 114
- [1035] *N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로펜톡시]아세트아마이드
- [1036] *tert*-부틸 2-사이클로펜트-3-엔-1-일옥시아세테이트
- [1037] 톨루엔(60ml) 중의 사이클로펜트-3-엔-1-올(3.0g, 35.7mmol), *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(10.4g, 53.5mmol), 황산수소 테트라부틸암모늄(600mg, 1.8mmol) 및 H_2O (1.5ml)의 혼합물에 H_2O (20ml) 중의 NaOH(21.4g, 535.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(30ml)의 첨가에 의해 반응정지시키고, MTBE로 추출하였다(3×30ml). 합한 유기상 염수(30ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [1038] *tert*-부틸 2-(3-하이드록시사이클로펜톡시)아세테이트
- [1039] THF(40ml) 중의 *tert*-부틸 2-사이클로펜트-3-엔-1-일옥시아세테이트(1.0g, 5.0mmol)의 용액에 0℃에서 N_2 하에 50분에 걸쳐 9-BBN(THF 중의 0.5 M, 12.1ml)을 적가시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시키고, 이어서, 20℃로 가온시키고, 4시간 동안 교반시켰다. 이어서, 물(56ml) 중의 과붕산나트륨 일수화물(1.5g, 15.1mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시키고, 이어서, 여과 후에 EtOAc로 추출하였다(3×30ml). 합한 유기상 염수(30ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [1040] 시스-[3-(2-*tert*-부톡시-2-옥소-에톡시)사이클로펜틸] 4-나이트로벤조에이트
- [1041] THF(40ml) 중의 *tert*-부틸 2-[3-하이드록시사이클로펜톡시]아세테이트(2.8g, 13.0mmol)와 4-나이트로벤조산(2.4g, 14.2mmol)의 혼합물에 20℃에서 N_2 하에 PPh_3 (5.1g, 19.4mmol)를 첨가하였다. 이어서, DIAD(13.1g, 64.7mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (30ml)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다(3×30ml). 합한 유기상을 염수(30ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

- [1042] **시스-*tert*-부틸 2-(3-하이드록시사이클로펜톡시)아세테이트**
- [1043] THF(15mℓ), H₂O(3mℓ) 및 MeOH(30mℓ) 중의 시스-[3-(2-*tert*-부톡시-2-옥소-에톡시)사이클로펜틸] 4-나이트로벤조에이트 (3.8g, 10.4mmol)의 혼합물에 20℃에서 N₂ 하에 K₂CO₃(1.4g, 10.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(50mℓ)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다(3×50mℓ). 합한 유기상을 염수(50mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [1044] **시스-*tert*-부틸 2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로펜톡시]아세테이트**
- [1045] EtOAc(20mℓ) 중의 AgOTf(2.1g, 8.3mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 셀렉트플루오르(1.5g, 4.2mmol), KF(0.6g, 11.1mmol), 및 시스-*tert*-부틸 2-(3-하이드록시사이클로펜톡시)아세테이트(0.6g, 2.8mmol)를 첨가한 후에, 2-플루오로피리딘(0.8g, 8.3mmol) 및 TMSCF₃(1.2g, 8.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼에 의해 정제하였다.
- [1046] **시스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로펜톡시]아세트산**
- [1047] DCM(3mℓ) 중의 시스-*tert*-부틸 2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로펜톡시]아세테이트(100mg, 0.35mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 TFA(1.6g, 14.1mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다.
- [1048] ***N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로펜톡시]아세트아마이드**
- [1049] DMF(1mℓ) 중의 시스-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로펜톡시]아세트산(60mg, 0.26mmol)의 혼합물에 HATU(120mg, 0.32mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반시키고, 이어서, 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(86mg, 0.26mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비) 및 DIEA(136mg, 1.05mmol)을 0℃에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(5mℓ)의 첨가로 반응 정지시키고, EtOAc로 추출하였다(3×5mℓ). 합한 유기상 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS: m/z = 500.4 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.06 (br s, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.31 (tt, J = 10.12, 7.76 Hz, 1H), 2.86 (dtd, J = 9.76, 7.26, 7.26, 2.82 Hz, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.14-2.05 (m, 3H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H).
- [1050] **실시예 115**
- [1051] **2-스피로[2.3]헥산-5-일옥시-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**
- [1052] EtOAc(1.5mℓ)에서 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(50mg, 0.15mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비), 2-스피로[2.3]헥산-5-일옥시아세트산(36mg, 0.23mmol), NEt₃ (0.07mℓ, 0.49mmol), 및 T3P(0.27mℓ, 0.46mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 428.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.05 (s, 1H), 4.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.88 (dt, J = 7.4, 2.5 Hz, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.21 (td, J = 7.5, 3.8 Hz, 2H), 0.50-0.43 (m, 4H).
- [1053] **실시예 116**
- [1054] **2-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]옥시-*N*-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로부틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드**

[1055] EtOAc(2.3mℓ) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(75mg, 0.23mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비), 2-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아세트산-3-일]옥시아세트산(74mg, 0.35mmol), NEt₃(0.16mℓ, 1.15mmol) 및 T3P(0.41mℓ, 0.69mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 485.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.01 (s, 1H), 4.71 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (오중선, J = 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 3H), 3.07 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 11.2, 6.0, 2.9 Hz, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.66 (d, J = 2.0 Hz, 6H).

[1056] 실시예 117

[1057] 2-[[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]메톡시]-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1058] EtOAc(1.5mℓ) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(50mg, 0.15mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비), 시스-2-[[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]메톡시]아세트산(53mg, 0.23mmol), NEt₃(0.11mℓ, 0.77mmol) 및 T3P(0.27mℓ, 0.46mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 500.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 6.94 (s, 1H), 4.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.87 (qq, J = 6.4, 2.6 Hz, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.65 (d, J = 0.5 Hz, 6H), 2.54 (dtd, J = 12.9, 7.3, 3.0 Hz, 2H), 2.23 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 2.07 (td, J = 8.8, 2.2 Hz, 2H).

[1059] 실시예 118

[1060] N-[3-[5-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피라졸-4-일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[1061] 시스-N-[1-[5-(1H-피라졸-4-일)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드(16mg, 0.04mmol)를 DMF(0.8mℓ)에 용해시켰다. 이어서, Cs₂CO₃(25mg, 0.08mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.01mℓ, 0.05mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(5mℓ) 및 EtOAc(10mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 물(2×20mℓ) 및 염수(1×20mℓ)로 세척하고, 이어서, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 496.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.81 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (qd, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.32-2.29 (m, 2H).

[1062] 실시예 119

[1063] N-[3-[5-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피라졸-3-일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드

[1064] 시스-N-[1-[5-(1H-피라졸-3-일)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트아마이드(48mg, 0.12mmol)를 DMF(1.2mℓ)에 용해시켰다. 이어서, Cs₂CO₃(76mg, 0.23mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.02mℓ, 0.14mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(5mℓ) 및 EtOAc(10mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 물(2×20mℓ) 및 염수(1×20mℓ)로 세척하고, 이어서, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 496.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.86 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (dtd, J = 9.9, 6.7, 3.2 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 40.0 Hz, 6H), 2.34-2.27 (m, 2H).

[1065] 실시예 120

[1066] 2-(4-사이클로프로필페녹시)-N-[3-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1067] EtOAc(1.7ml) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(50mg, 0.17mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비), 2-(4-사이클로프로필페녹시)아세트산(50mg, 0.26mmol), NEt_3 (0.12ml, 0.86mmol) 및 T3P(0.3ml, 0.52mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, $m/z = 464.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.10-7.05 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.34 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.89 (dt, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H).

[1068] 실시예 121

[1069] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[2-메틸-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1070] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[5-(2-메틸아제티딘-3-일)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산(13mg, 0.03mmol)을 EtOAc(0.5ml)에 용해시켰다. 이어서, 물(0.5ml), NaHCO_3 (11mg, 0.13mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.01ml, 0.05mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 나서 포화 NaHCO_3 용액(5ml) 및 EtOAc(10ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다($3 \times 10\text{ml}$). 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, $m/z = 489.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

[1071] 실시예 122

[1072] *tert*-뷰틸 3-[5-[3-[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실레이트

[1073] EtOAc(1.8ml)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(60mg, 0.18mmol), 1-*tert*-뷰티카보닐-2-메틸-아제티딘-3-카복실산(59mg, 0.27mmol), NEt_3 (0.13ml, 0.92mmol) 및 T3P(0.65ml, 0.55mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. LC-MS, $m/z = 451.3$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.37 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.72 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.68 (s, 6H), 1.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H).

[1074] 실시예 123

[1075] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[1-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에틸)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1076] N-[1-[5-(아제티딘-3-일)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산(45mg, 0.09mmol)을 CHCl_3 (0.9ml)에 용해시킨 후에 1,1,1-트라이플루오로프로판-2-온(1.6ml, 17.76mmol)을 첨가하였다. 이어서, NaCNBH_3 (17mg, 0.27mmol)을 고체로서 한번에 첨가한 후에, 주위 온도에서 MeOH(0.9ml)를 첨가하였다. 1시간 후에, 추가적인 1,1,1-트라이플루오로프로판-2-온(1.6ml, 17.76mmol)를 첨가하였다. 추가적인 11시간 후에, NaCNBH_3 (17mg, 0.27mmol)의 다른 부분을 첨가하였

다. 합하고 20시간 후에, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액(15mℓ) 및 EtOAc(40mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×20mℓ). 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, $m/z = 489.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (dd, $J = 13.1, 6.2$ Hz, 2H), 3.81 (ddd, $J = 8.2, 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[1077] 실시예 124

[1078] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[5-시스-(트라이플루오로메톡시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1079] EtOAc(1.2mℓ) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 시스-5-(트라이플루오로메톡시메틸)테트라하이드로퓨란-2-카복실산(39mg, 0.18mmol), NEt_3 (0.09mℓ, 0.61mmol) 및 T3P(0.44mℓ, 0.37mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. LC-MS, $m/z = 506.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 10.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H).

[1080] 실시예 125

[1081] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[(3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1082] EtOAc(1.2mℓ) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 2-(3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)아세트산 TFA염(51mg, 0.18mmol), NEt_3 (0.09mℓ, 0.61mmol) 및 T3P(0.44mℓ, 0.37mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. LC-MS, $m/z = 457.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.10 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.35 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 2H).

[1083] 실시예 126

[1084] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[(3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일)메틸]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1085] EtOAc(1.2mℓ) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 2,2,2-트라이플루오로아세트산; 2-[3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일]아세트산(54mg, 0.18mmol), NEt_3 (0.09mℓ, 0.61mmol) 및 T3P(0.22mℓ, 0.37mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. LC-MS, $m/z = 475.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.39-7.34 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.67 (s, 6H).

[1086] 실시예 127

[1087] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[3-[5-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)몰폴린-2-일]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1088] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-*N*-[1-(5-몰폴린-2-일-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산(12mg, 0.02mmol)을 EtOAc(0.5mℓ)에 용해시켰다. 이어서, 물

(0.5mℓ), NaHCO₃(10mg, 0.11mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.01mℓ, 0.03mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 50℃로 6시간 동안 가열한 후에, 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.01mℓ, 0.03mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 나서, 포화 NaHCO₃ 용액(5mℓ) 및 EtOAc(10mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 505.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.39-7.35 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.53-4.33 (m, 2H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.70 (d, J = 1.7 Hz, 6H).

[1089] 실시예 128

[1090] *tert*-뷰틸 2-[5-[3-[[2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]몰폴린-4-카복실레이트

[1091] EtOAc(1.5mℓ)에서 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(48mg, 0.15mmol), 4-(*tert*-뷰톡시카보닐)몰폴린-2-카복실산(51mg, 0.22mmol), NEt₃ (0.10mℓ, 0.73mmol), 및 T3P(0.52mℓ, 0.44mmol, EtOAc 중의 50%)을 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. LC-MS, m/z = 467.2 [M-C₄H₇]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.64 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

[1092] 실시예 129

[1093] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1094] EtOAc(1.2mℓ) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)아세트산; 2,2,2-트라이플루오로아세트산(49mg, 0.18mmol), NEt₃(0.09mℓ, 0.61mmol) 및 T3P(0.44mℓ, 0.37mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 C를 이용하여 제조하였다. LC-MS, m/z = 443.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.39-7.33 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 2H), 3.98 (dt, J = 2.1, 1.0 Hz, 2H), 3.86-3.79 (m, 4H), 2.68 (s, 6H).

[1095] 실시예 130

[1096] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-[1-(2,2-다이플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1097] N-[1-[5-(아제티딘-3-일)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드(45mg, 0.11mmol)를 EtOAc(1.8mℓ)에 용해시켰다. 이어서, 물(1.0mℓ), NaHCO₃ (49mg, 0.57mmol) 및 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.02mℓ, 0.14mmol)를 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 나서, 포화 NaHCO₃ 용액(5mℓ) 및 EtOAc(10mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 457.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.80 (tt, J = 55.8, 4.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.65 (d, J = 5.3 Hz, 6H).

[1098] 실시예 131

[1099] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[5-(2,2-다이플루오로-1,1-다이메틸-에틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1100] EtOAc(1.2mℓ) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-(하이드라진카보닐)-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드(40mg, 0.12mmol), 3,3-다이플루오로-2,2-다이메틸-프로판산(25mg, 0.18mmol), NEt₃ (0.09mℓ, 0.61mmol), 및 T3P(0.22mℓ, 0.37mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하였다. LC-MS, m/z = 430.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.54 (s, 6H).

[1101] 실시예 132

[1102] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[3-[메틸-[2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]에틸]아미노]-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1103] 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 표제 화합물을 제조하였다. LC-MS, m/z = 481.4, 483.4 [M+H]⁺.

[1104] 실시예 133

[1105] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-N-[1-[2-[시스-3-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]에틸아미노]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]아세트아마이드

[1106] N-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)-2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)아세트아마이드(258.64mg, 0.91mmol), 2-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시]아세트알데하이드(120mg, 0.61mmol), 및 아세트산(200mg, 3.33mmol)을 DCE(5mℓ)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 aq. 1N NaOH(50mℓ) 및 DCM(50mℓ)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 나서 수층을 DCM(3×150mℓ)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 물질의 혼합물을 분취 HPLC에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.38-7.33 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.70 (dtd, J = 8.9, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.63-2.44 (m, 5H), 2.33-2.19 (m, 7H). LC-MS m/z = 467.36 [M+H]⁺.

[1107] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1108] 실시예 134 내지 138

실시예	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	일반적 절차
134	490.3	절차 H
135	458.3	절차 H
136	440.4	절차 H
137	440.3	절차 H
138	458.3	절차 H

[1109]

[1110] 실시예 139

[1111] N-(3-(4-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1112] N-(3-((2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1113] MeCN(5mℓ)에서 2-브로모-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄온 (403mg, 1.51mmol) 및 N-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드 HCl염(500mg, 1.36mmol)을 사용하는 일반적 절차 F를 사용하여 제조하였다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LC-MS: m/z: 447.2 [M+H]⁺.

[1114] *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1115] DCM(0.9ml)에서 *N*-(3-((2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(235mg, 0.53mmol)을 사용하는 일반적 절차 G를 사용하여 제조하였다. LC-MS: m/z : 475.2 $[M+H]^+$.

[1116] *N*-(3-(4-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1117] AcOH(3ml)에서 *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(100mg, 0.21mmol)을 사용하는 일반적 절차 H를 사용하여 제조하였다. LC-MS: m/z : 456.2 $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.68 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.35 (오중선, $J = 7.09$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (오중선, $J = 6.88$ Hz, 1H), 2.85 (dtd, $J = 9.86, 6.56, 6.56, 3.30$ Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.24-2.37 (m, 2H).

[1118] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1119] 실시예 140 내지 145

실시예	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	일반적 절차
140	454.4	절차 H
141	456.2	절차 H
142	454.4	절차 H
143	458.0	절차 H
144	458.0	절차 H
145	430.1	절차 A

[1120]

[1121] 실시예 146

[1122] *N*-(3-(4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1123] *N*-(3-((2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1124] MeCN(40ml)에서 *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드 HCl염(1.0g, 3.02mmol) 및 2-브로모-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에탄온(760mg, 3.02mmol)을 사용하는 일반적 절차 F를 이용하여 *N*-(3-((2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드를 제조하였다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 465.2 $[M+H]^+$.

[1125] *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1126] DCM(8.0ml) 중의 *N*-(3-((2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(750mg, 1.61mmol)을 사용하는 일반적 절차 G를 이용하여 *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드를 제조하였다. LC-MS: m/z : 493.2 $[M+H]^+$.

[1127] *N*-(3-(4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1128] AcOH(10ml)에서 *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(700mg, 1.42mmol)를 사용하는 일반적 절차 H를 이용하여 *N*-(3-(4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드를 제조하였다.

라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아미드를 제조하였다. LC-MS: m/z : 474.1 $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 1.9, 11.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35 (오중선, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (오중선, J = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (dtd, J = 3.3, 6.6, 9.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.39-2.23 (m, 2H).

표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

실시예 147 내지 156

실시예	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	일반적 절차
147	454.4	절차 H
148	508.1	절차 H
149	508.1	절차 H
150	490.1	절차 H
151	491.4	절차 H
152	448.2	절차 A
153	444.3	절차 A
154	486.2	절차 A
155	471.0	절차 A
156	458.3	절차 A

실시예 157 및 158

6-클로로-*N*-(3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)크로만-2-카복사아미드

EtOAc(2mℓ) 중의 3-(5-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 HCl염(77mg, 0.23mmol; 8:1 내지 10:1의 시스- 대 트랜스- 비) 및 6-클로로크로만-2-카복실산(50mg, 0.23mmol)을 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 분취-HPLC(워터스 엑스브리지(Waters Xbridge) 150mm×25mm, 5 μ m; 이동상: [A: 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 B: MeCN], B%: 10분에 걸쳐 40% 내지 65%) 다음에 카이랄 SFC(카이랄팩 AD-3, 150mm×4.6mm, 3 μ m); 이동상: [A: CO₂ 및 B: MeOH(0.05% IPA), B%: 6분에 걸쳐 10% 내지 40% 유속: 2.5mℓ/분, 파장: 220nm, 시스템 배압: 1500 psi)을 이용하여 정제를 수행하여 하기를 제공하였다:

실시예 157, SFC에서의 제1 용리 피크: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 - 7.07 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (오중선, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 3.33 (tt, J = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 4H), 2.69 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.98 (dtd, J = 5.4, 10.4, 13.8 Hz, 1H). LC-MS: m/z : 484.2 $[M + H]^+$.

실시예 158, SFC에서의 제2 용리 피크: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 - 7.07 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (오중선, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 2.8, 10.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 4H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.98 (tdd, J = 5.3, 10.3, 19.0 Hz, 1H). LC-MS: m/z : 484.2 $[M + H]^+$.

표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

실시예 159 내지 161

실시예	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	일반적 절차
159	468.2	절차 A
160	468.2	절차 A
161	465.2	절차 A

실시예 162

[1141] *N*-[1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-2-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트아마이드

[1142] 20℃에서 EtOAc(1.5ml) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(100mg, 0.31mmol), NEt₃(155mg, 1.53mmol), T3P 용액(117mg, 0.37mmol, EtOAc 중의 50%), 및 2-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]아세트산(81mg, 0.37mmol)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 잔사를 역상 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: *m/z*: = 492.7 [M+H]⁺.

[1143] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1144] 실시예 163 내지 165

실시예	LC-MS (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	일반적 절차
163	502.24	절차 A
164	479.58	절차 A
165	469.2	절차 A

[1145]

[1146] 실시예 166

[1147] *N*-[1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-카복스아마이드

[1148] EtOAc(0.77ml) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(50mg, 0.15mmol), 6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-카복실산(44mg, 0.18mmol), NEt₃(0.11ml, 0.77mmol) 및 T3P(58mg, 0.18mmol, EtOAc 중의 50%)를 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 역상 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: *m/z*: 513.8 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 3.37 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.78-2.69 (m, 2H).

[1149] 실시예 167

[1150] 3-클로로-*N*-[1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]퀴놀린-7-카복스아마이드

[1151] EtOAc(0.77ml) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(50mg, 0.15mmol) 및 3-클로로퀴놀린-7-카복실산(38mg, 0.18mmol), NEt₃(0.11ml, 0.77mmol) 및 T3P 용액(58mg, 0.18mmol, EtOAc 중의 50%)을 사용하는 일반적 절차 A를 이용하여 제조하였다. 역상 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: *m/z*: 479.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 3.34 (qt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 8H).

[1152] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1153] 실시예 168 내지 188

실시예	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	일반적 절차
168	479.4	절차 A
169	479.3	절차 A
170	452.4	절차 A
171	468.3	절차 A
172	469.7	절차 A
173	508.7	절차 A
174	493.7	절차 A
175	485.2	절차 A
176	469.2	절차 A
177	469.1	절차 A
178	453.3	절차 A
179	512.3	절차 A
180	452.4	절차 A
181	468.3	절차 A
182	479.3	절차 A
183	480.2, 482.0	절차 A
184	523.2, 525.1	절차 A
185	502.3	절차 A
186	502.4	절차 A
187	445.6	절차 A
188	446.6	절차 A

[1154]

[1155]

실시예 189

[1156]

6-플루오로-N-[1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]퀴놀린-2-카복시아마이드

[1157]

EtOAc(1.4mℓ) 중의 1-[5-[3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰틸]-1,3,4-옥사다이하졸-2-일]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민 HCl염(시스-부분입체이성질체가 선호되는 8:1 내지 10:1)(45mg, 0.14mmol) 및 6-플루오로퀴놀린-2-카복실산(40mg, 0.21mmol)를 사용하는 일반적 절차 A에 따라 제조하였다. 역상 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: m/z: 463.5 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.68 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.2, 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 3.36 (tt, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.77-2.69 (m, 2H).

[1158]

표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1159] 실시예 190 내지 235

실시예	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	일반적 절차
190	523.2	절차 A
191	446.8	절차 A
192	485.3	절차 A
193	513.2	절차 A
194	486.2	절차 A
195	480.3	절차 A
196	497.3	절차 A
197	450.2	
198	473.2	
199	493.3	
200	338.1	
201	476.2	
202	460.2	절차 A
203	458.3	
204	493.3	
205	458.2	
206	493.3	
207	493.3	
208	493.3, 495.3	
209	493.3, 495.3	
210	417.3	
211	476.2	
212	460.3	
213	389.1	
214	387.4	
215	422.4	
216	409.3	
217	434.3	
218	434.3	
219	409.3, 411.4	
220	423.4	
221	451.3	
222	451.3	
223	453.3	
224	492.1	
225	496.3	
226	500.4	
227	475.3	
228	474.2	
229	472.2	

[1160]

실시예	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	일반적 절차
230	457.2	
231	492.0	
232	488.2	
233	431.1	절차 A
234	431.2	
235	488.4	

[1161]

[1162] 실시예 236

[1163] *N*-(3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1164] *tert*-뷰틸 2-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)아세테이트

[1165] DMF(50ml) 중의 4-클로로-3-플루오로-아닐린(5.0g, 34.4mmol) 및 *tert*-뷰틸 2-브로모아세테이트(7.4g, 37.8mmol)의 용액에 DIEA(5.33g, 41.2mmol) 및 NaI(1.0g, 6.87mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하였고 16시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(200ml)에 붓고 나서, EtOAc로 추출하였다(2×100ml). 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼

크로마토그래피에 의해 정제하였다. LC-MS: m/z : 204.1 $[M-t-Bu+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38-6.28 (m, 2H), 4.41 (br s, 1H), 3.75 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

[1166] **2-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)아세트산**

[1167] 1,4-다이옥산(20ml) 중의 *tert*-부틸 2-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)아세테이트(4.0g, 15.4mmol) 용액에 TFA(5ml)를 첨가하고 나서, 혼합물을 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 수성 HCl(20ml, 6 N)에서 분산시키고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 톨루엔(50ml)과 2회 공동 증발시키고 나서, PE:EtOAc(50ml, v:v 1:1)에서 분쇄시키고, 이어서, 여과시켰다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 204.1 $[M+H]^+$.

[1168] **2-(4-클로로-3-플루오로-*N*-나이트로so-아닐리노)아세트산**

[1169] H_2O (20ml) 및 MeCN(10ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-아닐리노)아세트산(2.4g, 10.0mmol)의 용액에 $NaNO_2$ (690 mg, 10.0mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 16시간 동안 15℃에서 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeCN을 제거하고, 남아있는 수성 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 H_2O (2×10ml)로 세척하고, 이어서, 감압 하에 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.23 (br s, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

[1170] **3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1,2,3-옥사다이아졸-3-이움-5-올레이트**

[1171] Ac_2O (15ml) 중의 2-(4-클로로-3-플루오로-*N*-나이트로so-아닐리노)아세트산(1.5g, 6.45mmol) 용액을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔사를 물(20ml)에서 분산시키고 나서, 여과시켰다. 필터 케이크를 물(2×10ml)로 세척하고 나서, 이어서, 감압 하에 건조시켜 목적하는 화합물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 215.0 $[M+H]^+$.

[1172] ***N*-(3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-4-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드**

[1173] *t*-BuOH(1ml) 중의 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1,2,3-옥사다이아졸-3-ium-5-올레이트(50mg, 0.23mmol), *N*-(3-에틴일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(71 mg, 0.23mmol) 및 NEt_3 (70mg, 0.70mmol)의 용액에 2나트륨 4-[7-(4-설포네이트페닐)-1,10-페난트롤린-4-일]벤젠 설포네이트(25mg, 0.046mmol) 다음에, H_2O (0.5ml) 중의 $CuSO_4$ (7.0mg, 0.046mmol) 용액 및 H_2O (0.5ml) 중의 아스코르브산나트륨(92mg, 0.46mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 15℃로 냉각시키고 나서, 물(5ml)로 희석시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(2×5ml), 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제하고 나서, 분취-HPLC에 의해 추가로 정제하여 목적하는 화합물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 474.3 $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.32-2.25 (m, 2H).

[1174] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1175] **실시예 237 내지 247**

실시예	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	일반적 절차
237	458.4	
238	481.3	
239	475.1	절차 A
240	434.0	절차 A
241	475.1	
242	458.1	
243	458.2	
244	459.4	
245	459.3	
246	467.2	
247	475.3	

[1176]

[1177]

실시예 248

[1178]

N-(3-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)아이소옥사졸-5-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1179]

(*E*)-4-클로로-3-플루오로벤즈알데하이드 옥심

[1180]

0℃에서 EtOH(20ml) 중의 4-클로로-3-플루오로벤즈알데하이드(2.0g, 12.6mmol) 및 NH₂OH·HCl(1.05g, 15.1mmol)의 용액에 H₂O(5ml) 중의 NaOH(757mg, 18.9mmol)의 용액을 적가시키고 나서, 혼합물을 15℃로 가온시키고, 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고 나서 감압 하에 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(2×10ml), 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고 나서, 이를 직접 사용하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H).

[1181]

(*Z*)-4-클로로-3-플루오로-*N*-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드

[1182]

DMF(5.0ml) 중의 (*E*)-4-클로로-3-플루오로벤즈알데하이드 옥심(500mg, 2.88mmol) 용액에 0℃에서 DMF(3.0ml) 중의 NCS(423mg, 3.17mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물을 15℃로 가온시키고 나서, 4시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(20ml)로 희석시키고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×10ml). 합한 유기층을 염수(3×20ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다 that 직접 사용하였다. LC-MS: *m/z*: 208.0 [M+H]⁺.

[1183]

N-(3-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)아이소옥사졸-5-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1184]

DMF(2ml) 중의 *N*-(3-에틸닐바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(50mg, 0.16mmol) 및 (*Z*)-4-클로로-3-플루오로-*N*-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(69mg, 0.33mmol)의 용액에 NEt₃(25mg, 0.25mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 60℃까지 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: *m/z*: 475.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.83 (br dd, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.28 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[1185]

표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1186]

실시예 249 내지 253

실시예	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)
249	472.1
250	415.0
251	457.0
252	475.1
253	472.2

[1187]

[1188]

실시예 254

[1189]

N-(3-(4-(2-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1190]

tert-부틸 *N*-(3-이미다졸-1-일-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일)카바메이트

[1191]

MeOH(20ml) 중의 폼알데하이드(4.09g, 50.4mmol, 37%)의 혼합물에 *tert*-부틸 *N*-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]헵탄일)카바메이트(2.0g, 10.1mmol) 및 암모늄 아세테이트(3.89g, 50.4mmol)를 첨가하였다. 옥스알데하이드(2.93g, 50.4mmol)를 적가시키고 나서, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 pH = 7 내지 8로 조절하고 나서, 수성상을 DCM:MeOH(v:v 3:1, 3×50ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 250.2 $[M+H]^+$.

[1192]

tert-부틸 *N*-[3-(4,5-다이아이오도이미다졸-1-일)-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]카바메이트

[1193]

DMF(10ml) 중의 *tert*-부틸 *N*-(3-이미다졸-1-일-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일)카바메이트(1.0g, 4.01mmol)의 혼합물에 NIS(2.71g, 12.03mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 50℃로 7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(30ml)과 포화 수성 Na₂S₂O₃(20ml)의 혼합물에 붓고, 이어서, EtOAc로 추출하였다(3×40ml). 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하여, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 2.68 (s, 6H), 1.54-1.42 (m, 9H).

[1194]

tert-부틸 *N*-[3-(4-아이오도이미다졸-1-일)-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]카바메이트

[1195]

-78℃에서 THF(5.0ml) 중의 *tert*-부틸 *N*-[3-(4,5-다이아이오도이미다졸-1-일)-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]카바메이트(300mg, 0.60mmol)의 혼합물에 *i*-PrMgCl(2 M, 0.45ml)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(10ml)로 희석시키고, EtOAc(3×5ml)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: m/z : 376.0 $[M+H]^+$.

[1196]

tert-부틸 *N*-[3-[4-[2-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)페닐]이미다졸-1-일]-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]카바메이트

[1197]

마이크로파관에서 톨루엔(1ml)과 H₂O(1ml) 중의 *tert*-부틸 *N*-[3-(4-아이오도이미다졸-1-일)-1-바이사이클로[1.1.1]헵탄일]카바메이트(100mg, 0.27mmol), [2-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)페닐]붕산(110mg, 0.53mmol), CsF(121mg, 0.80mmol), Pd(dppf)Cl₂(20mg, 0.027mmol) 및 벤질(트라이에틸)암모늄 클로라이드(6mg, 0.027mmol)의 혼합물을 밀봉시키고, 110℃에서 2시간 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 2.57 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

[1198]

2-[1-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]헵탄일)이미다졸-4-일]-5-(트라이플루오로메틸)페놀 HCl염

[1199]

HCl/EtOAc(4 M, 2ml) 중의 *tert*-부틸 *N*-[3-[4-[2-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)페닐]이미다졸-1-일]-1-바

이사이클로[1.1.1]펜탄일]카바메이트(60mg, 0.15mmol)를 25℃에서 10분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였고, 이를 직접 사용하였다.

[1200] *N*-(3-(4-(2-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1201] DMF(1.0mℓ) 중의 2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트산(19mg, 0.086mmol) 혼합물에 0℃에서 HATU(36mg, 0.10mmol), 2-[1-(1-아미노-3-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)이미다졸-4-일]-5-(트라이플루오로메틸)페놀 HCl염(30mg, 0.087mmol) 및 *N*-메틸 몰폴린(26mg, 0.26mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 40분 동안 교반시켰다. 혼합물을 H₂O(10mℓ)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다(3×10mℓ). 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후에 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: *m/z*: 506.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.32 (br s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.36 (오중선, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.75 (오중선, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.38-2.23 (m, 2H).

[1202] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1203] 실시예 255 내지 269

실시예	LC-MS (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)
255	515.1
256	488.2
257	472.2
258	503.0
259	474.1
260	504.2
261	390.2
262	462.1
263	456.1
264	474.1
265	491.1
266	511.1
267	483.1
268	483.1
269	492.1

[1204]

[1205] 실시예 270

[1206] *N*-(3-(4-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-(3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1207] 4-클로로-2,3-다이플루오로벤조일 클로라이드

[1208] 0℃에서 N₂ 하에 THF(20mℓ) 중의 4-클로로-2,3-다이플루오로벤조산(1.0g, 5.19mmol)(COCl)₂ (725mg, 5.71mmol) 및 DMF(2mℓ)를 사용하는 일반적 절차 D를 이용하여 제조하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접 사용하였다.

[1209] 2-브로모-1-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)에탄온

[1210] 4-클로로-2,3-다이플루오로벤조일 클로라이드 TMSCHN₂(2 M, 5.19mℓ) 및 HBr(2.10g, 10.4mmol, 40%)을 사용하는 일반적 절차 E를 이용하여 제조하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 조질의 생성물(0.8g, 57%)을 밝은 황색 오일로서 직접 사용하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.68 (m, 1H), 8.34-7.32 (m, 1H), 4.47 (s, 2H).

[1211] *N*-(3-((2-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1212] 40℃에서 1시간 동안 MeCN(5mℓ) 중의 2-브로모-1-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)에탄온(200mg, 0.74mmol), *N*-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드 HCl염(245mg, 0.74mmol) 및 Na₂CO₃(315mg, 2.97mmol)를 사용하는 일반적 절차 F를 이용하여 제조하였다. 잔사를 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 제공하였다. LC-M: m/z = 483.2 [M+H]⁺.

[1213] *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1214] 1시간 동안 0℃에서 DCM(2mℓ) 중의 *N*-(3-((2-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)-2-옥소에틸)아미노)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(400mg, 0.83mmol), Ac₂O(483mg, 3.31mmol) 및 HCOOH(1.5mℓ)를 사용하는 일반적 절차 G를 이용하여 제조하였다. 잔사를 분취-TLC(PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: m/z = 511.2 [M+H]⁺.

[1215] *N*-(3-(4-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-1-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드

[1216] 110℃에서 16시간 동안 N₂ 하에 AcOH(10mℓ) 중의 *N*-(3-(*N*-(2-(4-클로로-2,3-다이플루오로페닐)-2-옥소에틸)폼아미도)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(-3-시스-(트라이플루오로메톡시)사이클로뷰톡시)아세트아마이드(150mg, 0.29mmol) 및 NH₄OAc(113mg, 1.47mmol)를 사용하는 일반적 절차 H를 이용하여 제조하였다. 잔사를 분취-HPLC(중성)에 의해 다음의 조건(칼럼: 워터스 엑스브리지 150×25mm, 5 μM 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 10분) 하에 정제하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: m/z = 492.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (ddd, *J* = 2.0, 7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 2.0, 6.8, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35 (오중선, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (오중선, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (dtd, *J* = 3.2, 6.8, 10.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.35-2.24 (m, 2H).

[1217] 표 1에 나타난 바와 같은 다음의 실시예를 전체적으로 기재한 것과 유사한 절차를 통해 합성하였다.

[1218] 실시예 271 내지 277

실시예	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)
271	492.1
272	520.1
273	548.2
274	462.1
275	422.4
276	476.3
277	496.4

[1219]

[1220] 화합물을 선택하기 위한 양성자 NMR 데이터를 표 3에 제공한다.

표 3

실시예	양성자 NMR 데이터
159	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.09 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 6.30, 1.53 Hz, 2 H), 6.80 (br d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1 H), 4.71 (quin, <i>J</i> = 7.55 Hz, 1 H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 10.21, 2.75 Hz, 1 H), 3.33 (tt, <i>J</i> = 10.18, 7.73 Hz, 1 H), 2.76 - 2.93 (m, 4 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 2.65 (s, 6 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H). LC-MS: <i>m/z</i> : 468.2 [M+H] ⁺
160	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.09 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 6.30, 1.53 Hz, 2 H), 6.80 (br d, <i>J</i> = 8.44 Hz, 1 H), 4.71 (quin, <i>J</i> = 7.55 Hz, 1 H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 10.21, 2.75 Hz, 1 H), 3.33 (tt, <i>J</i> = 10.18, 7.73 Hz, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 4 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 2.64 (s, 6 H), 2.39 - 2.48 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H)
207	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, <i>J</i> = 8.99, 2.81, 1.21 Hz, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1 H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 8.49, 6.95 Hz, 1 H), 2.41 - 2.58 (m, 8 H), 2.10 - 2.25 (m, 3 H)
208	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, <i>J</i> = 8.93, 1.38 Hz, 1 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1 H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 8.49, 6.95 Hz, 1 H), 2.42 - 2.57 (m, 8 H), 2.10 - 2.24 (m, 3 H)
209	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, <i>J</i> = 8.93, 1.38 Hz, 1 H), 4.82 (quin, <i>J</i> = 6.67 Hz, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.62 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1 H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.94 Hz, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 7 H), 2.33 - 2.46 (m, 3 H)

[1221]

실시예	양성자 NMR 데이터
210	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 9.26, 2.21 Hz, 1 H), 4.82 (quin, <i>J</i> = 6.78 Hz, 1 H), 4.51 - 4.60 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.62 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 7 H), 2.33 - 2.45 (m, 3 H)
218	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 2.8, 10.3 Hz, 1H), 6.68 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 2.8, 8.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.70 - 2.30 (m, 11H)
219	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 2.9, 10.3 Hz, 1H), 6.69 (td, <i>J</i> = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.72 - 2.26 (m, 11H)

[1222]

[1223]

분리 조건

[1224]

화합물을 선택하기 위한 선택 조건은 다음과 같았다.

[1225]

다음의 조건 하에 SFC에 의해 화합물 157과 158을 분리시켰다: 칼럼: 카이랄팩 AD-3 150mm×4.6mm, 3 μm; 이동상: 이동상: SFC CO₂에 대해 A 및 MeOH(0.05% IPA)에 대해 B, 구배: 6분에 10% 내지 40%의 A 중의 B. 유속: 2.5ml/분 파장: 220 nm 시스템 배압: 1500 psi.

[1226]

화합물 159와 160을 다음의 조건 하에 SFC에 의해 분리시켰다: 칼럼: DAICEL 카이랄팩 AD-H(250mm×30mm, 5 μm); 이동상: A: CO₂. B: MeOH 중의 0.1% NH₄OH; 구배: A 중의 B%: 5분에 걸쳐 25% 내지 25%.

[1227]

화합물 208과 209를 다음의 조건 하에 SFC에 의해 분리시켰다: 잔사를 역상 분취-HPLC(나노-마이크로 크로마실 C18 100mm×30mm, 5 μm; 이동상: A: 수 중 0.1% TFA, B: MeCN, 구배: A 중의 B%: 10분에 걸쳐 45% 내지 65%)에

의해 정제하고, 이어서, 카이탈 SFC로 정제하였다(카이탈팩 IC-H 250mm×30mm, 5 μ m; 이동상: A: CO₂, B: IPA 중의 0.1% NH₄OH, 구배: A 중의 B%: 6분에 걸쳐 45% 내지 45%).

[1228] 화합물 217과 218을 다음의 조건 하에 SFC에 의해 분리시켰다: 잔사를 SFC에 의해 정제하였다(카이탈팩 AD-H 250mm×30mm, 5 μ m, 40℃; 이동상: A: CO₂, B: MeOH 중의 0.1% NH₄OH, 구배: A 중의 B%: 6분에 걸쳐 35% 내지 35%, 유동: 70 g/분, 압력 100 bar).

[1229] **생물학적 실시예 1**

[1230] **화합물의 생화학적 분석**

[1231] 세포 스트레스는 4개의 진핵생물 개시인자 2 α 키나제 중 하나를 통한 통합된 스트레스 반응 경로의 활성화를 야기하며, 전반적 번역을 중단시키는 한편, 세포 스트레스에 대한 반응에 중요한 ATF4(활성화 전사 인자 4)와 같은 전사체의 번역을 가능하게 한다. 정상 조건 동안에, ATF4의 5' UTR에서 작은 오픈 리딩 프레임(open reading frame: ORF)은 리보솜을 점유하며, ATF4의 암호화 서열 번역을 막는다. 그러나, 스트레스 조건 동안에, 리보솜은 이들 상류의 ORF 이전을 스캔하고, 우선적으로 ATF4의 암호화 서열에서 번역을 시작한다. 이 방법에서, 번역 및 그에 따른 ATF4의 단백질 수준은 ISR 경로 활성화의 관독이다. 따라서, uORF의 융합 및 나노-루시페라제와 같은 통상적인 세포 리포터에 대한 ATF의 암호화 서열의 시작은 ISR 경로 활성화의 민감하고 고속 대량(high-throughput) 관독을 가능하게 한다.

[1232] 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물을 다음의 분석에서 시험하였다. 인간 전장 5' 비번역 영역(5'-UTR) 및 개시 코돈을 결여하는 나노 루시페라제(NLuc) 암호화 서열 상류의 ATF4 유전자의 암호화 서열의 소부분을 융합시킴으로써 ATF4 나노 루시페라제 리포터를 작제하였다. 구체적으로, EcoRI에 의해 5'에 축적되고 BamHI 제한 효소 부위에 의해 3'에 축적되는 ATF4 전사체 변이체 2(NCBI NM 182810.2)의 뉴클레오타이드 +1 내지 +364(전사 개시 부위에 대해)를 합성하고 나서, pLVX-EF1 α -IRES-푸로 렌티바이러스 벡터(클론테크(Clontech))의 EcoRI/BamHI 클로닝 부위에 클로닝시켰다. 렌티바이러스 입자를 제조업자의 설명서에 따라 렌티-X 단일 샷(VSV-G, 클론테크)로 생성하고 나서, 인간 H4 신경신경교종 세포주(ATCC HTB-148)를 형질도입하는 데 사용하였다. H4 세포를 1.25 μ g/ml 푸로마이신으로 선택하고 나서, 제한 희석에 의해 클론 세포주를 생성하였다. 발광 관독을 통해 ISR 경로 저해제의 활성을 평가하기 위해 본 발명자들은 통합된 스트레스 반응(ISR) 분석을 생성하는 데 이런 세포주를 이용하였다. H4 ATF4-NLuc(클론 17) 세포주를 DMEM +10% 소태아 혈청에서 96-웰 또는 384-웰 각 각에서 15,000 또는 2,500개의 세포 밀도로 플레이팅시켰다. 24-시간 후에, 다이메틸 설펡사이드(DMSO)에서 희석시킨 시험 화합물을 37℃에서 30분 동안 첨가한 후에, 추가 6시간 동안 50 μ m 아비산나트륨 용액으로 ISR 경로를 활성화시켰다. 나노 글로(Nano Glo) 루시페라제 시약(N1150, 프로메가)을 제조업자 설명서에 따라 첨가하고, 발광 신호(ATF4 번역 및 그에 따른 ISR 경로 활성화 수준에 대응)를 발광 검출 능력을 갖는 표준 플레이트 관독기로 관독한다.

[1233] 이하의 표에서, 시험 화합물의 활성을 다음과 같이 표 4에 제공한다: +++ = IC₅₀ < 1 μ M; ++ = IC₅₀ 1 내지 10 μ M; + = IC₅₀ > 10 μ M.

표 4

실시예	활성	실시예	활성	실시예	활성	실시예	활성
1	++	15	+++	29	+++	44	+++
2	++	16	+++	31	++	45	+++
3	+++	17	+++	32	+++	46	+++
4	++	18	+++	33	+++	47	+++
5	+++	19	+++	34	+++	48	+++
6	+++	20	+++	35	+++	49	+++
7	+++	21	+++	36	+++	50	+++
8	+++	22	+++	37	++	51	+++
9	+++	23	+++	38	+++	52	+++
10	+++	24	+++	39	+++	53	+++
11	+++	25	+++	40	+++	55	+++
12	+++	26	+++	41	+++	56	++
13	+++	27	+++	42	++	57	++
14	+++	28	+++	43	+++	58	+++

[1234]

실시예	활성	실시예	활성	실시예	활성	실시예	활성
59	++	110	+++	161	+++	212	+++
60	+++	111	+++	162	+++	213	++
61	+++	112	+++	163	+++	214	+++
62	+++	113	+++	164	+++	215	++
63	+++	114	++	165	+++	216	+++
64	+++	115	++	166	+++	217	++
65	+++	116	++	167	+++	218	+++
66	+++	117	++	168	+++	219	+
67	+++	118	++	169	+++	220	+++
68	+++	119	++	170	+++	221	+++
69	+++	120	+++	171	+++	222	+++
70	+++	121	+++	172	++	223	++
71	+++	122	+++	173	+++	224	+++
72	+++	123	+++	174	+++	225	+++
73	++	124	+++	175	+++	226	+++
74	+++	125	+++	176	+++	227	+++
75	++	126	+++	177	+++	228	+++
76	+++	127	+++	178	+++	229	+++
77	+++	128	++	179	+++	230	+++
78	+++	129	++	180	++	231	+++
79	+++	130	+++	181	+++	232	+++
80	+++	131	+	182	+++	233	+++
81	+++	132	+++	183	+++	234	++
82	+++	133	+++	184	+++	235	+++
83	++	134	+++	185	+++	236	+++
84	+++	135	+++	186	+++	237	+++
85	++	136	+++	187	+++	238	+++
86	+++	137	+++	188	+++	239	+++
87	+++	138	+++	189	+++	240	+++
88	+++	139	+++	190	+++	241	+++
89	+++	140	+++	191	+++	242	+++
90	+	141	+++	192	+++	243	+++
91	+++	142	+++	193	+++	244	+++
92	+++	143	+++	194	+++	245	+++
93	+++	144	+++	195	+++	246	+++
94	++	145	+++	196	+++	247	+++
95	+++	146	+++	197	+++	248	+++
96	+++	147	+++	198	+++	249	+++
97	++	148	+++	199	+++	250	+++
98	++	149	+++	200	+++	251	+++
99	+	150	+++	201	+++	252	+++
100	+++	151	+++	202	+++	253	+++
101	++	152	+++	203	+++	254	+++
102	++	153	+++	204	+++	255	+++
103	+++	154	+++	205	+++	256	+++
104	+++	155	+++	206	+++	257	+++
105	+++	156	+++	207	+++	258	+++
106	+++	157	+++	208	+++	259	+++
107	+++	158	+++	209	+++	260	+++
108	+++	159	+++	210	+++	261	++
109	+++	160	+++	211	+++	262	+++

실시예	활성	실시예	활성	실시예	활성	실시예	활성
263	+++	267	+++	271	+++	275	+++
264	+++	268	+++	272	+++	276	+++
265	+++	269	+++	273	+++	277	+++
266	+++	270	+++	274	+++		

소정의 화합물에 대한 특정 데이터를 이하의 표 5에 나타낸다.

표 5

실시예	IC ₅₀	실시예	IC ₅₀	실시예	IC ₅₀	실시예	IC ₅₀
3	0.0092	133	0.0181	161	0.0134	236	0.0215
6	0.0025	136	0.0220	162	0.0149	248	0.0282
15	0.0171	139	0.0043	163	0.0085	254	0.0053
49	0.0182	146	0.0037	166	0.0081	269	0.0075
51	0.0137	148	0.0026	167	0.0439	270	0.0011
61	0.0019	151	0.0355	169	0.0038		
70	0.0028	152	0.0382	179	0.1025		
81	0.0118	157	0.0092	189	0.0285		

생물학적 실시예 2

MDCKII-MDR1 투과성

혈액 뇌 장벽(blood brain barrier: BBB)은 중추신경계(CNS)의 세포의 유체로부터 혈액 순환을 분리시킨다. BBB를 통한 화합물의 효과적인 투과성의 시험관내 모델에서와 같이 MDCKII MDR1 세포주를 이용하여 수동적 막 투과성(passive membrane permeability: Papp) 및 Pgp(P-당단백질) 기질 유출물 퍼텐셜을 결정하였다. 솔보 바이오 테크놀로지(SOLVO Biotechnology)로부터 얻은 사전 플레이팅시킨 MDCKII-MDR1 세포(코닝(Corning) HTS 트랜스 웰-96)를 이용하여 GF120918(Pgp 저해제)의 부재 및 존재 하에 양방향 분석(정점에서 기저측(A→B) 및 기저측에서 정점(B→A))을 수행하였다. HBSS + 12.5 mM HEPES pH 7.4 수송 완충제를 이용하여 3회 중복하여 3 μM에서 90분 동안 분석을 실행하였다. 공여자 및 수용자로부터의 샘플의 인큐베이션 후에, 웰을 제거하고 나서, LC-MS/MS에 의해 측정하였다. 알려진 질량 및 분자량을 갖는 적절한 내부 표준(IS)을 함유하는 아세트나이트릴을 이용하는 단백질 침전에 의해 샘플을 추출하였다. 침전물을 10분 동안 3000rpm(분당 회전수(revolutions per minute))에서 원심분리시켰다. 이어서, 상청액을 수집하고 나서, 필요하다면 희석시키고, LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 시험 항목 및 IS에 대한 특정 모/딸 이온쌍을 사용하여 시험 항목을 선택적으로 측정하였다. 다음의 식에 따라 Papp(nm/sec[나노미터/초]로 표현한 겔보기 투과성) 값을 계산하였다:

$$Papp(nm/sec) = \left(\frac{dQ}{dt} \right) \times \left(\frac{1}{C_0} \right) \times \left(\frac{1}{A} \right)$$

식 중, dQ/dt는 투과율이고, C₀는 공여자 용액 중의 개시 농도(IS 비로 표현)이며, A 및 B는 필터의 표면적(세포 단일층을 표면적)이다.

단일층 유출비(efflux ratio: ER)는 다음의 식을 이용하여 유도하였다:

$$\text{유출비} = \left(\frac{B - APapp(nm/sec)}{A - BPapp(nm/sec)} \right)$$

MDCKII-MDR1 유출비가 2.5인 화합물은 혈액-뇌-장벽을 가로지르는 능력을 입증할 가능성이 있다.

다음의 화합물은 MDCKII-MDR1 유출비가 2.5 이하인 것을 발견하였다: 실시예 3, 실시예 6, 실시예 49, 실시예 61, 실시예 70, 실시예 81, 실시예 133, 실시예 139, 실시예 146, 실시예 166, 실시예 169, 실시예 189, 실시예 236, 실시예 248, 실시예 254, 및 실시예 270.

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

본 명세서에 예시적으로 기재된 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않는 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들 없이 적합하게 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 용어 "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "함유하는" 등은 확장적으로 그리고 제한 없이 읽을 것이다. 추가적으로 본 명세서에서 사용되는 용어 및 표현은 설명의 용어로서 그리고 제한 없이 사용되었고, 나타내고 기재한 특징 또는 이의 일부의 임의의 동등물을 제외하는 이러한 용어 및 표현의 사용에서의 의도는 없지만, 다양한 변형이 청구된 본 발명의 범주 내

에서 가능하다는 것이 인식된다.

[1250] 본 명세서에 언급되는 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 각각이 개개로 참고로 포함되는 것과 같은 정도로 그들의 전문이 참고로 명백하게 포함된다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서로 제어할 것이다.

[1251] 본 개시내용은 상기 실시형태와 함께 기재되었지만, 앞서 언급한 설명 및 실시예는 예시하는 것으로 의도되며 본 개시내용의 범주를 제한하지 않는 것으로 의도된다는 것을 이해하여야 한다. 본 개시내용의 범주 내의 다른 양상, 이점 및 변형은 본 개시내용의 속하는 기술분야의 당업자에게 분명할 것이다.