



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0038730
 (43) 공개일자 2011년04월14일

- (51) Int. Cl.
C07C 233/79 (2006.01) *C07D 213/74* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7005153
- (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년08월05일
 심사청구일자 2011년03월04일
- (85) 번역문제출일자 2011년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/060150
- (87) 국제공개번호 WO 2010/015655
 국제공개일자 2010년02월11일
- (30) 우선권주장
 08162006.4 2008년08월07일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
- (72) 발명자
 베티, 다비드
 영국 알에이치12 5에이비 호삼 웨스트 서섹스 워
 블허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터
 콜슨, 애니-오딜
 영국 알에이치12 5에이비 호삼 웨스트 서섹스 워
 블허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 시클로헥실 아미드 유도체 및 CRF-1 수용체 길항제로서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF₁) 수용체 길항제로서 유용한 시클로헥실 아미드 유도체를 기재한다.

(72) 발명자

컬쇼, 앤드류 제임스

영국 알에이치12 5에이비 호삼 웨스트 서섹스 워블
허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터

루니, 리사

영국 알에이치12 5에이비 호삼 웨스트 서섹스 워블
허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터

스탠리, 에밀리

영국 알에이치12 5에이비 호삼 웨스트 서섹스 워블
허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터

스비리덴코, 릴리아

영국 알에이치12 5에이비 호삼 웨스트 서섹스 워블
허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터

(30) 우선권주장

09150543.8 2009년01월14일

유럽특허청(EPO)(EP)

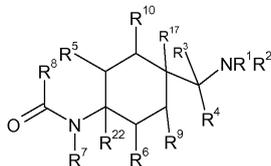
61/205,139 2009년01월14일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 이성질체.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 -(CH₂)_n(SO₂)_mR^x이고;

R^x는 페닐, 비페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 히드록시 알킬 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로알콕시 C1 내지 10, 니트릴, -CO₂R²⁵, -(CH₂)_pNR^{29,30}, -SO₂NR^{31,32}, 알콕시(C1 내지 6)알킬(C1 내지 6)-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 페닐, 페닐알킬(C1 내지 6)-아릴옥시의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 페닐 및 아릴옥시 각각은 카르복시, 알킬 C1 내지 6, 할로젠 및 히드록시의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R²는 수소 또는 알킬 C1 내지 6이거나, 또는 R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소와 함께, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 형성하고, 헤테로아릴은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로알콕시 C1 내지 10, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클은 카르복시에 의해 임의로 치환되고;

동일하거나 상이할 수 있는 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹⁷, R²², R²⁵, R²⁹, R³⁰, R³¹ 및 R³²는 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

R³⁰은 수소, 알킬 C1 내지 6 또는 R³³CO-이고;

R³³은 알킬 C1 내지 6이고;

R⁸은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알콕시 C1 내지 6, 니트릴 또는 디알킬 아미노 C1 내지 6의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있거나, 또는 두 인접한 치환기는 함께 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

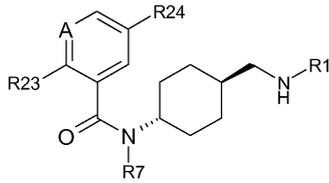
n은 0, 1 또는 2의 정수이고;

p는 0 내지 6의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 이성질체.

<화학식 II>



상기 식에서,

R²³은 수소, 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로젠이고;

R²⁴는 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6 또는 할로젠이고;

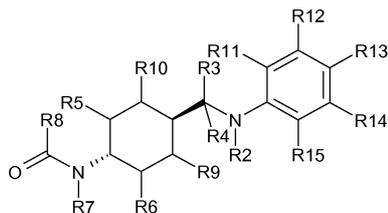
A는 -CH- 또는 -N-이고;

R¹ 및 R⁷은 각각 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 3

제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 III의 화합물 및 그의 이성질체.

<화학식 III>



상기 식에서,

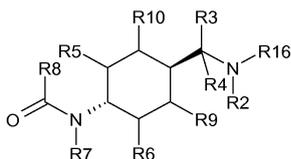
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

동일하거나 상이할 수 있는 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 수소, 할로젠, 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6, 할로젠화 알콕시 C1 내지 6, 니트릴, 모르폴리닐, 술포모일이거나, 또는 R¹¹ 및 R¹², 또는 R¹² 및 R¹³은 함께 벤조 또는 헤테로아릴 융합된 고리를 형성할 수 있다.

청구항 4

제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 IV의 화합물 및 그의 이성질체.

<화학식 IV>



상기 식에서,

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

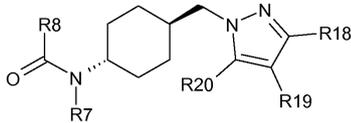
R¹⁶은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 히드록시알킬 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화

알콕시 C1 내지 10, 니트릴, $-CO_2R^{25}$, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 모르폴리닐, 페닐, 치환된 페닐, 아릴옥시, 치환된 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴 고리이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 XI의 화합물 및 그의 이성질체.

<화학식 XI>



상기 식에서,

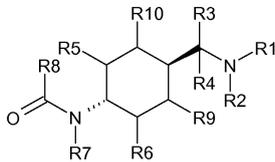
R^7 및 R^8 은 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

동일하거나 상이할 수 있는 R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 수소, 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐이거나, 또는 R^{18} 및 R^{19} , 또는 R^{19} 및 R^{20} 은 함께 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

청구항 6

제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체.

<화학식 X>



상기 식에서,

R^1 은 2-피리딜, 2-피리미디닐 또는 4-피라지닐이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, $-CO_2R^{26}$, $-CH_2NR^{27}R^{28}$, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R^1 은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있고;

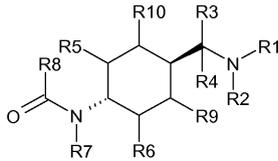
동일하거나 상이할 수 있는 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{26} , R^{27} 및 R^{28} 은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

R^8 은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로젠화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

청구항 7

제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체.

<화학식 X>



상기 식에서,

R¹은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로겐, 할로알킬 C1 내지 10, 할로겐화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴 또는 모르폴리닐; 또는 각각 임의로 치환될 수 있는 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 5원 헤테로아릴이거나, 또는 R¹은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있고, 치환기는 알킬 C1 내지 6, 할로, 할로알킬 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 카르복시의 군으로부터 선택되거나; 또는 R¹ 및 R²는 함께 임의로 치환될 수 있는 고리를 형성하고;

R²는 수소 또는 알킬 C1 내지 6이거나, 또는 R¹ 및 R²는 함께 임의로 치환될 수 있는 고리를 형성하고;

동일하거나 상이할 수 있는 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

R⁸은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로겐화 알킬 C1 내지 6, 할로겐, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

청구항 8

제1항에 있어서,

- 트랜스-3-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- 트랜스-3-클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-3-시아노-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- 트랜스-3-메톡시-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- 트랜스-3-클로로-2-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-6-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(4-클로로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-(p-톨릴아미노)-메틸)-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(3-클로로-4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(4-이소프로필-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(4-플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-3-트리플루오로메틸-N-(4-[(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(4-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(3-클로로-4-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-(나프탈렌-1-일아미노메틸)-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(3-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-[(3-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-N-(4-(퀴놀린-5-일아미노메틸)-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-N-[4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-N-(4-[(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-N-(4-[(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-[4-([1,3,4]티아디아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(4-메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-(4-[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-벤즈아미드;

트랜스-N-[4-(벤조티아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(2-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-이소프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5,6-디메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-N-(4-[(벤조옥사졸-2-일메틸)-아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-N-(4-[(1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-[4-(피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-N-(4-[(4-tert-부틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-[(3,4-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-N-(4-[(3-브로모-4-메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-(4-메틸-티아졸-2-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-페닐-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-(5-페닐-1H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-(2-메틸-티아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-(3-페닐-이속사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[3-메톡시-4-메틸-페닐아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[6-메틸-퀴놀린-5-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[2,6-디메틸-퀴놀린-5-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-8-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[2-술폰모일-페닐아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-메틸-피리딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(이소퀴놀린-1-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[6-클로로-피리딘-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-에틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-메틸-티아졸-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[6-메톡시-피리딘-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[3-메틸-피리딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-메틸-피리딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[6-메틸-피리딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4,6-디메톡시-피리미딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(티아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-시클로프로필-[1,3,4]티아디아졸-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[2-플루오로-페닐아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[2,4-디플루오로-페닐아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[2-플루오로-5-메틸-페닐아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-클로로-5-메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-클로로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,4-디메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-에톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-클로로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-이소프로폭시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-인돌-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-[4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-{4-[(2-벤젠술폰닐-에틸아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-{4-[(5-tert-부틸-이속사졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-페닐-이속사졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-페닐-이속사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-페녹시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(8-메틸-퀴놀린-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 2-클로로-N-(2-메틸-4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-{4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-[4-(피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;

트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-시아노-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-N-{4-[(6-아세틸아미노-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2,5-디클로로-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-클로로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[[5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-[4-(벤조티아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-2,5-디클로로-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[[메틸-(5-페닐-2H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-메톡시-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(피리딘-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-[4-(피라진-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-6-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-니코틴아미드;
 트랜스-5-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-니코틴아미드;
 트랜스-3H-인돌-5-카르복실산 (4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-아미드;
 트랜스-2-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
 트랜스-2,3-디메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;

트랜스-3-클로로-4-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
 트랜스-4-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-이소니코틴아미드;
 트랜스-벤조푸란-5-카르복실산 (4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-아미드;
 트랜스-3-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
 트랜스-N-(4-[(4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메톡시-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(피리미딘-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 시스-2-클로로-N-(4-{[5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-6-클로로-벤조푸란-5-카르복실산 {4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-아미드;
 트랜스-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[5-메틸-3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 시스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-플루오로-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(1-페닐아미노-에틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(3,5-디플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-디메틸아미노-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-디메틸아미노-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-6-{[4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥실메틸]-아미노}-니코틴산 메틸 에스테르;
 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-3-메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-((S)-1-페닐아미노-에틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-((R)-1-페닐아미노-에틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-피라진-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
 트랜스-6-{[4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥실메틸]-아미노}-니코틴산;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-디메틸아미노메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(1-프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-N-{4-[(6-브로모-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(3-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(피리미딘-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-2-메틸-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2,5-디메틸-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;

트랜스-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
 트랜스-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2,5-디메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[5-메틸-3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[2-(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-에틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2,6-디메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 2-디메틸아미노-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-히드록시메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2,4-디메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-3-메틸-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-플루오로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메톡시-5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-플루오로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-이소프로필-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메톡시-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-4-페닐-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-N-{4-[(5-벤질-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-(4-인다졸-1-일메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-(4-인다졸-2-일메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 N-{4-[(4-브로모-5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 N-[4-(3-아미노-4-클로로-인다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디히드로-1H-티에노[3,4-c]피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 N-{4-[(7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-클로로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-페닐-4-프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 N-{4-[(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-N-{4-[(1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-클로로-3-(4-히드록시-시클로헥실)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-플루오로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-메틸-4-페닐-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-피리딘-3-일-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-클로로-6-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-페닐-1H-테트라졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-테트라졸-2-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-시클로프로필-테트라졸-2-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,4-디메틸-이속사졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-피리딘-3-일-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-d3-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
 트랜스-2-클로로-N-[4-(3-페닐-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- 트랜스-5-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(4-페닐-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(4-클로로-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(3-에톡시-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-에톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;
- 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-[4-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-3-메틸-이소사졸-5-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메톡시메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(트랜스-5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-클로로-5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-시아노-5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-{[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(3-메틸-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-4-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-(4-이미다졸-1-일메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-[4-(2-메틸-4-트리플루오로메틸-이미다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸

-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-[4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-이속사졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-{4-[(5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-5-클로로-N-[4-(4-클로로-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드;

트랜스-2-클로로-N-[4-(2-메틸-이미다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;

트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(3,4-디메톡시-페닐)-2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(2-클로로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디-(d3)-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-[4-(3-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-{4-[5-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-{4-[3-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-(4-{[1-(4-클로로-벤질)-1H-테트라졸-5-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-클로로-5-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3-메틸-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드; 및

트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 유리 형태 또는 염 형태의 화합물 및 그의 이성질체.

청구항 9

제1항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF₁) 수용체 길항제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

청구항 11

의약의 제조에서의 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 12

코르티코트로핀 방출 인자 (CRF₁) 수용체 길항제를 위한 의약의 제조에서의 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 13

포유동물에게 치료 유효량의 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CRF의 증가된 내인성 수준을 갖거나 HPA (시상하부 뇌하수체 축)의 조절이 곤란한 임의의 상태, 또는 CRF에 의해 유발 또는 촉진되는 다양한 질환의 치료 또는 완화 방법.

청구항 14

유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 15

유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 또 다른 치료적 활성 성분과 조합하여, 임의로 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

명세서

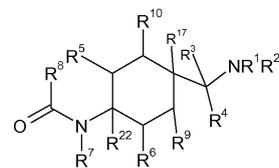
기술분야

[0001] 본 발명은 시클로헥실 아미드 유도체, 그의 제법, 약제로서의 그의 용도 및 그를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF-1) 수용체 길항제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0002] 본 발명의 제1 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0003] <화학식 I>



[0004] 상기 식에서,
[0005]

[0006] R¹은 -(CH₂)_n(SO₂)_mR^x이고;

[0007] R^x는 페닐, 비페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 히드록시 알킬 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로알콕시 C1 내지 10, 니트릴, -CO₂R²⁵, -(CH₂)_pNR²⁹R³⁰, -SO₂NR³¹R³², 알콕시(C1 내지 6)알킬(C1 내지 6)-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 페닐, 페닐알킬(C1 내지 6)-아릴옥시의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 페닐 및 아릴옥시 각각은 카르복시, 알킬 C1 내지 6, 할로젠 및 히드록시의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0008] R²는 수소 또는 알킬 C1 내지 6이거나, 또는 R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소와 함께, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 형성하고, 헤테로아릴은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로알콕시 C1 내지 10, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클은 카르복시에 의해 임의로 치환되고;

[0009] 동일하거나 상이할 수 있는 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹⁷, R²², R²⁵, R²⁹, R³⁰, R³¹ 및 R³²는 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0010] R³⁰은 수소, 알킬 C1 내지 6 또는 R³³CO-이고;

- [0011] R^{33} 은 알킬 C1 내지 6이고;
- [0012] R^8 은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알콕시 C1 내지 6, 니트릴 또는 디알킬 아미노 C1 내지 6의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있거나, 또는 두 인접한 치환기는 함께 포화 또는 불포화 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0013] m은 0 또는 1의 정수이고;
- [0014] n은 0, 1 또는 2의 정수이고;
- [0015] p는 0 내지 6의 정수이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 명세서의 해석을 위한 목적으로, 하기 정의들이 적용될 것이고, 적절한 경우 단수형으로 사용된 용어는 복수형도 포함할 것이며 역으로도 가능하다.
- [0017] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 분지형 또는 비분지형 완전 포화 탄화수소 잔기, 즉 1급, 2급 또는 3급 알킬, 또는 적절한 경우, 시클로알킬 또는 시클로알킬에 의해 치환된 알킬을 지칭하고, 이는 또한 포화 또는 불포화 알킬기일 수 있다. 달리 확인되지 않는 경우, 바람직하게는 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0018] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로기에 의해 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 바람직하게는, 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬 또는 폴리할로알킬, 예를 들어 퍼할로알킬일 수 있다. 모노할로알킬은 알킬기 내에 1개의 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기는 알킬 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로기들의 조합을 가질 수 있다. 바람직하게는, 폴리할로알킬은 12개 이하, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하, 3개 이하 또는 2개 이하의 할로 기를 함유한다. 할로알킬의 비-제한적인 예에는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필이 포함된다. 퍼할로알킬은 모든 수소 원자가 할로 원자로 대체된 알킬을 지칭한다.
- [0019] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 의미하며, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 대표적인 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 알콕시기는 약 1 내지 7개, 보다 바람직하게는 약 1 내지 4개의 탄소를 갖는다.
- [0020] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 R-SO₂-를 지칭하고, 여기서 R은 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-알킬, 헤테로아릴-알킬, 알콕시, 아릴옥시, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이다.
- [0021] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는 임의로 치환된 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 또는 고리계를 지칭하고, 예를 들어 이는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 또는 10-, 11-, 12-, 13-, 14- 또는 15원 트리시클릭 고리계이며, O, S 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 여기서 N 및 S는 또한 다양한 상화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴은 융합된 또는 가교된 고리, 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클의 예에는 테트라히드로푸란 (THF), 디히드로푸란, 1,4-디옥산, 모르폴린, 1,4-디티안, 피페라진, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로피란, 디히드로피란, 옥사티올란, 디티올란, 1,3-디옥산, 1,3-디티안, 옥사티안, 티오모르폴린 등이 포함된다.
- [0022] 용어 "헤테로시클릭"은 또한 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭기를 지칭한다:

- [0023] (a) 알킬;
- [0024] (b) 히드록시 (또는 보호된 히드록시);
- [0025] (c) 할로;
- [0026] (d) 할로알킬;
- [0027] (e) 옥소, 즉 =O;
- [0028] (f) 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노;
- [0029] (g) 알콕시;
- [0030] (h) 시클로알킬;
- [0031] (i) 카르복실;
- [0032] (j) 헤테로시클로옥시 (여기서 헤테로시클로옥시는 산소 가교를 통해 결합된 헤테로시클릭기를 나타냄);
- [0033] (k) 알킬-O-C(O)-;
- [0034] (l) 머캡토;
- [0035] (m) 니트로;
- [0036] (n) 시아노;
- [0037] (o) 술포모일 또는 술포아미도;
- [0038] (p) 아릴;
- [0039] (q) 알킬-C(O)-O-;
- [0040] (r) 아릴-C(O)-O-;
- [0041] (s) 아릴-S-;
- [0042] (t) 아릴옥시;
- [0043] (u) 알킬-S-;
- [0044] (v) 포르밀, 즉 HC(O)-;
- [0045] (w) 카르바모일;
- [0046] (x) 아릴-알킬-; 및
- [0047] (y) 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬-C(O)-NH-, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로겐에 의해 치환된 아릴.
- [0048] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 9개, 또는 3 내지 7개의 탄소 원자의 포화 또는 불포화 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 기를 지칭하고, 이들 각각은 1, 2 또는 3개, 또는 그 초과인 치환기, 예컨대 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알킬-C(O)-, 아실아미노, 카르바모일, 알킬-NH-, (알킬)₂N-, 티올, 알킬-S-, 니트로, 시아노, 카르복시, 알킬-O-C(O)-, 술포닐, 술포아미도, 술포모일, 헤테로시클릭 등에 의해 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 모노시클릭 탄화수소기에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 비시클릭 탄화수소기에는 보르닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸 등이 포함된다. 예시적인 트리시클릭 탄화수소기에는 아다만틸 등이 포함된다.
- [0049] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 정의된 바와 같이 치환 또는 비치환될 수 있는, 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 함유하는 방향족 카르보시클릭 고리계를 지칭한다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 기를 모두 지칭하고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은

본원에 정의된 바와 같다.

- [0051] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원의 모노시클릭-, 비시클릭- 또는 폴리시클릭-방향족 고리계를 지칭한다. 바람직하게는, 헤테로아릴은 5 내지 10원, 또는 5 내지 7원 고리계이다. 통상적인 헤테로아릴기에는 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리디, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4- 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐이 포함된다.
- [0052] 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 지환족 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되고, 여기서 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로방향족 고리 상에 존재하는 기를 지칭한다. 비제한적인 예에는 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8- 인돌리지닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-이소인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-푸리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-퀴놀리지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-프탈라지닐, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-나프티리디닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 6- 또는 7-프테리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-4aH 카르바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-카르바졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-카르볼리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페난트리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페리미디닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- 또는 10-페나트롤리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페나지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페노티아지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페녹사지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-벤즈이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4- 또는 티에노[2,3-b]푸라닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-7H-피라지노[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 5-, 6- 또는 7-2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- 또는 8-5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1-, 3- 또는 5-1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 2-, 4- 또는 5-4H-이미다조[4,5-d] 티아졸릴, 3-, 5- 또는 8-피라지노[2,3-d]피리다지닐, 2-, 3-, 5- 또는 6-이미다조[2,1-b] 티아졸릴, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- 또는 9-푸로[3,4-c]신놀리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 또는 11-4H-피리도[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 6- 또는 7-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-벤족사피닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-벤족사지닐, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-1H-피롤로[1,2-b][2]벤즈아자피닐이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 전형적인 융합된 헤테로아릴기에는 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-벤조푸라닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0053] 헤테로아릴기는 모노-, 비-, 트리- 또는 폴리시클릭, 바람직하게는 모노-, 비- 또는 트리시클릭, 보다 바람직하게는 모노- 또는 비시클릭일 수 있다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다.
- [0055] 1,4-시클로헥실 치환기 $-N(R^7)C=OR^8$ 및 $-CR^3R^4NR^1R^2$ 의 트랜스 배열이 바람직하다.
- [0056] 용어 알킬은 직쇄, 분지형 또는 시클릭 알킬기를 포함한다. 용어 할로알킬은 일치환 및 다치환된, 예를 들어 일-, 이- 또는 삼-할로 치환된 알킬기를 포함한다.
- [0057] R^x 가 헤테로아릴인 경우, 이러한 헤테로아릴의 예에는 피리딘, 피라졸, 티아졸, 이미다졸, 피라진, 피리미딘, 이미다졸, 트리아졸, 티아디아졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 인돌, 벤조티아졸, 이소벤조푸란, 벤조이미다졸 및 벤즈옥사졸이 포함된다.
- [0058] R^2 는 수소일 수 있다.
- [0059] R^3 및 R^4 는 각각 수소일 수 있다.

- [0060] 동일하거나 상이할 수 있는 R⁵ 및 R⁶은 각각 바람직하게는 수소 또는 메틸이다.
- [0061] R⁷은 바람직하게는 수소일 수 있다.
- [0062] R⁸은 바람직하게는 페닐 또는 3-피리딜, 보다 바람직하게는 치환된 페닐 또는 3-피리딜, 특히 이치환된 페닐 또는 이치환된 3-피리딜 (예컨대, 2,5-이치환된)이다. 바람직한 치환기는 할로겐, 예컨대 Cl, 또는 할로알킬 C1 내지 10, 예컨대 CF₃, 알킬 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6, 트리플루오르알콕시 C1 내지 6 및 디메틸아미노이다.
- [0063] 언급할 수 있는 구체적인 화학식 I의 화합물에는 유리 형태 또는 염 형태의
- [0064] 트랜스-3-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0065] 트랜스-3-클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0066] 트랜스-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0067] 트랜스-3-시아노-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0068] 트랜스-3-메톡시-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0069] 트랜스-3-클로로-2-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-6-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0070] 트랜스-N-{4-[(4-클로로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0071] 트랜스-N-[4-(p-톨릴아미노-메틸)-시클로헥실]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0072] 트랜스-N-{4-[(3-클로로-4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0073] 트랜스-N-{4-[(4-이소프로필-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0074] 트랜스-N-{4-[(4-플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0075] 트랜스-3-트리플루오로메틸-N-{4-[(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0076] 트랜스-N-{4-[(4-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0077] 트랜스-N-{4-[(3-클로로-4-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0078] 트랜스-N-[4-(나프탈렌-1-일아미노메틸)-시클로헥실]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0079] 트랜스-N-{4-[(3-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0080] 트랜스-N-{4-[(3-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0081] 트랜스-N-[4-(퀴놀린-5-일아미노메틸)-시클로헥실]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0082] 트랜스-N-[4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0083] 트랜스-N-{4-[(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0084] 트랜스-N-{4-[(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0085] 트랜스-2-클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드; 트랜스-2-클로로-N-[4-([1,3,4]티아디아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0086] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0087] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0088] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0089] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0090] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0091] 트랜스-N-[4-(벤조티아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0092] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0093] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0094] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0095] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0096] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0097] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0098] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0099] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0100] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-이소프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0101] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0102] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5,6-디메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0103] 트랜스-N-(4-[(벤조옥사졸-2-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0104] 트랜스-N-(4-[(1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0105] 트랜스-2-클로로-N-[4-(피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0106] 트랜스-N-(4-[(4-tert-부틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0107] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(3,4-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0108] 트랜스-N-(4-[(3-브로모-4-메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0109] 트랜스-2-클로로-N-(4-[[메틸-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-아미노]-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0110] 트랜스-2-클로로-N-(4-[[메틸-(4-메틸-티아졸-2-일메틸)-아미노]-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0111] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(메틸-페닐-아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0112] 트랜스-2-클로로-N-(4-[[메틸-(5-페닐-1H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0113] 트랜스-2-클로로-N-(4-[[메틸-(2-메틸-티아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0114] 트랜스-2-클로로-N-(4-[[메틸-(3-페닐-이속사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0115] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(3-메톡시-4-메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0116] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(6-메틸-퀴놀린-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0117] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2,6-디메틸-퀴놀린-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0118] 트랜스-2-클로로-N-(4-[[2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸]-아미노]-메틸)-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0119] 트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-8-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0120] 트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0121] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-술파모일-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0122] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0123] 트랜스-2-클로로-N-[4-(이소퀴놀린-1-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0124] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-클로로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0125] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0126] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0127] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0128] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0129] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0130] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0131] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0132] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메톡시-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0133] 트랜스-2-클로로-N-[4-(티아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0134] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-[1,3,4]티아디아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0135] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0136] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2,4-디플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0137] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-플루오로-5-메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0138] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-클로로-5-메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0139] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0140] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0141] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0142] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-클로로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0143] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0144] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,4-디메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0145] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0146] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0147] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-에톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0148] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-클로로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0149] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-이소프로폭시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0150] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-인돌-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0151] 트랜스-N-[4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0152] 트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0153] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0154] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0155] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0156] 트랜스-N-{4-[(2-벤젠술폰닐-에틸아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0157] 트랜스-N-{4-[(5-tert-부틸-이속사졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0158] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-페닐-이속사졸-3-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0159] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0160] 트랜스-2-클로로-N-(4-[(3-페닐-이속사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0161] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0162] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0163] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-페녹시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0164] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(8-메틸-퀴놀린-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0165] 2-클로로-N-(2-메틸-4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0166] 트랜스-N-{4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0167] 트랜스-2-클로로-N-{4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0168] 트랜스-2-클로로-N-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0169] 트랜스-2,5-디클로로-N-[4-(피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;
- [0170] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0171] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-시아노-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0172] 트랜스-N-{4-[(6-아세틸아미노-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2,5-디클로로-벤즈아미드;
- [0173] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0174] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-클로로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0175] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0176] 트랜스-2,5-디클로로-N-(4-[[5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸]-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0177] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-메틸-벤즈아미드;
- [0178] 트랜스-N-[4-(벤조티아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-2,5-디클로로-벤즈아미드;
- [0179] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0180] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0181] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0182] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0183] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0184] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0185] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0186] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(메틸-(5-페닐-2H-피라졸-3-일메틸)-아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0187] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-메톡시-벤즈아미드;
- [0188] 트랜스-2-클로로-N-[4-(피리딘-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0189] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0190] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0191] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0192] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0193] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0194] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0195] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0196] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0197] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0198] 트랜스-2,5-디클로로-N-[4-(피라진-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;
- [0199] 트랜스-2-클로로-6-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-니코틴아미드;
- [0200] 트랜스-5-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-니코틴아미드;
- [0201] 트랜스-3H-인돌-5-카르복실산 (4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-아미드;
- [0202] 트랜스-2-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0203] 트랜스-2,3-디메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0204] 트랜스-3-클로로-4-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0205] 트랜스-2,5-디클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0206] 트랜스-4-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0207] 트랜스-5-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0208] 트랜스-2,5-디클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-이소니코틴아미드;
- [0209] 트랜스-벤조푸란-5-카르복실산 (4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-아미드;
- [0210] 트랜스-3-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드;
- [0211] 트랜스-N-{4-[(4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0212] 트랜스-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0213] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0214] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0215] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메톡시-니코틴아미드;

- [0216] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0217] 트랜스-2-클로로-N-[4-(피리미딘-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0218] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0219] 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0220] 시스-2-클로로-N-(4-{[5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0221] 트랜스-6-클로로-벤조푸란-5-카르복실산 {4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-아미드;
- [0222] 트랜스-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
- [0223] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[5-메틸-3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0224] 시스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0225] 트랜스-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0226] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-플루오로-벤즈아미드;
- [0227] 트랜스-2-클로로-N-[4-(1-페닐아미노-에틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0228] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0229] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0230] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0231] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0232] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0233] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0234] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0235] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0236] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0237] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0238] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0239] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(3,5-디플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0240] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-디메틸아미노-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0241] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-디메틸아미노-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0242] 트랜스-6-{[4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥실메틸]-아미노}-니코틴산 메틸 에스테르;
- [0243] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-3-메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0244] 트랜스-2-클로로-N-[4-((S)-1-페닐아미노-에틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0245] 트랜스-2-클로로-N-[4-((R)-1-페닐아미노-에틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0246] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-피라진-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0247] 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0248] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0249] 트랜스-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
- [0250] 트랜스-6-{[4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥실메틸]-아미노}-니코틴산;
- [0251] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0252] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-디메틸아미노메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0253] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0254] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0255] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(1-프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0256] 트랜스-N-{4-[(6-브로모-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0257] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0258] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0259] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0260] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0261] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(3-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0262] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0263] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(피리미딘-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드};
- [0264] 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0265] 트랜스-2-메틸-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
- [0266] 트랜스-2,5-디메틸-N-{4-[(5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0267] 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0268] 트랜스-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
- [0269] 트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0270] 트랜스-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드;
- [0271] 트랜스-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2,5-디메틸-니코틴아미드;
- [0272] 트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0273] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드};
- [0274] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-에틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드};
- [0275] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드};
- [0276] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2,6-디메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드};
- [0277] 2-디메틸아미노-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드};
- [0278] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-히드록시메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드};

드;

- [0279] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2,4-디메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0280] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0281] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-3-메틸-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0282] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0283] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0284] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0285] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0286] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0287] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0288] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-플루오로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0289] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0290] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메톡시-5-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0291] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0292] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드;
- [0293] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0294] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0295] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0296] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-플루오로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0297] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-플루오로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0298] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-이소프로필-니코틴아미드;
- [0299] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0300] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0301] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0302] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메톡시-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0303] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0304] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0305] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-4-페닐-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0306] 트랜스-N-{4-[(5-벤질-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로

로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0307] 트랜스-2-클로로-N-(4-인다졸-1-일메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0308] 트랜스-2-클로로-N-(4-인다졸-2-일메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0309] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0310] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0311] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0312] N-{4-[(4-브로모-5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0313] N-[4-(3-아미노-4-클로로-인다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0314] 트랜스-2-클로로-N-[4-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0315] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디히드로-1H-티에노[3,4-c]피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0316] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0317] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0318] N-{4-[(7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0319] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0320] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-클로로-4-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0321] 트랜스-2-클로로-N-[4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0322] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0323] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0324] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0325] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-페닐-4-프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0326] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0327] N-{4-[(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0328] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0329] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(1H-인다졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0330] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0331] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0332] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0333] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[5-클로로-3-(4-히드록시-시클로헥실)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0334] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0335] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0336] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(6-플루오로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0337] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-메틸-4-페닐-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0338] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-피리딘-3-일-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0339] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-클로로-6-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0340] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0341] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-페닐-1H-테트라졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0342] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0343] 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-테트라졸-2-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0344] 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-시클로프로필-테트라졸-2-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0345] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3,4-디메틸-이속사졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0346] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-피리딘-3-일-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0347] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-d3-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0348] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3-페닐-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0349] 트랜스-5-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드;
- [0350] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0351] 트랜스-2-클로로-N-[4-(4-페닐-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0352] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0353] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0354] 트랜스-2-클로로-N-[4-(4-클로로-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0355] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3-에톡시-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0356] 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-에톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0357] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;
- [0358] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-플루오로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0359] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

미드;

- [0360] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-{4-[(5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-니코틴아미드;
- [0361] 트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-[4-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드;
- [0362] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-3-메틸-이속사졸-5-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0363] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메톡시메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0364] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(트랜스-5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0365] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-클로로-5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0366] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-시아노-5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0367] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0368] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3-메틸-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0369] 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0370] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-에틸-4-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0371] 트랜스-2-클로로-N-(4-이미다졸-1-일메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0372] 트랜스-2-클로로-N-[4-(2-메틸-4-트리플루오로메틸-이미다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0373] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0374] 트랜스-2-클로로-N-[4-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0375] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-이속사졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0376] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0377] 트랜스-5-클로로-N-[4-(4-클로로-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드;
- [0378] 트랜스-2-클로로-N-[4-(2-메틸-이미다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0379] 트랜스-5-클로로-N-{4-[(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-메틸-니코틴아미드;
- [0380] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드;
- [0381] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(3,4-디메톡시-페닐)-2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0382] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(2-클로로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;

- [0383] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디-(d3)-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0384] 트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0385] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0386] 트랜스-2-클로로-N-[4-[5-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0387] 트랜스-2-클로로-N-[4-[3-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0388] 트랜스-2-클로로-N-(4-([1-(4-클로로-벤질)-1H-테트라졸-5-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0389] 트랜스-2-클로로-N-(4-[4-(4-클로로-5-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드;
- [0390] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3-메틸-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드; 및
- [0391] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0392] 및 그의 이성질체가 포함된다.
- [0393] 따라서, 본 발명의 추가의 측면에 따라, 본 발명자들은 의약으로서의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 보다 특히, 본 발명자들은 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF-1) 수용체 길항제로서의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0394] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 본 발명자들은 의약의 제조에서의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 보다 특히, 본 발명자들은 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF-1) 수용체 길항제를 위한 의약의 제조에서의 상기 기재된 바와 같은 용도를 제공한다.
- [0395] 더욱이, 본 발명에 이르러 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 CRF-1 수용체 길항제로서 작용한다는 것이 밝혀졌다. 본 발명의 대표적인 화합물은 멜라닌 농축 호르몬 수용체 1 (MCH-1) 또는 MCH-2에서 유의한 효능제 또는 길항제 활성을 갖지 않는다.
- [0396] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 시험관내 및 생체내 방법에 따라 평가할 수 있다.
- [0397] 본 발명의 작용제의 CRF-1 또는 CRF-2a 수용체 길항 활성은 다음 검정으로 시험관내에서 측정하였다:
- [0398] 인간 재조합 CRF-1 또는 CRF-2a 수용체를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (문헌 [Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA 90, 8967-8971, 1993]; [Liaw et al., Endocrinology 137, 72-77, 1996])를 10% 소태아 혈청, 비-필수 아미노산, 100 U/ml 페니실린, 100 mg/l 스트렙토마이신 및 1 g/l 게네티신 (G418)으로 보충된 둘베코(Dulbecco) 변형 이글 배지에서 증식시켰다. 시클릭 AMP 측정을 위해, 동질적 시간-분해 형광 (HTRF) cAMP 동적 2 키트 (시스바이오 인터네셔널(Cisbio International), 프랑스)를 제조업체의 지침서에 따라 이용하였다. 앞서 동결보존한 CHO 세포를 해동시키고, 1200 rpm에서 7분 동안 원심분리하고, 혈청 무함유 배지에 재현탁시키고, 이어서 투명 바닥 흑색 조직 배양 처리된 384-웰 마이크로타이터 플레이트 (코닝 인코포레이티드(Corning Inc), 미국)에 웰 당 2,000개 세포로 피펫팅하였다. 본 발명의 화합물을 DMSO 중에서 제조하고, 후속으로 분석 완충액 (1 x 헵크스(Hanks) 평형 염 용액, 0.2% (w/v) 소 혈청 알부민, 1.7 mM 이소부틸메틸크산틴 및 10 mM Hepes, pH 7.4) 중에 50배 희석하고, 이어서 세포 함유 플레이트에 첨가하고, 추가적 2배 희석을 수행하고, 15분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, 5배 최종 농도의 효능제를 함유하는 완충액을 플레이트에 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, d2 염료 표지된 cAMP 및 크립테이트 표지된 항-cAMP 항체 (둘 다 용해 완충액 중에서 제조)를 플레이트에 첨가한 후, 1시간의 기간 동안 침강시켰다. 침강 기간 중에, 세포에 의해 생성된 cAMP가 항-cAMP 크립테이트에 대해 d2 표지된 cAMP와 경쟁하였다. 플레이트를 페라스타(Pherastar) (BMG, 독일) 상에서 판독하였다. 세포에 의해 생성된 내인성 cAMP의 수준 증가는 형광 신호의 감소로 이어질 수 있고, 반대로도 가능하다. 임의의 형광 단위에서의 변화로 표시된 값을, 키트로 공급된 시약에 대한 표준 곡선을 이용하여 cAMP 농도로 전환하였다. 1 nM CRF의 존재하의 길항제 용량 반응 곡선 (1 nM 내지 30 μM)을 작도하였다. 상승 농도의 길항제에 의한 CRF 효과의 억제율(%)에 적합화시킴으로써 길항제의 IC₅₀ 값을 계산하였다. 액티비티베이스(Activitybase) 소프트웨어 패키지 v 5.4.5.27 (IDBS, 영국)의 비선형 로지스틱 함수를 이용하여 적합화를 수행하였다.

- [0399] 이 시험에서, 본 발명의 작용제는 약 1 nM 내지 10 μ M, 바람직하게는 약 1 내지 500 nM의 IC₅₀ CRF 값을 갖는 CRF 길항 활성을 나타낸다. 구체적인 데이터는 본원의 표 1에 제공된다.
- [0400] 본 발명의 화합물은 CRF (코르티코트로핀 방출 인자)의 증가된 내인성 수준을 갖거나 HPA (시상하부 뇌하수체 축)의 조절이 곤란한 임의의 상태, 또는 CRF에 의해 유발 또는 촉진되는 다양한 질환의 치료에 유용하다.
- [0401] 본 발명의 화합물은 설사, 염증성 장 질환, 수술후 장폐쇄, 역류 질환 및 감염성 설사를 수반하거나 수반하지 않는 과민성 장 증후군을 비롯한 위장 장애의 치료 또는 예방에 특히 유용하다.
- [0402] 본 발명의 화합물은 또한 정신병적 양상, 긴장성 양상, 멜랑콜리성 양상, 비정형적 양상 또는 산후 발병을 갖거나 갖지 않는 양극성 우울증, 단극성 우울증, 단일성 또는 재발성 주요 우울증 삽화를 비롯한 주요 우울 장애의 치료 또는 예방, 불안증의 치료 및 공황 장애의 치료에 특히 유용하다. 용어 주요 우울 장애에 포함되는 다른 기분 장애에는 비전형적 양상, 신경증성 우울증, 외상후 스트레스 장애, 수술후 스트레스 및 사회 공포증을 갖거나 갖지 않는 조기 또는 후기 발병의 피로 증후군 및 기분변조성 장애; 우울한 기분을 수반하는 조기 또는 후기 발병의 알츠하이머 유형의 치매; 우울한 기분을 수반하는 혈관 치매; 알콜, 암페타민, 코카인, 환각제, 흡입제, 오피오이드, 펜시클리딘, 진정제, 수면제, 항불안제 및 다른 물질에 의해 유발된 기분 장애; 우울 유형의 분열정동 장애; 및 우울한 기분을 수반하는 적응 장애가 포함된다. 주요 우울 장애는 또한 심근경색, 당뇨병, 유산(miscarriage) 또는 낙태(abortion) 등을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 일반 의학적 상태에서부터 유발될 수 있다.
- [0403] 본 발명의 화합물은 또한 편집형 정신분열증, 혼란형 정신분열증, 긴장형 정신분열증, 미분화형 정신분열증, 잔류형 정신분열증을 비롯한 정신분열 장애의 치료 또는 예방에 유용하다
- [0404] 본 발명의 화합물은 또한 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머의 유형의 노인성 치매 및 다발경색 치매의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0405] 본 발명의 화합물은 진통제로서 유용하다. 특히, 이는 외상성 통증, 예컨대 수술후 통증; 외상성 박리 통증, 예컨대 상완 신경총; 만성 통증, 예컨대 골-, 류마티스성 또는 건선성 관절염에서 발생하는 관절염성 통증; 신경병증성 통증, 예컨대 포진후 신경통, 삼차신경통, 분절 또는 늑간 신경통, 섬유근통, 작열통, 말초 신경병증, 당뇨병성 신경병증, 화학요법-유발성 신경병증, AIDS 관련 신경병증, 후두 신경통, 슬상 신경통, 설인 신경통, 반사성 교감신경 이영양증, 환지통; 다양한 형태의 두통, 예컨대 편두통, 급성 또는 만성 긴장성 두통, 악관절 통, 상악동 통증, 군발 두통; 치통; 암 통증; 내장 기원의 통증; 위장 통증; 신경 포착 통증; 스포츠 손상 통증; 월경근관증; 월경통; 뇌막염; 지주막염; 근골격 통증; 요통, 예컨대 척추 협착증; 디스크 탈출증; 좌골신경통; 협심증; 강직성 척추염; 통풍; 화상; 반흔 통증; 가려움증; 및 시상 통증, 예컨대 줄종후 시상 통증을 치료에 유용하다.
- [0406] 본 발명의 화합물은 또한 식욕 및 음식물 섭취의 기능장애의 치료, 및 예를 들어 식욕부진, 신경성 식욕부진, 폭식증, 비만 및 대사 증후군과 같은 상황에 유용하다.
- [0407] 본 발명의 화합물은 또한 수면이상, 불면증, 수면 무호흡증, 기면증 및 일주기 리듬 장애를 비롯한 수면 장애의 치료에 유용하다.
- [0408] 본 발명의 화합물은 또한 인지 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 인지 장애에는 치매, 기억상실 장애 및 달리 분류되지 않는 인지 장애가 포함된다.
- [0409] 더욱이, 본 발명의 화합물은 또한 어떠한 인지 및/또는 기억력 결핍도 갖지 않는 건강한 인간에서의 기억력 및/또는 인지기능 증진제로서 유용하다.
- [0410] 본 발명의 화합물은 또한 각종 물질에 대한 내성 및 의존의 치료에 유용하다. 예를 들어, 이는 니코틴, 알콜, 카페인, 펜시클리딘 (펜시클리딘 유사 화합물)에 대한 의존의 치료, 또는 오피에이트 (예컨대, 칸나비스, 헤로인, 모르핀) 또는 벤조디아제핀에 대한 내성 및 의존의 치료; 코카인, 진정 수면제 (sedative ipnotic), 암페타민 또는 암페타민-관련 약물 (예컨대, 텍스트로암페타민, 메틸암페타민) 중독 또는 그의 조합의 치료에 유용하다.
- [0411] 본 발명의 화합물은 또한 항-염증성 작용제로서 유용하다. 특히, 이는 천식, 인플루엔자, 만성 기관지염 및 류마티스성 관절염에서의 염증의 치료; 위장관의 염증성 질환, 예컨대 크론병, 궤양성 대장염, 수술후 위장폐쇄 (POI), 염증성 장 질환 (IBD) 및 비-스테로이드성 항-염증성 약물 유발 손상; 피부의 염증성 질환, 예컨대 헤르

페스 및 습진; 방광의 염증성 질환, 예컨대 방광염 및 절박 요실금; 및 눈 및 치아 염증의 치료에 유용하다.

- [0412] 본 발명의 화합물은 또한 생식능력 문제, 성 기능장애, 조산 및 비-염증성 비노생식 장애, 예컨대 과민성 방광 및 관련 요실금의 치료에 유용하다.
- [0413] 본 발명의 화합물은 또한 알레르기성 장애, 특히 피부의 알레르기성 장애, 예컨대 두드러기, 및 기도의 알레르기성 장애, 예컨대 비염의 치료에 유용하다.
- [0414] 본 발명의 화합물은 또한 비만 세포 활성화 장애, 예컨대 비만세포증의 치료에 유용하다.
- [0415] 본 발명의 화합물은 또한 약물 (예컨대, 스테로이드)에 의해 유발된 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome) 또는 암 (예컨대, 뇌하수체 선종)의 치료에 유용하다.
- [0416] 본 발명의 화합물은 또한 구토, 즉 메스꺼움, 구역질 및 구토의 치료에 유용하다. 구토에는 급성 구토, 지연성 구토 및 예기 구토가 포함된다. 본 발명의 화합물은 구토 (단, 유발된 구토)의 치료에 유용하다. 예를 들어, 구토는 약물, 예를 들어 암 화학요법제, 예를 들어 알킬화제, 예컨대 시클로포스파미드, 카르무스틴, 로무스틴 및 클로람부실; 세포독성 항생제, 예를 들어 닥티노마이신, 독소루비신, 미토마이신-C 및 블레오마이신; 항-대사물, 예를 들어 시타라빈, 메토틱렉세이트 및 5-플루오로우라실; 빈카 알칼로이드, 예를 들어 에토포시드, 빈블라스틴 및 빈크리스틴; 및 다른 것, 예컨대 시스플라틴, 다카르바진, 프로카르바진 및 히드록시우레아; 및 그의 조합물; 방사선 질환; 방사선 요법, 예를 들어 흉부 또는 복부의 조사 (예컨대, 암의 치료에서); 독성 물질; 독소, 예컨대 대사 장애 또는 감염 (예를 들어, 위염)에 의해 생성된 독소, 또는 박테리아 또는 바이러스성 위장 감염 중에 방출된 독소; 임신; 전정 장애, 예컨대 멀미, 현기증, 어지러움증 및 메니에르병; 수술후 질병; 위장 폐쇄; 감소된 위장 운동; 내장 통증, 예를 들어 심근경색 또는 복막염; 편두통; 증가된 두개간 압력; 감소된 두개간 압력 (예컨대, 고산병); 오피오이드 진통제, 예컨대 모르핀; 및 위-식도 역류 질환, 산 소화불량, 식품 또는 음료의 탐닉, 산성 위, 속쓰림, 역류, 가슴쓰림, 예컨대 삼화성 가슴쓰림, 야간 가슴쓰림 및 식사-유발성 가슴쓰림 및 소화불량에 의해 유발될 수 있다.
- [0417] 본 발명의 화합물은 위장 장애, 예컨대 과민성 장 증후군; 피부 장애, 예컨대 건선, 소양증 및 일광화상; 혈관 경련 질환, 예컨대 협심증, 혈관성 두통 및 레이노병; 뇌 허혈, 예컨대 지주막하 출혈에 따른 뇌 혈관경련; 섬유화 및 교원성 질환, 예컨대 경피증 및 호산구성 간질증; 면역 증강 또는 억제와 관련된 장애, 예컨대 전신 홍반성 루푸스 및 류마티스 질환, 예컨대 섬유조직염; 및 기침의 치료에 특히 유용하다.
- [0418] 본 발명의 화합물은 뇌졸중, 혈전색전성 졸중, 출혈성 졸중, 뇌 허혈, 뇌 혈관경련, 저혈당증, 저산소증, 무산소증, 주산기 가사 심장 정지에 따른 신경독성 손상의 치료에 유용하다.
- [0419] 상기 나타낸 질환에서의 본 발명의 작용제의 유용성은 표준 시험의 범주 내에서 확인될 수 있다. (1) 본 발명의 작용제의 불안완화 활성을 마우스의 십자형 높은 미로 (elevated plus-maze)에서 확인할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Roggers R. J., Behavioural Pharmacology 8: 477-496 (1997)] 참조 (여기서, 십자형 높은 미로 관련내용은 p. 486에서 논의됨); 방법에 대해서는 문헌 [Roggers R. J. et al. Ethology and Psychopharmacology (Eds SJ Cooper and CA Hendrie), pp 9-44 (1994), J. Wiley, Chichester] 참조). (2) 본 발명의 작용제의 진통 활성을 결장직장 팽창에 따른 래트 내장 통각과민 모델에서 확인할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Schwetz I, Am J Physiology 286: G683-G691 (2004)] 참조; 방법에 대해서는 문헌 [Ness T. J., Brain Research 450:153-169 (1988)] 참조). (3) 본 발명의 작용제의 항-설사 활성을 스트레스 또는 CRF 부하증의 래트 배변 모델에서 확인할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Maillot C., Gastroenterology 119:1569-1579 (2002)] 참조).
- [0420] 이들 시험에서, 본 발명의 작용제는 0.1 내지 30 mg/kg의 경구 투여에 따라 불안완화-유사 효과, 내장 진통 효과 및 항-설사 효과를 나타낸다.
- [0421] 상기 언급된 적응증에 대해, 적절한 투여량은 물론, 예를 들어 사용되는 화합물, 숙주, 투여 방식, 및 치료될 상태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 동물 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 30 mg의 1일 투여량으로 동물에서의 만족스러운 결과가 얻어지도록 제시된다. 보다 큰 포유동물, 예컨대 인간에서 제시되는 1일 투여량은 본 발명의 작용제 약 1 내지 약 500 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 100 mg의 범위이며, 이는 예를 들어 1일 3회 이하의 분할 투여량으로 또는 지속 방출 형태로 편리하게 투여된다.
- [0422] 본 발명의 작용제는 임의의 통상적인 경로로, 특히 경장으로, 바람직하게는 경구로 (예를 들어, 정제 또는 캡슐

의 형태로), 또는 비경구로 (예를 들어, 주사가능한 용액 또는 현탁액의 형태로) 투여될 수 있다.

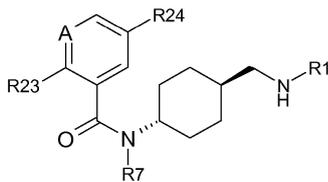
- [0423] 상기에 따라, 본 발명은 또한 약제, 예를 들어 CRF에 의해 유발 또는 촉진되는 질환 (예컨대, 상기 나타난 것들)의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 작용제를 제공한다.
- [0424] 따라서, 본 발명의 추가 측면에 따라, 본 발명자들은 CRF의 증가된 내인성 수준을 갖거나 HPA (시상하부 뇌하수체 축)의 조절이 곤란한 임의의 상태, 또는 CRF에 의해 유발 또는 촉진되는 다양한 질환의 치료 또는 완화를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0425] 본 발명의 작용제는 단독으로, 또는 다른 약제, 예를 들어 CRF의 증가된 내인성 수준이 역할을 하거나 관련되는 질환 및 상태의 치료에 효과적인 작용제와 함께 생체내 투여될 수 있다. 적합한 조합물은 본 발명의 화합물과, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물로 이루어진다: 도파민 D2 수용체 길항제, 세로토닌 5-HT4 수용체 효능제, 세로토닌 5-HT3 수용체 효능제, 세로토닌 5-HT3 수용체 길항제, CCK1 수용체 길항제, 모틸린 수용체 효능제, μ -오피오이드 수용체 길항제, 오피오이드 수용체 효능제 및 오피에이트, 다른 CRF-1 수용체 길항제, 글루타메이트 수용체 길항제, 뉴로키닌 수용체 길항제, 히스타민 H2 수용체 길항제, 히스타민 H4 수용체 길항제, 양성자 펌프 억제제, 칼로라이드 채널 활성화제, 구아닐레이트 시클라제-c 활성화제, 무스카린성 수용체 길항제, 진경제, 자극성 설사제, 삼투성 설사제, 변 연화제, 흡수제 및 섬유질 보충제, 제산제, GI 이완제, 비스무트 화합물, 바닐로이드 수용체 길항제, 항경련제, NSAID, COX-2 억제제, GABA_B 수용체 조절자, CB 수용체 리간드, 칼슘 채널 차단제, 나트륨 채널 차단제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 벤조디아제핀, 알파-2 수용체 효능제 및 그렐린 수용체 효능제.
- [0426] 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 도파민 D2 수용체 길항제, 예를 들어 클로르프로마진, 프로클로르페라진, 할로페리돌, 알리자프리드, 돔페리돈, 메토클로프라미드 및 이토프리드; 세로토닌 5-HT4 수용체 효능제, 예를 들어 시사프리드, 시니타프리드, 모사프리드, 렌자프리드, 프루칼로프리드, 테가세로드, 벨루세트라그, ATI-7505, 및 WO 2005068461, US 2005228014, WO 2005080389, US 2006100426, US 2006100236, US 2006135764, US 2005277671, WO 2005092882, WO 2005073222, JP 2005104896, JP 2005082508, WO 2005021539, JP 2004277319, JP 2004277318, WO 2004026869, EP 1362857, WO 2006108127, US 20060183901, WO 2006127815, US 20060276482, WO 2007005951, WO 2007010390, WO 2007005951, WO 2007048643, WO 2007096352, WO 2007068739 및 WO 20070117796에 기재된 화합물; 세로토닌 5-HT3 수용체 효능제, 예컨대 푸메소트락(pumesotrag), 및 WO 2007004041에 기재된 화합물; 세로토닌 5-HT3 수용체 길항제, 예컨대 알로세트론, 실란세트론, 라모세트론, 아자세트론, 온단세트론, 그라니세트론, 트로피세트론, DDP225, 및 WO 2006183769, WO 2006105117 및 WO 2007004041에 기재된 화합물; CCK1 수용체 길항제, 예컨대 JNJ-17156516, 테바제피드, 록시글루미드 및 텍스록시글루미드; 모틸린 수용체 효능제, 예컨대 모틸린, 아틸모틴, 에리트로마이신, 알렘시날, 미렘시날, KOS-2187, 1-[4-(3-플루오로-페닐아미노)-피페리딘-1-일]-2-[4-((S)-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-에탄논, 및 WO 2005060693, WO 2006127252, WO 2007007018, WO 2007012479 및 WO 2008000729에 기재된 화합물; m-오피오이드 수용체 길항제, 예컨대 낙솔론, 알비모판, 메틸날트렉손, 및 US 20050203123, US 2006063792, WO 2007050802, US 2007103187, WO 2009029252, WO 2009029256, WO 2009029257 및 WO 2009029253에 기재된 화합물; 오피오이드 수용체 효능제 및 오피에이트, 예컨대 모르핀, 부프레노르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 펜타닐, 페티딘, 아시마돌린, 로페라미드 및 코데인; CRF-1 수용체 길항제, 예컨대 GSK876008, 펙사세르폰트, 및 WO 2004069257, WO 9940089, US 6844351, WO 2005013997, WO 2005014557, WO 2005023806, WO 2005026126, WO 2005028480, WO 005044793, WO 2005051954, WO 2005051954, WO 2005115399, WO 2005028480, WO 2005023806, WO 2006044958, WO 2006044821 및 US 20060211710에 기재된 화합물; 글루타메이트 수용체 길항제, 예컨대 AZD9272, AZD2066, AFQ056, ADX-48621, 및 WO 9902497, WO 2000020001, WO 200304758 및 WO 2005030723, WO 2005077345, US 2006009443, EP 1716152, WO 2005080397, US 2006019997, WO 2005066155, WO 2005082884, WO 2005044266, WO 2005077373, EP 1713791, EP 1720860, WO 2005080379, EP 1716130, US 2006235024, WO 2005080363, WO 2006114264, WO 2006114260, WO 2006089700, WO 2006114262, WO 2006123257, US 2005272779, WO 2006048771, WO 2006123249, US 2006009477, WO 2006014185, EP 1723144, US 2006025414, US 2006004021, US 2006160857, WO 2006074884, WO 2006129199, WO 2006123244, WO 2006123255, WO 2007040982, WO 2007023290, WO 2007023242, WO 2007050050, WO 2007039781, WO 2007039782 및 WO 2007023245에 기재된 화합물; 뉴로키닌 수용체 길항제, 예컨대 탈레탄트, 오사네타탄트, 카소피탄트, 네파두트렌트, 사레두탄트, DNK-333, SLV-317, SLV321, SLV317, 및 EP 96-810237, WO 2006137790, WO 2006137791, WO 2006094934, WO 2007037742 및 WO 2007037743에 기재된 화합물; 히스타민 H2 수용체 길항제, 예컨대 파모티딘, 시메티딘, 라니티딘 및 니자티딘; 히스타민 H4 수용체 길항제, 예컨대 JNJ7777120, JNJ10191584, 및 US 2006111416, WO 2006050965, WO 2005092066, WO

2005054239, US 2005070550, US 2005070527, EP 1505064, WO 2007090852, WO 2007090853, WO 2007090854, US 20070232616, US 20070238771, WO 2007117399, WO 2007031529 및 WO2007072163에 기재된 화합물; 양성자 펌프 억제제, 예컨대 오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸, 텐토프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸, 레바프라잔, 소라프라잔 및 AGN201904; 클로라이드 채널 활성화제, 예컨대 루비프로스톤; 구아닐레이트 시클라제-2c 활성화제, 예컨대 리나카로티드, 구아닐립, 구아닐린, 우로구아닐린, 및 WO 2005087797, WO 2005016244, WO 2007022531, WO 2007101158, WO 2007101161 및 US 7041786에 기재된 화합물; 무스카린성 수용체 길항제, 예컨대 다리페나신, 솔리페나신, 아트로핀, 디시클로베린, 히코신 부틸 브로마이드, 프로판텔린, 옥시부티닌, 시메트로피움 브로마이드 및 피나베리움 브로마이드; 진경제, 예컨대 메베베린, 옥틸로늄 브로마이드, 트리메부틴, 티로프라미드, 알베린 및 페퍼민트 오일; 자극성 설사제, 예컨대 비사코딜; 삼투성 설사제, 예컨대 소르비톨, 락툴로스, 수산화마그네슘 및 포스페이트 완충 염수 함유 활성탄; 변 연화제, 예컨대 쉐나 농축물, 액상 파라핀 및 아라키스 오일; 흡수제 및 섬유질 보충제; 벌크 섬유질 설사제, 예컨대 밀기울, 메틸셀룰로스, 이스파굴라 껍질 및 스테르콜리아; 제산제, 예컨대 알루미늄, 마그네슘 및 칼슘 제산제, 시메티콘 및 알기네이트 함유 제제; GI 이완제, 예컨대 콜레스티라민 수지; 비스무트 화합물, 예컨대 비스무트 서브살리실레이트; 바닐로이드 수용체 길항제, 예컨대 SB-705498, ABT-102, AZD1386, GRC-6211, MK-2295, 및 WO 2002076946, WO 2004033435, WO 2005121116, WO 2005120510, WO 2006006740, WO 2006006741, WO 2006010445, WO 2006016218, US 2006058308, WO 2006033620, WO 2006038871, US 2006084640, US 2006089360, WO 2006058338, WO 2006063178, US 2006128689, WO 2006062981, WO 2006065646, WO 2006068618, WO 2006068592, WO 2006068593, WO 2006076646, US 2006160872, WO 200608082, US 2006183745, WO 2006095263, WO 2006102645, WO 2006100520, US 2006241296, WO 2006122200, WO 2006120481, WO 2006122250, DE 102005044814, WO 2006122772, WO 2006122777, WO 2006124753, WO 2006122799, WO 2006122770, WO 2006122769, WO 2006136245, WO 2007030761, US 20070088072, US 20070088073, US 20070105920, WO 2007042906, WO 2007045462, WO 2007050732에 기재된 화합물; 항경련제, 예컨대 카르베마제핀, 옥스카르베마제핀, 라모트리진, 가바펜틴 및 프레가발린; NSAID, 예컨대 아스피린, 아세트메타펜, 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 플루르비프로펜, 인도메타신, 피록시캠, 케토프로펜, 숄린닥 및 디플루니살; COX-2 억제제, 예컨대 셀레코시브, 로페코시브, 루미라코시브, 발데코시브, 에토리코시브, 및 WO 2004048314에 기재된 화합물; GABA_B 수용체 조절제, 예컨대 라세미 및 (R)-바클로펜, AZD3355, XP19986, 및 WO 2006001750 및 WO 2004000856에 기재된 화합물; CB 수용체 리간드, 예컨대 드로나비놀, 나빌론, 칸나비디올, 리모나반트, 및 WO 2002042248 및 WO 2003066603에 기재된 화합물; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 지코노티드, AGI0-003, PD-217014, 및 WO 2006038594, WO 2006030211 및 WO 2005068448에 기재된 화합물; 나트륨 채널 차단제, 예컨대 라모트리진, WO 2006023757, WO 2005097136, JP 2005206590 및 WO 2005047270에 기재된 화합물; 삼환계 항우울제, 예컨대 클로미프라민, 아목사핀, 노르트리필린, 이미트립틸린, 이미프라민, 데시프라민, 독세핀, 트리미프라민 및 프로트리필린; 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 예컨대 밀나시프란, 데스벤라팍신, 시부트라민, 둘록세틴, 플루옥세틴, 파록세틴, 시탈로프람, 세르트랄린 및 플루복사민; 벤조디아제핀, 예컨대 레보토피소팜, 디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜 및 알프라졸람; 알파-2 수용체 효능제, 예컨대 클로니딘, 티자니딘 및 구안파신; 그렐린 수용체 효능제, 예컨대 그렐린, 이부타모렌, 카프로모렐린, 타비모렐린, 이파모렐린, 2-메틸알라닐-N-[1(R)-포름아미도-2-(1H-인돌-3-일)에틸]-D-트립토판아미드, TZP-101, TZP-102, LY-444711, EX-1314, 및 US 6525203, US 20050154043, WO 2005097788, WO2006036932, WO 2006135860, US 20060079562, WO 2006010629, WO 2006009674, WO 2006009645, US 20070021331, WO 2007020013, US 20070037857, WO 2007014258, WO 2007113202, WO 2007118852, US 20080194672, US 20080051383 및 US 20080051383에 기재된 화합물; 코르티코스테로이드, 예컨대 히드로코르티손, 코르티손, 텍사메타손, 베타메타손, 베헤클로메타손, 프레드니솔론, 6-메틸프레드니솔론, 부테소니드, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트; 아미노살리실레이트, 예컨대 메살라진, 입살라지드, 올살라진 및 발살라지드; 면역조절제, 예컨대 아자티오프린, 6-메르캅토피리딘, 메토티렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 시클로스포린 및 타크롤리무스; PDE4 억제제, 예컨대 테도밀라스트, 실로밀라스트, 로플루밀라스트 및 아로필린; 항생제, 예컨대 메트로니다졸, 오르니다졸 및 시프로플록사신; 항-부착 분자 작용제, 예컨대 나탈리주맙 및 MLN02; 항 IL-2 작용제, 예컨대 다클리주맙 및 바실릭수맙; 항 CD-3 작용제, 예컨대 비실리주맙; 및 항-TNF 작용제, 예컨대 인플릭시맙, 아달리주맙, 폰톨리주맙 및 세르톨리주맙 페골; 아고맬라틴, 아자피론, 알프라졸람, 이미트립틸린, 아니라세탐, 아세틸-L-카르니틴, 아리피프라졸, 아세토펜아진, 벤조디아제핀, 바르비트레이트, 부스피론, 부프로피온, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 클로나제팜, 클로르프로마진, 클로자핀, CX614, CX516, 클로르프로티픽센, 디펜히드라민 히드록시진, 데목세팜, 디아제팜, 드로페리돌, 둘록세틴, 도네제필, 독세핀, 데시프라민, 플루라제팜, 플루페나진, 플루옥세틴, 플루벵티솔, 가바펜틴, 멜라토닌, 은행나무-유래 화합물, 갈란타민, 할로페

리돌, 하이데르진(Hydergine) (에르골로이드 메실레이트), 후페르진, 이소카르복사지드, 이미프라민, 로라제팜, 록사핀, 메프로바메이트, 메다제팜, 모클로베미드, 몰리돈, 마프로틸린, 모다피닐, 메만틴, 메틸페니케이트, 메소리다진, 메토트리메프라진, 노르트립틸린, 나프록센, 옥사제팜, 옥시라세탐, 울란자핀, 프라제팜, 파록세틴, 페넬진, 피포티아진, 페르페나진, 프로마진, 피모지드, PDE4 억제제, 쿠아제팜, 퀘티아핀, 레복세틴, 리바스티그민, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 세르트랄린, 세르틴돌, 테마제팜, 트리아졸람, 트라닐시프로민, 토목세틴, 티오티센, 트리플루오페라진, 티오리다진, 졸피뎀 및 지프라시돈으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 포함하는 정신과 의약으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과의 조합물로서 투여될 수 있다.

[0427] 언급할 수 있는 화합물의 바람직한 군은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 이성질체이다.

[0428] <화학식 II>



[0429] 상기 식에서,
[0430]

[0431] R²³은 수소, 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로젠이고;

[0432] R²⁴는 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6 또는 할로젠이고;

[0433] A는 -CH- 또는 -N-이고;

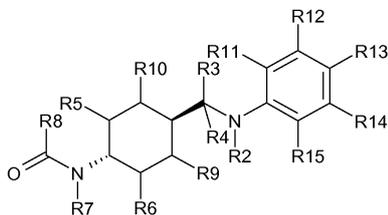
[0434] R¹ 및 R⁷은 각각 상기 정의된 바와 같다.

[0435] R²³은 바람직하게는 할로젠, 예컨대 C1, 또는 알킬, 예컨대 메틸, 또는 디알킬아미노 C1 내지 6, 예컨대 디메틸아미노이다.

[0436] R²⁴는 바람직하게는 할로알킬 C1 내지 6, 예컨대 CF₃, 또는 할로젠, 예컨대 C1이다.

[0437] 언급할 수 있는 화합물의 바람직한 대안적 군은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 III의 화합물 및 그의 이성질체이다.

[0438] <화학식 III>



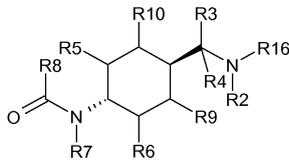
[0439] 상기 식에서,
[0440]

[0441] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 상기 정의된 바와 같고;

[0442] 동일하거나 상이할 수 있는 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 수소, 할로젠, 알킬 C1 내지 6, 할로알킬 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6, 할로젠화 알콕시 C1 내지 6, 니트릴, 모르폴리닐, 술폰모일이거나, 또는 R¹¹ 및 R¹², 또는 R¹² 및 R¹³은 함께 벤조 또는 헤테로아릴 융합된 고리를 형성할 수 있다.

[0443] 언급할 수 있는 화합물의 바람직한 대안적 군은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 IV의 화합물 및 그의 이성질체이다.

[0444] <화학식 IV>



[0445]

[0446] 상기 식에서,

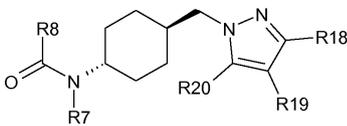
[0447] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 상기 정의된 바와 같고;

[0448] R¹⁶은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 히드록시알킬 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, -CO₂R²⁵, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 모르폴리닐, 페닐, 치환된 페닐, 아릴옥시, 치환된 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴 고리이다.

[0449] R¹⁶의 헤테로아릴 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 바람직하게는 방향족이며, 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 고리의 예에는 피리딜, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 옥사디아졸릴, 인돌릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 피라지닐, 트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴 및 이미다졸리디닐이 포함된다.

[0450] 언급할 수 있는 화합물의 바람직한 대안적 군은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 XI의 화합물 및 그의 이성질체이다.

[0451] <화학식 XI>



[0452]

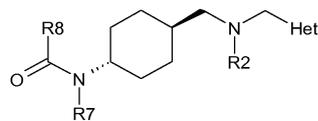
[0453] 상기 식에서,

[0454] R⁷ 및 R⁸은 각각 상기 정의된 바와 같고;

[0455] 동일하거나 상이할 수 있는 R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰은 각각 수소, 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐이거나, 또는 R¹⁸ 및 R¹⁹, 또는 R¹⁹ 및 R²⁰은 함께 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0456] 언급할 수 있는 화합물의 바람직한 대안적 군은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 XII의 화합물 및 그의 이성질체이다.

[0457] <화학식 XII>



[0458]

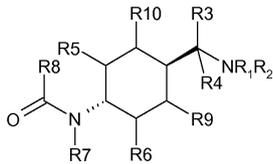
[0459] 상기 식에서,

[0460] R², R⁷ 및 R⁸은 각각 상기 정의된 바와 같고;

[0461] Het는 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 5원 헤테로아릴 고리이거나; 또는 Het는 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있다.

[0462] 본 발명의 대안적 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 IX의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0463] <화학식 IX>



[0464]

[0465] 상기 식에서,

[0466] R¹은 각각 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 비페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 비시클릭 헤테로아릴이거나, 또는 R¹ 및 R²는 함께 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 고리를 형성하고;

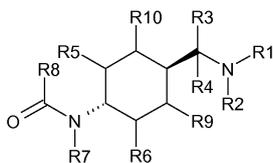
[0467] R²는 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0468] 동일하거나 상이할 수 있는 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0469] R⁸은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로젠화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0470] 본 발명의 대안적 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0471] <화학식 X>



[0472]

[0473] 상기 식에서,

[0474] R¹은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐이거나, 또는 R¹은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있고;

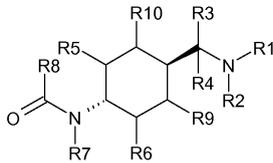
[0475] 동일하거나 상이할 수 있는 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0476] R⁸은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로젠화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0477] R^2 는 바람직하게는 수소이다.

[0478] 본 발명의 대안적 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0479] <화학식 X>



[0480]

[0481] 상기 식에서,

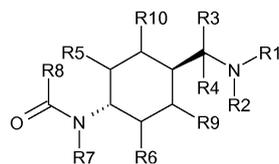
[0482] R^1 은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로겐화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, $-CO_2R^{26}$, $-CH_2NR^{27}R^{28}$, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는, 2-피리딜, 2-피리미디닐 또는 4-피라지닐이거나; 또는 R^1 은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있고;

[0483] 동일하거나 상이할 수 있는 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{26} , R^{27} 및 R^{28} 은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0484] R^8 은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로겐화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0485] 본 발명의 대안적 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0486] <화학식 X>



[0487]

[0488] 상기 식에서,

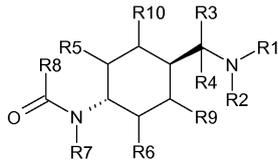
[0489] R^1 은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로겐화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 3-피리딜이거나; 또는 R^1 은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있고;

[0490] 동일하거나 상이할 수 있는 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 및 R^{10} 은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0491] R^8 은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로겐화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0492] 본 발명의 대안적 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0493] <화학식 X>



[0494]

[0495] 상기 식에서,

[0496] R^1 은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴 또는 모르폴리닐; 또는 각각 임의로 치환될 수 있는 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 5원 헤테로아릴이거나, 또는 R^1 은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있고, 치환기는 알킬 C1 내지 6, 할로, 할로알킬 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 카르복시의 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 고리를 형성하고;

[0497] R^2 는 수소 또는 알킬 C1 내지 6이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 함께 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 고리를 형성하고;

[0498] 동일하거나 상이할 수 있는 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 및 R^{10} 은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

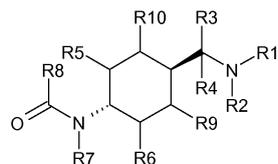
[0499] R^8 은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로젠화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0500] R^1 은 N, O 또는 S 중 하나 이상으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 예를 들어 R^1 은 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 트리아졸 또는 티아디아졸일 수 있다.

[0501] R^2 는 바람직하게는 수소이다.

[0502] 본 발명의 대안적 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0503] <화학식 X>



[0504]

[0505] 상기 식에서,

[0506] R^1 및 R^2 는 함께 헤테로아릴 고리를 형성하고, 이는 임의로 치환될 수 있고, 치환기는 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴 또는 모르폴리닐; 또는 페닐, 페녹시, 헤테로아릴의 군으로부터 선택되거나, 또는 R^1 은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있고, 치환기는 알킬 C1 내지 6, 할로, 할로알킬 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 카르복시의 군으로부터 선택되고;

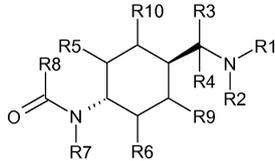
[0507] 동일하거나 상이할 수 있는 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 및 R^{10} 은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0508] R^8 은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로젠화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0509] R¹ 및 R²는 함께 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 트리아졸 또는 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 이들 각각은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0510] 본 발명의 대안적 측면에서, 본 발명자들은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 이성질체를 제공한다.

[0511] <화학식 X>



[0512]

[0513] 상기 식에서,

[0514] R¹은 -CH₂R²¹이고;

[0515] 동일하거나 상이할 수 있는 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 수소 또는 알킬 C1 내지 6이고;

[0516] R⁸은 페닐, 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴 또는 비시클릭계이고, 이들 각각은 알킬 C1 내지 6, 할로젠화 알킬 C1 내지 6, 할로젠, 알킬아미노 C1 내지 6, 디알킬아미노 C1 내지 6, 알콕시 C1 내지 6 또는 할로알콕시 C1 내지 6 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0517] R²¹은 알킬 C1 내지 10, 알콕시 C1 내지 10, 할로젠, 할로알킬 C1 내지 10, 할로젠화 알콕시 C1 내지 10, 니트릴, 모르폴리닐, 또는 임의로 치환된, 페닐, 페녹시, 이미다졸리닐 또는 옥소이미다졸리닐 중 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 5원 헤테로아릴이거나; 또는 R²¹은 치환 또는 비치환된 벤조 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합될 수 있다.

[0518] R²¹은 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 트리아졸, 인돌, 벤즈옥사졸, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 인다졸, 옥사디아졸 또는 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 이들 각각은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0519] 산 부가염은 유리 염기로부터 공지된 방식으로 제조할 수 있고, 역으로도 가능하다. 제약상 허용되는 염은 동물 또는 인간에게 투여하기에 적합한 모 화합물의 임의의 염이다. 제약상 허용되는 염은 또한 산, 또 다른 염, 또는 산 또는 염으로 전환되는 전구약물을 투여함으로써 생체내에서 형성될 수 있는 임의의 염을 지칭한다. 염은 하나 이상의 상응하는 반대-이온과 회합된 하나 이상의 이온 형태의 화합물, 예를 들어 접합체 산 또는 염기를 포함한다. 염은 하나 이상의 탈양성자화된 산성 기 (예컨대, 카르복실산), 하나 이상의 양성자화된 염기성 기 (예컨대, 아민), 또는 둘 모두 (예컨대, 쓰비터이온)로부터 형성되거나, 또는 이를 포함할 수 있다.

[0520] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 성질을 보유하며, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 지칭한다. 다수의 경우에서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이들과 유사한 기의 존재에 의해 산 염 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 무기 산 및 유기 산을 사용하여 제약상 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있고, 예를 들어 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 산에는, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 염이 유래될 수 있는 유기 산에는, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄

술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등이 포함된다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기에 의해 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 염기에는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등이 포함되고, 특히 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 바람직하다. 염이 유래될 수 있는 유기 염기에는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 치환 아민 (천연의 치환 아민 포함), 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민이 포함된다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 모 화합물, 염기성 또는 산성 잔기로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 유리 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 통상적으로, 이러한 반응은 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 비-수성 매질, 예를 들어 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세트 니트릴이 실시가능한 경우에 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)]; 및 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0521] 전구약물은 투여 후에 치료학적 활성 화합물로 전환되는 화합물이다. 예를 들어, 전환은 에스테르기 또는 몇몇 다른 생물학적 불안정 기의 가수분해에 의해 발생할 수 있다. 전구약물 제조는 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Richard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557] 내의 "Prodrugs and Drug Delivery Systems" 챕터에 대상체에 대한 추가 상세사항이 제공된다.

[0522] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는, 동일한 분자식을 갖지만 원자들의 배열 및 배위가 다른, 상이한 화합물들을 지칭한다. 또한, 본원에 사용된 용어 "광학이성질체" 또는 "입체이성질체"는, 주어진 본 발명의 화합물에 대해 존재할 수 있는 각종 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 의미하고, 기하이성질체를 포함한다. 치환기는 탄소, 황 또는 인 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 중첩되지 않는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 적절한 경우, 이 용어는 라세미 혼합물을 지칭하는 데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 갖되 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-잉골드-프렐로그 (Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 지정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S 중 하나로 지정될 수 있다. 절대 배위가 밝혀지지 않는 분할 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재한 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하기 때문에, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 비롯한 모든 가능한 이성질체들을 포함하는 의미이다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 통상적인 기술을 사용하여 분할할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환 시클로알킬을 함유하는 경우, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 또한, 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0523] 광학적으로 순수한 형태의 화학식 I의 화합물은, 적절한 경우 널리 공지되어 있는 절차, 예를 들어 키랄 매트릭스를 이용하는 HPLC에 따라 상응하는 라세미체로부터 수득할 수 있다. 별법으로, 광학적으로 순수한 출발 물질이 사용될 수 있다.

[0524] 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체의 혼합물은 자체 공지된 방식으로 적합한 분리 방법에 의해 그의 상응하는 이성질체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체 혼합물은, 예를 들어 분별 결정화, 크로마토그래피, 용매 분포 및 유사한 절차에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이러한 분리는 출발 화합물의 수준에서 수행될 수도 있고, 또는 화학식 I의 화합물 그 자체에서 수행될 수도 있다. 거울상이성질체는, 예를 들어 거울상이성질체-순수 키랄 산과의 염 형성에 의한 부분입체이성질체 염의 형성을 통해, 또는 키랄 리간드를 갖는 크로마토그래피 기재를 사용하는 크로마토그래피 (예를 들어, HPLC)에 의해 분리할 수 있다.

[0525] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상이성질체적으로

풍부한, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)-배위의 50% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 60% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 70% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 80% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 90% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 95% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.

[0526] 따라서, 본원에 사용되는 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0527] 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 구성 성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0528] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체를 공지된 방법, 예를 들어 광학적으로 활성인 산 또는 염기에 의해 얻어진 그의 부분입체이성질체 염들의 분리에 의해 광학 대장체로 분할하고, 광학적으로 활성인 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킬 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 잔기를 사용하여, 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만텔산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산과 함께 형성된 염의 분별 결정화에 의해 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분할할 수 있다. 또한, 라세미 생성물은 키랄 흡착체를 사용하여 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분할할 수 있다.

[0529] 추가의 측면에 따르면, 본 발명자들은 포유동물에게 치료 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, CRF의 증가된 내인성 수준을 갖거나 HPA (시상하부 뇌하수체 축)의 조절이 곤란한 임의의 상태, 또는 CRF에 의해 유발 또는 촉진되는 다양한 질환의 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

[0530] 또한, 본 발명자들은 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0531] 본 발명에 따라, 조합 파트너를 개별적으로 투여하고 고정 조합물로 투여하기 위한 제약 조성물 (즉, 2종 이상의 조합 파트너를 포함하는 단일 생약 조성물)은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 치료 유효량의 1종 이상의 약리학적으로 활성인 조합 파트너를 단독으로, 또는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (특히, 경장 또는 비경구 적용에 적합한 담체)와 함께 포함하며 인간을 비롯한 포유동물에 대한 경장 투여 (예컨대, 경구 또는 직장 투여) 및 비경구 투여에 적합한 것이다.

[0532] 제약 조성물은 예를 들어 약 0.1% 내지 약 99.9%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%의 활성 성분을 함유한다. 경장 또는 비경구 투여용 조합 요법을 위한 제약 제제는, 예를 들어 단위 투여 형태 (예컨대, 당-코팅 정제, 캡슐, 좌제 및 앰플을 비롯한 정제)의 것이다. 이는 그 자체로 공지되어 있는 방식으로, 예를 들어 통상의 혼합, 과립화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 방법에 의해 제조된다. 필요한 유효량이 다수의 투여 단위의 투여에 의해 달성될 수 있으므로, 각 투여 형태의 개별 투여량에 함유된 조합 파트너의 단위 함량이 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없음을 인식할 것이다.

[0533] 제약 조성물은 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등과 같은 특정 투여 경로를 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제를 비롯한 고체 형태, 또는 용액, 현탁액 또는 에멀전을 비롯한 액체 형태로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 멸균과 같은 통상적인 제약학적 작업에 의해 처리될 수 있고/거나 통상적인 불활성 희석제, 운할제, 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0534] 전형적으로는, 제약 조성물은 활성 성분을

[0535] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0536] b) 운할제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한 정제를 위해

[0537] c) 결합제, 예를 들어 규산 알루미늄 마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카

르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우

- [0538] d) 봉해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0539] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제
- [0540] 와 함께 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다.
- [0541] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용성 코팅될 수 있다.
- [0542] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 목적으로 하는 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 우아하고 맛있는 제약 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을, 정제의 제조에 적합한 무독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 회석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구용 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 회석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액상 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.
- [0543] 주사가능한 특정 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 치료적으로 유용한 여타 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물들은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1 내지 75%, 또는 약 1 내지 50%의 활성 성분을 함유한다.
- [0544] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 담체는 흡수가 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장기, 임의로 연장된 기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 밴드 (bandage)의 형태이다.
- [0545] 예를 들어 피부 및 안구로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤 또는 분무용 제제 (예를 들어, 에어로졸 등에 의한 전달을 위함)를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히 피부 적용, 예를 들어 피부암의 치료, 예를 들어 선 크림, 로션, 스프레이 등의 예방적 사용을 위해 적절할 것이다. 따라서, 이들은 당업계에 잘 알려져 있는 국소 제제 (미용 제제 포함)로 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증강제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0546] 본원에 사용된 국소 적용은 또한 흡입 또는 비내 적용에 적합할 수 있다. 이는 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 연무기로부터, 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 형태로부터 건조 분말의 형태 (단독으로, 혼합물, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자)로 편리하게 전달된다.
- [0547] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50 내지 70 kg의 대상체에 대해 활성 성분(들) 약 1 내지 1000 mg, 또는 활성 성분 약 1 내지 500 mg, 약 1 내지 250 mg, 약 1 내지 150 mg, 약 0.5 내지 100 mg 또는 약 1 내지 50 mg의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 제약 조성물 또는 이들의 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환, 또는 그의 중증도에 따라 달라진다. 통상의 의사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는 데 필요한 각 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0548] 상기 언급된 투여량 특성은, 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 단리된 기관, 조직 및 그의 제제를 사용한 시험관내 및 생체내 시험에서 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어 바람직하게는 수용액의 형태로 시험관내에서 적용될 수 있고, 경장, 비경구, 유리하게는 정맥내 경로를 통해,

예를 들어 현탁액 또는 수용액으로 생체내에서 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1 내지 500 mg/kg, 또는 약 1 내지 100 mg/kg의 범위일 수 있다.

- [0549] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같이 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 유헌제, 감미제, 향미제, 염료 등과 같은 물질 및 이들의 조합물을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp.1289-1329] 참조). 임의의 통상적인 담체는 활성 성분과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.
- [0550] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 저속화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) CRF에 의해 매개되거나, (ii) CRF 활성화와 관련되거나, 또는 (iii) CRF의 비정상적 활성을 특징으로 하는 상태, 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선하는데 효과적이거나; (2) CRF의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) CRF의 발현을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 조직, 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에 CRF의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 CRF의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. CRF에 대한 상기 실시양태에서 예시된 바와 같은 용어 "치료 유효량"의 의미는 또한 임의의 다른 관련 단백질/펩티드/효소에 동일한 의미로 적용된다.
- [0551] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 의미한다. 바람직하게는, 상기 동물은 포유동물이다. 또한, 대상체는 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0552] 본원에 사용된 용어 "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 저해를 지칭하거나, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0553] 본원에 사용된 바와 같은, 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서 질환 또는 장애의 완화 (즉, 질환 또는 그의 임상적 증상 중 하나 이상의 발생의 저속화 또는 정지 또는 감소)를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 환자가 인식할 수 없는 것을 비롯한 하나 이상의 물리적 파라미터의 경감 또는 완화를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 신체적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화) 또는 생리학적으로 (예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다의 측면에서 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병, 발달 또는 진행을 예방하거나 지연시키는 것을 의미한다.
- [0554] 본원에 사용된 부정관사, 정관사 및 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥) 사용된 유사한 용어들은, 본원에서 달리 명시되거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는다면 단수형 및 복수형을 둘 다 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0555] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 명시되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시용 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며 청구되는 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.
- [0556] 본 발명의 화합물은 또한 유리 형태, 그의 염 또는 그의 전구약물 유도체로 수득된다.
- [0557] 염기성 기 및 산성 기가 둘 다 동일한 분자 중에 존재하는 경우, 본 발명의 화합물은 또한 내부 염, 예를 들어 쯔비터이온성 분자를 형성할 수 있다.
- [0558] 또한, 본 발명은 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공한다. 전구약물은, 전구약물을 대상체에게 투여한 후에 가수분해, 대사 등과 같은 생체내 생리 작용을 통해 본 발명의 화합물로 화학적으로 변형되는 활성 또는 비활성 화합물이다. 전구약물의 제조 및 사용과 관련된 적합성 및 기술은 당업자에게 잘 알려져 있다. 개념적으로, 전구약물은 2가지 비-배타적 카테고리인 생물학적 전구체 전구약물 및 담체 전구약물로 분류될 수 있다. 문헌 [The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth,

Academic Press, San Diego, Calif., 2001)]을 참조한다. 일반적으로, 생체전구체 전구약물은 하나 이상의 보호기를 함유하여 상응하는 활성 약물 화합물에 비해 비활성이거나 또는 낮은 활성을 가지며, 대사 또는 가용매 분해에 의해 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 활성 약물 형태 및 임의의 방출된 대사 산물은 둘 다 허용가능하게 낮은 독성을 가져야 한다.

[0559] 담체 전구약물은 수송 잔기를 함유하는 약물 화합물, 예를 들어 작용 부위(들)로의 흡수 및/또는 국소적 전달을 개선하는 약물 화합물이다. 이러한 담체 전구약물에 있어서, 약물 잔기 및 수송 잔기 사이의 연결이 공유 결합이고, 전구약물이 비활성이거나 또는 약물 화합물보다 활성이 낮고, 임의의 방출된 수송 잔기가 허용가능하게 무독성인 것이 바람직하다. 수송 잔기가 흡수 향상을 목적으로 하는 전구약물의 경우, 통상적으로는 수송 잔기의 방출이 빨라야 한다. 다른 경우에는, 느린 방출을 제공하는 잔기, 예를 들어 특정 중합체 또는 여타 잔기, 예컨대 시클로덱스트린을 이용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 담체 전구약물은 하기 특성 중 하나 이상을 개선하기 위해 사용될 수 있다: 증가된 친지성, 약리학적 효과의 증가된 지속기간, 증가된 부위-특이성, 감소된 독성 및 부작용, 및/또는 약물 제제의 개선 (예를 들어, 안정성, 수용해도, 바람직하지 않는 관능적 또는 물리 화학적 특성의 억제). 예를 들어, 친지성은 (a) 친유성 카르복실산 (예를 들어, 하나 이상의 친유성 잔기를 갖는 카르복실산)을 갖는 히드록실기, 또는 (b) 친유성 알콜 (예를 들어, 하나 이상의 친유성 잔기를 갖는 알콜, 예컨대 지방족 알콜)을 갖는 카르복실산기의 에스테르화에 의해 증가될 수 있다.

[0560] 예시적인 전구약물은, 예를 들어 유리 카르복실산의 에스테르, 티올의 S-아실 유도체, 및 알콜 또는 페놀의 O-아실 유도체이며, 여기서 아실은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 생리학적 조건 하에 가용매분해에 의해 모 카르복실산으로 전환될 수 있는 제약상 허용되는 에스테르 유도체, 예를 들어 당업계에서 통상적으로 사용되는 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일- 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 α-(아미노, 모노 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, α-(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 등이 바람직하다. 또한, 아민은 생체내에서 에스테라제에 의해 분해되어 유리 약물 및 포름알데히드를 방출하는 아릴카르보닐옥시메틸 치환된 유도체로서 차폐된다 (문헌 [Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)]). 또한, 산성 NH기, 예를 들어 이미다졸, 이미드, 인돌 등을 함유하는 약물은 N-아실옥시메틸기로서 차폐된다 (문헌 [Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)]). 히드록시기는 에스테르 및 에테르로서 차폐된다. EP 039,051 (Sloan and Little)에는 만니치(Mannich)-계 히드록삼산 전구약물, 그의 제법 및 용도가 개시되어 있다.

[0561] 또한, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수도 있다.

[0562] 본 발명은 (1) 1개 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 원자량 또는 질량수가 자연계에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이하고/거나 (2) 하나 이상의 원자의 동위원소 비율이 천연 발생적 비율과 다른 원자로 대체된, 모든 제약상 허용되는 동위원소-표지된 본 발명의 화합물, 즉, 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0563] 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예에는 수소의 동위원소, 예컨대 ²H 및 ³H, 탄소의 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C, 염소의 동위원소, 예컨대 ³⁶Cl, 불소의 동위원소, 예컨대 ¹⁸F, 요오드의 동위원소, 예컨대 ¹²³I 및 ¹²⁵I, 질소의 동위원소, 예컨대 ¹³N 및 ¹⁵N, 산소의 동위원소, 예컨대 ¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O, 인의 동위원소, 예컨대 ³²P, 및 황의 동위원소, 예컨대 ³⁵S가 포함된다.

[0564] 화학식 I의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 도입한 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분배 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ³H, 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C가 혼입의 용이성 및 바로 이용가능한 검출 수단의 면에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

[0565] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H로의 치환은 더욱 양호한 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량으로 인해 특정한 치료학적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서는 바람직할 수 있다.

[0566] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환은 기질 수용체 점유의 검사를 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에서 유용할 수 있다.

[0567] 일반적으로, 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 기존에 사용되었던 표지되지 않는 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 당업자에게 공지되어 있는 통상의 기술 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

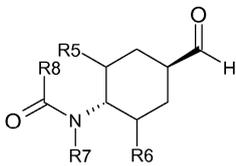
[0568] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가, 예를 들어 D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO 등과 같이 동위원소에 의해 치환된 것일 수 있는 것들을 포함한다.

[0569] 수소 결합을 위한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공결정 형성체를 사용하여 공결정을 형성할 수 있다. 이들 공결정은 공지되어 있는 공결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차에는 분쇄, 가열, 공동-승화, 공동-용해, 또는 결정화 조건하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공결정 형성체와 접촉시켜 형성된 공결정을 단리하는 것이 포함된다. 적합한 공결정 형성체에는 WO 2004/078163에 기재된 것들이 포함된다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 공결정을 제공한다.

[0570] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 본 발명자들은

[0571] (i) 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계; 또는

[0572] <화학식 V>



[0573]

[0574] (상기 식에서, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 상기 정의된 바와 같음);

[0575] <화학식 VI>

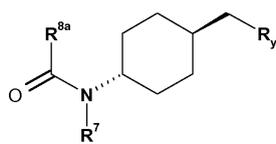


[0576]

[0577] (상기 식에서, R¹은 상기 정의된 바와 같음)

[0578] (ii) 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VIII의 화합물과 반응시키는 단계;

[0579] <화학식 VII>



[0580]

[0581] (상기 식에서,

[0582] R^{8a}는 R⁸ 또는 보호기이고;

[0583] R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹⁷ 및 R²²는 각각 상기 정의된 바와 같고;

[0584] R^y는 이탈기임)

[0585] <화학식 VIII>



[0586]

[0587] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

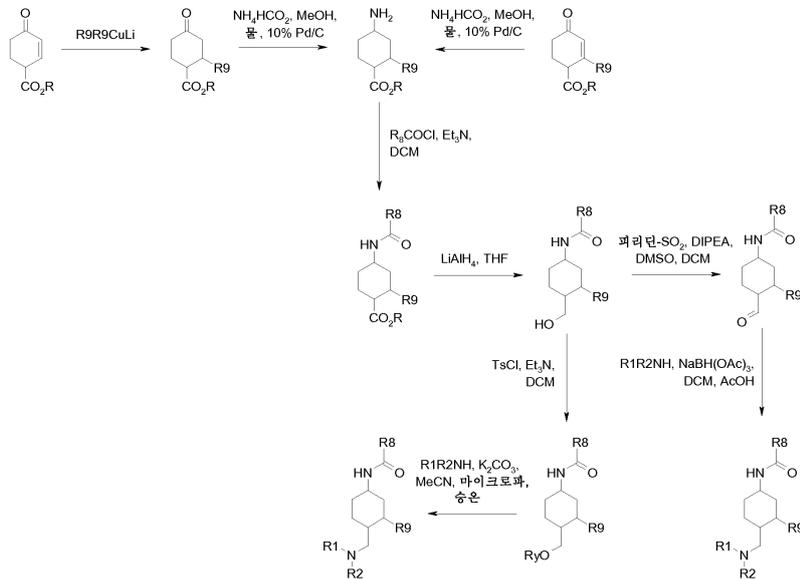
[0588] 중 하나 이상을 포함하는 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0589] 본 발명은 또한 본원의 방법의 임의의 변형법을 포함하며, 여기서 그의 임의의 단계에서 얻을 수 있는 중간체

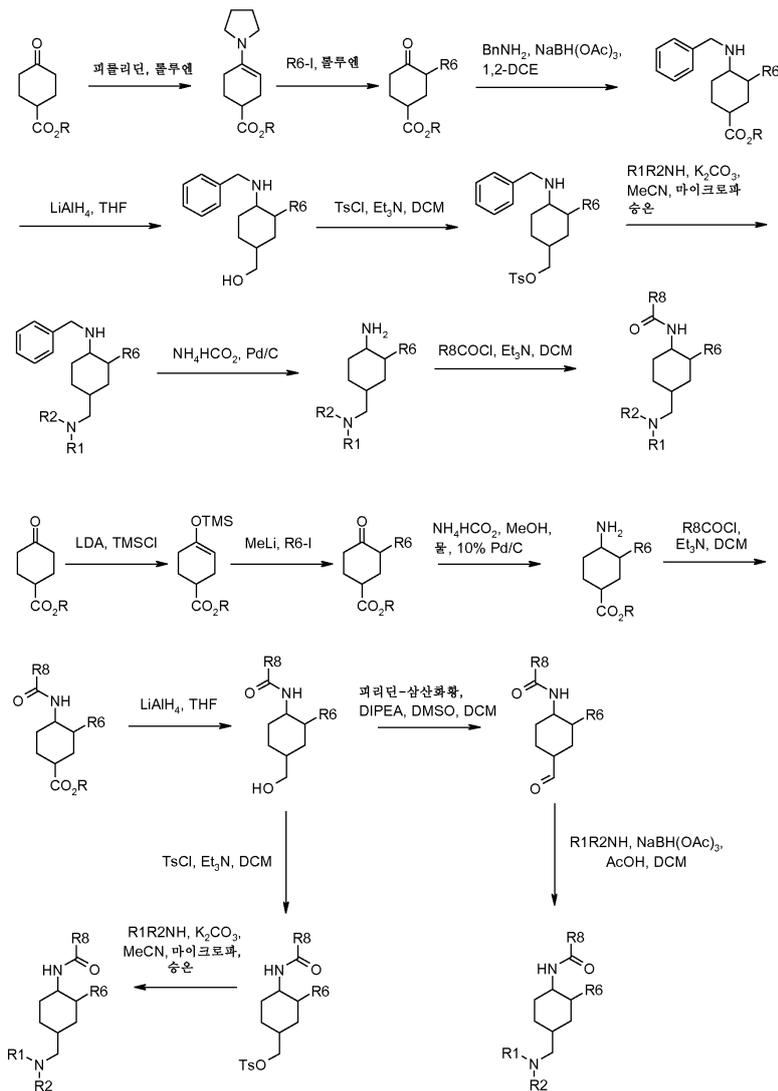
생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 대장체 형태로 사용된다.

[0590] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 일반적으로 그 자체로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

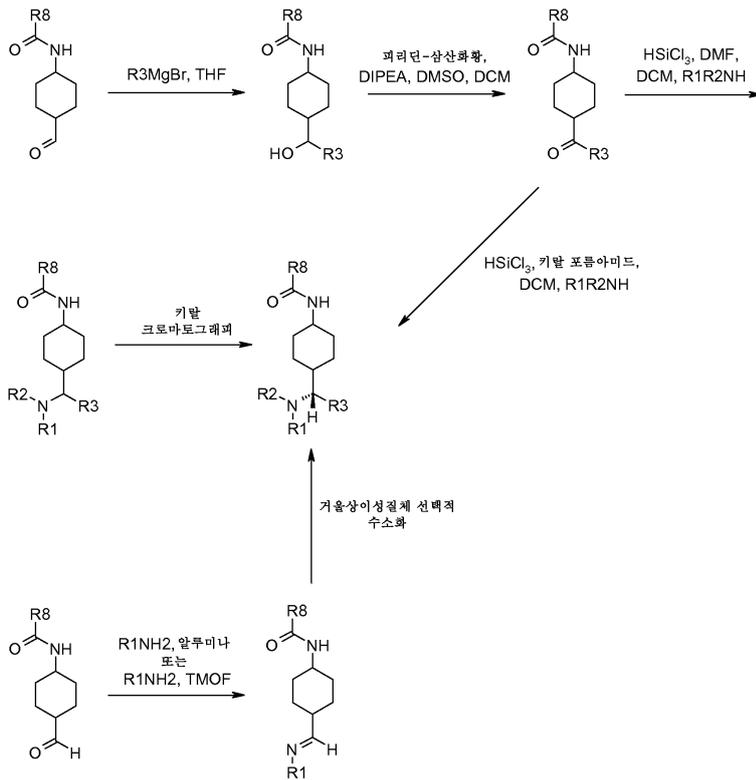
[0591] 이용될 수 있는 다른 방법 반응식에는 다음이 포함된다.



[0592]



[0593]



[0594]

[0595]

이탈기 R^y는 통상적으로 공지되어 있는 임의의 이탈기일 수 있으며, 그 예에는 -Ts (토실레이트), -Tf (트리플레이트) 또는 Ms (메실레이트)가 포함된다.

[0596]

문맥에서 달리 나타내지 않는 한, 본 문맥의 범주 내에서, 본원의 범주 내에서, 본 발명의 화합물의 목적하는 특정한 최종 생성물의 구성성분이 아닌 단지 용이하게 제거가능한 기를 "보호기"로 명시한다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체 및 그의 제거 반응은, 예를 들어 표준 참고문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], [H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982] 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특성은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해 또는 별법으로는 생리학적 조건 하에 (예를 들어, 효소적 절단에 의해) 쉽게 제거될 수 있다는 (즉, 원치않는 2차 반응의 발생 없이) 점이다.

[0597]

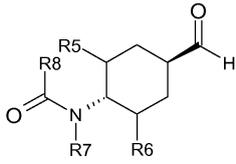
하나 이상의 염-형성 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은, 예를 들어 금속 화합물, 예컨대 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염, 예를 들어 2-에틸헥산산의 나트륨 염으로, 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물, 예컨대 상응하는 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨으로, 상응하는 칼슘 화합물로, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민으로 화합물을 처리함으로써 형성될 수 있으며, 바람직하게는 화학량론적 양 또는 단지 약간 초과하는 양의 염-형성제를 사용한다. 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식으로, 예를 들어 상기 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리하여 수득한다. 산성 및 염기성 염-형성 기, 예를 들어 유리 카르복시기 및 유리 아미노기를 함유하는 본 발명의 화합물의 내부 염은 산 부가염과 같은 염을, 예를 들어 약염기를 사용하여 등전점으로 중화시키거나 또는 이온 교환체로 처리함으로써 형성될 수 있다.

[0598]

염은 통상의 방식으로 유리 화합물로 전환될 수 있고; 금속 및 암모늄 염은, 예를 들어 적합한 산으로 처리함으로써 전환될 수 있고, 산 부가염은, 예를 들어 적합한 염기성 작용제로 처리함으로써 전환될 수 있다.

- [0599] 본 발명에 따라 수득할 수 있는 이성질체의 혼합물은 공지된 방식 그 자체로 개별 이성질체로 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체는 예를 들어, 다상 용매 혼합물 사이로의 분배, 재결정화 및/또는 예를 들어 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 분리, 또는 예를 들어 역상 칼럼 상에서의 중압 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는 예를 들어, 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 사용한 염의 형성 및 이와 같이 수득가능한 부분입체이성질체 혼합물의 분리에 의해, 예를 들어 분별 결정화에 의해, 또는 광학 활성 칼럼 물질 상의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.
- [0600] 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 분배 방법, (재)결정화 방법 등에 의해 후처리 및/또는 정제될 수 있다.
- [0601] 다음은 일반적으로 본원에서 이전 및 이후에 언급된 모든 방법에 적용된다.
- [0602] 상기 언급된 모든 방법 단계는 구체적으로 언급된 것을 비롯한 그 자체로 공지된 반응 조건 하에, 용매 또는 희석제 (예를 들어, 사용되는 시약에 대해 불활성이고 이를 용해시키는 용매 또는 희석제 포함)의 부재하에 또는 통상적으로는 존재하에, 촉매, 촉합제 또는 중화제, 예를 들어 이온 교환체, 예컨대 반응 및/또는 반응물의 본질에 따른 양이온 교환체 (예를 들어, H⁺ 형태)의 부재 또는 존재하에, 감소된 온도, 통상의 온도 또는 상승된 온도에서, 예를 들어 약 -100°C 내지 약 190°C (예를 들어, 대략 -80°C 내지 대략 150°C 포함)의 온도 범위에서, 예를 들어 -80°C 내지 -60°C에서, 실온에서, -20°C 내지 40°C에서, 또는 환류 온도에서, 대기압하에 또는 밀폐된 용기 내에서, 적절한 경우 압력하에 및/또는 불활성 분위기 하에, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.
- [0603] 반응의 모든 단계에서, 형성된 이성질체의 혼합물은, 예를 들어 "추가 방법 단계"에 기재된 방법과 유사하게 개별 이성질체, 예컨대 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로, 또는 이성질체의 임의의 목적 혼합물, 예컨대 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.
- [0604] 방법의 설명에 달리 언급하지 않는 한, 임의의 특정 반응에 적합한 이들 용매로부터 선택될 수 있는 용매에는 구체적으로 언급된 용매, 또는 예를 들어 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세트니트릴, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헤테로시클릭 질소 염기, 예를 들어 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 메틸시클로헥산, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액이 포함된다. 이러한 용매 혼합물은 또한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리에 사용될 수 있다.
- [0605] 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 수화물 형태, 또는 예를 들어 결정화에 사용되는 용매를 포함할 수 있는 그의 결정 형태로 얻어질 수 있다. 다양한 결정질 형태가 존재할 수 있다.
- [0606] 본 발명은 또한, 임의의 방법 단계에서 중간체로 수득될 수 있는 화합물을 출발 물질로 사용하여 나머지 방법 단계를 수행하는 방법의 형태, 또는 출발 물질이 반응 조건하에서 형성되거나 또는 유도체의 형태, 예를 들어 보호된 형태 또는 염의 형태로 사용되는 방법의 형태, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득될 수 있는 화합물이 공정 조건하에서 생성되고 계내 추가 가공되는 방법의 형태에 관한 것이다.
- [0607] 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])으로 제조할 수 있다.
- [0608] 상기 기재된 바와 같은 방법에 사용되는 특정 중간체는 그 자체로 신규하다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따라 본 발명자들은 하기 화학식 V의 화합물을 제공한다.

[0609] <화학식 V>



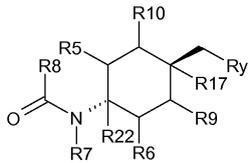
[0610]

[0611] 상기 식에서,

[0612] R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 상기 정의된 바와 같다.

[0613] 본 발명자들은 또한 하기 화학식 VII의 화합물을 제공한다.

[0614] <화학식 VII>



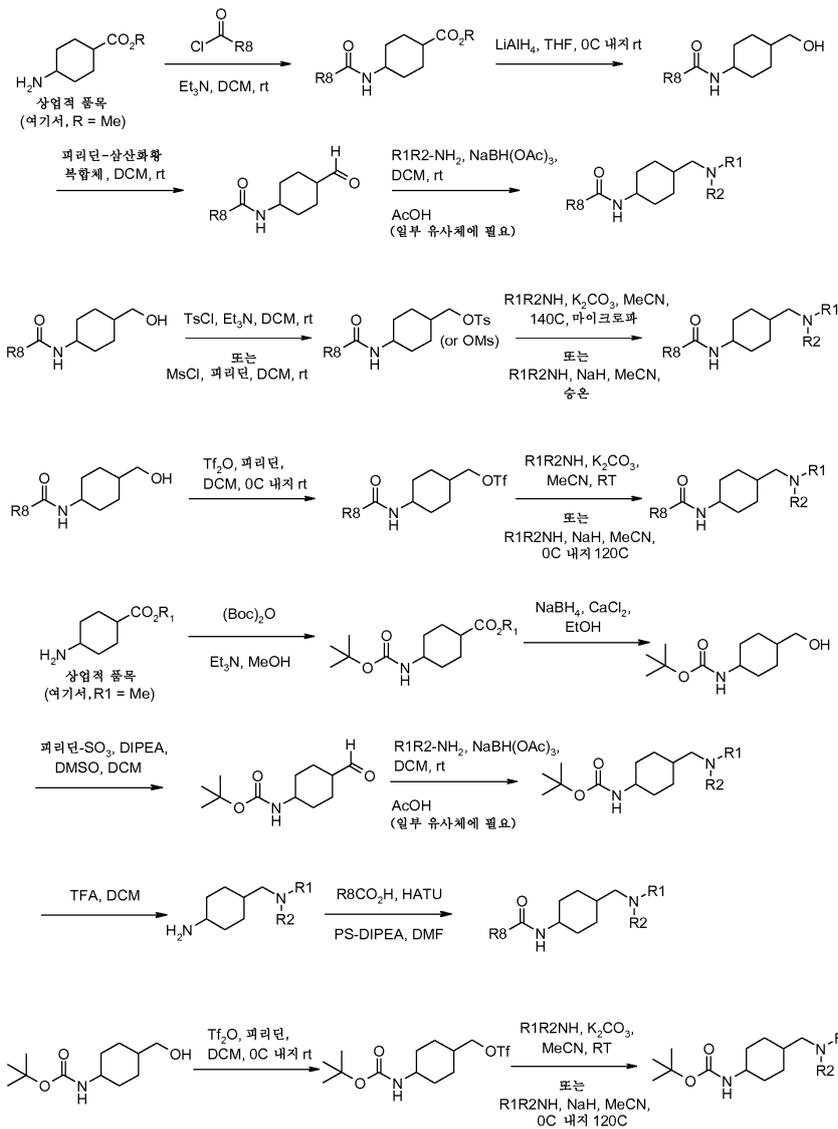
[0615]

[0616] 상기 식에서,

[0617] R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{17} , R^{22} 및 R^y 는 각각 상기 정의된 바와 같다.

[0618] R^y 는, 예를 들어 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로일 수 있다.

[0619] 화학식 I의 화합물은 일반 반응에 의해 제조될 수 있다 (하기 반응 순서에서 언급되는 넘버링된 R 기는 예시적 목적일 뿐, 상기 정의된 R 기에 정확하게 상응하지 않음을 주의해야 함).



[0620]

[0621]

이하의 실시예를 참조하여, 바람직한 실시양태의 화합물은 본원에 기재된 방법, 또는 당업계에 공지된 여타의 방법을 이용하여 합성된다.

[0622]

바람직한 실시양태에 따른 유기 화합물이 호변이성질 현상을 나타낼 수 있음을 이해해야 한다. 본 명세서 내의 화학 구조가 가능한 호변이성질체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있지만, 바람직한 실시양태는 도시된 구조의 임의의 호변이성질체 형태를 모두 포함함을 이해해야 한다.

[0623]

하기 실시예는 본 발명을 예시하려는 의도이며, 그를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 온도는 섭씨 온도로 주어진다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압하에, 바람직하게는 약 15 mmHg 내지 100 mmHg (= 20 내지 133 mbar)에서 수행하였다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특성, 예컨대 MS, IR, NMR로 확인하였다. 사용되는 약어는 당업계에서 통상적인 것이다.

[0624]

본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])으로 제조할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 나타낸 바와 같이 당업자에게 공지된 유기 합성 방법으로 생성될 수 있다.

[0625]

일반적 조건:

[0626]

¹H-NMR: 스펙트럼을 브루커 울트라shield(Bruker Ultrashield)TM 400 (400 MHz) 분광계 또는 브루커 아반스 (Bruker AVANCE) 400 NMR 분광계 (ICON-NMR 이용) 상에서 수행하였다. 스펙트럼을 298K에서 측정하고, 용매 피크를 이용하여 참조하고, 화학적 이동 (δ -값)을 ppm으로 기록하고, 커플링 상수 (J)를 Hz로 나타내고, 스펙

트럼 분할 패턴을 단일선 (s), 이중선 (d), 삼중선 (t), 사중선 (q), 다중선 또는 보다 중첩된 신호 (m), 넓은 신호 (br)로 표시하고, 용매를 괄호 안에 나타냈다.

[0627] MS: 이들은 애질런트(Agilent) 1100 HPLC/마이크로매스 플랫폼(Micromass Platform) 질량 분석계 조합, 또는 워터스 악퀴티(Waters Acquity) UPLC와 SQD 질량 분석계, 또는 MS 검출기 워터스 마이크로매스ZQ 또는 워터스 마이크로매스 플랫폼 LCZ 시스템이 장착된 워터스 알리안스(Waters Alliance) HT HPLC 시스템이다. 질량 스펙트럼은 전자분무 이온화를 이용하는 LCMS 시스템 상에서 수행하였다. [M+H]⁺는 단일-동위원소 분자량을 지칭한다.

[0628] 바람직한 실시양태의 다양한 출발 물질, 중간체 및 화합물은 적절한 경우, 통상의 기술, 예컨대 침전, 여과, 결정화, 증발, 증류, 포획 및 제거, 및 크로마토그래피를 이용하여 분리하고 정제할 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 입수하여, 추가 정제없이 사용하였다. 염은 공지되어 있는 염-형성 절차에 의해 화합물로부터 제조할 수 있었다.

[0629] 바람직한 실시양태에 따른 유기 화합물이 호변이성질 현상을 나타낼 수 있음을 이해해야 한다. 본 명세서 내의 화학 구조가 가능한 호변이성질체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있지만, 바람직한 실시양태는 도시된 구조의 임의의 호변이성질체 형태를 모두 포함함을 이해해야 한다.

[0630] 또한, 입수가 가능한 다양한 시판 시약 및 물질을 사용하였다. 이러한 시약 및 물질에는 IST PE-AX/SCX-2 및 SCX-2 카트리지가 포함되고, 이는 나타낸 공급업체로부터 용이하게 입수할 수 있었다.

[0631] 하기 실시예에 대해서 뿐만 아니라 출원 전반에 걸쳐, 하기 약어는 다음 의미를 갖는다. 정의되지 않은 경우, 용어는 그의 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.

[0632] 약어:

- [0633] RT 실온
- [0634] DMF N, N-디메틸포름아미드
- [0635] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민
- [0636] MeOH 메탄올
- [0637] MeCN 아세토니트릴
- [0638] tBuOH tert-부탄올
- [0639] DCM 디클로로메탄
- [0640] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0641] HATU 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우료늄
- [0642] 헥사플루오로포스페이트

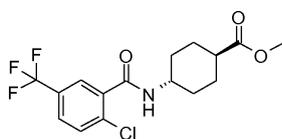
- [0643] PS-NCO 중합체-지지된 이소시아네이트
- [0644] PS-DIEA 중합체-지지된 디이소프로필에틸아민

[0645] 최종 화합물의 제조

[0646] 실시예 1

[0647] 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[0648] 단계 1: 트랜스-4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥산 카르복실산 메틸 에스테르



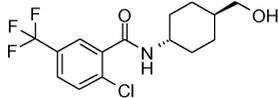
[0649]

[0650] 질소 분위기하에, 건조 THF (90 mL) 중 트랜스-4-아미노-시클로헥실카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드

(6.7 g, 34.7 mmol)의 교반 현탁액에 트리에틸아민 (12 mL, 86.8 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (40 mL) 중 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (8.85 g, 36.4 mmol)를 20분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 점성의 무색 슬러리를 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF (45 mL) 중 물 (5 mL)을 적가하여 반응물을 켄칭함으로써, 투명 용액을 수득하였다. 이를 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 2상 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 유기 상을 분리하고, 물 (100 mL), 포화 중탄산나트륨 (100 mL) 및 포화 염수 (100 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 무색 고체를 수득하였다.

[0651] [MH+ 364].

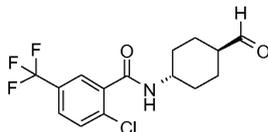
[0652] 단계 2: 트랜스-2-클로로-N-(4-히드록시메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0653]

[0654] 0°C에서 질소하에, 건조 THF (1 L) 중 트랜스-4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥산 카르복실산 메틸 에스테르 (단계 1) (95.2 g, 0.26 mol)의 용액에 수소화알루미늄클라이드 펠렛 (20 g, 0.53 mol)을 3시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 2시간 동안 교반한 후, 0°C에서 THF (60 mL) 중 물 (40 mL)에 이어서 추가의 THF (500 mL)를 첨가하여 조심스럽게 켄칭함으로써, 이동성 현탁액을 유지하였다. 최종적으로, 0°C에서 1 M 수산화나트륨 용액 (80 mL)을 첨가하여, 무색 현탁액을 함유하는 황색 용액을 생성하였다. 반응물을 셀라이트 (등록상표) 패드 (필터 물질)를 통해 여과하여, 무기 염을 제거하였다. 셀라이트 (등록상표) 패드/염을 EtOAc (500 mL)에 이어서 EtOAc:THF (1:1; 300 mL)로 세척하였다. 유기물을 합하고, 추가의 EtOAc (600 mL)로 희석한 후, 포화 염수 (600 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 슬러리가 얻어질 때까지 감압하에 농축시켰다. Et₂O를 슬러리에 첨가하고, 이어서 이를 5분 동안 교반한 후, 여과하여 무색 고체를 회수하였다. 고체를 이소헥산으로 세척한 후, 35°C에서 진공하에 건조시켜, 필요한 생성물을 수득하였다.

[0655] 단계 3: 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

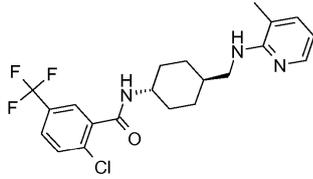


[0656]

[0657] 실온에서 N₂ 공급하에, DCM (72 mL) 중 트랜스-2-클로로-N-(4-히드록시메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (단계 2) (24 g, 71.5 mmol)의 교반 현탁액에 트리에틸아민 (29.7 mL, 214 mmol)에 이어서 DMSO (24 mL)를 첨가하여 거의 균질 용액을 수득하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 (빙/염조), 여기에 DMSO (30 mL):DCM (20 mL) 중 황 트리옥시드-피리딘 복합체 (34.1 g, 214 mmol)의 용액/현탁액을 약 90분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0 내지 5°C에서 1시간의 기간에 걸쳐 교반한 후, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, 1 M HCl (수성) (40 mL)을 30분에 걸쳐 적가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 물 (60 mL) 및 DCM (150 mL)으로 희석하였다. 2 M HCl을 첨가하여 pH 약 1 내지 2를 얻었다. 유기 상을 분리하고, 다시 2 M HCl (100 mL)에 이어서 포화 NaHCO₃ (100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 EtOAc (800 mL)로 희석하고, 실온에서 격렬하게 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하여 공정에서의 일부 불용성 물질을 제거하였다. 이제 투명한 2상 혼합물을 분리하고, 유기 (EtOAc) 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 회백색 고체를 수득하였다. 조 고체를 디에틸에테르 (500 mL) 중에 현탁시키고, 연화처리하여 약간의 갈색/황색 색상을 제거하였다. 고체를 침강시키고, 액체를 경사분리하였다. 이어서, 고체를 이소-헥산 (300 mL) 중에서 연화처리한 후 (동일 절차 2회 이용), 고체를 이소-헥산 슬러리의 작은 플라스크로 옮기고, 진공하에 건조시켜, 회백색 고체를 수득하였다.

[0658] [MH+ 334]

[0659] 단계 4: 트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0660]

[0661] 건조 DCM (30 mL) 중 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (단계 3) (900 mg, 2.70 mmol) 및 2-아미노-3-피콜린 (306 mg, 2.83 mmol)을 함유하는 100 mL 둥근-바닥 플라스크에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (857 mg, 4.05 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 1 N 수산화나트륨 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (3 x 75 mL)으로 추출하였다. DCM 추출물을 합하고, 포화 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 무색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 DCM에 재용해시키고, 실리카겔 상에 직접 흡수시키고, 40 g 예비-패킹된 컬럼 및 이소헥산/EtOAc 구배 용리 (0% → 100% EtOAc)를 이용하여 실리카겔 상에서 컬럼으로 처리하였다. 생성물을 무색 고체로서 단리하고, 최소량의 EtOAc 함유 이소헥산 (대략 10:1 iHex:EtOAc)으로부터 재결정화시켜, 무색 결정 487 mg을 수득하였다.

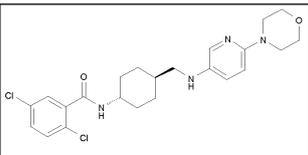
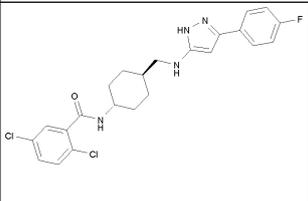
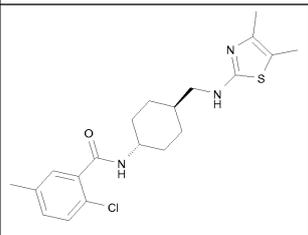
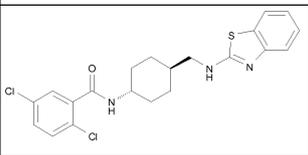
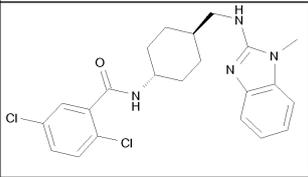
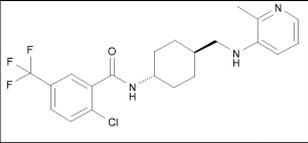
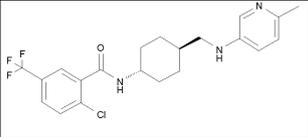
[0662]

하기 표 (표 1)의 실시예의 화합물을 적절한 벤즈아미드 또는 피라졸 출발 물질 (트랜스-4-아미노-시클로헥실카르복실산 메틸 에스테르 히드록로라이드 및 적절한 벤조일 클로라이드로부터 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드와 유사하게 제조) 및 적절한 아민을 사용하여 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다.

표 1

실시예	구조	명칭	[M+H] ⁺
1.1		트랜스-2-클로로-N-메틸- N-(4-페닐아미노메틸- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸-벤즈아미드	425.36
1.2		트랜스-2,5-디클로로-N-[4- (피리딘-3-일아미노메틸)- 시클로헥실]-벤즈아미드	378.19
1.3		트랜스-2,5-디클로로-N-{4- [(6-트리플루오로메틸-피리딘- 3-일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-벤즈아미드	446.23
1.4		트랜스-2,5-디클로로-N-{4- [(6-시아노-피리딘-3- 일아미노)-메틸]-시클로헥실}- 벤즈아미드	403.23
1.5		트랜스-N-{4-[(6- 아세틸아미노-피리딘-3- 일아미노)-메틸]-시클로헥실}- 2,5-디클로로-벤즈아미드	435.28
1.6		트랜스-2,5-디클로로-N-{4- [(6-메톡시-피리딘-3- 일아미노)-메틸]-시클로헥실}- 벤즈아미드	408.26
1.7		트랜스-2,5-디클로로-N-{4- [(6-클로로-피리딘-3- 일아미노)-메틸]-시클로헥실}- 벤즈아미드	412.23

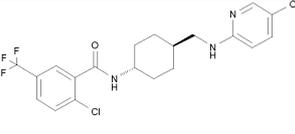
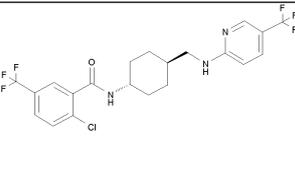
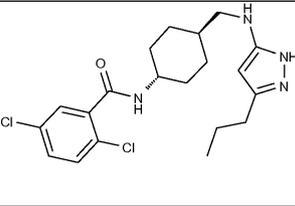
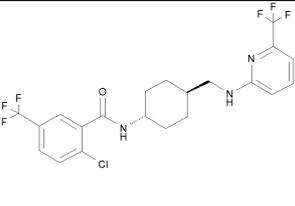
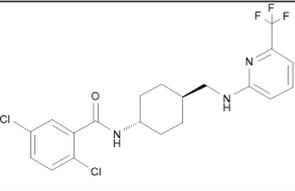
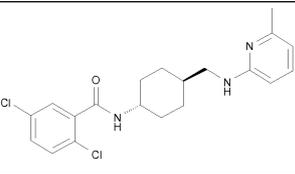
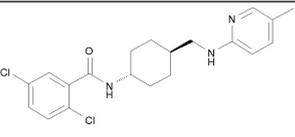
[0663]

1.8		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4- [(6-모르폴린-4-일-피리딘- 3-일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-벤즈아미드</p>	463.27
1.9		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4- {[5-(4-플루오로-페닐)-2H- 피라졸-3-일아미노]-메틸}- 시클로헥실)-벤즈아미드</p>	461.3
1.10		<p>트랜스-2-클로로-N-(4- [(4,5-디메틸-티아졸-2- 일아미노)-메틸]-시클로헥실)- 5-메틸-벤즈아미드</p>	392.32
1.11		<p>트랜스-N-[4-(벤조티아졸-2- 일아미노메틸)-시클로헥실]- 2,5-디클로로-벤즈아미드</p>	434.29
1.12		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4- [(1-메틸-1H-벤조이미다졸- 2-일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-벤즈아미드</p>	431.35
1.13		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(2- 메틸-피리딘-3-일아미노)- 메틸]-시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	426.4
1.14		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(6- 메틸-피리딘-3-일아미노)- 메틸]-시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	426.42

[0664]

1.15		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-(피라진-2-일아미노메틸)-시클로헥실)-벤즈아미드</p>	379.21
1.16		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(4-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	426.42
1.17		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-벤즈아미드</p>	407.32
1.18		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-니코틴아미드</p>	413.37
1.19		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(6-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	442.32
1.20		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-메톡시-벤즈아미드</p>	408.33
1.21		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(피리딘-2-일아미노메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	412.33

[0665]

1.22		<p>트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-클로로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	446.28
1.23		<p>트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드</p>	480.23
1.24		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드</p>	409.34
1.25		<p>트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드</p>	480.21
1.26		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드</p>	446.25
1.27		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(6-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드</p>	392.25
1.28		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-{4-[(5-메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드</p>	392.27

[0666]

1.29		트랜스-2,5-디클로로-N-(4- [(4,6-디메틸-피리딘-2- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-벤즈아미드	406.3
1.30		트랜스-2-클로로-N-(4-[(5- 에틸-2H-피라졸-3- 일아미노)-메틸]시클로헥실)- 5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	429.39
1.31		트랜스-2-클로로-N-(4- (피리미딘-2-일아미노메틸)- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸-벤즈아미드	413.34
1.32		트랜스-2,5-디클로로-N-(4- [(5-트리플루오로메틸-1H- 인다졸-3-일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-벤즈아미드	485.25

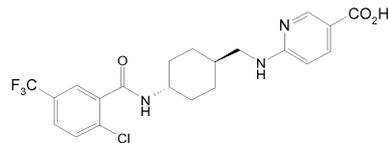
[0667]

[0668]

[0669]

실시예 1.33

트랜스-6-{[4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥실메틸]-아미노}-니코틴산



[0670]

[0671]

트랜스-6-{[4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥실메틸]-아미노}-니코틴산 메틸 에스테르 (실시예 19.15) (30 mg, 0.06 mmol)를 MeOH (2 mL)와 함께 바이알에 넣었다. 1 M NaOH (1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 산성화시키고, 수성층에 생성된 침전물을 여과하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[MH+

456.31]. NMR: δH (400MHz, DMSO); 12.29 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, d), 7.78 (4H, m) 7.35 (1H, m), 6.50 (1H, d), 3.71 (1H, m), 3.19 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).

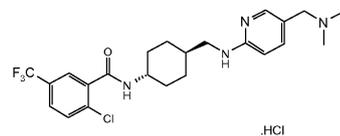
[0672]

[0673]

실시예 1.34

[0674]

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-디메틸아미노메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 히드로클로라이드



[0675]

[0676]

단계 1: 트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[0677]

트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 19.20) (100 mg, 0.23 mmol)를 DCM (10 mL) 및 산화망간 (IV) (297 mg, 3.4 mmol)과 함께 플라스크에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 산화망간 (IV)을 여과에 의해 제거하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 표제 화합물을 수득하였다.

NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.66 (1H, s), 8.49 (2H, m), 7.77 (5H, m), 6.58 (1H, d), 3.70 (1H, m), 3.23 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.09 (2H, m).

[0678]

[0679]

단계 2: 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-디메틸아미노메틸-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로 헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 히드로클로라이드

[0680]

표제 화합물을 트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 및 디메틸아민 히드로클로라이드로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[MH]⁺ 469.30. NMR: δH (400MHz, DMSO); 11.75 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.92 (1H, br), 7.80 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.74 (2H, m), 7.05 (1H, br s), 4.20 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.27 (2H, m), 2.70 (6H, d), 1.92 (4H, m), 1.59 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.12 (2H, m).

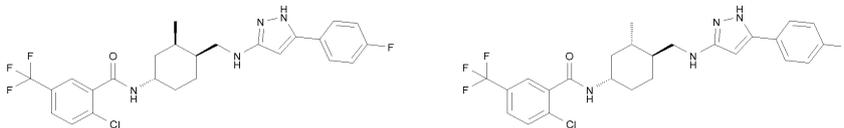
[0681]

[0682]

실시예 1.35

[0683]

1.35a (+/-)-2-클로로-N-((1S,3R,4S)-4-[[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸]-3-메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 및 1.35b (+/-)-2-클로로-N-((1S,3S,4S)-4-[[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸]-3-메틸시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0684]

[0685]

단계 1: 에틸 4-아미노-2-메틸시클로헥산카르복실레이트

[0686]

에틸 2-메틸-4-옥소시클로헥스-2-엔카르복실레이트 (2.0 g, 10.98 mmol)를 MeOH (40 ml) 및 물 (4.0 ml)에 용해시켜, 황색 용액을 수득하였다. 암모늄 포르메이트 (8.31 g, 132 mmol)를 첨가하고, 현탁액이 용해될 때까지 실온에서 교반하여 용액을 형성하였다. 탄소상 팔라듐 (0.117 g, 1.098 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 (등록상표) (필터 물질)를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 부분을 포화 중탄산나트륨으로 희석하고, EtOAc로 세척하였다. 1 M NaOH를 사용하여 pH를 pH 14로 조정하고, 수성부를 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[0687]

[MH]⁺ 186.24.

[0688]

단계 2: 에틸 4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-메틸시클로헥산 카르복실레이트

[0689]

THF (10 ml) 중 에틸 4-아미노-2-메틸시클로헥산카르복실레이트 (780 mg, 4.21 mmol)를 TEA (1.174 ml, 8.42 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (921 mg, 3.79 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 실온으로 가온하였다. 3시간 후, 반응물을 물로 퀀칭하고, EtOAc와 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0690]

[MH]⁺ 392.26.

[0691]

단계 3: 2-클로로-N-(4-[[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸]-3-메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[0692]

표제 화합물을, 트랜스-4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥산 카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 1 단계 2)를 에틸 4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-메틸 시클로헥산 카르복실레이트 (실시예 1.35 단계 2)로 대체하고, 2-아미노-3-피롤린 (실시예 1 단계 4)을 5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-아민으로 대체하여 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0693] [MH]⁺ 509.40.

[0694] 조 반응 혼합물의 샘플 90 mg으로부터의 1.35a (+/-)-2-클로로-N-((1S,3R,4S)-4-{[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-3-메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 및 1.35b (+/-)-2-클로로-N-((1S,3S,4S)-4-{[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-3-메틸시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드의 분리 및 단리를 초임계 유체 크로마토그래피에 이어서 정제용 질량 지정 역상 HPLC (하기 방법 이용)로 수행하였다.

[0695] (1) 초임계 유체 크로마토그래피

[0696] 이동상: 36% 2-프로판올 / 0.1% DEA / 64% CO₂

[0697] 컬럼: 키랄팩 AD-H, 250 x 10 mm id, 5 μm

[0698] 검출: UV @ 220nm

[0699] 유속: 10 ml/분

[0700] 샘플 농도: EtOH 3.0 ml 중 90 mg

[0701] 주입 부피: 200 μl

[0702] 1.35a (+/-)-2-클로로-N-((1S,3R,4S)-4-{[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-3-메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 7 mg을 단리하였다 (체류 시간: 10.48분).

[0703] 체류 시간 9.15분 부근에 집중된 불순한 분획을 합하고, 정제용 질량 지정 역상 HPLC로 정제하였다.

[0704] (2) 정제용 질량 지정 역상 HPLC

[0705] 상기 SFC 정제로부터의 불순한 분획을 하기 방법에 의해 정제하였다.

[0706] 컬럼: 선파이어(Sunfire) C18, 19 x 50 mm, 5 μm 컬럼

[0707] 이동상: A = 물 + 0.1% TFA

[0708] B = MeCN + 0.1% TFA

[0709] 구배: 0에서 1.0분 35% B (유속 10 ml/분)

[0710] 1.0에서 9.0분 35→42% B (유속 30 ml/분)

[0711] 검출: 단일 사중극 전기분무 MS

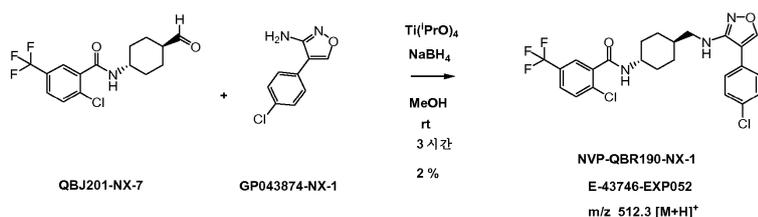
[0712] 주입 부피: 100 μl

[0713] 샘플 농도: 2 ml 중 20 mg

[0714] (+/-)-2-클로로-N-((1S,3S,4S)-4-{[5-(4-플루오로-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-3-메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 11 mg을 단리하였다 (체류 시간: 7.70분)

[0715] 실시예 1.36

[0716] 트랜스-2-클로로-N-(4-{[4-(4-클로로-페닐)-이속사졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0717]

[0718] 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 1 단계 3) (100 mg, 0.30 mmol) 및 4-(4-클로로페닐)이속사졸-3-아민 (이 화합물은 문헌 ['Chemistry of Heterocyclic Compounds' (New

York, NY, United States) (2007), 43(1), 118-119]에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있음) (58 mg, 0.300 mmol)의 혼합물을 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (1 ml, 3.4 mmol) 중에서 3시간 동안 교반하였다. 점성의 슬러리가 생성되었다. 3시간 후, 메탄올 (5 mL)을 첨가하고, 이어서 수소화붕소나트륨 (18 mg, 0.5 mmol)을 서서히 첨가하였다. 5분 후, 수산화나트륨 용액 (91 ml, 0.1 M)을 반응물에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트 및 염수로 희석하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 실리카 상에서 크로마토그래피 (클로로포름 - 에탄올 (10:1)로 용출)로 정제하여, 미량의 출발 물질을 함유하는 생성물의 샘플을 수득하였다. 메탄올로 연화처리하여, 순수한 샘플 또는 표제 화합물을 수득하였다.

MS

m/z 512.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (8H, m), 1.75 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.20 (2H, d), 4.00 (1H, m), 5.97 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.55 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.15 (1H, s).

[0719]

[0720]

[0721]

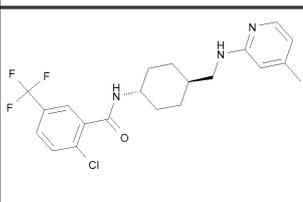
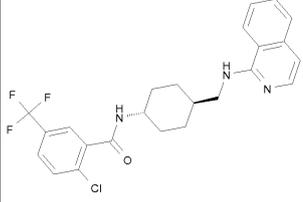
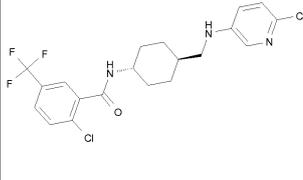
[0722]

실시예 2.1 내지 2.46

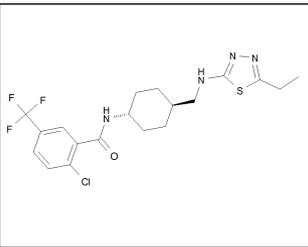
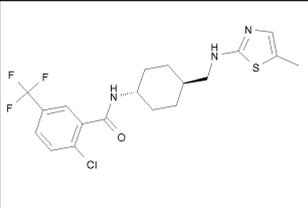
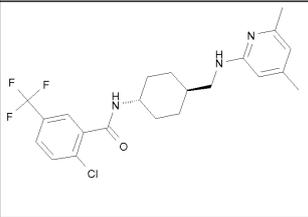
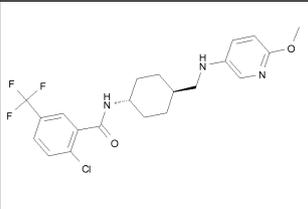
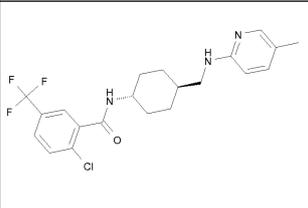
하기 표의 실시예의 화합물을 하기 일반 절차를 이용하여 제조하였다.

트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드의 원액 (실시예 1 단계 3)을 건조 THF 중에서 제조하였다 (88 mL 중 5.5 g). 알데히드 용액 800 ul를 미리-칭량된 아민 (1.2 당량, 0.18 mmol)의 각각의 바이알에 피펫팅하였다. 아세트산의 원액을 건조 THF 중에서 제조하였다 (THF 22 mL 중 2.56 mL). 아세트산 원액 (200 μl)을 각각의 바이알에 피펫팅하였다. MP-트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (> 2.5 당량, > 0.374 mmol, 약 200 mg)를 각각의 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 16시간 동안 진탕시켰다. 조 반응 혼합물을 중력하에 MeOH 1 mL로 예비-습윤시킨 1 g SCX-2 카트리지를 (바이오티지(Biotage))에 통과시켰다. 카트리지를 MeOH (2 x 2 mL)로 세척한 후, 화합물을 MeOH 중 2 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 화합물 분석하고, 진공하에 증발시켰다. 조 혼합물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어 C18 5 μm 컬럼, 19 x 50 mm, 이동상 물 중 0.1% TFA, 아세토니트릴 중 0.1% TFA, 분석으로부터의 체류 시간에 따라 6분 구배)로 추가 정제하였다. MeOH로 예비-습윤시킨 SCX-2 카트리지를 통해 정제 분획을 통과시켜 성공적으로 정제하자 유리-염기 아민으로 바뀌었고, MeOH 5 mL로 세척하고, MeOH 중 3.5 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 최종적으로, 화합물을 진공하에 증발시켰다.

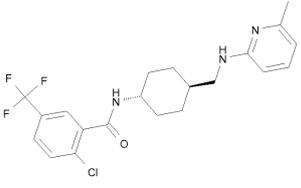
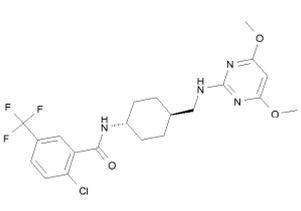
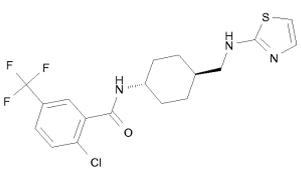
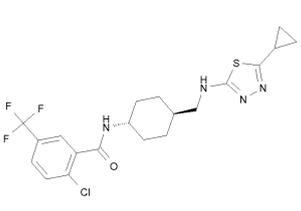
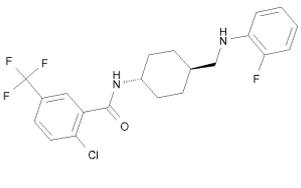
표 2

실시예	구조	명칭	[M+H] ⁺
2.1		트랜스-2-클로로-N- {4-[(4-메틸-피리딘- 2-일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	426.34
2.2		트랜스-2-클로로-N- [4-(이소퀴놀린-1- 일아미노메틸)- 시클로헥실]-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	462.36
2.3		트랜스-2-클로로-N- {4-[(6-클로로- 피리딘-3-일아미노)- 메틸]-시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	446.29

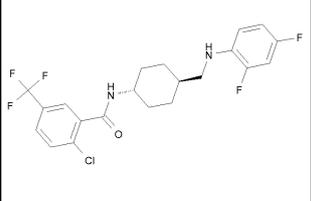
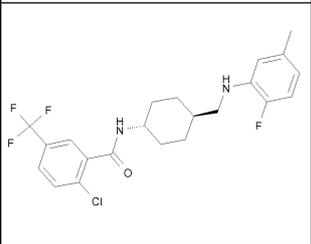
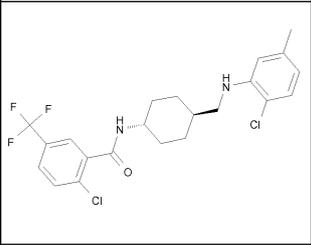
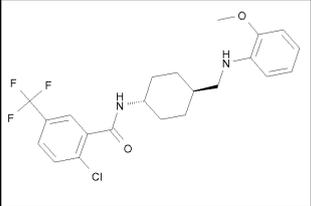
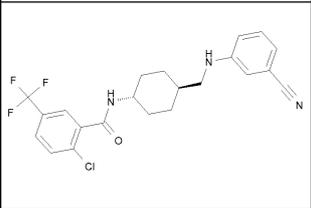
[0723]

2.4		트랜스-2-클로로-N- {4-[(5-에틸-[1,3,4] 티아디아졸-2- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	447.3
2.5		트랜스-2-클로로-N- {4-[(5-메틸-티아졸- 2-일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	432.3
2.6		트랜스-2-클로로-N- {4-[(4,6-디메틸- 피리딘-2-일아미노)- 메틸]-시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	440.36
2.7		트랜스-2-클로로-N- {4-[(6-메톡시- 피리딘-3-일아미노)- 메틸]-시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	442.34
2.8		트랜스-2-클로로-N- {4-[(5-메틸-피리딘- 2-일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	426.32

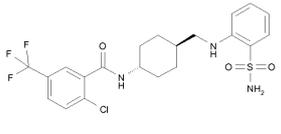
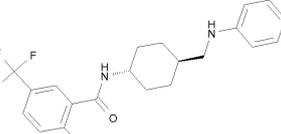
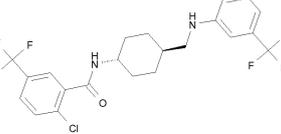
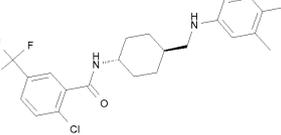
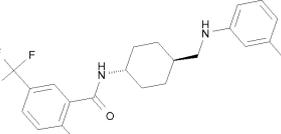
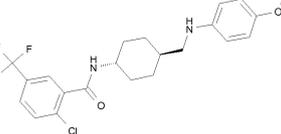
[0724]

<p>2.9</p>		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(6-메틸-피리딘- 2-일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	<p>426.32</p>
<p>2.10</p>		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(4,6-디메톡시- 피리딘-2- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	<p>473.39</p>
<p>2.11</p>		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-(티아졸-2- 일아미노)메틸}- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	<p>418.26</p>
<p>2.12</p>		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(5-시클로프로필- [1,3,4]티아디아졸-2- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	<p>459.34</p>
<p>2.13</p>		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(2-플루오로- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	<p>429.3</p>

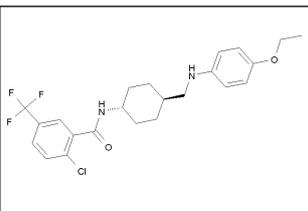
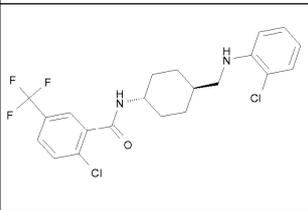
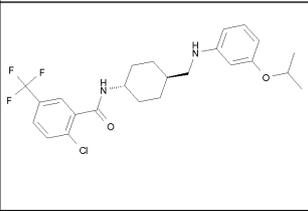
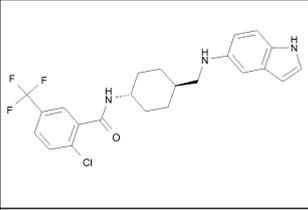
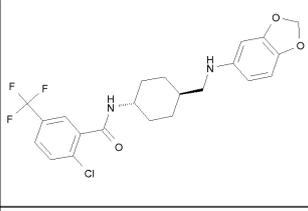
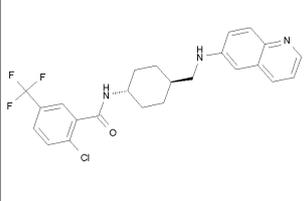
[0725]

2.14		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(2,4-디플루오로- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	488.36 (MH+Me CN)+
2.15		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(2-플루오로-5- 메틸-페닐아미노)- 메틸]-시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	443.34
2.16		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(2-클로로-5- 메틸-페닐아미노)- 메틸]-시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	459.34
2.17		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(2-메톡시- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	441.34
2.18		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(3-시아노- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	436.33

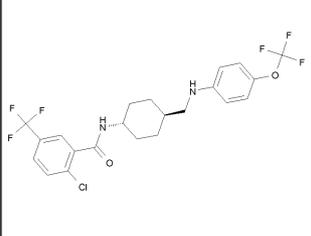
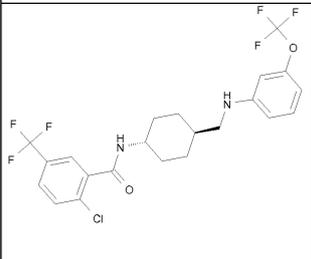
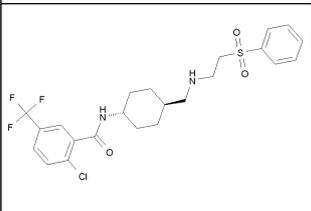
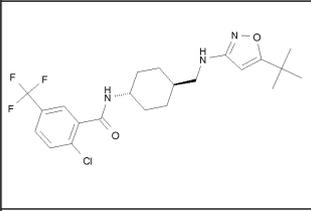
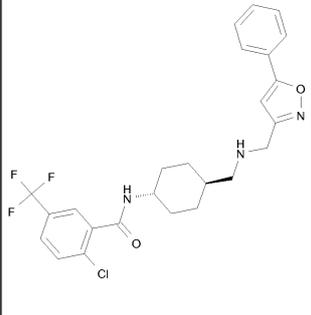
[0726]

2.19		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(2-술파모일- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	489.11
2.20		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(3-클로로- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	445.29
2.21		<p>트랜스-2-클로로-5- 트리플루오로메틸-N- {4-[(3-트리플루오로 메틸)-페닐아미노)- 메틸]-시클로헥실}- 벤즈아미드</p>	479.34
2.22		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(3,4-디메틸- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	439.36
2.23		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(3,5-디메틸- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	439.36
2.24		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(4-메톡시- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	441.35

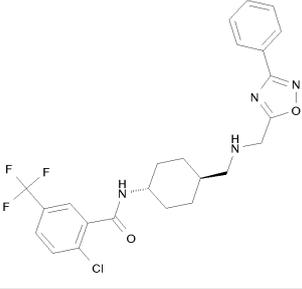
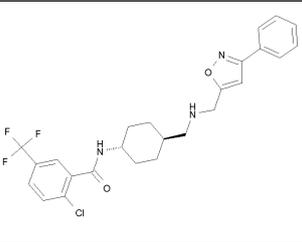
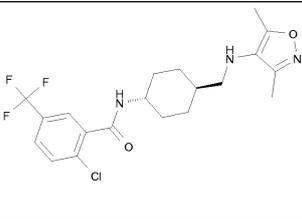
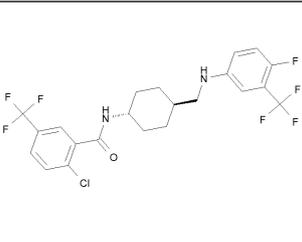
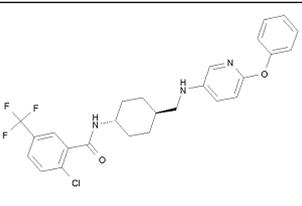
[0727]

2.25		트랜스-2-클로로-N- {4-[(4-에톡시- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	455.35
2.26		트랜스-2-클로로-N- {4-[(2-클로로- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	445.3
2.27		트랜스-2-클로로-N- {4-[(3-이소프로폭시- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	469.39
2.28		트랜스-2-클로로-N- {4-[(1H-인돌-5- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	450.34
2.29		트랜스-N-[4-(벤조 [1,3]디옥솔-5- 일아미노메틸)- 시클로헥실]-2- 클로로-5-트리플루오로 메틸-벤즈아미드	455.32
2.30		트랜스-2-클로로-N- [4-(퀴놀린-6- 일아미노메틸)- 시클로헥실]-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	462.36

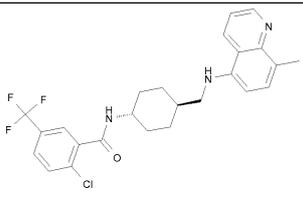
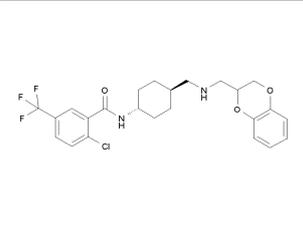
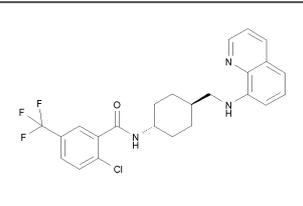
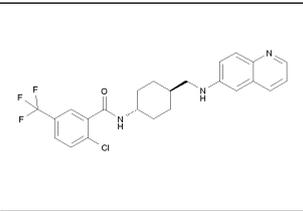
[0728]

2.31		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(4- 트리플루오로메톡시- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	536.38 (MH+Me CN)+
2.32		<p>트랜스-2-클로로-N- {4-[(3- 트리플루오로메톡시- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	536.38 (MH+Me CN)+
2.33		<p>트랜스-N-{4-[(2- 벤젠술폰닐- 에틸아미노)-메틸]- 시클로헥실}-2-클로로- 5-트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	503.34
2.34		<p>트랜스-N-{4-[(5- tert-부틸-이속사졸- 3-일아미노)-메틸]- 시클로헥실}-2- 클로로-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	458.38
2.35		<p>트랜스-2-클로로-N- (4-[(5-페닐- 이속사졸-3-일메틸)- 아미노]-메틸)- 시클로헥실}-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	492.37

[0729]

2.36		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-아미노)-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	493.35
2.37		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((3-페닐-이속사졸-5-일메틸)-아미노)-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	492.35
2.38		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	430.33
2.39		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	538.38 (MH+Me CN)+
2.40		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((6-페녹시-피리딘-3-일아미노)-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	504.36

[0730]

2.41		트랜스-2-클로로-N-(4-[(8-메틸-퀴놀린-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	476.38
2.42		트랜스-2-클로로-N-(4-[[2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸]-아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	482.16
2.43		트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-8-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	461.15
2.44		트랜스-2-클로로-N-[4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	461.15

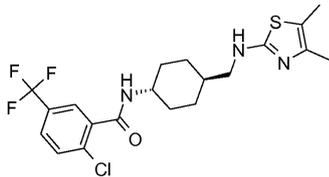
[0731]

실시예 3

[0732]

[0733]

트랜스-2-클로로-N-(4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0734]

[0735]

트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 1 단계 3) 800 mg (2.40 mmol) 및 5-메틸티아졸-2-아민 274 mg (2.40 mmol)을 DCM 40 mL와 함께 플라스크에 넣었다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 191 mg (3.60 mmol)을 첨가하고, RM을 실온에서 밤새 교반하였다. 1 N 수산화나트륨 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. RM을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성물을 이스코 콤비 플래쉬(ISCO Combiflash) Rf (80 g Si, 이소-헥산 → EtOAc, 기본 설정)로 정제하였다. 생성물을 컬럼 상에서 결정화시키고, EtOAc (10% MeOH)로 용출시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성물을 EtOAc로부터 결정화시키고, 여과하고, 50°C에서 4일 동안 진공하에 건조시켰다.

[0736]

실시예 4.1 내지 4.33

[0737]

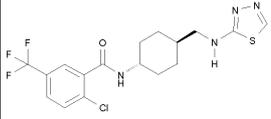
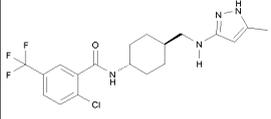
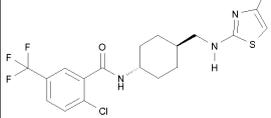
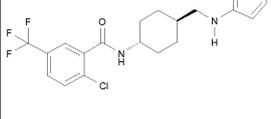
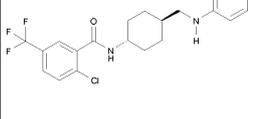
하기 표의 실시예의 화합물을 하기 일반 절차를 이용하여 제조하였다.

[0738]

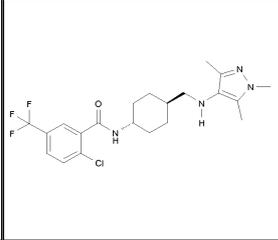
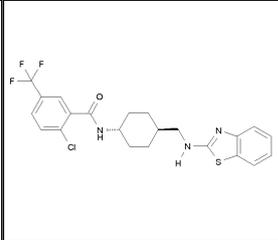
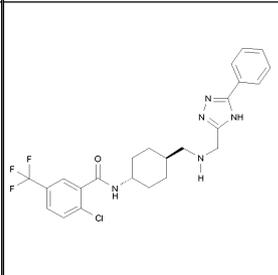
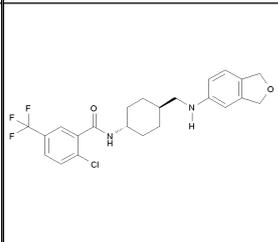
트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드의 원액 (실시예 1 단계 3) (3.102 g) 및 아세트산 (1.6 mL)을 DMF 23.5 mL (펩티드 등급) 중에서 제조하였다. MP-트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (약 100 mg)를 함유하는 각각의 마이크로파 바이알을 로딩하였다. 아세트산/알데히드 용액 267 μL를 각각의 마이크로파 바이알에 첨가하였다. 각각의 아민을 DMF 750 μL에 가용화시키고, 마이크로파 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 60°C로 10분 동안 마이크로파 합성기에서 가열하였다. 조 반응물을 증류하여

MeOH 1 mL로 예비-습윤시킨 1 g SCX-2 카트리지를 (바이오티지)로 통과시켰다. 카트리지를 MeOH (2 x 2 mL)로 세척한 후, 화합물을 MeOH 중 2 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 화합물을 분석하고, 진공하에 증발시켰다. 조 혼합물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어 C18 5 μm 컬럼, 19 x 50 mm, 이동상 물 중 0.1% TFA, 아세트 니트릴 중 0.1% TFA, 분석으로부터의 체류 시간에 따라 6분 구배)로 추가 정제하였다. MeOH로 예비-습윤시킨 SCX-2 카트리지를 통해 정제 분획을 통과시켜 성공적으로 정제하자 유리-염기 아민으로 바뀌었고, MeOH 5 mL로 세척하고, MeOH 중 3.5 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 최종적으로, 화합물을 진공하에 증발시켰다.

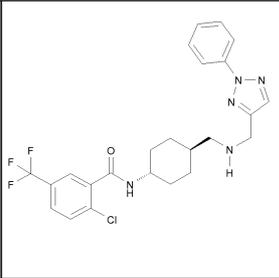
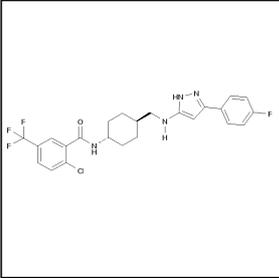
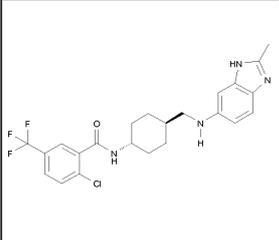
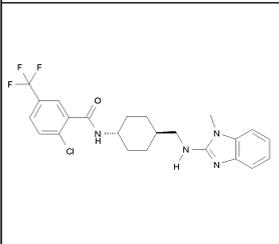
표 3

실시예	구조	명칭	[M+H] ⁺
4.1		트랜스-2-클로로-N-[4-([1,3,4]티아디아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	419.04
4.2		트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	415.33
4.3		트랜스-2-클로로-N-{4-[(4-메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	432.29
4.4		트랜스-2-클로로-N-{4-[(1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	401.3
4.5		트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	464.38

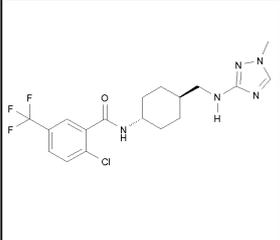
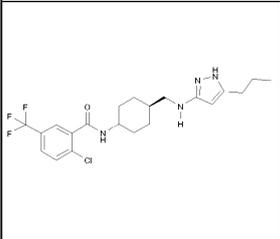
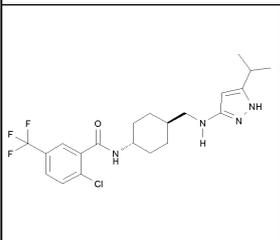
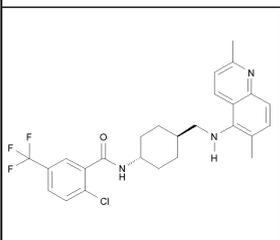
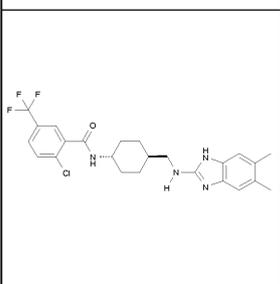
[0739]

<p>4.6</p> 		<p>트랜스-2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-{4-[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-벤즈아미드</p>	<p>443.38</p>
<p>4.7</p> 		<p>트랜스-N-[4-(벤조티아졸-2-일아미노메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>468.31</p>
<p>4.8</p> 		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[[5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸]-아미노)-메틸]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>492.39</p>
<p>4.9</p> 		<p>트랜스-2-클로로-N-{4-[(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>453.35</p>

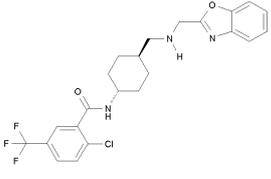
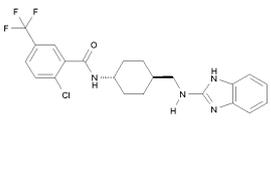
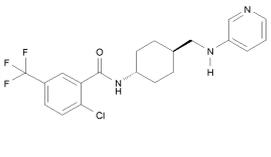
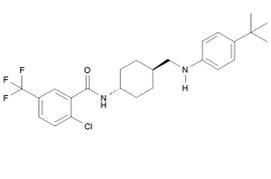
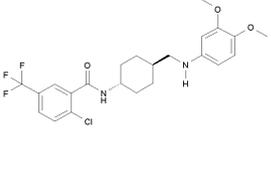
[0740]

4.10		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	492.38
4.11		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[[5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	495.07
4.12		<p>트랜스-2-클로로-N-{4-[(2-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	465.38
4.13		<p>트랜스-2-클로로-N-{4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	465.09

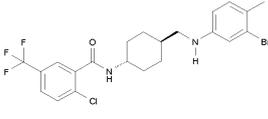
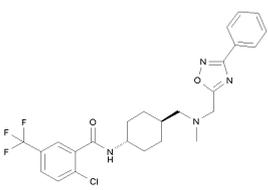
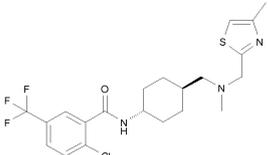
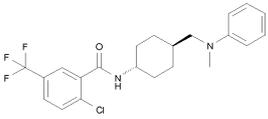
[0741]

4.14		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	416.33
4.15		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	443.38
4.16		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-이소프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	443.38
4.17		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(2,6-디메틸-퀴놀린-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	490.38
4.18		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(5,6-디메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	479.15

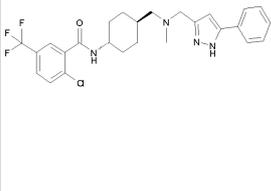
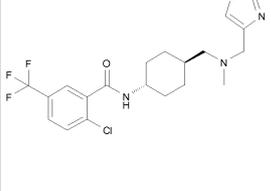
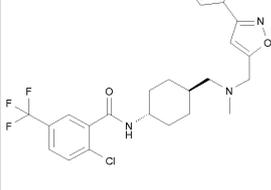
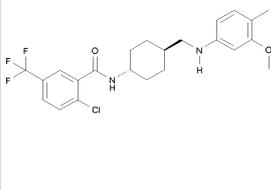
[0742]

4.19		트랜스-N-(4- {[(벤조옥사졸-2- 일메틸)-아미노]- 메틸}-시클로헥실)- 2-클로로-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	466.36
4.20		트랜스-N-(4-[(1H- 벤조이미다졸-2- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-2- 클로로-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	451.34
4.21		트랜스-2-클로로-N- [4-(피리딘-3- 일아미노메틸)- 시클로헥실]-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	412.33
4.22		트랜스-N-(4-[(4- tert-부틸- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실)-2- 클로로-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	467.13
4.23		트랜스-2-클로로- N-(4-[(3,4- 디메톡시- 페닐아미노)-메틸]- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	471.38

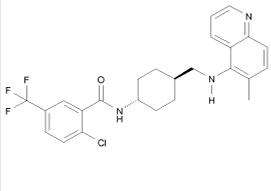
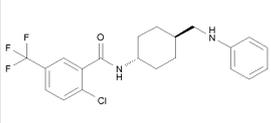
[0743]

4.24		<p>트랜스-N-{4-[(3-브로모-4-메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	505.01
4.25		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	507.38
4.26		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-{[메틸-(4-메틸-티아졸-2-일메틸)-아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	460.33
4.27		<p>트랜스-2-클로로-N-{4-[(메틸-페닐-아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	425.33

[0744]

4.28		트랜스-2-클로로-N-(4-([메틸-(5-페닐-1H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	505.4
4.29		트랜스-2-클로로-N-(4-([메틸-(2-메틸-티아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	460.33
4.30		트랜스-2-클로로-N-(4-([메틸-(3-페닐-이속사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	506.4
4.31		트랜스-2-클로로-N-(4-([3-메톡시-4-메틸-페닐아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	455.38

[0745]

4.32		트랜스-2-클로로-N-(4-([6-메틸-퀴놀린-5-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	476.38
4.33		트랜스-2-클로로-N-(4-페닐아미노메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	411.35

[0746]

[0747]

실시예 5.1 내지 5.17

[0748]

중간체 화합물 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸) 페닐아민의 제조

[0749]

단계 1: 메틸 트랜스-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥산카르복실레이트:

[0750]

메틸 트랜스-4-아미노시클로헥산카르복실레이트 (43 g, 222 mmol)를 MeOH (500 mL)에 첨가하여, 무색 용액을 수득하였다. 용액을 10°C로 냉각시키고, 트리에틸아민 (46.4 mL, 333 mmol)에 이어서, MeOH (400 mL) 중 디-

tert-부틸디카르보네이트 (53.3 g, 244 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발 건조시켰다. 생성된 무색 고체를 EtOAc (1000 mL)에 용해시키고, 수득한 용액을 10% 시트르산 용액 (100 mL), 포화 중탄산나트륨 용액 (2 x 100 mL) 및 포화 염수 (100 mL)로 연속적으로 세척하고; 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켜, 무색 고체를 수득하였다.

[0751] 단계 2: 트랜스-tert-부틸 4-(히드록시메틸)시클로헥실카르바메이트

[0752] 메틸 트랜스-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥산카르복실레이트 (55.5 g, 216 mmol)를 에탄올 (900 mL) 및 THF (100 mL) 중에 현탁시키고, 혼합물을 5°C로 냉각시켰다. 과립모양 염화칼슘 (47.9 g, 431 mmol)을 조금씩 첨가하여, 유백색 현탁액을 수득하였다. 수소화붕소나트륨 (32.6 g, 863 mmol)을 5°C에서 25분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물 (백색 에멀전)을 5°C에서 1시간 동안 교반하고, 수조를 제거한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 용액의 pH가 pH 11이 될 때까지 5% 탄산칼륨 (200 mL)을 적가하였다. 무색 침전물이 형성되었고, 이를 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트 (2000 mL) 및 물 (500 mL)과 함께 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 0.5 M HCl (200 mL)로 세척한 후, 물 (2 x 200 mL) 및 포화 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 고 진공하에 밤새 일정한 중량으로 건조시켰다.

[0753] [MH⁺ 230].

[0754] 단계 3: 트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)카바산 tert-부틸 에스테르:

[0755] 0°C에서, DCM (180 mL) 및 DMSO (60 mL) 중 트랜스-tert-부틸-4-(히드록시메틸)시클로헥실카르바메이트 (8.0 g, 34.9 mmol)에 DMSO (60 mL)에 용해된 피리딘 황 트리옥시드 (22.21 g, 140 mmol) 및 DIPEA (24.37 mL, 140 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 1 M HCl과 디에틸에테르 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 1 M HCl, 물에 이어서 포화 염수로 세척하였다. 혼합물을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시켜, 목적 생성물을 수득하였다.

[0756] [MH+MeCN]⁺ 269.

[0757] 단계 4: 트랜스-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)카바산 tert-부틸 에스테르

[0758] 트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)카바산 tert-부틸 에스테르 (3.27 g, 14.38 mmol) 및 아닐린 (1.98 mL, 15.81 mmol)을 실온에서 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시켰다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (4.57 g, 21.57 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 1 N 수산화나트륨 용액 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 10분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 무색 고체를 수득하였다. 이를 이소-헥산으로 슬러리화시키고, 여과하고, 건조시켜, 무색 고체를 수득하였다.

[0759] [MH⁺ 305]

[0760] 단계 5: 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민

[0761] 트랜스-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)카바산 tert-부틸 에스테르 (4.37 g, 14.35 mmol)를 질소 분위기하에 건조 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (70 mL)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 DCM에 재용해시키고, 1 N 수산화나트륨 용액으로 세척하였다. 이어서, DCM을 분리하고, 물 및 포화 염수로 순차적으로 세척하고, 감압하에 증발시키자, 베이지색 고체가 형성되었다.

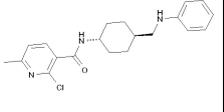
[0762] [MH⁺ 205]

[0763] 하기 표 (표 4)의 실시예의 화합물을 하기 일반 절차에 따라 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민 (실시예 5.1 단계 5)으로부터 제조하였다.

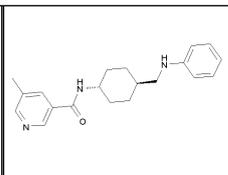
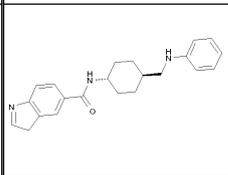
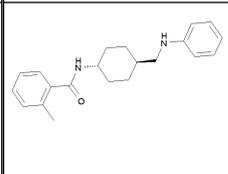
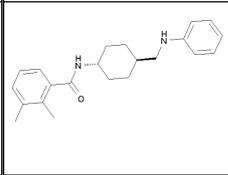
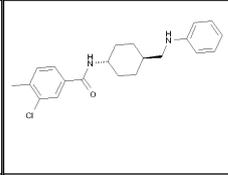
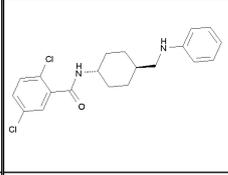
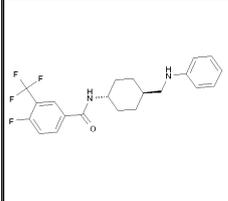
[0764] 각각의 반응에서: 카르복실산 (0.147 mmol, 1.47 당량), 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민 (단계 5) (0.1 mmol, 1 당량, 21 mg), HATU (0.147 mmol, 1.47 당량, 56 mg), PS-DIEA 3.4 mmol/g 로딩 (0.2 mmol, 2 당량, 60 mg)을 사용하였다.

[0765] 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민의 원액을 DMF 중에서 제조하였다 (13.6 mL 중 1.428 g). HATU의 원액을 DMF 중에서 제조하였다 (DMF 20.4 mL 중 3.808 g). PS-DIEA 약 60 mg을 각각의 미리-칭량된 카르복실산에 첨가하였다. 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민 용액 200 μ l에 이어서 HATU 용액 300 μ l를 각각의 바이알에 피펫팅하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 16시간 동안 진탕시켰다. 조 반응물을 MeOH로 예비-습윤시킨 1 g SCX-2 카트리지 상에 로딩하여 정제하고, 조 물질을 MeOH 3 mL로 세척한 후, 화합물을 MeOH 중 2 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 화합물을 분석하고, 진공하에 증발시켰다. 조 혼합물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어 C18 5 μ m 컬럼, 19 x 50 mm, 이동상 물 중 0.1% TFA, 아세트ونی트릴 중 0.1% TFA, 분석으로부터의 체류 시간에 따라 6분 구배)로 추가 정제하였다. MeOH로 예비-습윤시킨 SCX-2 카트리지를 통해 정제 분획을 통과시켜 성공적으로 정제하자 유리-염기 아민으로 바뀌었고, MeOH 5 mL로 세척하고, MeOH 중 3.5 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 최종적으로, 화합물을 진공하에 증발시켰다.

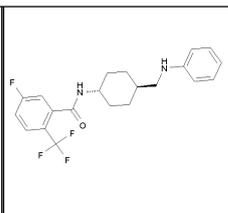
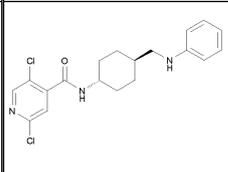
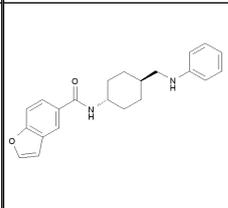
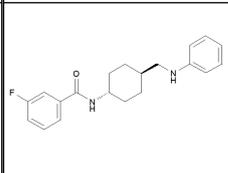
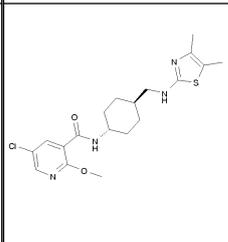
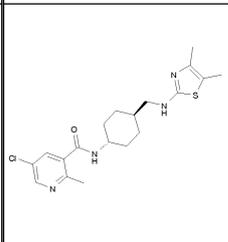
표 4

실사예	구조	명칭	[M+H] ⁺
5.1		트랜스-2-클로로-6-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-니코틴아미드	358.28

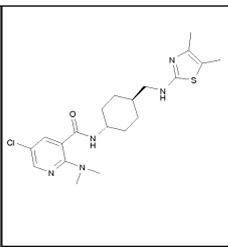
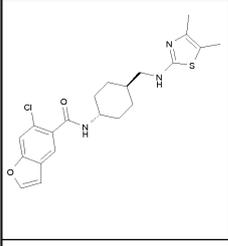
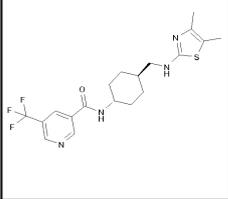
[0766]

5.2		트랜스-5-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-니코틴아미드	324.32
5.3		트랜스-3H-인돌-5-카르복실산 (4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-아미드	348.33
5.4		트랜스-2-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드	323.33
5.5		트랜스-2,3-디메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드	337.35
5.6		트랜스-3-클로로-4-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드	357.3
5.7		트랜스-2,5-디클로로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드	377.26
5.8		트랜스-4-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	395.32

[0767]

5.9		<p>트랜스-5-플루오로- N-(4- 페닐아미노메틸- 시클로헥실)-2- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	395.32
5.10		<p>트랜스-2,5- 디클로로-N-(4- 페닐아미노메틸- 시클로헥실)- 이소니코틴아미드</p>	378.24
5.11		<p>트랜스-벤조푸란-5- 카복실산 (4- 페닐아미노메틸- 시클로헥실)-아미드</p>	349.31
5.12		<p>트랜스-3-플루오로- N-(4- 페닐아미노메틸- 시클로헥실)- 벤즈아미드</p>	327.32
5.13		<p>트랜스-5-클로로-N- {4-[(4,5-디메틸- 티아졸-2-일아미노)- 메틸]-시클로헥실}- 2-메톡시- 니코틴아미드</p>	409.35
5.14		<p>트랜스-5-클로로-N- {4-[(4,5-디메틸- 티아졸-2-일아미노)- 메틸]-시클로헥실}- 2-메틸-니코틴아미드</p>	393.31

[0768]

5.15		<p>트랜스-5-클로로-2-디메틸아미노-N-((4-((4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸)-시클로헥실)-니코틴아미드</p>	422.41
5.16		<p>트랜스-6-클로로-벤조푸란-5-카르복실산 (4-((4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸)-시클로헥실)-아미드</p>	418.4
5.17		<p>트랜스-N-(4-((4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-니코틴아미드</p>	413.38

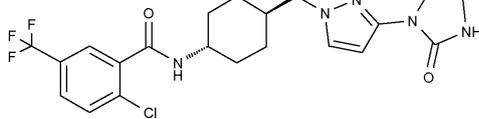
[0769]

[0770]

[0771]

실시예 6

트랜스-2-클로로-N-(4-((3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[0772]

[0773]

단계 1: 트랜스-(4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)시클로헥실)메틸 4-메틸 벤젠술포네이트

[0774]

트랜스-2-클로로-N-(4-히드록시메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 1 단계 2) 1.00 g (2.98 mmol)을 DCM (40 mL) 및 피리딘 (10 mL)에 용해시켰다. 토실 클로라이드 (0.85 g, 4.47 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM과 1 M HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 고체를 이소-헥산:EtOAc-4:1로 연화처리하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0775]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (1H, d), 7.80 (3H, m), 7.72 (2H, d), 7.49 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.60 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.20 (2H, m), 1.00 (2H, m).

[0776]

단계 2: 트랜스-2-클로로-N-(4-((3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0777]

1-(1H-피라졸-3-일)이미다졸리딘-2-온 (410 mg, 2.69 mmol)을 아세트니트릴 (12 mL)이 함유된 마이크로파 바이알에 넣었다. NaH (60%, 108 mg, 2.69 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 트랜스-(4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)시클로헥실)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (1.20 g (0.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 조사를 이용하여 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 제거하였다. 생성물을 결정화 (소량의 MeOH를 함유하는 EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0778]

하기 표 (표 5)의 실시예의 화합물 또는 그의 호변이성질체를, 1-(1H-피라졸-3-일)이미다졸리딘-2-온을 적절한

중간체로 대체하여 실시예 6과 유사한 방법으로 제조하였다. 이러한 한 중간체는 1-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-이미다졸리딘-2-온이며, 그의 제법은 하기 기재한 바와 같다.

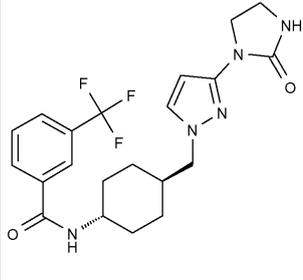
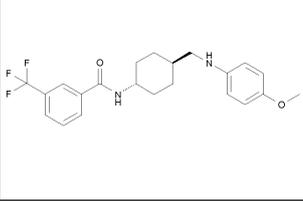
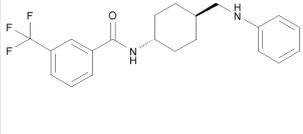
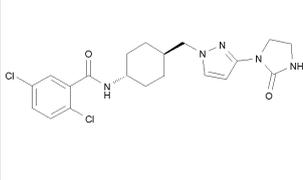
[0779] 단계 1: 3-[3-(2-클로로-에틸)-우레이도]-5-메틸-피라졸-1-카르복실산 (2-클로로-에틸)-아미드

[0780] 0℃에서, THF (150 mL) 중 5-메틸-1H-피라졸-3-일아민 (7.5 g, 77.2 mmol)의 용액에 2-클로로에틸이소시아네이트 (25 g, 236.9 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 헥산을 반응 혼합물에 첨가하고, 0℃로 냉각시키고, 약 2시간 동안 교반하였다. 침전된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸에테르로 세척하고, 건조시켰다.

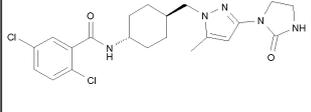
[0781] 단계 2: 1-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-이미다졸리딘-2-온

[0782] THF (100 mL) 중 3-[3-(2-클로로-에틸)-우레이도]-5-메틸-피라졸-1-카르복실산 (2-클로로-에틸)-아미드 (14.5 g, 47.05 mmol)의 용액에 나트륨 (2.2 g, 95.65 mmol) 및 에탄올 (100 mL)로부터 제조한 나트륨 에톡사이드 용액을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 백색 고체의 침전이 관측되었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 약 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다.

표 5

실시예	구조	명칭	[M+H] ⁺
6.1		트랜스-N-(4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	436.37
6.2		트랜스-N-(4-[(4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	407.43
6.3		트랜스-N-(4-페닐아미노메틸)-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	377.32
6.4		트랜스-2,5-디클로로-N-(4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실)-벤즈아미드	436.33

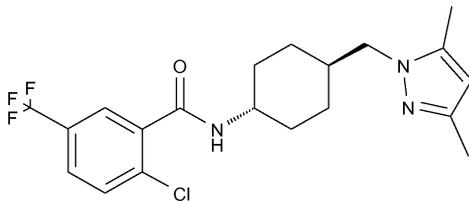
[0783]

6.5		트랜스-2,5- 디클로로-N-(4-[5- 메틸-3-(2-옥소- 이미다졸리딘-1-일)- 피라졸-1-일메틸]- 시클로헥실)-벤즈아미드	450.36
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	--------

[0784]

[0785] 실시예 7.0

[0786] 트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0787]

[0788] 단계 1: 트랜스-(4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)시클로헥실)메틸 트리플루오로 메탄술포네이트

[0789] DCM 25 mL 중 트랜스-2-클로로-N-(4-히드록시메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (1.00 g, 2.98 mmol)를 피리딘 (0.28 g, 3.57 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄술포산 무수물 (0.92 g, 3.28 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C에서 포화 NH₄Cl을 첨가하여 반응물을 킨칭한 후, DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. DCM 추출물을 합하고, 포화 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, m) 7.72 (2H, m), 4.11 (2H, d), 3.68 (1H, m), 1.95 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.11 (2H, m).

[0790]

[0791] 단계 2: 트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[0792] MeCN (2 ml) 중 3,5-디메틸 피라졸 (51.4 mg, 0.534 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (14.11 mg, 0.588 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 트랜스-4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)시클로헥실)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (250 mg, 0.534 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다.

[0793] 생성된 혼합물을 DCM으로 희석하고, 세척하였다 (NaHCO₃). 유기 부분을 분리하고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (이소-헥산/EtOAc로 용출)로 정제하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 9:1 이소-헥산:EtOAc로 연화처리하고, 생성된 백색 고체를 여과하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[MH+ 414.4]. NMR: δH (400MHz, DMSO) 8.49 (1H, d), 7.73 (3H, m), 5.77 (1H, s), 3.76 (2H, d), 3.68 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.16 (4H, m).

[0794]

[0795] 하기 표 (표 6)의 실시예의 화합물 또는 그의 호변이성질체를, 적절한 아졸을 사용하여 실시예 7.0과 유사한 방법으로 트랜스-4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)시클로헥실)메틸 트리플루오로메탄술포네이트로부터 제조하였다.

표 6

실시예	구조	명칭	[M+H] ⁺
7.1		트랜스-2-클로로-N-[4-(3-메틸-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	368.3
7.2		트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	368.3
7.3		트랜스-2-클로로-N-[4-(2-메틸-4-트리플루오로메틸-이미다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	468.33

[0796]

7.4		트랜스-2-클로로-N-[4-(1-메틸-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	386.30
7.5		트랜스-2-클로로-N-[4-(2-메틸-이미다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	400.38
7.6		트랜스-2-클로로-N-[4-(3,5-디-(d3)-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	420.45
7.7		트랜스-2-클로로-N-[4-(5-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	400.35
7.8		트랜스-2-클로로-N-[4-(3-메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	400.35
7.9		트랜스-2-클로로-N-[4-[5-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	492.32
7.10		트랜스-2-클로로-N-[4-[3-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	492.34

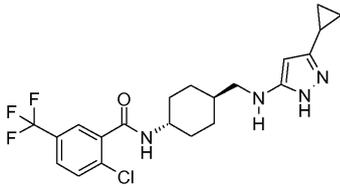
[0797]

[0798]

[0799]

실시예 8:

트랜스-2-클로로-N-{4-[(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0800]

[0801]

25 mL 둥근-바닥 플라스크에 DCM (8 mL) 중 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (100 mg, 0.300 mmol) 및 3-시클로프로필-1H-피라졸-5-아민 (24.60 mg, 0.200 mmol)을 첨가하여, 무색 용액을 수득하였다. 아세트산 (0.046 mL, 0.799 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (127 mg, 0.599 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다.

[0802]

1 M 수산화나트륨 용액 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 상 분리기를 통해 통과시키고, 증발시켜, 무색 오일을 수득하였다. 조 혼합물을 최소량의 DCM에 재용해시키고, 예비패킹된 12 g 실리카겔 컬럼에 적용시키고, 0→100% EtOAc/이소헥산 구배 용리를 이용하여 6분에 걸쳐, 이어서 100% EtOAc를 사용하여 8분 동안 용출시켰다. 순수한 생성물을 무색 오일로서 회수하였다. 오일을 최소량의 DCM에 용해시키고, 이소헥산/EtOAc로 연화처리/초음파처리하여, 무색 고체 31 mg을 수득하였다.

[0803]

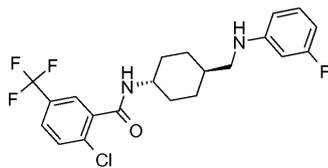
[MH+ 441.36].

[0804]

실시예 9

[0805]

트랜스-2-클로로-N-{4-[(3-플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실}-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0806]

[0807]

건조 DCM (25 mL) 중 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 1 단계 3) (1.0 g, 3.0 mmol) 및 3-플루오로아닐린 (0.29 mL, 3.0 mmol)을 함유하는 50 mL 둥근-바닥 플라스크에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (953 mg, 4.49 mmol)를 1 내지 2분에 걸쳐 3번으로 나누어 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1 N 수산화나트륨 (25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, DCM 층을 분리하고, 1 M HCl (25 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 무색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 DCM에 재용해시키고, 실리카겔 상에 직접 흡수시키고, 50 g 예비-패킹된 컬럼을 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼으로 처리하고, 30% EtOAc/이소헥산으로 용출시켰다. 생성물을 무색 오일로서 단리하였고, 이를 디에테르 에테르-이소헥산으로 연화처리하여, 표제 화합물을 무색 결정으로서 수득하였다.

[0808]

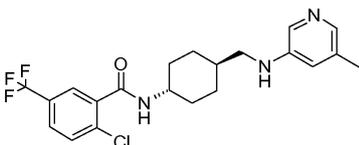
[MH+ 429.24].

[0809]

실시예 10

[0810]

트랜스-2-클로로-N-(4-((5-메틸피리딘-3-일아미노)메틸)-시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[0811]

[0812]

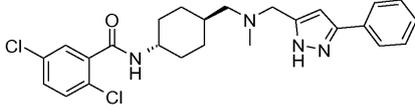
건조 DCM (5 mL) 중 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 1 단계 3) (100 mg, 0.3 mmol) 및 3-아미노-5-메틸피리딘 (36 mg, 0.3 mmol)을 함유하는 50 mL 둥근-바닥 플라스크에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (106 mg, 0.45 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM과 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하고, 상 분리를 통해 통과시켜 DCM 층을 회수하고, 증발시켜, 무색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 DCM에 재용해시키고, 실리카겔 상에 직접 흡수시키고, 12 g 예비-패킹된 컬럼 및 이소헥산/EtOAc 구배 용리 (0% → 100% EtOAc)를 이용하여 실리카겔 상에서

컬럼으로 처리하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 증발시키고, 20% EtOAc/이소헥산으로 연화처리한 후, 생성물을 무색 고체로서 단리하였다 (55 mg).

[0813] [MH+ 426.40].

[0814] 실시예 11

[0815] 트랜스-2,5-디클로로-N-(4-{[메틸-(5-페닐-2H-피라졸-3-일메틸)아미노]-메틸}-시클로헥실)-벤즈아미드



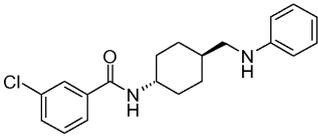
[0816]

[0817] 25 mL 둥근-바닥 플라스크에 DCM (15 mL) 중 트랜스-2,5-디클로로-N-(4-포르밀시클로헥실)벤즈아미드 (200 mg, 0.666 mmol) 및 N-메틸-1-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)메탄아민 옥살레이트 (277 mg, 0.999 mmol)를 첨가하여, 무색 용액을 수득하였다. 아세트산 (0.153 mL, 2.67 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (424 mg, 1.999 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 1 M 수산화나트륨 용액 (4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 상 분리를 통해 통과시키고, 증발시켜, 무색 오일을 수득하였다. 조 혼합물을 최소량의 DCM에 재용해시키고, 예비-패킹된 12 g 실리카겔 컬럼에 적용시키고, 0→100% EtOAc/이소헥산으로 6분에 걸쳐, 이어서 100% EtOAc로 8분 동안 용출시켰다. 순수한 생성물을 무색 오일로서 회수하였다. 오일을 최소량의 DCM에 용해시키고, 9:1 이소헥산/EtOAc로 연화처리/초음파 처리하여, 무색 고체 124 mg을 수득하였다.

[0818] [MH+ 471.30].

[0819] 실시예 12

[0820] 트랜스-3-클로로-N-(4-페닐아미노메틸)-시클로헥실)-벤즈아미드



[0821]

[0822] 마그네틱 교반기 막대가 구비된 7 mL 바이알에 (4-아미노-시클로헥실메틸)-페닐-아민 (41 mg, 0.2 mmol), 3-클로로벤조일 클로라이드 (20 mg, 0.16 mmol) 및 DCM (2 mL)에 이어서 트리에틸아민 (42 μL, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 증발 건조시키고, 정제용 HPLC로 직접 정제하였다.

[0823] [MH+343.19].

[0824] 하기 표 (표 7)의 실시예의 화합물 또는 그의 호변이성질체를 적절한 산 클로라이드를 사용하여 실시예 12와 유사한 방법으로 제조하였다.

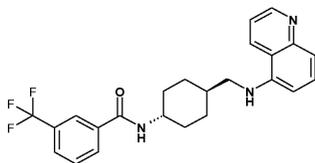
표 7

실시예	구조	명칭	[M+H] ⁺
12.1		트랜스-3-메틸-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드	323.33
12.2		트랜스-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드	377.2
12.3		트랜스-3-시아노-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드	334.24
12.4		트랜스-3-메톡시-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-벤즈아미드	339.23
12.5		트랜스-3-클로로-2-플루오로-N-(4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-6-트리플루오로메틸-벤즈아미드	429.27

[0825]

[0826] 실시예 13

[0827] 트랜스-N-[4-(퀴놀린-5-일아미노메틸)-시클로헥실]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드



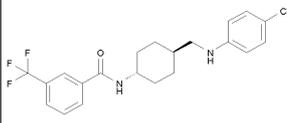
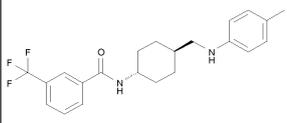
[0828]

[0829] 2 내지 5 mL 용량의 마이크로파 튜브 내의 건조 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 트랜스-N-(4-포르밀-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (적절한 출발 화합물로부터 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 1 단계 3)와 유사하게 제조) (100 mg, 0.33 mmol) 및 5-아미노퀴놀린 (48 mg, 0.33 mmol)의 용액에 아세트산 (0.06 mL, 1.0 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (178 mg, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 격막으로 밀봉하고, 혼합물을 140°C에서 10분 동안 바이오티지 이니시에이터 (Initiator)에서 마이크로파로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 예비-패킹된 역상 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다.

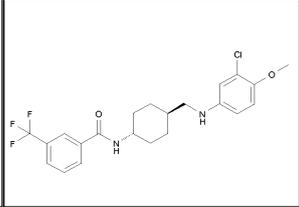
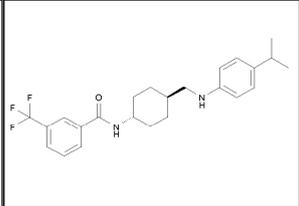
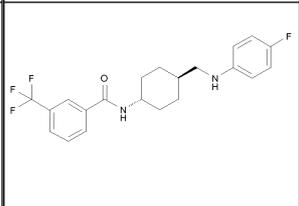
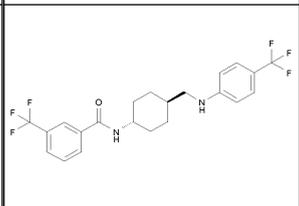
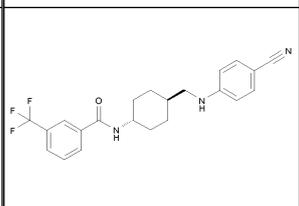
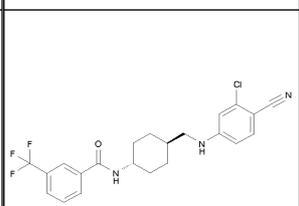
[0830] [MH+428.45].

[0831] 하기 표 (표 8)의 실시예의 화합물을, 적절한 아민을 사용하여 실시예 13과 유사한 방법으로 제조하였다.

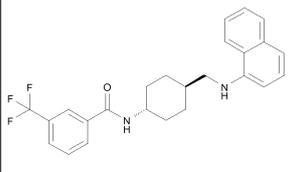
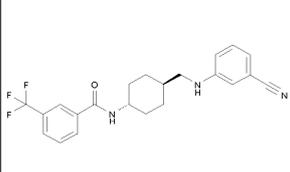
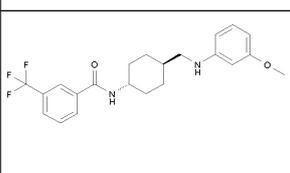
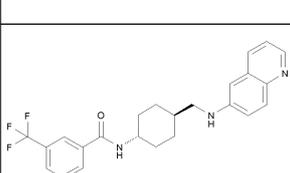
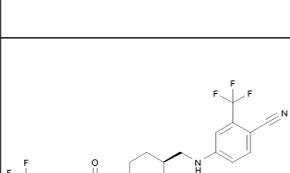
표 8

실시예	구조	명칭	[M+H] ⁺
13.1		트랜스-N-(4-[(4-클로로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	411.36
13.2		트랜스-N-[4-(p-톨릴아미노-메틸)-시클로헥실]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	391.37

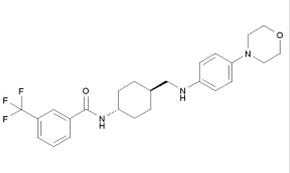
[0832]

<p>13.3</p> 	<p>트랜스-N-(4-[(3-클로로-4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>441.38</p>
<p>13.4</p> 	<p>트랜스-N-(4-[(4-이소프로필-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>419.48</p>
<p>13.5</p> 	<p>트랜스-N-(4-[(4-플루오로-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>395.37</p>
<p>13.6</p> 	<p>트랜스-3-트리플루오로메틸-N-(4-[(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-벤즈아미드</p>	<p>445.37</p>
<p>13.7</p> 	<p>트랜스-N-(4-[(4-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>402.35</p>
<p>13.8</p> 	<p>트랜스-N-(4-[(3-클로로-4-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>477.42 (MH+Me CN)+</p>

[0833]

13.9		트랜스-N-(4-(나프탈렌-1-일아미노메틸)-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	427.44
13.10		트랜스-N-(4-[(3-시아노-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	402.37
13.11		트랜스-N-(4-[(3-메톡시-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	407.4
13.12		트랜스-N-(4-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	428.45
13.13		트랜스-N-(4-[(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	511.33 (MH+Me CN)+

[0834]

13.14		트랜스-N-(4-[(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-메틸]-시클로헥실)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드	462.42
-------	-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	--------

[0835]

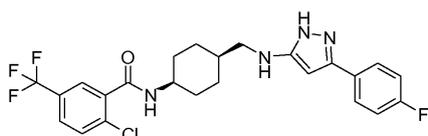
[0836]

실시예 14

[0837]

시스-2-클로로-N-(4-{[5-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸}-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[0838]



[0839]

단계 1: 시스-2-클로로-N-(4-(히드록시메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드

[0840]

THF (10 ml) 중 시스-(4-아미노-시클로헥실)-메탄올 (문헌 [Tetrahedron Lett., 1970, 11, 4285-4288]) (0.75 g, 5.80 mmol)의 용액에 물 (1.8 mL), 트리에틸아민 (2.023 mL, 14.51 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (1.411 g, 5.80 mmol)를 첨가하였다. RM을 실온에서 1시간

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물, 포화 중탄산나트륨 및 포화 염수로 연속적으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 이소헥산 중 0→100% EtOAc 구배 용리를 사용하여 예비-패킹된 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 목적 생성물을 무색 고체로서 수득하였다.

[0841] 단계 2: 시스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[0842] DCM (18 mL) 중 시스-2-클로로-N-(4-(히드록시메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드 (1 g, 2.98 mmol)의 용액에 DIPEA (2.081 mL, 11.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, DMSO (6 mL) 중 피리딘-황 트리옥시드 (1.896 g, 11.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 DCM 사이에 분배하고, 상 분리를 통해 통과시켰다. DCM 층을 수집하고, 감압하에 농축시켜, 무색 오일을 수득하였다. 이소헥산 중 0→100% EtOAc 구배 용리를 사용하여 예비-패킹된 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 목적 생성물을 무색 고체로서 수득하였다.

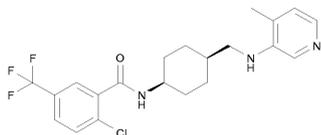
[0843] 단계 3: 시스-2-클로로-N-(4-((3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0844] DCM (3 mL) 중 시스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (100 mg, 0.300 mmol)의 용액에 3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-아민 (58.4 mg, 0.330 mmol)을 첨가하여, 연한 오렌지색 용액을 수득하였다. 이를 실온에서 10분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (102 mg, 0.479 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하였다. DCM 층을 분리하고, 물로 추가로 세척하였다. 수성 추출물을 합하고, DCM으로 재추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 이소헥산 중 0→100% EtOAc (구배 용리)를 사용하여 예비-패킹된 12 g 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 목적 생성물을 무색 고체로서 수득하였다.

[0845] [MH+495.29].

[0846] 실시예 14.1

[0847] 시스-2-클로로-N-((1s,4s)-4-((4-메틸피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



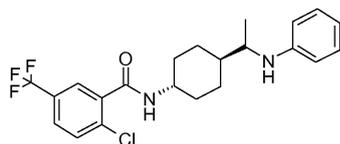
[0848]

[0849] 표제 화합물을, 실시예 14 (단계 3에서 적절한 아민 사용)와 유사하게 제조하였다.

[0850] [MH+426.39].

[0851] 실시예 15

[0852] 트랜스-2-클로로-N-[4-(1RS-페닐아미노)에틸]-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0853]

[0854] 단계 1: 트랜스-2-클로로-N-(4-((S)-1-히드록시에틸)-시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0855] THF (50 mL) 중 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드 (1.00 g, 3.00 mmol)의 용액에 THF 중 메틸마그네슘 브로마이드 2.5 mL의 3 M 용액 (7.49 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 혼합물을 단계 2에서 추가 정제없이 직접 사용하였다.

[0856] 단계 2: 트랜스-N-(4-아세틸시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0857] DCM (20 mL) 중 트랜스-2-클로로-N-(4-((S)-1-히드록시에틸)-시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (1.00 g, 2.86 mmol)의 용액에 DIPEA (1.48 g, 11.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, DMSO (5 mL) 중 황 트리옥시드-피리딘 복합체 (1.82 g, 11.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 후, DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 이소헥산 중 0→100% EtOAc (구배 용리)를 사용하여 예비-패킹된 40 g 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 목적 생성물을 무색 고체로서 수득하였다.

[0858] 단계 3: 트랜스-2-클로로-N-(4-(1-(페닐아미노)에틸)-시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

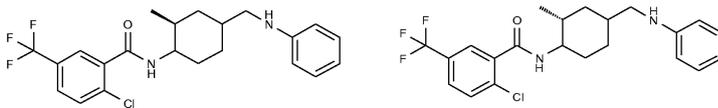
[0859] DCM (10 mL) 중 트랜스-N-(4-아세틸시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드 (200 mg, 0.57 mmol) 및 아닐린 (54 mg, 0.57 mmol)의 용액에 DMF (0.1 mL)에 이어서 트리클로로실란 (78 mg, 0.57 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 추가의 트리클로로실란 (5 x 78 mg, 5 x 0.57 mmol)을 1시간 간격으로 이후 5시간 동안 첨가하였다. 이어서, 추가의 DMF (0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 형성된 무색 고체를 여과에 의해 회수하고, 물에 이어서 EtOAc로 연속적으로 세척하고, 건조시켰다.

[0860] [MH⁺ 425.38].

[0861] 라세미 혼합물을 실시예 1.37에 대해 보고된 것과 유사하게 키랄 고정상 상에서 초임계 유체 크로마토그래피로 분리하였다.

[0862] 실시예 16

[0863] 2-클로로-N-(2RS-메틸-4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



[0864] 단계 1: 3-메틸-4-옥소-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르

[0866] 톨루엔 (100 mL) 중 에틸 4-옥소시클로헥산 카르복실레이트 (10.0 g, 58.8 mmol) 및 피롤리딘 (5.87 g, 82.7 mmol), 및 분자체 (4 Å 체 40 g)를, 딘 스타크(Dean Stark) 장치를 이용하여 환류 온도로 밤새 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 잉여 피롤리딘을 진공하에 제거하였다. 생성된 혼합물을 톨루엔 (50 mL)으로 희석하고, 메틸 요오다이드 (8.96 g, 63.1 mmol)로 처리하였다. 환류 온도에서 15시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 (3 g) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물과 디에틸 에테르 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 실리카 상에서 크로마토그래피 [이소-헥산:EtOAc (19:1에서 9:1로 증가)로 용출]로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.15 (2H, q), 2.89 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.21 (3H, m), 1.89 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.22 (3H, t), 0.95 (3H, d).

[0867] 단계 2: 4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르

[0869] DCE (50 mL) 중에 3-메틸-4-옥소-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 (1.00 g, 5.43 mmol) 및 벤질아민 (0.58 g, 5.43 mmol)을 포함하는 혼합물을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.30 g, 10.9 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 유기 부분을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 실리카 상에서 크로마토그래피 [이소-헥산:EtOAc (4:1에서 1:1로 증가)로 용출]로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (4H, m), 7.20 (1H, m), 4.04 (2H, q), 3.72 (2H, m), 2.50-1.30 (9H, m), 1.19 (4H, m), 0.89 (3H, d).

[0870]

[0871]

단계 3: (4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥실)-메탄올

[0872]

THF (50 mL) 중에 4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 (0.90 g, 3.27 mmol)를 포함하는 냉각 (0°C) 혼합물을 LiAlH₄ (4.09 mL, 8.08 mmol, THF 중 2 M 용액)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL), NaOH (5 mL)에 이어서 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고, EtOAc로 세척하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (4H, m), 7.19 (1H, m) 4.31 (1H, t), 3.68 (2H, m), 3.29 (0.4H, t), 3.15 (1.6H, t), 2.45(1H, m), 2.18 (0.2H, m), 2.06 (0.8H, m), 1.69 (2H, m), 1.52 (3H, m), 1.27 (2H, m), 1.03 (1H, m), 0.90 (0.6H, d), 0.88 (2.4H, d), 0.80(1H, m).

[0873]

[0874]

단계 4: 톨루엔-4-술폰산 4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥실메틸 에스테르

[0875]

DCM (30 mL) 및 피리딘 (3 mL) 중 (4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥실)-메탄올 (0.1 g, 3.00 mmol)을 TsCl (0.86 g, 4.50 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 유기 부분을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 실리카 상에서 크로마토그래피 [이소-헥산:EtOAc (1:2에서 1:4로 증가)로 용출]로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.30 (4H, m), 7.20 (1H, m), 3.80 (2H, d), 3.63 (2H, q), 2.41 (4H, m), 2.01(1H, m), 1.72 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.49 (2H, m), 1.20 (1H, m), 1.02 (1H, m), 0.85 (1H, m), 0.81 (3H, d).

[0876]

[0877]

단계 5: (4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥실메틸)-페닐-아민

[0878]

MeCN (1 mL) 중 톨루엔-4-술폰산 4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥실메틸 에스테르 (350 mg, 0.90 mmol), 아닐린 (126, mg, 1.35 mmol) 및 탄산칼륨 (250 mg, 1.80 mmol)을 포함하는 혼합물을, 마이크로파 조사를 이용하여 180°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 상 분리를 통해 통과시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 [이소-헥산:EtOAc (25:1에서 10:1로 증가)로 용출]로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0879]

[MH+309.34].

[0880]

단계 6: (4-아미노-3-메틸-시클로헥실메틸)-페닐-아민

[0881]

EtOH (5 mL) 중 (4-벤질아미노-3-메틸-시클로헥실메틸)-페닐-아민 (160 mg, 0.52 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (164 mg, 2.60 mmol)를 10% Pd/C (30 mg)로 처리하고, 2시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. Pd/C를 여과에 의해 제거하고, MeOH로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0882]

단계 7: 2-클로로-N-(2-메틸-4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

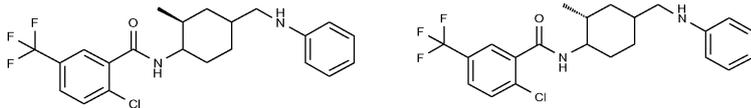
[0883]

건조 THF (5 mL) 중 (4-아미노-3-메틸-시클로헥실메틸)-페닐-아민 (113 mg, 0.52 mmol) 및 TEA (105 mg, 1.04 mmol)를 2-클로로-5-(트리플루오로메틸) 벤조일 클로라이드 (139 mg, 0.57 mmol)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물과 DCM 사이에 분배하였다. 혼합물을 상 분리를 통해 통과시키고, 유기 부분을 진공하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 [이소-헥산:EtOAc (9:1에서 2:1로 증가)로 용출]로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.73 (2H, m), 7.07 (2H, t), 6.56 (2H, d), 6.49 (1H, t), 5.55 (1H, m), 3.93(1H, m), 2.86 (2H, m), 2.23 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.31 (1H, m), 1.11 (1H, m), 0.92 (3H,d).

[0884]

[0885] 단계 8: 2-클로로-N-2-메틸-4-페닐아미노메틸-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드



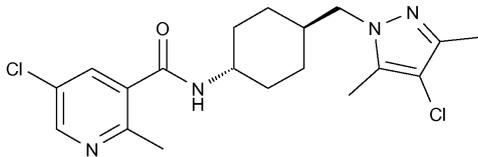
[0886]

[0887] 라세미체를 다이셀 키랄팩(Daicel Chiralpak) AS 컬럼, 250mm x 20mm (일련 번호 AS00CJ-DD004) 상에서 키랄 크로마토그래피에 의해 성분 거울상이성질체로 분리하였다.

[0888] 이용된 방법은 헥산 95%, 에탄올 5% (변형제 무함유), 20 mL/분, 23분 동안이었다. UV를 210 nm에서 방출하였다.

[0889] 실시예 17

[0890] 트랜스-5-클로로-N-[4-(4-클로로-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드



[0891]

[0892] 단계 1: 5-클로로-2-메틸니코티노일 클로라이드

[0893] 5-클로로-2-메틸-니코틴산 (4.15 g, 24.2 mmol)을 DCM (100 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (3.68 g, 29 mmol)와 함께 플라스크에 넣었다. DMF (200 μ l)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다 (가스 발생). 혼합물을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여, 표제 생성물을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0894] 단계 2: 트랜스-4-[(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-시클로헥산 카르복실산 메틸 에스테르

[0895] 트랜스-4-아미노-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (2.14 g, 11.05 mmol)를 THF (50 mL) 및 Et₃N (2.79 g, 27.6 mmol) 중에 현탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 5-클로로-2-메틸니코티노일 클로라이드 (단계 1) (2.20 g, 11.05 mmol)를 서서히 조금씩 첨가하고, RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에서 주로 생성물이 나타났다. 반응 혼합물을 EtOAc와 1 M HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여, 표제 생성물을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.80 (1H, d), 3.70 (1H, m), 3.60 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.29 (1H, m), 1.95 (4H, m), 1.42 (2H, m), 1.29 (2H, m); [MH]⁺ 311.26.

[0896]

[0897] 단계 3: 트랜스-5-클로로-N-(4-히드록시메틸-시클로헥실)-2-메틸-니코틴아미드

[0898] 트랜스-4-[(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (단계 2) (2.20 g, 7.08 mmol)를 건조 THF (100 mL)와 함께 플라스크에 넣었다. 이를 0°C로 냉각시키고, 수소화알루미늄리튬 (0.537 g, 14.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 물 (0.5 mL), 2 M NaOH (0.5 mL)에 이어서 다시 물 (1.5 mL)로 켄칭하였다. 고체를 셀라이트 (등록상표) (필터 물질)를 통해 여과하고, 여과액을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여, 표제 생성물을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (1H, d),

8.38 (1H, d), 7.79 (1H, d), 4.40 (1H, t), 3.66 (1H, m), 3.21 (2H, t), 2.47 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.31 (1H, m), 1.22 (2H, m), 0.98 (2H, m). [MH]⁺ 283.30.

[0899]

[0900] 단계 4: 트랜스-메탄술폰산 4-[(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-시클로헥실메틸 에스테르

[0901] 질소하에, 건조 DCM (3.5 ml) 중 트랜스-5-클로로-N-(4-히드록시메틸-시클로헥실)-2-메틸-니코틴아미드 (단계 1) (100 mg, 0.354 mmol) 및 피리딘 (3.6 ml)의 용액을, 빙수조를 이용하여 대략 0°C로 냉각시켰다. 메탄술폰닐 클로라이드 (0.030 ml, 0.389 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 상기 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 실온에서 포화 NH₄Cl을 첨가하여 반응물을 쉐킹하고, 이어서 디에틸 에테르 (3 x 20 ml)로 추출하였다. Et₂O 추출물을 합하고, 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

MS m/z 361.2/363.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (1H, d), 7.65 (1H, d), 5.68 (1H, br d), 4.09 (2H, d), 3.96 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.21 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.27 (4H, m).

[0902]

[0903] 단계 5a: 4-클로로-3,5-디메틸-1H-피라졸

[0904] 3,5-디메틸-1H-피라졸 (1.00 g, 10.4 mmol)을 클로로포름 (10 mL)에 용해시켰다. N-클로로숙신이미드 (1.39 g, 10.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 클로로포름과 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여, 표제 생성물을 수득하였다.

[0905] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.5 (1H, 넓음), 2.12 (6H, s).

[0906] 단계 5b: 트랜스-5-클로로-N-[4-(4-클로로-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드

[0907] 실온에서, 무수 아세트니트릴 (4.5 mL) 중 4-클로로-3,5-디메틸-1H-피라졸 (단계 5a) (37 mg, 0.283 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액 14 mg, 0.353 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 트랜스-메탄술폰산 4-[(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-시클로헥실메틸 에스테르 (단계 4) (85 mg, 0.236 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 30분 동안 마이크로파 조사를 이용하여 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 포화 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 무색 발포체를 수득하였다. 12 g 예비-패킹된 컬럼을 이용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (0→100% EtOAc로 용출)로 정제함으로써, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

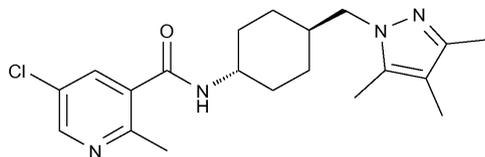
MS m/z

395.3/397.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.78 (1H, d), 3.83 (2H, d), 3.67 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.16 (4H, m).

[0908]

[0909] 실시예 18

[0910] 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드



[0911]

[0912] 단계 1: 트랜스-트리플루오로-메탄술폰산 4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실메틸 에스테르

[0913] 0°C에서, 건조 DCM (45 mL) 중 트랜스-tert-부틸 4-(히드록시메틸)시클로헥실카르바메이트 (실시예 5.1 단계 2) (1 g, 4.36 mmol) 및 무수 피리딘 (0.423 mL, 5.23 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.81 mL, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. TLC 분석 (이소헥산:EtOAc, 1:2; EtOH 중 포스포몰리브덴산으로 염색)에서 출발 알콜이 소모되고, 신규한 덜 극성의 생성물이 형성된 것으로 나타났다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (30 mL)으로 쉐킹하고, 상 분리를 이용하여 DCM 층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다. 이를 다

음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0914]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 (1H, m), 4.35 (2H, d), 3.41 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.16 (4H, m).

[0915]

단계 2: 트랜스-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-카바산 tert-부틸 에스테르

[0916]

실온에서, 무수 아세트니트릴 (4 mL) 중 3,4,5-트리메틸-1H-피라졸 (84 mg, 0.761 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액 33 mg, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 건조 아세트니트릴 (3 mL) 중 트랜스-트리플루오로-메탄술폰산 4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실메틸 에스테르 (단계 1) (250 mg, 0.692 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0917]

MS m/z 322.4 [M+H]⁺.

[0918]

단계 3: 트랜스-4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실아민

[0919]

실온에서 메탄올 (3 mL) 중 트랜스-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-카바산 tert-부틸 에스테르 (단계 2) (215 mg, 0.669 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl의 용액 (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 생성된 겜을 진공하에 밤새 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0920]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (3H, br s), 4.10 (2H, d), 2.90 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.01-1.90 (5H, 3H를 포함하는 m, s), 1.83 (1H, s), 1.54 (2H, m), 1.30 (2H, m), 1.12 (2H, m). (NMR에서 부생성물 및 용매로의 오염이 나타남.)

[0921]

단계 4: 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드

[0922]

건조 DCM (6.5 mL) 중 5-클로로-2-메틸니코티노일 클로라이드 (실시에 17 단계 1) 및 트랜스-4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실아민 (단계 3) (197 mg, 약 0.67 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (0.37 mL, 2.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 연황색 겜을 수득하였다. 혼합물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (0→100% EtOAc로 용출)로 정제하여, 무색 고체를 수득하였고, 이를 Et₂O로 연화처리하여, 표제 생성물을 수득하였다.

[0923]

MS m/z 375.3/377.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.79 (1H, d), 3.74 (2H, d), 3.67 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.88 (2H, m), 1.83 (3H, m), 1.70 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.14 (4H, m).

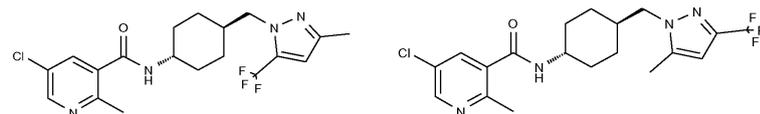
[0924]

실시에 22.6 및 22.7

[0925]

트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드 (22.6) 및 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드 (22.7)

[0926]



[0927]

단계 1: 트랜스-tert-부틸-4-((3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸) 시클로헥실카르바메이트 및 트랜스-tert-부틸-4-((5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실카르바메이트:

[0928]

실온에서, 건조 아세트니트릴 (7 mL) 중 5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (199 mg, 1.328 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액 63 mg, 2.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 초기 비등이 가라앉고, 무색 용액을 수득하였다. 이어서, 건조 아세트니트릴 (4 mL) 중 트랜스-트리

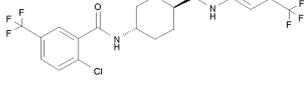
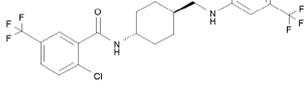
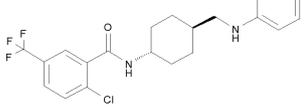
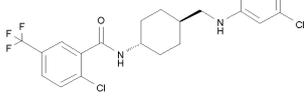
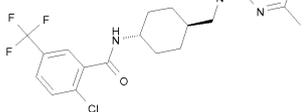
플루오로-메탄술폰산 4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실메틸 에스테르 (실시예 18 단계 1) (400 mg, 1.107 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3×15 mL)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 포화 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물의 혼합물을 연황색 검으로서 수득하였다. 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

- [0929] 단계 2: 트랜스-4-((3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥산아민 및 트랜스-4-((5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥산아민
- [0930] 실온에서, 건조 메탄올 (4 mL) 중 단계 1 (0.8 g, 대략 1.1 mmol)의 조 혼합물을 디옥산 중 4 M HCl 용액 (4 mL)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다.
- [0931] 용매를 감압하에 증발시키고, 수득한 연황색 검을 고 진공하에 18시간 동안 두어, 잉여 HCl의 완전한 제거를 확실히 하였다. 생성물의 극성 특성으로 인해, 정제를 수행하지 않았다 - 조 생성물을 다음 단계에서 추가 조각 또는 특성화 없이 사용하였다.
- [0932] 단계 3: 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3-메틸-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드 및 트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0933] 단계 1의 조 혼합물 (각각의 화합물 대략 0.55 mmol)을 실온에서 건조 DCM (25 mL) 중에 현탁시켰다. 트리에틸아민 (0.38 mL, 2.75 mmol)을 첨가한 후, 5-클로로-2-메틸니코티노일 클로라이드 (실시예 17 단계 1) (0.274 g, 1.21 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 포화 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 연황색 검을 수득하였다. 이스코 40 g 예비-패킹된 실리카 컬럼 및 용리액으로서의 이소-헥산 중 0→100% EtOAc를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 화합물을 정제하고 분리하여, 표제 화합물을 수득하였다 (특성화 데이터에 대해 표 12 참조).
- [0934] 하기 표 (표 9)의 실시예의 화합물을, 적절한 벤즈아미드 또는 피라졸 출발 물질 (트랜스-4-아미노-시클로헥실 카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 적절한 벤조일 클로라이드로부터 트랜스-2-클로로-N-(4-포르밀-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드와 유사하게 제조) 및 적절한 아민을 사용하여 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다.

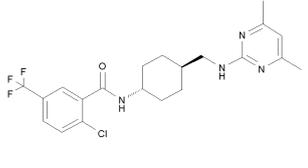
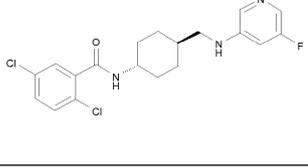
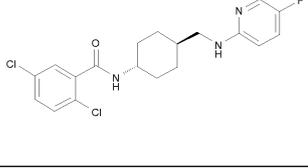
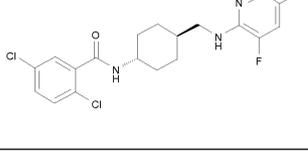
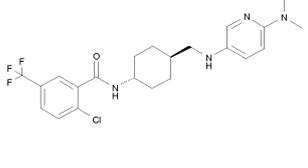
표 9

실시예	구조	IUPAC 명칭	[M+H] ⁺	NMR 데이터
19.1		트랜스-2-클로로- N-(4-((5-(플루오로피리딘-3- 일아미노) 메틸) 시클로헥실)-5- (트리플루오로메틸) 벤즈아미드	430.36	δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 7.82 (2H, m) 7.73 (2H, m), 7.53 (1H, s), 6.73 (1H, m), 6.31 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.91 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).
19.2		트랜스-2-클로로- N-(4-((5-(플루오로피리딘-2- 일아미노) 메틸) 시클로헥실)-5- (트리플루오로메틸) 벤즈아미드	430.37	δH (400MHz, DMSO) 8.48 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.31 (1H, m), 6.53 (1H, t), 6.49 (1H, d of d), 3.70 (1H, m), 3.08 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.04 (2H, m).
19.3		트랜스-2-클로로- N-(4-((3,5- 디플루오로 피리딘- 2-일아미노) 메틸) 시클로헥실)-5- (트리플루오로메틸) 벤즈아미드	448.33	δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.58 (1H, m), 6.62 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.18 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.04 (2H, m).

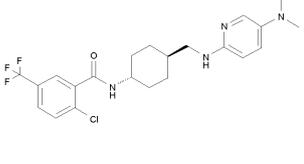
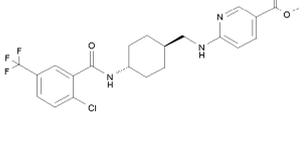
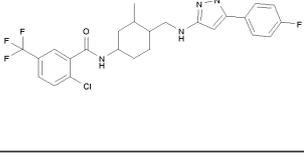
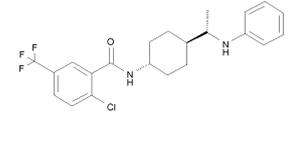
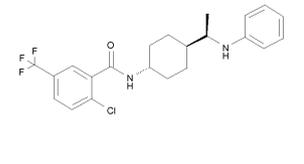
[0935]

<p>19.4</p>		<p>트랜스-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)-N-(4-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노)페닐)시클로헥실벤즈아미드</p>	<p>480.32</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.78 (1H, s), 6.68 (1H, d), 3.70 (1H, m), 3.18 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.07 (2H, m).</p>
<p>19.5</p>		<p>트랜스-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)-N-(4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)페닐)시클로헥실벤즈아미드</p>	<p>480.33</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.11 (1H, s), 6.43 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.98 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.51 (1H, m), 1.29 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>
<p>19.6</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(2-메톡시피리딘-3-일아미노)페닐)시클로헥실-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>442.42</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.31 (1H, d), 6.75 (2H, m), 5.10 (1H, t), 3.87 (3H, s), 3.70 (1H, m), 2.92 (2H, t), 1.94 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.04 (2H, m).</p>
<p>19.7</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(5-클로로피리딘-3-일아미노)페닐)시클로헥실-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>446.38</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 6.83 (1H, m), 6.51 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.10 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.05 (2H, m).</p>
<p>19.8</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(4-메틸피리미딘-2-일아미노)페닐)시클로헥실-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>427.41</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.02 (1H, m), 6.41 (1H, d), 3.69 (1H, m), 3.11 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.02 (2H, m).</p>

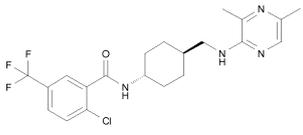
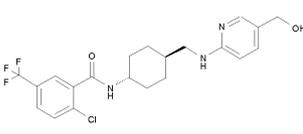
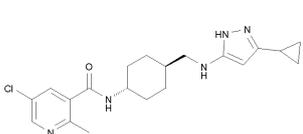
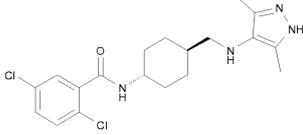
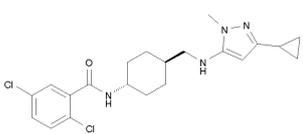
[0936]

19.9		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(4,6-디메틸피리딘-2-일아미노)에틸)카를로엑실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	441.42	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 6.88 (1H, m), 6.30 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.11 (2H, t), 2.18 (6H, s), 1.91 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.02 (2H, m).</p>
19.10		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)에틸)카를로엑실)벤즈아미드</p>	396.27	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.40 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.50 (3H, m), 6.72 (1H, d), 6.31 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.901 (2H, t), 1.89 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
19.11		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-(5-플루오로피리딘-2-일아미노)에틸)카를로엑실)벤즈아미드</p>	396.25	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.39 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.50 (3H, m), 7.30 (1H, m), 6.50 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.04 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.02 (2H, m).</p>
19.12		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일아미노)에틸)카를로엑실)벤즈아미드</p>	414.31	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.39 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.51 (4H, m), 6.61 (1H, t), 3.66 (1H, m), 3.18 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.20 (2H, m), 1.01 (2H, m).</p>
19.13		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(6-디메틸아미노)피리딘-3-일아미노)에틸)카를로엑실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	455.37	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.56 (1H, s), 6.93 (1H, m), 6.52 (1H, d), 4.92 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.87 (6H, s), 2.81 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.05 (2H, m).</p>

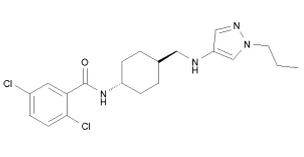
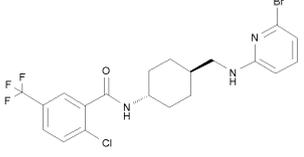
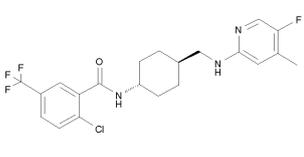
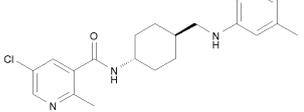
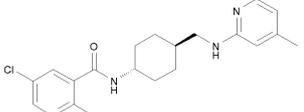
[0937]

<p>19.14</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(5-(디메틸아미노)피리딘-2-일아미노)에틸)시클로헥실-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>455.37</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.08 (1H, d of d), 6.41 (1H, d), 5.90 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.69 (6H, s), 1.91 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.02 (2H, m).</p>
<p>19.15</p>		<p>6-([4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-시클로헥실메틸]아미노)-니코틴산 메틸 에스테르</p>	<p>470.36</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.55 (1H, d), 8.48 (1H, d), 7.80 (2H, m), 7.74 (2H, m), 7.45 (1H, m), 6.50 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.20 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.07 (2H, m).</p>
<p>19.16</p>		<p>2-클로로-N-(4-(5-(4-(플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일아미노)에틸)-3-메틸시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>509.4</p>	<p>NMR 데이터 없음</p>
<p>19.17</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(S)-1-(페닐아미노)에틸)시클로헥실-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>425.46</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.02 (2H, t), 6.53 (2H, d), 6.43 (1H, t), 5.29 (1H, d), 3.68 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.25 (1H, m), 1.91 (3H, m), 1.78 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.20 (4H, m), 1.03 (3H, d).</p>
<p>19.18</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(R)-1-(페닐아미노)에틸)시클로헥실-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>425.47</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.02 (2H, t), 6.53 (2H, d), 6.43 (1H, t), 5.29 (1H, d), 3.68 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.25 (1H, m), 1.91 (3H, m), 1.78 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.20 (4H, m), 1.03 (3H, d).</p>

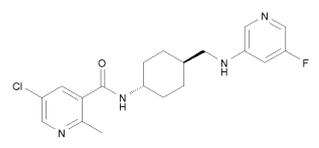
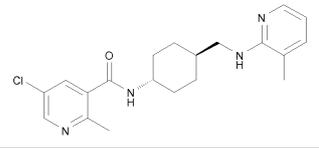
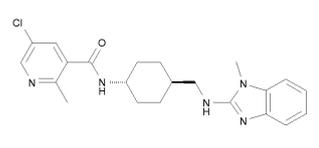
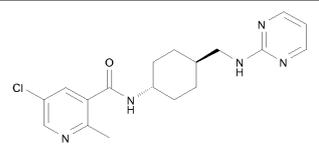
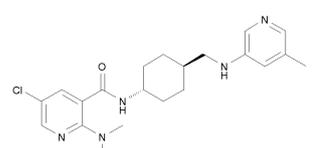
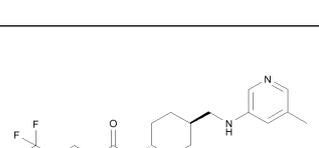
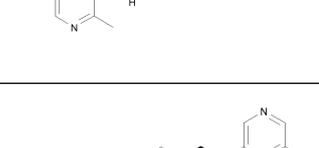
[0938]

<p>19.19</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((3,5-디메틸피라진-2-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>441.41</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.47 (1H, d, J 8.0Hz), 7.82-7.68 (4H, m), 6.18 (1H, br t, J 5.5Hz), 3.70 (1H, m), 3.16 (2H, t, J 6.2Hz), 2.27 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.06 (2H, m).</p>
<p>19.20</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-히드록시메틸)피리딘-2-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>442.42</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.30 (1H, d of d), 6.43 (2H, d), 4.85 (1H, t), 4.26 (2H, d), 3.68 (1H, m), 3.10 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).</p>
<p>19.21</p>		<p>트랜스-5-클로로-N-(4-((3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)에틸)시클로헥실)-2-메틸니코틴아미드</p>	<p>388.36</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.1 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.38 (1H, d), 7.80 (1H, s), 5.10 (1H, br s), 3.68 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.80 (2H, m), 0.55 (2H, m)</p>
<p>19.22</p>		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-((3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)에틸)시클로헥실)벤즈아미드</p>	<p>395.27</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.59 (1H, br s), 8.38 (1H, d, J 7.9Hz), 7.88-7.38 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.17 (1H, br s), 2.60 (2H, d, J 6.4Hz), 2.04 (6H, s), 1.90 (4H, m), 1.29-1.18 (3H, m), 1.04-0.95 (2H, m).</p>
<p>19.23</p>		<p>트랜스-2,5-디클로로-N-(4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일아미노)에틸)시클로헥실)벤즈아미드</p>	<p>421.44</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.25 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J 7.9Hz), 7.53-7.45 (3H, m), 5.22 (1H, br s), 3.64 (1H, m), 2.91 (2H, d, J 7.0Hz), 2.72 (3H, s), 1.90-1.59 (6H, m), 1.23 (2H, m), 0.99 (2H, m), 0.83 (2H, m), 0.61 (2H, m).</p>

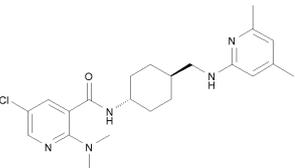
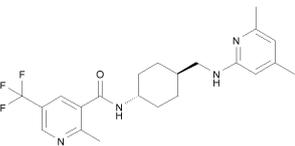
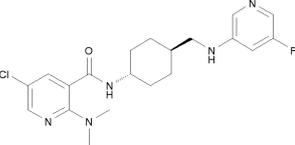
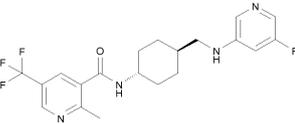
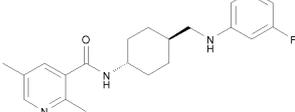
[0939]

19.24		<p>트랜스-2,5- 디클로로-N-(4- (1-프로필-1H- 피롤롤-4- 일아미노) 메틸) 시클로헥실) 벤즈아미드</p>	409.4	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.39 (1H, d, J 8.0Hz), 7.54- 7.46 (3H, m), 7.03 (1H, s), 6.92 (1H, s), 4.27 (1H, t, J 6.3Hz), 3.87 (2H, t, J 6.9Hz), 3.66 (1H, m), 2.67 (2H, t, J 6.4Hz), 1.87 (4H, m), 1.70 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.04 (2H, m), 0.80 (3H, t, J 7.4Hz).</p>
19.25		<p>트랜스-N-(4- (6-브로모 피리딘- 2-일아미노) 메틸) 시클로헥실)-2- 클로로-5- (트리플루오로 메틸)벤즈아미드</p>	492.19	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.27 (1H, t), 6.97 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.45 (1H, d), 3.70 (1H, m), 3.04 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>
19.26		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-((5- 플루오로-4-메틸 피리딘-2- 일아미노) 메틸) 시클로헥실)-5- (트리플루오로메틸) 벤즈아미드</p>	444.36	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.80 (2H, m), 7.72 (2H, m), 6.39 (1H, m), 6.36 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.03 (2H, m), 2.11 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).</p>
19.27		<p>트랜스-5-클로로- 2-메틸-N-(4- (5-메틸피리딘-3- 일아미노)메틸) 시클로헥실) 니코틴아미드</p>	373	NMR 데이터 없음
19.28		<p>트랜스-5-클로로- N-(4-((4,6- 디메틸피리딘-2- 일아미노)메틸) 시클로헥실)-2- 메틸니코틴아미드</p>	387.1	NMR 데이터 없음

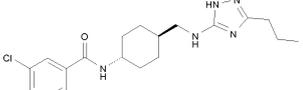
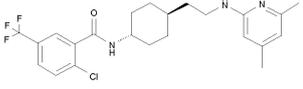
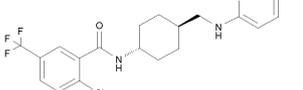
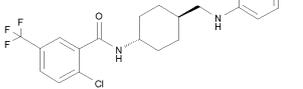
[0940]

19.29		트랜스-5-클로로-N-(4-((5-플루오로피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-2-메틸니코틴아미드	377	NMR 데이터 없음
19.30		트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-((3-메틸 피리딘-2-일아미노)메틸)시클로헥실)니코틴아미드	373	NMR 데이터 없음
19.31		트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-((1-메틸-1H-벤조 [d]이미다졸-2-일아미노)메틸)시클로헥실)니코틴아미드	412.1	NMR 데이터 없음
19.32		트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-((피리딘-2-일아미노)메틸)시클로헥실)니코틴아미드	360	NMR 데이터 없음
19.33		트랜스-5-클로로-2-(디메틸아미노)-N-(4-((5-메틸피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)니코틴아미드	402.1	NMR 데이터 없음
19.34		트랜스-2-메틸-N-(4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드	407.1	NMR 데이터 없음
19.35		트랜스-2,5-디메틸-N-(4-((5-메틸피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)니코틴아미드	353.1	NMR 데이터 없음

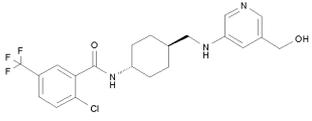
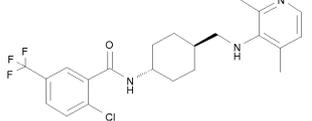
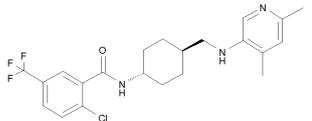
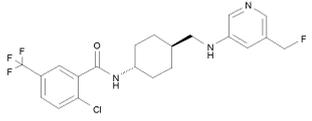
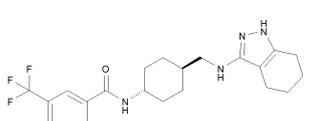
[0941]

19.36		<p>트랜스-5-클로로-2-(디메틸아미노)-N-(4-((4,6-디메틸 피리딘-2-일아미노) 메틸) 시클로헥실) 니코틴아미드</p>	416.1	NMR 데이터 없음
19.37		<p>트랜스-N-(4-((4,6-디메틸피리딘-2-일아미노)메틸) 시클로헥실)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸) 니코틴아미드</p>	421.1	NMR 데이터 없음
19.38		<p>트랜스-5-클로로-2-(디메틸아미노)-N-(4-((5-플루오로피리딘-3-일아미노) 메틸) 시클로헥실) 니코틴아미드</p>	406.1	NMR 데이터 없음
19.39		<p>트랜스-N-(4-((5-플루오로피리딘-3-일아미노)메틸) 시클로헥실)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸) 니코틴아미드</p>	411.1	NMR 데이터 없음
19.40		<p>트랜스-N-(4-((5-플루오로피리딘-3-일아미노)메틸) 시클로헥실)-2,5-디메틸 니코틴아미드</p>	357.1	NMR 데이터 없음

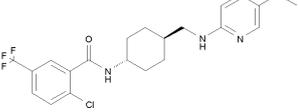
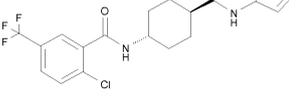
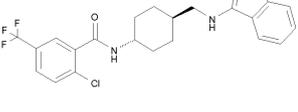
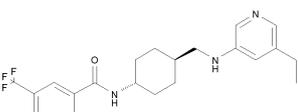
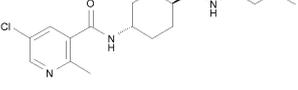
[0942]

<p>19.41</p>		<p>트랜스-2,5- 디클로로-N-(4- (3-프로필-1H- 1,2,4-트리아졸- 5-일아미노) 메틸) 시클로헥실) 벤즈아미드</p>	<p>410.43</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 12.28 및 11.66 (1H, br s, NH 호변이성질체), 8.39 (1H, d, J 7.8Hz), 7.88-7.45 (3H, m), 6.35 및 5.60 (1H br s NH 호변이성질체), 3.66 (1H, br m), 2.93 (2H, br m), 2.39 (2H, br m), 1.89 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.89 (3H, t, J 7.3Hz).</p>
<p>19.42</p>		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-(2-(4,6- 디메틸 피리딘-2- 일아미노) 에틸) 시클로헥실)-5- (트리플루오로메틸) 벤즈아미드</p>	<p>454.39</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.74 (2H, m), 6.15 (2H, m), 6.02 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.02 (2H, m).</p>
<p>19.43</p>		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-(5- 플루오로-6- 메틸 피리딘-2- 일아미노)메틸) 시클로헥실)-5- (트리플루오로 메틸)벤즈아미드</p>	<p>444.48</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.82 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.22 (1H, m), 6.35 (1H, m), 6.29 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.21 (3H, d), 1.93 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
<p>19.44</p>		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-(2,6- 디메틸피리딘-3- 일아미노)메틸) 시클로헥실)-5- (트리플루오로 메틸)벤즈아미드</p>	<p>440.47</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.88 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.90 (2H, m), 2.28 (6H, d), 1.94 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.54 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>

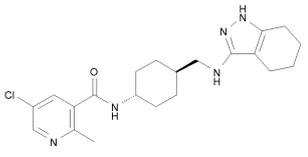
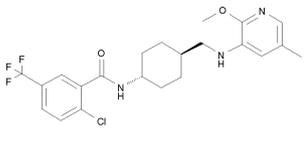
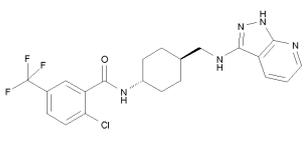
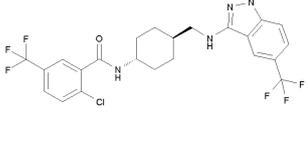
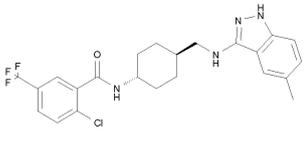
[0943]

<p>19.45</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-(히드록시에틸)피리딘-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>442.43</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.78 (5H, m), 6.83 (1H, s), 5.87 (1H, t), 5.12 (1H, t), 4.41 (2H, d), 3.70 (1H, m), 2.90 (2H, t), 1.90 (4H, m), 1.51 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>
<p>19.46</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((2,4-디메틸피리딘-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>440.47</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.80 (4H, m), 6.92 (1H, d), 3.89 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.92 (4H, m), 1.43 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>
<p>19.47</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((4,6-디메틸피리딘-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>440.46</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.70 (2H, m), 6.81 (1H, s), 4.80 (1H, t), 3.71 (1H, m), 2.97 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.92 (4H, m), 1.60 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>
<p>19.48</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-(플루오로에틸)피리딘-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>444.45</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.78 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.05 (1H, t), 5.34 (2H, d, 50Hz), 3.71 (1H, m), 2.91 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>
<p>19.49</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>455.48</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 10.80 (1H br), 8.47 (d 1H), 7.79 (m 1H), 7.74 (m 2H), 4.55 (br 1H), 3.70 (br 1H), 2.89 (t 2H), 2.41 (m 2H), 2.33 (m 2H), 1.91 (m 2H), 1.82 (m 2H), 1.63 (br m 4H), 1.52 (br 1H), 1.22 (m 2H), 0.98 (m 2H)</p>

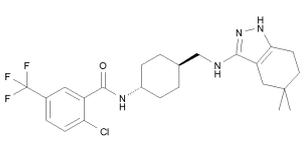
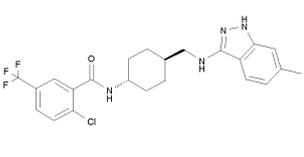
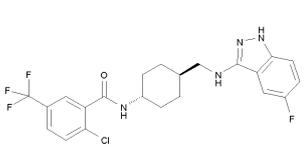
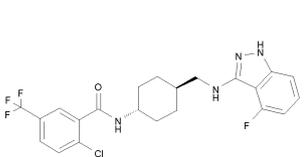
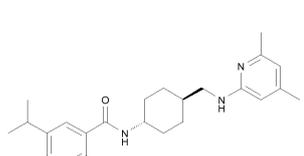
[0944]

19.50		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-에틸피리딘-2-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	440.47	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d, J 7.92Hz), 7.81-7.73 (4H, m), 7.22 (1H, dd, J 2.3, 8.5Hz), 6.41 (1H, d, J 8.5Hz), 6.28 (1H, br t, J 5.6Hz), 3.70 (1H, m), 3.07 (2H, t, J 6.2Hz), 2.40 (2H, q, J 7.5Hz), 1.93 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.12-0.83 (5H, m).</p>
19.51		<p>트랜스-N-(4-((1H-피라졸-4-일아미노)에틸)시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	401.41	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.99 (1H, s), 8.49 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.02 (2H, s), 4.23 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.70 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.46 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.03 (2H, m).</p>
19.52		<p>트랜스-N-(4-((1H-인다졸-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	541.42	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.30 (1H, s), 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (3H, m), 7.20 (2H, m), 6.87 (1H, m), 5.97 (1H, t), 3.72 (1H, m), 3.11 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.68 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>
19.53		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-에틸피리딘-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	440.45	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.49 (1H, d, J 7.9Hz), 7.83-7.74 (4H, m), 7.61 (1H, d, J 1.5Hz), 6.73 (1H, s), 5.77 (1H, t, J 5.6Hz), 3.71 (1H, m), 2.89 (2H, t, J 6.0Hz), 2.49 (2H, q, 잔류 DMSO에 의해 부분적으로 가려짐), 1.96-1.87 (4H, m), 1.51 (1H, m), 1.30-1.22 (2H, m), 1.16 (3H, t, J 7.6Hz), 1.1-1.04 (2H, m).</p>
19.54		<p>트랜스-5-클로로-N-(4-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일아미노)에틸)시클로헥실)-2-메틸니코틴아미드</p>	391.39	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.52 (d 1H), 8.38 (d 1H), 7.78 (m 2H), 6.38 (t 1H), 6.36 (d 1H), 3.66 (m 1H), 3.04 (t 2H), 2.46 (s 3H), 2.14 (s 3H), 1.86(m 4H), 1.48 (m 1H), 1.16(m 4H).</p>

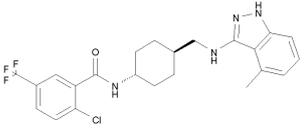
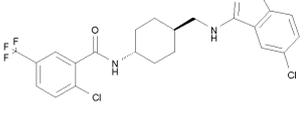
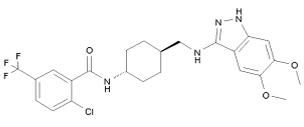
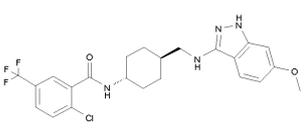
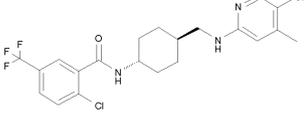
[0945]

19.55		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-((4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)니코틴아미드</p>	402.47	<p>δH (400MHz, DMSO); 10.82 (br s 1H), 8.54 (d 1H), 8.36 (d 1H), 7.80 (d 1H), 4.54, 4.24 (2x br s 1H), 2.36 (t 2H), 2.46 (s 3H), 2.42 (m 2H), 2.22 (m 2H), 1.88 (m 4H), 1.64 (m 4H), 1.54 (m 1H), 1.22 (m 2H), 0.98 (m 2H).</p>
19.56		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((2-메톡시-5-메틸피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	456.42	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.11 (1H, s), 6.58 (1H, s), 5.00 (1H, t), 3.83 (3H, s), 3.70 (1H, m), 2.91 (2H, t), 2.13 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.07 (2H, m).</p>
19.57		<p>트랜스-N-(4-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	452.39	<p>δH (400MHz, DMSO) 11.9 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 8.16 (1H, dd), 7.82-7.70 (3H, m), 6.93 (1H, dd), 6.21 (1H, t), 3.71 (1H, m), 3.12 (2H, t), 1.96-1.88 (4H, m), 1.52 (1H, m), 1.30-0.87 (4H, m).</p>
19.58		<p>트랜스-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)-N-(4-((5-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-3-일 아미노)메틸)시클로헥실)벤즈아미드</p>	519.46	<p>δH (400MHz, DMSO) 11.81 (1H, br s), 8.48 (1H, d), 8.28 (1H, s), 7.82-7.74 (3H, m), 7.47 (1H, d), 7.39 (1H, d), 6.30 (1H, t), 3.72 (1H, m), 3.14 (2H, t), 1.97-1.66 (5H, m), 1.31-1.13 (4H, m).</p>
19.59		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	465.44	<p>δH (400MHz, DMSO) 11.14 (1H, br s), 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.74 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 5.79 (1H, t), 3.72 (1H, m), 3.10 (2H, t), 2.34 (3H, s), 1.92 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>

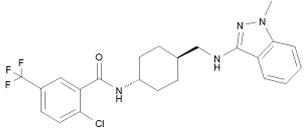
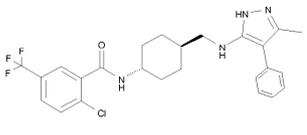
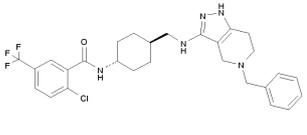
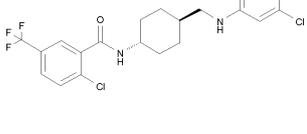
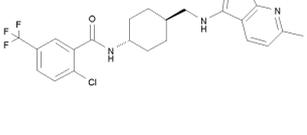
[0946]

19.60		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)피리딘-5-일)벤즈아미드</p>	483.41	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.46 (1H d), 7.79 (1H d), 7.75 (1H d), 7.73 (1H d), 4.49 (1H br), 3.68 (1H s), 2.88 (2H t), 2.41 (2H t), 2.02 (2H s), 1.91 (2H m), 1.81 (2H m), 1.54 (1H br), 1.44 (2H t), 1.24 (2H m), 1.01 (2H m), 0.93 (6H s)</p>
19.61		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((6-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)피리딘-5-일)벤즈아미드</p>	465.39	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.12 (1H, s), 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 6.98 (1H, s), 6.71 (1H, d), 5.82 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.10 (2H, t), 2.36 (3H, s), 1.91 (4H, m), 1.62 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
19.62		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-플루오로-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)피리딘-5-일)벤즈아미드</p>	469.36	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.39 (1H, br s), 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.74 (2H, m), 7.52 (1H, dd), 7.23 (1H, dd), 7.11 (1H, dt), 5.89 (1H, t), 3.72 (1H, m), 3.11 (2H, t), 1.93 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
19.63		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((4-플루오로-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)피리딘-5-일)벤즈아미드</p>	469.33	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.70 (1H, s), 8.49 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.03 (1H, d), 6.60 (1H, m), 5.48 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.11 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.70 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
19.64		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((4,6-디메틸피리딘-2-일아미노)에틸)피리딘-5-일)이소프로필나코란아미드</p>	415.44	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.42 (1H, d), 8.35 (1H, d), 7.72 (1H, d), 6.20 (1H, t), 6.15 (1H, s), 6.07 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.05 (2H, t), 2.99 (2H, t), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.22 (8H, m), 1.05 (2H, m).</p>

[0947]

19.65		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((4-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	465.3	<p>δH (400MHz, DMSO) 11.39 (1H, br s), 8.49 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 7.74 (2H, m), 7.05 (2H, m), 6.60 (1H, d), 5.12 (1H, t), 3.72 (1H, m), 3.11 (2H, t), 2.61 (3H, s), 1.93 (4H, m), 1.70 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
19.66		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-클로로-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	485.2	<p>δH (400MHz, DMSO) 11.52 (1H, s), 8.49 (1H, d), 7.86-7.74 (4H, m), 7.24 (2H, m), 6.02 (1H, t), 3.74 (1H, m), 3.11 (2H, t), 1.93 (4H, m), 1.64 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.11 (2H, m).</p>
19.67		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	511.43	<p>δH (400MHz, DMSO); 10.95 (1H, s), 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.21 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.63 (1H, t), 3.79 (3H, s), 3.71 (4H, s + m), 3.09 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.62 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>
19.68		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((6-메톡시-1H-인다졸-3-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	481.36	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.10 (1H, s), 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.58 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.50 (1H, d of d), 5.83 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.71 (1H, m), 3.09 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>
19.69		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-클로로-4-메틸피리딘-2-일아미노)에틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	460.31	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.71 (2H, m), 6.63 (1H, t), 6.42 (1H, s), 3.70 (1H, m), 3.08 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.04 (2H, m).</p>

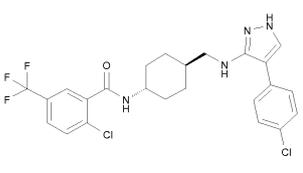
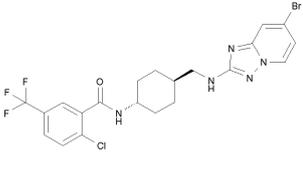
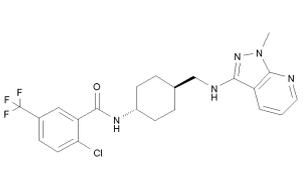
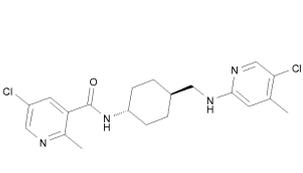
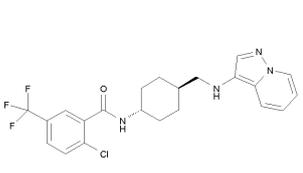
[0948]

<p>19.70</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((1-메틸-1H-인다졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>465.29</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (3H, m), 7.27 (2H, m), 6.89 (1H, m), 6.00 (1H, t), 3.72 (3H, s and 1H, m), 3.11 (2H, t), 1.92 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>
<p>19.71</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>491.29</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.40 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.38 (4H, m), 7.20 (1H, t), 4.49 (1H, m), 3.68 (1H, m), 2.92 (2H, t), 2.17 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.20 (2H, m), 1.00 (2H, m).</p>
<p>19.72</p>		<p>트랜스-N-(4-((5-벤질-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>546.44</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.20 (1H, br), 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.32 (5H, m), 7.23 (1H, m), 4.78 (0.5H, br), 4.33 (0.5H, br), 3.65 (3H, m), 3.18 (2H, s), 2.82 (1H, m), 2.64 (3H, m), 1.91 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.20 (3H, m), 0.98 (2H, m).</p>
<p>19.73</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-클로로-2-메틸피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>460.28</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.51 (1H, d), 6.82 (1H, d), 5.50 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.28 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.06 (2H, m).</p>
<p>19.74</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((6-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>466.35</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.70 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.12 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.10 (2H, t), 2.50 (3H, s), 1.91 (4H, m), 1.62 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>

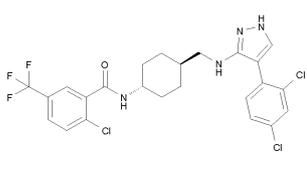
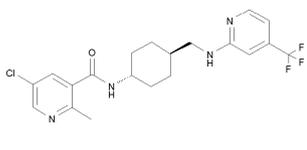
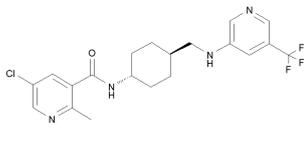
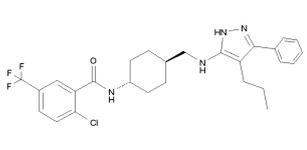
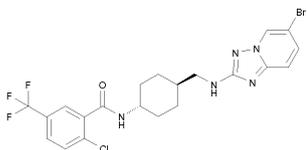
[0949]

19.75		트랜스-2-클로로-N-(4-((5-클로로-6-메틸피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	460.31	δ H (400MHz, DMSO) 8.49 (1H, d), 7.81 (2H, m), 7.73 (2H, m), 6.95 (1H, d), 5.99 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.90 (2H, t), 2.34 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).
19.76		트랜스-N-(4-((4-브로모-5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	521.3	δ H (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 6.45 (1H, v br), 3.70 (1H, m), 3.00 (2H, d), 2.52 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.59 (3H, m), 1.22 (2H, m), 1.02 (2H, m), 0.89 (3H, t).
19.77		트랜스-2-클로로-N-(4-((1,2-b)피리다진-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	452.3	δ H (400MHz, DMSO) 8.49 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 7.88 (1H, dd), 7.81 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 5.63 (1H, br t), 3.71 (1H, m), 3.08 (2H, m), 1.92 (4H, m), 1.64 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.09 (2H, m).
19.78		트랜스-2-클로로-N-(4-((4,6-디히드로-1H-티에노[3,4-c]피라졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	459.29	δ H (400MHz, DMSO) 11.28 (br 1H), 8.51 (d 1H), 7.82 (d 1H), 7.77 (d 1H), 7.74 (m 2H), 5.40 (br 1H), 3.74(s 2H), 3.70 (br m 1H), 3.65 (s 2H), 2.86 (s 2H), 1.96 (m 2H), 1.84 (m 2H), 1.43 (m 1H), 1.24 (m 2H), 1.0 (m 2H).
19.79		트랜스-2-클로로-N-(4-((4-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	491.33	δ H (400MHz, DMSO) 11.55 (1H, br s), 8.5 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.75 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.33 (1H, m), 4.75 (1H, br s), 3.72 (1H, m), 2.96 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.92 (4H, m), 1.60 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.03 (2H, m).

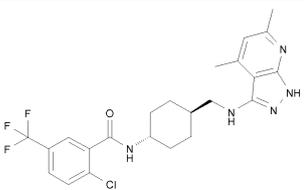
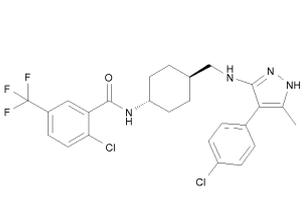
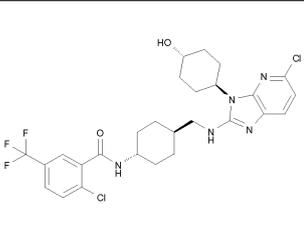
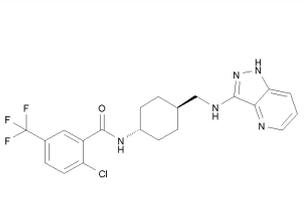
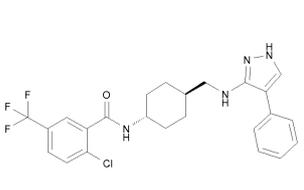
[0950]

<p>19.80</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)-2-클로로페닐)-1H-피리딘-3-일아미노)에틸)벤즈아미드</p>	<p>511.2</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD). δ 8.6 (~0.5H, d, 아미드 양성자의 느린 교환), 8.0 (1H, s), 7.7 (3H, m), 7.5 (4H, s), 3.8 (1H, m), 3.2 (2H, d), 2.1 (2H, d), 1.9 (2H, d), 1.7 (1H, m), 1.4 (2H, m), 1.2 (2H, m).</p>
<p>19.81</p>		<p>트랜스-N-(4-((7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일아미노)에틸)벤즈아미드</p>	<p>532.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD). δ 8.4 (1H, d), 7.7 (3H, m), 7.6 (1H, s), 7.1 (1H, d), 3.9 (1H, m), 3.2 (2H, d), 2.1 (2H, d), 2.0 (2H, d), 1.7 (1H, m), 1.4 (2H, m), 1.2 (2H, m).</p>
<p>19.82</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((1-메틸-[3,4-b]피리딘-3-일아미노)에틸)벤즈아미드</p>	<p>466.35</p>	<p>δH (400MHz, DMSO): 8.50 (1H, d), 8.38 (1H, m), 8.17 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.75 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.32 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.71 (1H, m), 3.11 (2H, t), 1.92 (4H, m), 1.62 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>
<p>19.83</p>		<p>트랜스-5-클로로-N-(4-((5-클로로-4-메틸피리딘-2-일아미노)에틸)벤즈아미드</p>	<p>407.37</p>	<p>δH (400MHz, DMSO): 8.53 (1H, d), 8.38 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.79 (1H, d), 6.64 (1H, t), 6.41 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.05 (2H, t), 2.45 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.05 (2H, m).</p>
<p>19.84</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일아미노)에틸)벤즈아미드</p>	<p>451.4</p>	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.49 (1H, d), 8.34 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.62 (1H, d), 7.53 (1H, s), 6.86 (1H, m), 6.63 (1H, m), 4.71 (1H, t), 3.72 (1H, m), 2.91 (2H, t), 1.94 (4H, m), 1.53 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>

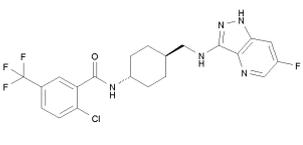
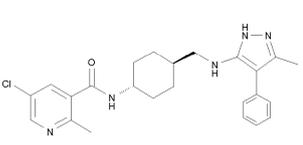
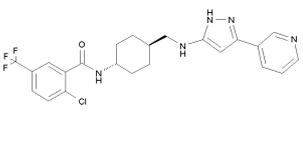
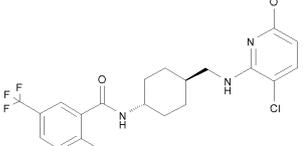
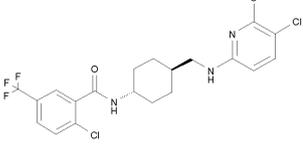
[0951]

<p>19.85</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(4-(2,4-디클로로페닐)-1H-피리다진-3-일아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>545.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD). δ 8.6 (0.5H, d, 아미드 양성자가 MeOD 중에서 서서히 교환됨), 8.0 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.70 (2H, d), 7.45 (1H, s), 7.4 (2H, t), 3.9 (1H, m), 3.1 (2H, d), 2.1 (2H, d), 1.9 (2H, d), 1.6 (1H, m), 1.35 (2H, q), 1.1 (2H, q).</p>
<p>19.86</p>		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노)에틸)-3-메틸피리딘-2-일아미노)니코틴아미드</p>	<p>427.4</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.53 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.11 (1H, t), 6.77 (1H, s), 6.69 (1H, d), 3.70 (1H, m), 3.18 (2H, t), 2.48 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
<p>19.87</p>		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)에틸)-3-메틸피리딘-2-일아미노)니코틴아미드</p>	<p>427.4</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.54 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.11 (1H, s), 6.45 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.48 (3H, s), 1.91 (4H, m), 1.51 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>
<p>19.88</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(4-(3-페닐-4-프로필-1H-피리다진-5-일아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>519.43</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.50 (1H, s), 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.45 (4H, m), 7.32 (1H, m), 4.70 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.99 (2H, t), 2.40 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.61 (1H, m), 1.43 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.02 (2H, m).</p>
<p>19.89</p>		<p>트랜스-N-(4-(4-(6-브로모-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일아미노)에틸)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>530.1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6). δ 9.0 (1H, s), 8.5 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.75 (2H, d), 7.6 (1H, d), 7.4 (1H, d), 6.8 (1H, t), 3.7 (1H, m), 3.1 (2H, t), 2.0 (2H, d), 1.9 (2H, d), 1.6 (1H, m), 1.2 (2H, q), 1.0 (2H, q).</p>

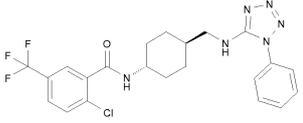
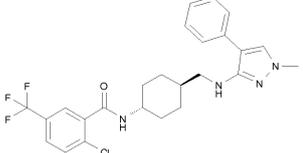
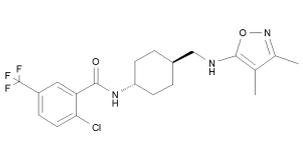
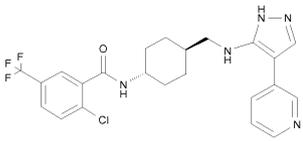
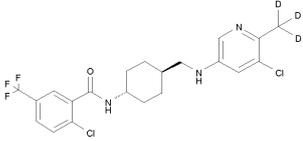
[0952]

19.90		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	480.2	NMR 데이터 없음
19.91		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	527.54	<p>δH (400MHz, DMSO), 11.48 (1H s), 8.47(1H d), 7.82 (1H d), 7.76 (d, 7.72) 1H (s, 7.43) 2H (d, 7.34) 2H (d, 4.61) 1H (br s), 3.69 (1H m), 2.94 (2H t), 2.17 (3H s), 1.94 (2H m), 1.82 (2H m), 1.59 (1H m), 1.22 (2H m), 0.99 (2H m).</p>
19.92		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(5-클로로-3-(4-히드록시시클로헥실)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	584.2	<p>δH (400mHZ, MeOD), 8.6 (-1H, d, NH 서서히 교환), 7.7 (4H, m), 7.3 (1H, d), 4.4 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.8 (1H, m), 3.4 (2H, d), 2.7 (2H, q), 2.2 (4H, d), 2.0 (4H, q), 1.8 (1H, m), 1.5 (4H, m), 1.3 (2H, q).</p>
19.93		<p>트랜스-N-(4-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	452.2	<p>δH (400 MHz, MeOD), 8.6 (-1H, d, NH 서서히 교환), 8.4 (1H, d), 7.9 (1H, d), 7.7 (3H, m), 7.5 (1H, m), 3.9 (1H, m), 2.1 (4H, dd), 1.8 (1H, m), 1.3 (4H, m).</p>
19.94		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-(4-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)메틸)시클로헥실)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	477.2	<p>δH (400 MHz, MeOD), 8.6 (-1H, d, NH 서서히 교환), 7.9 (1H, s), 7.7 (3H, m), 7.5 (4H, m), 7.3 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.1 (2H, d), 2.1 (2H, d), 1.95 (2H, d), 1.7 (1H, m), 1.4 (2H, q), 1.2 (2H, q).</p>

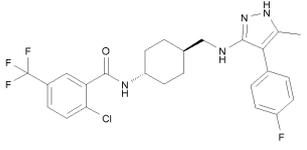
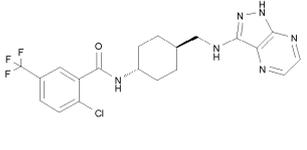
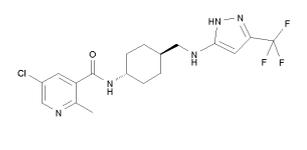
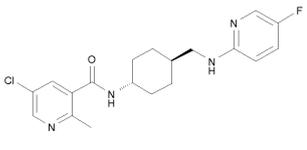
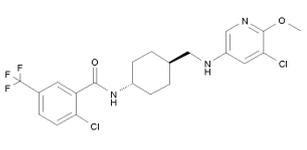
[0953]

<p>19.95</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((6-플루오로-1H-피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	<p>470.2</p>	<p>δH (400 MHz, MeOD). δ 8.6 (1H, d, NH 서서히 교환), 8.2 (1H, s), 7.7 (3H, m), 7.5 (1H, d), 3.9 (1H, m), 3.3 (2H, d), 2.1 (4H, dd), 1.7 (1H, m), 1.3 (4H, m).</p>
<p>19.96</p>		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-((3-메틸-4-페닐-1H-피리딘-5-일)아미노)페닐)시클로헥실니코틴아미드</p>	<p>438.47</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.10 (1H, br), 8.53 (1H, d), 8.40 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.36 (4H, m), 7.19 (1H, m), 4.59 (1H, t), 3.68 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.50 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.21 (2H, m), 0.99 (2H, m).</p>
<p>19.97</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((3-피리딘-3-일)-1H-피리딘-5-일)아미노)페닐)벤즈아미드</p>	<p>478.3</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.90 (1H, br d), 8.90 (1H, s), 8.48 (2H, m), 8.03 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.74 (2H, m), 7.40 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.91 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
<p>19.98</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((3-클로로-6-메톡시-피리딘-2-일)아미노)페닐)시클로헥실-5-트리플루오로메틸벤즈아미드</p>	<p>476.25</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.42 (1H, d), 6.47 (1H, t), 5.91 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.22 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.07 (2H, m).</p>
<p>19.99</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-((5-클로로-6-메톡시-피리딘-2-일)아미노)페닐)시클로헥실-5-트리플루오로메틸벤즈아미드</p>	<p>476.24</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.33 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.03 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.10 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>

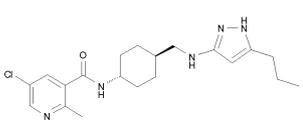
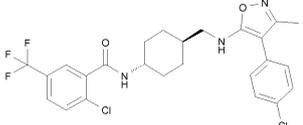
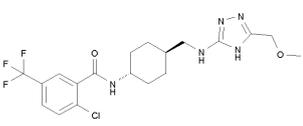
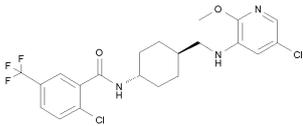
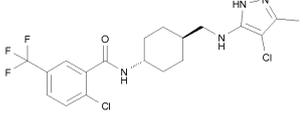
[0954]

<p>19.100</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(1-페닐-1H-테트라졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>479.2</p>	<p>δH (400MHz, MeOD); 7.6 (8H, m), 4.4 (1H, m), 3.25 (2H, d), 2.1 (2H, d), 1.9 (2H, d), 1.2 (1H, m), 1.4 (2H, q), 1.2 (2H, q). (Mem (Tab): NMR 생성물 하트카피 (Hardcopy); av43563).</p>
<p>19.101</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>491.2</p>	<p>δH (400MHz, MeOD); 8.6 (-1H, d, NH 서서히 교환), 7.9 (1H, s), 7.7 (4H, m), 7.4 (4H, m), 7.3 (1H, m), 3.8 (1H, m), 3.1 (2H, d), 2.1 (2H, d), 1.95 (2H, d), 1.7 (1H, m), 1.4 (2H, q), 1.2 (2H, q).</p>
<p>19.102</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(3,4-디메틸-이소사졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>430.38</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.42 (1H, d), 6.60 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.02 (2H, t), 1.96 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.70 (3H, s), 1.43 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.04 (2H, m).</p>
<p>19.103</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(4-피리딘-3-일-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>478.31</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.90 (1H, br d), 8.72 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.31 (1H, m), 7.77 (5H, m), 7.32 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.00 (2H, t), 1.90 (4H, m), 1.61 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.03 (2H, m).</p>
<p>19.104</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-클로로-6-d3-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>463.3</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.81 (2H, m), 7.73 (2H, m), 6.95 (1H, d), 5.99 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.90 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>

[0955]

<p>19.105</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-([4-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>509.4</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.48 (1H, d), 7.82 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.25 (2H, m), 3.67 (1H br), 2.65 (2H, d), 2.17 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.56 (1H, br), 1.24 (2H, m), 1.02 (2H, m).</p>
<p>19.106</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-([1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>453.29</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 12.33 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.81 (1H, m), 7.72 (2H, m), 6.38 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.20 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.70 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>
<p>19.107</p>		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-([5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-니코틴아미드</p>	<p>416.4</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 1.0 (2H, m), 1.2 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.68 (1H, m), 5.58 (1H, s), 5.95 (1H, t), 7.79 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.55 (1H, d), 12.2 (1H, s).</p>
<p>19.108</p>		<p>트랜스-5-클로로-N-(4-([5-플루오로-피리딘-2-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-2-메틸-니코틴아미드</p>	<p>377.32</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.52 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.31 (1H, m), 6.52 (1H, t), 6.49 (1H, d of d), 3.69 (1H, m), 3.08 (2H, t), 2.49 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.03 (2H, m).</p>
<p>19.109</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-([5-클로로-6-메톡시-피리딘-3-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>476.31</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.19 (1H, d), 5.58 (1H, t), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, m), 2.87 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.09 (2H, m).</p>

[0956]

<p>19.110</p>		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-(4-[(5-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-니코틴아미드</p>	<p>390.41</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 11.02 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.80 (1H, d), 5.20 (1H, s), 3.68 (1H, m), 2.81 (2H, t), 2.48 (3H, s), 2.39 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.46 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.89 (3H, t).</p>
<p>19.111</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[[4-(4-클로로-페닐)-3-메틸-이속사졸-5-일아미노]-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>526.2</p>	<p>δH (400MHz, MeOD); 8.60 (1H,d), 7.72 (3H,m), 7.43 (2H,d), 7.31 (2H,d), 3.84 (1H,m), 3.16 (2H,d), 2.15 (3H,s), 2.09 (2H,d), 1.88 (2H,d), 1.60 (1H,m), 1.34 (2H,q), 1.13 (2H,q)</p>
<p>19.112</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-메톡시메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>446.2</p>	<p>δH (400MHz, MeOD); 7.73 (3H,m), 4.47 (3H,s), 3.86 (1H,m), 3.43 (2H,s), 3.21 (2H,d), 2.13 (2H,d), 1.96 (2H,d), 1.65 (1H,m), 1.39 (2H,q), 1.22 (2H,q)</p>
<p>19.113</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>476.31</p>	<p>δH (400MHz, DMSO); 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.76 (1H, d), 5.53 (1H, t), 3.88 (3H, s), 3.69 (1H, m), 2.94 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.56 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).</p>
<p>19.114</p>		<p>트랜스-2-클로로-N-(4-[(4-클로로-5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>449.2</p>	<p>δH (400MHz, MeOD); 7.72 (3H,m), 3.85 (1H,m), 3.07 (2H,d), 2.16 (3H,s), 2.09 (2H,d), 1.96 (2H,d), 1.63 (1H,m), 1.35 (2H,q), 1.16 (2H,q)</p>

[0957]

19.115		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-[(4- 시아노-5-메틸- 2H-피라졸-3- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	440.2	<p>δH (400MHz, MeOD); 8.61 (1H,d), 7.72 (3H,m), 3.86 (1H,m), 3.10 (2H,d), 2.26 (3H,s), 2.10 (2H,d), 1.96 (2H,d), 1.63 (1H,m), 1.36 (2H,q), 1.15 (2H,q)</p>
19.116		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-[[2-(4- 클로로-페닐)-5- 메틸-2H-피라졸- 3-일아미노]- 메틸]- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	525.2	<p>δH (400MHz, MeOD); 8.61 (1H,d), 7.56-7.76 (7H,m), 3.84 (1H,m), 3.07 (2H,d), 2.33 (3H,s), 2.10 (2H,d), 1.90 (2H,d), 1.63 (1H,m), 1.34 (2H,q), 1.15 (2H,q)</p>
19.117		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-[[6-에틸- 4-메틸-1H- 피라졸-3- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	443.43	<p>δH (400MHz, DMSO); 10.87 (1H, s), 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 4.47 (1H, m), 3.69 (1H, m), 2.90 (2H, t), 2.40 (2H, q), 1.92 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.53 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.10 (3H, t), 1.00 (2H, m).</p>
19.118		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-[[1-메틸- 1H-피라졸로 [4,3-b]피리딘- 3-일아미노)- 메틸]- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	466.2	<p>δH (400MHz, MeOD); 8.3 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.7 (3H, m), 7.4 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.8 (3H, s), 3.3 (2H, m), 2.1 (2H, d), 2.05 (2H, d), 1.75 (1H, m), 1.4 (2H, q), 1.25 (2H, q).</p>
19.119		<p>트랜스-2-클로로- N-(4-[[1,2,4] 트리아졸로 [4,3-a]피리딘- 3-일아미노메틸]- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드</p>	452.2	<p>δH (400MHz, MeOD); 1.2 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.80 (1H, m), 2.0 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.90 (1H, m), 6.80 (1H, t), 7.25 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.6 (3H, m), 8.05 (1H, d).</p>

[0958]

19.120		트랜스-2-클로로-N-(4-[(5,7-디메틸-피리딘-2-일아미노)-3-일아미노]-메틸)-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	480.3	δ H (400 MHz, CDCl ₃) 1.3 (4H, m), 1.80 (1H, m), 2.12 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.25 (2H, m), 4.0 (1H, m), 6.02 (1H, d), 6.50 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.0 (1H, m)
19.121		트랜스-5-클로로-N-(4-[(트랜스-5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-메틸-니코틴아미드	423.4	δ H (d ₆ -DMSO, 400MHz); 8.53 (1H, d), 8.40 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.30 (1H, d), 6.77 (1H, d), 5.55 (1H, t), 3.89 (3H, s), 3.69 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.49 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.06 (2H, m).
19.122		트랜스-2-클로로-N-(4-[(3,4-디메톡시-피리딘-2,5-디에틸-2H-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	565.3	δ H (CDCl ₃ , 400MHz) 7.89 (1H,s), 7.62 (1H,d), 7.54 (1H,d), 6.93 (1H,d), 6.80 (2H,d), 5.99 (1H,d), 3.93 (3H,s), 3.90 (3H,s), 3.73 (3H,s), 3.30 (1H,br), 2.79 (2H,d), 2.20 (3H,s), 2.12 (2H,d), 1.73 (2H,d), 1.33 (1H,m), 1.15 (2H,q), 1.05 (2H,q)
19.123		트랜스-2-클로로-N-(4-[(4-(트랜스-2-클로로-페닐)-1H-피리딘-3-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	511.29	δ H (400 MHz, MeOD); 7.8 (3H, m), 7.5 (3H, m), 7.4 (2H, m), 3.8 (1H, m), 3.0 (2H, d), 2.1 (2H, d), 1.9 (2H, d), 1.6 (1H, m), 1.3 (2H, m), 1.1 (2H, m).
19.124		트랜스-2-클로로-N-(4-[(1-(4-클로로-페닐)-1H-테트라졸-5-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	527.4	δ H (400 MHz, DMSO-d ₆); 8.5 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.7 (2H, d), 87.4 (2H, d), 7.2 (2H, m), 7.0 (1H, m), 5.4 (2H, m + DCM), 3.7 (1H, m), 3.1 (2H, t), 1.9 (2H, d), 1.7 (2H, d), 1.5 (1H, m), 1.2 (2H, m), 1.0 (2H, m).

[0959]

19.125		트랜스-2-클로로-N-(4-[(4-클로로-5-메톡시-피리딘-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	476.3	δ H (d ₆ -DMSO, 400MHz); 8.49 (1H, d), 7.81 (2H, m), 7.74 (2H, m), 6.68 (1H, t), 6.17 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, m), 3.09 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.03 (2H, m).
--------	--	----------------------------------------------------------------------	-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[0960]

[0961] 하기 표 (표 10)의 실시예의 화합물을 하기 일반 절차에 따라 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민 (실시예 5.1 단계 5)으로부터 제조하였다.

[0962] 각각의 반응에서 카르복실산 (0.147 mmol, 1.47 당량), 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민 (단계 5) (0.1 mmol, 1 당량, 21 mg), HATU (0.147 mmol, 1.47 당량, 56 mg), PS-DIEA 3.4 mmol/g 로딩 (0.2 mmol, 2 당량, 60 mg)을 사용하였다.

[0963] 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민의 원액을 DMF 중에서 제조하였다 (13.6 mL 중 1.428 g). HATU의 원액을 DMF 중에서 제조하였다 (DMF 20.4 mL 중 3.808 g). PS-DIEA 약 60 mg을 각각의 미리-칭량된 카르복실산

에 첨가하였다. 트랜스-(4-아미노-시클로헥실메틸)페닐아민 용액 200 uL에 이어서 HATU 용액 300 μ L를 각각의 바이알에 피펫팅하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 16시간 동안 진탕하였다. 조 반응물을 MeOH로 예비-습윤된 1 g SCX-2 카트리지 상에 로딩하여 정제하고, 조 물질을 MeOH 3 mL로 세척한 후, 화합물을 MeOH 중 2 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 화합물을 분석하고, 진공하에 증발시켰다. 조 혼합물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어 C18 5 μ m 컬럼, 19 x 50 mm, 이동상 물 중 0.1% TFA, 아세트오닐리트릴 중 0.1% TFA, 분석으로부터의 체류 시간에 따라 6분 구배)로 추가 정제하였다. MeOH로 예비-습윤시킨 SCX-2 카트리지를 통해 정제 분획을 통과시켜 성공적으로 정제하자 유리-염기 아민으로 바뀌었고, MeOH 5 mL로 세척하고, MeOH 중 3.5 M 암모니아 (2 x 2 mL)로 용출시켰다. 최종적으로, 화합물을 진공하에 증발시켰다.

표 10

실시예	구조	IUPAC 명칭	[M+H] ⁺	NMR 데이터
20.1		5-클로로-2-(디메틸아미노)-N-(4-((4,5- 디메틸티아졸-2- 일아미노)페닐) 시클로헥실)- 벤즈아미드	421.47	δ H (400MHz, DMSO); 8.75 (d 1H), 7.47 (d 1H), 7.43 (dd 1H), 7.24 (t 1H), 7.13 (d 1H), 3.74 (m 1H), 3.03 (t 2H), 2.78 (s 6H), 2.17 (s 3H), 2.04 (s 3H), 1.96 (m 2H), 1.86 (m 2H), 1.49 (m 1H), 1.30 (m 2H), 1.20 (m 2H)
20.2		2-(디메틸아미노)- N-(4-((4,5- 디메틸티아졸-2- 일아미노)페닐) 시클로헥실)-5- (트리플루오로메틸) 니코틴아미드	456.42	δ H (400MHz, DMSO); 8.42 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.18 (1H, t), 3.63 (1H, m), 3.04 (6H, s), 3.01 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.02 (2H, m)
20.3		2-(디메틸아미노)- N-(4-((4,6- 디메틸피리딘-2- 일아미노)페닐) 시클로헥실)-5- (트리플루오로메틸) 니코틴아미드	450.58	δ H (400MHz, DMSO); 8.42 (2H, m), 7.64 (1H, s), 6.30 (1H, br s), 6.20 (1H, s), 6.12 (1H, br s), 3.63 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.11 93H, s), 1.92 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.05 (2H, m)

[0964]

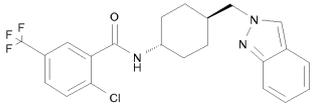
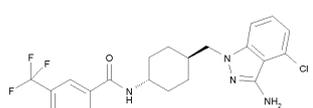
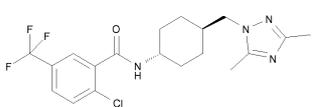
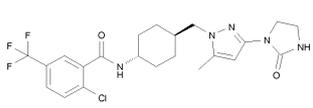
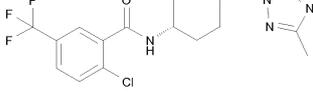
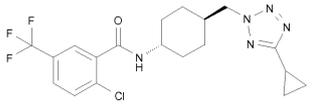
[0965]

하기 표 (표 11)의 실시예의 화합물 또는 그의 호변이성질체를, 1-(1H-피라졸-3-일)이미다졸리딘-2-온을 적절한 중간체로 대체하여 실시예 6과 유사한 방법으로 제조하였다.

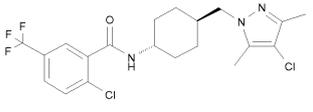
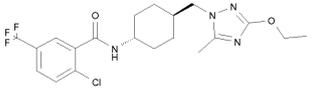
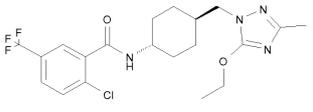
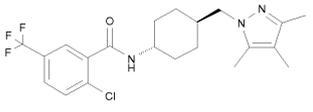
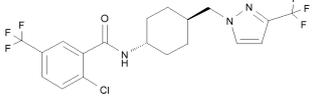
표 11

실시예	구조	IUPAC 명칭	[M+H] ⁺	NMR 데이터
21.1		N-(4-((1H-인다졸- 1-일)아미노)페닐) 시클로헥실)-2- 클로로-5- (트리플루오로메틸) 벤즈아미드	436.26	δ H (400MHz, DMSO) 8.48 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.30 (5H, m), 7.39 (1H, t), 7.11 (1H, t), 4.29 (2H, d), 3.69 (1H, m), 1.88 (3H, m), 1.55 (2H, m), 1.20 (4H, m)

[0966]

21.2		2-클로로-N-(4-인다졸-2-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	436.29	δ H (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 8.34 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.71 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.21 (1H, t), 7.02 (1H, t), 4.30 (2H, d), 3.70 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.58 (2H, m), 1.20 (4H, m).
21.3		N-[4-(3-아미노-4-클로로-인다졸-1-일메틸)-시클로헥실]-2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	485.2	δ H (400MHz, DMSO) 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.21 (1H, m), 6.90 (1H, d), 5.27 (2H, br s), 3.98 (2H, d), 3.67 (1H, m), 1.89 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.16 (4H, m).
21.4		2-클로로-N-[4-(3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	415.4	δ H (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.74 (2H, m), 3.84 (2H, d), 3.69 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.18 (4H, m).
21.5		2-클로로-N-(4-[5-메틸-3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피라졸-1-일메틸]-시클로헥실)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	484.26	δ H (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.73 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.22 (1H, s), 3.73 (4H, m), 3.70 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.90 (2H, d), 1.75 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.15 (4H, m).
21.6		2-클로로-N-[4-(5-메틸-테트라졸-2-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	402.1	δ H (400MHz, MeOD) 7.7 (3H, m), 4.5 (2H, d), 3.9 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.1 (3H, m), 1.7 (2H, d), 1.3 (4H, m).
21.7		2-클로로-N-[4-(5-시클로프로필-테트라졸-2-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드	428.2	δ H (400MHz, MeOD) 8.6 (-0.5H, d, NH 서서히 교환), 7.7 (3H, m), 4.5 (2H, d), 3.85 (1H, m), 2.2 (1H, m), 2.0 (3H, m), 1.7 (2H, d), 1.3 (4H, m), 1.1 (2H, m), 1.0 (2H, m).

[0967]

<p>21.8</p>		<p>2-클로로-N-[4-(4-클로로-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>448.33</p>	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 3.82 (2H, d), 3.70 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.18 (4H, m).</p>
<p>21.9</p>		<p>2-클로로-N-[4-(3-에톡시-5-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>445.4</p>	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.74 (2H, m), 4.15 (2H, q), 3.78 (2H, d), 3.69 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.18 (4H, m).</p>
<p>21.10</p>		<p>2-클로로-N-[4-(5-에톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	<p>445.4</p>	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.49 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.74 (2H, m), 4.36 (2H, q), 3.69 (1H, m), 3.64 (2H, d), 2.12 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.33 (3H, t), 1.22 (2H, m), 1.08 (2H, m).</p>
<p>21.11</p>		<p>2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-[4-(3,4,5-트리메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드</p>	<p>428.44</p>	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 3.75 (2H, d), 3.69 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.82 (3H, s), 1.70 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.20 (2H, m), 1.10 (2H, m).</p>
<p>21.12</p>		<p>2-클로로-5-트리플루오로메틸-N-[4-(3-트리플루오로메틸-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-시클로헥실]-벤즈아미드</p>	<p>454.35</p>	<p>δH (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.09 (2H, d), 3.68 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.22 (2H, m), 1.11 (2H, m).</p>

[0968]

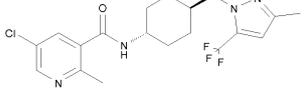
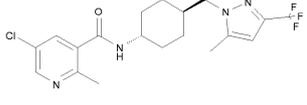
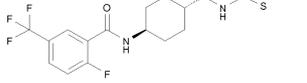
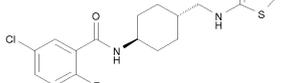
[0969]

하기 표 (표 12)의 실시예의 화합물 또는 그의 호변이성질체를, 적절한 산 클로라이드를 사용하여 실시예 12와 유사한 방법으로 제조하였다.

표 12

실시예	구조	IUPAC 명칭	[M+H] ⁺	NMR 데이터
22.1		5-클로로-N-(4- [(1H-인다졸-3- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실)-2- 메틸-니코틴 아마이드	398.35	δH (400MHz, DMSO) 11.30 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.21 (2H, m), 6.89 (1H, m), 5.93 (1H, t), 3.72 (1H, m), 3.11 (2H, t), 2.48 (3H, s), 1.92 (4H, m), 1.68 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.10 (2H, m).
22.2		5-클로로-2-메틸- N-(4-[(1H- 피라졸로[3,4-b] 피리딘-3- 일아미노)-메틸]- 시클로헥실)- 니코틴아미드	399.38	δH (400MHz, DMSO) 11.90 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.80 (1H, d), 6.93 (1H, m), 6.21 (1H, t), 3.72 (1H, m), 3.12 (2H, t), 2.48 (3H, s), 1.91 (4H, m), 1.67 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.11 (2H, m).
22.3		2-클로로-N-(4- (3-페닐-피라졸- 1-일메틸)- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	462.34	δH (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 7.78 (6H, m), 7.40 (2H, t), 7.29 (1H, t), 4.01 (2H, d), 3.70 (1H, m), 1.93 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.20 (4H, m).
22.4		5-클로로-N-(4- (3,5-디메틸- 피라졸-1- 일메틸)- 시클로헥실)-2- 메틸-니코틴아미드	361.3	δH (400MHz, CDCl3) 8.50 (1H, d), 7.62 (1H, d), 5.82 (1H, s), 5.70 (1H, s), 3.94 (1H, m), 3.86 (2H, d), 2.62 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.14 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.23 (4H, m).
22.5		2-클로로-N-(4- (4-페닐-피라졸- 1-일메틸)- 시클로헥실)-5- 트리플루오로메틸- 벤즈아미드	462.33	δH (400MHz, DMSO) 8.50 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.58 (2H, d), 7.35 (2H, t), 7.19 (1H, t), 4.00 (2H, d), 3.70 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.12 (2H, m).

[0970]

22.6		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(3-메틸-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드</p>	415.4	<p>δH (400MHz, CDCl₃) 8.48 (1H, d), 7.62 (1H, d), 6.36 (1H, s), 5.64 (1H, br d), 3.98 (2H, d), 3.93 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.13 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.22 (4H, m).</p>
22.7		<p>트랜스-5-클로로-2-메틸-N-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)-시클로헥실]-니코틴아미드</p>	415.4	<p>δH (400MHz, CDCl₃) 8.48 (1H, d), 7.63 (1H, d), 6.26 (1H, s), 5.67 (1H, br), 3.93 (1H, m), 3.91 (2H, d), 2.62 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.22 (4H, m).</p>
22.8		<p>트랜스-N-(4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드</p>	430.4	<p>데이터 없음</p>
22.9		<p>트랜스-5-클로로-N-(4-[(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-메틸]-시클로헥실)-2-플루오로-벤즈아미드</p>	393.3	<p>데이터 없음</p>

[0971]

표 13

본 발명의 대표적 화합물에 대한 CRF-1 IC₅₀ 데이터와 ¹H NMR 데이터

실시예 번호	IC ₅₀ (마이크로몰)	NMR 데이터 (달리 언급되지 않는 한 400MHz, DMSO)
1	0.038	8.48 (1H, d), 7.85-7.73 (4H, m), 7.18 (1H, d), 6.40 (1H, dd), 5.82 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.20 (2H, t), 2.04 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.61 (1H, m), 1.21 (2H, m), 1.05 (2H, m).
1.13	0.019	8.50 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.73 (2H, m), 7.64 (1H, d), 6.98 (1H, m), 6.80 (1H, m), 5.11 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90 (4H, m), 1.60 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.06 (2H, m).
1.18	0.031	8.57 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.18 (1H, t), 3.65 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.20 (2H, m), 1.02 (2H, m).
1.33	6.425	12.29 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, d), 7.78 (4H, m) 7.35 (1H, m), 6.50 (1H, d), 3.71 (1H, m), 3.19 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).
1.34	1.241	11.75 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.92 (1H, br), 7.80 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.74 (2H, m), 7.05 (1H, br s), 4.20 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.27 (2H, m), 2.70 (6H, d), 1.92 (4H, m), 1.59 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.12 (2H, m).
1.35a^	0.199	11.81 (1H, br s), 8.42 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.71 (4H, m), 7.20 (2H, m), 5.78 (1H, br s), 5.27 (1H, br), 3.96 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.24 (3H, m), 0.92 (3H, d).

[0972]

2.5	0.036	8.49 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.75 (2H, d), 7.30 (1H, t), 6.61 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.02 (2H, t), 2.19 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).
2.6	0.215	8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 6.20 (1H, t), 6.14 (1H, s), 6.04 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.03 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).
2.8	0.066	8.48 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.18 (1H, d of d), 6.39 (1H, d), 6.23 (1H, t), 3.69 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.02 (2H, m).
2.9	0.039	8.47 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.20 (1H, t), 6.30 (2H, m), 6.22 (1H, d), 3.68 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.04 (2H, m).
2.26	0.063	8.48 (1H, d), 7.82-7.73 (3H, m), 6.91 (1H, t), 6.13-6.04 (3H, m), 5.56 (1H, t), 4.48 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.84 (2H, t), 1.95-1.86 (4H, m), 1.49 (1H, m), 1.39-1.21 (8H, m), 1.20-1.02 (2H, m).
2.35	0.346	8.47 (1H, d), 7.87-7.73 (5H, m), 7.56-7.48 (3H, m), 6.99 (1H, s), 3.75 (2H, s), 3.66 (1H, m), 2.39 (2H, d), 2.19 (1H, br s), 1.93-1.83 (4H, m), 1.37 (1H, m), 1.28-1.20 (2H, m), 1.04-0.95 (2H, m).
3	0.060	8.47 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.72 (2H, d), 7.18 (1H, t), 3.68 (1H, m), 2.99 (2H, t), 2.09 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).

[0973]

4.11	0.061	11.40-12.00 (1H, 매우 넓은 d), 7.70 (5H, m) 7.20 (2H, m), 5.77 (1H, br), 5.00-5.60 (1H, 매우 넓은 d), 3.70 (1H, m), 2.90 (2H, m), 1.90 (4H, m), 1.82 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).
4.15	0.061	11.05 (1H, br s), 8.47 (1H, d), 7.82-7.73 (3H, m), 5.20 (1H, br s), 4.89 (1H, br s), 3.70 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.39 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.59-1.46 (3H, m), 1.22 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.89 (3H, t).
4.16	0.063	11.06 (1H, br s), 8.48 (1H, d), 7.82-7.73 (3H, m), 5.20 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 2.83 (2H, t), 2.76 (1H, m), 1.92 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.15 (6H, d), 1.01 (2H, m).
4.21	0.076	8.50 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.72 (3H, m), 7.03 (1H, m), 6.88 (1H, m), 5.89 (1H, t), 3.71 (1H, m), 2.90 (2H, t), 1.90 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.10 (2H, m).
4.33	0.050	8.50 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.72 (2H, d), 7.05 (2H, t), 6.55 (2H, d), 6.48 (1H, t), 5.58 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.86 (2H, t), 1.90 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.07 (2H, m).
5.14	0.066	8.54 (1H, d), 8.38 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.18 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.47 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).
6	0.090	8.49 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.74 (2H, d), 7.30 (1H, t), 6.80 (1H, s), 6.39 (1H, s), 3.83 (2H, d), 3.79 (2H, t), 3.69 (1H, m), 3.40 (2H, t), 1.91 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.21 (2H, m), 1.09 (2H, m).

[0974]

7	0.022	실시에 7.0 참조
8	0.047	11.08 (1H, br s), 8.47 (1H, d), 7.82-7.73 (3H, m), 5.08 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 2.80 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.02 (2H, m), 0.81 (2H, m), 0.58 (2H, m).
9	0.050	8.50 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.04 (1H, q), 6.38 (1H, d), 6.30 (1H, m), 6.24 (1H, m), 5.98 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.86 (2H, t), 1.91 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).
10	0.041	8.50 (1H, d), 7.78 (4H, m), 7.59 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.79 (1H, t), 3.70 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.91 (4H, m), 1.51 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.09 (2H, m).
11	0.174	12.99-12.68 (1H 2 x br s), 8.40 (1H, d), 7.77 (2H, br m), 7.54-7.29 (6H, m), 6.56 (1H, s), 3.63 (1H, m), 3.52 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.13 (2H, s), 1.88 (4H, m), 1.46 (1H, m), 1.30-1.21 (2H, m), 0.95-0.87 (2H, m).
12	0.137	8.34 (1H, d), 7.88 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.05 (2H, m), 6.55 (2H, d), 6.48 (1H, m), 5.58 (1H, t), 3.75 (1H, m), 2.86 (2H, t), 1.89 (4H, m), 1.52 (1H, m), 1.33 (2H, m), 1.07 (2H, m).
13	0.070	8.78 (1H, dd), 8.68 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.17 (2H, m), 7.89 (1H, d), 7.71 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.42 (1H, br t), 3.82 (1H, m), 3.10 (2H, t), 1.95 (4H, m), 1.76 (1H, m), 1.37 (2H, m), 1.15 (2H, m).

[0975]

14	3.225	11.70 (1H, br), 8.50 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.70 (2H, t), 7.20 (2H, t), 5.75 (1H, br), 5.30 (1H, br), 4.00 (1H, br), 2.95 (2H, t), 1.70 (3H, m), 1.55 (4H, m), 1.45 (2H, m).
14.1	2.205	8.51 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.82 (1H, dd), 7.76 (2H, m), 7.64 (1H, d), 6.33 (1H, br t), 4.02 (1H, br m), 3.09 (2H, br t), 2.34 (3H, s), 1.76 (3H, m), 1.59 (4H, m), 1.47 (2H, m).
15 ^a	0.108	7.81 (1H, d), 6.94 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.80 (2H, m), 6.72 (1H, m), 6.66 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.82 (1H, m), 1.35 (2H, m), 1.10 (2H, m), 0.91 (1H, m), 0.60 (4H, m), 0.49 (3H, d).
16 ^b	0.051	8.47 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.73 (2H, m), 7.07 (2H, t), 6.56 (2H, d), 6.49 (1H, t), 5.55 (1H, m), 3.93 (1H, m), 2.86 (2H, m), 2.23 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.31 (1H, m), 1.11 (1H, m), 0.92 (3H, d).
17	0.070	8.53 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.78 (1H, d), 3.83 (2H, d), 3.67 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.16 (4H, m)
18	0.577	8.54 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.79 (1H, d), 3.74 (2H, d), 3.67 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.88 (2H, m), 1.83 (3H, m), 1.70 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.14 (4H, m).
19.1	0.026	표 9 참조
19.2	0.023	표 9 참조
19.26	0.013	표 9 참조
19.49	0.031	표 9 참조

[0976]

19.53	0.028	표 9 참조
19.54	0.062	표 9 참조
19.55	0.143	표 9 참조
19.56	0.084	표 9 참조
19.57	0.088	표 9 참조
19.59	0.087	표 9 참조
19.62	0.09	표 9 참조
19.63	0.017	표 9 참조
19.65	0.053	표 9 참조
19.66	0.062	표 9 참조
19.68	0.032	표 9 참조
19.69	0.022	표 9 참조
19.70	0.029	표 9 참조
19.71	0.14	표 9 참조
19.73	0.019	표 9 참조
19.74	0.054	표 9 참조
19.75	0.054	표 9 참조

[0977]

19.76	0.078	표 9 참조
19.79	0.037	표 9 참조
19.80	0.015	표 9 참조
19.83	0.038	표 9 참조
19.91	0.057	표 9 참조
19.93	0.069	표 9 참조
19.94	0.059	표 9 참조
19.98	0.052	표 9 참조
19.100	0.029	표 9 참조
19.101	0.069	표 9 참조
19.102	0.076	표 9 참조
19.103	0.037	표 9 참조
19.104	0.08	표 9 참조
19.107	0.118	표 9 참조
19.108	0.072	표 9 참조
19.110	0.097	표 9 참조
19.113	0.153	표 9 참조
19.114	0.034	표 9 참조

[0978]

19.116	0.059	표 9 참조
19.117	0.043	표 9 참조
21.1	0.114	표 11 참조
21.2	0.338	표 11 참조
21.4	0.299	표 11 참조
21.5	0.157	표 11 참조
21.8	0.113	표 11 참조
21.11	0.14	표 11 참조
22.3	0.234	표 12 참조
22.4	0.35	표 12 참조
22.7	0.187	표 12 참조

^ 나타낸 데이터는 1,4 치환기가 수평방향이고 메틸 치환기가 축방향인 대부분의 활성 이성질체 (SFC 분리로부터의 체류시간 = 10.48 분)에 대한 것이다.

a 라세미체에 대한 IC₅₀; d4-MeOH에서 기록된 NMR 스펙트럼.

b 라세미체에 대한 IC₅₀; 2개의 분리된 거울상이성질체는 2-메틸 치환기를 축으로 트랜스-1,4-이중수평 배열을 가지며; 각각의 거울상이성질체의 IC₅₀은 라세미체와 동일하다.

[0979]