



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0138457  
(43) 공개일자 2017년12월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
C07F 9/6558 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 405/14 (2013.01)  
A61K 31/4155 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2017-7031696  
(22) 출원일자(국제) 2016년04월22일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2017년11월01일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/028957  
(87) 국제공개번호 WO 2016/172560  
국제공개일자 2016년10월27일  
(30) 우선권주장  
62/151,274 2015년04월22일 미국(US)

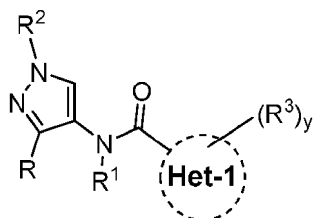
(71) 출원인  
리겔 파마슈티칼스, 인크.  
미국 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 베테란스  
불러바드 1180 (우:94080)  
(72) 발명자  
켈리, 라이언  
미국 94044 캘리포니아주 퍼시픽 팔로마 애비뉴  
77 아파트먼트 36  
리, 후이  
미국 95051 캘리포니아주 산타클라라 애머시스트  
드라이브 2576  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 피라졸 화합물 및 이러한 화합물을 제조하고 사용하는 방법

(57) 요약

하기 화학식의 개시된 구현에는 신규한 인터류킨 수용체 관련 키나제(IRAK) 억제제, 및 이러한 억제제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 상기 화합물 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법이 개시된다. 개시된 화합물 및/또는 조성물은 IRAK-관련 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다:



(52) CPC특허분류

**A61K 31/4439** (2013.01)

**A61K 45/06** (2013.01)

**C07D 417/14** (2013.01)

**C07D 471/04** (2013.01)

**C07F 9/65586** (2013.01)

(72) 발명자

**헤크로트, 티로**

미국 94116 캘리포니아주 샌프란시스코 11티에이치  
애비뉴 1918

**첸, 안**

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 엘바코어 레  
인 178

**맥머트리, 다렌**

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 카타마란 스  
트리트 677 #3

**초, 킨**

미국 94131 캘리포니아주 샌프란시스코 다이아몬드  
하이츠 불러바드 5000

**테일러, 바네사**

미국 94121 캘리포니아주 샌프란시스코 29티에이치  
애비뉴 564

**싱, 라진더**

미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 힐만 애비뉴 1832

**옌, 로즈**

미국 94110 캘리포니아주 샌프란시스코 쇼트웰 스  
트리트 1156

**마웅, 잭**

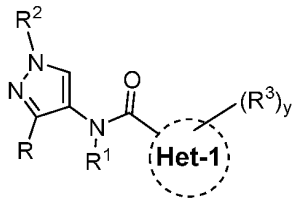
미국 94014 캘리포니아주 달리 어빙튼 스트리트  
162

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 이의 염:



(상기 식에서,

R은 지방족, 헤테로지방족, 헤테로아릴, 아릴, 할로, 아미드 또는 CN이며;

R¹은 H, 지방족 또는 헤테로지방족이거나;

R 및 R¹은, 이들에 부착된 원자와 함께, 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

R²는 H, 지방족, 헤테로지방족, 헤테로시클로지방족, 아릴, 아미드, 헤테로시클릴 또는 방향지방족이며;

각 R³은 독립적으로, H, 지방족, 할로젠, 헤테로지방족, -O-지방족, 헤테로시클릴, 아릴, 방향지방족, -O-헤테로시클릴, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아미드, 아미노, 설포닐, 설포나미드, 설파닐, 설피닐, 할로알킬, 알킬포스페이트, 또는 알킬포스포네이트이며;

y는 1 내지 6이며;

Het-1은 헤테로아릴이며,

단, 상기 화합물은 WO 2011/043371호의 화합물이 아님).

#### 청구항 2

제1항에 있어서, Het-1이 5원 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Het-1이 푸릴, 티오펜일, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 또는 테트라졸릴인 화합물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Het-1이 푸릴, 티아졸릴 또는 옥사졸릴인 화합물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 Rᵃ, -(CRᵃRᵃ)ₘ-O-Rᵃ, -(CH₂)ₘ-O-Rᵃ, -(CRᵃRᵃ)ₘ-O-(CRᵃRᵃ)ₘ-O-Rᵃ 또는 -(CH₂)ₘ-O-(CH₂)ₘ-O-Rᵃ이며;

각 m이 독립적으로, 1, 2 또는 3이며;

Rᵃ가 독립적으로, 각 경우에 대하여, H, D, C₁-6알킬, C₃-6시클로알킬, C₃-6시클로알케닐 또는 C₃-6헤테로알리시클릴

이며;

$R^b$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^dR^d$  또는 할로젠이며;

$R^c$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 또는 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴이며;

$R^d$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여, H,  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 선택적으로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬이거나, 두 개의  $R^d$ 기가 여기에 결합된 질소와 함께  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴 모이어티를 형성하며;

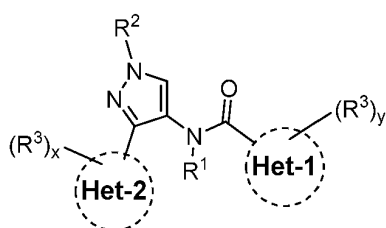
$R^e$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴,  $C_{1-6}$ 알킬-OH,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$  또는 -O-아르알킬인 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 H인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



(상기 식에서,

x는 1 내지 6이며;

Het-2는 헤테로아릴임).

#### 청구항 8

제7항에 있어서, Het-2가 5원 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

#### 청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, Het-2가 푸릴, 티오펜일, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리미디닐, 피리디닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐인 화합물.

#### 청구항 10

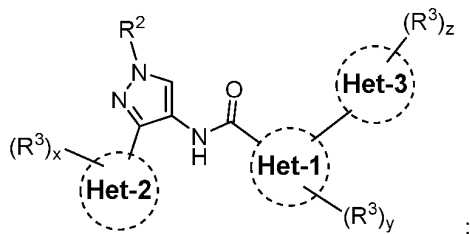
제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Het-2가 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 또는 티아졸릴인 화합물.

**청구항 11**

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Het-2가 피리디닐인 화합물.

**청구항 12**

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 가지며:



Het-3은 헤테로시클릴이며;

z는 1 내지 6인 화합물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, Het-3이 5원 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 14**

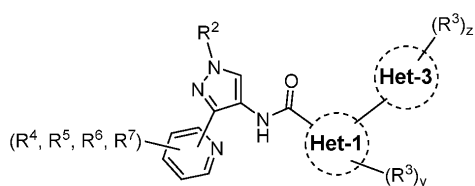
제12항 또는 제13항에 있어서, Het-3이 푸릴, 티오펜일, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 또는 테트라졸릴인 화합물.

**청구항 15**

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Het-3이 피라졸릴인 화합물.

**청구항 16**

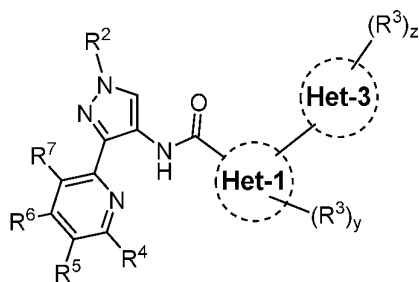
제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



(상기 식에서, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 알콕시, 헤테로시클릴, 아릴, 방향지방족, -O-헤테로시클릴, 히드록실, 할로알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아마이드, 아미노, 설포닐, 설포아미드, 설파닐, 또는 설피닐임).

**청구항 17**

제16항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물:



#### 청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 이 각각 독립적으로, H, 지방족, 할로젠, 할로알킬, 헤테로지방족, 알콕시, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴인 화합물.

#### 청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 가 H, 할로젠, 할로알킬, 알콕시, -O-헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴인 화합물.

#### 청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 가 H, F,  $CF_3$ , 메톡시, 모르폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, -O- $CH_2C(CH_3)_2OH$ , 또는 -O-(옥세탄-3-일)인 화합물.

#### 청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 H, F 또는  $CF_3$ 인 화합물.

#### 청구항 22

제16항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^7$ 이 H, F, 또는  $CF_3$ 인 화합물.

#### 청구항 23

제16항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^6$ 이 H, F, 또는  $CF_3$ 인 화합물.

#### 청구항 24

제16항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 이 독립적으로, H 또는 F인 화합물.

#### 청구항 25

제16항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$  중 하나가 F이며, 나머지가 H인 화합물.

#### 청구항 26

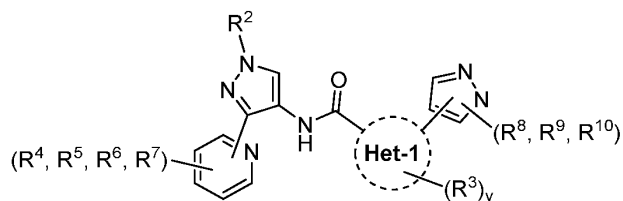
제16항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ ,  $R^6$  및  $R^7$  중 적어도 두 개가 F인 화합물.

#### 청구항 27

제16항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 이 H인 화합물.

# 청구항 28

제16항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



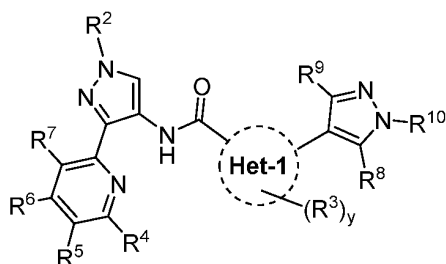
(상기 식에서,

$R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설폰닐, 니트로, 할로젠, 할로알킬, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노이며;

$R^{10}$ 은 H, 지방족, 알콕시, 헤테로지방족, 카르복실 에스테르, 방향지방족,  $NO_2$ , CN, OH, 할로알킬, 아실, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트임).

# 청구항 29

제28항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물:

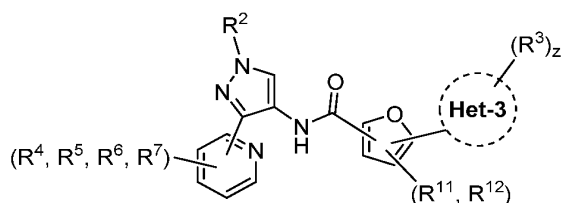


# 청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서,  $R^8$  및  $R^9$ 가 각각 독립적으로, H, 할로젠, 할로알킬, 또는 알킬인 화합물.

# 청구항 31

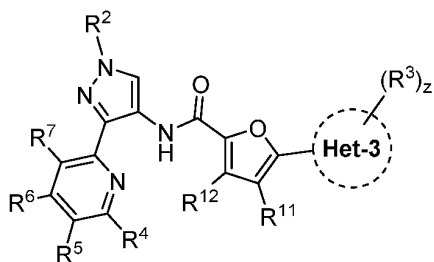
제16항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



(상기 식에서,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설폰닐, 니트로, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노임).

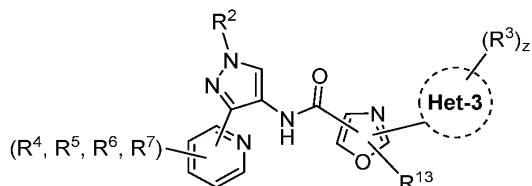
# 청구항 32

제31항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물:



**청구항 33**

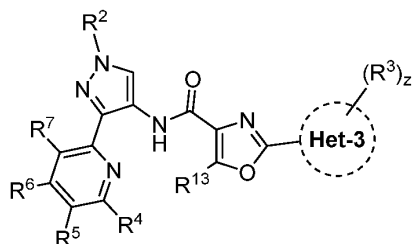
제16항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



(상기 식에서,  $R^{13}$ 은 H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노임).

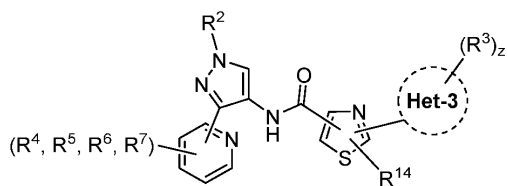
**청구항 34**

제33항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물:



**청구항 35**

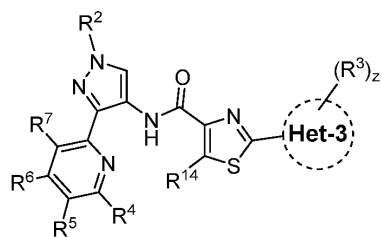
제16항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



(상기 식에서,  $R^{14}$ 은 H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노임).

**청구항 36**

제35항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물:

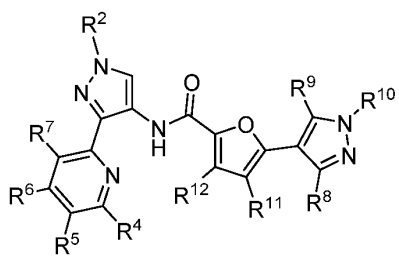


#### 청구항 37

제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, Het-3이 피라졸릴인 화합물.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 가지며:

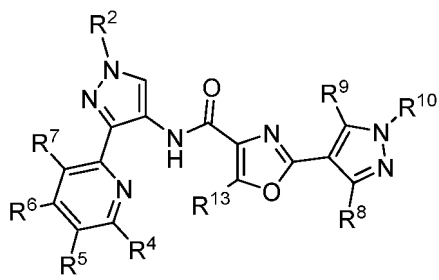


$R^8$  및  $R^9$ 가 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 할로젠, 할로알킬, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노이며;

$R^{10}$ 이 H, 지방족, 알콕시, 헤테로지방족, 카르복실 에스테르, 방향지방족,  $NO_2$ , CN, OH, 할로알킬, 아실, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트인 화합물.

#### 청구항 39

제37항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 가지며:

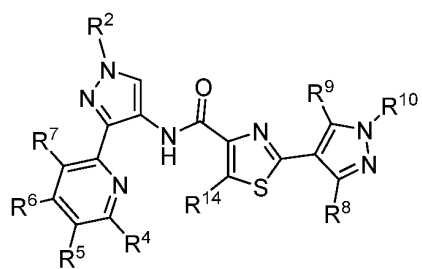


$R^8$  및  $R^9$ 가 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 할로젠, 할로알킬, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노이며;

$R^{10}$ 이 H, 지방족, 알콕시, 헤테로지방족, 카르복실 에스테르, 방향지방족,  $NO_2$ , CN, OH, 할로알킬, 아실, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트인 화합물.

#### 청구항 40

제37항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 가지며:



;

$R^8$  및  $R^9$ 가 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 할로젠, 할로알킬, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노이며;

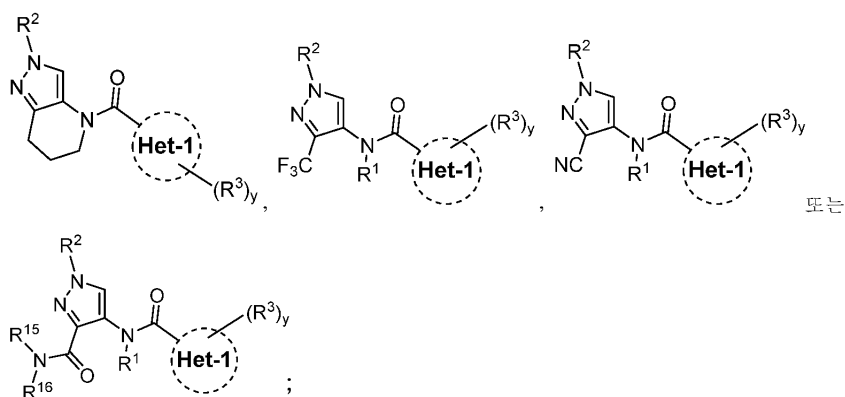
$R^{10}$ 이 H, 지방족, 알콕시, 헤테로지방족, 카르복실 에스테르, 방향지방족,  $NO_2$ , CN, OH, 할로알킬, 아실, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트인 화합물.

#### 청구항 41

제1항에 있어서, R이 알킬, 아미드, 헤테로아릴, 또는 CN이거나, R 및  $R^1$ 이, 이들에 부착된 원자와 함께, 헤테로시클릴 고리를 형성하는 화합물.

#### 청구항 42

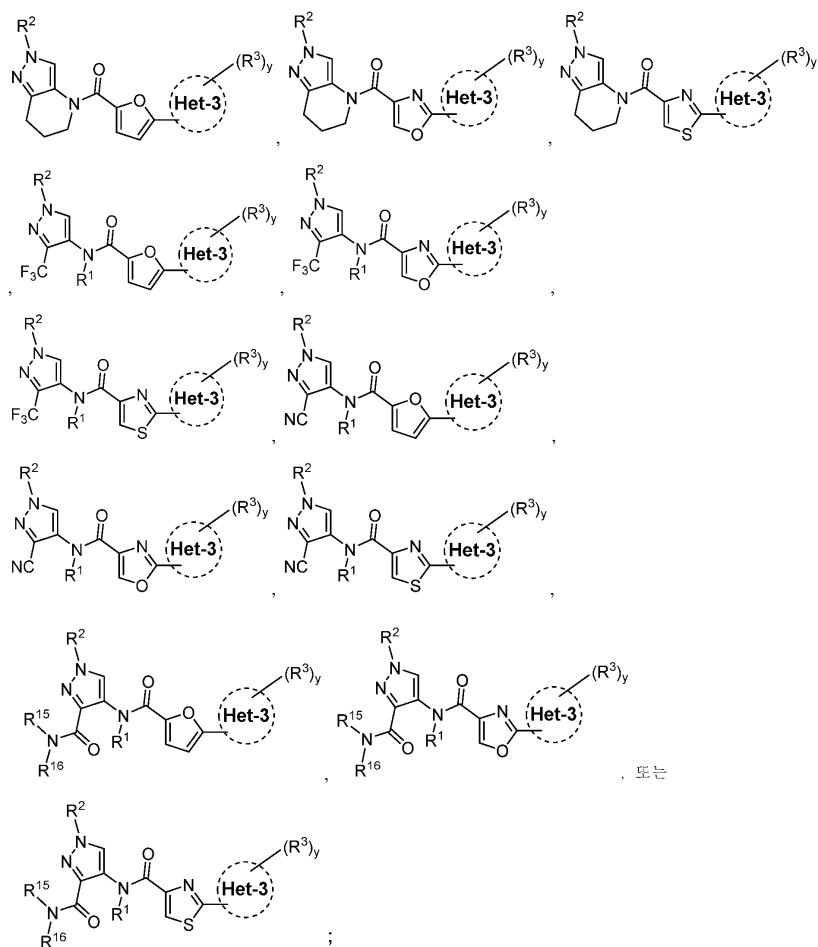
제41항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로부터 선택된 화학식을 가지며:



$R^{15}$  및  $R^{16}$  각각이 독립적으로, H, 지방족, 아릴, 헤테로아릴이거나, 이에 부착된 질소와 함께, 헤테로시클릴 고리를 형성하는 화합물.

## 청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로부터 선택된 화학식을 가지며:

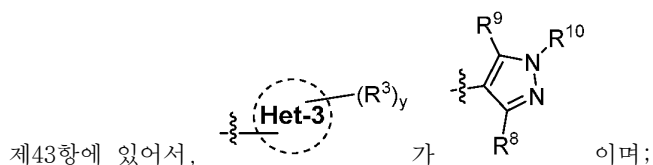


Het-3이 헤테로아릴인 화합물.

## 청구항 44

제43항에 있어서, Het-3이 피라졸릴인 화합물.

## 청구항 45



R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 할로젠, 할로알킬, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노이며;

R<sup>10</sup> 이 H, 지방족, 알콕시, 헤테로지방족, 카르복실 에스테르, 방향지방족, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 할로알킬, 아실, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트인 화합물.

## 청구항 46

제28항 내지 제30항, 제38항 내지 제40항, 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>10</sup>이 H, 알킬, 카르복실 에스테

르, 아실, 알킬 포스페이트, 알킬 포스포네이트 또는 아르알킬인 화합물.

#### 청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 가 H, 아마이드, 헤테로알리시클릴, 헤테로지방족, 또는 지방족인 화합물.

#### 청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 가 H, 아마이드, 알킬, 시클로알킬, 헤테로지방족, 헤테로알리시클릴 또는 할로알킬인 화합물.

#### 청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 가 시클로부틸, 아제티딘, 모르폴리닐, 4-메틸피페라지닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 이들의 조합을 포함하는 화합물.

#### 청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 가 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, N-3차-부틸옥시카보닐 아제티딘-3-일, 3-메톡시 시클로부틸, 3-벤질옥시 시클로부틸, 3-에틸옥시 시클로부틸, 3-이소프로필 시클로부틸, 3-히드록시 시클로부틸, 4-에톡시 시클로헥실, 4-히드록시 시클로헥실, 4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)시클로헥실, 3-에틸옥시 시클로펜틸, 또는 3-히드록시 시클로펜틸인 화합물.

#### 청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 가  $R^a$ ,  $R^b$ , 1, 2, 또는 3개의  $R^b$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_n-R^a$ ,  $-(CH_2)_n-R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_n-R^b$ ,  $-(CH_2)_n-R^b$ ,  $-[(CH_2)_m-O]_n-R^a$ ,  $-[(CH_2)_m-O]_n-[1, 2$  또는 3개의  $R^b$ 로 치환된  $R^a]$ , 또는  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-O-R^a$ 이며, 여기서, 각 m 및 n이 독립적으로 1, 2 또는 3인 화합물.

#### 청구항 52

제28항 내지 제30항, 제38항 내지 제40항 및 제45항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가  $R^a$ ,  $R^b$ , 1, 2 또는 3개의  $R^b$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_n-R^a$ ,  $-(CH_2)_n-R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_n-R^b$  또는  $-(CH_2)_n-R^b$ 이며;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , 및  $R^7$  각각이 독립적으로,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-O-(CR^aR^a)_p-R^b$ 이며;

$R^{10}$ 이  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $-OP(O)(R^f)_2$ 로 치환된  $R^a$ , 1, 2 또는 3개의  $R^b$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-P(O)(R^f)_2$ 로 치환된  $R^a$ , 아르알킬,  $-(CR^aR^a)_n-R^a$ ,  $-(CH_2)_n-R^a$  또는  $-C(O)C(R^a)_2NR^dR^b$ 이며;

n이 1, 2 또는 3이며;

p가 1, 2, 또는 3이며;

$R^a$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여, H, D,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알케닐 또는  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴이며;

$R^b$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^dR^d$  또는 할

로젠이며;

$R^e$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 또는 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴이며;

$R^d$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여, H,  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 선택적으로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬이거나, 두 개의  $R^d$ 기가 여기에 결합된 질소와 함께,  $C_{1-6}$ 알킬로 선택적으로 치환된  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴 모이어티, 예를 들어, 모르폴리닐, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하며;

$R^e$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴,  $C_{1-6}$ 알킬-OH,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$  또는 -O-아르알킬이며;

$R^f$ 가 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $-OR^a$ ,  $-O^-M^+$  또는  $-O^-[M^{2+}]_{0.5}$ 이며;

각  $M^+$ 가 독립적으로, 알칼리 금속 이온 또는 암모늄 이온이며;

$M^{2+}$ 가 알칼리 토금속 이온인 화합물.

#### 청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 H인 화합물.

#### 청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 염인 화합물.

#### 청구항 55

제54항에 있어서, 염이 약제학적으로 허용되는 산부가염인 화합물.

#### 청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 염이 히드로클로라이드, 포름산 또는 트리플루오로아세트산 염인 화합물.

#### 청구항 57

제54항에 있어서, 염이 약제학적으로 허용되는 염기부가염인 화합물.

#### 청구항 58

제54항 또는 제57항에 있어서, 화합물이 나트륨, 칼슘, 암모늄, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 라이신, 아르기닌, 또는 칼륨 염인 화합물.

#### 청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$  중 적어도 하나가 치환된 화합물.

#### 청구항 60

제59항에 있어서,

각 치환체가 독립적으로,  $-R^{60}$ , 할로, =O,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-N(R^{80})_2$ , 할로알킬, 퍼할로알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,

$-\text{SO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$ ,  $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2\text{M}^{2+}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{CO}_2^-\text{M}^+$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{70})(\text{R}^{80})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OCO}_2^-\text{M}^+$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$  및  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 로부터 선택되며;

$\text{R}^{60}$ 이  $\text{C}_{1-6}$ 알킬이며;

각  $\text{R}^{70}$ 이 독립적으로, 각 경우에 대하여, 수소 또는  $\text{R}^{60}$ 이며;

각  $\text{R}^{80}$ 이 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $\text{R}^{70}$ 이거나, 대안적으로, 두 개의  $\text{R}^{80}$  기가 이들에 결합된 질소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가적인 헤테로원자를 선택적으로 포함하고 이들 중 N은 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 치환을 선택적으로 가지는 3-원 내지 7-원 헤테로알리시클릴을 형성하며;

각  $\text{M}^+$ 가 순 단일 양전하를 갖는 반대 이온인 화합물.

## 청구항 61

I-1: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

I-2: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-3: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-4: 3차-부틸 4-(5-((1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;

I-5: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-6: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산;

I-7: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-8:

N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-9: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-10: 디-3차-부틸 ((4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸) 포스페이트;

I-11: 3차-부틸 ((4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸) 하이드로젠 포스페이트;

I-12: (4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

I-13: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-14:

나트륨

(4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;

I-15: N-(1-(2-히드록시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-16: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-17: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 히드로클로라이드 염;

I-18: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-19: 1-(이소부티릴옥시)에틸 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;

I-20: 3차-부틸 (S)-(1-(4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트;

I-21: 1-메틸시클로프로필 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;

I-22: 1-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸프로판-2-일 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;

I-23: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-24: 5-(5-니트로-1H-피롤-3-일)-N-(1-(프로폭시메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-25: N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-26: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-27: N-(1-((1,3-트랜스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-28: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-29: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-30: 5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-31: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-32: N-(1-((1,3-시스)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-33: N-(1-((1s,3s)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-34: N-(1-((1s,3s)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

I-35: (4-(5-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-나트륨 염;

I-36: (4-(5-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

I-37: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

- I-38: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-39: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-40: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-41: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-42: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-43: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-이소펜틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-44: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-이소펜틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-45: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-46: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-47: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-48: 5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-49: 5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-50: N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-51: N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-52: 5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-53: 5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-54: (4-(5-((1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;
- I-55: 나트륨 (4-(5-((1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- I-56: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-57: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-58: 5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-59: 5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-60: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복

사מיד 포르메이트;

I-61: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד;

I-62: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד 포르메이트;

I-63: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד;

I-64: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד;

I-65: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד;

I-66: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד;

I-67: N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד, 포르메이트 염;

I-68: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사מיד;

I-69: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사מיד, 포르메이트 염;

I-70: 3차-부틸-3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트, 포르메이트 염;

I-71: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד, 포르메이트 염, 시스 이성질체;

I-72: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד, 시스 이성질체;

I-73: N-{1-(3-벤질옥시)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד, 트랜스 이성질체;

I-74: 3차-부틸-3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트;

I-75: N-(1-((1s,3s)-3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד 포르메이트;

I-76: N-(1-((1s,3s)-3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד;

I-77: N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד, 유리 염기;

I-78: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד, TFA 염;

I-79: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사מיד;

I-80: 디-3차-부틸-[[4-{4-(5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일}메틸] 포스페이트;

I-81: [4-{5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일}-1H-피라졸-1-일]메틸 디하이드로젠 포스페이트;

I-82: 나트륨 [4-{5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일}-1H-피라졸-1-일]메틸 포스페이트;

- I-83: N-{1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 유리 염기;
- I-84: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(3차-부틸)아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기;
- I-85: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-이소프로필아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기;
- I-86: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-프로필아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기.
- I-87: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-시클로프로필아제티딘-1-카르복사미드, 포르메이트 염;
- I-88: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-시클로프로필아제티딘-1-카르복사미드;
- I-89: N-[1-{1-(시클로프로판카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- I-90: N-[1-{1-(시클로프로판카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-91: N-[1-{1-피발로일아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- I-92: N-[1-{1-피발로일아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-93: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-(피롤리딘-1-카보닐)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- I-94: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-(피롤리딘-1-카보닐)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드;
- I-95: N-[1-{1-이소부틸아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- I-96: N-[1-{1-이소부틸아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-97: N-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-{1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드, TFA 염;
- I-98: N-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-{1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드;
- I-99: N-[1-{1-부틸아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- I-100: N-[1-{1-부틸아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-101: N-{1-(1-메틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- I-102: N-{1-(1-메틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-103: N-[1-{1-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-

(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;

I-104: N-[1-{1-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-105: N-(1-메틸-3-(5-모르폴리노피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-106: N-(1-메틸-3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-107: N-(3-(5-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-108: N-(1-메틸-3-(5-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-109: N-(3-(5-메톡시피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-110: N-(1-이소프로필-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-111: N-(1-(2-모르폴리노에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-112: N-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-113: 5-(1H-피라졸-3-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-114: N-(1-((1s,3s)-3-이소프로폭시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-115: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-116: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-117: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-118: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

I-119: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-120: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

I-121: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-122: 5-(1-시클로부틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;

I-123: 5-(1-시클로부틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-124: N-(1-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

I-125: N-(1-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

I-126: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

- I-127: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-128: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-129: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-130: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-131: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-132: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-133: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-134: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-135: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-136: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-137: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-138: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-139: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-140: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-141: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-142: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-143: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-144: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-145: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-146: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-147: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

- I-148: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-149: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-150: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-151: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-152: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-153: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- I-154: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- I-155: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드; 또는
- I-156: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드로부터 선택된 화합물.

## 청구항 62

- II-1: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-2: 1-(이소부티릴옥시)에틸 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- II-3: 3차-부틸 (R)-(3-메틸-1-(4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)-1-옥소부탄-2-일)카바메이트;
- II-4: 2-(1-((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-5: 1-메틸시클로프로필 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- II-6: 1-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸프로판-2-일 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- II-7: 디에틸 ((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스포네이트;
- II-8: 나트륨 ((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스포네이트;
- II-9: ((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스포산;
- II-10: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-11: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-12: N-(1-((1,3-트랜스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-

4-카르복사미드;

II-13: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-14: N-(1-((1,3-시스)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-16: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-나트륨 염;

II-17: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

II-18: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;

II-19: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;

II-20: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-21: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;

II-22: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-23: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;

II-24: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-25: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-26: N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-27: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-28: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-29: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;

II-30: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-31: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-32: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-33: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-34: N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-35: (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

II-36: 나트륨 (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸

포스페이트;

II-37: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-38: 칼륨 (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;

II-39: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-40: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-41: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;

II-42: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-43: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-44: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-45: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-46: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-47: N-(1-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-48: N-(1-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-49: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;

II-50: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-51: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-52: N-(1-(2-(플루오로에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-53: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-54: 3차-부틸-3-[4-(2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-2-카르복사미드)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트, 유리 염기;

II-55: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, TFA 염;

II-56: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-57: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 유리 염기, 시스 이성질체;

- II-58: N-(3-(5-메톡시피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-59: N-(1-이소프로필-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-60: N-(1-(2-모르폴리노에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-61: N-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-62: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-63: N-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- II-64: N-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-65: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-66: 2-(1H-피라졸-3-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2-(2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-67: (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(2-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-2,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온;
- II-68: (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(2-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-2,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- II-69: (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(1-(3-에톡시시클로부틸)-1,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- II-70: N-(3-카바모일-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-71: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-72: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-73: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-74: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-75: N-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-76: N-(1-((1s,3s)-3-이소프로폭시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-77: 칼륨 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- II-78: 칼슘 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- II-79: N-(1-((1r,3r)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-80: 암모늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-

2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;

II-81: 5-아미노-5-카르복시펜탄-1-아미늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;

II-82: 1-(4-아미노-4-카르복시부틸)구아니디늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;

II-83: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

II-84: 1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-아미늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 하이드로젠 포스페이트;

II-85: 트리에틸암모늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 하이드로젠 포스페이트;

II-86: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-87: N-(1-(3-히드록시-3-메틸시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-88: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-89: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-90: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-91: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-92: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-93: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-94: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-95: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-96: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-97: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-98: 2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-99: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-100: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-101: N-(1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피라진-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

- II-102: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-103: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-104: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-105: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-106: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-107: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-108: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-109: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-110: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-111: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-112: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-113: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-114: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-115: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-116: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-117: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-118: N-(1-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- II-119: N-(1-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-120: N-(1-벤질-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-121: N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-122: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- II-123: N-(1-(((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-124: N-(1-(((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-125: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-126: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-127: N-(1-((1s,3s)-3-(에톡시-d5)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-128: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-129: N-(1-(모르폴린-4-카보닐)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-130:

N-(1-((1s,3s)-3-(2-플루오로에톡시)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-131: N-(1-(모르폴린-4-카보닐)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-132: N-(1-(3-플루오로시클로부트-2-엔-1-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-133: N-(1-(3-플루오로시클로부트-2-엔-1-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-134: N-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-135: N-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-136: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-137: N-(3-시아노-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-138: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-139: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-140: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-141: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-142: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-143: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-144: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-145: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-146: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-147: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-148: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-149: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-150: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-151: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-152: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-153: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-154: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-155: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-156: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-157: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-158: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-159: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-160: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-161: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-162: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-163: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

II-164: 나트륨  
(4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;

II-165: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-166: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-

일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-167: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-168: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-169: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-170: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;

II-171: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-172:

N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-173: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

II-174: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-175: N-(1-((1s,4s)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-176: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-177: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,4s)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-178: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

II-179: N-(1-((1r,4r)-4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드; 또는

II-180: N-(3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드로부터 선택된 화합물.

### 청구항 63

III-1: 2-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

III-2: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

III-3: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

III-4: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

III-5: N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

III-6: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

III-7: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드; 또는

III-8: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 추가적인 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 66

치료학적 유효량의 제1항 내지 제63항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제64항 또는 제65항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 67

제66항에 있어서, 상기 방법이 IRAK 억제제가 권고되는 질병 또는 질환을 치료하는 방법인, 방법.

#### 청구항 68

제67항에 있어서, 질병이 자가-면역 질병, 염증성 장애, 심혈관 질병, 신경퇴행성 장애, 알레르기 장애, 다중-장기 부전, 신장 질병, 혈소판 응집, 암, 이식, 정자 운동성, 적혈구 결핍증, 이식편 거부반응, 폐 손상, 호흡기 질병, 허혈 질환, 박테리아 감염증, 바이러스 감염증, 면역 조절 장애 또는 이들의 조합인 방법.

#### 청구항 69

제67항에 있어서, 질병이 근위축성 측삭 경화증(ALS; amyotrophic lateral sclerosis), 전신 홍반성 낭창, 만성 류마티스성 관절염, 제1형 진성 당뇨병, 염증성 장 질병, 담관 간경화증, 포도막염, 다발성 경화증, 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염, 수포성류천포창, 사르코이드증, 건선, 자가면역 근염, 췌장염, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 골수형성이상 증후군, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 어린선(ichthyosis), 그레이브스 안병증(Graves ophthalmopathy) 또는 천식인 방법.

#### 청구항 70

제67항에 있어서, 면역 조절 장애가 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 낭창, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 전신성 경화증, 중증 근무력증, 제1형 당뇨병, 포도막염, 후방 포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염, 류마티스성 열 및 감염후 사구체신염을 포함하는 감염후 자가면역 질병, 염증성 및 과증식성 피부 질병, 건선, 아토피성 피부염, 접촉 피부염, 습진 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 수포창, 수포성류천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구 증가증, 홍반성 낭창, 여드름, 원형 탈모증, 각결막염, 봄철 결막염, 베체트 병(Behcet's disease)과 관련된 포도막염, 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추각막, 각막상피변성증, 각막 백반, 안구 수포창, 무렌 각막궤양(Mooren's ulcer), 공막염, 그레이브스 안병증, 복트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 사르코이드증, 꽃가루 알레르기, 가역적 폐쇄성 기도 질병, 기관지 천식, 알레르기 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성 또는 고질성 천식, 후기 천식 및 기도 과민반응성, 기관지염, 위궤양, 허혈성 질병 및 혈전증에 의해 야기된 혈관 손상, 허혈성 장 질병, 염증성 장 질병, 괴사성 장염, 열화상과 관련된 장내 병변, 셀리악병, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 편두통, 비염, 습진, 간질성 신염, 굿패스투어 증후군(Goodpasture's syndrome), 용혈성-요독성 증후군, 당뇨병성 신장증, 다발성 근염, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 메니에르병(Meniere's disease), 다발 신경염, 다발성 신경염, 단일 신경염, 신경뿌리병, 갑상성 기능항진증, 바체도병, 적아구로, 무형성 빈혈, 저형성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 과립구 감소증, 악성 빈혈, 거대 적아구성 빈혈, 적혈구생성결여, 골다공증, 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 피부근염, 백반사마귀, 어린선 사마귀, 광알레르기 민감증, 피부 T 세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발 동맥염, 심근증, 경피증, 베게너 육아종(Wegener's granuloma), 쇼그렌 증

후군(Sjogren's syndrome), 지방과다증, 호산성 근막염, 치은, 치주조직, 치조골, 치아골질의 병변, 사구체신염, 탈모를 예방하거나 모발 성장 개시를 제공하고/거나 모발 발생 및 모발 성장을 증진시킴에 의한 남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증, 근육퇴행위축, 화농피부증 및 세자리 증후군(Sezary's syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 보존시에 발생하는 장기의 허혈-재관류 손상, 이식 또는 또는 허혈성 질병, 내독소-쇼크, 위막성 대장염, 약물 또는 방사선에 의해 야기된 대장염, 허혈성 급성 신부전증, 만성 신부전증, 폐-산소 또는 약물에 의해 야기된 독소증, 폐암, 폐기종, 백내장, 철분 진폐증, 색소성 망막염, 중독성 황반병증, 유리체 손상, 각막 알칼리 화상, 피부염 홍반성 다변, 선형 IgA 발로스 피부염 및 시멘트 피부염, 치은염, 치주염, 패혈증, 췌장염, 환경 오염에 의해 야기된 질병, 노화, 발암, 암종 및 고산병의 전이, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출에 의해 야기된 질병, 베체트병, 자가면역 간염, 원발성 담관 간경화증, 경화성 담관염, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소에 의해 야기된 괴사, 바이러스성 간염, 쇼크, 또는 산소결핍, B형-바이러스 간염, 비-A형/비-B형 간염, 간경변, 알코올성 간경변, 간성증, 전격성 간성증, 후발성 간성증, "급만성(acute-on-chronic)" 간부전, 화학 요법 효과의 증대, 시토메갈로 바이러스 감염증, HCMV 감염증, AIDS, 암, 노인성 치매, 파킨슨병(Parkinson's disease), 트라우마, 또는 만성 박테리아 감염증인 방법.

#### 청구항 71

IRAK 단백질을 억제하는 방법으로서, IRAK 단백질을 유효량의 제1항 내지 제63항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 72

제71항에 있어서, 화합물이 0 초과 내지 5  $\mu$ M의 EC<sub>50</sub>을 갖는 방법.

#### 청구항 73

제72항에 있어서, 화합물이 0 초과 내지 1  $\mu$ M의 EC<sub>50</sub>을 갖는 방법.

#### 청구항 74

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, IRAK 단백질이 대상체에 있는 방법.

#### 청구항 75

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, IRAK 단백질을 접촉시키는 것이 시험관내에서 IRAK 단백질을 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 4월 22일에 출원된 미국 가출원 제62/151,274호의 이전 출원일의 이익을 주장하며, 이러한 문헌 전문은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 출원은 예를 들어, 인터류킨 수용체-관련 키나제(IRAK; interleukin receptor-associated kinase)를 억제하기 위한, 및 IRAK에 관한 질병 및 질환을 치료하기 위한, 피라졸 화합물, 및 이러한 화합물을 제조하고 사용하기 위한 방법의 구현예에 관한 것이다.

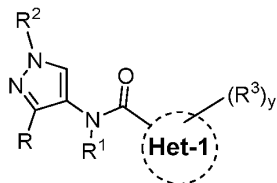
### 배경 기술

[0005] 인터류킨-1 수용체-관련 키나제(IRAK)는 톨-유사 수용체(TLR; toll-like receptor) 신호전달 과정 및 인터류킨-1 수용체(IL-1R; interleukin-1 receptor) 신호전달 과정과 같은, 신호전달 과정의 중요한 매개체이다. IRAK는 염증, 아포토시스(apoptosis), 및 세포 분화를 조절하는 신호전달 네트워크를 조절하는데 연관되어 있다. 인간 게놈에서 4가지 IRAK 유전자가 동정되었으며(IRAK1, IRAK2, IRAK3 및 IRAK4), 연구들은 별개의 중복되지 않은 생물학적 역할을 밝혀내었다. IRAK1 및 IRAK4는 키나제 활성을 나타내는 것으로 나타났다.

## 발명의 내용

[0006]

본원에는 그 중에서도, 키나제 억제제, 예를 들어, IRAK 억제제로서 유용한 피라졸 화합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 조성물이 기술된다. 특정의 기술된 구현예는 하기 화학식을 갖는 피라졸 화합물, 또는 이의 염, 용매 화물, N-옥사이드 또는 프로드러그(prodrug)에 관한 것이다:



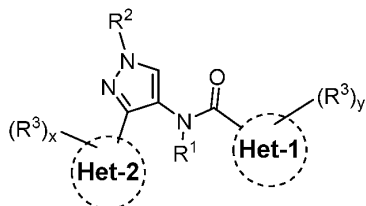
[0007]

[0008]

상기 식에서, R은 지방족, 헤테로지방족, 헤테로아릴, 아릴, 할로, 아마이드 또는 CN이며; R¹은 H, 지방족 또는 헤테로지방족이거나; R 및 R¹은, 이들에 부착된 원자와 함께, 헤테로시클릴 고리를 형성하며; R²는 H, 지방족, 헤테로지방족, 헤테로시클로지방족, 아릴, 아마이드, 헤테로시클릴 또는 방향지방족이며; 각 R³은 독립적으로, H, 지방족, 할로젠, 헤테로지방족, -O-지방족, 헤테로시클릴, 아릴, 방향지방족, -O-헤테로시클릴, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아마이드, 아마노, 설포닐, 설포나마이드, 설파닐, 설피닐, 할로 알킬, 알킬포스페이트, 또는 알킬포스포네이트이며; y는 1 내지 고려되는 특정 시스템 상의 가능한 치환체의 수이며; Het-1은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R은 알킬, 아마이드, 헤테로아릴, 또는 CN이다.

[0009]

특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0010]

[0011]

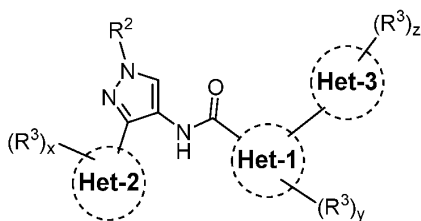
상기 식에서, x는 1 내지 고려되는 특정 시스템 상의 가능한 치환체의 수이며, Het-2는 헤테로아릴이다.

[0012]

일부 구현예에서, Het-1 및 Het-2는, 존재하는 경우에, 독립적으로, 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 푸란, 티오펜, 피라졸, 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 테트라졸, 피리미딘, 피리딘, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 피라진, 또는 피리다진으로부터 선택될 수 있다. 특정 구현예에서, Het-1은 푸란, 티아졸 또는 옥사졸이다. 다른 구현예에서, Het-2는 피리딘, 피리미딘, 피라진, 옥사디아졸 또는 티아졸이다.

[0013]

일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

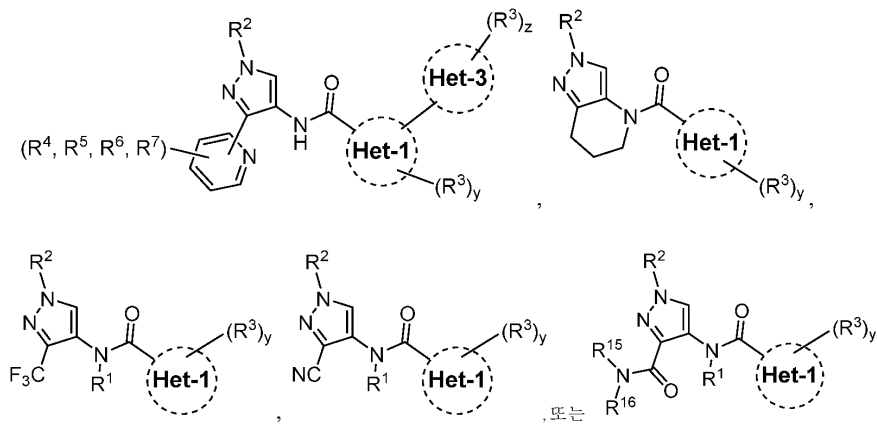


[0014]

[0015]

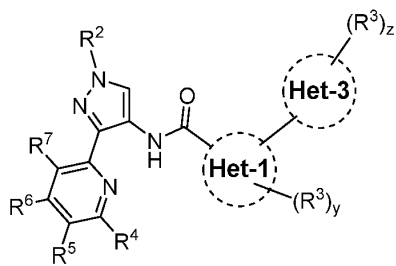
상기 식에서, Het-3은 헤테로사이클이며, z는 1 내지 고려되는 특정 시스템 상의 가능한 치환체의 수이다. Het-3은 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있으며, 일부 구현예에서, Het-3은 푸란, 티오펜, 피라졸, 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸 또는 테트라졸로부터 선택된다. 특정 구현예에서, Het-3은 피라졸이다.

[0016] 화합물은 하기 화학식들로부터 선택된 화학식을 가질 수 있다:



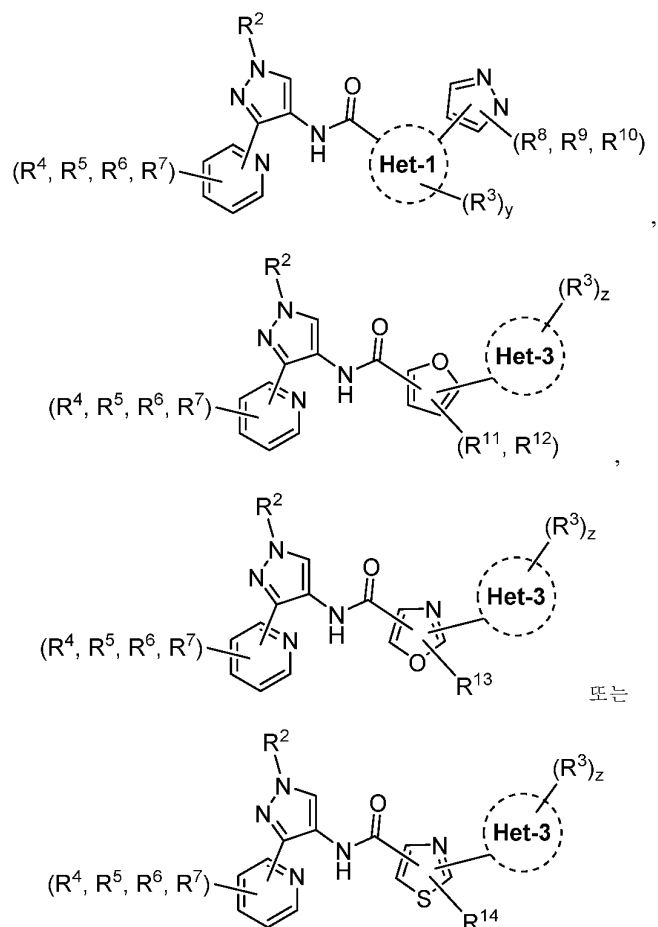
[0017]

[0018] 이러한 화학식과 관련하여,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 알콕시, 헤테로시클릴, 아릴, 방향지방족, -O-헤테로시클릴, 히드록실, 할로알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아마이드, 설폰, 설폰아미드, 설파닐 또는 설파닐이다. 일부 예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0019]

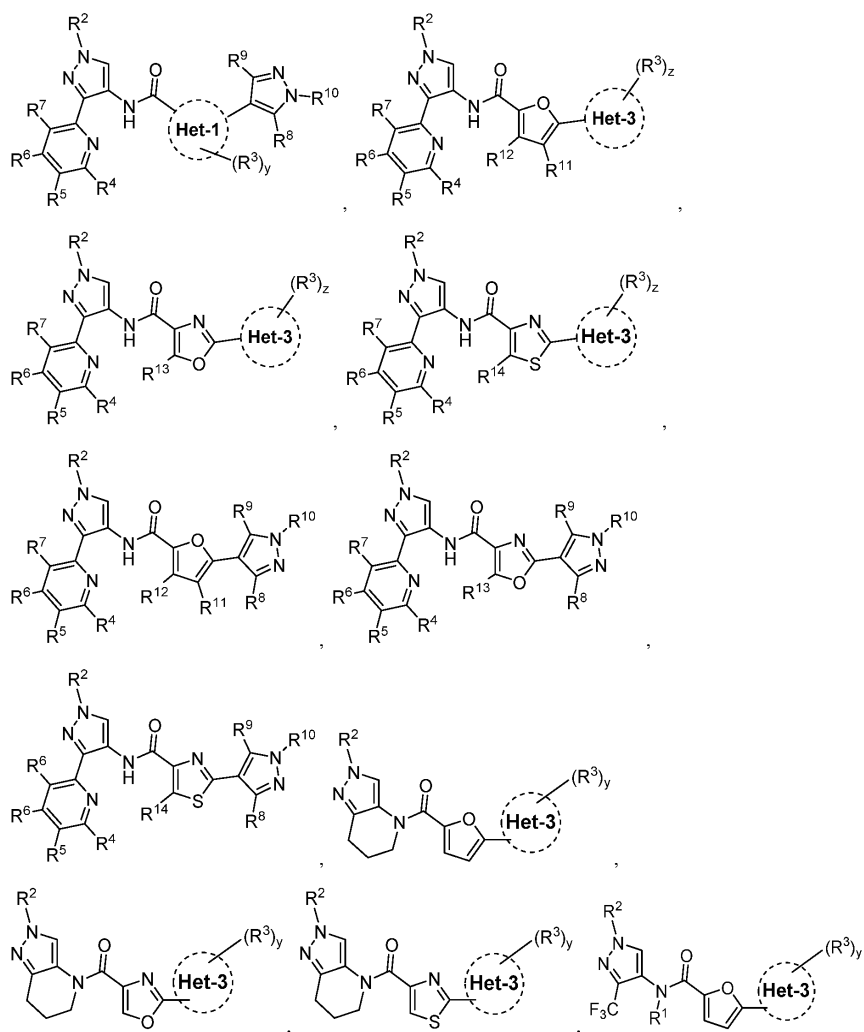
[0020] 특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식들로부터 선택된 화학식을 갖는다:



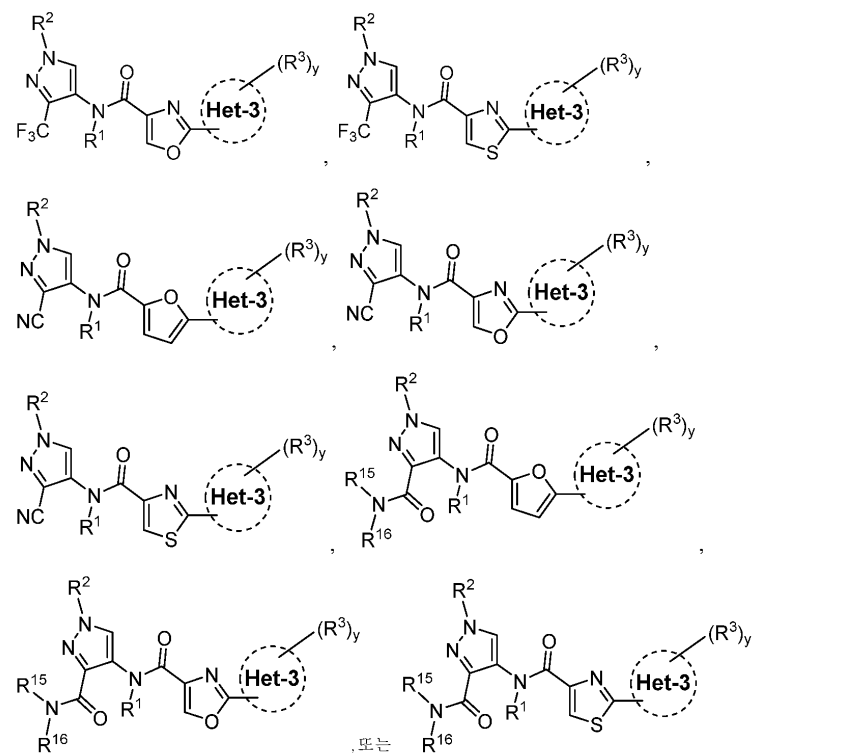
[0021]

[0022] 이러한 화학식과 관련하여,  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, -O-지방족, 방향 지방족, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, OH, 할로젠, 할로알킬, 카르복실 에스테르, 시아노, 아실, 아미노, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트이며,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노이다.

[0023] 특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식들로부터 선택된 화학식을 가지며:



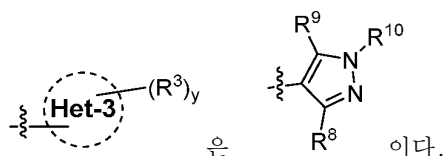
[0024]



[0025]

[0026]

상기 식에서, Het-3은 헤테로아릴이며, 일부 구현예에서,



은 이다.

[0027]

상기 화학식의 특정 구현예에서,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이며,  $R^{10}$ 은 H, 알킬, 카르복실 에스테르, 아실, 알킬 포스페이트, 알킬 포스포네이트, 헤테로시클로알킬 또는 아르알킬이다.

[0028]

임의의 상기 화학식에서,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로, H, 할로젠, 할로알킬, 지방족, 헤테로지방족, 알콕시, 헤테로시클릴 또는 -O-헤테로시클릴일 수 있다. 특정 예에서,  $R^5$ 는 H, 할로젠, 할로알킬, 알콕시, -O-헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴이며, 특정 예에서,  $R^5$ 는 H, F,  $CF_3$ , 메톡시, 모르폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일,  $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ , 또는 -O-(옥세탄-3-일)이다. 특정 예에서,  $R^4$ ,  $R^6$  및  $R^7$  각각은 독립적으로, H,  $CF_3$ , F이다.

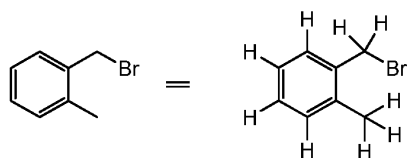
[0029]

$R^2$ 는 H, 아마이드, 알킬, 특히, 저급 알킬, 시클로알킬, 헤테로지방족, 헤테로알리시클릴 또는 할로알킬일 수 있고/거나, 시클로부틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 4-메틸피페라지닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서,  $R^2$ 는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, N-3차-부틸옥시카보닐 아제티딘-3-일, 3-메톡시 시클로부틸, 3-벤질옥시 시클로부틸, 3-에틸옥시 시클로부틸, 3-이소프로필 시클로부틸, 3-히드록시 시클로부틸, 4-에톡시 시클로헥실, 4-히드록시 시클로헥실, 4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)시클로헥실, 3-에틸옥시 시클로펜틸, 또는 3-히드록시 시클로펜틸이다. 그리고, 일부 예에서,  $R^{10}$ 은 H, 알킬, 카르복실 에스테르, 아실, 알킬 포스페이트, 알킬 포스포네이트 또는 아르알킬이다. 특정 구현예에서,  $R^1$ 은  $R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_m-O-R^a$ ,  $-(CH_2)_m-O-R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_m-O-(CR^aR^a)_m-O-R^a$  또는  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-O-R^a$ 이며; 각 m은 독립적으로, 1, 2 또는 3이며;  $R^2$ 는  $R^a$ ,  $R^b$ , 1, 2 또는 3개의  $R^b$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_n-R^a$ ,  $-(CH_2)_n-R^a$ ,  $-(CR^aR^a)_n-R^b$  또는  $-(CH_2)_n-R^b$ 이며;  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$  각각은 독립적으로,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-O-(CR^aR^a)_p-R^b$ 이며;  $R^{10}$ 은  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $-OP(O)(R^f)_2$ 로 치환된  $R^a$ , 1, 2 또는 3개의  $R^b$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-P(O)(R^f)_2$ 로 치환된  $R^a$ , 아르알킬,  $-(CR^aR^a)_n-R^a$ ,  $-(CH_2)_n-R^a$  또는  $-C(O)C(R^a)_2NR^aR^b$ 이며; n은 1, 2 또는 3이며; p는 1, 2, 또는 3이며;  $R^a$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여, H, D,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알케닐, 또는  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴이며;  $R^b$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^dR^d$  또는 할로젠이며;  $R^c$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 또는 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴이며;  $R^d$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여, H, 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 선택적으로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬이거나, 두 개의  $R^d$  기는 여기에 결합된 질소와 함께,  $C_{1-6}$ 알킬로 선택적으로 치환된  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴 모이어티, 예를 들어, 모르폴리닐, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하며;  $R^e$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴,  $C_{1-6}$ 알킬-OH,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$  또는 -O-아르알킬이며;  $R^f$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $-OR^a$ ,  $-O^+M^+$  또는  $-O^-[M^{2+}]_{0.5}$ 이며; 각  $M^+$ 는 독립적으로, 알칼리 금속 이온 또는 암모늄 이온이며;  $M^{2+}$ 는 알칼리 토금속 이온이다.

- [0030] 특정 구현예에서,  $R^2$ 는  $CH_3OCH_2CH_2-$ ,  $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ,  $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$ , 메틸, 4-피라닐, F,  $CF_3$ , 또는 H이고/거나,  $R^3$ 은 H이고/거나,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로, H, F, 또는  $CF_3$ 이다.
- [0031] 임의의 상기 구현예에서, 화합물은 염, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 산부가염 또는 약제학적으로 허용되는 염기부가염일 수 있다. 특정 예에서, 화합물은 히드로클로라이드, 포름산 또는 트리플루오로아세트산 염이다. 다른 예에서, 화합물은 나트륨, 칼슘, 암모늄, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 라이신, 아르기닌, 또는 칼륨 염이다.
- [0032] 또한, 본원에는 기술된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물의 구현예가 기술된다. 조성물은 또한, 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 피라졸 화합물, 또는 피라졸 화합물을 포함하는 조성물은 제2 치료제(들)와의 조합물로서 투여될 수 있다.
- [0033] 피라졸 화합물 또는 피라졸 화합물(들)을 포함하는 조성물을 투여하는 방법의 구현예가 또한, 기술된다. 예를 들어, 본원에는 IRAK 단백질을, 유효량의 피라졸 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 예를 들어, 키나제와 같은 효소, 예를 들어, IRAK 단백질을 억제함으로써, 상이한 부류의 질병을 치료하는 방법의 구현예가 기술된다. 일부 구현예에서, 방법은 시험관 내에서 단백질을 접촉시키는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, IRAK 단백질은 대상체에 존재할 수 있다. 예시적인 화합물은 0 초과 내지 5  $\mu M$ , 예를 들어, 0 초과 내지 1  $\mu M$ 의  $EC_{50}$ 을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 치료학적 유효량의 피라졸 화합물 또는 피라졸 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 방법은 IRAK 조절제 또는 억제제가 권고되는(indicated), 질병 또는 질환을 치료하는 방법일 수 있다.
- [0034] 본 발명의 상기 목적, 특징 및 장점, 및 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 더욱 명백하게 될 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] I. 정의
- [0036] 본 명세서를 보다 잘 기술하고 본 명세서의 실행에 있어서 당업자를 안내하기 위해 하기 용어 및 방법의 설명이 제공된다. 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 지칭한다. 용어 "또는"은 문맥이 달리 명백하게 명시하지 않는 한, 기술된 대안적인 구성요소들 중 단일 구성요소, 또는 둘 이상의 구성요소들의 조합을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "포함하다(comprise)"는 "포함하다(include)"를 의미한다. 이에 따라, "A 또는 B를 포함하는(comprising A or B)"은 추가적인 구성요소들을 배제하지 않으면서, "A, B, 또는 A 및 B를 포함하는(including A, B, or A and B)"을 의미한다. 본원에 인용된 특허 및 특허 출원을 포함하는 모든 참조문헌은 참고로 포함된다.
- [0037] 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서 또는 청구범위에서 사용되는, 성분의 양, 분자량, 백분율, 온도, 시간, 등을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 이에 따라, 달리 명시하지 않는 한, 암시적으로 또는 명시적으로, 기술된 수치 파라미터는 표준 시험 조건/방법 하에서 요구되는 요망되는 성질 및/또는 검출 한계에 의존할 수 있는 근사치이다. 논의되는 종래 기술과 구현예를 직접적으로 그리고 명백하게 구별할 때, 구현 숫자는 단어 "약"이 인용되지 않는 한 근사치가 아니다.
- [0038] 달리 설명하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 명세서가 속하는 기술분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 물질이 본 명세서의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기술된다. 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적인 것이고, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0039] 화학적 구조가 도시되거나 기술될 때, 달리 명백하게 기술하지 않는 한, 모든 탄소는, 각 탄소가 4의 원자가를 따르도록, 수소를 포함할 것이다. 예를 들어, 하기 도식의 좌변(left-hand side) 상의 구조에서, 9개의 수소 원자가 시사된다. 9개의 수소 원자는 우변 구조(right-hand structure)에 도시된다.



[0040]

[0041]

때때로, 구조에서 특정 원자는 수소 또는 수소 원자를 갖는 문자식, 예를 들어,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로 기술된다. 상기 언급된 기술 기법(descriptive technique)이 유기 구조의 설명에 간결성 및 단순성을 제공하기 위해 화학 분야에서 통상적이라는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0042]

당업자는 정의들이 특정 화합물을 추가로 기술하기 위해 결합될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 히드록시지방족은 히드록시( $-\text{OH}$ ) 기로 치환된 지방족 기를 지칭하며, 할로알킬아릴은 알킬 기로 치환된 아릴 기를 지칭하며, 여기서, 알킬 기가 또한 할로젠으로 치환되며, 여기서, 아릴이 치환체의 기본 명명이기 때문에 모 구조에 대한 부착점은 아릴 모이어티를 통한 것이다.

[0043]

본원에서 사용되는 용어 "**치환된**"은 일부 용어, 예를 들어, 용어 "치환된 아릴 $\text{C}_{1-8}$ 알킬"에서 모든 후속 수식어를 지칭하며, 치환은 아릴 $\text{C}_{1-8}$ 알킬 기의 " $\text{C}_{1-8}$ 알킬" 부분, "아릴" 부분, 또는 둘 모두의 부분 상에서 일어날 수 있다. 또한, 일 예로서, 알킬은 치환된 시클로알킬 기를 포함한다.

[0044]

"치환된"은, 특정 기 또는 모이어티를 개질시키기 위해 사용될 때, 특정 기 또는 모이어티의 적어도 하나, 및 아마도 두 개 이상의 수소 원자가 하기에서 규정된 바와 동일한 또는 상이한 치환기로 독립적으로 대체된다는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, 기, 모이어티, 또는 치환체는 "비치환된" 또는 "치환된" 중 어느 하나로서 명백하게 규정하지 않는 한, 치환되거나 비치환될 수 있다. 이에 따라, 본원에 기술된 임의의 기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 치환체는 치환된 것으로서 명백하게 규정될 수 있거나 규정되지 못할 수 있지만, 여전히 선택적으로 치환된 것으로 고려된다. 예를 들어, "알킬" 치환체는 비치환되거나 치환될 수 있지만, "비치환된 알킬"은 치환되지 않을 수 있다.

[0045]

특정 기 또는 모이어티에서 포화된 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자에 대해 치환하기 위한 "치환체" 또는 "치환기"는 달리 기술하지 않는 한,  $-\text{R}^{60}$ , 할로,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OR}^{70}$ ,  $-\text{SR}^{70}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$ , 할로알킬, 퍼할로알킬,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{N}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$ ,  $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2\text{M}^{2+}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{CO}_2^-\text{M}^+$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{70})(\text{R}^{80})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OCO}_2^-\text{M}^+$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ ,  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$  및  $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 이며, 여기서,  $\text{R}^{60}$ 은 1개, 2개 또는 3개의 OH로 선택적으로 치환된  $\text{C}_{1-6}$ 알킬이며; 각  $\text{R}^{70}$ 은 독립적으로, 각 경우에 대하여, 수소 또는  $\text{R}^{60}$ 이며; 각  $\text{R}^{80}$ 은 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $\text{R}^{70}$ 이거나, 대안적으로, 두 개의  $\text{R}^{80}$  기는 이러한 기에 결합된 질소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택된 동일한 또는 상이한 추가적인 헤테로원자 중 1개 내지 4개를 선택적으로 포함하고 이중 N이 H 또는  $\text{C}_{1-3}$ 알킬 치환을 선택적으로 갖는 3원 내지 7원 헤테로알리시클릴을 형성하며; 각  $\text{M}^+$ 는 순 단일 양 전하를 갖는 반대 이온이다. 각  $\text{M}^+$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 예를 들어,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ; 암모늄 이온, 예를 들어,  $\text{N}(\text{R}^{60})_4^+$ ; 양성자화된 아미노산 이온, 예를 들어, 라이신 이온, 또는 아르기닌 이온; 또는 알칼리 토금속 이온, 예를 들어,  $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$ ,  $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ , 또는  $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ (아래 첨자 "0.5"는 예를 들어, 이러한 2가 알칼리토 이온에 대한 반대 이온 중 하나가 본 발명의 화합물의 이온화된 형태일 수 있으며, 다른 통상적인 반대 이온, 예를 들어, 클로라이드, 또는 두 개의 이온화된 화합물이 이러한 2가 알칼리토 이온에 대한 반대 이온으로서 작용할 수 있거나, 이중으로 이온화된 화합물(doubly ionized compound)이 이러한 2가 알칼리토 이온에 대한 반대 이온으로서 작용할 수 있음을 의미한다)이다. 특정 예로서,  $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -알킬,  $-\text{NH}$ -피롤리딘-3-일, N-피롤리디닐, N-피페라지닐, 4N-메틸-피페라진-1-일, N-모르폴리닐, 등을 포함

한다. 단일 탄소 상의 임의의 두 개의 수소 원자는 =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> 또는 =S로 대체될 수 있다.

[0046] 불포화된 탄소를 함유한 기에서 불포화된 탄소 원자 상의 수소 원자를 대체하기 위한 치환기는 달리 기술하지 않는 한, -R<sup>60</sup>, 할로, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, 퍼할로알킬, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>이며, 여기서, R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> 및 M<sup>+</sup>는 상기에서 정의된 바와 같으며, 단, 치환된 알켄 또는 알킨의 경우에, 치환체는 -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, 또는 -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>가 아니다.

[0047] 질소 원자를 함유한 기에서 이러한 질소 원자 상의 수소 원자를 대체하기 위한 치환기는 달리 기술하지 않는 한, -R<sup>60</sup>, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, 퍼할로알킬, -CN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)(OR<sup>70</sup>), -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>이며, 여기서, R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> 및 M<sup>+</sup>는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0048] 일 구현예에서, 치환된 기는 1개의 치환체, 2개의 치환체, 치환체들, 또는 4개의 치환체를 갖는다.

[0049] 추가적으로, 기 또는 모이어티가 치환된 치환체로 치환된 구현예에서, 이러한 치환된 치환체의 내포(nesting)는 3개로 제한되어, 폴리머의 형성을 방지한다. 이에 따라, 모 구조에 부착된, 제3 기 상의 치환체 자체인 제2 기 상의 치환체인 제1 기를 포함하는 기 또는 모이어티에서, 제1 (최외각) 기는 단지 비치환된 치환체로 치환될 수 있다. 예를 들어, -(아릴-1)-(아릴-2)-(아릴-3)을 포함하는 기에서, 아릴-3은 단지, 그 자체가 치환되지 않은 치환체로 치환될 수 있다.

[0050] "아실"은 기 -C(O)R을 지칭하는데, 여기서, R은 H, 지방족, 헤테로지방족, 헤테로시클릭 또는 아릴이다. 예시적인 아실 모이어티는 -C(O)H, -C(O)알킬, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬-C(O)시클로알킬, -C(O)알케닐, -C(O)시클로알케닐, -C(O)아릴, -C(O)헤테로아릴, 또는 -C(O)헤테로시클릴을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 예는 -C(O)H, -C(O)Me, -C(O)Et, 또는 -C(O)시클로프로필을 포함한다.

[0051] "지방족"은 알킬, 알케닐, 알키닐 기, 이의 시클릭 버전(version), 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알키닐을 포함하고 직쇄 및 분지쇄 배열을 추가로 포함하는 실질적으로 탄화수소-기반 기 또는 모이어티, 및 또한, 모든 입체이성질체 및 위치이성질체를 지칭한다. 명백하게 달리 기술하지 않는 한, 지방족 기는 1개 내지 25개의 탄소 원자; 예를 들어, 1개 내지 15개, 1개 내지 10개, 1개 내지 6개, 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.

[0052] "저급 지방족"은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 함유한 지방족 기를 지칭한다. 지방족 기는 명백하게 "비치환된 지방족" 또는 "치환된 지방족"으로서 지칭되지 않는 한, 치환되거나 비치환될 수 있다. 지방족 기는 하나 이상의 치환체(지방족 사슬에서 각 메틸렌 탄소에 대해 두 개 이하의 치환체, 또는 지방족 사슬에서 -C=C- 이중 결합의 각 탄소에 대해 1개 이하의 치환체, 또는 말단 메틴 기의 탄소에 대해 1개 이하의 치환체)로 치환될 수 있다. 예시적인 치환체는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아미노, 알킬티오, 아실, 알데히드, 아미드, 아미노, 아미노알킬, 아릴, 아릴알킬, 카복실, 시아노, 시클로알킬, 디알킬아미노, 할로, 할로지방족, 헤테로지방족, 헤테로아릴, 헤테로시클로지방족, 히드록실, 옥소, 설포아미드, 설프히드릴, 티오알콕시, 포스페이트, 또는 다른 작용성을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

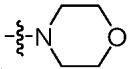
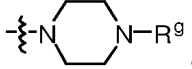
[0053] "알콕시"는 기 -OR을 지칭하며, 여기서, R은 치환되거나 비치환된 알킬 기이다. 특정 예에서, R은 C<sub>1-6</sub> 알킬 기이다. 메톡시(-OCH<sub>3</sub>) 및 에톡시(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)는 예시적인 알콕시 기이다. 치환된 알콕시에서, R은 치환된 알킬이며,

본 발명의 기술된 화합물에서 유용한 이의 예는 할로알콕시 기, 예를 들어,  $-OCF_2H$ 를 포함한다.

[0054] "알콕시알킬"은 기  $-알킬-OR$ 을 지칭하며, 여기서, R은 치환되거나 비치환된 알킬 기이다.  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 은 예시적인 알콕시알킬 기이다.

[0055] "알킬"은 1개 내지 25개의 탄소 원자, 통상적으로, 1개 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들어, 1개 내지 6개의 탄소 원자( $C_1-C_6$ 알킬)를 갖는 포화된 지방족 히드로카르빌 기를 지칭한다. 알킬 모이어티는 치환되거나 비치환될 수 있다. 이러한 용어는 일 예로서, 선형 및 분지형 히드로카르빌 기, 예를 들어, 메틸( $CH_3$ ), 에틸( $-CH_2CH_3$ ), n-프로필( $-CH_2CH_2CH_3$ ), 이소프로필( $-CH(CH_3)_2$ ), n-부틸( $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 이소부틸( $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ ), 2차-부틸( $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ), t-부틸( $-C(CH_3)_3$ ), n-펜틸( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 및 네오펜틸( $-CH_2C(CH_3)_3$ )을 포함한다.

[0056] "아미노"는 기  $-NH_2$ ,  $-NHR$ , 또는  $-NRR$ 을 지칭하며, 여기서, 각 R은 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로시클릭으로부터 선택되거나, 두 개의 R 기는 여기에 부착된 질소와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 이러한 헤테로시클릭 고리의 예는 두 개의 R 기가 이러한 기에 부착된 질소와 함께, 하나 또는 두 개의

헤테로원자 기, 예를 들어, 기  및  에서 예를 들어,  $-O-$  또는  $-N(R^g)$ 로 선택적으로 개재된  $-(CH_2)_{2-5}$ -고리를 형성하는 것을 포함하며, 여기서,  $R^g$ 는  $R^{70}$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(O)OR^{60}$  또는  $-C(O)N(R^{80})_2$ 이다.

[0057] "아미드"는 기  $-N(H)$ 아실, 또는  $-C(O)$ 아미노를 지칭한다.

[0058] "아릴" 또는 "방향족(aromatic)"은 달리 기술하지 않는 한, 단일 고리(예를 들어, 페닐) 또는 적어도 하나의 고리가 방향족인 다수의 융합 고리(fused ring)(예를 들어, 나프틸)를 갖는 5개 내지 15개의 고리 원자의 방향족 기를 지칭한다. 그럼에도 불구하고, 적어도 하나가 방향족 고리이고 하나가 방향족 고리가 아닌 다수의 고리를 갖는 기에 대하여, 이러한 기는 "아릴"로서 지칭되며, 단, 화합물의 나머지에 대한 부착점은 아릴 기의 방향족 부분의 원자를 통한다. 아릴 기는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭일 수 있다. 달리 기술하지 않는 한, 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0059] "방향지방족"은 지방족 모이어티를 통해 모 분자(parent)에 부착된 아릴 기를 지칭한다. 방향지방족은 아르알킬 또는 아릴알킬 기, 예를 들어, 벤질 및 페닐에틸을 포함한다.

[0060] "카르복실", "카르복시" 또는 "카르복실레이트"는  $-CO_2H$ ,  $-C(O)O^-$  또는 이의 염을 지칭한다.

[0061] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르"는 기  $-C(O)OR$ 을 지칭하며, 여기서, R은 지방족, 헤테로지방족, 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 시클릭 및 헤테로시클릭이다.

[0062] "시아노"는 기  $-CN$ 을 지칭한다.

[0063] "시클로지방족(cycloaliphatic)"은 단일 고리(예를 들어, 시클로헥실), 또는 적어도 하나가 지방족이고, 예를 들어, 단 부착점이 시클로지방족 기의 지방족 영역의 원자를 통하는 것인 융합된, 가교된 시스템, 또는 스피로 시클릭 시스템에서의 다수의 고리를 갖는 시클릭 지방족 기를 지칭한다. 시클로지방족은 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알킬닐을 포함하는, 포화된 시스템 및 불포화된 시스템을 포함한다. 예시적인 시클로지방족 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 또는 시클로헥세닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0064] "할로", "할라이드" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 지칭한다.

[0065] "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 할로알킬 모이어티는  $CF_3$ 이다.

[0066] "헤테로지방족"은 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 지방족 화합물 또는 기를 지칭하며, 즉, 하나 이상의 탄소 원자는 적어도 한 고립 쌍의 전자를 갖는 원자, 통상적으로, 질소, 산소, 인, 실리콘, 또는 황으로 대체된 것이다. 헤테로지방족 화합물 또는 기는 치환되거나 비치환된, 분지되거나 비분지된, 비시클릭(acyclic) 또는 시클릭, 예를 들어, 헤테로알리시클릭 기, 키랄 또는 비키랄일 수 있고, 헤테로사이클, 헤테로시클릭, 헤테로시클로 지방족, 또는 헤테로시클릭 기를 포함할 수 있다.

- [0067] "헤테로아릴"은 하나 이상의 탄소 원자, 예를 들어, 메틴(-CH=) 기 또는 비닐렌(-CH=CH-) 기가, 예를 들어, 방향족 기의 특징인 연속, 비편재화된  $\pi$ -전자계 및 휘켈 규칙(Hueckel rule)( $4n+2$ )에 상응하는 평면 밖의  $\pi$ -전자의 수에 의해 결정된 경우, 방향성(aromaticity)을 유지하는 방식으로, 3가 헤테로원자 또는 2가 헤테로원자 각각 의해 대체된 아릴 기를 지칭한다.
- [0068] "헤테로시클로알킬" 및 "헤테로시클릴알킬"은 알킬 모이어티를 통한 모 구조에 부착된 헤테로시클릴 모이어티, 예를 들어, (테트라히드로피란-4-일)메틸, (피리딘-4-일)메틸, 모르폴리노에틸 또는 피페라진-1-일에틸을 지칭한다.
- [0069] "헤테로시클릴", "헤테로시클로" 및 "헤테로사이클"은 방향족 고리 시스템 및 비-방향족 고리 시스템을 지칭하고, 보다 상세하게, 탄소 원자 및 적어도 1개의, 예를 들어, 1개 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3원 내지 15원 고리 모이어티를 지칭한다. 헤테로시클릴 모이어티는 모노시클릭 모이어티일 수 있거나, 예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템에서, 다수의 고리를 포함할 수 있으며, 단, 고리 중 적어도 하나는 헤테로원자를 함유한다. 이러한 다수의 고리 모이어티는 융합된 또는 가교된 고리 시스템, 뿐만 아니라, 스피로시클릭 시스템을 포함할 수 있으며, 헤테로시클릴 모이어티에서 질소, 인, 탄소, 실리콘 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 선택적으로 산화될 수 있다. 편의를 위하여, 질소, 특히 배타적이지 않게, 환형 방향족 질소로서 규정된 것은 이의 상응하는 N-옥사이드 형태를 포함하는 것을 의미하며, 특정 예에서 이와 같이 명시적으로 규정되지 않는다. 이에 따라, 예를 들어, 피리딘 고리를 갖는 화합물에 대하여, 문맥에 의해 명확하게 배제되지 않는 한, 본 발명의 다른 화합물로서 상응하는 피리딘-N-옥사이드가 포함된다. 또한, 환형 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로사이클은 **헤테로아릴** 모이어티, 및 일부 또는 전부 포화된 헤테로시클릴 고리인 **헤테로알리시클릴** 또는 **헤테로시클로지방향족** 모이어티를 포함한다. 이에 따라, 예를 들어, 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로알리시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬을 포함한다. 헤테로시클릴 기의 예는 아제티딘, 옥세타닌, 아크리디닐, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸라닐, 카바조일, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼히드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라조일, 테트라히드로이소퀴놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 푸릴, 디아자비시클로헵탄, 디아자판, 디아제핀, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티엘리일, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭사이드, 티아모르폴리닐 설폰, 디옥사포스폴라닐, 및 옥사디아졸릴을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0070] "히드록실"은 기 -OH를 지칭한다.
- [0071] "니트로"는 기 -NO<sub>2</sub>를 지칭한다.
- [0072] "포스페이트"는 기 -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>를 지칭하며, 여기서, 각 -OR'는 독립적으로, -OH, -O-지방족, 예를 들어, -O-알킬, -O-아릴, 또는 -O-아르알킬이거나, -OR'는  $-O\bar{M}^+$ 이며, 여기서,  $M^+$ 는 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각  $M^+$ 는 알칼리 이온, 예를 들어, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; 암모늄 이온, 예를 들어, <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub> (여기서, R''는 H, 지방족, 헤테로시클릴 또는 아릴임); 또는 알칼리토 이온, 예를 들어, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, 또는 [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>일 수 있다. 알킬 포스페이트는 기 -알킬-포스페이트, 예를 들어, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, 또는 이의 염, 예를 들어, -CH<sub>2</sub>OP(O)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>를 지칭한다.
- [0073] "포스포네이트"는 기 -P(O)(OR')<sub>2</sub>를 지칭하며, 여기서, 각 -OR'는 독립적으로, -OH, -O-지방족, 예를 들어, -O-알킬, -O-아릴, 또는 -O-아르알킬이거나, -OR'는  $-O\bar{M}^+$ 이며,  $M^+$ 는 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각  $M^+$ 는 알칼리 금속 이온, 예를 들어, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; 암모늄 이온, 예를 들어, <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub> (여기서, R''는 H, 지방족, 헤테

로시클릴 또는 아릴임); 또는 알칼리 토금속 이온, 예를 들어,  $[Ca^{2+}]_{0.5}$ ,  $[Mg^{2+}]_{0.5}$ , 또는  $[Ba^{2+}]_{0.5}$ 일 수 있다. 알킬 포스포네이트는 기 -알킬-포스포네이트, 예를 들어,  $-CH_2P(O)(OH)_2$ , 또는  $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$ 를 지칭한다.

[0074] "환자" 또는 "대상체"는 포유동물 및 다른 동물, 특히, 인간을 지칭한다. 이에 따라, 기술된 방법은 인간 치료법 및 수의학 적용 둘 모두에 적용 가능하다.

[0075] "약제학적으로 허용되는 부형제"는 활성 성분의 제형에 포함되는, 활성 성분 이외의 물질을 지칭한다. 본원에서 사용되는 부형제는 약제 조성물의 입자 내에 도입될 수 있거나, 약제 조성물의 입자와 물리적으로 혼합될 수 있다. 부형제는 예를 들어, 활성제를 희석시키고/거나 약제 조성물의 성질을 개질시키기 위해 사용될 수 있다. 부형제는 부착방지제(antiadherent), 결합제, 코팅제, 장용성 코팅제, 붕해제, 착향제, 감미제, 착색제, 윤활제, 활택제(glidant), 흡수제, 보존제, 애주번트, 담체, 또는 비히클을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 부형제는 전분 및 개질된 전분, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체, 사카라이드 및 이의 유도체, 예를 들어, 이당류, 다당류 및 당 알코올, 단백질, 합성 폴리머, 가교된 폴리머, 항산화제, 아미노산 및 보존제일 수 있다. 예시적인 부형제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 식물성 스테아린, 수크로오스, 락토오스, 전분, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 도코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(또는 비타민 E TPGS, 또는 TPGS로서 알려짐), 카복시 메틸 셀룰로오스, 디팔미토일 포스파티딜 콜린(DPPC), 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 레티닐 팔미테이트, 셀레늄, 시스테인, 메티오닌, 시트르산, 시트르산나트륨, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 당, 실리카, 탈크, 탄산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 타르트라진, 아스파르탐, 벤즈알코늄 클로라이드, 참기름, 프로필 갈레이트, 메타중아황산나트륨, 또는 라놀린을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0076] "애주번트"는 다른 제제, 통상적으로 활성 성분의 효과를 개질시키는 부형제이다. 애주번트는 종종 약리학적 제제 및/또는 면역학적 제제이다. 애주번트는 면역 반응을 증가시킴으로써 활성 성분의 효과를 개질시킬 수 있다. 애주번트는 또한, 제형을 위한 안정화제로서 작용할 수 있다. 예시적인 애주번트는 수산화알루미늄, 알루미늄 포스페이트, 사멸된 박테리아(killed bacteria), 스쿠알렌, 세제, 시토카인, 파라핀 오일, 및 조합 애주번트, 예를 들어, 프로인트 완전 애주번트(freund's complete adjuvant) 또는 프로인트 불완전 애주번트를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0077] "약제학적으로 허용되는 담체"는 담체 또는 비히클인 부형제, 예를 들어, 현탁 보조제, 가용화 보조제, 또는 에어로졸화 보조제를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 통상적인 것이다. 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21<sup>st</sup> Edition (2005)]에는 하나 이상의 치료 조성물 및 추가적인 약제학적 제제의 약제학적 전달을 위해 적합한 조성물 및 제형이 기재되어 있다.

[0078] 일반적으로, 담체의 특성은 사용되는 특정 투여 모드에 따를 것이다. 예를 들어, 비경구 제형은 대개, 비히클로서 약제학적으로 및 생리학적으로 허용되는 유체, 예를 들어, 물, 생리학적 염수, 평형 염류용액(balanced salt solution), 수성 텍스트로오스, 글리세롤, 등을 포함하는 주사 가능한 유체를 포함한다. 일부 예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 (예를 들어, 비경구, 근육내, 또는 피하 주사에 의해) 대상체에 투여하기에 적합하도록 멸균될 수 있다. 생물학적-중성 담체 이외에, 투여되는 약제 조성물은 소량의 비-독성 보조 물질, 예를 들어, 습윤화제 또는 에멀전화제, 보존제, 및 pH 완충제, 등, 예를 들어, 아세트산나트륨 또는 소르비탄 모노라우레이트를 함유할 수 있다.

[0079] "약제학적으로 허용되는 염"은 당업자에게 공지되는 바와 같이 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도되고 단지 일 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄, 등을 포함하는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염; 및 분자가 염기성 작용성을 함유할 때, 유기산 또는 무기산의 염, 예를 들어, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트, 등을 지칭한다. "약제학적으로 허용되는 산부가염"은 산 파트너(acid partner)에 의해 형성되는 동안 유리 염기의 생물학적 효과성을 보유하는 "약제학적으로 허용되는 염"의 서브세트(subset)이다. 특히, 기술된 화합물은 비제한적으로, 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등, 뿐만 아니라, 유기산, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신난산, 만델산, 벤젠 설폰산, 이세티온산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 지나포산(xinafoic acid), 등을 포함하는, 다양한 약제학적으로 허용되는 산을 갖는 염을 형성한다. "약제학적으로 허용되는 염기부가염"은 무기 염기로부터 유도된 "약제학적으로 허용되는 염"의 서브세

트, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염, 등이다. 예시적인 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 약제학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(Tris), 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지, 등의 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예시적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(Tris), 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다(예를 들어, 문헌[S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19] 참조, 이는 본원에 참고로 포함됨). 기술된 특정 구현예에서, 피라졸 화합물은 포르메이트 또는 나트륨 염일 수 있다.

[0080] "약제학적 유효량" 및 "치료학적 유효량"은 특정 장애 또는 질병을 치료하기 위해, 또는 이의 증상들 중 하나 이상을 완화시키거나 근절시키기 위해, 및/또는 질병 또는 장애의 출현을 예방하기 위해 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료학적 유효량"을 구성하는 화합물의 양은 화합물, 질병 상태 및 이의 중증도, 치료될 환자의 연령, 등에 따라 달라질 것이다. 치료학적 유효량은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0081] "프로드러그(prodrug)"는 예를 들어, 소화관에서의 가수분해 또는 효소 변환에 의해 생물학적 활성 화합물, 특히, 모 화합물을 수득하기 위해 생체 내에서 변형되는 화합물을 지칭한다. 프로드러그 모이어티의 일반적인 예는 카르복실산 모이어티를 지닌 활성 형태를 갖는 화합물의 에스테르 및 아마이드 형태를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 에스테르의 예는 포스페이트 기 및 카르복실산의 에스테르, 예를 들어, 지방족 에스테르, 특히, 알킬 에스테르(예를 들어, C<sub>1-6</sub>알킬 에스테르)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 다른 프로드러그 모이어티는 포스페이트 에스테르, 예를 들어, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OR')<sub>2</sub> 또는 이의 염을 포함하며, 여기서, R'는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 허용되는 에스테르는 또한, 시클로알킬 에스테르 및 아릴알킬 에스테르, 예를 들어, 비제한적으로, 벤질을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 아마이드의 예는 1차 아마이드, 및 2차 및 3차 알킬 아마이드(예를 들어, 약 1개 내지 약 6개의 탄소를 가짐)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 발명에 따른 화합물의 기술된 예시적인 구현예의 아마이드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 프로드러그의 심도있는 논의는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되며, 두 문헌 모두는 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0082] "용매화물"은 용질의 분자 또는 이온과 용매 분자의 조합에 의해 형성된 착물을 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 둘 모두의 혼합물일 수 있다. 용매의 일부 예는 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디메틸설폭사이드, 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본원에 기술된 화합물은 비-용매화된 형태, 뿐만 아니라, 약제학적으로 허용되거나 허용되지 않는 용매, 예를 들어, 물, 에탄올, 등과 조합될 때 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 기술된 화합물의 용매화된 형태는 본원에 기술된 구현예의 범위 내에 속한다.

[0083] "설폰아미드"는 기 또는 모이어티 -SO<sub>2</sub>아미노, 또는 -N(R<sup>c</sup>)설폰일을 지칭하며, 여기서, R<sup>c</sup>는 H, 지방족, 헤테로 지방족, 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 시클릭 및 헤테로시클릭이다.

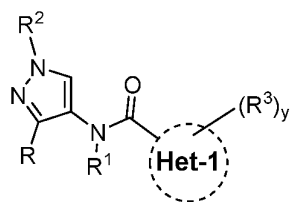
[0084] "설파닐"은 기 또는 -SH, -S-지방족, -S-헤테로지방족, -S-아릴 및 -S-헤테로아릴을 포함하는 -S-시클릭, -S-헤테로시클릭을 지칭한다.

[0085] "설피닐"은 기 또는 모이어티 -S(O)H, -S(O)지방족, -S(O)헤테로지방족, -S(O)아릴 및 -S(O)헤테로아릴을 포함하는 -S(O)시클릭, -S(O)헤테로시클릭을 지칭한다.

[0086] "설포닐"은 기 -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>지방족, -SO<sub>2</sub>헤테로지방족, -SO<sub>2</sub>아릴 및 -SO<sub>2</sub>헤테로아릴을 포함하는, -SO<sub>2</sub>시클릭, -SO<sub>2</sub>헤테로시클릭을 지칭한다.

[0087] 본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료"는 환자 또는 대상체, 특히, 고려되는 질병 또는 질환을 갖는 인간에서 고려되는 질병 또는 질환의 치료에 관한 것으로서, 일 예로서 그리고 비제한적으로,

- [0088] (i) 특허, 환자 또는 대상체가 질환에 취약하지만 아직 질병 또는 질환을 갖는 것으로서 진단되지 않을 때, 이러한 환자 또는 대상체에서 질병 또는 질환이 출현하는 것을 예방하는 것;
- [0089] (ii) 질병 또는 질환을 억제하는 것, 예를 들어, 이의 발달을 정지시키거나 늦추는 것;
- [0090] (iii) 질병 또는 질환을 완화시키는 것, 예를 들어, 질병 또는 질환 또는 이의 증상의 퇴행을 야기시키는 것; 또는
- [0091] (iv) 질병 또는 질환을 안정화시키는 것을 포함한다.
- [0092] 본원에서 사용되는 용어 "질병" 및 "질환"은 교대로 사용될 수 있거나, 특정 병(malady) 또는 질환이 공지된 원인 인자(causative agent)를 가지지 않을 수 있다는 점에서 상이할 수 있으며(이에 따라, 병인(etiology)은 아직까지 결정되지 못할 수 있음), 이에 따라, 이는 아직 질병으로서 인식되지 않고, 단지 요망되지 않은 질환 또는 증후군으로서 인식되며, 여기서, 임상상에 의해 어느 정도 특정된 증상 세트가 식별된다.
- [0093] 상기 정의 및 하기 일반 화학식은 허용 가능하지 않은 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오로 기로 치환된 메틸)을 포함하도록 의도되지 않는다. 이러한 허용 가능하지 않은 치환 패턴은 당업자에 의해 용이하게 인식된다.
- [0094] 본원에서 지칭되는 임의의 기는 적어도 1개, 가능하게, 2개 이상의, 본원에 기술된 바와 같은 치환체에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 즉, 치환된 기는 문맥이 달리 명시하지 않거나 특정 구조식이 치환을 배제하지 않는 한, 본원에서 정의된 바와 같은 치환체 또는 치환체들에 의해 대체되는, 적어도 1개, 가능하게 2개 이상의, 치환 가능한 수소를 갖는다.
- [0095] 당업자는 화합물이 토토머 현상(tautomerism), 형태 이성질 현상(conformational isomerism), 기하 이성질 현상(geometric isomerism), 및/또는 광학 이성질 현상(optical isomerism)을 나타낼 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 특정의 기술된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있고, 결과적으로, 입체이성질체, 예를 들어, 이중-결합 이성질체(즉, 기하 이성질체), 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 및 이들의 혼합물, 예를 들어, 라세믹 혼합물로서 존재할 수 있다. 다른 예로서, 특정 기술된 화합물은 에놀 형태, 케토 형태, 및 이들의 혼합물을 포함하는, 여러 토토머 형태로 존재할 수 있다. 명세서 및 청구범위 내의 다양한 화합물 명칭, 화학식 및 화합물 그림은 가능한 토토머, 형태 이성질체, 광학 이성질체, 또는 기하 이성질체 형태 중 단 하나를 나타낼 수 있기 때문에, 기술된 화합물이 본원에 기술된 화합물의 임의의 토토머, 형태 이성질체, 광학 이성질체 및/또는 기하 이성질체 형태, 뿐만 아니라, 이러한 다양한 상이한 이성질체 형태들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 아마이드 결합 주변 또는 두 개의 직접적으로 결합된 고리들, 예를 들어, 피라졸 고리와 피리딜 고리 사이에서 제한된 회전의 경우에, 회전장애 이성질체(atropisomer)가 또한 가능하고, 또한, 상세하게, 본 발명의 화합물에 포함된다.
- [0096] 임의의 구현예에서, 화합물 또는 화합물 내의 특정 기 또는 모이어티에 존재하는 임의의 또는 모든 수소는 중수소 또는 삼중수소에 의해 대체될 수 있다. 이에 따라, 알킬의 열거는 중수소화된 알킬을 포함하며, 여기서, 존재하는 수소 중 1개 내지 최대의 수는 중수소에 의해 대체될 수 있다. 예를 들어, 에틸은  $C_2H_5$ , 또는 1개 내지 5개의 수소가 중수소에 의해 대체된  $C_2H_5$ 일 수 있다.
- [0097] **II. IRAK-활성 화합물, 및 IRAK-활성 화합물을 포함하는 조성물**
- [0098] **A. 피라졸**
- [0099] 본원에는 피라졸 화합물, 그러한 화합물을 제조하는 방법, 및 그러한 화합물을 사용하는 방법이 기술된다. 일 구현예에서, 기술된 화합물은 티로신 키나제 억제제이다. 특정 구현예에서, 화합물은 IL-17 신호전달 경로와 같은, 하나 이상의 시토카인 신호전달 경로를 차단하는데 유용하다. 특정 구현예에 대하여, 피라졸 화합물은 인터류킨-1 수용체-관련 키나제(IRAK) 경로의 억제가 치료학적으로 유용한 질환을 치료하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 화합물은 IRAK1, IRAK2, IRAK3 또는 IRAK4와 같은 IRAK 단백질을 직접적으로 억제한다.
- [0100] 본 발명의 범위 내의 예시적인 피라졸 화합물은 하기 일반 화학식 1, 또는 이의 염, 프로드러그, N-옥사이드 또는 용매화물을 가지며, 여기서, 화합물은 WO 2011/043371호에 기술된 화합물이 아니다:
- [0101] [화학식 1]



[0102]

[0103]

화학식 1을 참조하면, R은 알킬을 포함하는 지방족; 헤테로지방족; 헤테로아릴; 아릴; CN; 할로; 또는 아미드이다. 일부 구현예에서, R은 알킬, 특히, CF<sub>3</sub>, 헤테로아릴, 아미드 또는 CN이다. R<sup>1</sup>은 H, 지방족 또는 헤테로지방족이다. 대안적으로, R 및 R<sup>1</sup>은, 이들에 부착된 원자와 함께, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상의 고리 원자, 특히, 5, 6, 또는 7개의 고리 원자를 갖는, 헤테로시클릴 고리와 같은 고리를 형성한다. Het-1은 헤테로아릴이고, 단일 고리 또는 융합된 고리 시스템에서와 같이, 다수의 고리를 포함할 수 있다. R<sup>2</sup>는 H; 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐을 포함하는 지방족; 헤테로지방족; 헤테로아릴 및 헤테로시클로지방족을 포함하는 헤테로시클릴; 아미드; 아릴; 또는 방향지방족이다. y는 1 내지 고려되는 특정 시스템 상의 가능한 치환체의 수, 예를 들어, 1 내지 2, 3, 4, 5, 또는 적어도 6이다. 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로, H; 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐을 포함하는 지방족; 할로젠; 헤테로지방족; -O-지방족, 예를 들어, 알콕시; 헤테로아릴 및 헤테로시클로지방족을 포함하는 헤테로시클릴; 아릴; 방향지방족; -O-헤테로시클릴; 히드록실; 니트로; 시아노; 카르복실; 카르복실 에스테르; 아실; 아미드; 아미노; 설포닐; 설포아미드; 설파닐; 설피닐; 할로알킬; 알킬포스페이트; 또는 알킬포스포네이트이다. Het-1은 비치환되거나(R<sup>3</sup>이 모든 경우에 대하여 특정 모이어티 상의 H인 경우), 치환될 수 있다. 화학식 I의 일부 구현예에서, R<sup>3</sup>은 피리디닐이 아니다. 다른 구현예에서, R<sup>3</sup>은 피리디닐, 티오펜, 푸릴, 피라지닐, 퀴놀리닐, 또는 피롤로피리디닐이 아니다.

[0104]

화학식 1의 특정 구현예에 대하여, Het-1은 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, Het-1은 5원 헤테로아릴 고리이다. 특정 예에서, Het-1은 푸란; 티오펜; 피라졸; 피롤; 이미다졸; 옥사졸; 티아졸; 이속사졸; 이소티아졸; 트리아졸, 예를 들어, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 또는 1,3,4-트리아졸; 옥사디아졸, 예를 들어, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 또는 1,2,5-옥사디아졸; 티아디아졸, 예를 들어, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 또는 1,2,5-티아디아졸; 또는 테트라졸이다. 특정 예에서, Het-1은 푸란, 티아졸 또는 옥사졸, 예를 들어, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일 또는 옥사졸-5-일이다.

[0105]

화학식 1의 일부 구현예에서, R<sup>2</sup>는 H, 알킬, 시클로지방족, 통상적으로, 시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실, 헤테로지방족, 또는 헤테로시클로지방족이다. 일부 예에서, R<sup>2</sup>는 히드록실 기로 치환될 수 있다.

[0106]

일부 구현예에서, R<sup>1</sup>은 R<sup>a</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-O-R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-R<sup>a</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-O-(CR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-O-R<sup>a</sup>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O]<sub>n</sub>-R<sup>a</sup> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-R<sup>a</sup>이며, 여기서, 각 m 및 n은 독립적으로, 1, 2 또는 3이며;

[0107]

R<sup>2</sup>는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 치환된 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>로 치환된 R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>로 치환된 R<sup>a</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>a</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O]<sub>n</sub>-R<sup>a</sup>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O]<sub>n</sub>-[1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 치환된 R<sup>a</sup>], 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-R<sup>a</sup>이며, 여기서, 각 m 및 n은 독립적으로, 1, 2 또는 3이며;

[0108]

R<sup>a</sup>는 독립적으로, 각 경우에 대하여, H, D, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알케닐 또는 C<sub>3-6</sub>헤테로알리시클릴이며;

[0109]

R<sup>b</sup>는 독립적으로, 각 경우에 대하여, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)OH, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup> 또는 할로젠이며;

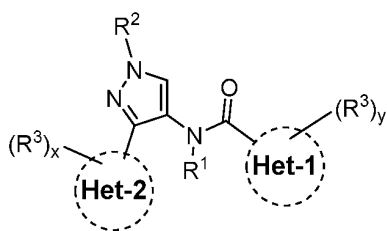
- [0110]  $R^c$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 또는 1개, 2개 또는 3개의  $R^c$ 로 치환된  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴이며;
- [0111]  $R^d$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여, H, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 1개, 2개 또는 3개의  $R^e$ 로 선택적으로 치환된  $C_{3-6}$ 시클로알킬이거나, 두 개의  $R^d$  기는 여기에 결합된 질소와 함께,  $C_{1-6}$ 알킬로 선택적으로 치환되고 하나 또는 두 개의 -O- 또는 -N( $R^g$ )이 선택적으로 개재된  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴 모이어티이며, 여기서,  $R^g$ 는  $R^{70}$ , -C(O) $R^{70}$ , -C(O)OR<sup>60</sup> 또는 -C(O)N( $R^{80}$ )<sub>2</sub>이며;
- [0112]  $R^e$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{3-6}$ 헤테로알리시클릴,  $C_{1-6}$ 알킬-OH, -OR<sup>a</sup>, -OC(O) $R^a$  또는 -O-아르알킬이다.
- [0113] 화학식 1과 관련하여, Het-1은 1A) 5원 헤테로아릴; 1B) 6원 헤테로아릴; 1C) 푸란, 티아졸, 또는 옥사졸로부터 선택됨; 1D) 푸란; 1E) 옥사졸; 1F) 티아졸; 1G) 푸란-2-일; 1H) 적어도 5번 위치에서 치환된 푸란-2-일; 1I) 적어도 5번 위치에서 헤테로아릴 모이어티로 치환된 푸란-2-일; 1J) 옥사졸-4-일; 1K) 적어도 2번 위치에서 치환된 옥사졸-4-일; 1L) 적어도 2번 위치에서 헤테로아릴 모이어티로 치환된 옥사졸-4-일; 1M) 2-(피라졸-4-일)옥사졸-4-일; 1N) 2-((1-시클로프로필메틸)피라졸-4-일)옥사졸-4-일; 1O) 티아졸-4-일; 1P) 적어도 2번 위치에서 치환된 티아졸-4-일; 또는 1Q) 적어도 2번 위치에서 헤테로아릴 모이어티로 치환된 티아졸-4-일일 수 있다.
- [0114] Het-1 구현에 1A 내지 구현에 1Q와 관련하여, R은 1A 내지 1Q와 조합하여, 2A) 헤테로아릴; 2B) 지방족; 2C) 5원 헤테로아릴; 2D) 6원 헤테로아릴; 2E) 알킬; 2F) 아마이드; 2G) -CF<sub>3</sub>; 2G) -CN; 2H) -C(O)NH<sub>2</sub>; 2I) 피리딘, 티아졸, 옥사디아졸, 피라진, 또는 피리미딘으로부터 선택됨; 2J) 티아졸-2-일; 2K) 피리미딘-2-일; 2L) 피리딘-2-일; 2M) 피라진-2-일; 2N) 옥사디아졸-2-일; 2O) 5-모르폴리닐피리딘-2-일; 2P) 5-(N-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일; 2Q) 5-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-2-일; 2R) 5-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-2-일; 2S) 5-메톡시피리딘-2-일; 2T) 3-플루오로피리드-2-일; 2U) 1,3,4-옥사디아졸-2-일; 2V) 5-트리플루오로메틸피리딘-2-일; 2W) 3-트리플루오로메틸피리딘-2-일; 2X) 6-트리플루오로메틸피리딘-2-일; 2Y) 5-플루오로피리드-2-일; 2Z) 4-플루오로피리드-2-일; 또는 2AA) 6-플루오로피리드-2-일; 3,6-디플루오로피리딘-2-일일 수 있다.
- [0115] 당업자는, 임의의 2A 내지 2AA가 임의의 1A 내지 1Q와 조합되어, 이러한 치환체들 사이에 임의의 및 모든 조합을 형성할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0116] Het-1 구현에 1A 내지 1Q 및 R 구현에 2A 내지 2AB와 관련하여,  $R^1$ 은 1A 내지 1Q 및 2A 내지 2AA와 조합하여, 3A) 지방족; 3B) 헤테로지방족; 3C) H; 또는 3D) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다.
- [0117] 대안적으로, Het-1 구현에 1A 내지 1Q와 관련하여, R 및  $R^1$ 은 함께, 조합된 구현에 3E) R 및  $R^1$ 에 부착된 원자를 포함하는 6원 헤테로시클릴 고리를 형성한다.
- [0118] 당업자는 이러한 치환체들 사이에 임의의 및 모든 조합들을 형성하기 위해, 임의의 3A 내지 3E가 임의의 1A 내지 1Q, 및 적절한 경우, 임의의 2A 내지 2AA와 조합될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0119] Het-1 구현에 1A 내지 1Q, R 구현에 2A 내지 2AA 및  $R^1$  구현에 3A 내지 3D, 또는 조합된 R 및  $R^1$  구현에 3E와 관련하여,  $R^2$ 는 1A 내지 1Q, 및 2A 내지 2AA 및 3A 내지 3D, 또는 3E와 임의의 조합으로, 4A) H, 지방족, 헤테로지방족, 헤테로시클릴, 아릴, 아마이드 또는 방향지방족; 4B) H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클로지방족; 4C) 헤테로시클로지방족; 4D) 알킬; 4E) O-알킬, N(알킬)<sub>2</sub>, OH, 할로젠, 헤테로시클릴, 또는 이들의 조합으로 치환된 시클로알킬; 4F) 테트라히드로피란, 옥세탄, 테트라히드로푸란 또는 아제티딘; 4G) 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로부테닐; 4H) -C<sub>1-6</sub>알킬-O-C<sub>1-6</sub>알킬 또는 -C<sub>1-6</sub>알킬-O-C<sub>1-6</sub>알킬-O-C<sub>1-6</sub>알킬; 4I) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; 4J) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 4K) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F; 4L) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; 4M) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; 4N) H; 4O) CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH; 4P) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; 4Q) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; 4R) -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; 4S) -CHF<sub>2</sub>; 4T)

-CH<sub>2</sub>CH(OH)CF<sub>3</sub>; 4U) -CH<sub>2</sub>(OH)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 4V) -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 4W) -C(O)N(Et)<sub>2</sub>; 4X) -C(O)-모르폴린; 4Y) 벤질; 4Z) 3-플루오로시클로부트-2-엔-1-일; 4AA) 3,3-디플루오로시클로부트-1-일; 4AB) 테트라히드로피란-4-일; 4AC) 옥세탄-3-일; 4AD) (1r, 3r)-3-에톡시시클로부틸; 4AE) (1s, 3s)-3-에톡시시클로부틸; 4AF) (1s, 3s)-3-히드록시시클로부틸; 4AG) (1r, 3r)-3-히드록시시클로부틸; 4AH) (1s, 3s)-3-디메틸아미노시클로부틸; 4AI) (1r, 3r)-3-디메틸아미노시클로부틸; 4AJ) (3-메틸옥세탄-3-일)메틸; 4AK) 메틸; 4AL) 1-(3차-부톡시카보닐)아제티딘-3-일; 4AM) 3-메톡시시클로부틸; 4AN) (1r, 3r)-3-메톡시시클로부틸; 4AO) (1s, 3s)-3-메톡시시클로부틸; 4AP) 3-벤질옥시 시클로부틸; 4AQ) 아제티딘-3-일; 4AR) 1-아세톡시아제티딘-3-일; 4AS) 1-(3차-부틸카바모일)아제티딘-3-일; 4AT) 1-(프로필카바모일)아제티딘-3-일; 4AU) 1-(시클로프로필카바모일)아제티딘-3-일; 4AV) 1-(시클로프로판카바모일)아제티딘-3-일; 4AW) 1-(3차-부틸카보닐)아제티딘-3-일; 4AX) 1-(피롤리딘-1-카보닐)아제티딘-3-일; 4AY) 1-(이소프로판카보닐)아제티딘-3-일; 4AZ) 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일; 4BA) 1-메틸아제티딘-3-일; 4BB) 1-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카보닐)아제티딘-3-일; 4BC) 이소프로필; 4BD) 2-모르폴리노에틸; 4BE) (4-메틸피페라진-1-일)에틸; 4BF) 테트라히드로피란-3-일; 4BG) (테트라히드로피란-4-일)메틸; 4BH) (3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸; 4BI) 2-(디에틸아미노)에틸; 4BJ) 2-플루오로에틸; 4BK) (1R, 3R)-3-히드록시시클로펜틸; 4BL) (1R, 3S)-3-히드록시시클로펜틸; 4BM) (1S, 3R)-3-히드록시시클로펜틸; 4BN) (1S, 3S)-3-히드록시시클로펜틸; 4BO) 1,4-디옥사스피로[4,5]데칸-8-일; 4BP) (1s, 3s)-3-(2-플루오로에톡시)시클로부틸; 4BQ) (1r, 3r)-3-(2-플루오로에톡시)시클로부틸; 4BR) (1s, 3s)-3-(2-트리플루오로에톡시)시클로부틸; 4BS) (1r, 3r)-3-(2-트리플루오로에톡시)시클로부틸; 4BT) (1s, 3s)-3-이소프로폭시시클로부틸; 4BU) (1r, 3r)-3-이소프로폭시시클로부틸; 4BV) (1r, 3r)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸; 4BW) (1s, 3s)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸; 4BX) (1s, 3s)-3-에톡시-d<sub>5</sub>시클로부틸; 4BY) (1r, 3r)-3-에톡시-d<sub>5</sub>시클로부틸; 4BZ) (1R, 3R)-3-에톡시시클로펜틸; 4CA) (1R, 3S)-3-에톡시시클로펜틸; 4CB) (1S, 3R)-3-에톡시시클로펜틸; 4CC) (1S, 3S)-3-에톡시시클로펜틸; 4CD) (1R, 3R)-3-히드록시시클로헥실; 4CE) (1S, 3S)-3-히드록시시클로헥실; 4CF) (1R, 3R)-3-에톡시시클로헥실; 4CG) (1S, 3S)-3-에톡시시클로헥실; 4CH) (1R, 3S)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸; 4CI) (1S, 3S)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸; 4CJ) (1R, 3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸; 4CK) (1S, 3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸; 또는 4CL) 테트라히드로푸란-3-일일 수 있다.

[0120] 당업자는, 이러한 치환체 사이에 임의의 및 모든 조합을 형성하기 위해, 임의의 4A 내지 4CL이 화학식 1에서 임의의 1A 내지 1Q, 임의의 2A 내지 2K 및 임의의 3A 내지 3D, 또는 3E와 조합될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0121] 일부 구현예에서, R은 헤테로아릴로서, 하기 화학식 2를 갖는 화합물을 야기시킨다:

[0122] [화학식 2]



[0123]

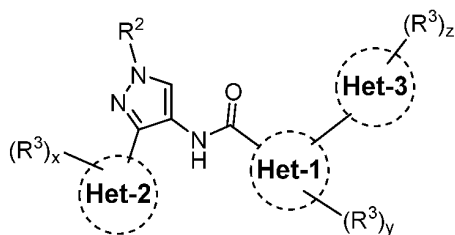
[0124] 화학식 2와 관련하여, Het-2는 헤테로아릴이고, 단일 고리, 또는 융합된 고리 시스템에서와 같이, 다수의 고리를 포함할 수 있다. x는 1 내지 고려되는 특정 시스템 상의 가능한 치환체의 수, 예를 들어, 1 내지 2, 3, 4, 5, 또는 적어도 6이며, 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로, 화학식 1에 대해 이전에 정의된 바와 같다. Het-2는 비치환되거나 (R<sup>3</sup>이 모든 경우에 대하여 그러한 특정 모이어티 상의 H인 경우), 치환될 수 있다. 화학식 2의 특정 구현예에서, Het-2는 테트라졸릴 또는 옥사디아졸릴이 아니다.

[0125] Het-2는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 예에서, Het-2는 푸란; 티오펜; 피라졸; 피롤; 이미다졸; 옥사졸; 티아졸; 이속사졸; 이소티아졸; 트리아졸, 예를 들어, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 또는 1,3,4-트리아졸; 옥사디아졸, 예를 들어, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸 또는 1,2,5-옥사디아졸; 티아디아졸, 예를 들어, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸 또는 1,2,5-티아디아졸; 테트라졸; 피리미딘; 피리딘; 트리아진, 예를 들어, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진 또는 1,3,5-트리아진; 피라진; 또는 피리다진이다. 특정 예에서, Het-2는 피리딘, 예를 들어, 피리드-2-일, 피리드-3-일 또는 피리드-4-일; 피리미딘, 예를 들어, 피라미딘-2-일; 피라미딘-4-일 또는 피라미딘-5-일; 피라진, 예를 들어, 피라진-2-일; 또는

티아졸, 예를 들어, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일 또는 티아졸-5-일이다.

[0126] 화학식 2의 일부 구현예에서, Het-1은 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, Het-1은 적어도 헤테로사이클 모이어티로 치환되어, 하기 화학식 3을 갖는 화합물을 야기시킨다:

[0127] [화학식 3]



[0128]

[0129] 화학식 3과 관련하여, Het-1, R, Het-2, R², R³, x 및 y는 화학식 1 및 화학식 2에 대해 상기에서 정의된 바와 같다. Het-3은 헤테로사이클이고, 비치환되거나(R³이 모든 경우에 대하여 Het-3 상의 H인 경우), 치환될 수 있다. z는 1 내지 고려되는 특정 시스템 상의 가능한 치환체의 수, 예를 들어, 1 내지 2, 3, 4, 5, 또는 적어도 6이다.

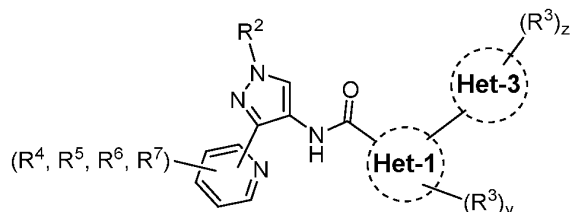
[0130] 화학식 3의 일부 구현예에서, Het-3은 5원 또는 6원 헤테로사이클, 예를 들어, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴 모이어티이다. 일부 구현예에서, Het-3은 푸란; 티오펜; 피라졸, 예를 들어, 피라졸-3-일, 또는 피라졸-4-일; 피롤; 이미다졸; 옥사졸; 티아졸; 이속사졸; 이소티아졸; 트리아졸, 예를 들어, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 또는 1,3,4-트리아졸; 옥사디아졸, 예를 들어, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸 또는 1,2,5-옥사디아졸; 티아디아졸, 예를 들어, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸 또는 1,2,5-티아디아졸; 테트라졸; 피리미딘; 피리딘; 트리아진, 예를 들어, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진 또는 1,3,5-트리아진; 피라진; 또는 피리다진이다. 일부 구현예에서, Het-3은 피리디닐이 아니다. 특정 구현예에서, Het-3은 피라졸이고, 피라졸-4-일일 수 있다. R³ 각각은 독립적으로, H, 지방족, 알콕시, 헤테로지방족, 카르복실 에스테르, 방향지방족, 예를 들어, 아르알킬, NO₂, CN, OH, 할로알킬, 예를 들어, CF₃, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트일 수 있다.

[0131] 화학식 3 및 Het-1 구현예 1A 내지 1Q, 임의의 R 구현예 2A 내지 2AB, 임의의 R¹ 구현예 3A 내지 3D, 또는 조합된 R 및 R¹ 구현예 3E, 및 임의의 R² 구현예 4A 내지 4CL과 관련하여, Het-3은 1A 내지 1Q, 2A 내지 2AB, 3A 내지 3D, 또는 3E, 및 4A 내지 4CL와 임의의 조합으로, 5A) 5원 헤테로아릴; 5B) 6원 헤테로아릴; 5C) 피라졸; 5D) 피롤; 5E) 피라졸-4-일; 5F) 피롤-3-일; 5G) 5-니트로피롤-3-일; 5H) 1-메틸피라졸-4-일; 5I) 1-(3차-부톡시카보닐)피라졸-4-일; 5J) 3-메틸피라졸-4-일; 5K) 1-(((3차-부톡시포스포릴)옥시)메틸)피라졸-4-일; 5L) 1-(((3차-부톡시(히드록시)포스포릴)옥시)메틸)피라졸-4-일; 5M) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일; 5N) 3-트리플루오로메틸피라졸-4-일; 5O) 1-((1-(이소부틸옥시)에톡시)카보닐)피라졸-4-일; 5P) 1-((3차-부톡시카보닐)-D-발릴)피라졸-4-일; 5Q) 1-((1-메틸시클로프로폭시)카보닐)피라졸-4-일; 5R) 1-(((1-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)카보닐)피라졸-4-일; 5S) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 나트륨 염; 5T) 1-에틸피라졸-4-일; 5U) 1-이소펜틸피라졸-4-일; 5V) 1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)피라졸-4-일; 5W) 1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)피라졸-4-일; 5X) 3,5-디메틸피라졸-4-일; 5Y) 1-((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸)피라졸-4-일; 5Z) 1-((디에톡시포스포릴)메틸)피라졸-4-일; 5AA) 1-(포스포노메틸)피라졸-4-일; 5AB) 1-(포스포노메틸)피라졸-4-일 나트륨 염; 5AC) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 칼륨 염; 5AD) 1-(4-메톡시벤질)피라졸-4-일; 5AE) 피라졸-3-일; 5AF) 1-(시클로부틸)피라졸-4-일; 5AG) 5-플루오로-1-((2-(트리메틸-λ⁴-실과닐)에톡시)메틸)-피라졸-4-일; 5AH) 5-플루오로피라졸-4-일; 5AI) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 칼슘 염; 5AJ) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 암모늄 염; 5AK) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 라이신 염; 5AL) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 아르기닌 염; 5AM) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 염; 5AN) 1-((포스포노옥시)메틸)피라졸-4-일 트리에틸아민 염; 5AO) 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일; 또는 5AP) 1-디플루오로메틸피라졸-4-일일 수 있다.

[0132] 당업자는 이러한 치환체들 사이에 임의의 및 모든 조합을 형성하기 위해, 임의의 5A 내지 5AP가 임의의 1A 내지 1Q, 임의의 2A 내지 2AB 및 임의의 3A 내지 3D, 또는 3E, 및 임의의 4A 내지 4CL와 조합될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0133] 화학식 3의 일부 구현예에서, Het-2는 피리딘으로서, 하기 화학식 4를 갖는 화합물을 야기시킨다:

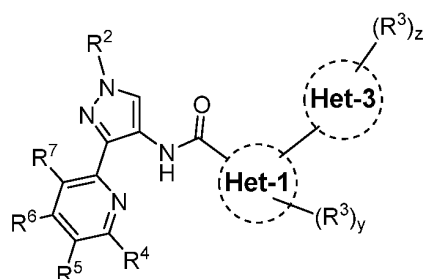
[0134] [화학식 4]



[0135]

[0136] 화학식 4의 특정 구현예에서, 피리딘 고리는 2-피리딜로서, 하기 화학식 5를 갖는 화합물을 야기시킨다:

[0137] [화학식 5]



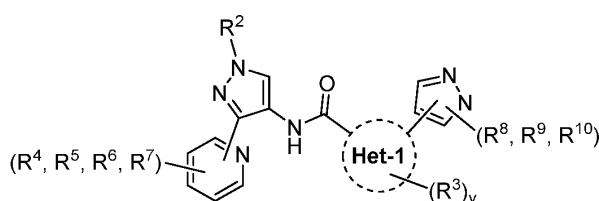
[0138]

[0139] 화학식 4 및 화학식 5를 참조하면,  $R^4$  내지  $R^7$ 은 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 알콕시, 헤테로시클릴, 아릴, 방향지방족, -O-헤테로시클릴, 히드록실, 할로알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아마이드, 아미노, 설포닐, 설포아미드, 설파닐 또는 설피닐이다. 일부 구현예에서,  $R^4$  내지  $R^7$ 은 각각 독립적으로, H, 지방족, 할로젠, 할로알킬, 헤테로지방족, 알콕시, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다. 특정 구현예에서,  $R^4$  내지  $R^7$ 은 독립적으로, H, 할로젠, 할로알킬, 알킬, 헤테로시클릴, 알콕시, 또는 -O-헤테로시클릴일 수 있다. 화학식 4 및 화학식 5에 따른 화합물의 일 구현예에서,  $R^4$  내지  $R^7$  중 적어도 하나는 H가 아니며, 예를 들어, 일 구현예에서,  $R^4$ 는 H가 아니다.

[0140] 특정 구현예에서,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , 및  $R^7$  각각은 독립적으로,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-O-(CR^aR^a)_p-R^b$ 이며, 여기서, p는 1, 2 또는 3이며,  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 는 상기에서 정의된 바와 같다. 특정 예에서,  $R^5$ 는 H, F,  $CF_3$ , 메톡시, 모르폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일,  $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ , 또는 -O-(옥세탄-3-일)이고/거나,  $R^4$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 H, F 또는  $CF_3$ 이다.

[0141] 화학식 4의 일부 구현예에서, Het-3은 피라졸로서, 하기 일반 화학식 6을 갖는 화합물을 야기시킨다:

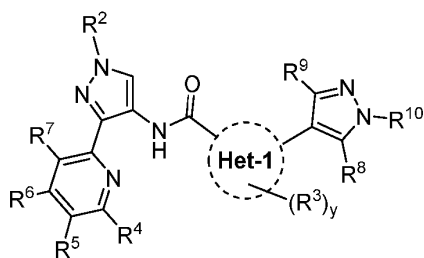
[0142] [화학식 6]



[0143]

[0144] 화학식 6의 특정 구현에는 하기 화학식 7을 추가로 충족시킨다:

[0145] [화학식 7]



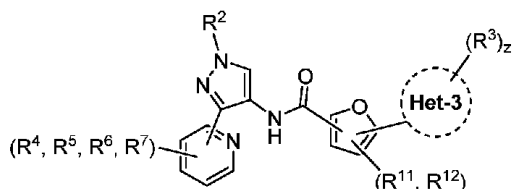
[0146]

[0147] 화학식 6 및 화학식 7과 관련하여,  $R^2$  내지  $R^7$  및 Het-1은 화학식 5에 대해 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, -O-지방족, 예를 들어, 알콕시, 방향지방족, 예를 들어, 아르알킬, 헤테로시클릴, 설폰일, 니트로, OH, 할로알킬, 카르복실 에스테르, 시아노, 아실, 아미노, 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트이다.  $R^{10}$ 은 H, 지방족, -O-지방족, 예를 들어, 알콕시, 헤테로지방족, 카르복실 에스테르, 아실, 방향지방족, 예를 들어, 아르알킬,  $NO_2$ , CN, OH, 할로알킬, 예를 들어,  $CF_3$ , 알킬 포스페이트 또는 알킬포스포네이트일 수 있다. 특정 예에서,  $R^{10}$ 은 H, 알킬, 카르복실 에스테르, 아실, 알킬 포스페이트, 알킬 포스포네이트, 헤테로시클로알킬 또는 아르알킬이다. 특정 예에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로, H, 알킬 또는 할로알킬, 예를 들어, 트리플루오로메틸이다. 특정 구현예에서, Het-1은 푸란, 티아졸 또는 옥사졸이며, 특정 구현예에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 둘 모두 H이며,  $R^8$  및  $R^9$  중 하나는 H이며, 다른 하나는 저급 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 트리플루오로메틸이거나,  $R^8$  및  $R^9$  둘 모두는 저급 알킬이다.

[0148] 화학식 6 및 화학식 7의 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $-OP(O)(R^f)_2$ 로 치환된  $R^a$ , 1, 2 또는 3개의  $R^b$ 로 치환된  $R^a$ ,  $R^c$ 로 치환된  $R^a$ ,  $-P(O)(R^f)_2$ 로 치환된  $R^a$ , 아르알킬,  $-(CR^aR^a)_n-R^a$ ,  $-(CH_2)_n-R^a$  또는  $-C(O)C(R^a)_2NR^aR^b$ 이며, 여기서, n,  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 는 상기에서 정의된 바와 같으며,  $R^f$ 는 독립적으로, 각 경우에 대하여,  $-OR^a$ ,  $-O^-M^+$ 이며, 여기서, 각  $M^+$ 는 독립적으로, 알칼리 금속 이온, 예를 들어,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Li^+$  또는 암모늄 이온, 예를 들어,  $^+NH_4$  또는  $^+N(R^a)_4$ , 또는  $-O^-[M^{2+}]_{0.5}$ 이며, 여기서,  $M^{2+}$ 는 알칼리 토금속 이온, 예를 들어,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 화학식 6 및 화학식 7의 화합물 또는 이의 염의 특정 예에서,  $R^{10}$ 은  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 이다.

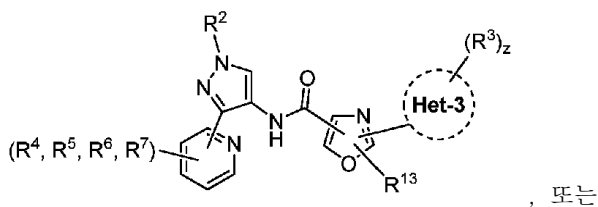
[0149] 화학식 5의 다른 구현예에서, Het-1은 푸란, 티아졸 또는 옥사졸, 예를 들어, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일 또는 옥사졸-5-일이다. 특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된 일반 화학식을 갖는다:

[0150] [화학식 8]

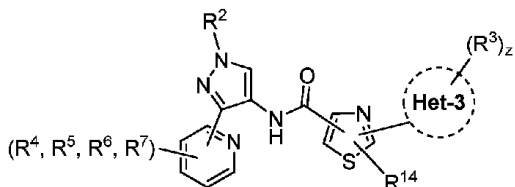


[0151]

[0152] [화학식 9]



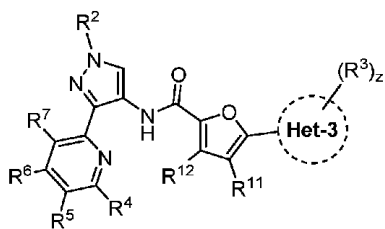
[0154] [화학식 10]



[0155]

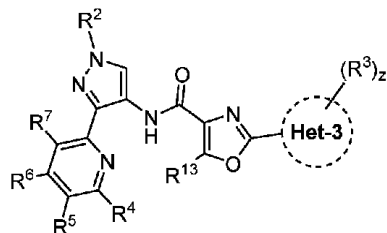
[0156] 화학식 8, 화학식 9 및 화학식 10과 관련하여,  $R^2$  내지  $R^7$ , Het-3 및  $z$ 는 화학식 5에 대해 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{11}$  내지  $R^{14}$ 는 각각 독립적으로, H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴, 설포닐, 니트로, 카르복실 에스테르, 시아노 또는 아미노이다. 특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된 화학식을 갖는다:

[0157] [화학식 11]



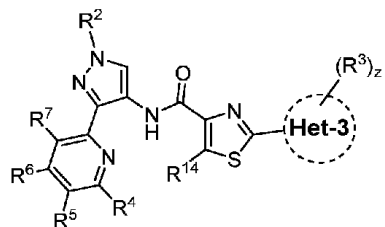
[0158]

[0159] [화학식 12]



[0160] , 또는

[0161] [화학식 13]

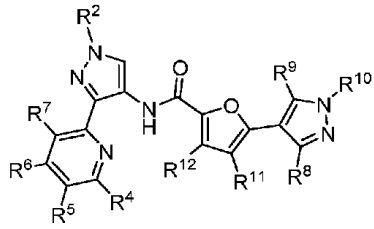


[0162]

[0163] 화학식 11, 화학식 12 및 화학식 13과 관련하여,  $R^2$  내지  $R^7$ ,  $z$  및 Het-3은 화학식 5에 대해 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{11}$  내지  $R^{14}$ 는 각각 독립적으로, H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $CF_3$ , 아실, CN, 또는 OH일 수 있다. 특정 예에서,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이며, 특정 예에서,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 H이다.

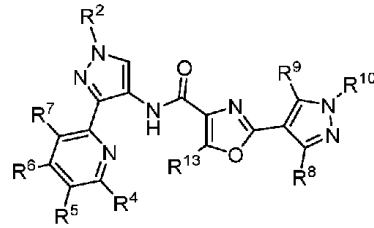
[0164] 화학식 8 내지 화학식 13의 일부 구현예에서, Het-3은 피라졸, 예를 들어, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일 또는 피라졸-5-일이다. 특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된 화학식을 갖는다:

[0165] [화학식 14]



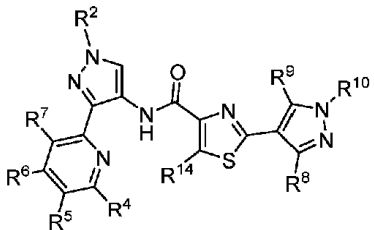
[0166] ,

[0167] [화학식 15]



[0168] , 또는

[0169] [화학식 16]

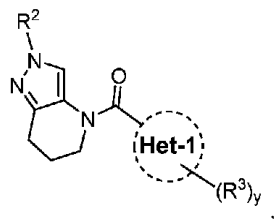


[0170] ,

[0171] 상기 식에서,  $R^2$  내지  $R^{10}$ 은 화학식 7과 관련하여 정의되는 바와 같다.

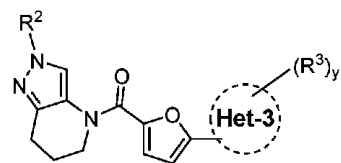
[0172] 화학식 1의 특정 구현예에서, R 및  $R^1$ 은 이들에 부착된 원자와 함께, 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 화학식 1의 특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된 화학식을 갖는다:

[0173] [화학식 17]



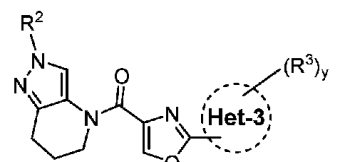
[0174] ,

[0175] [화학식 18]



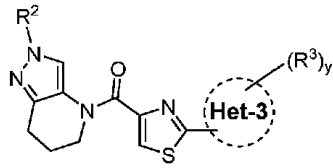
[0176] ,

[0177] [화학식 19]



[0178] , 또는

[0179] [화학식 20]

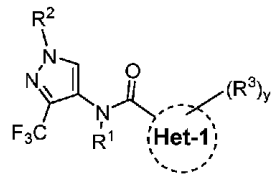


[0180]

[0181] 상기 식에서, Het-3은 헤테로아릴이다.

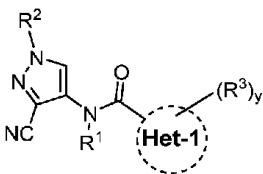
[0182] 화학식 1의 다른 구현예에서, R은 지방족, 예를 들어, 알킬, 특히, CF<sub>3</sub>; CN; 또는 아미드이다. 화학식 1의 특정 구현예에서, 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된 화학식을 가질 수 있다:

[0183] [화학식 21]



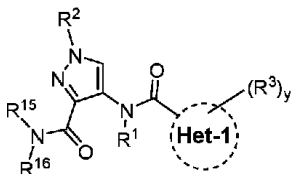
[0184]

[0185] [화학식 22]



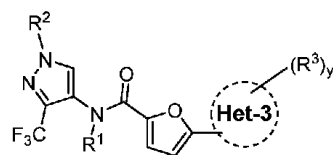
[0186]

[0187] [화학식 23]



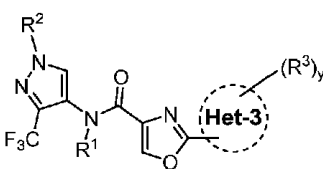
[0188]

[0189] [화학식 24]



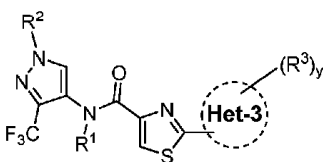
[0190]

[0191] [화학식 25]



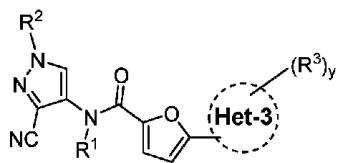
[0192]

[0193] [화학식 26]



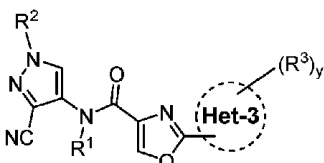
[0194]

[0195] [화학식 27]



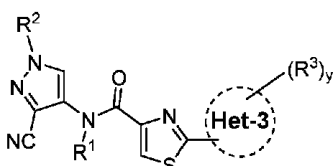
[0196]

[0197] [화학식 28]



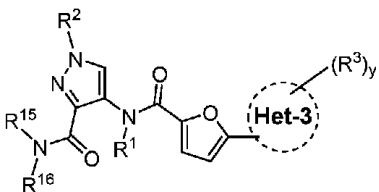
[0198]

[0199] [화학식 29]



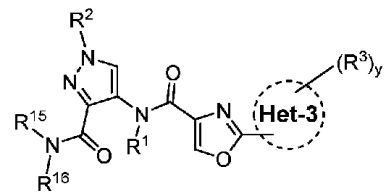
[0200]

[0201] [화학식 30]



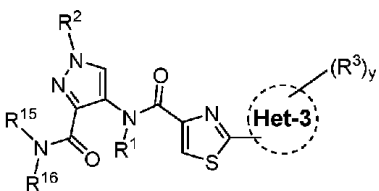
[0202]

[0203] [화학식 31]



[0204]

[0205] [화학식 32]



[0206]

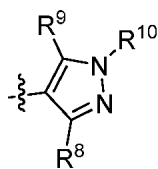
[0207] 상기 식에서, Het-3은 헤테로아릴이다. 화학식 20, 및 화학식 30 내지 화학식 32와 관련하여, R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup> 각각은 독립적으로, H; 지방족, 예를 들어, 알킬, 특히, 메틸; 아릴; 헤테로아릴이거나; 여기에 부착된 질소와 함께, 헤테로시클릴 고리, 예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 또는 피페라진을 형성한다.

[0208]

화학식 17 내지 화학식 32의 일부 구현예에서, Het-3은 피라졸이며, 특정 구현예에서,



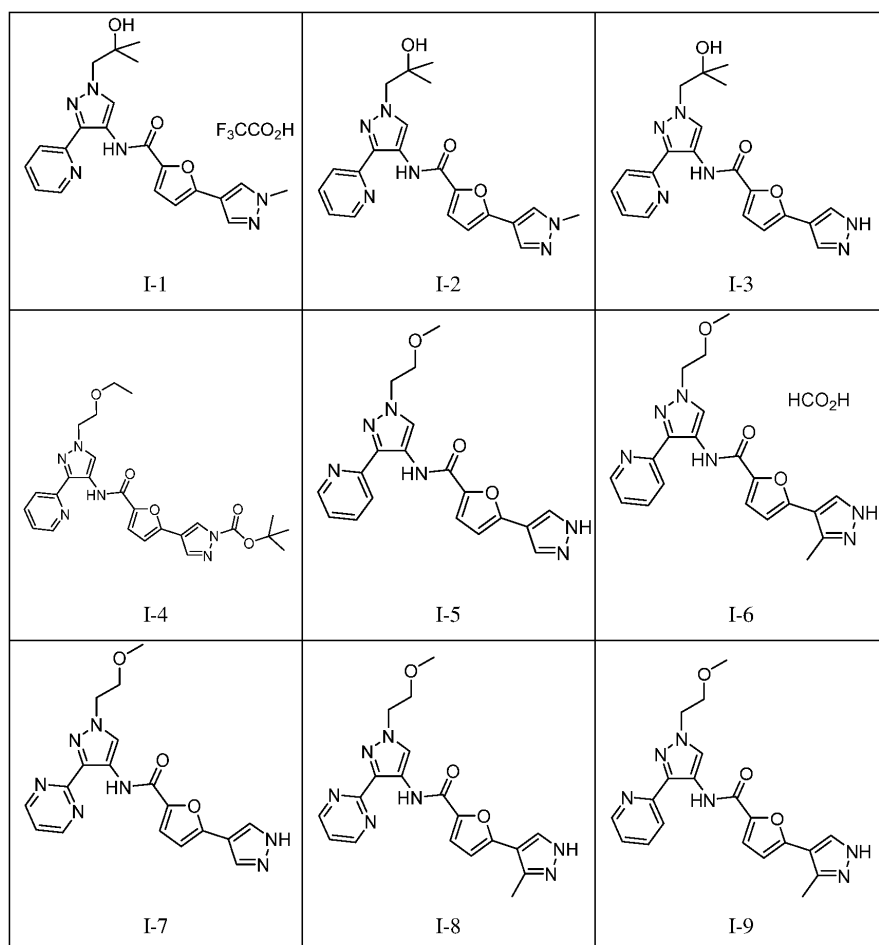
모이



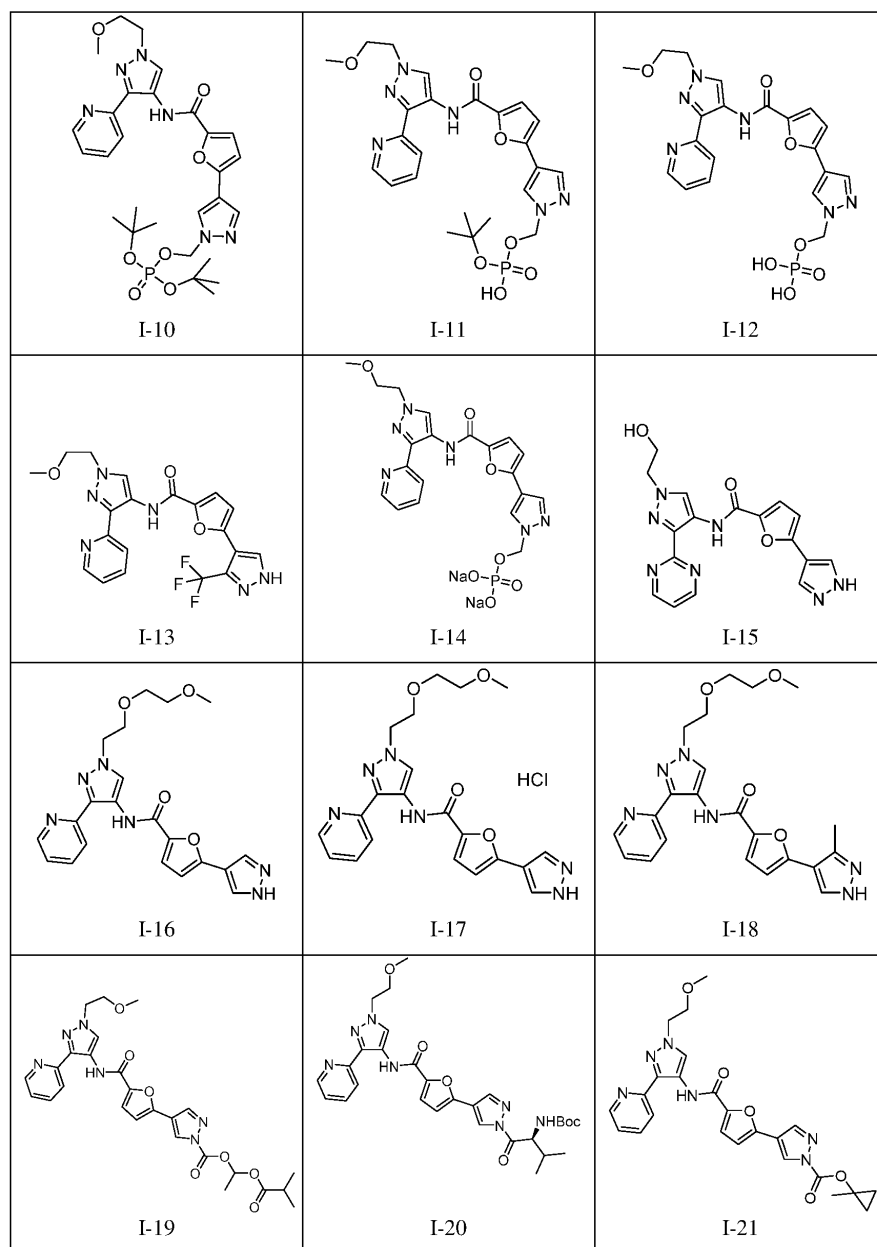
어티는  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0209] 임의의 상기 화학식의 특정 구현예에서,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ 은 H, 할로젠, 또는 할로알킬이며;  $R^5$ 는 H, 할로젠, 할로알킬, 알콕시 또는  $N(R^dR^d)$ 이며, 여기서, 각  $R^d$ 는 독립적으로, 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 H이며;  $R^8$  및  $R^9$  둘 모두는 H이거나,  $R^8$  및  $R^9$  중 하나는 H이며, 다른 하나는 메틸 또는 트리플루오로메틸이거나,  $R^8$  및  $R^9$  둘 모두는 메틸이다. 일부 구현예에서,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , 및  $R^7$  각각은 독립적으로, H, F 또는  $CF_3$ 이다.

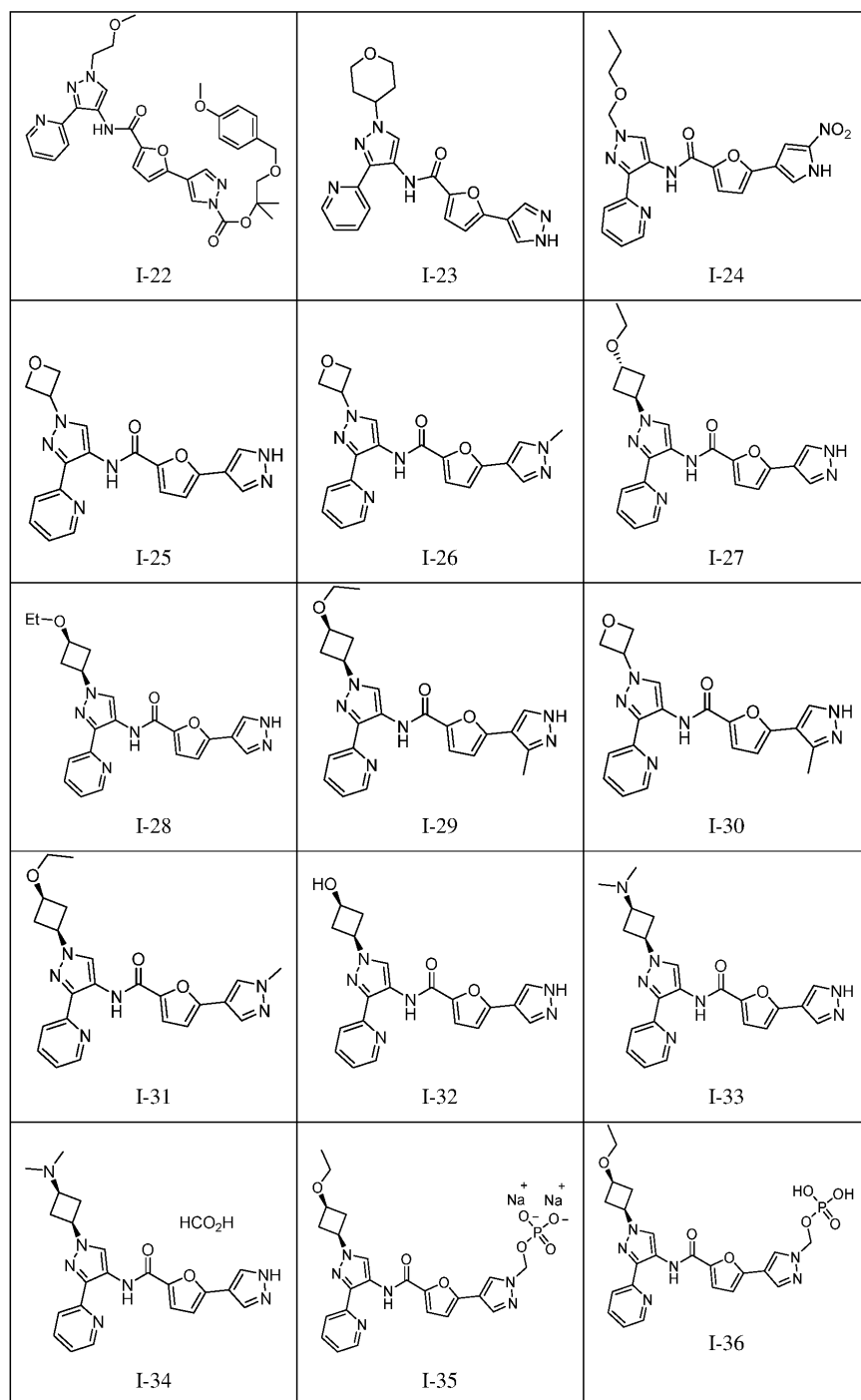
[0210] 화학식 1에 따른 몇몇 예시적인 화합물은 하기 화학식을 포함한다:



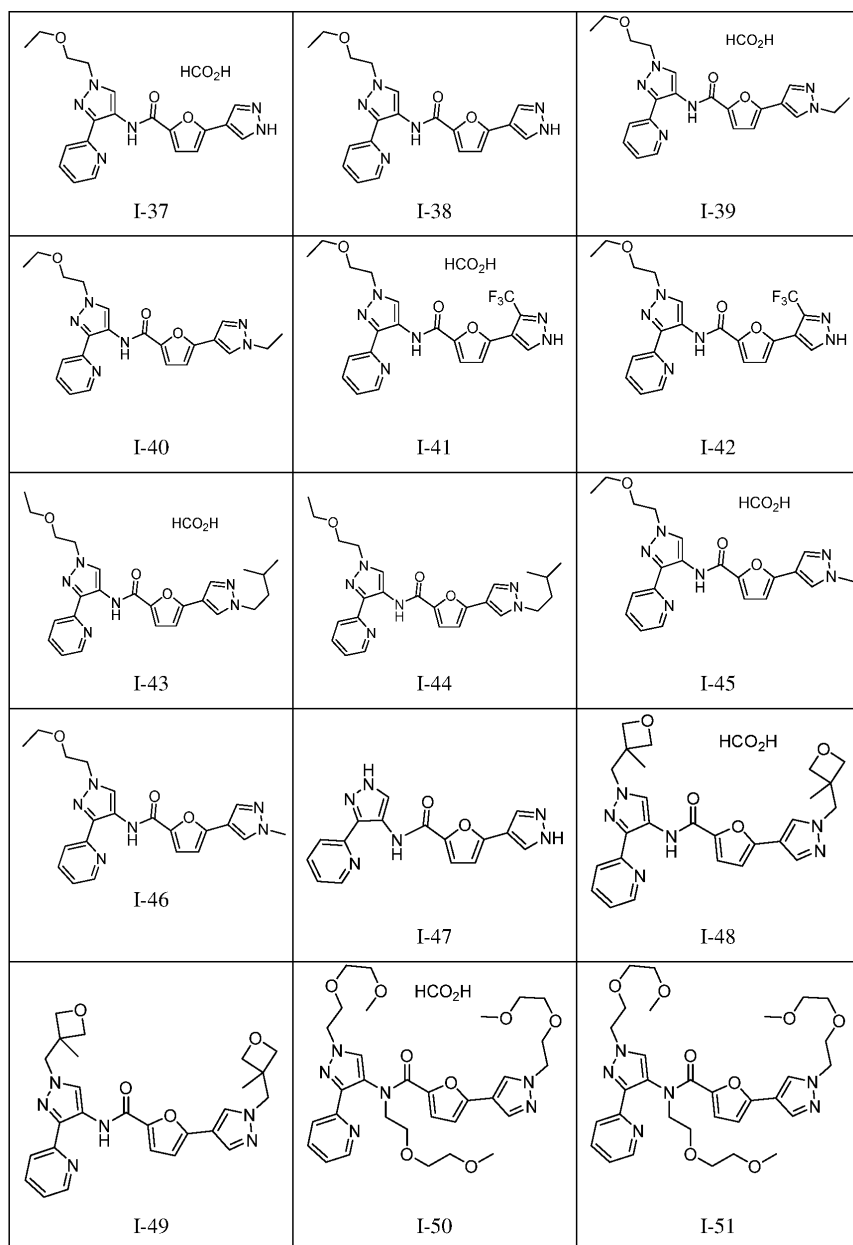
[0211]



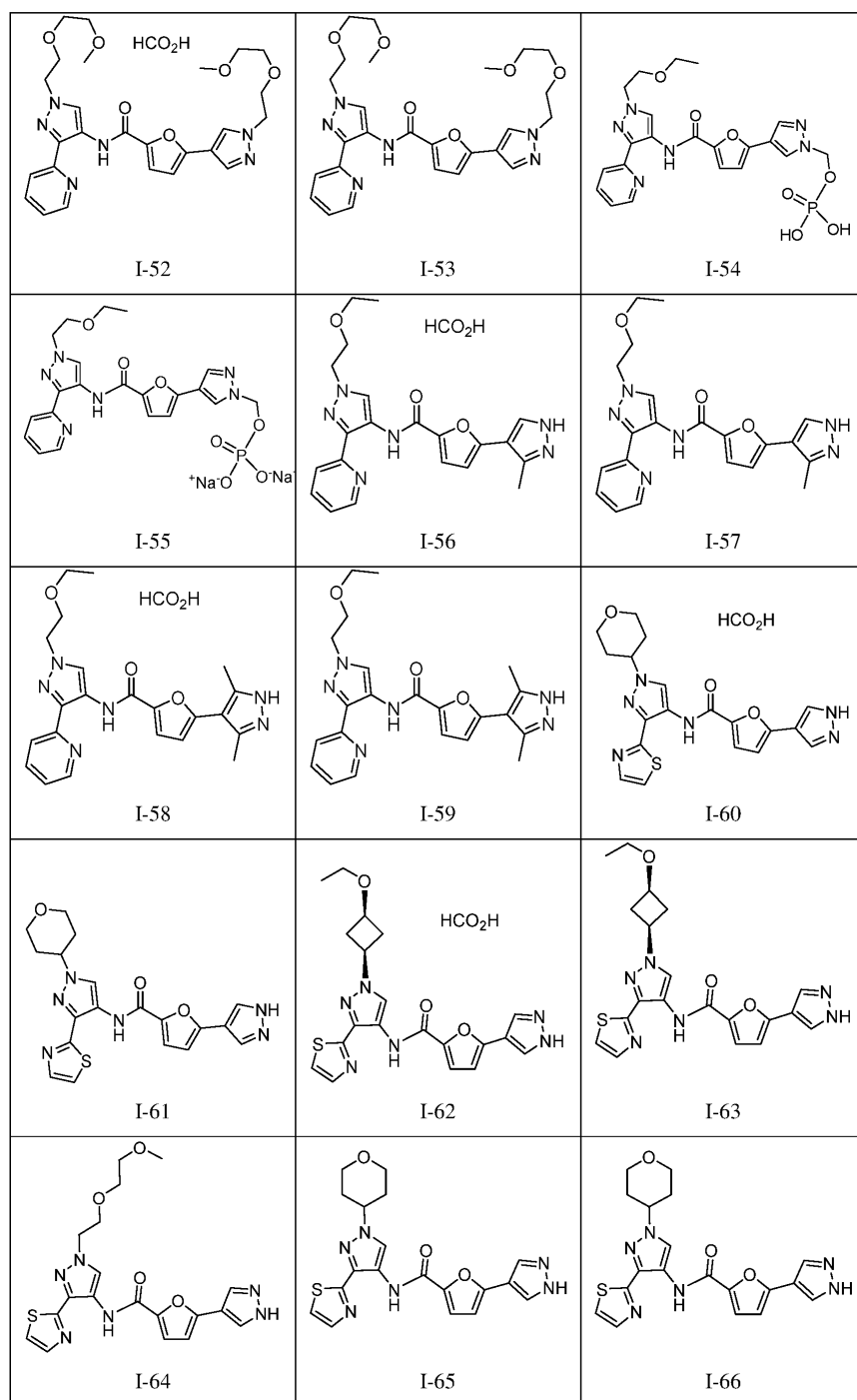
[0212]



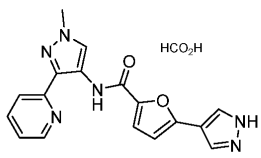
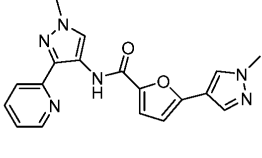
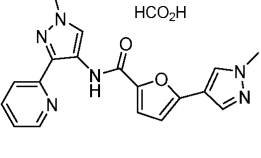
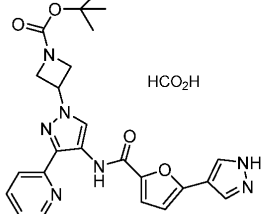
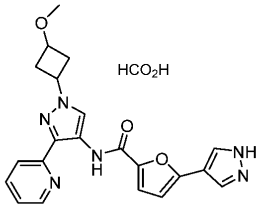
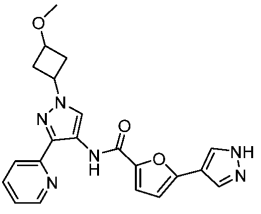
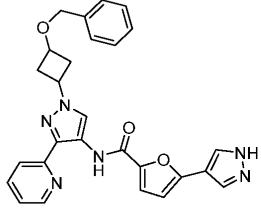
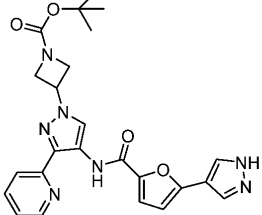
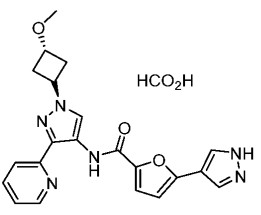
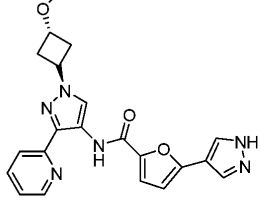
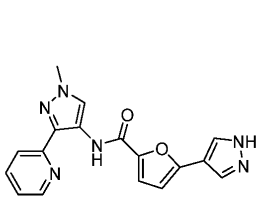
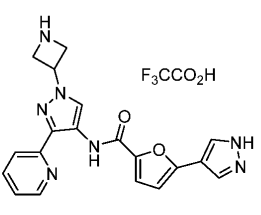
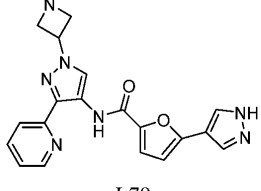
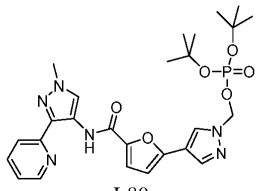
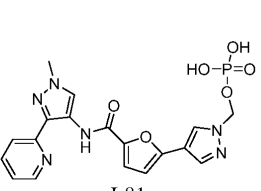
[0213]



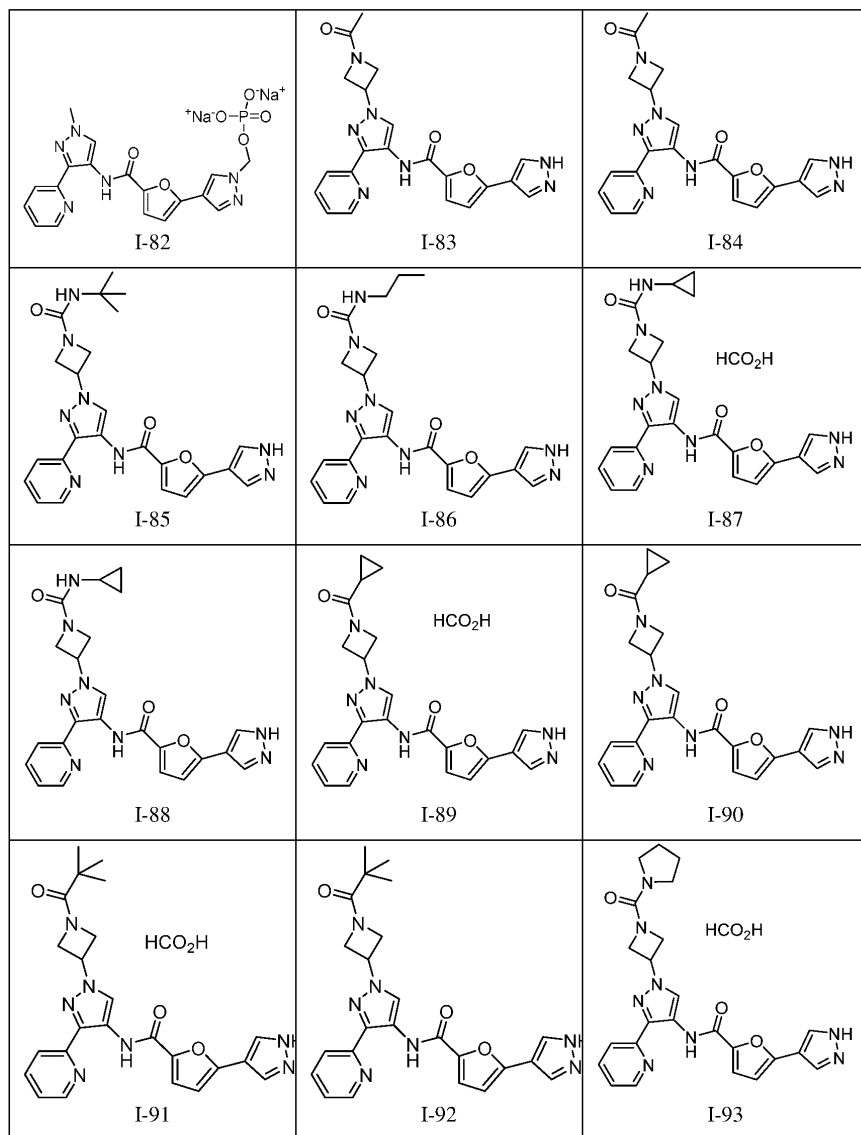
[0214]



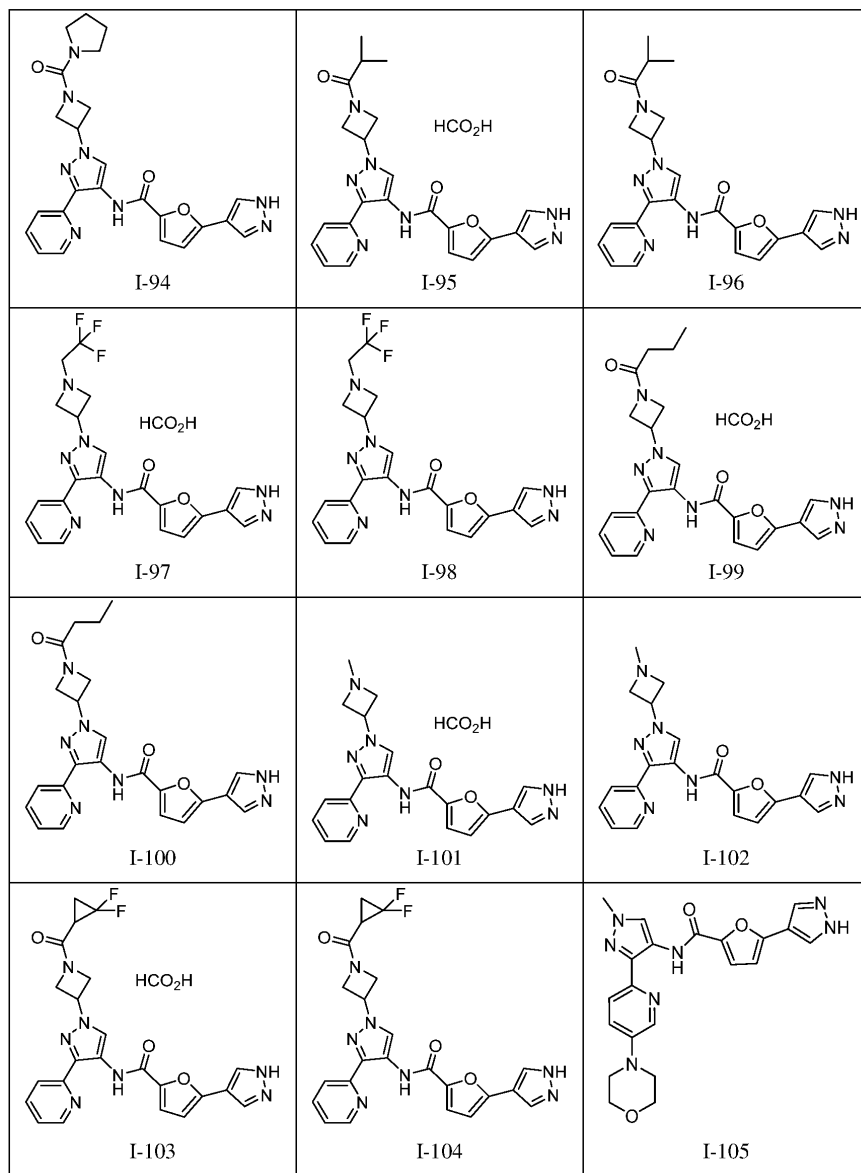
[0215]

|                                                                                                 |                                                                                                 |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>I-67</p>   |  <p>I-68</p>   |  <p>I-69</p>   |
|  <p>I-70</p>   |  <p>I-71</p>   |  <p>I-72</p>   |
|  <p>I-73</p>   |  <p>I-74</p>   |  <p>I-75</p>   |
|  <p>I-76</p>  |  <p>I-77</p>  |  <p>I-78</p>  |
|  <p>I-79</p> |  <p>I-80</p> |  <p>I-81</p> |

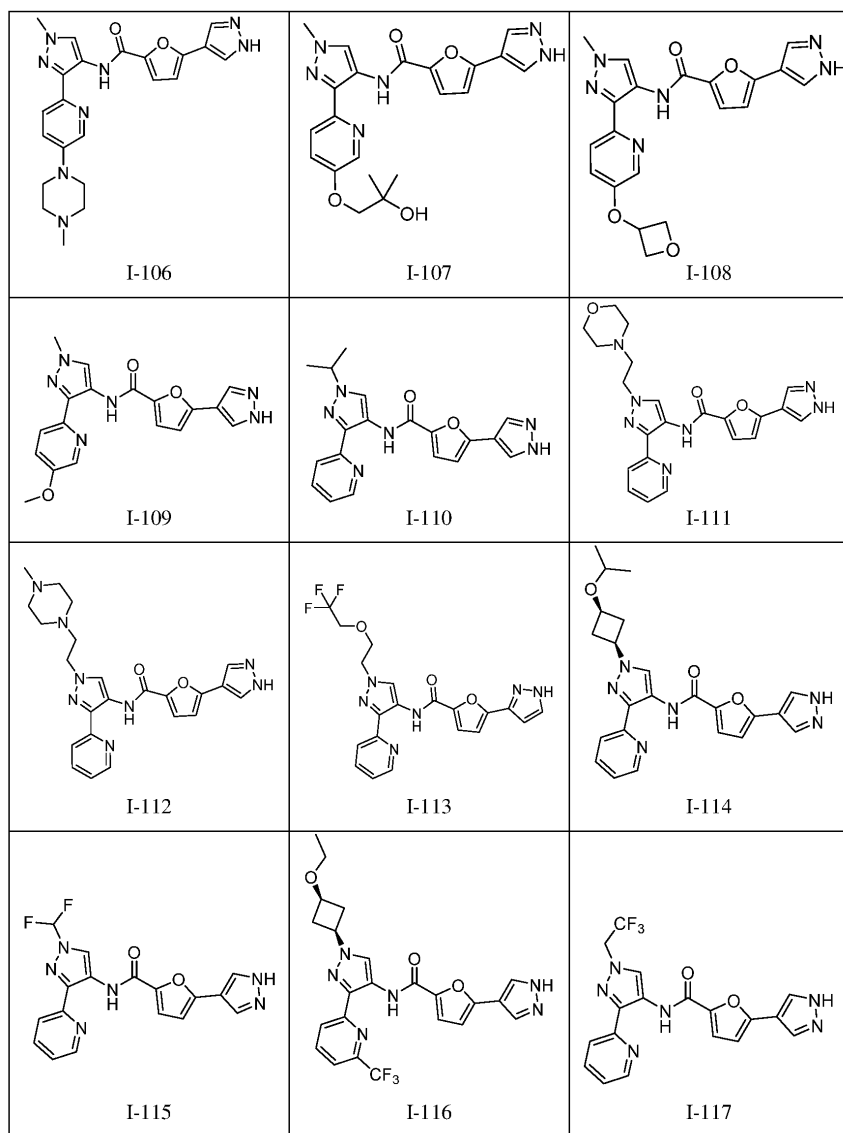
[0216]



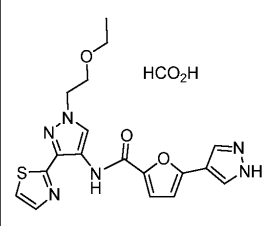
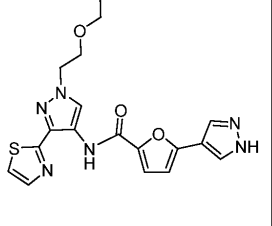
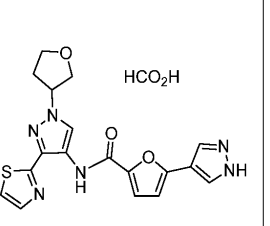
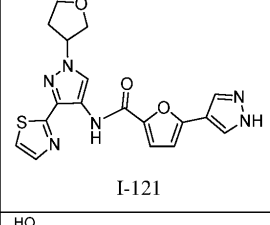
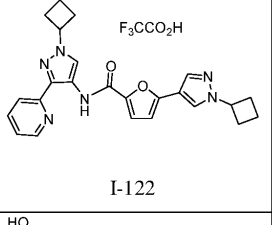
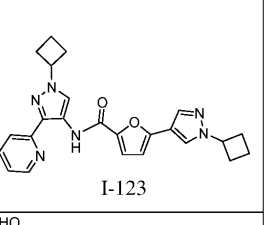
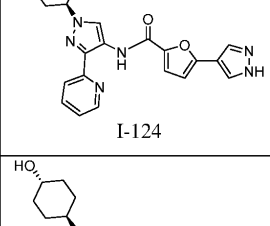
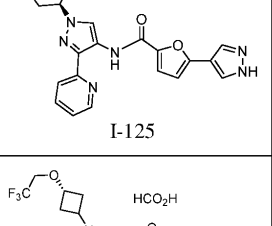
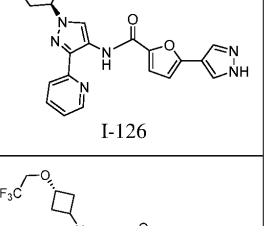
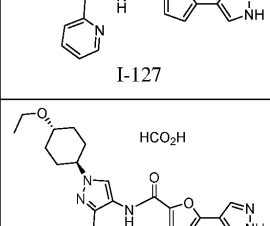
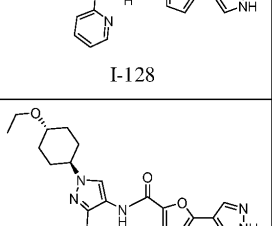
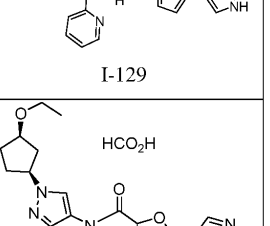
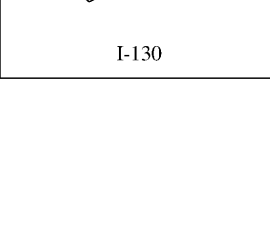
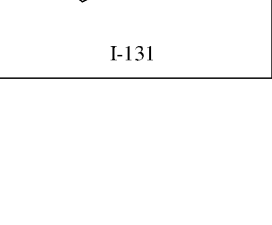
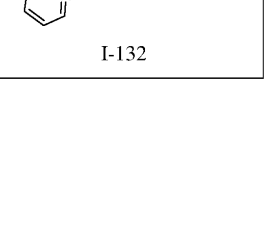
[0217]



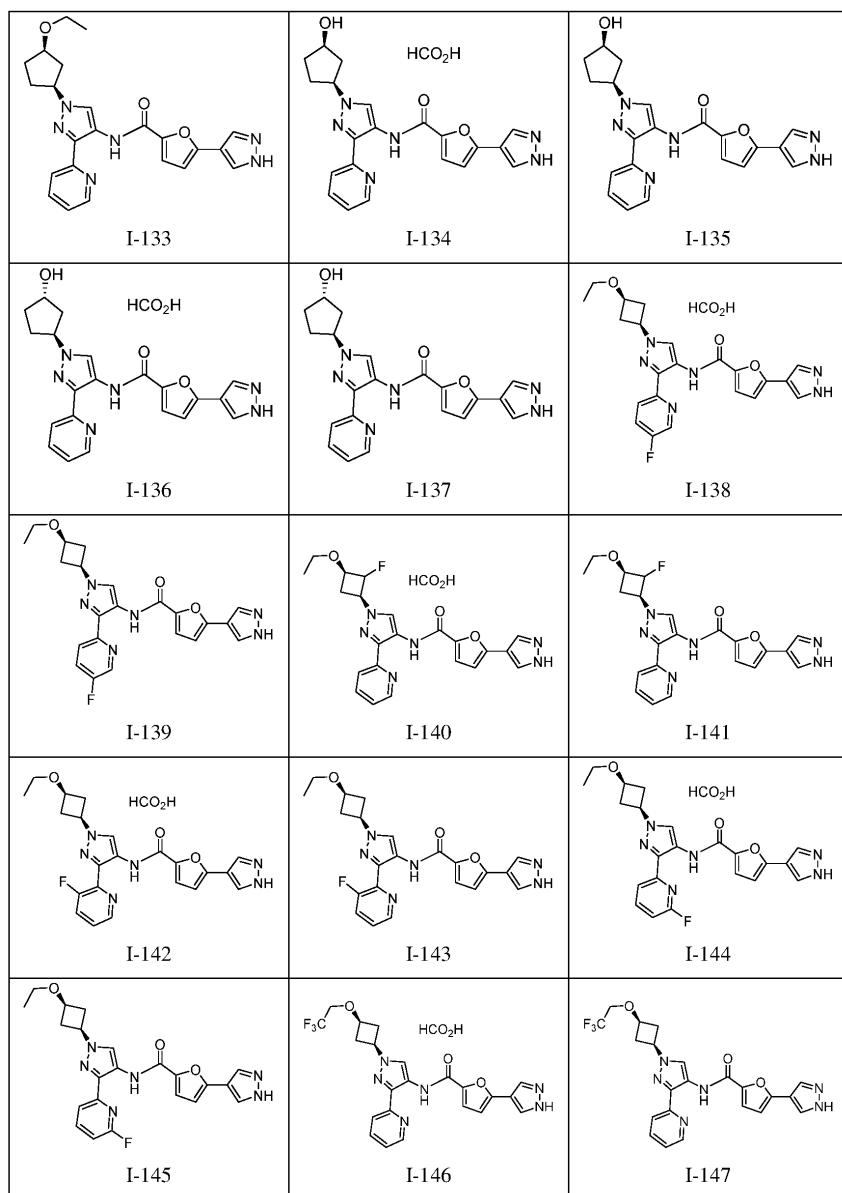
[0218]



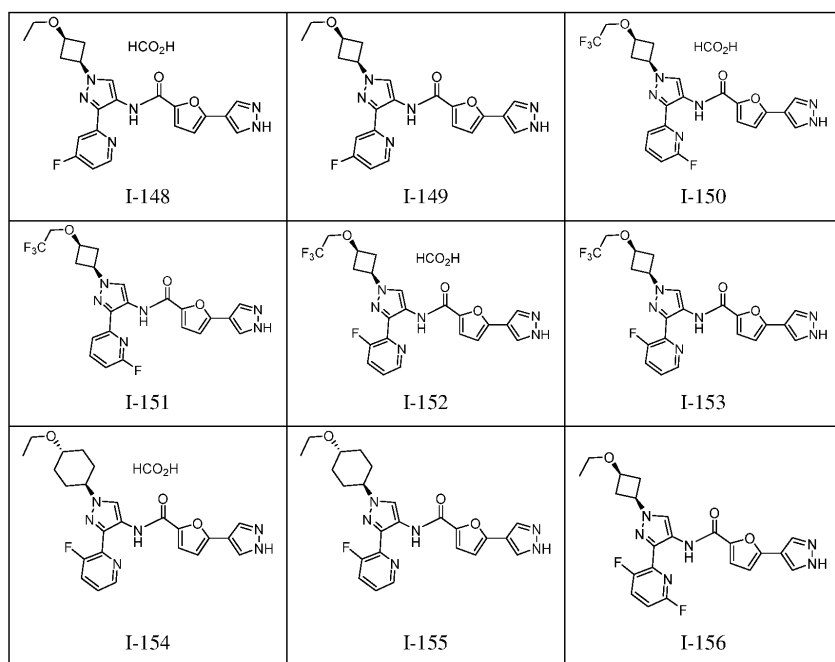
[0219]

|                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>I-118</p>   |  <p>I-119</p>   |  <p>I-120</p>   |
|  <p>I-121</p>   |  <p>I-122</p>   |  <p>I-123</p>   |
|  <p>I-124</p>   |  <p>I-125</p>   |  <p>I-126</p>   |
|  <p>I-127</p>  |  <p>I-128</p>  |  <p>I-129</p>  |
|  <p>I-130</p> |  <p>I-131</p> |  <p>I-132</p> |

[0220]



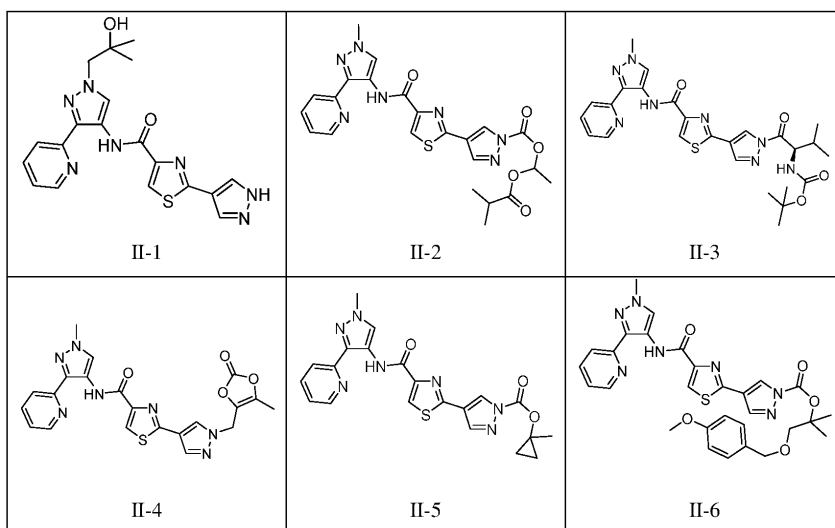
[0221]



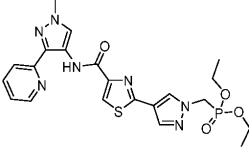
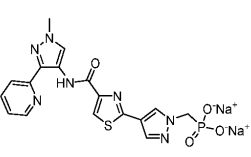
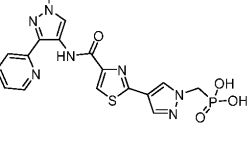
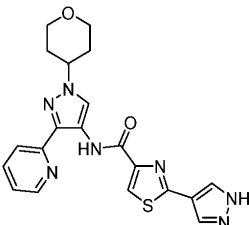
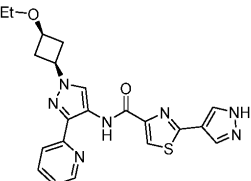
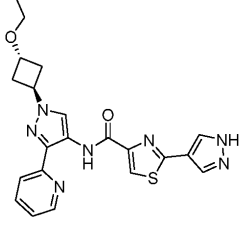
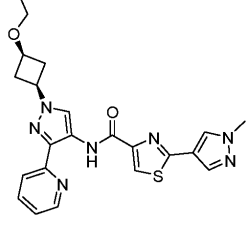
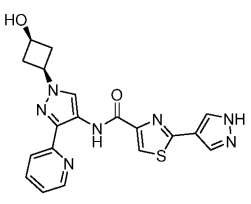
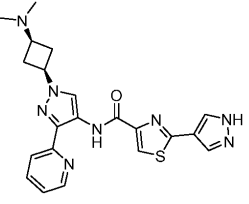
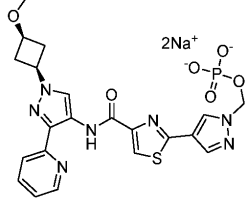
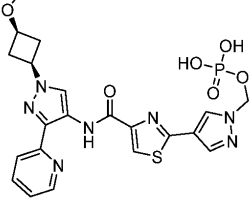
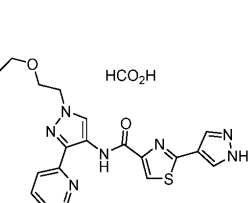
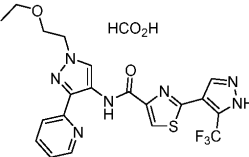
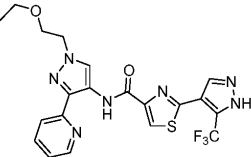
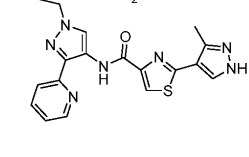
[0222]

[0223]

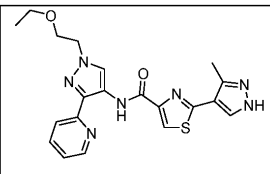
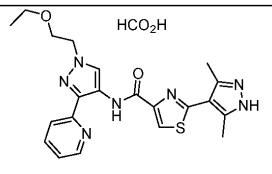
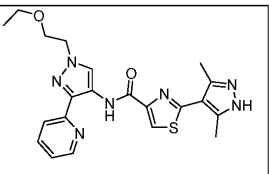
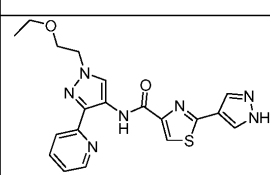
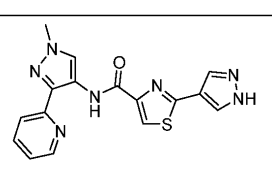
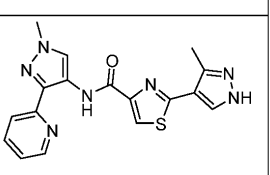
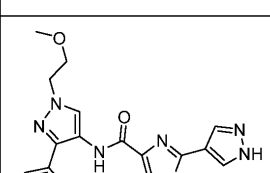
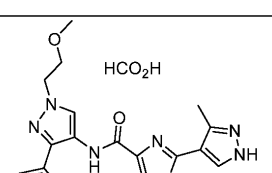
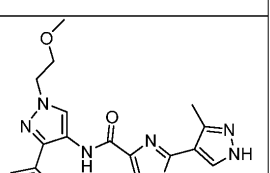
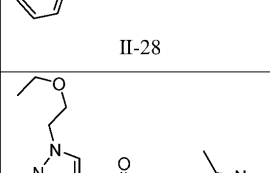
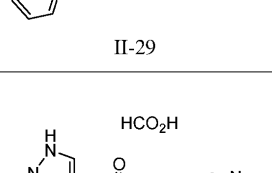
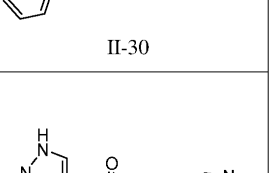
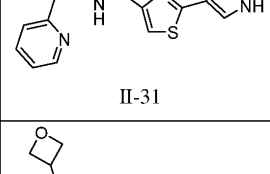
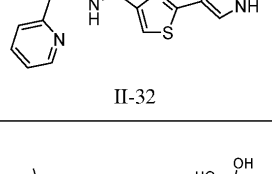
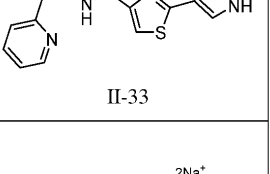
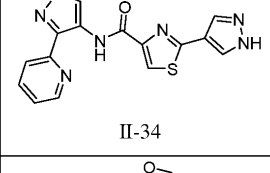
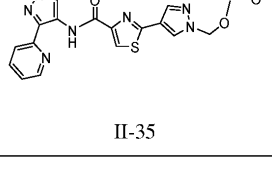
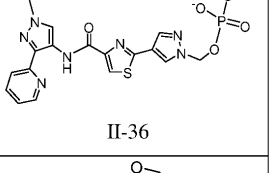
다른 구현예에서, 화학식 1에 따른 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된다:



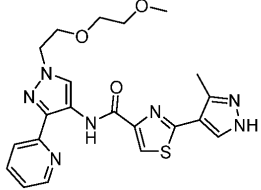
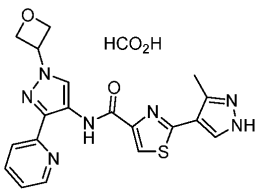
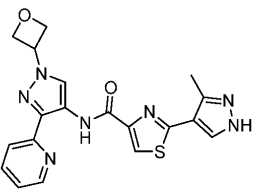
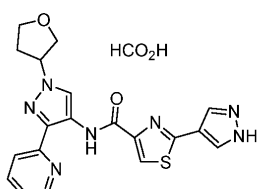
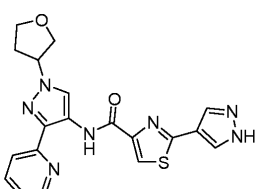
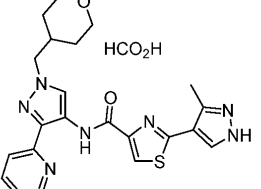
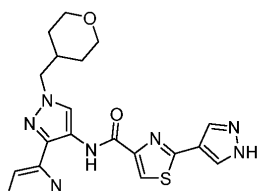
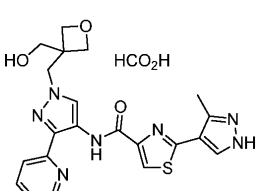
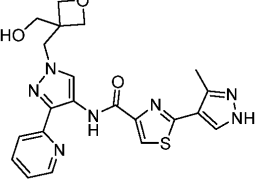
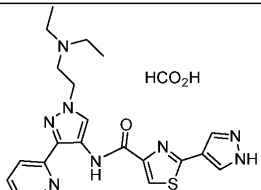
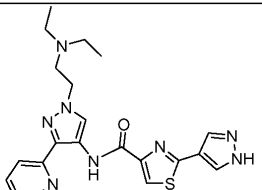
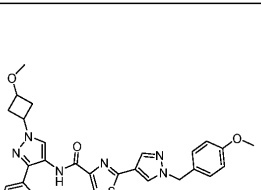
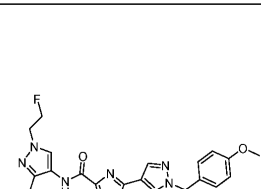
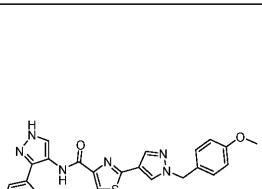
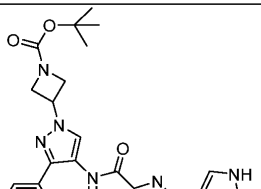
[0224]

|                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-7</p>    |  <p>II-8</p>    |  <p>II-9</p>    |
|  <p>II-10</p>   |  <p>II-11</p>   |  <p>II-12</p>   |
|  <p>II-13</p>   |  <p>II-14</p>   |  <p>II-15</p>   |
|  <p>II-16</p>  |  <p>II-17</p>  |  <p>II-18</p>  |
|  <p>II-19</p> |  <p>II-20</p> |  <p>II-21</p> |

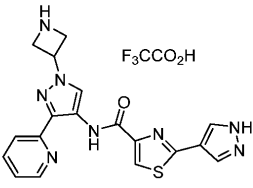
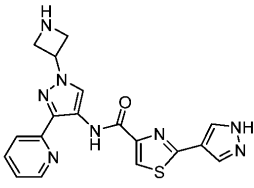
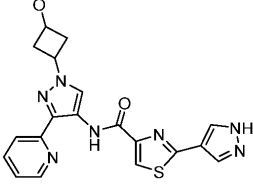
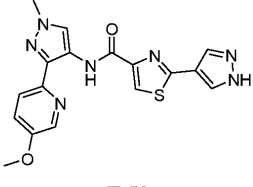
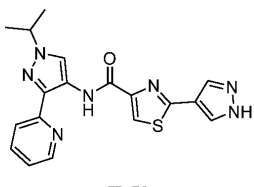
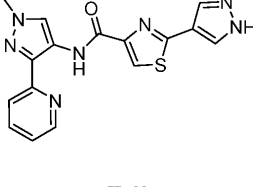
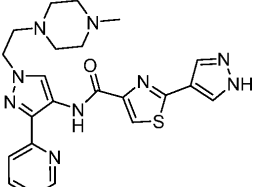
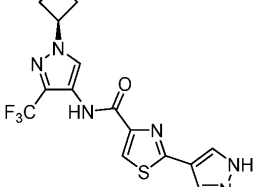
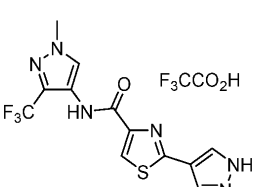
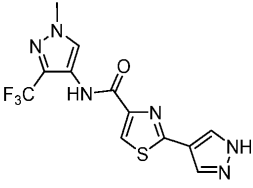
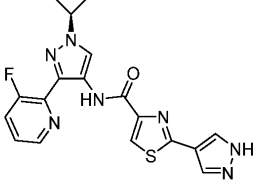
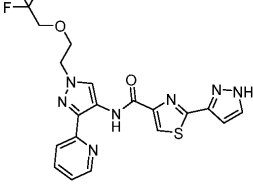
[0225]

|                                                                                              |                                                                                              |                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>II-22   | <br>II-23   | <br>II-24   |
| <br>II-25   | <br>II-26   | <br>II-27   |
| <br>II-28   | <br>II-29   | <br>II-30   |
| <br>II-31   | <br>II-32   | <br>II-33   |
| <br>II-34  | <br>II-35  | <br>II-36  |
| <br>II-37 | <br>II-38 | <br>II-39 |

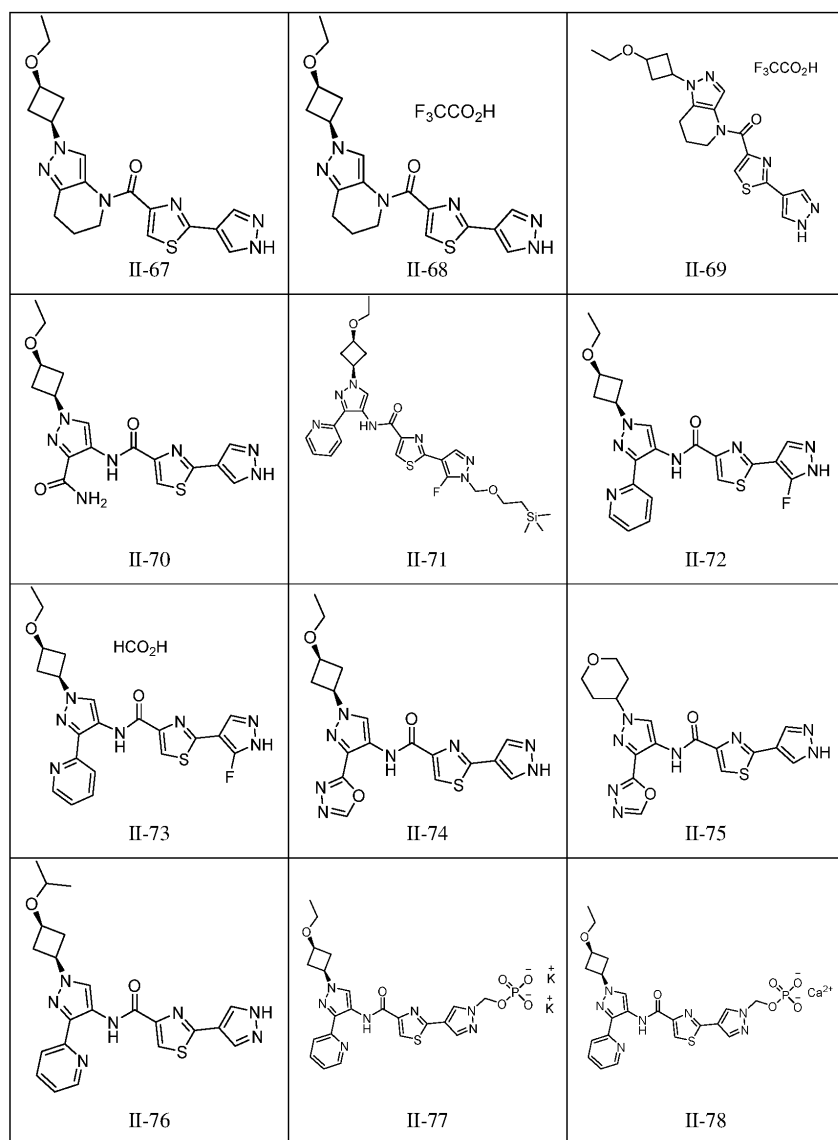
[0226]

|                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-40</p>   |  <p>II-41</p>   |  <p>II-42</p>   |
|  <p>II-43</p>   |  <p>II-44</p>   |  <p>II-45</p>   |
|  <p>II-46</p>   |  <p>II-47</p>   |  <p>II-48</p>   |
|  <p>II-49</p>  |  <p>II-50</p>  |  <p>II-51</p>  |
|  <p>II-52</p> |  <p>II-53</p> |  <p>II-54</p> |

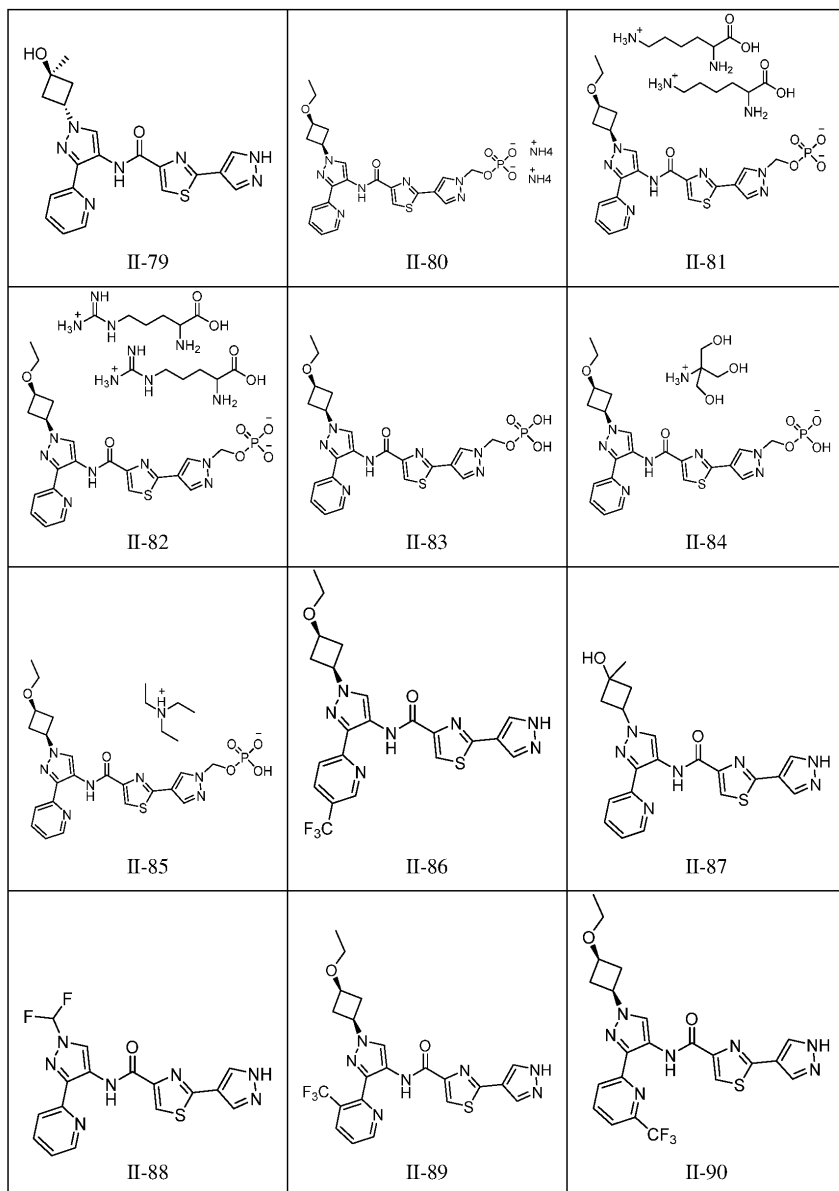
[0227]

|                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-55</p>   |  <p>II-56</p>   |  <p>II-57</p>   |
|  <p>II-58</p>   |  <p>II-59</p>   |  <p>II-60</p>   |
|  <p>II-61</p>   |  <p>II-62</p>   |  <p>II-63</p>   |
|  <p>II-64</p> |  <p>II-65</p> |  <p>II-66</p> |

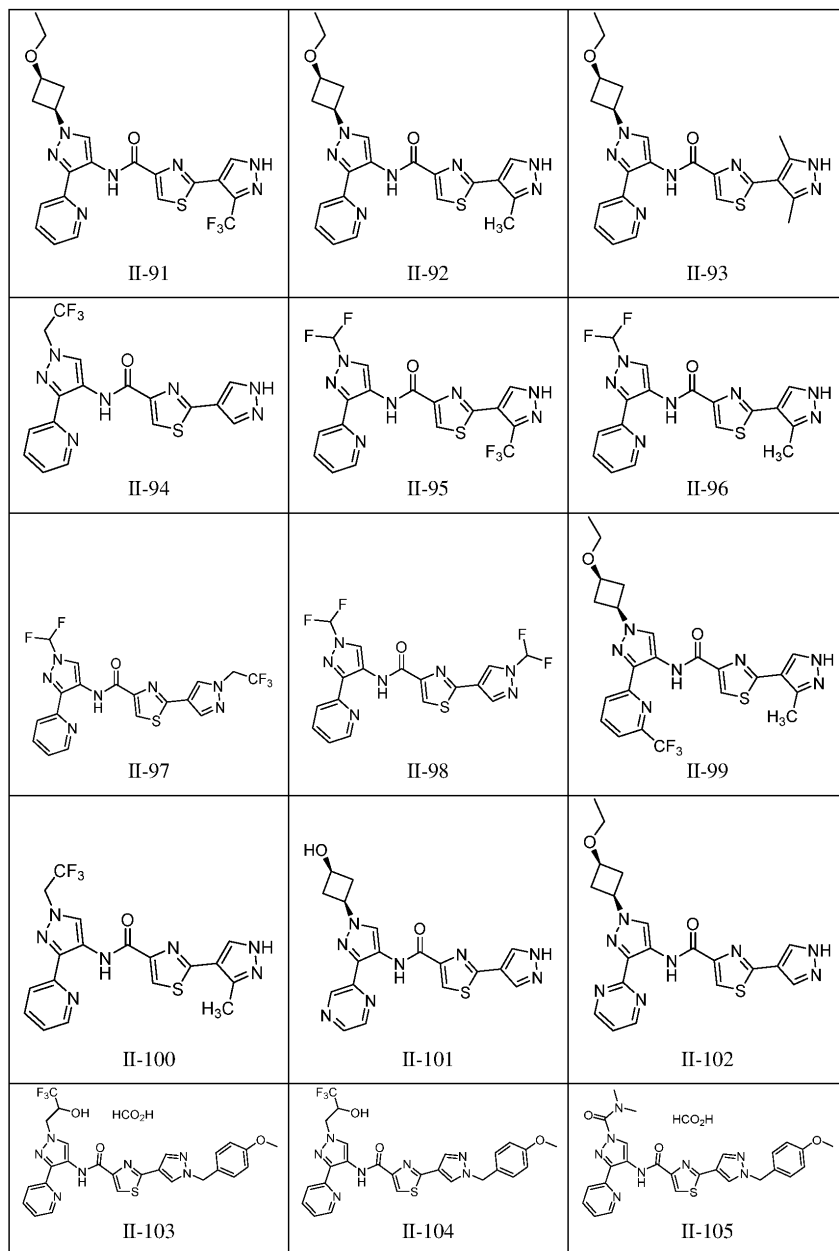
[0228]



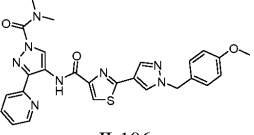
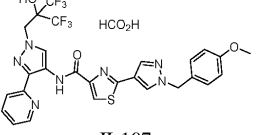
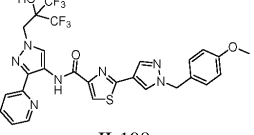
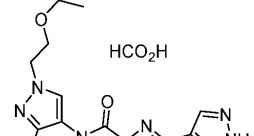
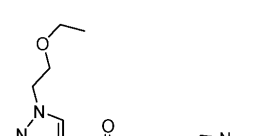
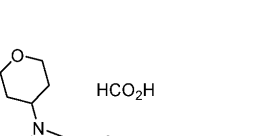
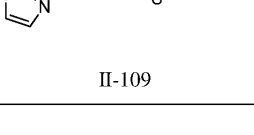
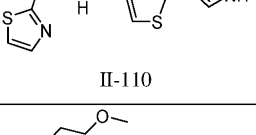
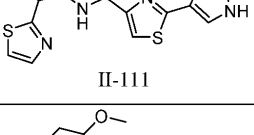
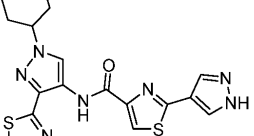
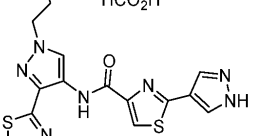
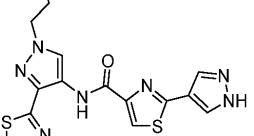
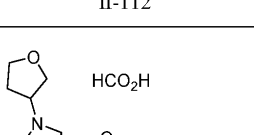
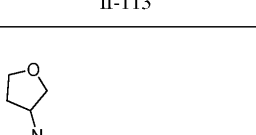
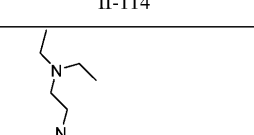
[0229]



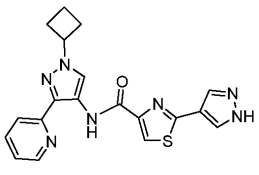
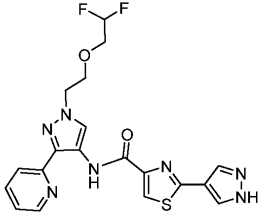
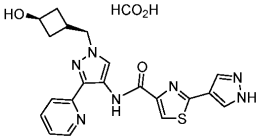
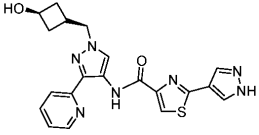
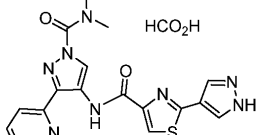
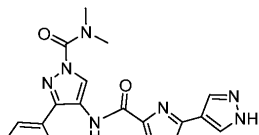
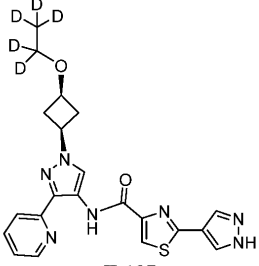
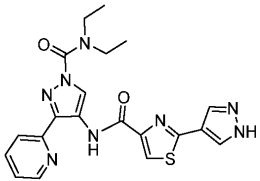
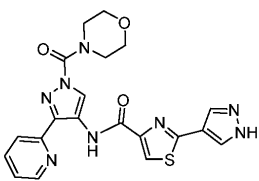
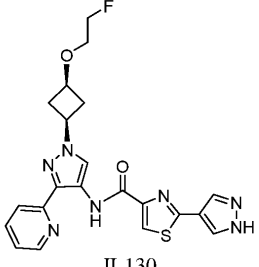
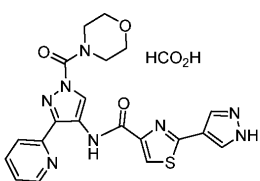
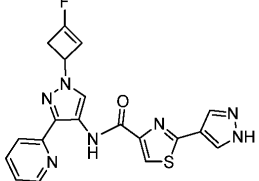
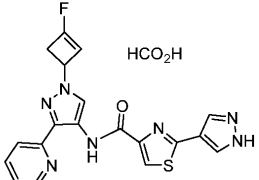
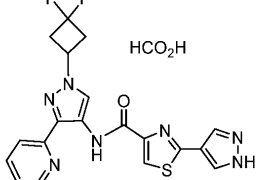
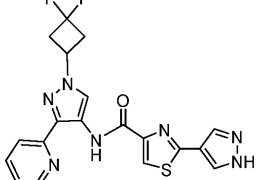
[0230]



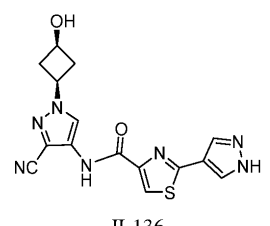
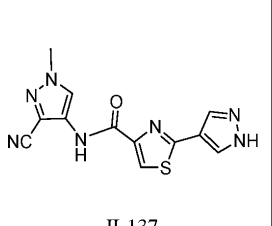
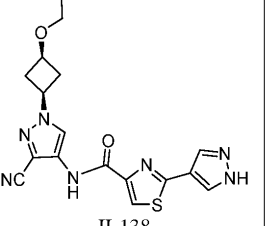
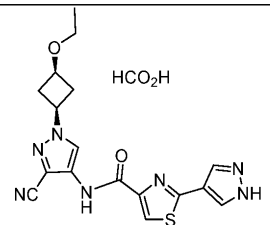
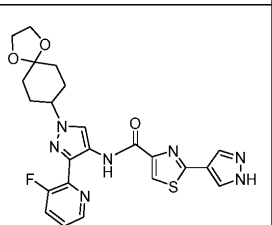
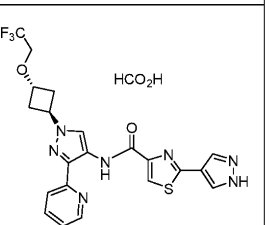
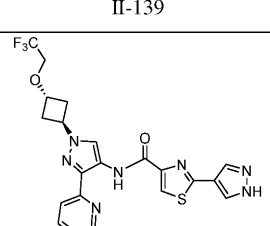
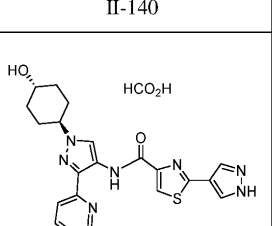
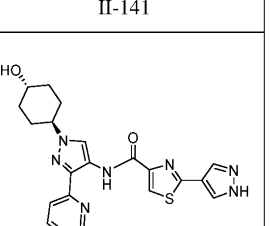
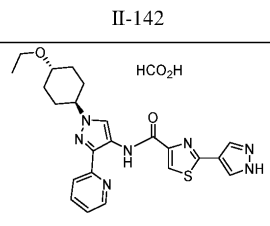
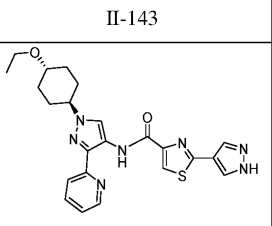
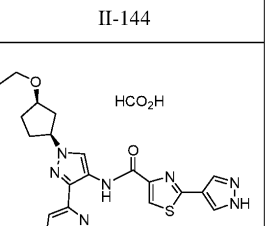
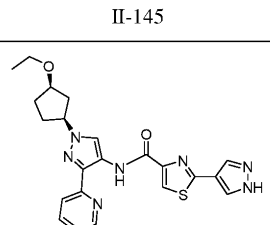
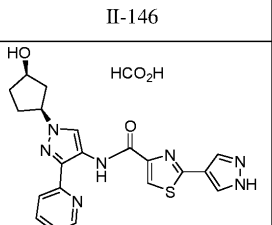
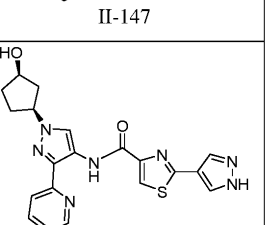
[0231]

|                                                                                                 |                                                                                                 |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-106</p> |  <p>II-107</p> |  <p>II-108</p> |
|  <p>II-109</p> |  <p>II-110</p> |  <p>II-111</p> |
|  <p>II-112</p> |  <p>II-113</p> |  <p>II-114</p> |
|  <p>II-115</p> |  <p>II-116</p> |  <p>II-117</p> |
|  <p>II-118</p> |  <p>II-119</p> |  <p>II-120</p> |

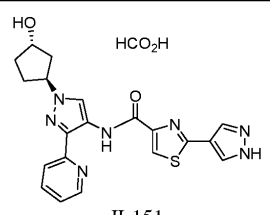
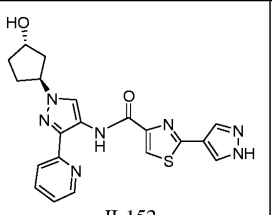
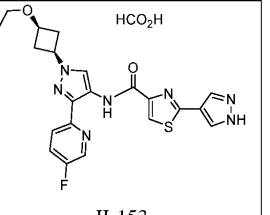
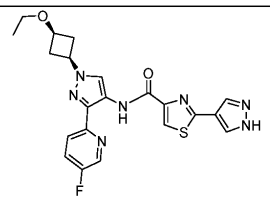
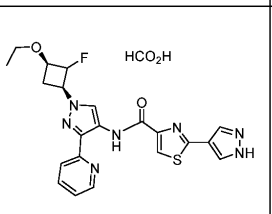
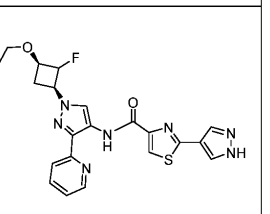
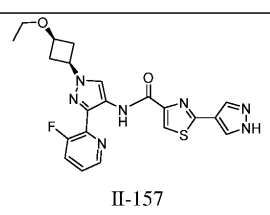
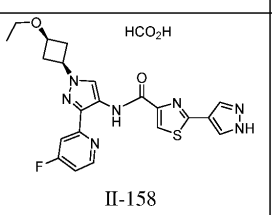
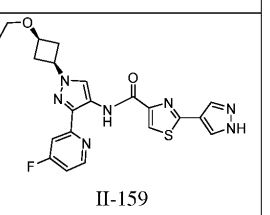
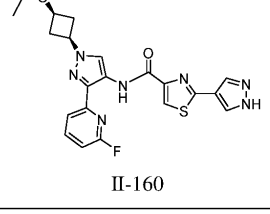
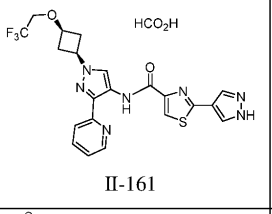
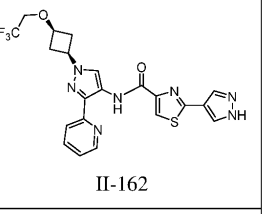
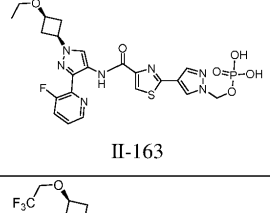
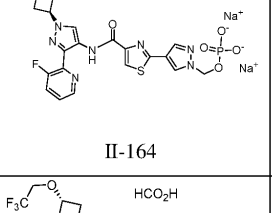
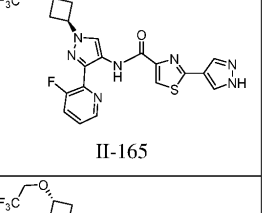
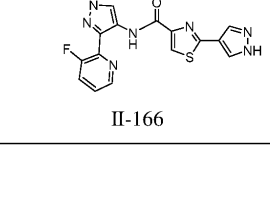
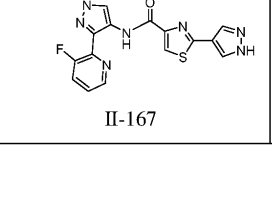
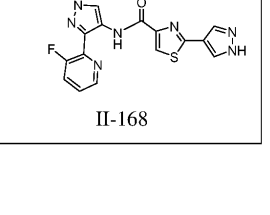
[0232]

|                                                                                                   |                                                                                                   |                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-121</p>   |  <p>II-122</p>   |  <p>II-123</p>   |
|  <p>II-124</p>   |  <p>II-125</p>   |  <p>II-126</p>   |
|  <p>II-127</p>   |  <p>II-128</p>   |  <p>II-129</p>   |
|  <p>II-130</p>  |  <p>II-131</p> |  <p>II-132</p> |
|  <p>II-133</p> |  <p>II-134</p> |  <p>II-135</p> |

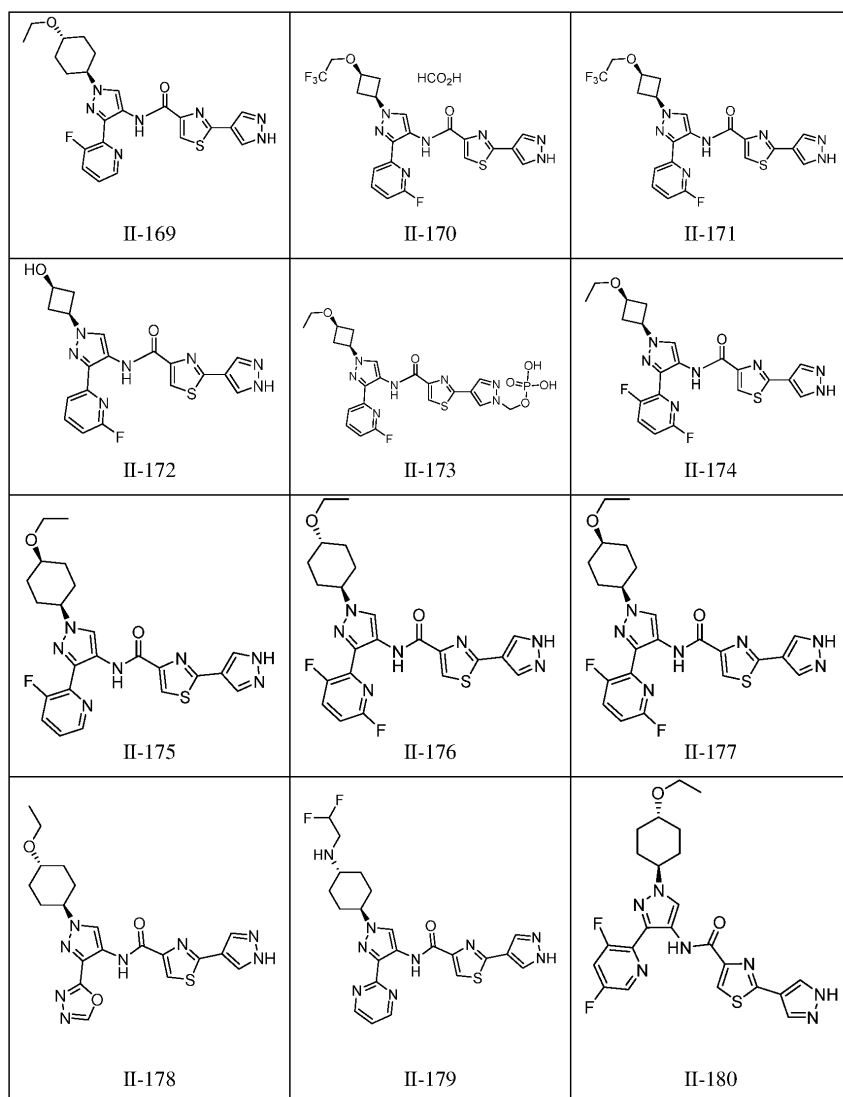
[0233]

|                                                                                                   |                                                                                                   |                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-136</p>   |  <p>II-137</p>   |  <p>II-138</p>   |
|  <p>II-139</p>   |  <p>II-140</p>   |  <p>II-141</p>   |
|  <p>II-142</p>   |  <p>II-143</p>   |  <p>II-144</p>   |
|  <p>II-145</p>  |  <p>II-146</p>  |  <p>II-147</p>  |
|  <p>II-148</p> |  <p>II-149</p> |  <p>II-150</p> |

[0234]

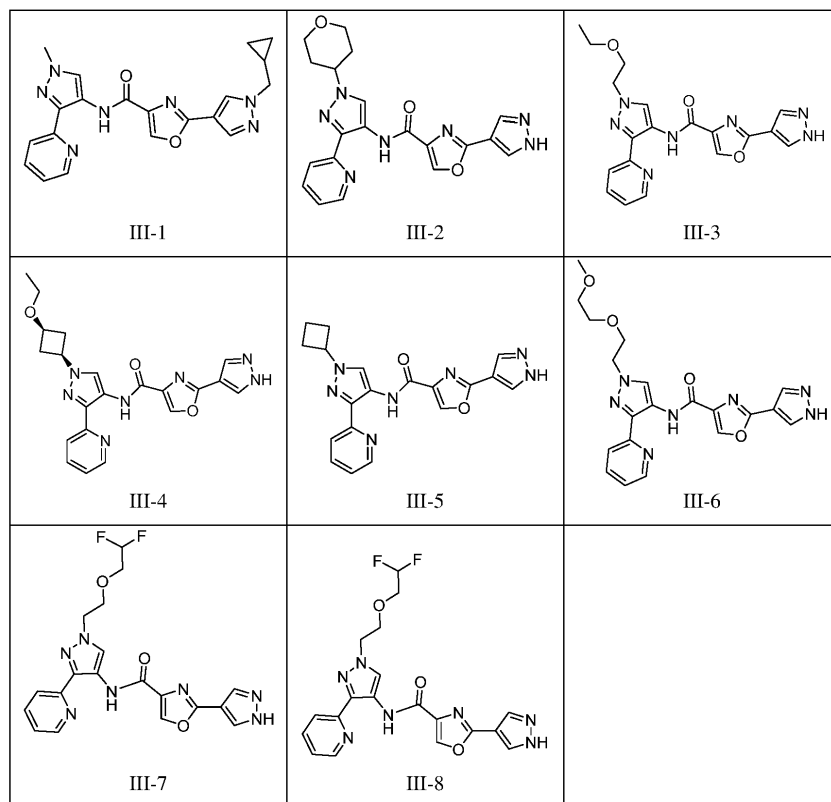
|                                                                                                   |                                                                                                   |                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-151</p>   |  <p>II-152</p>   |  <p>II-153</p>   |
|  <p>II-154</p>   |  <p>II-155</p>   |  <p>II-156</p>   |
|  <p>II-157</p>   |  <p>II-158</p>   |  <p>II-159</p>   |
|  <p>II-160</p>  |  <p>II-161</p>  |  <p>II-162</p>  |
|  <p>II-163</p> |  <p>II-164</p> |  <p>II-165</p> |
|  <p>II-166</p> |  <p>II-167</p> |  <p>II-168</p> |

[0235]



[0236]

[0237] 다른 구현예에서, 화학식 1에 따른 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된다:



[0238]

[0239] 화학식 1에 따른 예시적인 화합물은 하기 화합물을 포함한다:

[0240] I-1: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;

[0241] I-2: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0242] I-3: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0243] I-4: 3차-부틸 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;

[0244] I-5: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0245] I-6: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산;

[0246] I-7: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0247] I-8: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0248] I-9: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0249] I-10: 디-3차-부틸 ((4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸) 포스페이트;

[0250] I-11: 3차-부틸 ((4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸) 하이드로젠 포스페이트;

[0251] I-12: (4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸

디하이드로겐 포스페이트;

- [0252] I-13: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0253] I-14: 나트륨 (4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0254] I-15: N-(1-(2-히드록시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0255] I-16: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0256] I-17: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 히드로클로라이드 염;
- [0257] I-18: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0258] I-19: 1-(이소부틸릴옥시)에틸 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- [0259] I-20: 3차-부틸 (S)-(1-(4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트;
- [0260] I-21: 1-메틸시클로프로필 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- [0261] I-22: 1-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸프로판-2-일 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- [0262] I-23: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0263] I-24: 5-(5-니트로-1H-피롤-3-일)-N-(1-(프로폭시메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0264] I-25: N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0265] I-26: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0266] I-27: N-(1-((1,3-트랜스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0267] I-28: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0268] I-29: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0269] I-30: 5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0270] I-31: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0271] I-32: N-(1-((1,3-시스)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0272] I-33: N-(1-((1s,3s)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0273] I-34: N-(1-((1s,3s)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

- [0274] I-35: (4-(5-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-나트륨 염;
- [0275] I-36: (4-(5-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;
- [0276] I-37: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0277] I-38: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0278] I-39: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0279] I-40: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0280] I-41: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0281] I-42: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0282] I-43: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-이소펜틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0283] I-44: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-이소펜틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0284] I-45: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0285] I-46: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0286] I-47: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0287] I-48: 5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0288] I-49: 5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0289] I-50: N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0290] I-51: N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0291] I-52: 5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0292] I-53: 5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0293] I-54: (4-(5-((1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;
- [0294] I-55: 나트륨 (4-(5-((1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0295] I-56: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

- [0296] I-57: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0297] I-58: 5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0298] I-59: 5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0299] I-60: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0300] I-61: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0301] I-62: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0302] I-63: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0303] I-64: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0304] I-65: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0305] I-66: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0306] I-67: N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0307] I-68: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드;
- [0308] I-69: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0309] I-70: 3차-부틸-3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트, 포르메이트 염;
- [0310] I-71: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염, 시스 이성질체;
- [0311] I-72: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 시스 이성질체;
- [0312] I-73: N-{1-(3-벤질옥시)시클로부틸}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 트랜스 이성질체;
- [0313] I-74: 3차-부틸-3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트;
- [0314] I-75: N-(1-((1s,3s)-3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0315] I-76: N-(1-((1s,3s)-3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0316] I-77: N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 유리 염기;
- [0317] I-78: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, TFA 염;
- [0318] I-79: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

- [0319] I-80: 디-3차-부틸-[[4-{4-(5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일}메틸] 포스페이트;
- [0320] I-81: [4-{5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일]메틸 디하이드로겐 포스페이트;
- [0321] I-82: 나트륨 [4-{5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일]메틸 포스페이트;
- [0322] I-83: N-{1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 유리 염기;
- [0323] I-84: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(3차-부틸)아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기;
- [0324] I-85: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-이소프로필아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기;
- [0325] I-86: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-프로필아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기.
- [0326] I-87: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-시클로프로필아제티딘-1-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0327] I-88: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-시클로프로필아제티딘-1-카르복사미드;
- [0328] I-89: N-[1-{1-(시클로프로판카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0329] I-90: N-[1-{1-(시클로프로판카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0330] I-91: N-[1-{1-피발로일아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0331] I-92: N-[1-{1-피발로일아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0332] I-93: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-(피롤리딘-1-카보닐)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0333] I-94: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-(피롤리딘-1-카보닐)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0334] I-95: N-[1-{1-이소부티릴아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0335] I-96: N-[1-{1-이소부티릴아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0336] I-97: N-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-{1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, TFA 염;
- [0337] I-98: N-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-{1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0338] I-99: N-[1-{1-부티릴아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0339] I-100: N-[1-{1-부티릴아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

- [0340] I-101: N-{1-(1-메틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0341] I-102: N-{1-(1-메틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0342] I-103: N-[1-{1-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염;
- [0343] I-104: N-[1-{1-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0344] I-105: N-(1-메틸-3-(5-모르폴리노피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0345] I-106: N-(1-메틸-3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0346] I-107: N-(3-(5-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0347] I-108: N-(1-메틸-3-(5-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0348] I-109: N-(3-(5-메톡시피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0349] I-110: N-(1-이소프로필-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0350] I-111: N-(1-(2-모르폴리노에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0351] I-112: N-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0352] I-113: 5-(1H-피라졸-3-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0353] I-114: N-(1-((1s,3s)-3-이소프로폭시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0354] I-115: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0355] I-116: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0356] I-117: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0357] I-118: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0358] I-119: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0359] I-120: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0360] I-121: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0361] I-122: 5-(1-시클로부틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0362] I-123: 5-(1-시클로부틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;

- [0363] I-124: N-(1-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0364] I-125: N-(1-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0365] I-126: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0366] I-127: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0367] I-128: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0368] I-129: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0369] I-130: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0370] I-131: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0371] I-132: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0372] I-133: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0373] I-134: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0374] I-135: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0375] I-136: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0376] I-137: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0377] I-138: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0378] I-139: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0379] I-140: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0380] I-141: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0381] I-142: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0382] I-143: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0383] I-144: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;

- [0384] I-145: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0385] I-146: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0386] I-147: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0387] I-148: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0388] I-149: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0389] I-150: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0390] I-151: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0391] I-152: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0392] I-153: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [0393] I-154: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포르메이트;
- [0394] I-155: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드; 또는
- [0395] I-156: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.
- [0396] 화학식 1에 따른 화합물의 예시적인 구현에는 또한 하기 화합물을 포함한다:
- [0397] II-1: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0398] II-2: 1-(이소부티릴옥시)에틸 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- [0399] II-3: 3차-부틸 (R)-(3-메틸-1-(4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)-1-옥소부탄-2-일)카바메이트;
- [0400] II-4: 2-(1-((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0401] II-5: 1-메틸시클로프로필 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- [0402] II-6: 1-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸프로판-2-일 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트;
- [0403] II-7: 디에틸 ((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스포네이트;
- [0404] II-8: 나트륨 ((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스포네이트;
- [0405] II-9:

((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스폰산;

- [0406] II-10: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0407] II-11: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0408] II-12: N-(1-((1,3-트랜스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0409] II-13: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0410] II-14: N-(1-((1,3-시스)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0411] II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0412] II-16: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-나트륨 염;
- [0413] II-17: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;
- [0414] II-18: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;
- [0415] II-19: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;
- [0416] II-20: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0417] II-21: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;
- [0418] II-22: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0419] II-23: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;
- [0420] II-24: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0421] II-25: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0422] II-26: N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0423] II-27: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0424] II-28: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0425] II-29: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;
- [0426] II-30: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0427] II-31: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

- [0428] II-32: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0429] II-33: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0430] II-34: N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0431] II-35: (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;
- [0432] II-36: 나트륨 (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0433] II-37: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0434] II-38: 칼륨 (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0435] II-39: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0436] II-40: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0437] II-41: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;
- [0438] II-42: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0439] II-43: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0440] II-44: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0441] II-45: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0442] II-46: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0443] II-47: N-(1-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0444] II-48: N-(1-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0445] II-49: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염;
- [0446] II-50: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0447] II-51: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0448] II-52: N-(1-(2-플루오로에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0449] II-53: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0450] II-54: 3차-부틸-3-[4-{2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아세트딘-

1-카르복실레이트, 유리 염기;

- [0451] II-55: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, TFA 염;
- [0452] II-56: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0453] II-57: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 유리 염기, 시스 이성질체;
- [0454] II-58: N-(3-(5-메톡시피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0455] II-59: N-(1-이소프로필-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0456] II-60: N-(1-(2-모르폴리노에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0457] II-61: N-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0458] II-62: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0459] II-63: N-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0460] II-64: N-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0461] II-65: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0462] II-66: 2-(1H-피라졸-3-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0463] II-67: (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(2-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-2,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온;
- [0464] II-68: (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(2-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-2,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0465] II-69: (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(1-(3-에톡시시클로부틸)-1,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0466] II-70: N-(3-카바모일-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0467] II-71: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0468] II-72: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0469] II-73: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0470] II-74: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0471] II-75: N-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0472] II-76: N-(1-((1s,3s)-3-이소프로폭시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0473] II-77: 칼륨 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-

일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;

- [0474] II-78: 칼슘 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0475] II-79: N-(1-((1r,3r)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0476] II-80: 암모늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0477] II-81: 5-아미노-5-카르복시펜탄-1-아미늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0478] II-82: 1-(4-아미노-4-카르복시부틸)구아니디늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0479] II-83: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;
- [0480] II-84: 1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-아미늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 하이드로젠 포스페이트;
- [0481] II-85: 트리에틸암모늄 (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 하이드로젠 포스페이트;
- [0482] II-86: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0483] II-87: N-(1-(3-히드록시-3-메틸시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0484] II-88: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0485] II-89: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0486] II-90: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0487] II-91: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0488] II-92: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0489] II-93: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0490] II-94: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0491] II-95: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0492] II-96: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0493] II-97: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0494] II-98: 2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

- [0495] II-99: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0496] II-100: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0497] II-101: N-(1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피라진-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0498] II-102: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0499] II-103: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0500] II-104: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0501] II-105: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0502] II-106: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0503] II-107: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0504] II-108: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0505] II-109: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0506] II-110: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0507] II-111: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0508] II-112: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0509] II-113: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0510] II-114: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0511] II-115: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0512] II-116: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0513] II-117: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0514] II-118: N-(1-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0515] II-119: N-(1-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0516] II-120: N-(1-벤질-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

- [0517] II-121: N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0518] II-122: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0519] II-123: N-(1-(((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0520] II-124: N-(1-(((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0521] II-125: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0522] II-126: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0523] II-127: N-(1-(((1s,3s)-3-(에톡시-d5)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0524] II-128: N-(1-(디에틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0525] II-129: N-(1-(모르폴린-4-카보닐)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0526] II-130: N-(1-((1s,3s)-3-(2-플루오로에톡시)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0527] II-131: N-(1-(모르폴린-4-카보닐)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0528] II-132: N-(1-(3-플루오로시클로부트-2-엔-1-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0529] II-133: N-(1-(3-플루오로시클로부트-2-엔-1-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0530] II-134: N-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0531] II-135: N-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0532] II-136: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0533] II-137: N-(3-시아노-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0534] II-138: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0535] II-139: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0536] II-140: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0537] II-141: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0538] II-142: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;

- [0539] II-143: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0540] II-144: N-(1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0541] II-145: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0542] II-146: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0543] II-147: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0544] II-148: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0545] II-149: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0546] II-150: N-(1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0547] II-151: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0548] II-152: N-(1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0549] II-153: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0550] II-154: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0551] II-155: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0552] II-156: N-(1-((1S,3R)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0553] II-157: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0554] II-158: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0555] II-159: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0556] II-160: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0557] II-161: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0558] II-162: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0559] II-163: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

나트륨

- [0560] II-164: (4-(4-((1-(1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트;
- [0561] II-165: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0562] II-166: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0563] II-167: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0564] II-168: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0565] II-169: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0566] II-170: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포르메이트;
- [0567] II-171: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0568] II-172: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0569] II-173: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;
- [0570] II-174: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0571] II-175: N-(1-((1s,4s)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0572] II-176: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0573] II-177: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1s,4s)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0574] II-178: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드;
- [0575] II-179: N-(1-((1r,4r)-4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드; 또는
- [0576] II-180: N-(3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.
- [0577] 다른 구현예에서, 화학식 1에 따른 화합물은 하기 화합물이다:
- [0578] III-1: 2-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [0579] III-2: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [0580] III-3: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0581] III-4: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0582] III-5: N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0583] III-6: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

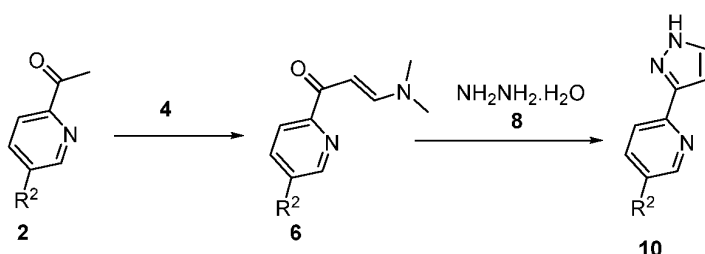
[0584] III-7: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드; 또는

[0585] III-8: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.

## [0586] B. 합성

[0587] 기술된 피라졸 화합물은 하기에 예시된 바와 같이 그리고, 유기 합성의 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 제조될 수 있다. 예시적인 합성은 하기 반응식 1에 따른 하기 제1 반응 단계를 포함할 수 있다.

[0588] [반응식 1]

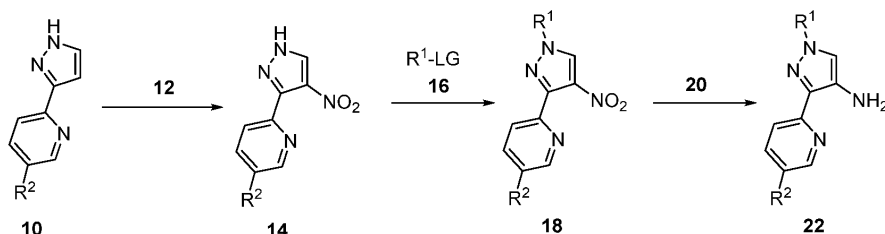


[0589]

[0590] 아세틸 화합물(2)은 중간체 화합물(6)을 형성시키기 위해, 반응을 촉진시키기에 적합한 온도에서, 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(4)과 반응된다. 적합한 온도는 통상적으로, 85℃ 내지 130℃이다. 중간체 화합물(6)은 이후에, 피라졸 화합물(10)을 형성시키기 위해, 히드라진 수화물(8)과 반응된다. 반응은 적합한 용매, 예를 들어, 알코올, 예를 들어, 에탄올, 메탄올 또는 이소프로판올에서 수행되고, 통상적으로, 예를 들어, 환류 하에 가열된다.

[0591] 예시적인 합성에서 제2 반응 단계는 하기 반응식 2에 따라 제공된다:

[0592] [반응식 2]



[0593]

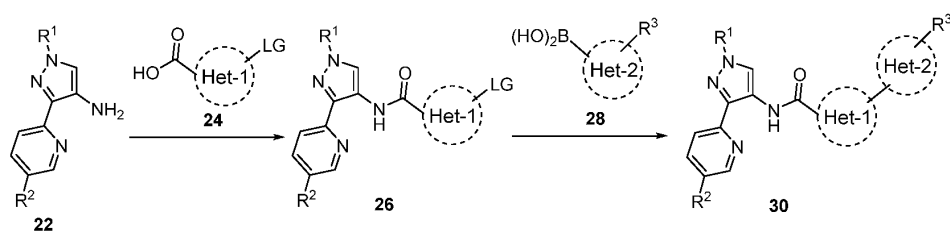
[0594] 화합물(10)은 화합물(14)을 형성시키기 위해 적합한 니트레이트화 제제(nitrating reagent) 또는 제제들의 혼합물(12)을 사용하여 니트레이트화된다. 적합한 니트레이트화 조건은 선택적으로 황산의 존재 하에, 화합물(10)을 질산, 예를 들어, 발연 질산과 반응시키는 것을 포함한다. 통상적으로, 화합물(10) 및 질산은 하나씩 서서히 첨가된다. 예를 들어, 얼음 베스(ice bath)에 의한 냉각은 적합한 범위 내의 반응 온도, 예를 들어, 약 0℃ 내지 50℃ 미만, 0℃ 내지 20℃, 또는 0℃ 내지 10℃를 유지시키기 위해 사용될 수 있다. 첨가가 완료된 후에, 반응이 실질적으로 완료될 때까지 반응이 진행될 수 있고, 반응을 촉진시키기 위해 실온까지 가온될 수 있다. 선택적으로, 추가적인 니트레이트화 제제, 또는 니트레이트화 제제들의 혼합물은 반응이 완료될 때까지의 반응을 촉진시키기 위해 첨가될 수 있다. 반응은 이후에, 예를 들어, 물 및/또는 얼음에 첨가에 의해 켄칭되며, 생성물은 수성으로부터 분리되거나 추출되고, 요망되는 경우, 정제된다. 본원에 기술된 임의의 반응으로부터 생성물을 정제하기에 적합한 정제 기술은 결정화, 증류 및/또는 크로마토그래피를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0595] 반응식 2를 계속 참조하면, 화합물(14)은 이후에, 화합물(18)을 형성시키기 위해 화합물(16)과 반응된다. 화합물(16)은 요망되는 R<sup>1</sup> 모이어티 및 적합한 이탈기(LG)를 포함한다. 적합한 이탈기는 화합물(14)에 R<sup>1</sup> 모이어티의 첨가를 촉진시키기 위해 이탈기로서 작용하는 임의의 기를 포함한다. 적합한 이탈기는 할로젠, 통상적으로, 브로모, 클로로 또는 요오도, 및 토실레이트 또는 메실레이트 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 화합물(14)은 적합한 용매 중에서 그리고 통상적으로 염기의 존재 하에, 화합물(16)과 반응된다. 적합한 용매는 반응을 촉진시키는 임의의 용매, 예를 들어, 비양성자성 용매를 포함한다. 적합한 용매는 DMF, THF, DMSO, 아세토니트릴, 염소화된 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 및 클로로포름, DMA, 디옥산, N-메틸 피롤리돈, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 적합한 염기는 반응을 촉진시키는 임의의 염기, 예를 들어, 히드라이드, 통상적으로, 수소화나트륨, 또는 카보네이트, 예를 들어, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 또는 탄산세슘을 포함한다. 반응은 요망되는 경우에, 예를 들어, 50℃, 100℃, 또는 보다 높은 온도까지 가열될 수 있거나, 반응은 실온에서 진행할 수 있다. 화합물(18)은 이후에, 반응 혼합물로부터 분리되고, 요망되는 경우에, 정제된다.

[0596] 화합물(18)은 이후에, 니트로 모이어티를 아민으로 환원시키기에 적합한 환원제(20)와 반응된다. 적합한 환원제는 촉매, 예를 들어, 팔라듐 촉매의 존재 하의 수소 가스; 선택적으로, 촉매, 예를 들어, 니켈 촉매의 존재 하의 수소화붕소, 예를 들어, 수소화붕소나트륨; 아세트산 중 아연 금속; 또는 물 또는 물 및 산 중의 철 분말을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 수소 가스는, 탄소 상 팔라듐 촉매의 존재 하에, 그리고 적합한 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트 또는 메탄올 중에서 사용된다. 일부 구현예에서, 환원제 및/또는 기술의 조합이 사용된다. 예를 들어, 환원은 초기에 제1 환원제 및/또는 기술을 포함하는 제1 방법을 이용하여 수행될 수 있지만, 생성물들의 혼합물을 야기시킬 수 있다. 제1 방법은 반복될 수 있고/거나, 제2 환원제 및/또는 기술을 포함하는, 제2 방법이 수행될 수 있다. 반응이 완료된 직후에, 분석 기술, 예를 들어, LC-MS, TLC 또는 HPLC에 의해 나타나는 바와 같이, 생성물 화합물(22)이 분리되고, 필요한 경우에 정제된다.

[0597] 예시적인 반응 시퀀스의 제3 단계는 하기 반응식 3에 따라 제공된다:

[0598] [반응식 3]

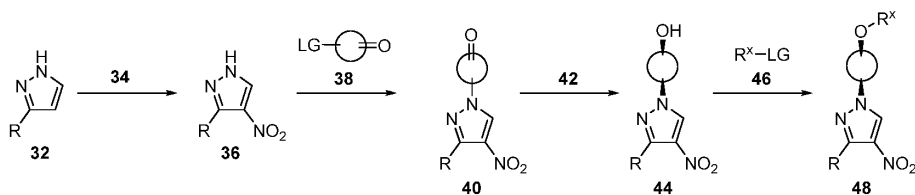


[0599] 화합물(22)은 화합물(26)을 형성시키기 위해 카르복실산(24)과 반응된다. 카르복실산(24)은 임의의 적합한 방법에 의해 활성화되고, 이후에 화합물(22) 상의 아민과 반응된다. 적합한 활성화 방법은 티오닐 클로라이드로의 처리에 의해; 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU) 및 염기, 예를 들어, 디이소프로필에틸아민(DIPEA)으로의 처리에 의해; 카보닐디이미다졸(CDI)로의 처리에 의해; 또는 카보디이미드, 예를 들어, 디스클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)로의 처리에 의해, 산 클로라이드를 형성시키는 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0601] 화합물(26)은 이후에, 두 개의 고리 사이에 결합을 형성시키기에 적합한 임의의 커플링 반응을 이용하여 화합물(30)을 형성시키기 위해 화합물(28)과 커플링된다. 상기 예에서, 보론산 커플링이 나타나 있는데, 여기서, 화합물(26) 상의 이탈기(LG)는 통상적으로, 브로모 또는 요오도이다. 다른 적합한 커플링 작용기는 트리알킬 주석 또는 보론산 에스테르를 포함한다. 커플링 반응은 통상적으로, 적합한 촉매의 존재 하에서 진행된다. 보론산 커플링을 위하여, 촉매는 통상적으로, 팔라듐 촉매, 예를 들어, PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>, Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 팔라듐 아세테이트 및 트리페닐 포스핀, 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이다. 반응은 염기, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘의 존재 하에 수행되고, 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, 디옥산, 디옥산/물 또는 DME/에탄올/물에서 수행된다. 반응은 반응이 완료될 때까지 반응을 촉진시키기 위해, 적합한 온도, 예를 들어, 50℃ 내지 125℃, 통상적으로, 약 100℃에서 가열될 수 있고/거나 적합한 시간, 예를 들어, 1시간 내지 3일, 6시간 내지 24시간, 또는 12시간 내지 18시간의 적합한 시간 동안 교반될 수 있다. 화합물(30)은 이후에, 반응 혼합물로부터 분리되고, 적합한 기술에 의해 정제된다.

[0602] 대안적인 예시적인 합성은 반응식 4에 따른 하기 제1 반응 단계를 포함할 수 있다:

[0603] [반응식 4]



[0604]

[0605] 화합물(32)은 화합물(36)을 형성시키기 위해 적합한 니트레이트화 제제(nitrating reagent) 또는 제제의 혼합물(34)을 사용하여 니트레이트화된다. 적합한 니트레이트화 조건은 선택적으로 황산의 존재 하에, 화합물(32)을 질산, 예를 들어, 발연 질산과 반응시키는 것을 포함한다. 통상적으로, 화합물(32) 및 질산은 하나씩 서서히 첨가된다. 예를 들어, 얼음 베스(ice bath)에 의한 냉각이 적합한 범위의 반응 온도, 예를 들어, 약 0℃ 내지 50℃ 미만, 0℃ 내지 20℃, 또는 0℃ 내지 10℃를 유지시키기 위해 사용될 수 있다. 첨가가 완료된 후에, 반응이 실질적으로 완료될 때까지 반응이 진행되고, 반응을 촉진시키기 위해 실온까지 가온될 수 있다. 선택적으로, 추가적인 니트레이트화 제제, 또는 니트레이트화 제제의 혼합물은 반응이 완료되도록 반응을 촉진시키기 위해 첨가될 수 있다. 반응은 이후에, 예를 들어, 물 및/또는 얼음으로의 첨가에 의해 퀀칭되며, 생성물은 수성으로부터 분리되거나 추출되고, 요망되는 경우에 정제된다. 본원에 기술된 임의의 반응으로부터의 생성물을 정제하는데 적합한 정제 기술은 결정화, 증류 및/또는 크로마토그래피를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0606]

반응식 4를 계속 참조하면, 화합물(36)은 이후에, 화합물(40)을 형성시키기 위해 화합물(38)과 반응된다. 화합물(38)은 요망되는 고리, 예를 들어, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실 고리, 및 적합한 이탈기(LG)를 포함한다. 적합한 이탈기는 화합물(36)에 고리의 첨가를 촉진시키기 위해 이탈기로서 작용하는 임의의 기를 포함한다. 적합한 이탈기는 할로젠, 통상적으로, 브로모, 클로로, 또는 요오도, 및 토실레이트 또는 메실레이트 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 화합물(36)은 적합한 용매에서 그리고 통상적으로, 염기의 존재 하에 화합물(38)과 반응된다. 적합한 용매는 반응을 촉진시키는 임의의 용매, 예를 들어, 비양성자성 용매를 포함한다. 적합한 용매는 DMF, THF, DMSO, 아세토니트릴, 염소화된 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 및 클로로포름, DMA, 디옥산, N-메틸 피롤리돈, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 적합한 염기는 반응을 촉진시키는 임의의 염기, 예를 들어, 히드라이드, 통상적으로, 수소화나트륨, 또는 카보네이트, 예를 들어, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 또는 탄산세슘을 포함한다. 반응은 요망되는 경우, 예를 들어, 50℃, 100℃ 또는 그 보다 높은 온도까지 가열될 수 있거나, 반응은 실온에서 진행할 수 있다. 화합물(40)은 이후에, 반응 혼합물로부터 단리되고, 요망되는 경우에 정제된다.

[0607]

화합물(40)은 이후에 카보닐 모이어티를 히드록실로 환원시키는데 적합한 환원제(42)와 반응된다. 적합한 환원제는 수소화붕소나트륨, 디-이소부틸 수소화알루미늄, 또는 수소화알루미늄리튬을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 반응은 반응을 촉진시키는데 적합한 용매, 예를 들어, 알코올, 특히, 메탄올 또는 에탄올; THF; 또는 디에틸 에테르에서 수행된다. 반응은 예를 들어, 요망되는 경우에, 50℃, 100℃ 또는 보다 높은 온도까지 가열될 수 있거나, 예를 들어, 20℃ 미만, 10℃ 미만, 0℃ 미만, 또는 그 보다 낮은 온도까지 냉각될 수 있거나, 반응은 실온에서 진행할 수 있다. 분석 기술, 예를 들어, LC-MS, TLC 또는 HPLC에 의해 나타나는 바와 같이, 반응이 완료된 직후에, 생성물 화합물(44)은, 적합한 기술, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리되고 필요한 경우에 정제된다.

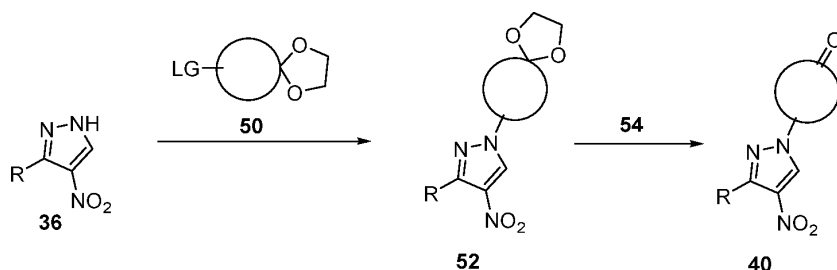
[0608]

선택적으로, 화합물(44)은 화합물(48)을 형성시키기 위해 화합물(46)과 반응될 수 있다. 화합물(46)은 요망되는 R<sup>x</sup> 모이어티 및 적합한 이탈기(LG)를 포함한다. 적합한 이탈기는 화합물(44)에 R<sup>x</sup> 모이어티의 첨가를 촉진시키기 위해 이탈기로서 작용하는 임의의 기를 포함한다. 적합한 이탈기는 할로젠, 통상적으로, 브로모, 클로로 또는 요오도, 및 토실레이트 또는 메실레이트 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 화합물(44)은 적합한 용매에서 그리고 통상적으로, 염기 또는 반응을 촉진시키는 다른 제제 또는 제제들의 존재 하에 화합물(46)과 반응된다. 적합한 용매는 반응을 촉진시키는 임의의 용매, 예를 들어, 비양성자성 용매를 포함한다. 적합한 용매는 DMF, THF, DMSO, 아세토니트릴, 염소화된 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 및 클로로포름, DMA, 디옥산, N-메틸 피롤리돈, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 반응을 촉진시키는 적합한 염기 또는 제제는 트리플레이트, 2,6-디-*t*-부틸피리딘, 수소화나트륨, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 통상적으로, 화합물(46)은 반응에 따라 서서히 결합된다. 예를 들어, 얼음 베스에 의한 냉각이 적합한 범위 내

의 반응 온도, 예를 들어, 약 0℃ 내지 50℃ 미만, 0℃ 내지 20℃, 또는 0℃ 내지 10℃를 유지시키기 위해 사용될 수 있다. 첨가가 완료된 후에, 반응은, 반응이 실질적으로 완료될 때까지 진행하고, 실온까지 가온될 수 있거나, 반응은 반응을 촉진시키기 위해, 예를 들어, 50℃, 100℃ 또는 보다 높은 온도까지 가열될 수 있다. 분석 기술, 예를 들어, LC-MS, TLC 또는 HPLC에 의해 나타나는 바와 같이, 반응이 완결된 직후에, 생성물 화합물(48)은 적합한 기술, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피에 의해, 분리되고 필요한 경우 정제된다.

[0609] 대안적으로, 화합물(40)은 반응식 5에 따른 예시적인 합성 경로에 의해 제조될 수 있다:

[0610] [반응식 5]



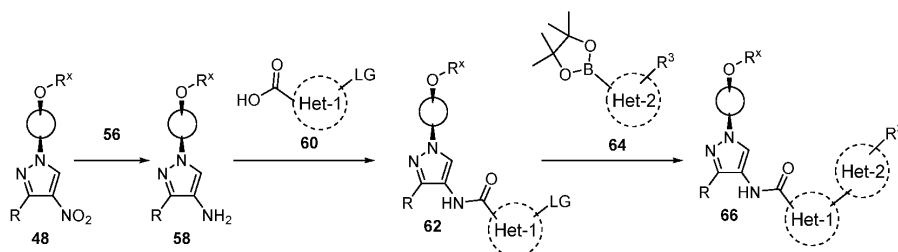
[0611]

[0612] 반응식 5와 관련하여, 화합물(36)은 화합물(52)을 형성시키기 위해 화합물(50)과 반응된다. 화합물(50)은 요망되는 고리, 예를 들어, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실 고리, 적합한 이탈기(LG), 및 보호된 카보닐 모이어티, 예를 들어, 아세탈 또는 케탈을 포함한다. 상기 예에서, 시클릭 케탈 모이어티가 나타난다. 적합한 이탈기는 화합물(36)에 고리의 첨가를 촉진하기 위해 이탈기로서 작용하는 임의의 기를 포함하고, 할로젠, 통상적으로, 브로모, 클로로 또는 요오도, 및 토실레이트 또는 메실레이트 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 화합물(36)은 적합한 용매에서 그리고 통상적으로 염기의 존재 하에 화합물(50)과 반응된다. 적합한 용매는 반응을 촉진시키는 임의의 용매, 예를 들어, 비양성자성 용매를 포함한다. 적합한 용매는 DMF, THF, DMSO, 아세트니트릴, 염소화된 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 및 클로로포름, DMA, 디옥산, N-메틸 피롤리돈, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 적합한 염기는 반응을 촉진시키는 임의의 염기, 예를 들어, 히드라이드, 통상적으로, 수소화나트륨, 또는 카보네이트, 예를 들어, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 또는 탄산세슘을 포함한다. 반응은 요망되는 경우에, 예를 들어, 50℃, 100℃ 또는 보다 높은 온도까지 가열될 수 있거나, 반응은 실온에서 진행할 수 있다. 화합물(52)은 이후에, 적합한 기술, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응 혼합물로부터 분리되거나 요망되는 경우에 정제된다.

[0613] 화합물(52)은 이후에, 화합물(40)을 형성시키기 위해 적합한 제제(54)와 반응된다. 제제(54)는 보호기를 제거하고/거나 카보닐 모이어티를 형성시키는데 적합한 임의의 제제일 수 있다. 반응식 5에 나타난 예시적인 합성에서, 보호기는 시클릭 케탈이며, 적합한 제제(54)는 피리디늄 토실레이트(PPTS), 파라-톨루엔 설폰산, 염산, 또는 아세트산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 반응은 반응을 촉진시키는데 적합한 용매 또는 용매의 혼합물, 예를 들어, 아세톤, THF, 아세트산, 물, 또는 이들의 조합에서 수행된다. 반응은 요망되는 경우에, 예를 들어, 50℃, 100℃ 또는 보다 높은 온도까지, 또는 환류 하에서 가열될 수 있거나, 반응은 실온에서 진행할 수 있다. 화합물(40)은 이후에, 적합한 기술, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응 혼합물로부터 분리되고, 요망되는 경우에 정제된다.

[0614] 예시적인 반응 시퀀스의 제2 단계는 하기 반응식 6에 따라 제공된다:

[0615] [반응식 6]



[0616]

[0617] 화합물(48)은 이후에, 니트로 모이어티를 아민으로 환원시키기에 적합한 환원제(56)와 반응된다. 요망되는 생성물 화합물이 히드록실 모이어티를 포함하는 특정 구현예에서, 화합물(44)은 화합물(48) 대신에 사용될 수 있다.

적합한 환원제는 촉매, 예를 들어, 팔라듐 촉매의 존재 하의 수소 가스; 선택적으로, 촉매, 예를 들어, 니켈 촉매의 존재 하에, 수소화붕소, 예를 들어, 수소화붕소나트륨; 아세트산 중 아연 금속; 또는 물 또는 물과 산 중의 철 분말을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 수소 가스는, 탄소상 팔라듐 촉매의 존재 하에, 그리고, 적합한 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트 또는 메탄올에서 사용된다. 일부 구현예에서, 환원제 및/또는 기술의 조합이 사용된다. 예를 들어, 환원은 초기에 제1 환원제 및/또는 기술을 포함하는 제1 방법을 이용하여 수행될 수 있지만, 생성물의 혼합물을 야기시킬 수 있다. 제1 방법이 반복될 수 있고/거나, 제2 환원제 및/또는 기술을 포함하는 제2 방법이 수행될 수 있다. 분석 기술, 예를 들어, LC-MS, TLC 또는 HPLC에 의해 나타나는 바와 같이, 반응이 완료된 직후에, 생성물 화합물(58)은 분리되고 필요한 경우에 정제된다.

[0618]

화합물(58)은 화합물(62)을 형성시키기 위해 카르복실산(60)과 반응된다. 카르복실산(60)은 임의의 적합한 방법에 의해 활성화되고, 이후에, 화합물(58) 상의 아민과 반응된다. 적합한 활성화 방법은 티오닐 클로라이드로의 처리에 의해; 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트(HATU) 및 염기, 예를 들어, 디이소프로필에틸아민(DIPEA)으로의 처리에 의해; 카보닐디이미다졸(CDI)로의 처리에 의해; 또는 카보디이미드, 예를 들어, 디스클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)로의 처리에 의해 산 클로라이드를 형성시키는 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0619]

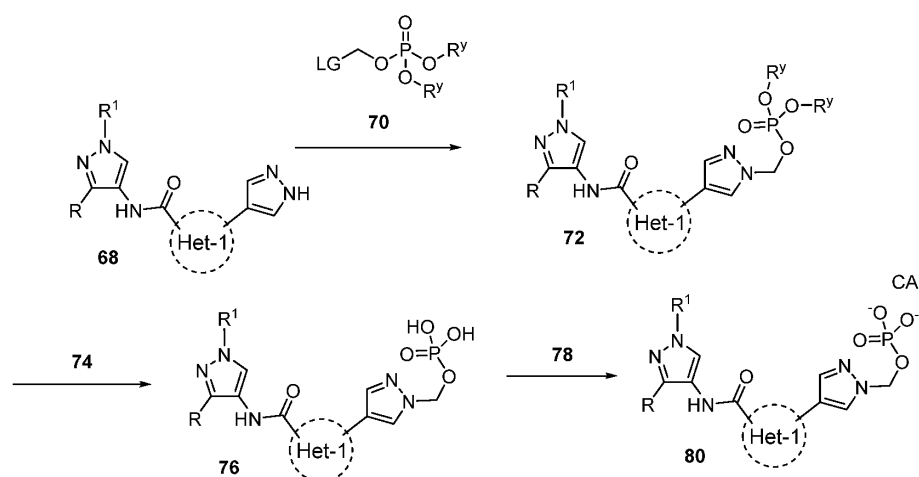
화합물(62)은 이후에, 두 개의 고리 사이의 결합을 형성시키는데 적합한 임의의 커플링 반응을 이용하여 화합물(66)을 형성시키기 위해 화합물(64)과 커플링된다. 상기 예에서, 보론산 에스테르 커플링이 나타나 있는데, 여기서, 화합물(62) 상의 이탈기(LG)는 통상적으로, 브로모 또는 요오도이다. 다른 적합한 커플링 작용기는 트리알킬 주석 또는 보론산을 포함한다. 커플링 반응은 통상적으로, 적합한 촉매의 존재 하에 진행된다. 보론산 에스테르 또는 보론산 커플링을 위하여, 촉매는 통상적으로, 팔라듐 촉매, 예를 들어,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ ,  $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ , 팔라듐 아세테이트 및 트리페닐 포스핀, 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이다. 반응은 염기, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘의 존재 하에 수행되고, 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, 디옥산, 디옥산/물 또는 DME/에탄올/물에서 수행된다. 반응은 반응이 완료될 까지 반응을 촉진시키기 위해, 적합한 온도, 예를 들어, 50°C 내지 125°C, 통상적으로, 약 100°C에서 가열되고/거나 적합한 시간, 예를 들어, 1시간 내지 3일, 6시간 내지 24시간, 또는 12시간 내지 18시간 동안 교반될 수 있다. 화합물(66)은 이후에, 적합한 기술에 의해 반응 혼합물로부터 분리되고 정제된다.

[0620]

특정 구현예는 포스페이트 모이어티를 포함할 수 있다. 반응식 7은 이러한 특정 구현예의 예시적인 합성을 제공한다:

[0621]

[반응식 7]



[0622]

[0623]

화합물(68)은 화합물(72)를 형성시키기 위해 화합물(70)과 반응된다. 화합물(70)은 요망되는  $\text{R}^y$  모이어티 및 적합한 이탈기(LG)를 포함한다. 통상적인  $\text{R}^y$  모이어티는 지방족, 예를 들어, 알킬, 통상적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 t-부틸; 아릴; 헤테로지방족; 또는 헤테로시클릭을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 두 개의  $\text{R}^y$  모이어티는 동일하거나 상이할 수 있다. 적합한 이탈기는 할로젠, 통상적으로, 브로모, 클로로 또는 요오도, 및 토실레이트 또는 메실레이트 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 화합물(68)은 적합한 용매에서

그리고 통상적으로 염기의 존재 하에 화합물(70)과 반응된다. 적합한 용매는 반응을 촉진시키는 염기의 용매, 예를 들어, 비양성자성 용매를 포함한다. 적합한 용매는 DMF, THF, DMSO, 아세토니트릴, 염소화된 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 및 클로로포름, DMA, 디옥산, N-메틸 피롤리돈, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 적합한 염기는 반응을 촉진시키는 염기의 염기, 예를 들어, 히드라이드, 통상적으로, 수소화나트륨, 또는 카보네이트, 예를 들어, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 또는 탄산세슘을 포함한다. 반응은 요망되는 경우, 예를 들어, 50℃, 100℃ 또는 보다 높은 온도까지 가열될 수 있거나, 반응은 실온에서 진행할 수 있다. 화합물(72)은 이후에, 반응 혼합물로부터 분리되고 요망되는 경우에 정제된다.

[0624] 화합물(72)은 이후에, 화합물(76)을 형성시키기 위해 화합물(74)과 반응된다. 화합물(74)은 화합물(76)에서 산모이어티를 형성시키기 위해 적합한 염기의 화합물일 수 있다. 화합물(74)은 산성 제제, 예를 들어, 트리플루오로아세트산, 염산, 또는 브롬화수소산일 수 있거나, 이는 염기성 제제, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화칼륨일 수 있다. 적합한 용매는 염소화된 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 및 클로로포름, 알코올, 예를 들어, 메탄올 및 에탄올, 물, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 반응은 요망되는 경우에, 예를 들어, 50℃, 100℃ 또는 보다 높은 온도까지 가열될 수 있거나, 예를 들어, 20℃ 미만, 10℃ 미만, 0℃ 미만, 또는 보다 낮은 온도까지 냉각될 수 있거나, 반응은 실온에서 진행할 수 있다. 분석 기술, 예를 들어, LC-MS, TLC 또는 HPLC에 의해 나타나는 바와 같이, 반응이 완료된 후에, 생성물 화합물(76)은 필요한 경우에, 적합한 기술에 의해, 예를 들어, 적합한 용매 또는 용매 시스템 중에서, 교반(agitating)에 의해, 예를 들어, 교반(stirring) 또는 초음파처리(sonication)에 의해 분리되고 정제된다. 적합한 용매 또는 용매 시스템은 아세톤/물, 아세톤, 디에틸 에테르, 또는 알코올/물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0625] 화합물(76)은 이후에, 염 화합물(80)을 형성시키기 위해 화합물(78)과 반응된다. 화합물(78)은 염 화합물(80)에 대해 적합한 반대이온(CA)을 제공하는 염의 화합물, 예를 들어, 수산화칼슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 암모니아, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 또는 아미노산, 예를 들어, 라이신 또는 아르기닌일 수 있다. 당업자는, 반대 이온(CA)이  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ , 또는  $\text{NH}_4^+$ 에서와 같이, 단일 양전하를 갖는 경우에, 화합물(80)이 두 개의 CA 이온을 포함할 것이며, 반대 이온(CA)이  $\text{Ca}^{2+}$ 에서와 같이, 2 양전하를 갖는 경우에, 화합물(80)이 하나의 CA 이온을 포함할 것이라는 것을 인식할 것이다.

### [0626] C. 치료제의 조합

[0627] 본 발명의 피라졸 화합물은 단독으로, 서로 조합하여, 또는 다른 확립된 치료요법에 대한 부가물로서, 또는 다른 확립된 치료요법과 조합하여, 사용될 수 있다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 장애 또는 질환의 치료에 유용한 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 동일한 투여 경로에 의해, 또는 상이한 경로에 의해, 동시에, 염의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다.

[0628] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 진통제, 항생제, 항응고제, 항체, 항염증제, 면역억제제, 구아닐레이트 시클라아제-C 효능제, 장 분비촉진제, 항바이러스제, 항암제, 항진균제, 또는 이들의 조합이다. 항염증제는 스테로이드 또는 비스테로이드성 항염증제일 수 있다. 특정 구현예에서, 비스테로이드성 항염증제는 아미노살리실레이트, 시클로옥시게나아제 억제제, 디클로페낙, 에토돌락, 파모티딘, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케토폴락, 이부프로펜, 인도메타신, 메클로페나메이트, 메페남산, 멜록시캄, 남부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 살살레이트, 셀린락, 톨메틴, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역억제제는 머캅토프린, 코르티코스테로이드, 알킬화제, 칼시뉴린 억제제, 이노신 모노포스페이트 데히드로게나아제 억제제, 항림프구 글로불린, 항흉선세포 글로불린, 항-T-세포 항체, 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, 항체는 인플릭시맙이다.

[0629] 일부 구현예에서, 본 화합물은 다른 항암제 또는 세포독성제와 함께 사용될 수 있다. 다양한 부류의 항암 화합물 및 항-종양 화합물은 알킬화제, 항대사성 물질, BCL-2 억제제, 빙카속 알킬로이드(vinca alkylid), 탁산, 항생제, 효소, 시토키인, 백금 배위 착물, 프로테아좀 억제제, 치환된 우레아, 키나제 억제제, 호르몬 및 호르몬 길항제, 및 저메틸화제, 예를 들어, DNMT 억제제, 예를 들어, 아자시티딘 및 데시타빈을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예시적인 알킬화제는 비제한적으로, 메클로로타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 에틸렌이민, 메틸멜라민, 알킬 설포네이트(예를 들어, 부숴판), 및 카르무스틴을 포함한다. 예시적인 항대사성 물질은 일 예로서 그리고 비제한적으로, 폴산 유사체 메토틱렉세이트; 피리미딘 유사체 플루오로우라실, 시토신 아르비노사이드; 푸린 유사체 머캅토프린, 티오구아닌, 및 아자티오프린을 포함한다. 예시적인 빙카속 알킬로이드는 일 예로서 그리고 비제한적으로, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 파클리탁셀, 및 콜히친을 포함한다.

다. 예시적인 항생제는 일 예로서 그리고 비제한적으로, 악티노마이신 D, 다우노루비신, 및 블레오마이신을 포함한다. 항-종양제로서 효과적인 예시적인 효소는 L-아스파라기나아제를 포함한다. 예시적인 배위 화합물은 일 예로서 그리고 비제한적으로, 시스플라틴 및 카보플라틴을 포함한다. 예시적인 호르몬 및 호르몬 관련 화합물은 일 예로서 그리고 비제한적으로, 아드레노코르티코스테로이드 프레드니손 및 텍사메타손; 아로마타아제 억제제 아미노 글루테티미드, 포르메스탄, 및 아나스트로졸; 프로게스틴 화합물 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론; 및 항-에스트로겐 화합물 타목시펜을 포함한다.

[0630] 이러한 항암 화합물 및 다른 유용한 항암 화합물은 문헌[Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001)] 및 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011)]에 기술되어 있으며, 두 문헌 모두는 본원에 참고로 포함된다.

[0631] 본원에 기술된 억제제와 병용하여 사용될 수 있는 CTLA 4 항체 중에는 Bristol-Myers Squibb에 의해 YERVOY®로서 시판되는 이필리무맙이 있다.

[0632] 병용을 위한 다른 화학치료제는 면역항암제, 예를 들어, 체크포인트 경로 억제제, 예를 들어, PD-1 억제제, 예를 들어, 니볼루맙 및 람브롤리주맙, 및 PD-L1 억제제, 예를 들어, 람브롤리주맙, MEDI-4736 및 MPDL3280A/RG7446을 포함한다. 본원에 기술된 화합물과 병용하기 위한 추가적인 체크포인트 억제제는 항-LAG-3 작용제, 예를 들어, BMS-986016(MDX-1408)을 포함한다.

[0633] 본원에 기술된 억제제와 병용하기 위한 추가 화학치료제는 항-SLAMF7 작용제, 예를 들어, 인간화된 모노클로날 항체 엘로투주맙(BMS-901608), 항-KIR 작용제, 예를 들어, 항-KIR 모노클로날 항체 리틸루맙(BMS-986015), 및 항-CD137 작용제, 예를 들어, 완전 인간 모노클로날 항체 우렐루맙(BMS-663513)을 포함한다.

[0634] 본 발명의 화합물과 병용하는데 유용한 추가적인 항-증식성 화합물은 일 예로서 그리고 비제한적으로, 성장 인자 수용체에 대한 항체(예를 들어, 항-Her2); 및 시토카인 예를 들어, 인터페론- $\alpha$  및 인터페론- $\gamma$ , 인터류킨-2, 및 GM-CSF를 포함한다.

[0635] 본 피라졸 화합물과 병용하는데 유용한 추가적인 화학치료제는 프로테아좀 억제제, 예를 들어, 보르테조밐, 카르필조밐, 마리조밐, 등을 포함한다.

[0636] 특히, 악성 종양을 치료하는데 있어서, 본 발명에 기술된 화합물과 병용하는데 유용한 키나제 억제제의 예는 Btk 억제제, 예를 들어, 이브루티닙, CDK 억제제, 예를 들어, 팔보시클립, EGFR 억제제, 예를 들어, 아파티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 오시메르티닙 및 반데티닙, Mek 억제제, 예를 들어, 트라메티닙, Raf 억제제, 예를 들어, 다브라페닙, 소라페닙 및 베무라페닙, VEGFR 억제제, 예를 들어, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 파조파닙, BCR-Abi 억제제, 예를 들어, 보수티닙, 다사티닙, 이마티닙 및 닐로티닙, Syk 억제제, 예를 들어, 포스타마티닙, 및 JAK 억제제, 예를 들어, 루솔리티닙을 포함한다. 다른 구현예에서, 제2 치료제는 임의의 하기 기술된 것들로부터 선택될 수 있다:

[0637] 진통제-몰핀, 펜타닐, 히드로모르폰, 옥시코돈, 코데인, 아세트아미노펜, 히드로코돈, 부프레노르핀, 트라마돌, 벤라팍신, 플루피르틴, 메페리딘, 펜타조신, 텍스트로모르아미드, 디피파논;

[0638] 항생제-아미노글리코사이드(예를 들어, 아미카신, 젠타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸리마이신, 토브라마이신, 및 파로마이신), 카르바페넴(예를 들어, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 및 메로페넴), 세팔로스포린(예를 들어, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프디니르, 세프티토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세페픽, 및 세피보프롤), 글리코펩티드(예를 들어, 테이코플라닌, 반코마이신, 및 텔라반신), 린코사미드(예를 들어, 클린다마이신 및 인코마이신), 리포펩티드(예를 들어, 님토마이신), 마크롤리드(아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리스로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 및 스펙티노마이신), 모노박탐(예를 들어, 아즈트레오남), 니트로푸란(예를 들어, 푸라졸리돈, 및 니트로푸란토인), 페니실린(예를 들어, 아목시실린, 암피실린, 아줄로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린, 테모실린, 및 티카르실린), 페니실린 조합물(예를 들어, 아목시실린/클라불라네이트, 암피실린/솔박탐, 피페라실린/타조박탐, 및 티카르실린/클라불라네이트), 폴리펩티드(예를 들어, 바시트라신, 콜리스틴, 및 폴리믹신 B), 퀴놀론(예를 들어, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 날리딕산, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 및 테마

플록사신), 설펜아미드(예를 들어, 마페나이드, 설펜아미도크리소이딘, 설펜아세트아미드, 설펜디아진, 은 설펜디아진, 설펜메티졸, 설펜메톡사졸, 설펜닐리미드, 설펜살라진, 설펜속사졸, 트리메토프림, 및 트리메토프림-설펜메톡사졸), 테트라시클린(예를 들어, 데메클로시클린, 독시시클린, 미노시클린, 옥시테트라시클린, 및 테트라시클린), 항미코박테리아 화합물(예를 들어, 클로파지민, 다프손, 카프레오마이신, 시클로세린, 에탐부톨, 에티온아미드, 이소니아지드, 피라진아미드, 리팜피신(리팜핀), 리파부틴, 리파펜틴, 및 스트렙토마이신), 등, 예를 들어, 아르스펜아민, 클로람페니콜, 포스포마이신, 푸시드산, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무피로신, 플라텐시마이신, 퀴누프리스/달포프리스틴, 리팜시민, 티아페니콜, 티게시클린, 및 티미다졸;

[0639] 항체-항-TNF- $\alpha$  항체, 예를 들어, 인플릭시맵(Remicade<sup>TM</sup>), 아달리무맵, 골리무맵, 세르톨리주맵; 항-B 세포 항체, 예를 들어, 리툽시맵; 항-IL-6 항체, 예를 들어, 토실리주맵; 항-IL-1 항체, 예를 들어, 아나킨라; 항 PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; 익세키주맵, 브로달루맵, 오파투무맵, 시루쿠맵, 클레놀릭시맵, 클라자키우맵, 페자키누맵, 플레티쿠맵, 마브틸리무맵, 오크렐리주맵, 사틸루맵, 세쿠키누맵, 토랄리주맵, 자놀리무맵;

[0640] 항응고제-와파린(Coumadin<sup>TM</sup>), 아세노코우마롤, 펜프로코우몬, 아트로멘틴, 페닌디온, 헤파린, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, 리바록사반, 아픽사반, 히루딘, 레피루딘, 비발리루딘, 아르가트로밤, 다비가트란, 크시멜라가트란, 바트록소빈, 헤멘틴;

[0641] 항염증제-스테로이드, 예를 들어, 부테소나이드, 비스테로이드성 항염증제, 예를 들어, 아미노살리실레이트(예를 들어, 숄과살라진, 메살라민, 올살라진, 및 발살라지드), 시클로옥시게나아제 억제제(COX-2 억제제, 예를 들어, 로페콕싯, 셀레콕싯), 디클로페낙, 에토돌락, 파모티딘, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케토롤락, 이부프로펜, 인도메타신, 메클로페나메이트, 메페남산, 멜록시캄, 남부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 살살레이트, 설린탁, 톨메틴;

[0642] 면역억제제-머캅토프린, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 텍사메타손, 히드로코르티손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 프레드니솔론, 알킬화제, 예를 들어, 시클로포스파미드, 칼시뉴린 억제제, 예를 들어, 시클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스, 이노신 모노포스페이트 데히드로게나아제(IMPDH)의 억제제, 예를 들어, 미코페놀레이트, 미코페놀레이트 모페틸 및 아자티오프린, 및 다양한 항체(예를 들어, 항림프구 글로불린(ALG), 항흉선 세포 글로불린(ATG), 모노클로날 항-T-세포 항체(OKT3)) 및 조사를 포함하는 수용체의 체액성 면역 반응을 손상되지 않게 두면서 세포 면역을 저해하도록 설계된 작용제. 아자티오프린은 Salix Pharmaceuticals, Inc.로부터 상표명 Azasan으로 현재 입수 가능하며; 머캅토프린은 Gate Pharmaceuticals, Inc.로부터 상표명 Purinethol로 현재 입수 가능하며; 프레드니손 및 프레드니솔론은 Roxane Laboratories, Inc.로부터 현재 입수 가능하며; 메틸 프레드니솔론은 Pfizer로부터 현재 입수 가능하며; 시롤리무스(라파마이신)는 Wyeth-Ayerst로부터 상표명 Rapamune으로 현재 입수 가능하며; 타크롤리무스는 Fujisawa로부터 상표명 Prograf로 현재 입수 가능하며; 시클로스포린은 Novartis로부터 상표명 Sandimmune으로, 그리고 Abbott로부터 상표명 Gengraf로 현재 입수 가능하며; IMPDH 억제제, 예를 들어, 미코페놀레이트 모페틸 및 미코페놀산은 Roche로부터 상표명 Cellcept로 그리고 Novartis로부터 상표명 Myfortic으로 현재 입수 가능하며; 아자티오프린은 Glaxo Smith Kline으로부터 상표명 Imuran으로 현재 입수 가능하며; 항체는 Ortho Biotech로부터 상표명 Orthoclone으로, Novartis로부터 상표명 Simulect(바실릭시맵)로 그리고 Roche로부터 상표명 Zenapax(다클리주맵)로 으로 현재 입수 가능함; 및

[0643] 구아닐레이트 시클라아제-C 수용체 효능제 또는 장 분비촉진제-- 예를 들어, 상품명 Linzess로 시판되는 리나클로티드.

[0644] 이러한 다양한 작용제는 상업적으로 입수 가능한 약물 형태를 동반하는 처방 정보에 명시된 바와 같이, 이의 표준 또는 일반 투여량에 따라 사용될 수 있으며(또한, 문헌[2006 Edition of The Physician's Desk Reference]에서의 처방 정보 참조), 이러한 문헌의 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0645] **D. 피라졸 화합물을 포함하는 조성물**

[0646] 기술된 피라졸 화합물은 단독으로, 임의의 조합으로, 및 적어도 하나의 제2 치료제와 병용하거나 적어도 하나의 제2 치료제와 보조제로 사용될 수 있으며, 및 추가의 피라졸 화합물 및 적어도 하나의 제2 치료제는 대상체에 투여하기 위한 조성물을 형성하는데 유용한 임의의 적합한 첨가제와 병용하여 사용될 수 있다. 첨가제는 다양한 목적을 위하여, 예를 들어, 대상체로의 전달을 위한 조성물을 희석시키기 위해, 제형의 가공을 촉진시키기 위해, 제형에 대한 유리한 물질 성질을 제공하기 위해, 전달 디바이스로부터 분산을 촉진시키기 위해, 제형(예를 들어, 향산화제 또는 완충제)을 안정화시키기 위해, 제형에 쾌적하거나 감칠맛 또는 밀도(consistency)를 제

공하는 등을 위해, 약제 조성물에 포함될 수 있다. 통상적인 첨가제는 일 예로서 그리고 비제한적으로, 약제학적으로 허용되는 부형제; 약제학적으로 허용되는 담체; 및/또는 애쥘런트, 예를 들어, 단당류, 이당류, 및 다당류, 당 알코올 및 다른 폴리올, 예를 들어, 락토오스, 글루코오스, 라피노오스, 멜레지토오스, 락티톨, 말티톨, 트레할로오스, 수크로오스, 만니톨, 전분, 또는 이들의 조합; 계면활성제, 예를 들어, 소르비톨, 디포스파티딜 콜린, 및 레시틴; 벌크화제; 완충제, 예를 들어, 포스페이트 및 시트레이트 완충제; 부착방지제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트; 결합제, 예를 들어, 사카라이드(이당류, 예를 들어, 수크로오스 및 락토오스를 포함함), 다당류(예를 들어, 전분, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르(예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로오스), 젤라틴, 합성 폴리머(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 폴리알킬렌 글리콜); 코팅(예를 들어, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함한, 셀룰로오스 에테르, 셀락, 옥수수 단백질 제인, 및 젤라틴); 방출 보조제(예를 들어, 장 코팅); 봉해제(예를 들어, 크로스피본, 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 전분 글리콜산나트륨); 충전제(예를 들어, 이염기성 칼슘 포스페이트, 식물성 지방 및 오일, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 소르비톨, 탄산칼슘, 및 마그네슘 스테아레이트); 착향제 및 감미제(예를 들어, 민트, 체리, 아니스, 복숭아, 살구 또는 감초, 라즈베리, 및 바닐라); 윤활제(예를 들어, 탈크 또는 실리카에 의해 예시되는 미네랄, 식물성 스테아린에 의해 예시되는 지방, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산); 보존제(예를 들어, 비타민 A, 비타민 E, 비마틴 C, 레티닐 팔미테이트 및 셀레늄에 의해 예시되는 항산화제, 시스테인 및 메티오닌에 의해 예시되는 아미노산, 시트르산 및 시트르산나트륨, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤에 의해 예시된 파라벤); 착색제; 압축 보조제; 에멀전화제; 캡슐화제; 겔; 과립화제; 및 이들의 조합을 포함한다.

### [0647] III. 사용 방법

#### [0648] A. 질병/장애

[0649] 기술된 피라졸 화합물, 뿐만 아니라, 이들의 조합물 및/또는 조성물은 다양한 질병 및/또는 장애를 완화, 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 자가-면역 질병, 염증성 장애, 심혈관 질병, 신경 장애, 신경퇴행성 장애, 알레르기 장애, 천식, 궤양염, 다중-장기 부전, 신장 질병, 혈소판 응집, 암, 이식, 정자 운동성, 적혈구 결핍증, 이식편 거부반응, 폐 손상, 호흡기 질병, 허혈 질환, 및 박테리아 감염증 및 바이러스 감염증을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0650] 일부 구현예에서, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 알레르기 질병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 전신 홍반성 낭창, 류마티스성 관절염, 제1형 진성 당뇨병, 염증성 장 질병, 담관 간경화증, 포도막염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성류천포창, 사르코이드증, 건선, 자가면역 근염, 베게너 육아종증, 어린선, 그레이브스 안병증 또는 천식을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0651] 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 또한, 골수 또는 장기 이식 거부반응과 관련된 면역 조절 장애 또는 이식편-숙주반응 질병을 완화, 치료 또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 염증성 및 면역 조절 장애의 예는 장기 또는 조직의 이식, 이식에 의해 야기된 이식편-숙주반응 질병, 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 낭창, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 전신성 경화증, 중증 근무력증, 제1형 당뇨병, 포도막염, 후방 포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염을 포함하는 자가면역 증후군, 류마티스성 열 및 감염후 사구체신염, 염증성 및 과증식성 피부 질병을 포함하는 감염후 자가면역 질병, 건선, 아토피성 피부염, 접촉 피부염, 습진 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 수포창, 수포성류천포창, 수포성 포피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구 증가증, 홍반성 낭창, 여드름, 원형 탈모증, 각결막염, 봄철 결막염, 베체트 병과 관련된 포도막염, 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추각막, 각막상피변성증, 각막 백반, 안구 수포창, 무륜 각막궤양, 공막염, 그레이브스 안병증, 복트-고야나기-하라다 증후군, 사르코이드증, 꽃가루 알레르기, 가역적 폐쇄성 기도 질병, 기관지 천식, 알레르기 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성 또는 고질성 천식, 후기 천식 및 기도 과민반응성, 기관지염, 위궤양, 허혈성 질병 및 혈전증에 의해 야기된 혈관 손상, 허혈성 장 질병, 염증성 장 질병, 피사성 장염, 열화상과 관련된 장내 병변, 셀리악병, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 편두통, 비염, 습진, 간질성 신염, 굿패스투어 증후군, 용혈성-요독성 증후군, 당뇨병성 신장증, 다발성 근염, 길랭-바레 증후군, 메니에르병, 다발 신경염, 다발성 신경염, 단일 신경염, 신경뿌리병, 갑상성 기능항진증, 바제도병, 적아구로, 무형성 빈혈, 저형성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 과립구 감소증, 악성 빈혈, 거대 적아구성 빈혈, 적혈구 생성결여, 골다공증, 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 피부근염, 백반 사마귀, 어린선 사마귀, 광알레르기 민감증, 피부 T 세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발 동맥염, 심근증, 경피증, 베게너 육아종, 쇼그렌 증후군, 지방과다증, 호산성 근막염, 치은, 치주

조직, 치조골, 치아골질의 병변, 사구체신염, 탈모를 예방하거나 모발 성장 개시를 제공하고/거나 모발 발생 및 모발 성장을 증진시킴에 의한 남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증, 근육퇴행위축, 화농피부증 및 세자리 증후군, 에디슨병, 보존시에 발생하는 장기의 허혈-재관류 손상, 이식 또는 또는 허혈성 질병, 내독소-쇼크, 위막성 대장염, 약물 또는 방사선에 의해 야기되는 대장염, 허혈성 급성 신부전, 만성 신부전, 폐-산소 또는 약물에 의해 야기되는 중독증(toxinosis), 폐암, 폐기종, 백내장, 철분 진폐증, 색소성 망막염, 중독성 황반병증, 유리체 손상, 각막 알칼리 화상, 피부염 홍반성 다변, 선형 IgA 발로스 피부염 및 시멘트 피부염, 치은염, 치주염, 패혈증, 췌장염, 환경 오염에 의해 야기된 질병, 노화, 발암, 암종 및 고산병의 전이, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출에 의해 야기된 질병, 베체트병, 자가면역 간염, 원발성 담관 간경화증, 경화성 담관염, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소에 의해 야기된 괴사, 바이러스성 간염, 쇼크, 또는 산소결핍, B형-바이러스 간염, 비-A형/비-B형 간염, 간경변, 알코올성 간경변을 포함하는 알코올성 간 질병, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간성증, 전격성 간성증, 후발성 간성증, "급만성(acute-on-chronic)" 간부전, 화학 요법 효과의 증대, 시토크롬 P-450 효소 억제, HCMV 감염증, AIDS, 암, 노인성 치매, 파킨슨병, 트라우마, 또는 만성 박테리아 감염증을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0652] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 신경성 동통 및 염증 유발 통증을 포함하는, 신경 통증을 치료하는 데 유용하다.

[0653] 특정 구현예에서, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반성 낭창, 루푸스 신장염, 강직 척추염, 골다공증, 전신성 경화증, 다발성 경화증, 건선, 특히, 농포 건선, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 염증성 장 질병(크론병 및 궤양성 대장염), 과면역글로불린혈증 d 및 주기적 발열 증후군, 크리오피린-관련 주기적 증후군, 슈니츨러 증후군, 전신 소아 특발성 관절염, 성인 발병형 스틸병, 통풍, 통풍 발작, 유사통풍, sapho 증후군, 캐슬만병, 패혈증, 뇌졸중, 동맥경화증, 셀리악병, DIRA(II-1 수용체 길항제의 결핍), 알츠하이머병, 파킨슨병을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다.

[0654] 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물에 의해 치료될 수 있는 증식성 질병은 양성 종양 또는 악성 종양, 고형 종양, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히, 결장 암종 또는 대장 선종, 두경부의 종양, 표피 과다 증식, 건선, 전립선 비대증, 종양 형성, 상피조직 특성의 종양 형성, 선종, 선암, 각질극 세포종, 표피모양 암종, 거대 세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 호지킨 및 비-호지킨, 유방암, 소포암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, IL-1 유래 장애, MyD88 유래 장애(예를 들어, ABC 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma), 발렌스트롬 거대 글로블린혈증, 호지킨 림프종, 원발성 피부 T-세포 림프종 또는 만성 림프종 백혈병), 무증상 또는 무통 다발성 골수종, 또는 혈액 악성종양(백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), DLBCL, ABC DLBCL, 만성 림프종 백혈병(CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프성 백혈병, B-세포 전립구구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 골수형성이상 증후군(MDS), 골수 섬유증, 진성다혈구증, 카포시 육종, 발렌스트롬 거대 글로블린혈증(WM), 비성의 주변영역 림프종, 다발성 골수종, 형질세포종, 혈관내 거대 B-세포 림프종)을 포함한다. 특히, 본 발명에 기술된 화합물은 약물 내성 악성종양, 예를 들어, JAK 억제제에 대해 내성인 것들, 이브루티닙 내성 혈액 악성종양을 포함하는 이브루티닙 내성 악성종양, 예를 들어, 이브루티닙 내성 CLL 및 이브루티닙 내성 발렌스트롬 거대 글로블린혈증을 치료하는데 유용하다.

[0655] 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 알레르기 장애의 예는 천식(예를 들어, 아토피성 천식, 알레르기 천식, 아토피성 기관지 IgE-매개된 천식, 비-아토피성 천식, 기관지 천식, 비-알레르기 천식, 특발성 천식, 진성 천식, 병리생리학적 장애에 의해 야기된 내인성 천식, 알려져 않거나 명백하지 않은 원인의 특발성 천식, 폐기종 천식, 운동-유발 천식, 감정-유발 천식, 환경 인자에 의해 야기된 외인성 천식, 냉풍 유발 천식, 직업성 천식, 박테리아, 진균, 원충, 또는 바이러스 감염증에 의해 야기되거나 이와 관련된 전염성 천식, 초기 천식, 천명성 유사 증후군, 세기관지염, 기침성 천식 또는 약물-유발 천식), 알레르기성 기관지 폐아스페르질루스증(ABPA), 알레르기성 비염, 통년성 알레르기성 비염, 연중 비염, 혈관신경성 비염, 후비루, 화농성 또는 비-화농성 축농증, 급성 또는 만성 축농증, 및 사골, 전두골, 상악골, 또는 접합골 축농증을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0656] 다른 예로서, 류마티스성 관절염(RA)은 통상적으로, 신체 전반에 걸쳐 타겟 관절의 팽윤, 통증, 운동 상실 및 압통을 야기시킨다. RA는 림프구가 밀집되어 있는 만성 염증성 활막을 특징으로 한다. 통상적으로 하나의 세포층 두께를 갖는 활막은 강력하게 세포가 되고, 수지상 세포, T-, B- 및 NK 세포, 대식세포 및 형질 세포의 클러스터를 포함하는 림프 조직과 유사한 형태를 취한다. 이러한 과정, 뿐만 아니라, 항원-면역글로블린 착물의 형

성을 포함하는 과잉의 면역병리학적 메카니즘은, 결국, 관절의 완전성의 파괴를 야기시켜, 변형, 영구적인 기능 상실, 및/또는 관절에 또는 부근에서 뼈의 침식을 야기시킨다. 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 RNA의 이러한 증상들 중 임의의 하나, 여러 또는 모든 증상을 치료, 완화 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 이에 따라, RA와 관련하여, 화합물은 이러한 치료가 근본적인 RA의 동시 치료 및/또는 순환하는 류머티즘 인자("RF")의 양의 감소를 야기시키는 지의 여부와는 무관하게, 통상적으로 RA와 관련된 임의의 증상의 감소 또는 완화가 달성될 때 치료 이익을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0657] 미국 류머티즘 학회(ACR; The American College of Rheumatology)는 RA의 개선 및 임상적 완화를 규정하기 위한 기준을 개발하였다. 이러한 파라미터에 따르면, ACR20(20% 임상적 개선을 위한 ACR 기준)은 부드럽고 팽윤된 관절 카운트의 20% 개선뿐만 아니라, 하기 5가지 파라미터 중 3개의 20% 개선을 필요로 한다: 환자의 전반적인 평가, 의사의 전반적인 평가, 통증의 환자 평가, 장애 정도, 및 급성기 반응물질의 수준. 이러한 기준은 ACR50 및 ACR70에서, 각각 50% 및 70% 개선을 위해 확장되었다. 다른 기준은 파울루(Paulu) 기준 및 방사선학적 진행(radiographic progression)(예를 들어, Sharp 스코어)을 포함한다.

[0658] 일부 구현예에서, RA로부터 고통 당하는 환자에서의 치료상 유익은 환자가 ACR20을 나타낼 때 달성된다. 특정 구현예에서, ACR50 또는 심지어 ACR70의 ACR 개선이 달성될 수 있다.

## [0659] B. 제형 및 투여

[0660] 본 발명의 활성 화합물(또는 이의 프로드러그)을 포함하는 약제 조성물은 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 가루화(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 트랩핑화(entrapping) 또는 동결건조 공정을 이용하여 제조될 수 있다. 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제조물을 제공하기 위한 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 담체, 애쥬번트 또는 보조제를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다.

[0661] 활성 화합물 또는 프로드러그는 그 자체로, 또는 수화물, 용매화물, N-옥사이드 또는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 약제 조성물에서 제형화될 수 있다. 통상적으로, 이러한 염은 상응하는 유리 산 및 염기 보다 수용액에서 더욱 가용성이지만, 상응하는 유리 산 및 염기 보다 더 낮은 용해도를 갖는 염이 또한 형성될 수 있다.

[0662] 본 발명의 약제 조성물은 예를 들어, 국소, 안구, 경구, 흡입, 전신, 비강, 주사, 예를 들어, i.v. 또는 i.p., 경피, 직장, 질, 등을 포함하는, 사실상 임의의 투여 모드에 적합한 형태, 또는 흡입 또는 취입(insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태를 가질 수 있다.

[0663] 국소 투여를 위해, 활성 화합물(들), 수화물, 용매화물, N-옥사이드 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그(들)는 당해 분야에서 널리 공지된 바와 같은, 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁제, 등으로서 제형화될 수 있다.

[0664] 전신 제형은 주사, 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 경막내, 또는 복강내 주사에 의한 투여를 위해 설계된 것, 뿐만 아니라, 경피, 경점막, 경구 또는 폐 투여를 위해 설계된 것을 포함한다.

[0665] 유용한 주사가능 제제는 수성 또는 유성 비히클 중 활성 화합물(들)의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전을 포함한다. 조성물은 또한 제형화제, 예를 들어, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중용량 용기로 제공될 수 있고, 첨가된 보존제를 함유할 수 있다.

[0666] 대안적으로, 주사가능한 제형은 사용 전에 멸균된 발열원 비함유 물, 완충제 및 텍스트로오스 용액, 등을 포함하는(이로 제한되지 않음) 적합한 비히클과 함께 재구성되는 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물(들)은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예를 들어, 동결건조에 의해 건조되고 사용 전에 재구성될 수 있다.

[0667] 경점막 투여를 위해, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당업계에 공지되어 있다.

[0668] 경구 투여를 위해, 약제 조성물은 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어, 결합제(예를 들어, 에비젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제(예를 들어, 락토오스, 미정질 셀룰로오스 또는 칼슘 하이드로겐 포스페이트); 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 감자 전분 또는 전분 글리콜산나트륨); 및/또는 습윤제(예를 들어, 라우릴황산나트륨)와 함께 통상적인 수단에 의해 제조된 로젠지, 정제 또는 캡슐 형태를 가질 수 있다. 정제는 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해 예를 들어, 당, 막 또는 장용 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0669] 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 엘릭시르, 용액, 시럽 또는 현탁액 형태를 가질 수 있거나, 이는 사

용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 구성되는 건조 생성물로서 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들어, 현탁제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 에멀전제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 오일성 에스테르, 에틸 알코올, 크레모포어(cremophore<sup>TM</sup>) 또는 분획화된 식물성 오일); 및 보존제(예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)로 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 또한, 적절한 경우에, 완충제 염, 보존제, 착향제, 착색제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

- [0670] 경구 투여를 위한 제제는 널리 공지된 바와 같이, 활성 화합물 또는 프로드러그의 제어된 방출을 제공하기 위해 적합하게 제형화될 수 있다.
- [0671] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지 형태를 가질 수 있다.
- [0672] 직장 및 질 투여 경로의 투여를 위하여, 활성 화합물(들)은 통상적인 좌제 베이스(suppository base), 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드를 함유한 용액(정제관장용) 좌제 또는 연고로서 제형화될 수 있다.
- [0673] 비강 투여 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위하여, 활성 화합물(들), 수화물, 용매화물, N-옥사이드, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그(들)는 적합한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 플루오로카본, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하는, 가압된 팩 또는 네블라이저(nebulizer)로부터의 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴을 포함하는 캡슐 및 카트리지)는 화합물과 적합한 분말 베이스, 예를 들어, 락토오스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하게 제형화될 수 있다.
- [0674] 상업적으로 입수 가능한 비강 스프레이 디바이스를 사용하여 비강 투여하기에 적합한 수성 현탁액 제형의 특정 예는 하기 구성성분을 포함한다: 활성 화합물 또는 프로드러그(0.5 20 mg/ml); 벤즈알코늄 클로라이드(0.1 0.2 mg/mL); 폴리소르베이트 80(TWEEN<sup>®</sup> 80; 0.5 5 mg/ml); 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 또는 미정질 셀룰로오스(1 15 mg/ml); 페닐에탄올(1 4 mg/ml); 및 텍스트로오스(20 50 mg/ml). 최종 현탁액의 pH는 약 pH 5 내지 pH 7 범위로 조정될 수 있으며, 약 pH 5.5의 pH가 통상적이다.
- [0675] 흡입을 통한 화합물의 투여를 위해 적합한 수성 현탁액의 다른 특정 예는 20 mg/mL 화합물 또는 프로드러그, 1%(v/v) 폴리소르베이트 80(TWEEN<sup>®</sup> 80), 50 mM 시트레이트 및/또는 0.9% 염화나트륨을 함유한다.
- [0676] 안구 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 프로드러그(들)는 안구에 투여하기에 적합한, 용액, 에멀전, 현탁액, 등으로서 제형화될 수 있다. 안구에 화합물을 투여하기 위해 적합한 다양한 비히클은 당해 분야에 공지되어 있다. 특정의 비제한적인 예는 미국특허번호 제6,261,547호; 제6,197,934호; 제6,056,950호; 제5,800,807호; 제5,776,445호; 제5,698,219호; 제5,521,222호; 제5,403,841호; 제5,077,033호; 제4,882,150호; 및 제4,738,851호에 기술되며, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함된다.
- [0677] 장기 전달을 위해, 활성 화합물(들) 또는 프로드러그(들)는 이식 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위한 데포트 제제로서 제형화될 수 있다. 활성 성분은 적합한 폴리머 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화될 수 있거나, 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 경피 흡수를 위해 활성 화합물(들)을 서서히 방출시키는 접착 디스크 또는 패치로서 제작된 경피 전달 시스템이 사용될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물(들)의 경피 침투를 용이하게 하기 위해 투과 인헨서가 사용될 수 있다. 적합한 경피 패치는 예를 들어, 미국특허번호 제5,407,713호; 제5,352,456호; 제5,332,213호; 제5,336,168호; 제5,290,561호; 제5,254,346호; 제5,164,189호; 제5,163,899호; 제5,088,977호; 제5,087,240호; 제5,008,110호; 및 제4,921,475호에 기술되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.
- [0678] 대안적으로, 다른 약제학적 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 활성 화합물(들) 또는 프로드러그(들)를 전달하기 위해 사용될 수 있는 전달 비히클의 널리 공지된 예이다. 특정 유기 용매, 예를 들어, 디메틸설폭사이드(DMSO)가 또한 사용될 수 있지만, 대개 보다 큰 독성의 대가를 지불한다.
- [0679] 약제 조성물은, 요망되는 경우에, 활성 화합물(들)을 함유한 하나 이상의 단위 투약 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 디바이스에 존재할 수 있다. 팩은 예를 들어, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어, 블리스터 팩(blister pack)을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 디바이스에는 투여를 위한 설명서가 첨부될 수 있다.

[0680] C. 투여량

[0681] 피라졸 화합물 또는 피라졸 화합물의 조합은 일반적으로, 의도된 결과를 달성하기에 효과적인 양, 예를 들어, 특정 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양으로 사용될 것이다. 피라졸 화합물(들) 또는 이의 조성물은 치료 이득을 달성하기 위해 치료학적으로 투여될 수 있거나, 예방 이득을 달성하기 위해 예방학적으로 투여될 수 있다. 치료 이득(therapeutic benefit)은 치료될 기저 장애의 근절 또는 완화 및/또는 환자가 기저 장애로 고통을 받을 수 있음에도 불구하고, 환자가 느낌(feeling) 또는 상태(condition)의 개선을 보고하도록 기저 장애와 관련된 증상들 중 하나 이상의 근절 또는 완화를 의미한다. 예를 들어, 알레르기로 고통당하는 환자에게 화합물의 투여는 기저 알레르기 반응이 근절되거나 완화될 때, 뿐만 아니라 환자가 알레르겐에 노출 후 알레르기와 관련된 증상의 중증도 또는 지속시간의 감소를 보고할 때 치료 이득을 제공한다. 다른 예로서, 천식의 상황에서 치료 이득은 천식 발작의 개시 후 호흡의 개선 또는 천식 에피소드의 빈도 또는 중증도의 감소를 포함한다. 치료 이득은 또한, 개선이 실현되었는지의 여부와는 무관하게, 질병의 진행을 중지시키거나 늦추는 것을 포함한다.

[0682] 당업자에 의해 알려진 바와 같이, 피라졸 화합물의 바람직한 투여량은 또한, 치료될 환자 또는 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 및 질환의 중증도를 포함하는, 다양한 인자에 따를 것이다. 투여량은 또한, 흡입에 의해 투여될 때, 개체의 성별 및/또는 개체의 폐 용량에 맞춰져야 할 필요가 있을 수 있다. 투여량은 또한, 하나 초과 질환으로부터 고통당하는 개체 또는 예를 들어, 폐 용량 및 호흡하는 능력에 영향을 미치는 추가적인 질환, 일반적으로, 기증, 기관지염, 폐렴, 및 호흡기 감염증을 갖는 그러한 개체에 맞춰질 수 있다. 피라졸 화합물(들) 또는 이의 조성물의 투여량, 및 투여 횟수는 또한, 피라졸 화합물(들)이 질환의 급성 에피소드의 치료를 위해 또는 장애의 예방적 치료를 위해 제형화되는지의 여부에 따를 것이다. 당업자는 특정 개체에 대해 최적의 용량을 결정할 수 있을 것이다.

[0683] 예방 투여를 위해, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 이전에 기술된 질환들 중 하나가 발달할 위험이 있는 환자 또는 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자 또는 대상체가 특정 약물에 대해 알레르기성을 나타내는지의 여부가 알려져 있지 않은 경우에, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 약물에 대한 알레르기 반응을 방지하거나 완화시키기 위해 약물의 투여 전에 투여될 수 있다. 대안적으로, 예방 투여는 기저 장애(underlying disorder)를 갖는 것으로 진단된 환자에서 증상의 개시를 방지하거나 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 피라졸 화합물(들), 또는 이의 조성물은 알레르겐에 대한 예상되는 노출 전에 알레르기 환자(allergy sufferer)에게 투여될 수 있다. 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 또한, 장애의 개시를 예방하기 위해 상술된 병들 중 하나에 대해 알려진 작용제에 반복적으로 노출되는 건강한 개체에 예방적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 개체에 알레르기가 발달하는 것을 예방하려는 노력으로, 알레르기를 유발시키는 것으로 알려진 알레르겐, 예를 들어, 라텍스에 반복적으로 노출된 건강한 개체에 투여될 수 있다. 대안적으로, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 천식 에피소드의 중증도를 줄이거나 천식 에피소드를 완전히 방지하기 위해 천식 발작을 촉발시키는 활동에 참여하기 전에 천식으로 고통 당하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0684] 유효 투여량은 초기에 시험관내 검정으로부터 추정될 수 있다. 예를 들어, 대상체에 사용하기 위한 초기 투여량은 시험관내 검정에서 측정하는 경우에 특정 화합물의 IC<sub>50</sub> 또는 EC<sub>50</sub> 이상인 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위해 제형화될 수 있다. 투여량은 특정 화합물의 생체이용률을 고려하여 이러한 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하도록 계산될 수 있다. 문헌[Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press] 및 이러한 문헌에서 인용된 참고문헌은 유효 투여량과 관련한 추가적인 안내를 제공한다.

[0685] 일부 구현예에서, 기술된 화합물은 0 초과 내지 20  $\mu$ M, 예를 들어, 0 초과 내지 10  $\mu$ M, 0 초과 내지 5  $\mu$ M, 0 초과 내지 1  $\mu$ M, 0 초과 내지 0.5  $\mu$ M, 또는 0 초과 내지 0.1  $\mu$ M의 EC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0686] 초기 투여량은 또한, 생체내 데이터, 예를 들어, 동물 모델로부터 추정될 수 있다. 상술된 다양한 질병을 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 효능을 시험하는데 유용한 동물 모델은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 과민반응 또는 알레르기 반응의 적합한 동물 모델은 문헌[Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38] 및 [Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033]에 기술되어 있다. 알레르기성 비염의 적합한 동물 모델은 문헌[Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 및 Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology

48(1):1-7]에 기술되어 있다. 당업자는 인간 투여를 위해 적합한 투여량을 결정하기 위해 그러한 정보를 조정할 수 있다.

[0687] 기술된 피라졸 화합물의 투여량은 통상적으로, 약 0 mg/kg/일 초과, 예를 들어, 0.0001 mg/kg/일 또는 0.001 mg/kg/일 또는 0.01 mg/kg/일, 내지 적어도 약 100 mg/kg/일의 범위일 것이다, 더욱 통상적으로, 투여량(또는 유효량)은 하루에 적어도 1회 투여되는 경우 약 0.0025 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 예를 들어, 0.01 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.15 mg/kg의 범위일 수 있다. 전체 일일 투여량은 통상적으로, 하루에 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 내지 약 20 mg/kg, 예를 들어, 하루에 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 하루에 약 0.7 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg/일의 범위이다. 투여량은, 특히 피라졸 화합물의 활성, 이의 생체 이용률, 투여 모드, 및 상기에 논의된 다양한 인자들에 따라 보다 높거나 보다 낮을 수 있다.

[0688] 투여량 및 투약 간격은 치료 효과 또는 예방 효과를 유지시키기에 충분한 피라졸 화합물의 혈장 수준을 제공하기 위해 개체에 대해 조정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 특히, 투여 모드, 치료될 특정 적응증(indication), 및 처방 의사의 판단에 따라, 하루에 1회, 하루에 여러 번, 1주에 1회, 1주에 여러 번(예를 들어, 격일로), 1달에 1회, 1달에 여러 번, 또는 1년에 1회 투여될 수 있다. 당업자는 과도한 실험 없이 효과적인 국소 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

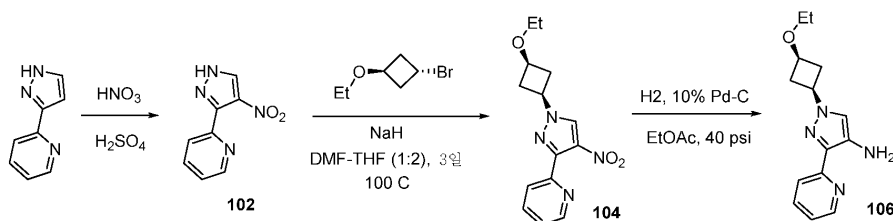
[0689] 기술된 피라졸 화합물들 중 하나 이상을 포함하는 조성물은 통상적으로, 전체 중량%의, 0 초과 내지 99%의 피라졸 화합물, 또는 화합물들, 및/또는 다른 치료제를 포함한다. 더욱 통상적으로, 기술된 피라졸 화합물들 중 하나 이상을 포함하는 조성물은 약 1 내지 약 20 총 중량%의 피라졸 화합물 및 다른 치료제, 및 약 80 내지 약 99 중량%의 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함한다.

[0690] 바람직하게, 피라졸 화합물, 피라졸 화합물의 조합물, 또는 이의 조성물은 실질적인 독성을 야기시키지 않으면서 치료 이득 또는 예방 이득을 제공할 것이다. 피라졸 화합물의 독성은 표준 약제학적 절차를 이용하여 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료(또는 예방) 효과 간의 용량 비율은 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 피라졸 화합물이 바람직하다.

#### [0691] IV. 실시예

##### [0692] 실시예 1

##### [0693] 아민(106)의 제조:



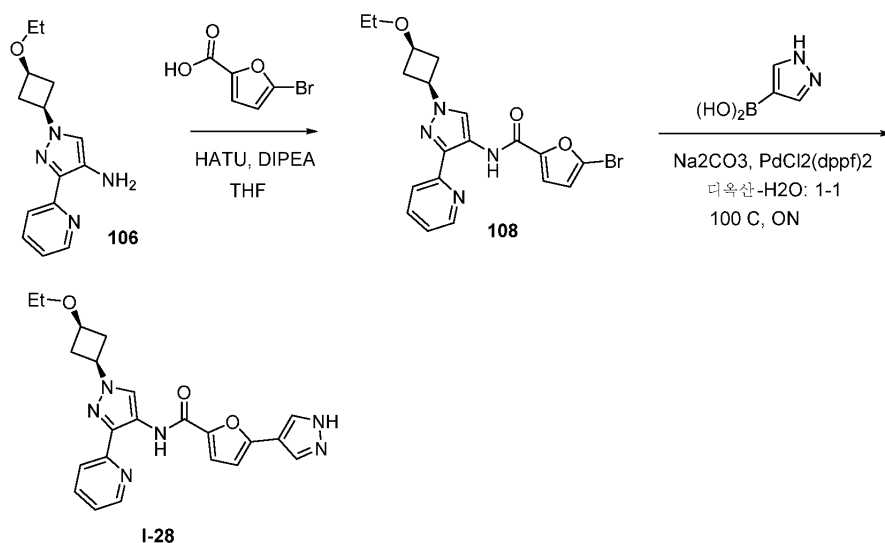
[0694] 2-(1H-피라졸-3-일)피리딘(10 g)을 진한 설펡산(30 mL)에 현탁시키고, 이후에, 발연 질산(6.5 mL, 2 eq.)을 용액에 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얼음-물(500 mL)에 부음으로써 이를 켄칭하였다. pH가 대략 8에 도달할 때까지, 고체 탄산나트륨을 첨가함으로써 수용액을 중화시켰다. 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 2-(4-니트로-1H-피라졸-3-일)피리딘(102)(13 g, 99% 수율)을 수득하였다.

[0696] 2-(4-니트로-1H-피라졸-3-일)피리딘(102)(2 g), 및 1-브로모-3-에톡시시클로부탄(90% 트랜스 이성질체, 2 g)을 THF(20 mL) 및 DMF(10 mL)에 현탁시켰다. 수소화나트륨(오일 중 60%, 670 mg, 1.5 eq.)를 반응에 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 3일 동안 가열하고, 이후에 증발시켰다. 잔부를 콤비플래시 크로마토그래피(combiflash chromatography)(헥산 중 EtOAc = 10 내지 100%)에 의해 정제하여 생성물(104)을 수득하였다.

[0697] 화합물(104)을 EtOAc(100 mL)에 용해시키고, 10% Pd-C 촉매(200 mg)로 채웠다. 반응 혼합물을 1시간 동안 40 psi 수소 하에서 흔들어 주었다. LC-MS에서는 니트로 기의 완전 환원을 나타냈다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(5 x 20 mL)로 세척하였다. 여액을 농축하여 아민(106)(1.4 g, 2 단계에서 52% 수율)을 수득하였다.

[0698] 실시예 2

[0699] I-28: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드의 예시적인 합성



[0700]

[0701] 화합물(106)(700 mg), 5-브로모-2-푸로산(622 mg, 1.2 eq.), 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트(HATU)(1.54 g, 1.5 eq.)를 THF(30 mL)에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(0.7 mL, 1.5 eq.)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 증발시켰다. 잔부를 콤비플래시 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc = 10 내지 100%)에 의해 정제하여 생성물(108)(1 g, 87% 수율)을 수득하였다.

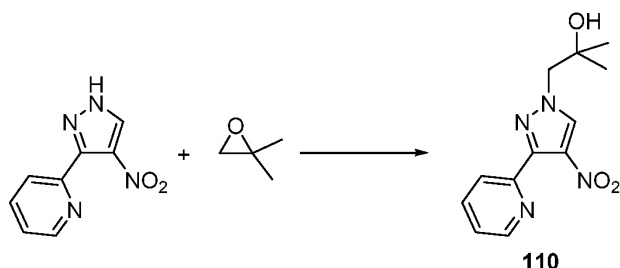
[0702] 화합물(108)(1 g), 피라졸-4-보론산(780 mg, 3 eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.45 g, 10 eq.) 및  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (250 mg)를 디옥산(15 mL) 및 물(15 mL) 중에서 교반하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. LC-MS에서는 생성물로의 완전한 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 증발시키고, 콤비플래시 크로마토그래피(DCM 중 2.0 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  = 0 내지 20%)에 의해 정제하여 요망되는 생성물(I-28)(750 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  13.25 (br, 1H), 11.63 (s, 1H), 8.72 (dd,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 4.60 (p,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.40 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.13 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 419.60 (MH<sup>+</sup>).

[0703]

[0704] 실시예 3

[0705] 2-메틸-1-(4-니트로-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올 (110)의 제조.



[0706]

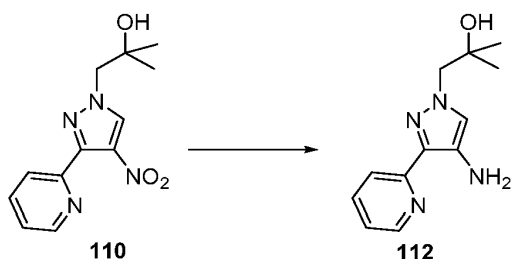
[0707] 수소화나트륨(1.657 g, 41.4 mmol)을 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 건조 반응 튜브에 첨가하고, 0°C까지 냉각시켰다. 이를 86 mL THF 중에 조심스럽게 현탁시키고, 시스템을 질소로 퍼징하였다. 2-(4-니트로-1H-피라졸-3-일)피리딘(3.928 g, 20.7 mmol)을 40 mL 디메틸포름아미드에 첨가하고, 이후에 7 mL 디메틸포름아미드로 세척하였다. 이를 0°C에서 30분 동안 교반하고, 이후에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이를 이후에, 0°C까지 다

시 냉각시키고, 이소부틸렌 옥사이드(5.5 mL, 61.9 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온까지 가온시키면서 교반하고, 100℃에서 3시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응에 수소화나트륨(0.445 g, 11.2 mmol) 및 이소부틸렌 옥사이드(1.8 mL, 20.3 mmol)를 다시 채우고, 100℃에서 2시간 더 동안 가열하였다. 반응을 물로 퀀칭시키고, 건조상태로 농축하였다. 잔부를 포화 수성 중탄산나트륨과 에틸 아세테이트 사이로 분별하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하였다. 생성물 용액을 여과하고, 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 건조 후에, 1.92 g의 표제 화합물(110)을 두 개의 배치로 수득하였다(35% 수율).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.72–8.45 (m, 1H), 7.95–7.88 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.51–7.43 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 1.14 (s, 6H).  $m/z$  = 263 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 4

##### 1-(4-아미노-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(112)의 제조

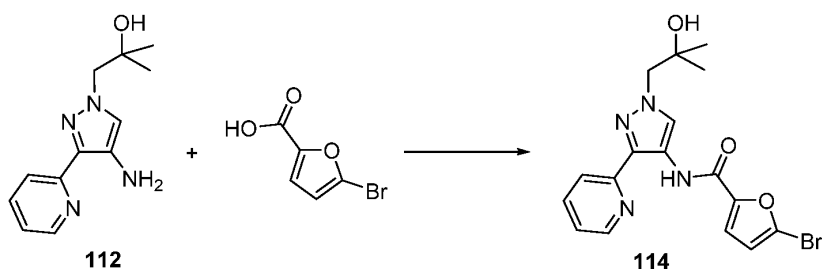


2-메틸-1-(4-니트로-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올(110)(0.994 g, 3.8 mmol)을 파르 반응 병(Parr reaction bottle)에 100 mL 에틸 아세테이트 중에 첨가하였다. 이를 질소 하에 놓고, 탄소상(습윤) 10% Pd(0.404 g, 0.2 mmol)로 채웠다. 이를 파르 수소화기(Parr hydrogenator) 상에서 60 psi 수소에서 밤새 수행하였다. 반응을 셀라이트를 통해 메탄올 세척과 함께 여과하고, 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 고진공 상에서 건조 후에 0.723 g의 표제 화합물(112)을 수득하였다(82% 수율).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.51 (ddt,  $J$  = 5.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.85–7.71 (m, 2H), 7.23–7.11 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.08 (s, 6H).  $m/z$  = 233 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 5

##### 5-브로모-N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드(114)의 제조

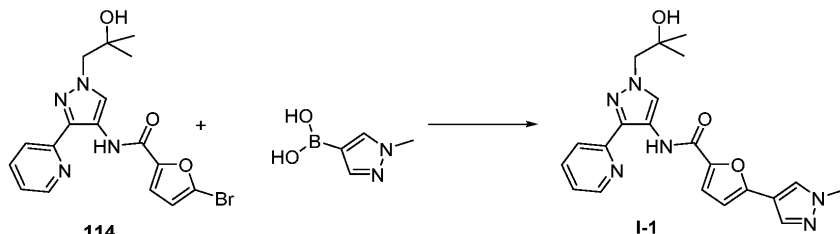


5-브로모푸란-2-카르복실산(0.148 g, 0.77 mmol)을 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 플라스크에 첨가하였다. 이를 33 mL 디클로로메탄에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(0.20 mL, 1.2 mmol)을 첨가하고, 이후에 HATU(0.381 g, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 30분 동안 교반하고, 1-(4-아미노-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(112)(0.214 g, 0.92 mmol)을 13 mL 디클로로메탄 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 실리카 상에서 직접적으로 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 건조 후에, 0.358 g의 표제 화합물(114)을 수득하였다(아미노피라졸을 기준으로 96% 질량 밸런스(mass balance)); 히드로부틸-관련 부산물은 정제된 생성물에 잔류하였다. 이를 직접적으로 사용하였다).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 8.65 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.41 (ddd,  $J$  = 7.2, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.12 (s, 6H).  $m/z$  = 405/407 ( $M+H$ ) $^+$  (브롬 동위원소)

# 실시예 6

I-1: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조

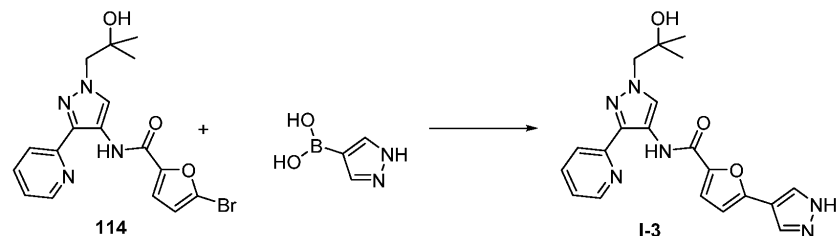


1.7 mL 사전혼합된 7/3 디메톡시에탄/에탄올 용액 중 5-브로모-N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드(114) (49 mg, 0.12 mmol)를 자석 교반 막대를 구비한 마이크로파 반응 바이알에 첨가하였다. (1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산 (99 mg, 0.78 mmol)을 계량하고, 바이알에 첨가하였다. 2M 탄산나트륨 수용액(0.41 mL, 0.82 mmol)을 첨가하고, 반응을 격렬한 표면아래 질소 살포로 처리하였다. Pd[P(Ph) $_3$ ] $_2$ Cl $_2$ (16 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 튜브를 질소 하에서 시일링하고, 이후에, 마이크로파에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 먼저 에틸 아세테이트로 희석시키면서, 반응을 튜브에서 처리하였다. 이를 염수, 1M 수산화나트륨 수용액, 및 염수로 순차적으로 세척하고, 튜브의 바닥으로부터 수성 층을 피펫팅하였다. 수성을 에틸 아세테이트로 2회 역-추출하고, 합한 유기 층을 바이알에서 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성물 용액을 다른 바이알로 여과하고, 증발시키고, 제조용 HPLC(preparative HPLC)에 의해 정제하였다. 건조 후에, 6 mg의 표제 화합물(I-1)을 TFA 염으로서 수득하였다 (10% 수율; 추가적인 12 mg 미만의 순수한 생성물을 회수하였다).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (dt,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J$  = 7.3, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).  $m/z$  = 407 ( $M+H$ ) $^+$ .

# 실시예 7

I-3: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조



5-브로모-N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드(114) (0.289 g, 0.71 mmol)를 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 마이크로파 반응 튜브에 첨가하였다. 피라졸-4-보론산 (0.511 g, 4.6 mmol)을 첨가하고, 이후에 10 mL의 7:3 디메톡시에탄/에탄올 용액을 첨가하였다. 탄산나트륨 (0.514 g, 4.8 mmol)을 2.42 mL 물에 용해시키고, 반응에 첨가하였다. 이를 격렬한 표면아래 질소 살포로 처리하였다. Pd[P(Ph) $_3$ ] $_2$ Cl $_2$ (60 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 튜브를 질소 하에서 시일링하고, 이후에 마이크로파에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다.

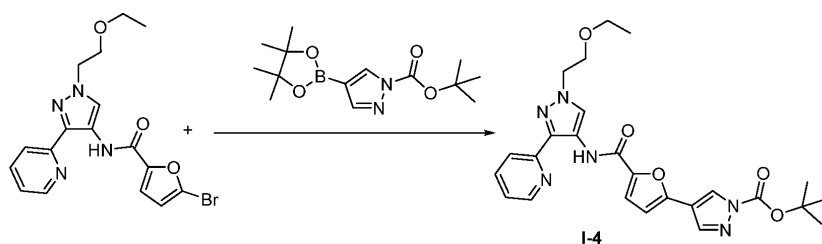
[0728] 용액을 에틸 아세테이트에 희석시키고, 먼저 염수로 세척하고, 이후에 1M 수성 수산화나트륨으로 세척하고, 다시 염수로 세척하고, 이후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. (염기를 요망되는 생성물에 대해 분석하여 수성 층에 대한 잠재적인 손실을 모니터링하였다). 생성물 용액을 여과하고, 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 건조 후에 0.180 g의 표제 화합물(I-3)을 수득하였다(64% 수율).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.27 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.74 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 – 7.80 (m, 3H), 7.43 (ddd,  $J = 7.3, 5.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.13 (s, 6H).  $m/z = 393$  (M+H) $^+$ .

[0729]

[0730] **실시예 8**

[0731] **I-4: 3차-부틸 4-(5-((1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트의 제조**



[0732]

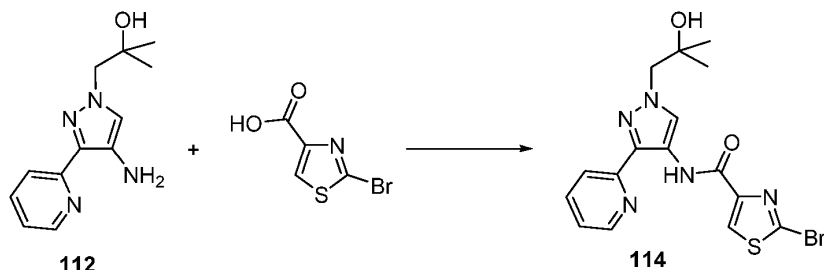
[0733] 5-브로모-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드(2.435 g, 6.0 mmol)를 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 반응 튜브에 첨가하였다. 1-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(3.535 g, 12.0 mmol)를 첨가하고, 이를 60 mL 디메틸포름아미드에 용해시켰다. 탄산세슘(3.916 g, 12.0 mmol)을 계량하고, 첨가하고, 반응을 격렬한 표면아래 질소 살포로 처리하였다. Pd(dppf)Cl $_2$  · CH $_2$ Cl $_2$ (0.491 g, 0.60 mmol)를 첨가하고, 이후에 Ag $_2$ O(1.391 g, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 질소 하에서 시일링하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 반응 용액을 동일한 조건 하에서 수행되는 0.64 mmol 파일럿 반응과 합하고, 셀라이트를 통해 에틸 아세테이트로 세척하면서 여과하였다. 여액을 건조상태로 농축하고, 에틸 아세테이트와 물 사이로 분별하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 더 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성물 용액을 여과하고, 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축하고, 고진공 상에서 건조시켜 2.2 g의 표제 화합물(I-4)(69% 전체 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  11.83 (s, 1H), 8.69 (ddd,  $J = 5.0, 1.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.60 – 8.33 (m, 2H), 8.29 – 7.91 (m, 2H), 7.79 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.62 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.35 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.86 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.51 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $m/z = 493$  (M+H) $^+$ .

[0734]

[0735] **실시예 9**

[0736] **2-브로모-N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드(116)의 제조**



[0737]

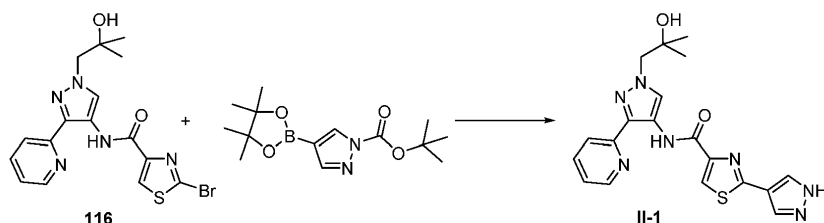
[0738] 2-브로모티아졸-4-카르복실산(0.257 g, 1.2 mmol)을 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 플라스크에 첨가하고, 53 mL 디클로로메탄으로 취하였다. 디이소프로필에틸아민(0.322 mL, 1.8 mmol)을 첨가하고, 이후에 HATU(0.611

g, 1.6 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 1-(4-아미노-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(112)(0.344 g, 1.5 mmol)을 21 mL 디클로로메탄 용액에 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 실리카 상에서 직접적으로 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획 모두는 오염물로서 히드록시아자벤조트리아졸을 함유하는 것으로 확인되었다. 이를 농축하고, 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 사이로 분별하였다. 생성물이 완전히 추출될 때까지, 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과, 농축, 및 고진공 상에서의 건조로 0.429 g의 순수한 표제 화합물(114)(82% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.23 (s, 1H), 8.70–8.57 (m, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 8.06–7.87 (m, 2H), 7.39 (ddd,  $J = 7.3, 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.12 (s, 6H).  $m/z = 422/424$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   
(브롬 동위원소)

#### 실시예 10

II-1: N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조



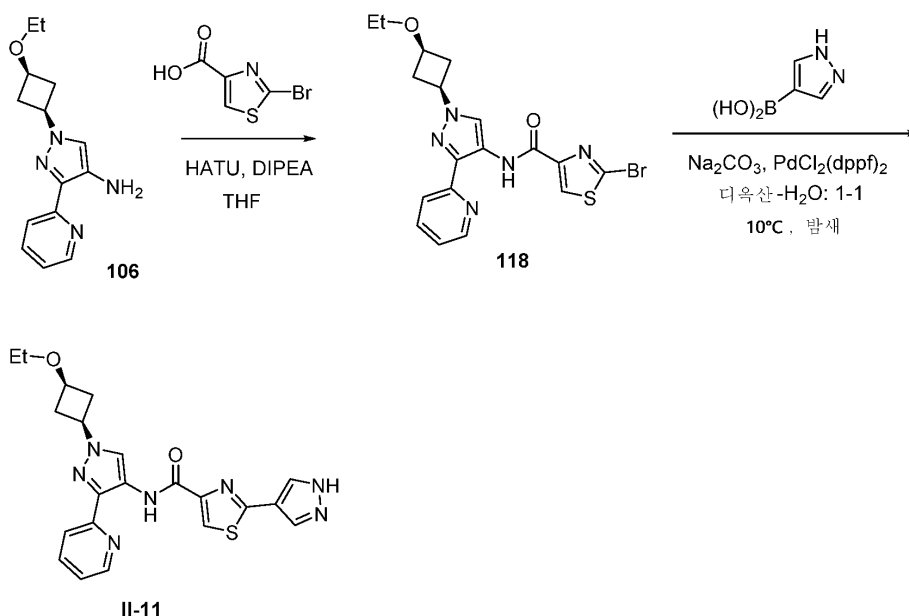
2-브로모-N-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드(116)(0.212 g, 0.50 mmol)를 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 마이크로파 반응 바이알에 첨가하였다. 1-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(0.944 g, 3.2 mmol)를 첨가하고, 이후에, 4.9 mL 디메톡시에탄 및 2.1 mL 에탄올을 첨가하였다. 탄산나트륨(0.362 g, 3.4 mmol)을 1.7 mL 물에 용해시키고, 반응에 첨가하였다. 용액을 격렬한 표면아래 질소 살포로 처리하고,  $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$  (60 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 질소 하에서 시일링하고, 마이크로파에서 130°C에서 30분 동안 가열하였다.

용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 에멀전화된 층을 에틸 아세테이트로 3회 역-추출하고, 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이를 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 건조 후에 0.160 g의 표제 화합물(II-1)을 수득하였다(78% 수율).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.42 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.77 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44–8.05 (br s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.03–7.90 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J = 7.4, 4.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.13 (s, 6H).  $m/z = 410$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 11

II-11: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조



[0748]

[0749]

화합물(106)(680 mg), 2-브로모티아졸-4-카르복실산(658 mg, 1.2 eq.), 및 HATU(1.5 g, 1.5 eq.)를 THF(30 mL)에 용해시키고, DIPEA(0.7 mL, 1.5 eq.)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 증발시켰다. 잔부를 콤비플래시 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc = 10 내지 100%)에 의해 정제하여 생성물(118)(980 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

[0750]

화합물(118)(1 g), 피라졸-4-보론산(750 mg, 3 eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.37 g, 10 eq.) 및  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (200 mg)를 디옥산(15 mL) 및 물(15 mL) 중에서 교반하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. LC-MS에서는 생성물로 의 완전 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 증발시키고, 콤비플래시 크로마토그래피(DCM 중 2.0M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  = 0-20%)에 의해 정제하여 요망되는 생성물(II-11)(700 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

[0751]

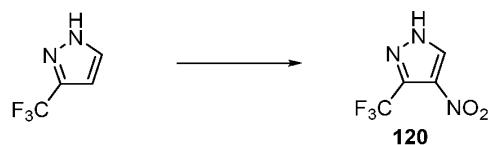
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  13.41 (br, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.61 (p,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (p,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.41 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.13 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 436.56 (MH<sup>+</sup>).

[0752]

## 실시예 12

[0753]

## 4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(120)의 제조



[0754]

[0755]

72 mL 진한 황산을 자석 교반 막대를 구비한 플라스크에 첨가하고, 0°C까지 냉각시켰다. 3-(트리플루오로메틸)-피라졸(12.070 g, 88.70 mmol)을 계량하고 점진적으로 첨가하였다. 첨가 끝때기를 부착하고, 90% 발연 질산(36 mL, 766 mmol)으로 채웠다. 이를 0°C에서 점적방식으로 첨가하고, 반응을 밤새 실온까지 가온시키면서 교반하였다. 이후에, 반응을 실온에서 상술된 동일한 질산(19 mL, 404 mmol)으로 재충전하고, 이후에 중지시켰다. 실온에서의 교반을 밤새 지속하였다.

[0756]

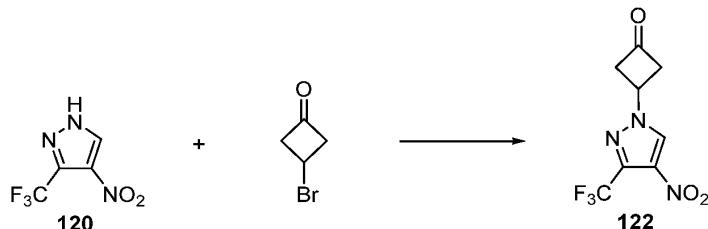
반응을 얼음 위에 붓고, 200 g 탄산나트륨의 느린 첨가에 의해 중화시켰다. pH를 1M 염산으로 6으로 조정하고, 용액을 에틸 아세테이트로 6회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축하였다. 이를 결정화하고, 고형물을 최소의 디클로로메탄으로 세척하여, 건조 후 3.250 g의 표제 화합물(120)을 수득하였다. 제2 수확물(crop)을 여액으로부터 단리시켜 1.752 g의 추가 생성물(31% 수율)을 수득하였다.

추가적인 생성물은 여액에 잔류하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.16 (s, 1H). *m/z* = 180 (M-H)<sup>+</sup>.

### 실시예 13

#### 3-(4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)시클로부탄-1-온(122)의 제조



화합물(120)(1.2356 g, 6.82 mmol)을 계량된 반응 플라스크(tared reaction flask)에서 건조시키고, 계량하였다. 이를 22 mL 테트라히드로푸란에서 처리하고, 자석 교반 막대를 첨가하였다. 3-브로모시클로부탄-1-온(1.3837 g, 9.29 mmol)을 계량된 바이알에 계량하고, 11 mL 테트라히드로푸란 용액 중의 반응에 첨가하였다. 탄산칼륨(1.417 g, 10.25 mmol)을 계량하고, 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다.

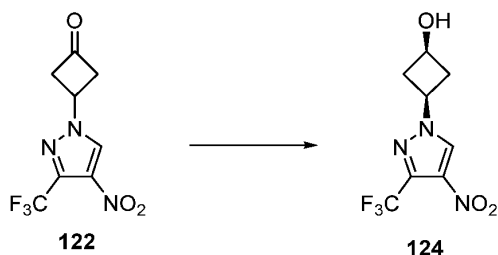
반응을 다음으로 5 mL 테트라히드로푸란 중 3-브로모시클로부탄-1-온(1.232 g, 8.27 mmol)으로 재충전하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 혼합물을 농축하여 THF를 제거하고, 에틸 아세테이트와 물 사이로 분별하였다. 수성을 에틸 아세테이트로 3회 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하였다. 이를 여과하고, 농축하였고, 이는 자발적으로 결정화되었다. 고형물을 모으고, 최소 부피의 디클로로메탄으로 세척하고, 고진공 상에서 건조하여 677.2 mg의 표제 화합물(122)을 수득하였다. 여액으로부터 결정화한 후에 제2 수확물을 단리시켜 432.2 mg의 추가 생성물(122)(65% 수율)을 수득하였다. 1D NOE 실험은 피라졸 알킬화의 N1 배정을 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 5.34 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H).

모 이온(parent ion)은 관찰되지 않았다.

### 실시예 14

#### (1s,3s)-3-(4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)시클로부탄-1-올(124)의 제조

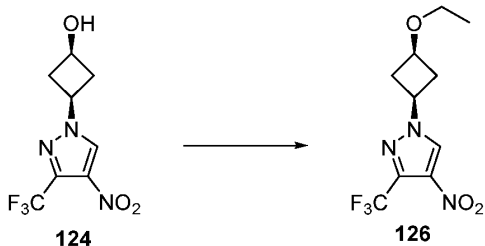


화합물(122)(601.0 mg, 2.41 mmol)을 계량된 반응 플라스크에서 건조하고, 계량하였다. 이를 12 mL 메탄올에 용해시키고, 자석 교반 막대를 첨가하고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨(137.9 mg, 3.64 mmol)을 계량하고 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC가 완료를 나타낸 후에, 이를 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 건조 후에, 536.2 mg의 표제 화합물(124)(88% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.46 (m, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 2H). *m/z* = 252 (M+H)<sup>+</sup>.

### 실시예 15

[0770] 1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(126)의 제조



[0771]

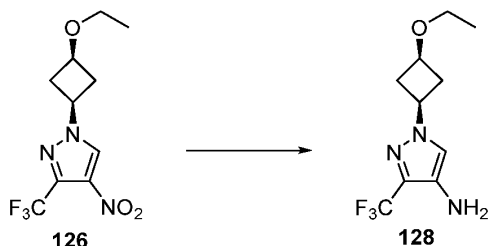
[0772] 화합물(124)(189.6 mg, 0.76 mmol)을 5 mL 디클로로메탄 중 자석 교반 막대를 구비한 반응 튜브로 전달하였다. 은 트리플레이트(586.2 mg, 2.28 mmol)를 계량하고, 첨가하고, 2,6-디-*t*-부틸피리딘(0.58 mL, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 반응을 0℃까지 냉각하고, 에틸 요오다이드(0.20 mL, 2.50 mmol)를 첨가하였다. 이후에, 냉각 베쓰를 제거하고, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 이러한 반응을 동일한 조건 하에서 수행되는 다른 것(46.0 mg, 0.18 mmol)과 합하고, 디클로로메탄으로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 건조 후에, 172.8 mg의 순수한 표제 화합물(126)(66% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.33 (s, 1H), 4.46 (tt, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (tt, *J* = 7.5, 6.4 Hz, 1H), 3.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 2.57 – 2.44 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). *m/z* = 280 (M+H)<sup>+</sup>.

[0773]

[0774] 실시예 16

[0775] 1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-아민(128)의 제조



[0776]

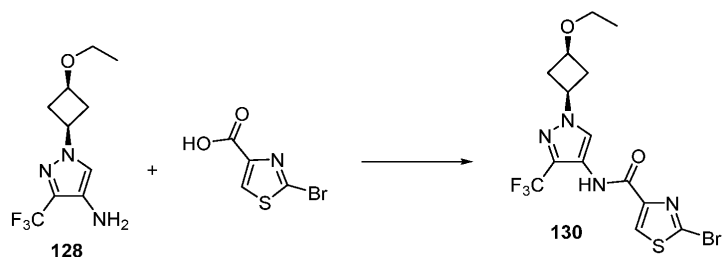
[0777] 화합물(126)(231.4 mg, 0.83 mmol)을 30 mL 에틸 아세테이트 중 파르 반응 병에 첨가하였다. 이를 질소 하에 놓고, (습윤) 10% 탄소 상 Pd(90.1 mg, 0.04 mmol)로 채웠다. 이를 파르 수소화기 상에서 50 psi 수소에서 5시간 동안 수행하였다. 반응을 메탄올로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 건조상태로 농축하였다. HPLC는 복잡한 혼합물을 나타내었다. 110.6 mg의 이러한 잔류물을 10 mL 메탄올에 용해시켰다. NiCl<sub>2</sub> · x수화물(옥수화물로써 400.1 mg, 1.68 mmol)을 계량하고, 첨가하고, 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨(127.4 mg, 3.4 mmol)을 계량하고, 점적방식으로 서서히 첨가하였다. 반응을 밤새 교반하여, 실온까지 가온시켰다. 이를 메탄올로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 건조 후에, 76.2 mg의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. (수소화로부터 회수된 잔류물의 잔부를 유사한 조건을 이용하여 환원시키고, 추가적인 46.1 mg의 표제 화합물(128)을 수득하였다-59% 수율).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.17 (s, 1H), 4.31 (tt, *J* = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 3.82 (tt, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 1H), 3.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). *m/z* = 250 (M+H)<sup>+</sup>.

[0778]

[0779] 실시예 17

[0780] 2-브로모-N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드(130)의 제조

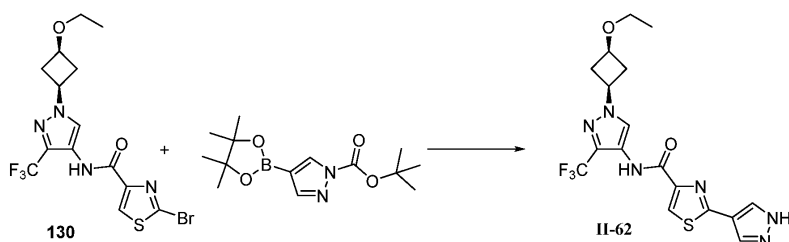


2-브로모티아졸-4-카르복실산(61.4 mg, 0.30 mmol)을 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 플라스크에 첨가하고, 12 mL 디클로로메탄으로 취하였다. 디이소프로필에틸아민(0.077 mL, 0.44 mmol)을 첨가하고, 이후에 HATU(145.4 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 화합물(128)(73 mg, 0.29 mmol)을 5 mL 디클로로메탄 용액에 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 실리카 상에서 직접적으로 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 농축하고, 이후에 고진공 상에서 순수한 분획을 건조시켜 71.0 mg의 표제 화합물(130)(55% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 1H), 3.86 (tt,  $J$  = 7.6, 6.5 Hz, 1H), 3.46 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.91 (dddd,  $J$  = 9.3, 7.5, 6.5, 2.9 Hz, 2H), 2.52 (qdd,  $J$  = 9.9, 5.2, 2.6 Hz, 2H), 1.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $m/z$  = 439/441 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (브롬 동위원소)

#### 실시예 18

II-62: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조

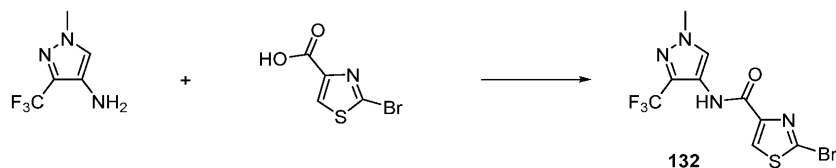


화합물(130)(67.7 mg, 0.15 mmol)을 용액(4.2 mL 디메톡시에탄 및 3.0 mL 에탄올) 중 자석 교반 막대를 구비한 마이크로파 반응 튜브로 전달하였다. 1-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(290.6 mg, 1.0 mmol)를 계량하고, 첨가하였다. 탄산나트륨(109.0 mg, 1.0 mmol)을 계량된 바이알에 계량하고, 1.0 mL 물에 용해시키고, 반응에 첨가하였다. 용액을 격렬한 표면아래 질소 살포로 처리하였다. Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(18.4 mg, 0.03 mmol)를 계량하고, 첨가하고, 튜브를 질소 하에서 시일링하였다. 이를 마이크로파에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 용액을 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 사이로 분별하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 더 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이를 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 처리하였다. 가장 순수한 분획을 농축하여 고형물을 수득하고, 이를 아세토니트릴로 분쇄하고, 고진공 상에서 건조시켜 8.0 mg의 표제 화합물(II-62)을 수득하였다. (추가적인 덜 순수한 물질이 회수되었다)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 4.43 (ddd,  $J$  = 16.6, 9.3, 7.5 Hz, 1H), 3.87 (tt,  $J$  = 7.7, 6.4 Hz, 1H), 3.47 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.92 (dddd,  $J$  = 9.3, 7.5, 6.5, 3.3 Hz, 2H), 2.54 (tdd,  $J$  = 9.3, 7.7, 2.9 Hz, 2H), 1.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $m/z$  = 427 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 실시예 19

[0790] 2-브로모-N-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드(132)의 제조



[0791]

[0792] 브로모티아졸-4-카르복실산(416.2 mg, 2.00 mmol)을 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 플라스크에 첨가하고, 40 mL 디클로로메탄으로 취하였다. 디이소프로필에틸아민(0.52 mL, 3.0 mmol)을 첨가하고, 이후에 HATU(990.4 mg, 2.60 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-아민(329.4 mg, 2.00 mmol)을 10 mL 디클로로메탄 용액에 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 실리카 상에서 직접적으로 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 건조 후에, 471.6 mg의 표제 화합물(132)(66% 수율-추가적인 덜 순수한 물질을 회수함)을 수득하였다.

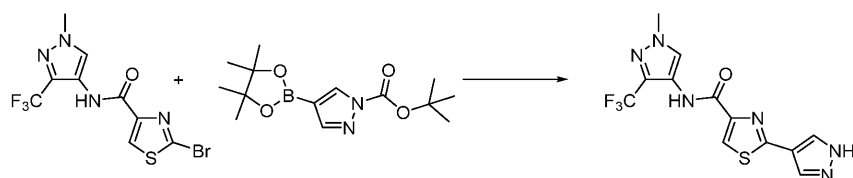
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).  $m/z$  = 355/357

( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (브롬 동위원소)

[0793]

#### [0794] 실시예 20

[0795] II-63: N-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 트리플루오로아세트산 염의 제조



[0796]

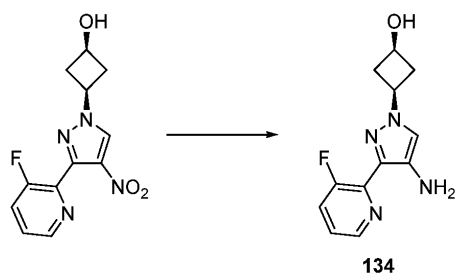
[0797] 화합물(132)(100.0 mg, 0.28 mmol) 및 1-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(531.4 mg, 1.80 mmol)를 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 마이크로파 반응 튜브에 첨가하였다. 7.7 mL 디메톡시에탄 및 5.5 mL 에탄올을 첨가하였다. 탄산나트륨(200.2 mg, 1.89 mmol)을 계량된 바이알에 계량하고, 2.0 mL 물에 용해시키고, 반응에 첨가하였다. 용액을 격렬한 표면아래 질소 살포로 처리하였다.  $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (34.4 mg, 0.05 mmol)를 계량하고, 첨가하고, 튜브를 질소 하에서 시일링하였다. 이를 마이크로파에서 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 이를 농축하여 디메톡시에탄 및 에탄올을 제거하고, 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이를 제조용 HPLC에 의해 정제하여 화합물(II-64)을 수득하였다. 건조 후에, 54.3 mg의 표제 화합물(II-63)을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).  $m/z$  = 343 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0798]

#### [0799] 실시예 21

[0800] (1s,3s)-3-(4-아미노-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)시클로부탄-1-올(134)의 제조



[0801]

[0802] (1s,3s)-3-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로부탄-1-올(1.070 g, 3.85 mmol)을 계량하고, 자석 교반 막대를 구비한 플라스크에 첨가하고, 98 mL 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 이를 질소 하에 놓고, (습윤) 10% 탄소상 Pd(117.8 mg, 0.014 mmol)로 채웠다. 질소로 철저히 퍼징한 후에, 이를 수소 벌룬 하에

실시예 22

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **136** from compound **134** and 4-bromothiophene-2-carboxylic acid.

Compound **134** (4-(4-hydroxycyclopropyl)-1-(2-aminophenyl)-1H-imidazole) reacts with 4-bromothiophene-2-carboxylic acid to form compound **136** (4-(4-hydroxycyclopropyl)-1-(2-((4-bromothiophen-2-yl)amino)phenyl)-1H-imidazole).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.14 (s, 1H), 8.57–8.48 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 11.5, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 4.6, 3.8 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (tt, *J* = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 4.05–3.91 (m, 1H), 2.86–2.72 (m, 2H), 2.39 (qd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 2H). *m/z* = 438/440 (M+H)<sup>+</sup> (보통 동위원소)

## 실시예 23

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 11-65 from compound 136 and a boronic ester.

Compound 136 (2-(4-(hydroxymethyl)cyclopropyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine-3-carboxamide) reacts with 4-(4,4,4-trimethyl-1,3,2-oxadiborolan-2-yl)-1H-imidazole-2-carboxylic acid tert-butyl ester to form compound 11-65 (2-(4-(hydroxymethyl)cyclopropyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine-3-carboxamide 1-(4-(1H-imidazol-2-yl)thiazol-2-yl)).

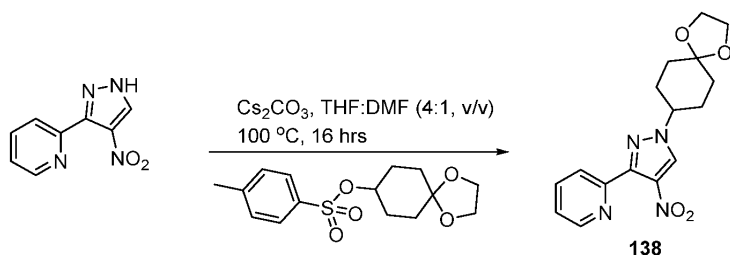
추출로부터의 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 침전된 고형물의 메탄

을 세척과 함께 합하였다. 용액을 실리카 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축하여 고형물을 수득하고, 이를 최소한의 디클로로메탄으로 분쇄하였다. 건조 후에, 169.2 mg의 순수한 표제 화합물(II-65)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.43 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 8.66 (dt,  $J = 4.6, 1.4$  Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (ddd,  $J = 11.5, 8.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 8.4, 4.6, 3.8$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.61 – 4.42 (m, 1H), 3.98 (h,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.80 (dtd,  $J = 9.6, 6.9, 2.8$  Hz, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 2H).  $m/z = 426$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 실시예 24

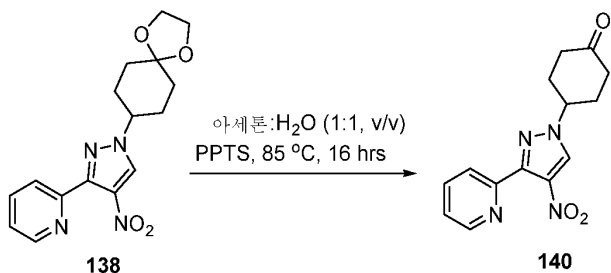
#### 2-(4-니트로-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸-3-일)피리딘(138)의 제조



무수 THF:DMF(15 mL, 4:1, v/v) 중 2-(4-니트로-1H-피라졸-3-일)피리딘(950 mg, 5.00 mmol), 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(1.69 g, 5.41 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.44 g, 7.50 mmol)의 교반 현탁액을 100 °C까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 희석시키고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-100% EtOAc, 구배)로 화합물(138)을 얻은 갈색 반고체(910 mg, 55.14 %)로서 수득하였다. MS( $m/e$ ):330.34( $\text{MH}^+$ ).

#### 실시예 25

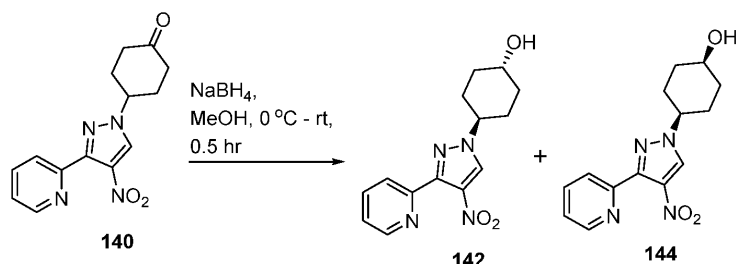
#### 4-(4-니트로-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥산-1-온(140)의 제조



아세톤: $\text{H}_2\text{O}$ (20 mL, 1:1, v/v) 중 화합물(138)(910 mg, 2.75 mmol)의 교반 용액에 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트(1.38 g, 5.50 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하였다. 아세톤을 진공 중에서 증발시키고, 수성층을 NaOH를 사용하여 pH = 8로 켄칭하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0-100% MeOH, 구배)로 화합물(140)을 진한 갈색 오일(600 mg, 76.08%)로서 수득하였다. MS( $m/e$ ):286.29( $\text{MH}^+$ ).

#### 실시예 26

[0825] (트랜스)-4-(4-니트로-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥산-1-올(142)의 제조



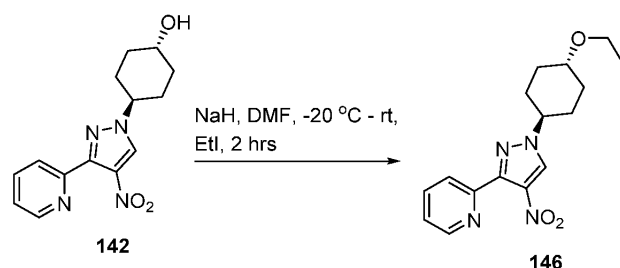
[0826]

[0827]  $\text{NaBH}_4$  (20 mg, 0.524 mmol)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 MeOH (10 mL) 중 화합물(2) (600 mg, 2.10 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0-100% MeOH (1M  $\text{NH}_3$  용액), 구배)로 생성물(142)을 점성 오일(362 mg, 60%)로서 수득하였다.

[0828]

[0829] 실시예 27

[0830] 2-(1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-4-니트로-1H-피라졸-3-일)피리딘(146)의 제조

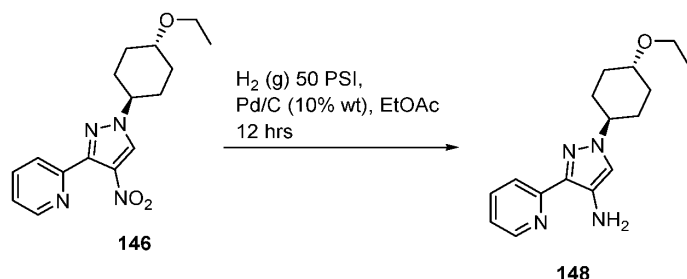


[0831]

[0832] NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액, 60 mg, 1.50 mmol)를  $-20^\circ\text{C}$ 에서 무수 DMF (8 mL) 중 화합물(142) (360 mg, 1.25 mmol) 및 요오도에탄(200  $\mu\text{l}$ , 2.50 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온까지 가온 시켰다. 반응 혼합물을 물(40 mL)에서 희석시키고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-100% EtOAc, 구배)로 생성물(146)을 점성 오일(296 mg, 74.93%)로서 수득하였다. MS(m/e): 316.36(MH<sup>+</sup>).

[0833] 실시예 28

[0834] 1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-아민(148)의 제조

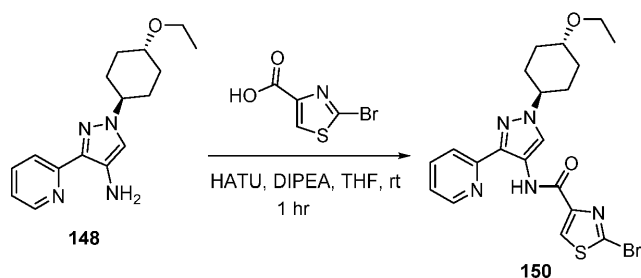


[0835]

[0836] Pd/C(10% wt, 50 mg)를 함유한 EtOAc(10 mL) 중 화합물(146) (290 g, 0.917 mmol)의 용액을 50 psi  $\text{H}_2$ (g) 하에서 12시간 동안 수소화하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 화합물(148)을 점성 오일(230 mg, 87.61%)로서 수득하였다. MS(m/e): 286.38(MH<sup>+</sup>).

[0837] 실시예 29

[0838] 2-브로모-N-(1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드(150)의 제조

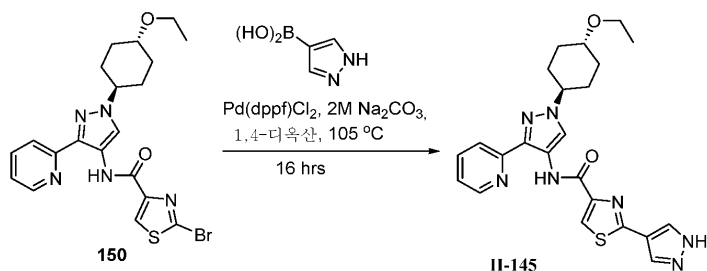


[0839]

[0840] HATU(458 mg, 1.20 mmol)를 실온에서 10분 동안 무수 THF(4 mL) 중 2-브로모티아졸-4-카르복실산(184 mg, 0.883 mmol) 및 DIPEA(280  $\mu$ l, 1.61 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 이후에 무수 THF(4 mL) 중 화합물 (148)(230 mg, 0.803 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 물(10 mL)에 희석시키고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-100% EtOAc, 구배)로 생성물(150)을 반고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 정량적 수율이 추정되었다. MS(m/e): 476.39(MH<sup>+</sup>)

[0841] 실시예 30

[0842] II-145: N-(1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조



[0843]

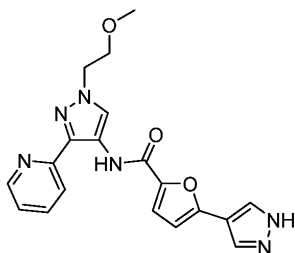
[0844] 미정제 화합물(150)(0.803 mmol), 1H-피라졸-4-보론산(180 mg, 1.61 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(65.6 mg, 0.080 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.61 mL, 3.21 mmol) 및 무수 1,4-디옥산(10 mL)의 혼합물을 105°C에서 가열시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(20 mL)에서 희석시키고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-100% EtOAc, 구배)로 반고형물을 수득하고, 이를 분석적 정제(analytical purification)에 제공하고, 이후에 동결건조시켜 표제 화합물(II-145)을 백색의 거품형 고체(white fluffy solid)(75 mg, 20.15 %)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.40 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 1.87 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.35 (q, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 463.56 (MH<sup>+</sup>).

[0845]

[0846] 하기 예시적인 화합물을 실시예 1 내지 실시예 23의 방법을 이용하여 제조하였다. 이러한 추가적인 화합물에 대한 특징분석 데이터는 하기에 제공된다.

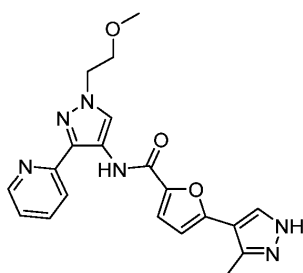
[0847] I-5: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.66 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12-7.92 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 379.52 (MH<sup>+</sup>).

[0848]

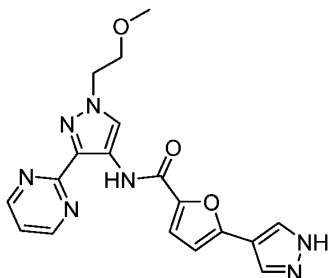
[0849] I-6: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산.



LCMS (*m/z*): 393.49 (MH<sup>+</sup>).

[0850]

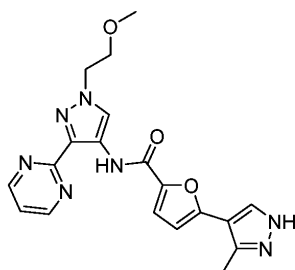
[0851] I-7: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



LCMS (*m/z*): 380.54 (MH<sup>+</sup>).

[0852]

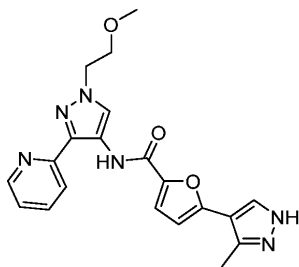
[0853] I-8: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 3.3Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 394.45 (MH<sup>+</sup>).

[0854]

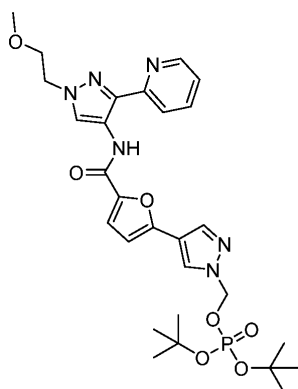
[0855] I-9: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.43 (s, 1H), 8.67-8.64 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05-7.91 (m, 3H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 393.53 (MH<sup>+</sup>).

[0856]

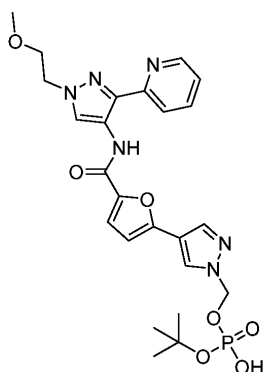
[0857] I-10: 디-3차-부틸 ((4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸) 포스페이트.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 11.86 (s, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 13.3Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 18H); LCMS (*m/z*): 601.70 (MH<sup>+</sup>).

[0858]

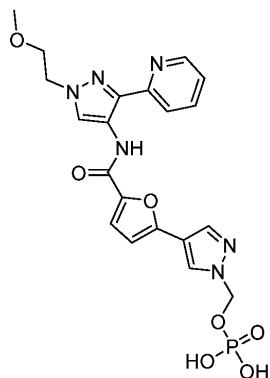
[0859] I-11: 3차-부틸 ((4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸) 하이드로젠 포스페이트.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 11.61 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 5.79-5.70 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 545.74 (MH<sup>+</sup>).

[0860]

[0861] I-12: (4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트.

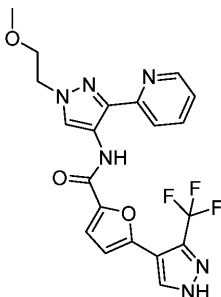


<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.71 (s, 1H), 8.86-8.84 (m, 1H), 8.38-8.37 (m, 2H), 8.06-7.92 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 10.0Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 489.51 (MH<sup>+</sup>).

[0862]

[0863]

I-13: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

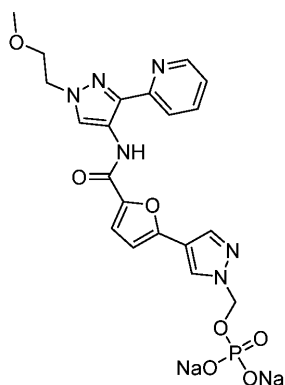


LCMS (*m/z*): 447.67 (MH<sup>+</sup>).

[0864]

[0865]

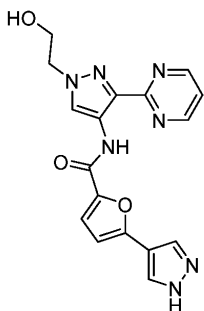
I-14: 나트륨 (4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트.



<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz): δ 7.90-7.86 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 10.0Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.3Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.35 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 489.24 (MH<sup>+</sup>).

[0866]

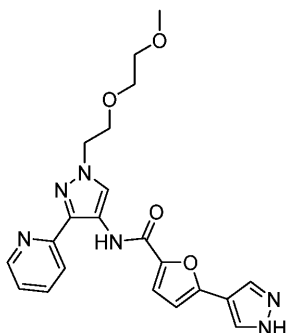
[0867] I-15: N-(1-(2-히드록시에틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.31 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 3.3Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H); LCMS (*m/z*): 366.55 (MH<sup>+</sup>).

[0868]

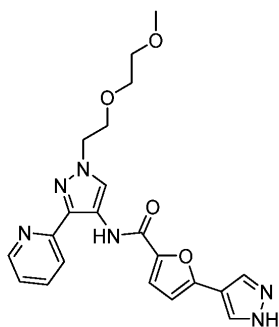
[0869] I-16: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



LCMS (*m/z*): 423.60 (MH<sup>+</sup>).

[0870]

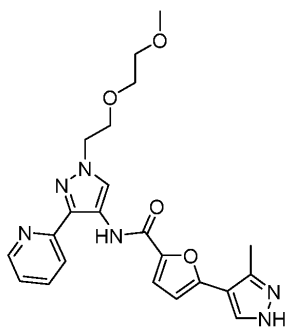
[0871] I-17: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 히드로클로라이드 염.



<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.65 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 423.62 (MH<sup>+</sup>).

[0872]

[0873] I-18: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

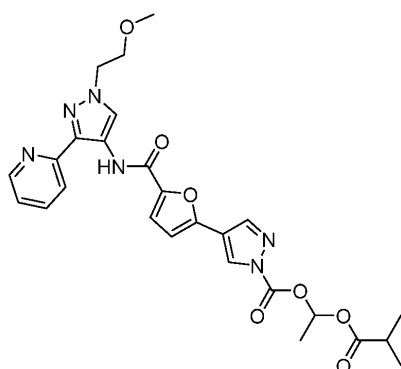


<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.40 (s, 1H), 8.63-8.61 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 437.66 (MH<sup>+</sup>).

[0874]

[0875]

I-19: 1-(이소부틸옥시)에틸 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트.

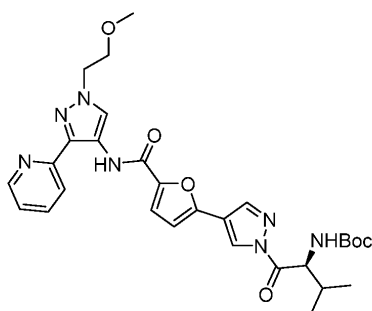


<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.72 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 3.3Hz, 2H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.63 (s, *J* = 3.3Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.7Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.7Hz, 6H); LCMS (*m/z*): 537.68 (MH<sup>+</sup>).

[0876]

[0877]

I-20: 3차-부틸 (S)-(1-(4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트.

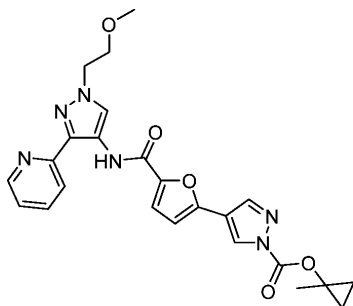


<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.76-8.74 (m, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.05-7.93 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.93 (s, *J* = 6.7Hz, 6H); LCMS (*m/z*): 578.76 (MH<sup>+</sup>).

[0878]

[0879]

I-21: 1-메틸시클로프로필 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트.

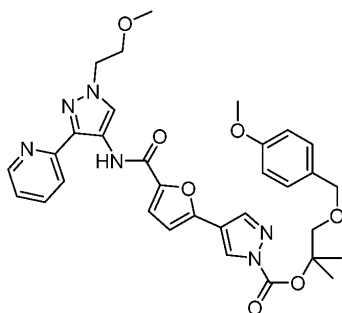


<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.71 (s, 1H), 8.75-8.72 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 0.86 (t, *J* = 6.7Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 477.66 (MH<sup>+</sup>).

[0880]

[0881]

I-22: 1-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸프로판-2-일 4-(5-((1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트.

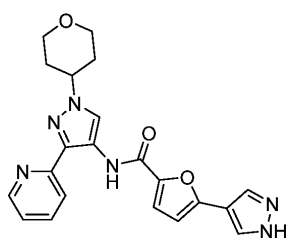


<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.73 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); LCMS (*m/z*): 615.79 (MH<sup>+</sup>).

[0882]

[0883]

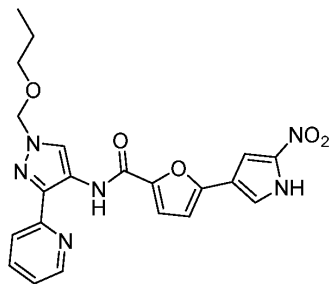
I-23: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 13.27 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 4.53 (s, br, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.04 (s, br, 4H); LCMS (*m/z*): 405.56 (MH<sup>+</sup>).

[0884]

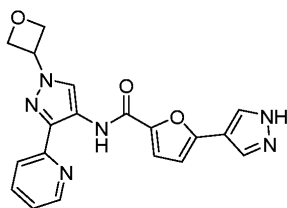
[0885] I-24: 5-(5-니트로-1H-피롤-3-일)-N-(1-(프로폭시메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



LCMS (*m/z*): 437.54 (MH<sup>+</sup>).

[0886]

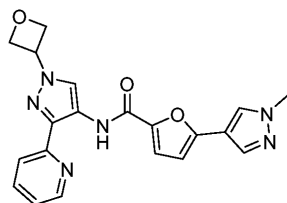
[0887] I-25: N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.20 (br, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.66 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 4H); LCMS: 순도: 100%; MS (*m/e*): 377.47 (MH<sup>+</sup>).

[0888]

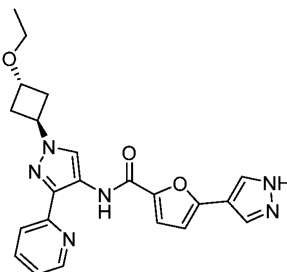
[0889] I-26: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.64 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 4H), 3.94 (s, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (*m/e*): 391.48 (MH<sup>+</sup>).

[0890]

[0891] I-27: N-(1-((1,3-트랜스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

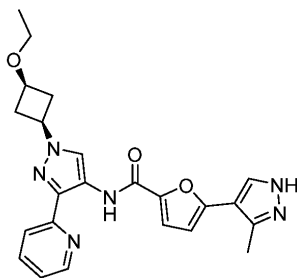


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.06 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.40 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 91.98%; MS (*m/e*): 419.60 (MH<sup>+</sup>).

[0892]

[0893] I-29: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸

란-2-카르복사미드.

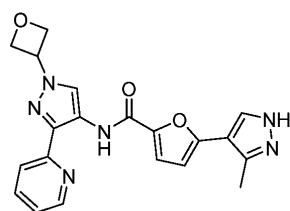


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.40 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.60 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS 순도: 91.56%; MS (m/e): 433.52 (MH<sup>+</sup>).

[0894]

I-30: 5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

[0895]

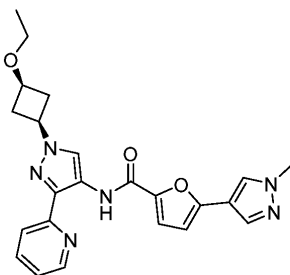


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.99 (br, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.70 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.96 – 4.92 (m, 4H), 2.54 (s, 3H); LCMS: 순도: 88.90%; MS (m/e): 391.51 (MH<sup>+</sup>).

[0896]

I-31: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

[0897]

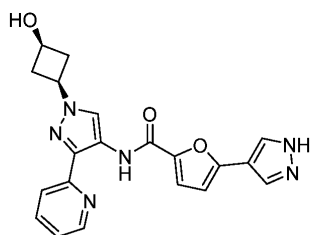


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.62 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.5, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.60 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 91.65%; MS (m/e): 433.57 (MH<sup>+</sup>).

[0898]

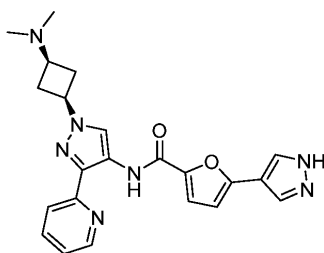
I-32: N-(1-((1,3-시스)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

[0899]



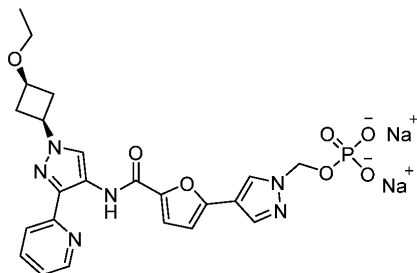
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.23 (br, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (br, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.40 (m, 2H); LCMS: 순도: 92.77%; MS (m/e): 391.56 (MH<sup>+</sup>).

I-34: N-(1-((1,3-시스)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



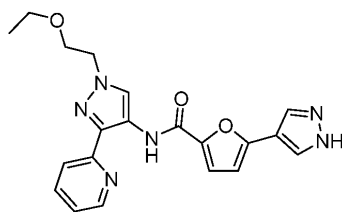
LCMS: 순도: 94.57%; MS (m/e): 418.59 (MH<sup>+</sup>).

I-35: (4-(5-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-나트륨 염.



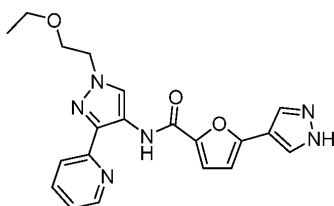
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드)  $\delta$  7.77 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.03 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.10 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 순도: 98.27%; MS (m/e): 529.62 (MH<sup>+</sup>).

I-37: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산 염.



MS (ESI) (m/z): 393 [M+H]<sup>+</sup>

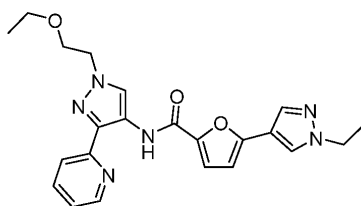
[0907] I-38: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 8.74 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.45 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 393 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0908]

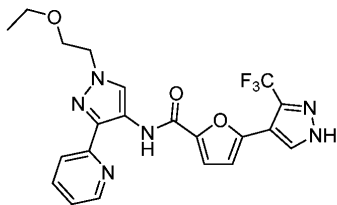
[0909] I-39: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포름산 염.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.64 (s, 1H), 8.77 – 8.71 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 8.02 (dt,  $J$  = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J$  = 7.3, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.24 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.79 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.45 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 421 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0910]

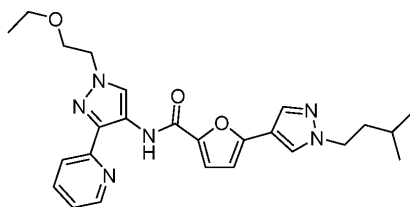
[0911] I-41: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포름산 염.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.47 (s, 1H), 8.63 (ddd,  $J$  = 5.1, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (dt,  $J$  = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J$  = 7.3, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.45 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.08 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 461 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0912]

[0913] I-43: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-이소펜틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포름산 염.

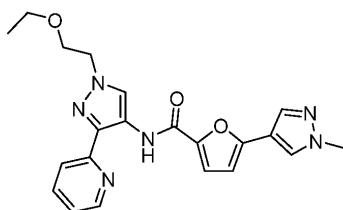


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.64 (s, 1H), 8.73 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.02 (dt,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 7.3, 5.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.35 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.78 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.45 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.74 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.51 (dp,  $J = 13.4, 6.7$  Hz, 1H), 1.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 463  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0914]

[0915]

I-45: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포름산 염.

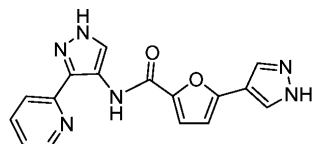


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.02 (dt,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 – 7.47 (m, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 7.3, 4.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 3.6, 0.5$  Hz, 1H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 4.36 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.45 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0916]

[0917]

I-47: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

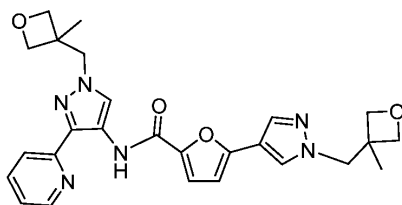


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.40 – 12.84 (m, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.75 (dt,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 – 7.81 (m, 3H), 7.42 (ddd,  $J = 7.5, 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0918]

[0919]

I-48: 5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산 염.

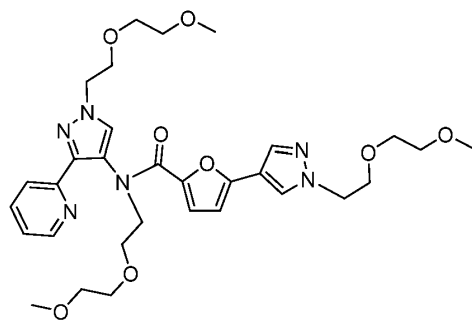


MS (ESI) ( $m/z$ ): 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0920]

[0921]

I-50: N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산 염.

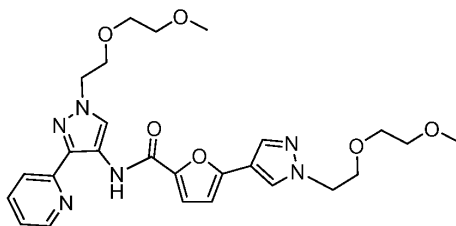


MS (ESI) ( $m/z$ ): 627  $[M+H]^+$ .

[0922]

[0923]

I-52: 5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산 염.

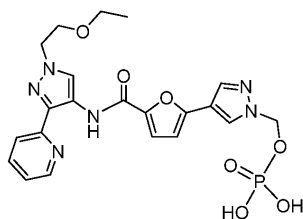


MS (ESI) ( $m/z$ ): 525  $[M+H]^+$ .

[0924]

[0925]

I-54: (4-(5-((1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트.

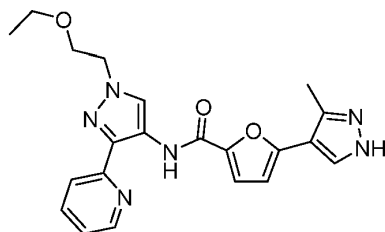


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.70 (s, 1H), 8.83 (dt,  $J$  = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 8.09 – 7.86 (m, 3H), 7.49 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 4.35 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.78 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.45 (dd,  $J$  = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.08 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 503  $[M+H]^+$ .

[0926]

[0927]

I-56: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

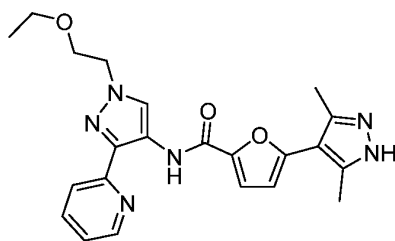


MS (ESI) ( $m/z$ ): 407  $[M+H]^+$ .

[0928]

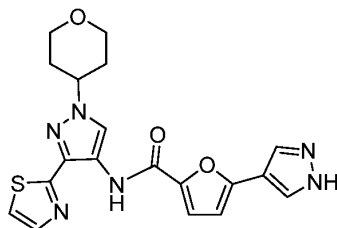
[0929]

I-58: 5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



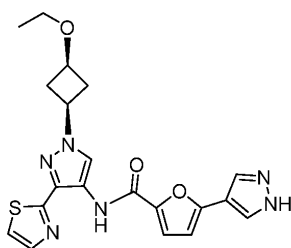
MS (ESI) ( $m/z$ ): 421  $[M+H]^+$ .

I-60: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드 포름산 염.



MS (ESI) ( $m/z$ ): 411  $[M+H]^+$ .

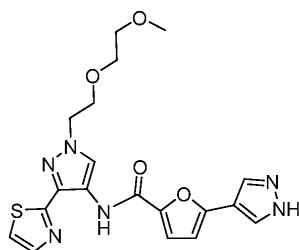
I-62: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포름산 염.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.61 (tt,  $J$  = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 3.82 (qd,  $J$  = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.40 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (dddd,  $J$  = 11.5, 7.1, 5.9, 2.6 Hz, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.14 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H)

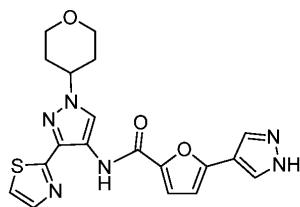
MS (ESI) ( $m/z$ ): 425  $[M+H]^+$ .

I-64: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.25 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 3.6, 0.5 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 3.21 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 429  $[M+H]^+$ .

I-65: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

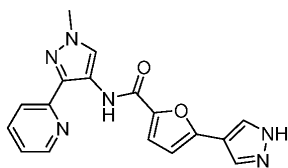


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 3.4, 1.0$  Hz, 2H), 7.81 (dd,  $J = 3.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 3H), 7.30 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 3.6, 1.1$  Hz, 1H), 4.56 (tt,  $J = 10.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.99 (dt,  $J = 11.5, 3.3$  Hz, 2H), 3.48 (td,  $J = 11.2, 4.1$  Hz, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 4H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0938]

[0939]

I-67: N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.

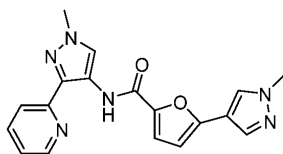


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.01-7.9 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.26 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); MS ( $m/e$ ) 335.16  $\text{MH}^+$ .

[0940]

[0941]

I-69: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.

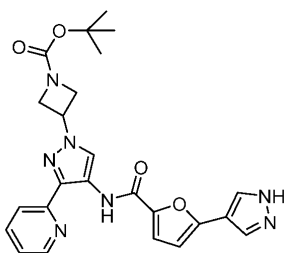


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00-7.9 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.26 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.9 (s, 3H); MS ( $m/e$ ) 349.12  $\text{MH}^+$ .

[0942]

[0943]

I-70: 3차-부틸-3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아세트산-1-카르복실레이트, 포르메이트 염.

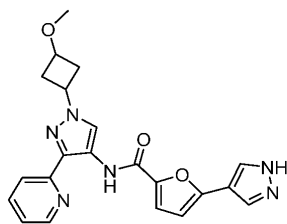


MS ( $m/e$ ) 476.51  $\text{MH}^+$

[0944]

[0945]

I-71: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염, 시스 이성질체.

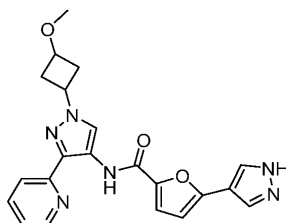


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.45-7.4 (m, 1H), 7.27 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.9Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H); MS (m/e) 405.4 MH<sup>+</sup>.

[0946]

[0947]

I-72: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 시스 이성질체.

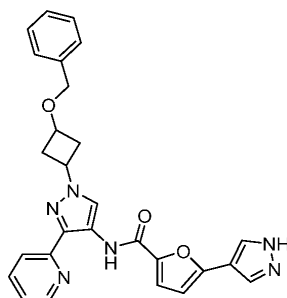


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.44-7.4 (m, 1H), 7.27 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.9Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H); MS (m/e) 405.5 MH<sup>+</sup>.

[0948]

[0949]

I-73: N-{1-(3-벤질옥시)시클로부틸}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 트랜스 이성질체.

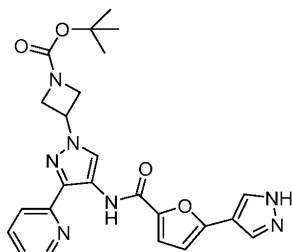


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, *J*=5.7Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.44-7.4 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.26 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.15-5.1 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.43-4.38 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H); MS (m/e) 481.53 MH<sup>+</sup>.

[0950]

[0951]

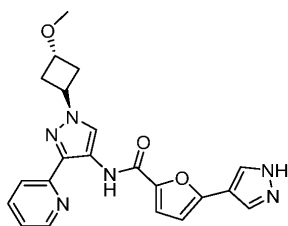
I-74: 3차-부틸-3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아세트산-1-카르복실레이트.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.32 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 4.2 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (m/e) 476.78 MH<sup>+</sup>.

[0952]

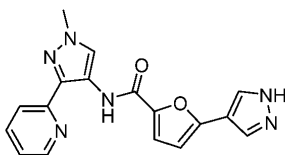
[0953] I-75: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 트랜스 이성질체.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.4 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.44-7.4 (m, 1H), 7.27 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 2.73-2.64 (m, 2H); MS (m/e) 405.51  $\text{MH}^+$ .

[0954]

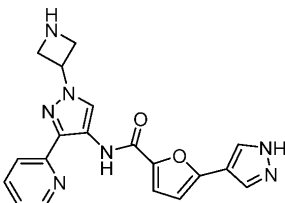
[0955] I-77: N-{1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 유리 염기.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.01-7.9 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.26 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (s, 3H); MS (m/e) 335.16  $\text{MH}^+$ .

[0956]

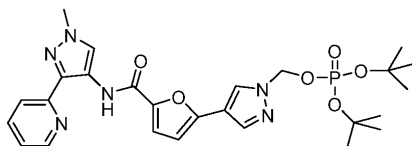
[0957] I-78: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, TFA 염.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.78-8.76 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15-7.99 (m, 4H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.29 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 4H); MS (m/e) 376.45  $\text{MH}^+$ .

[0958]

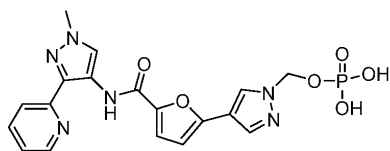
[0959] I-80: 디-3차-부틸-[[4-{4-(5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일}메틸] 포스페이트.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (bs, 1H), 8.01-7.9 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 5.97 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.37 (s, 18H); MS (m/e) 557.69  $\text{MH}^+$ .

[0960]

[0961] I-81: [4-{5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일)-1H-피라졸-1-일]메틸 디하이드로젠 포스페이트.

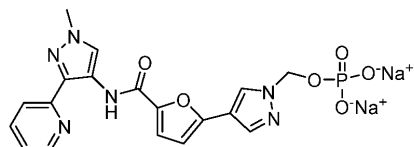


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.82 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.88 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 3.93 (s, 3H); MS (m/e) 445.53 MH<sup>+</sup>.

[0962]

[0963]

I-82: 나트륨 [4-{5-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)푸란-2-일}-1H-피라졸-1-일]메틸 포스페이트.

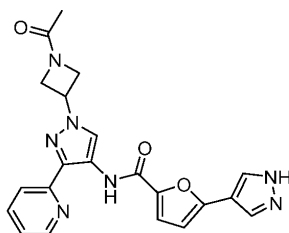


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.11 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.07 (t, *J*=7.5Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=3.9Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.6 (d, *J*=6.6Hz, 2H), 3.6 (s, 3H); MS (m/e) 445.53 MH<sup>+</sup>.

[0964]

[0965]

I-83: N-{1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 유리 염기.

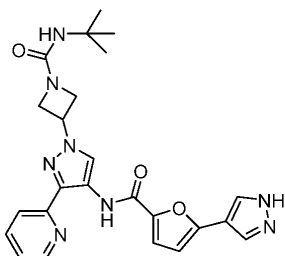


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.1-8.08 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.58 (t, *J*=8.7Hz, 1H), 4.5-4.46 (m, 1H), 4.31 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 4.2-4.16 (m, 1H), 1.84 (s, 3H); MS (m/e) 418.61 MH<sup>+</sup>.

[0966]

[0967]

I-84: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(3차-부틸)아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기.

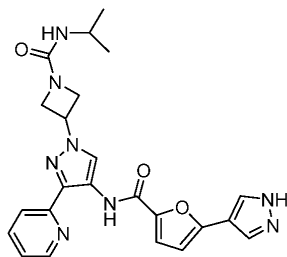


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.3-5.25 (m, 1H), 4.24 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 1.26 (s, 9H); MS (m/e) 475.65 MH<sup>+</sup>.

[0968]

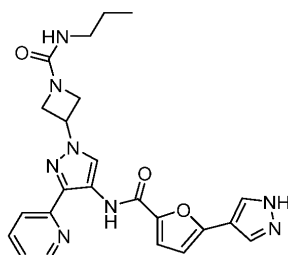
[0969]

I-85: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-이소프로필아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기.



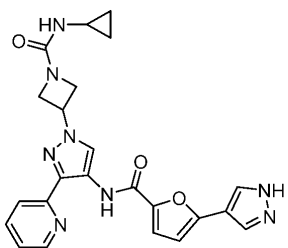
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.25 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.24 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (m/e) 461.58 MH<sup>+</sup>.

I-86: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-프로필아제티딘-1-카르복사미드, 유리 염기.



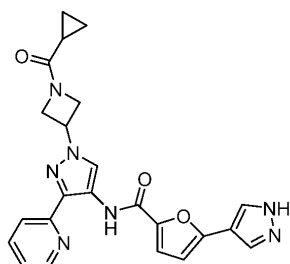
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75-8.74 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.47-7.42 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 7.29-7.28 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.25 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.25 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.0-2.94 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 0.84 (t, *J*=7.5Hz, 3H); MS (m/e) 461.58 MH<sup>+</sup>.

I-87: 3-[4-{5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미도}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-시클로프로필아제티딘-1-카르복사미드, 포르메이트 염.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.14-8.04 (bs, 2H), 8.08-7.94 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.4 (m, 2H); MS (m/e) 459.57 MH<sup>+</sup>.

I-89: N-[1-{1-(시클로프로판카보닐)아제티딘-3-일}-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.

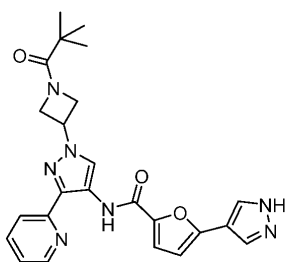


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, *J*=5.1Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1-8.08 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.9Hz, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.73 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.37-4.3 (m, 1H), 4.2-4.16 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 0.76 (s, 2H), 0.74 (s, 2H); MS (m/e) 444.61 MH<sup>+</sup>.

[0976]

[0977]

I-91: N-[1-(1-피발로일아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.

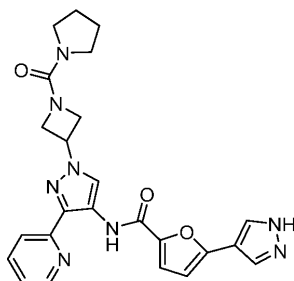


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, *J*=4.5Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.3-8.2 (ms, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 1.16 (s, 9H); MS (m/e) 460.61 MH<sup>+</sup>.

[0978]

[0979]

I-93: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-(피롤리딘-1-카보닐)아제티딘-3-일}-1H-피라졸-4-일푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.

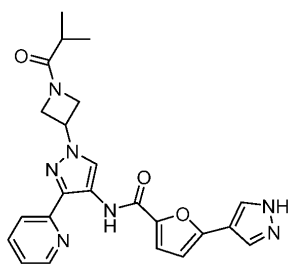


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.74 (m, 1H), 8.49 b(s, 1H), 8.25-8.2 (bs, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 4H), 1.77 (bs, 4H); MS (m/e) 473.6 MH<sup>+</sup>.

[0980]

[0981]

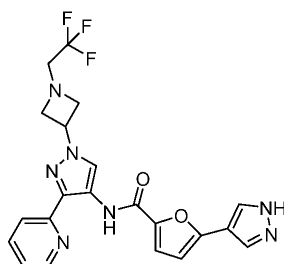
I-95: N-[1-(1-이소부틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.



MS (m/e) 446.55 MH<sup>+</sup>.

[0982]

[0983] I-97: N-(1H-피라졸-4-일)-N-{3-(피리딘-2-일)-1-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}푸란-2-카르복사미드, TFA 염.

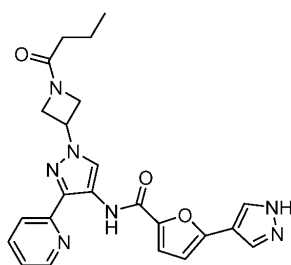


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.74 (d, *J*=4.5Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=7.8Hz, 2H), 3.74 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.38 (q, *J*=9.9Hz, 2H); MS (m/e) 458.55 MH<sup>+</sup>.

99

[0984]

[0985] I-75: N-[1-[1-부틸아제티딘-3-일]-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.



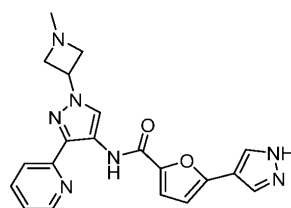
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75-8.74 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.59 (t, *J*=8.7Hz, 1H), 4.5-4.45 (m, 1H), 4.32 (t, *J*=9.9Hz, 1H), 4.2-4.16 (m, 1H), 2.1 (t, *J*=7.5Hz, 2H), 1.53 (q, *J*=7.5Hz, 2H), 0.9 (t, *J*=7.2Hz, 9H); MS (m/e) 446.58 MH<sup>+</sup>.

[0986]

[0987]

I-101:

N-{1-(1-메틸아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.

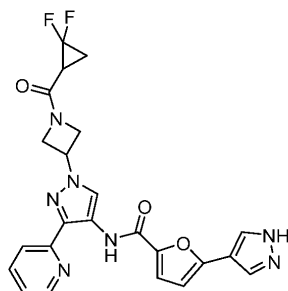


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.29 (d, *J*=5.7Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.26 (t, *J*=8.1Hz, 2H), m (t, 2H); MS (m/e) 390.55 MH<sup>+</sup>.

[0988]

[0989]

I-103: N-[1-[1-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카보닐)아제티딘-3-일]-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드, 포르메이트 염.

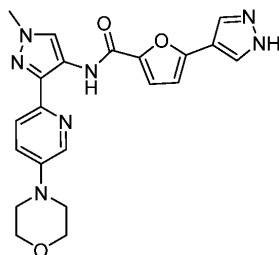


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.76 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 1.9 (m, 2H); MS (*m/z*) 480.49 MH<sup>+</sup>.

[0990]

[0991]

I-105: N-(1-메틸-3-(5-모르폴리노피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



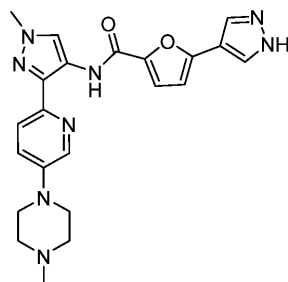
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.66 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.27 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H).

LCMS (*m/z*): 420.55 (MH<sup>+</sup>).

[0992]

[0993]

I-106: N-(1-메틸-3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



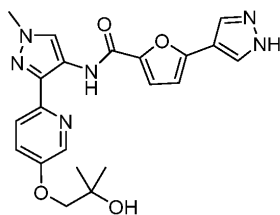
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.27 (m, 8.27 – 8.23, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H).

LCMS (*m/z*): 433.72 (MH<sup>+</sup>).

[0994]

[0995]

I-107: N-(3-(5-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



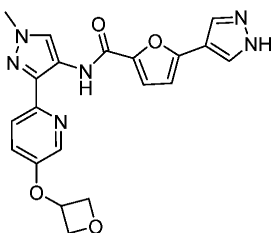
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.30 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

LCMS (*m/z*): 423.60 (MH<sup>+</sup>).

[0996]

[0997]

I-108: N-(1-메틸-3-(5-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



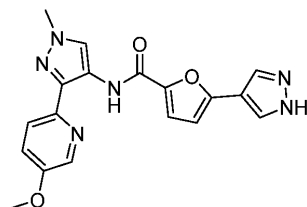
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.34 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.48 (p, *J* = 5.4, 5.0 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.70 – 4.63 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

LCMS (*m/z*): 407.35 (MH<sup>+</sup>).

[0998]

[0999]

I-109: N-(3-(5-메톡시피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

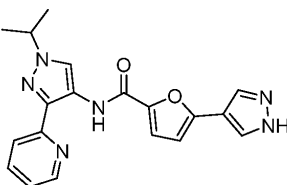


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.33 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 365.57.

[1000]

[1001]

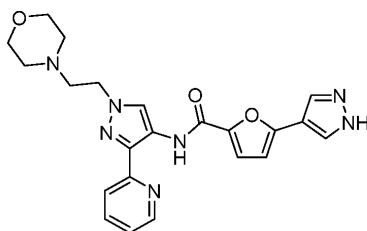
I-110: N-(1-이소프로필-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.78 (ddd, *J* = 5.0, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 – 8.30 (m, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 7.3, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.67 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); LRMS (M+H) *m/z* 363.67.

[1002]

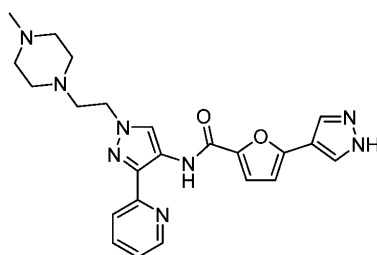
[1003] I-111: N-(1-(2-모르폴리노에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 10.31 (v br s, 1H), 8.67 (ddd,  $J = 5.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.78 (ddd,  $J = 8.0, 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H,  $\text{CHCl}_3$  와 일부 중첩됨), 6.53 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.30 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.73 – 3.70 (m, 4H), 2.90 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  434.84.

[1004]

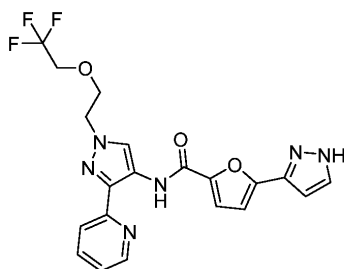
[1005] I-112: N-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.33 (br s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.77 (ddd,  $J = 5.0, 1.6, 1.0$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (br s, 2H), 8.06 (ddd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 7.3, 5.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.35 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.80 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 2.50 (br s, DMSO 와 일부 중첩됨, 2H), 2.34 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  447.76.

[1006]

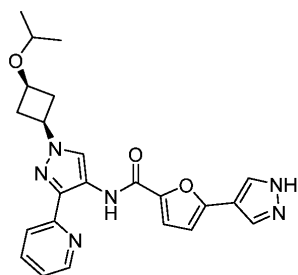
[1007] I-113: 5-(1H-피라졸-3-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.66 (s, 1H), 8.74 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 3H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.43 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.16 – 4.01 (m, 4H); LCMS ( $m/z$ ): 447.13 ( $\text{MH}^+$ ).

[1008]

[1009] I-114: N-(1-((1,3-시스)-3-이소프로폭시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

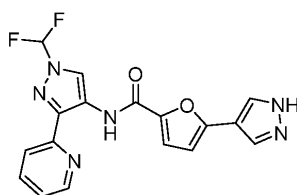


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, d = 6.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.89 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.62 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LCMS: 순도: 91.77%; MS (m/e): 433.22 (MH<sup>+</sup>).

[1010]

[1011]

I-115: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

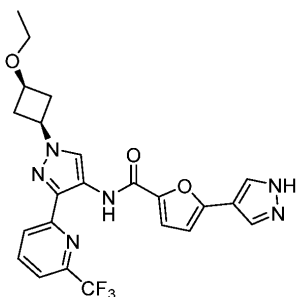


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.27 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (t, J = 58.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 371.18 (MH<sup>+</sup>).

[1012]

[1013]

I-116: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

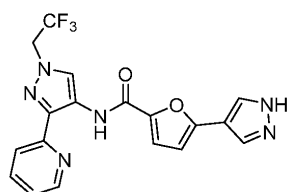


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.22 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.64 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 487.25 (MH<sup>+</sup>).

[1014]

[1015]

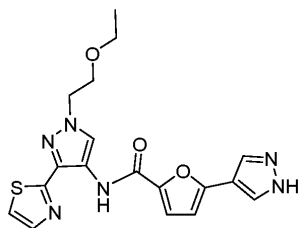
I-117: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.26 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 3H), 7.47 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.28 (q, J = 9.1 Hz, 2H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 403.18 (MH<sup>+</sup>); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 403.18 (MH<sup>+</sup>).

[1016]

[1017] I-119: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

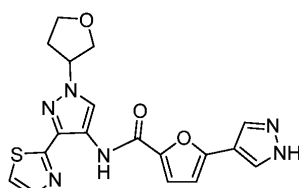


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.07 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 4.34 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.43 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.06 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 399 [M+H] $^+$

[1018]

[1019] I-120: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드.

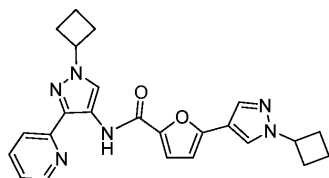


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.20 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.11 (dq,  $J$  = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 3H), 3.76 (td,  $J$  = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 1H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 397 [M+H] $^+$

[1020]

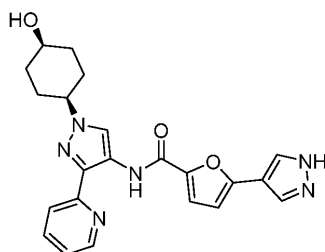
[1021] I-122: 5-(1-시클로부틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드



MS (ESI) ( $m/z$ ): 429 [M+H] $^+$

[1022]

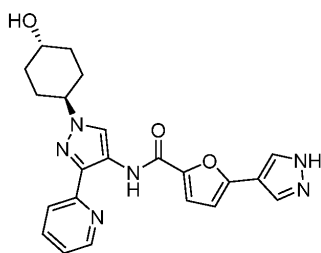
[1023] I-124: N-(1-((시스)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.23 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.72 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.58 (m, 2H). LCMS: 순도: 81.36 %. MS ( $m/e$ ): 418.46 (MH $^+$ ).

[1024]

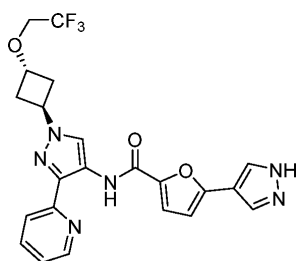
[1025] I-126: N-(1-((트랜스)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 1.95 (m, 6H), 1.38 (m, 2H). LCMS: 순도: 89.15 % . MS (m/e): 418.46 (MH<sup>+</sup>).

[1026]

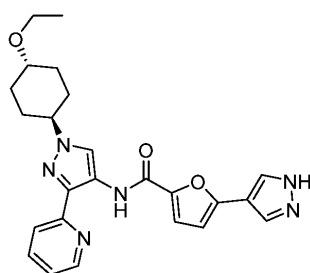
[1027] I-128: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((트랜스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.58 (m, 2H). LCMS: 순도: 92.43 % . MS (m/e): 472.43 (MH<sup>+</sup>).

[1028]

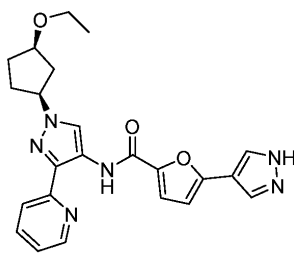
[1029] I-130: N-(1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.20 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) . LCMS: 순도: 93.93 % . MS (m/e): 446.51 (MH<sup>+</sup>).

[1030]

[1031] I-132: N-(1-((시스)-3-에톡시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

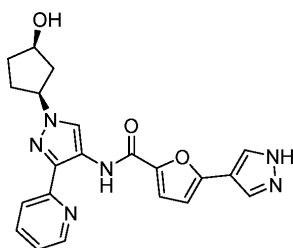


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.20 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 98.04 %. MS (m/e): 432.48 (MH<sup>+</sup>).

[1032]

[1033]

I-134: N-(1-((시스)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

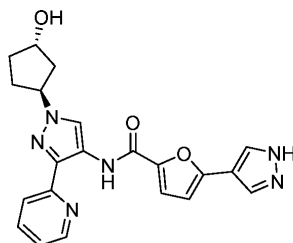


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.64 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.80 (m, 2H). LCMS: 순도: 93.14 %. MS (m/e): 404.43 (MH<sup>+</sup>).

[1034]

[1035]

I-136: N-(1-((트랜스)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

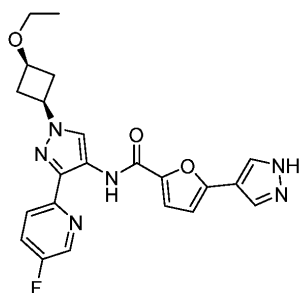


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.93 (m, 2H). LCMS: 순도: 90.43 %. MS (m/e): 404.43 (MH<sup>+</sup>).

[1036]

[1037]

I-138: N-(1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

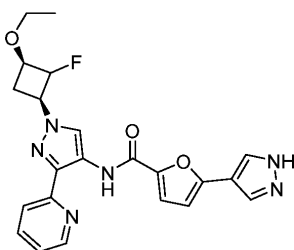


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.24 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 436.45 (MH<sup>+</sup>).

[1038]

I-140: N-(1-((S)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

[1039]

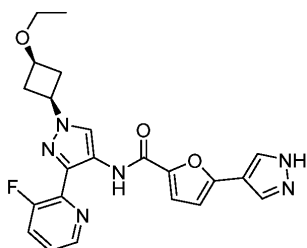


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS: 순도: 94.28 %. MS (m/e): 436.45 (MH<sup>+</sup>).

[1040]

I-142: N-(1-((S)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

[1041]

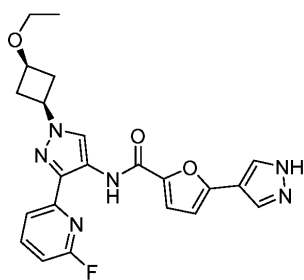


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 436.45 (MH<sup>+</sup>).

[1042]

I-144: N-(1-((S)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

[1043]

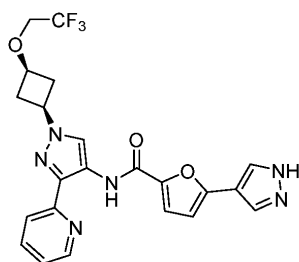


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.28 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 436.45 (MH<sup>+</sup>).

[1044]

[1045]

I-146: 5-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((시스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

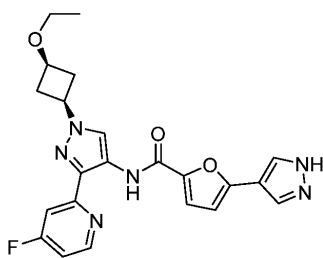


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.54 (m, 2H). LCMS: 순도: 95.52 %. MS (m/e): 472.43 (MH<sup>+</sup>).

[1046]

[1047]

I-148: N-(1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

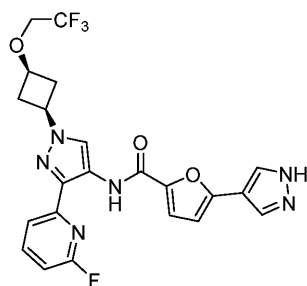


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 436.45 (MH<sup>+</sup>).

[1048]

[1049]

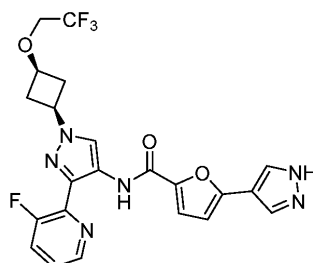
I-150: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((시스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.24 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.54 (m, 2H). LCMS: 순도: 97.7 %. MS (m/e): 490.42 (MH<sup>+</sup>).

[1050]

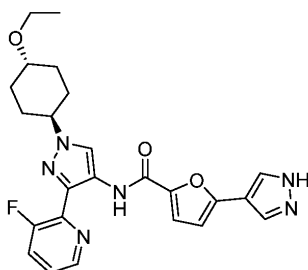
I-152: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((시스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.24 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.54 (m, 2H). LCMS: 순도: 94.59 %. MS (m/e): 490.42 (MH<sup>+</sup>).

[1052]

I-154: N-(1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

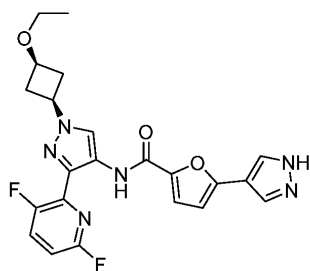


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 464.50 (MH<sup>+</sup>).

[1054]

I-156: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)푸란-2-카르복사미드

[1055]

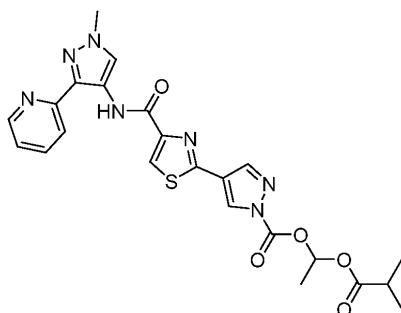


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (*m/z*): 454.44 (MH<sup>+</sup>).

[1056]

[1057]

II-2: 1-(이소부틸옥시)에틸 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트.

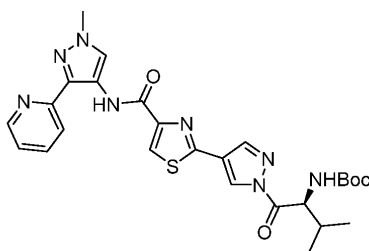


<sup>1</sup>H NMR (DMSO *d*<sub>6</sub>, 300MHz): δ 12.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.48-8.43 (m, 3H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.63 (septet, *J* = 6.7Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.7Hz, 3H), 1.14-1.11 (m, 6H);  
LCMS (*m/z*): 422.60 (MH<sup>+</sup>).

[1058]

[1059]

II-3: 3차-부틸 (S)-(3-메틸-1-(4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)-1-옥소부탄-2-일)카바메이트.

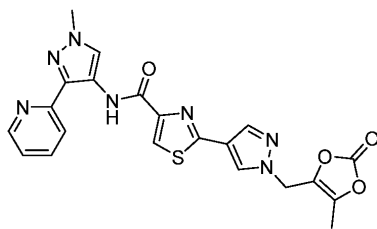


<sup>1</sup>H NMR (DMSO *d*<sub>6</sub>, 300MHz): δ 12.22 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.79-8.76 (m, 1H), 8.51-8.44 (m, 3H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 2H), 5.26-5.24 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.23-1.18 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7Hz, 6H), 0.86-0.80 (m, 1H);  
LCMS (*m/z*): 551.72 (MH<sup>+</sup>).

[1060]

[1061]

II-4: 2-(1-((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

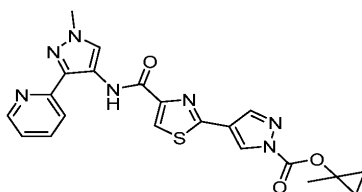


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);  
LCMS (*m/z*): 464.61 (MH<sup>+</sup>).

[1062]

[1063]

II-5: 1-메틸시클로프로필 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트.

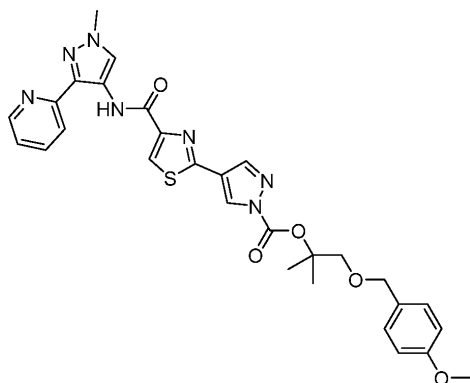


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.23 (s, 1H), 9.02 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.73 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.58 – 8.27 (m, 3H), 8.15 – 7.77 (m, 3H), 7.41 (ddd, *J* = 7.1, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.33 – 1.04 (m, 2H), 1.03 – 0.70 (m, 2H);  
LCMS (*m/z*): 450.60 (MH<sup>+</sup>).

[1064]

[1065]

II-6: 1-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸프로판-2-일 4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트.

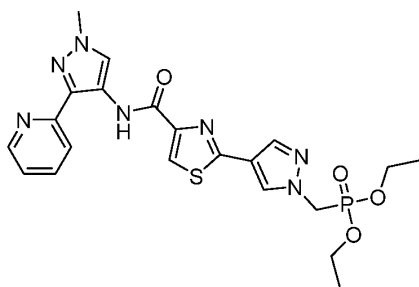


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.34 – 12.12 (m, 1H), 9.07 – 8.85 (m, 1H), 8.83 – 8.61 (m, 1H), 8.54 – 8.34 (m, 2H), 7.96 (dtd, *J* = 16.9, 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 7.3, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.11 (m, 2H), 6.94 – 6.70 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.81 – 3.60 (m, 5H), 1.80 – 1.47 (m, 6H);  
LCMS (*m/z*): 588.74 (MH<sup>+</sup>).

[1066]

[1067]

II-7: 디에틸 ((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스포네이트.

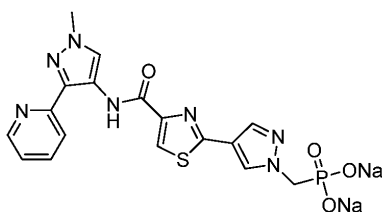


LCMS ( $m/z$ ): 502.52 ( $MH^+$ ).

[1068]

[1069]

II-8: 나트륨 ((4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스포네이트.



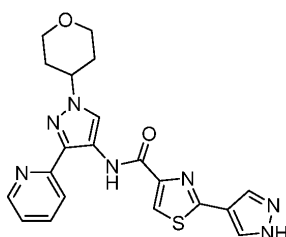
$^1H$  NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드)  $\delta$  8.14 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.94 – 7.69 (m, 1H), 7.71 – 7.45 (m, 3H), 7.31 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.01 (m, 1H), 4.29 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H);

LCMS ( $m/z$ ): 446.50 ( $MH^+$ ).

[1070]

[1071]

II-10: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



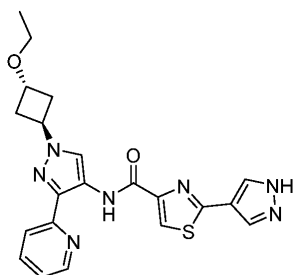
$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.42 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.96 – 8.67 (m, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 2H), 8.42 – 8.22 (m, 1H), 8.25 – 7.80 (m, 3H), 7.59 – 7.19 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.00 (dd,  $J$  = 10.8, 3.7 Hz, 2H), 3.73 – 3.39 (m, 2H), 2.19 – 1.82 (m, 4H);

LCMS ( $m/z$ ): 422.52 ( $MH^+$ ).

[1072]

[1073]

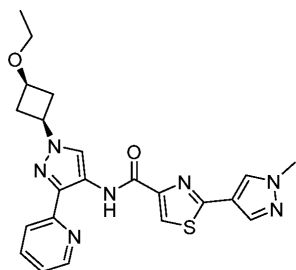
II-12: N-(1-((1,3-트랜스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.41 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 5.06 (p,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.40 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.14 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 86.42%; MS ( $m/e$ ): 436.50 ( $MH^+$ ).

[1074]

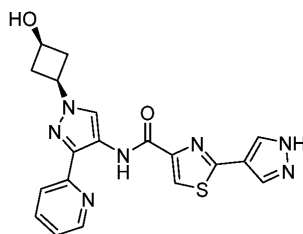
[1075] II-13: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.15 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.93 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 96.61%; MS (m/e): 450.77 (MH<sup>+</sup>).

[1076]

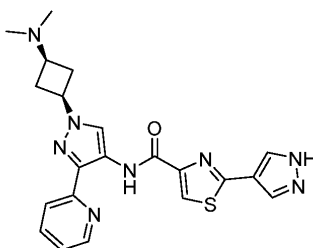
[1077] II-14: N-(1-((1,3-시스)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H); LCMS: 순도: 97.58%; MS (m/e): 408.53 (MH<sup>+</sup>).

[1078]

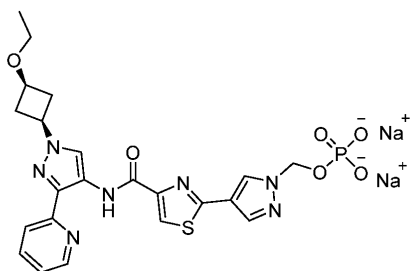
[1079] II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.40 (br, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 6.6 Hz, 1H), 4.73 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.40 (s, 6H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 435.57 (MH<sup>+</sup>).

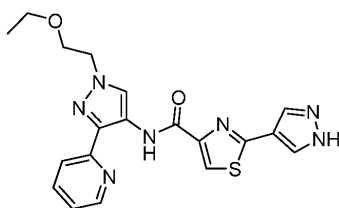
[1080]

[1081] II-16: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-나트륨 염.



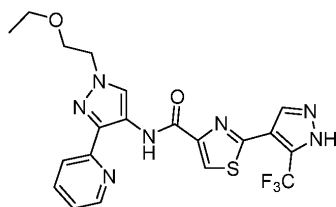
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.46 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.12 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 546.57 (MH<sup>+</sup>).

II-18: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염.



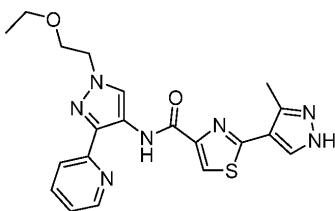
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.20 (s, 1H), 8.76 (ddd, J = 4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.06 – 7.87 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.3, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 1.17 – 1.00 (m, 3H); MS (ESI) (m/z): 410 [M+H]<sup>+</sup>.

II-19: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염.



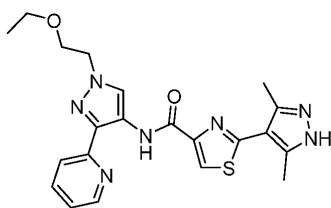
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.82 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.60 (dt, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) (m/z): 478 [M+H]<sup>+</sup>.

II-21: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (ddd, J = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.92 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 4.36 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.46 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.15 – 1.02 (m, 3H); MS (ESI) (m/z): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

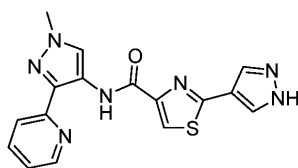
[1089] II-23: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.64 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 3.9, 2.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 0.3 Hz, 1H), 8.07 – 7.97 (m, 1H), 7.91 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J$  = 7.5, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.09 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 438 [M+H] $^+$ .

[1090]

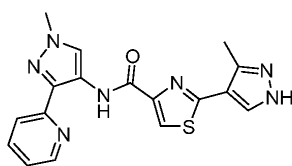
[1091] II-26: N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.76 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 0H), 8.59 – 8.45 (s br, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1H), 8.13 (s br, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.41 (ddd,  $J$  = 7.2, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 352 [M+H] $^+$ .

[1092]

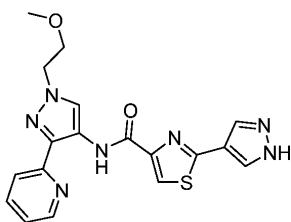
[1093] II-27: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 8.62 (ddd,  $J$  = 5.1, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.89 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.65 (m, 1H), 7.36 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 366 [M+H] $^+$ .

[1094]

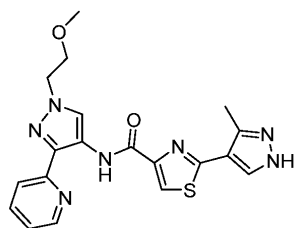
[1095] II-28: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.21 (s, 1H), 8.82 – 8.73 (m, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 3H), 8.06 – 7.87 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.27 (s, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 395 [M+H] $^+$ .

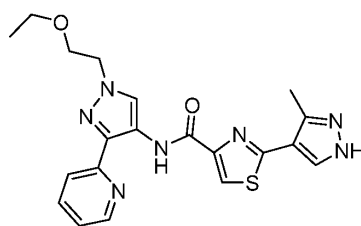
[1096]

[1097] II-29: N-(1-(2-메톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염.



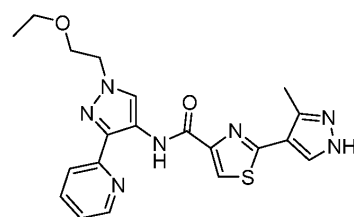
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.85 (s, 1H), 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.92 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); MS (ESI) (*m/z*): 410 [M+H]<sup>+</sup>.

II-31: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



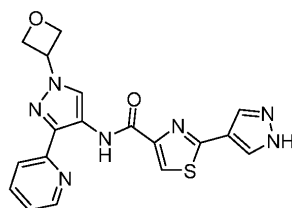
MS (ESI) (*m/z*): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

II-32: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포름산 염.



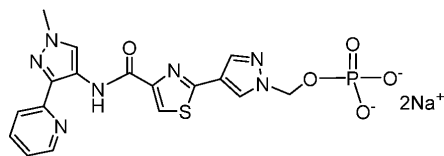
MS (ESI) (*m/z*): 338 [M+H]<sup>+</sup>.

II-34: N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



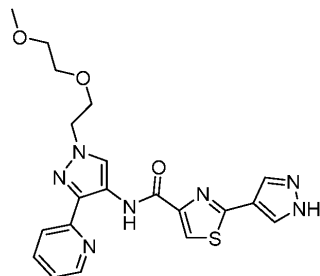
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.43 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 8.78 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 3.5 Hz, 0H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 5.72 (tt, *J* = 7.4, 6.5 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 4H); MS (ESI) (*m/z*): 394 [M+H]<sup>+</sup>.

II-36: 나트륨 (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트.



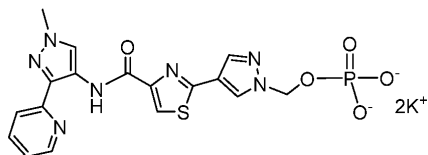
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.21 (s, 1H), 8.86 (dt,  $J$  = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 4.68 – 4.35 (m, 2H), 8.63 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J$  = 6.9, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 5.72 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 462 [M+H] $^+$ .

II-37: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



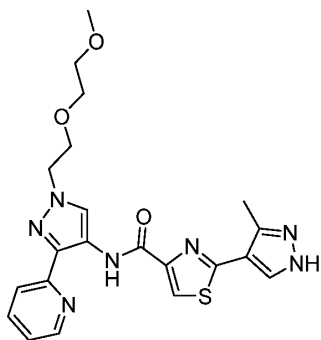
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  11.75 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dt,  $J$  = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 2H), 7.63 – 7.41 (m, 2H), 6.96 (dddd,  $J$  = 7.4, 4.9, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.97 (dt,  $J$  = 3.0, 1.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (ESI) ( $m/z$ ): 440 [M+H] $^+$ .

II-38: 칼륨 (4-(4-((1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트.



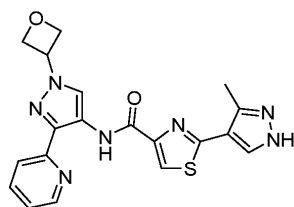
MS (ESI) ( $m/z$ ): 462 [M+H] $^+$ .

II-39: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



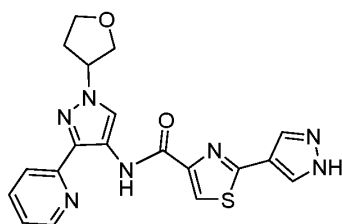
MS (ESI) ( $m/z$ ): 454 [M+H] $^+$ .

II-41: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-(옥세탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염.



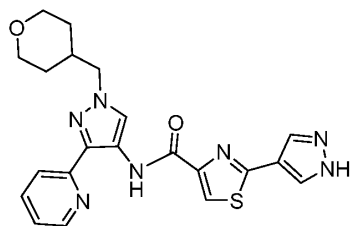
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.87 (s, 1H), 8.67 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.6, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.80 – 5.66 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 4H), 2.69 (s, 3H); MS (ESI) (*m/z*): 408 [M+H]<sup>+</sup>.

II-43: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포름산 염.



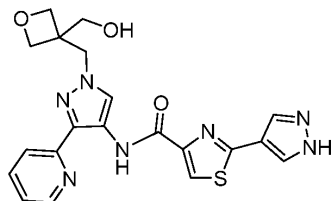
MS (ESI) (*m/z*): 408 [M+H]<sup>+</sup>.

II-45: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포름산 염.



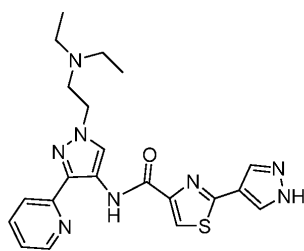
MS (ESI) (*m/z*): 436 [M+H]<sup>+</sup>.

II-47: N-(1-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드 포름산 염.



MS (ESI) (*m/z*): 438 [M+H]<sup>+</sup>.

II-49: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 포름산 염.

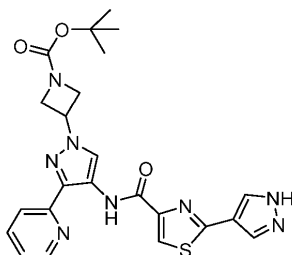


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.19 (s, 1H), 8.76 (dt, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.93 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.60 – 3.44 (m, 4H), 2.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); MS (ESI) (*m/z*): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

[1122]

[1123]

II-54: 3차-부틸-3-[4-(2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-2-카르복사미도)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트, 유리 염기.

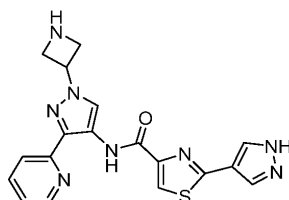


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, *J*=5.1Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.5 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.33 (t, *J*=8.7Hz, 2H), 4.23-3.36 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (*m/e*) 493.62 MH<sup>+</sup>.

[1124]

[1125]

II-55: N-{1-(아제티딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, TFA 염.

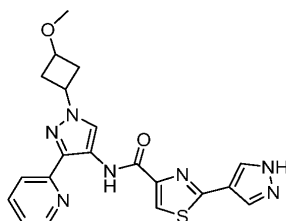


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.8 (d, *J*=5.1Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.3 (s, 2H), 8.13-8.1 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.5-7.46 (m, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 4H); MS (*m/e*) 393.54 MH<sup>+</sup>.

[1126]

[1127]

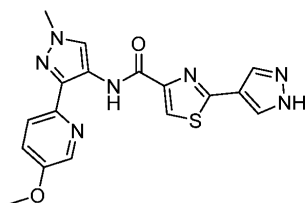
II-57: N-{1-(3-메톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일}-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드, 유리 염기, 시스 이성질체.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (bs, 1H), 8.1 (bs, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H); MS (*m/e*) 422.58 MH<sup>+</sup>.

[1128]

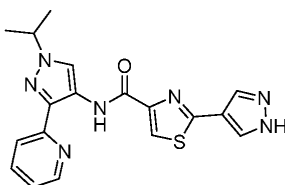
[1129] II-58: N-(3-(5-메톡시피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.48 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 3.0, 0.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  382.66.

[1130]

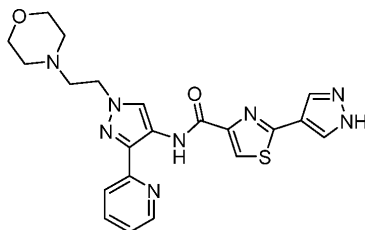
[1131] II-59: N-(1-이소프로필-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.47 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 8.80 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.55 – 8.54 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J$  = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J$  = 7.4, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 4.67 (hept,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.54 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  380.65.

[1132]

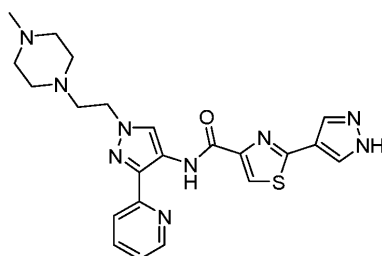
[1133] II-60: N-(1-(2-모르폴리노에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  12.40 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.72 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.09 – 8.06 (m, 2H), 7.77 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H, CHCl<sub>3</sub> 과 일부 중첩됨), 4.31 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.74 – 3.70 (m, 4H), 2.91 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  451.75

[1134]

[1135] II-61: N-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

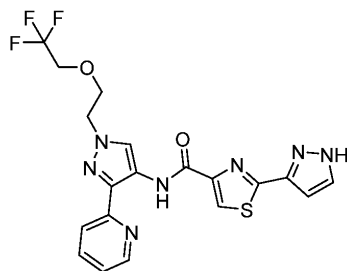


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.49 (br s, 1H), 12.24 (s, 1H), 8.80 (br d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (v br s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J$  = 7.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J$  = 7.2, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.81 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (s, DMSO 와 일부 중첩됨, 2H), 2.35 (br s, 4H), 2.18 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  464.74.

[1136]

[1137] II-66: 2-(1H-피라졸-3-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸

-4-카르복사미드.

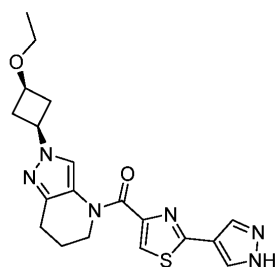


<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.78 – 8.76 (m, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, br, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 4.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 464.11 (MH<sup>+</sup>).

[1138]

[1139]

II-67: (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(2-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-2,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온.

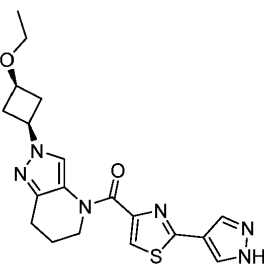


<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 4H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.21 (t, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (*m/z*): 399.21 (MH<sup>+</sup>).

[1140]

[1141]

II-68: R927583 TFA 염으로서 (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(2-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-2,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온.

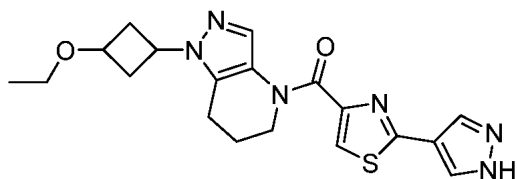


<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.17 (s, br, 3H), 7.92 (s, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 4H), 3.49 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.53 (m, 6H), 2.07 (s, br, 2H), 1.21 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 4.13 (q, J = 10.8 Hz, 2H).

[1142]

[1143]

II-69: R927597: TFA 염으로서 (2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-일)(1-(3-에톡시시클로부틸)-1,5,6,7-테트라히드로-4H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-일)메탄온.

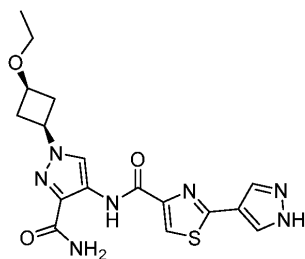


[1144]

[1145]

기하이성질체(regioisomer)와 R927583(II-68, 상기)의 63:37 혼합물.

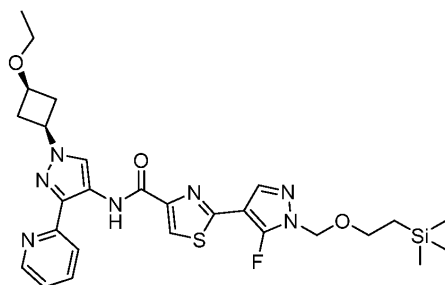
[1146] II-70: N-(3-카바모일-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.40 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 1.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 402.20 (MH<sup>+</sup>).

[1147]

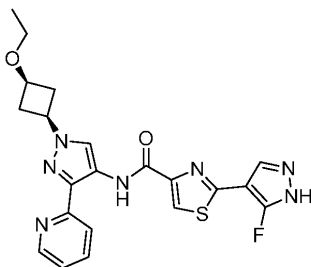
[1148] II-71: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



LCMS (*m/z*): 584.33 (MH<sup>+</sup>).

[1149]

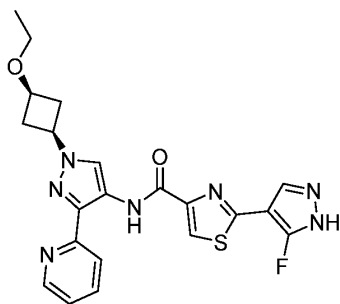
[1150] II-72: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.17 (s, 1H), 8.75 – 8.73 (m, 1H), 8.49 – 8.46 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.42 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.45 – 2.42 (m, 2H), 1.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 454.22 (MH<sup>+</sup>).

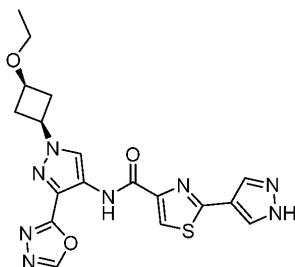
[1151]

[1152] II-73: 포르메이트 염으로서 N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(5-플루오로-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



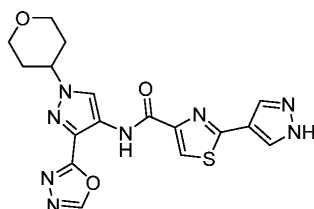
LCMS ( $m/z$ ): 454.15 ( $MH^+$ ).

II-74: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



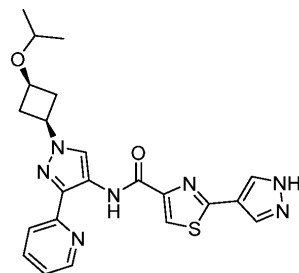
$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.42 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 1.15 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H); LCMS ( $m/z$ ): 427.24 ( $MH^+$ ).

II-75: N-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.89 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.07 – 2.03 (m, 4H); LCMS ( $m/z$ ): 413.13 ( $MH^+$ ).

II-76: N-(1-((1,3-시스)-3-이소프로폭시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.41 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.58 (p,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (p,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 1.10 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H); LCMS: 순도: 100%; MS ( $m/e$ ): 450.19 ( $MH^+$ ).

CCOC1CCC1Nc2nc3c(ncn3C(=O)Nc4cnc5c(s4)cn(Cn6cncnc6COP(=O)([O-])[O-])n7cncnc7)cc8ccccc82.[K+].[K+]

[1162]

순도: 100%; MS (m/e): 546.23 (MH<sup>+</sup>).

[1164]

CCOC1CCC[C@H]1n2cnc3c2c(c4ccccc4n3)C(=O)Nc5csc6c5cnc7c6cnc7COP(=O)([O-])[O-].[Ca+2]

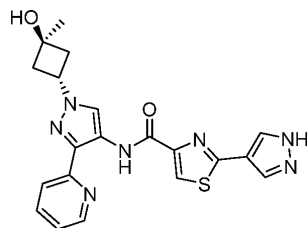
[1166]

LCMS: 순도: 95.41%; MS (m/e): 546.22 (MH<sup>+</sup>).

[1167]

[1168]

- 167 -

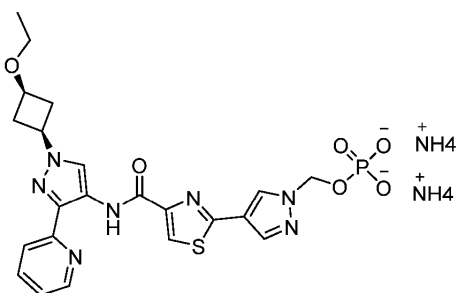


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.04 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 422.22 (MH<sup>+</sup>).

[1169]

[1170]

II-80: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-암모늄 염.



[1171]

[1172]

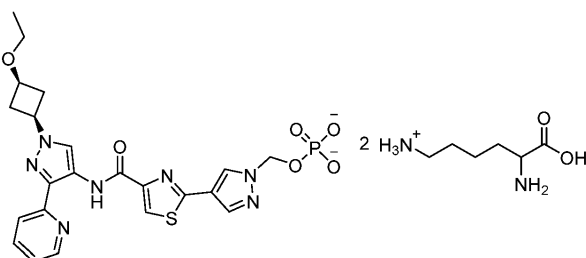
아세트니트릴(1 mL) 및 물(1 mL) 중 (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트(200 mg)의 혼합물에 메탄올 중 2.0N 암모니아 용액(0.37 mL, 2 eq.)을 첨가하였다. 5분 동안 초음파처리한 후에, 용액을 24시간 동안 동결건조시켰다. 얻어진 분말을 물(0.5 mL) 및 이소프로판올(3 mL)에 현탁시켰다. 얻어진 침전물을 여과를 통해 모으고, 이소프로판올(3 x 1 mL)로 세척하고, 고진공 하, 실온에서 24시간 동안 건조시켜 암모늄 염(180 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드) δ 7.71 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.08 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 546.15 (MH<sup>+</sup>).

[1173]

[1174]

II-81: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-라이신 염.



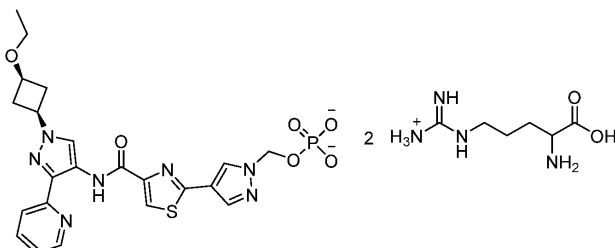
[1175]

[1176]

아세트니트릴(1 mL) 및 물(1 mL) 중 (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트(200 mg)의 혼합물에 L-라이신(107 mg, 2 eq.)을 첨가하였다. 5분 동안 초음파처리한 후에, 용액을 24시간 동안 동결건조시켰다. 얻어진 분말을 물(0.5 mL) 및 이소프로판올(3 mL)에 현탁시켰다. 얻어진 침전물을 여과를 통해 모으고, 이소프로판올(3 x 1 mL)로 세척하고, 고진공 하, 실온에서 24시간 동안 건조시켜 비스-라이신 염(200 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드)  $\delta$  7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 4H), 1.63 – 1.53 (m, 4H), 1.42–1.29 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 546.15 (MH<sup>+</sup>).

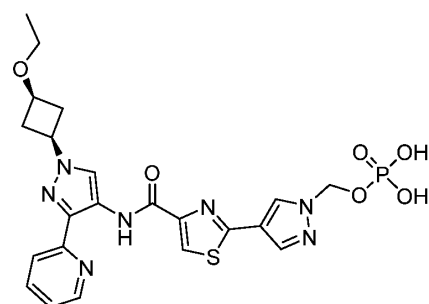
II-82: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 비스-아르기닌 염.



아세트니트릴(1 mL) 및 물(1 mL) 중 (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트(200 mg)의 혼합물에 L-아르기닌(128 mg, 2 eq.)을 첨가하였다. 5분 동안 초음파처리한 후에, 용액을 24시간 동안 동결건조시켰다. 얻어진 분말을 물(0.5 mL) 및 이소프로판올(3 mL)에 현탁시켰다. 얻어진 침전물을 여과를 통해 모으고, 이소프로판올(3 x 1 mL)로 세척하고, 고진공 하, 실온에서 24시간 동안 건조시켜 비스-아르기닌 염(200 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. 염을 물(0.5 mL) 및 아세톤(8 mL)에 다시 용해시켰다. 50℃에서 10분 동안 가열한 후에, 용액을 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 침전물을 여과를 통해 모으고, 아세톤으로 세척하고, 고진공 하, 실온에서 24시간 동안 건조시켜 비스-아르기닌 염(120 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드)  $\delta$  7.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 4H), 1.63 – 1.44 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 546.15 (MH<sup>+</sup>).

II-83: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트.



N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드(59 g) 및 탄산세슘(88 g, 2eq.)을 디메틸포름아미드(500 mL)에 현탁시키고, 디-3차-부틸(클로로메틸)포스페이트(53 g, 1.5 eq.)를 반응에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 내지 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1 L)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 실온에서 증발시키고, Torrent Combiflash®Rf 컬럼 크로마토그래피(핵산 중 에틸 아세테이트, 20 내지 100%)를 이용하여 정제하여 프로드러그(prodrug) 에스테르를 무색 오일(85 g, 95% 수율)로서 수득하였다. LCMS: 순도: 100%; MS(m/e): 658.38(M<sup>+</sup>).

디-3차-부틸((4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스페이트(85 g)를 무수 디클로로메탄(700 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 0℃까지 냉각시키고, 트리플루오로아세트산(150 mL)을 점적 방식으로 첨가하였다. LC-MS 분석에서 산으로의 완전 전

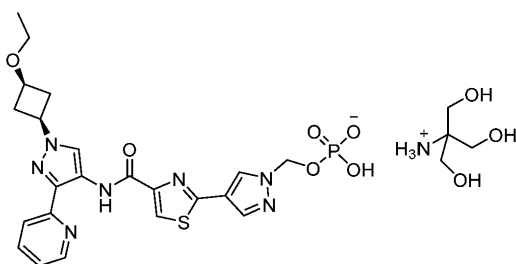
환이 나타날 때까지 반응 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하고, 용액을 실온에서 회전 증발기 상에서 증발시켰다. 잔부를 고진공하, 실온에서 24시간 동안 추가로 건조시켜 산으로서 얻은 황색 반-고형물을 수득하고, 염을 형성시키기 위해 후속하여 사용하였다.

- [1186] (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트(100 mg)를 아세톤(10 mL) 및 물(0.5 mL) 중에서 50℃에서 밤새 교반하였다. 탁한 용액을 실온까지 냉각시켰다. 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 아세톤으로 세척하고, 고진공 하, 실온에서 24시간 동안 건조시켰다(90 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.20 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 546.15 (MH<sup>+</sup>).

[1187]

- [1188] II-84: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 트리소 염.



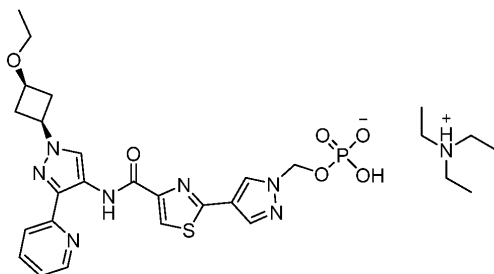
[1189]

- [1190] 아세토니트릴(1 mL) 및 물(1 mL) 중 (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트(118 mg)의 혼합물에 트리소(히드록시메틸)아미노메탄(52 mg, 2 eq.)을 첨가하였다. 5분 동안 초음파처리한 후에, 용액을 24시간 동안 동결건조시켰다. 얻어진 분말을 물(0.5 mL) 및 아세톤(5 mL)에 현탁시켰다. 용액을 50℃에서 30분 동안 교반하고, 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 1주일 후에, 얻어진 침전물을 여과를 통해 모으고, 아세톤(3 x 1 mL)으로 세척하고, 고진공 하, 실온에서 24시간 동안 건조시켜 모노-트리소 염(120 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드) δ 7.83 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 6H), 3.49 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 546.16 (MH<sup>+</sup>).

[1191]

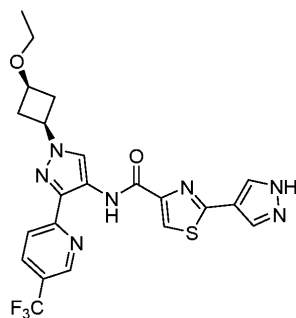
- [1192] II-85: (4-(4-((1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 포스페이트 트리에틸아민 염.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드) δ 7.81 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.11 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 7.4 Hz, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 12H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 546.15 (MH<sup>+</sup>).

[1193]

- [1194] II-86: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

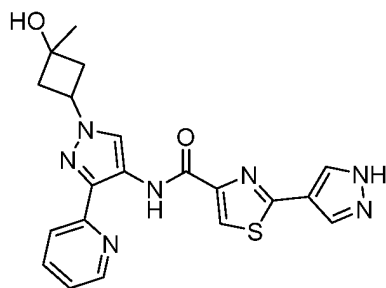


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.45 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.32 – 8.30 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.65 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ; LCMS: 순도: 94.79%; MS (m/e): 502.27 (MH<sup>+</sup>).

[1195]

[1196]

II-87: N-(1-(3-히드록시-3-메틸시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

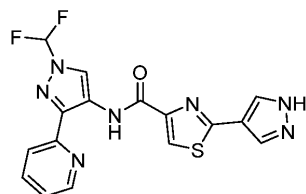


LCMS: 순도: 91.70%; MS (m/e): 422.16 (MH<sup>+</sup>).

[1197]

[1198]

II-88: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

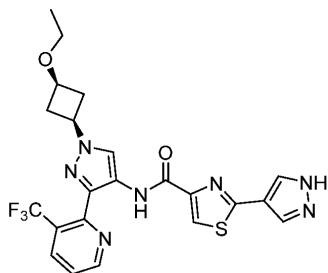


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.42 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 8.85 – 8.82 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 2H), 8.02 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1 H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 388.10 (MH<sup>+</sup>).

[1199]

[1200]

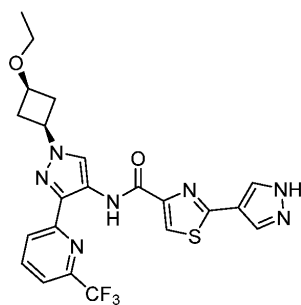
II-89: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.43 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 3H), 7.66 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 4.62 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS: 순도: 92.15%; MS (m/e): 504.22 (MH<sup>+</sup>).

[1201]

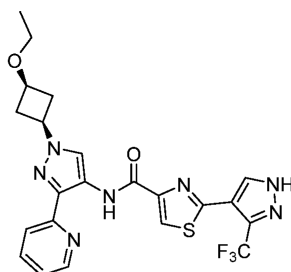
[1202] II-90: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.40 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 – 8.33 (m, 3H), 8.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.42 – 2.38 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 504.22 (MH<sup>+</sup>).

[1203]

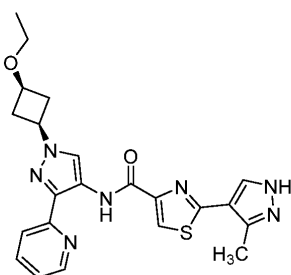
[1204] II-91: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.83 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 2.43 – 2.40 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 504.22 (MH<sup>+</sup>).

[1205]

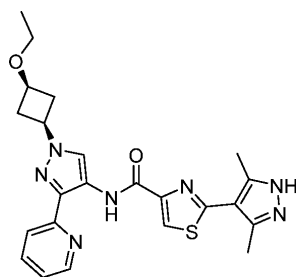
[1206] II-92: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.19 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.92 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 450.25 (MH<sup>+</sup>).

[1207]

[1208] II-93: 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

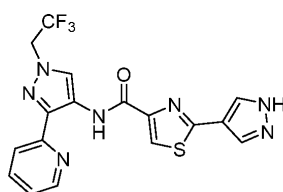


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.79 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.83 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.56 (br, 6H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 464.23 (MH<sup>+</sup>).

[1209]

[1210]

II-94: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

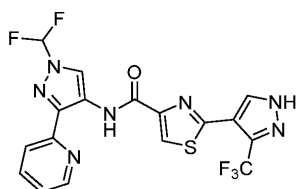


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (q, J = 9.0 Hz, 2H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 420.15 (MH<sup>+</sup>).

[1211]

[1212]

II-95: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

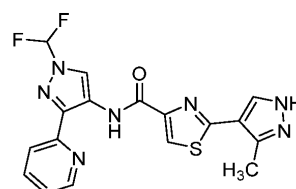


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 2H), 7.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 456.10 (MH<sup>+</sup>).

[1213]

[1214]

II-96: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

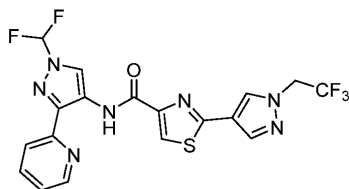


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.20 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.94 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 402.14 (MH<sup>+</sup>).

[1215]

[1216]

II-97: N-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

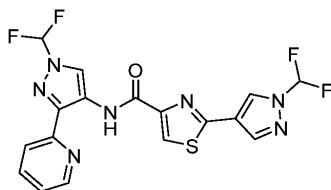


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.26 (s, 1H), 8.84 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 9.0 Hz, 2H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 470.15 (MH<sup>+</sup>).

[1217]

[1218]

II-98: 2-(1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(difluoromethyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamide.

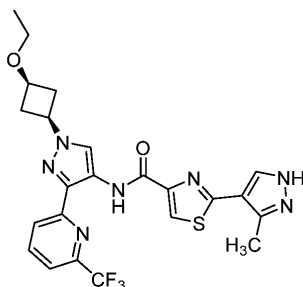


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 58.5 Hz, 2H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.3 Hz, 1H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 438.09 (MH<sup>+</sup>).

[1219]

[1220]

II-99: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

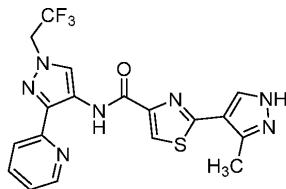


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 – 8.32 (m, 2H), 8.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 순도: 94.50%; MS (m/e): 518.33 (MH<sup>+</sup>).

[1221]

[1222]

II-100: 2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

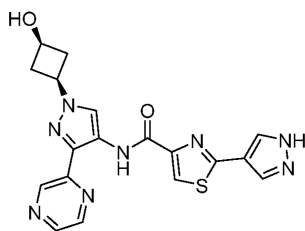


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.18 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.68 – 8.65 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 3H), 7.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.29 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 434.26 (MH<sup>+</sup>).

[1223]

[1224]

II-101: N-(1-((1,3-시스)-3-히드록시시클로부틸)-3-(피라진-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

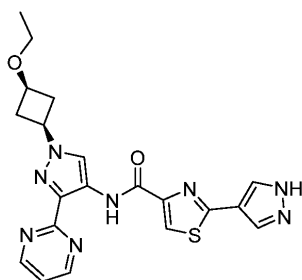


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.41 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 9.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.43 – 2.39 (m, 2H); LCMS: 순도: 96.50%; MS (m/e): 409.16 (MH<sup>+</sup>).

[1225]

[1226]

II-102: N-(1-((1,3-시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

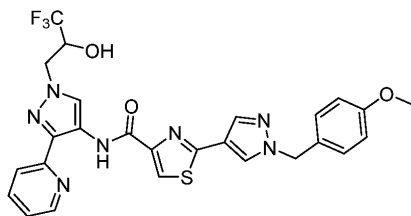


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.40 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.51 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.65 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.85 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 437.19 (MH<sup>+</sup>).

[1227]

[1228]

II-103: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

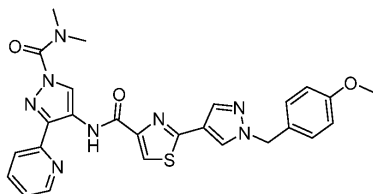


MS (ESI) (m/z): 570 [M+H]<sup>+</sup>

[1229]

[1230]

II-105: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

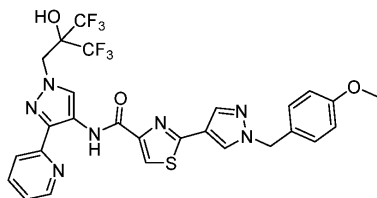


MS (ESI) (m/z): 529 [M+H]<sup>+</sup>

[1231]

[1232]

II-107: 2-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로필)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

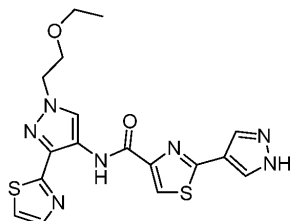


MS (ESI) ( $m/z$ ): 638 [M+H]<sup>+</sup>

[1233]

[1234]

II-109: 6 N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



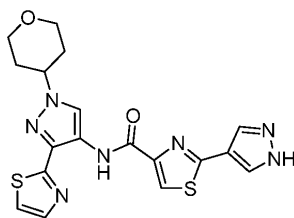
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.40 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (dd, *J* = 5.7, 4.9 Hz, 2H), 3.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 416 [M+H]<sup>+</sup>

[1235]

[1236]

II-111: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

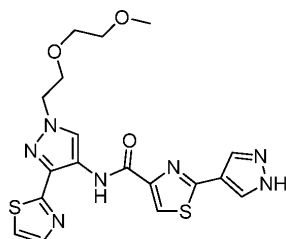


MS (ESI) ( $m/z$ ): 428 [M+H]<sup>+</sup>

[1237]

[1238]

II-113: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



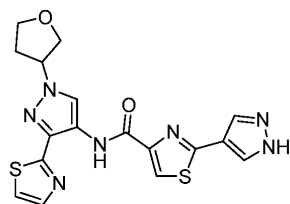
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 5.7, 4.9 Hz, 2H), 3.56 – 3.52 (m, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.20 (s, 3H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 446 [M+H]<sup>+</sup>

[1239]

[1240]

II-115: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-3-(티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

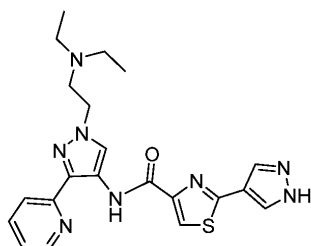


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.48 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 5.16 (dq,  $J$  = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.98 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 3.82 (td,  $J$  = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.30 (dddd,  $J$  = 13.3, 7.7, 5.8, 3.7 Hz, 1H).  
MS (ESI) ( $m/z$ ): 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1241]

[1242]

II-117: N-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



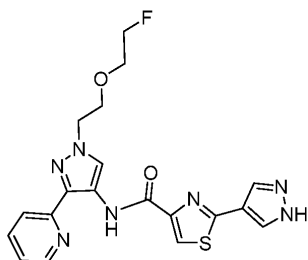
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.45 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.74 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (dt,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J$  = 7.4, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 4.22 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 4H), 0.90 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 437  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1243]

[1244]

II-118: N-(1-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

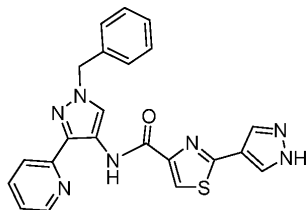


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.19 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (dt,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.45 – 4.42 (m, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1245]

[1246] II-120: N-(1-벤질-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

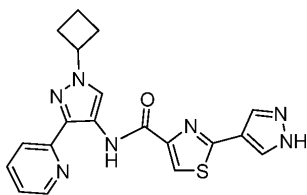


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.41 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (dt,  $J$  = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.25 (m, 6H), 5.44 (s, 2H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 428 [M+H] $^+$

[1247]

[1248] II-121: N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

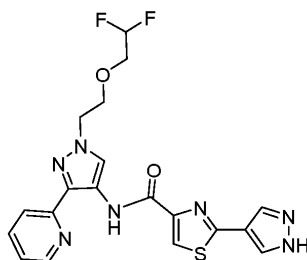


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.40 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.75 (ddt,  $J$  = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 5.08 – 4.77 (m, 1H), 2.63 – 2.35 (m, 4H), 1.82 (dtd,  $J$  = 10.5, 7.2, 2.2 Hz, 2H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 392 [M+H] $^+$

[1249]

[1250] II-122: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

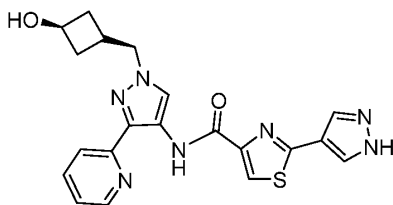


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.43 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dt,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 1H), 7.38 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.11 (tt,  $J$  = 54.9, 3.7 Hz, 1H), 4.40 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (td,  $J$  = 15.1, 3.8 Hz, 2H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 446 [M+H] $^+$

[1251]

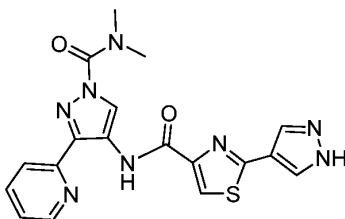
[1252] II-123: N-(1-(((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)메틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



MS (ESI) ( $m/z$ ): 422 [M+H] $^+$

[1253]

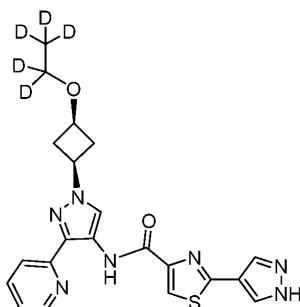
[1254] II-125: N-(1-(디메틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



MS (ESI) ( $m/z$ ): 409 [M+H]<sup>+</sup>

[1255]

[1256] II-127: N-(1-((1s,3s)-3-(에톡시-d5)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

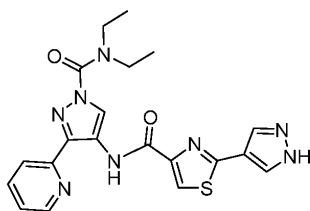


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.42 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (dt,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (tt,  $J$  = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 3.79 (tt,  $J$  = 7.7, 6.6 Hz, 1H), 2.78 (dddd,  $J$  = 9.9, 9.0, 4.8, 2.7 Hz, 2H), 2.41 (dddd,  $J$  = 10.6, 9.0, 6.7, 2.8 Hz, 2H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 441 [M+H]<sup>+</sup>

[1257]

[1258] II-128: N-(1-(디에틸카바모일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

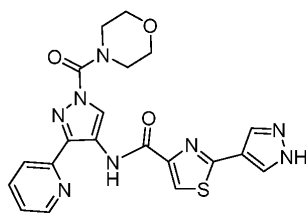


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.42 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.81 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 – 8.16 (m, 2H), 8.11 – 7.97 (m, 2H), 7.52 (ddd,  $J$  = 7.3, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 3.55 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 1.27 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 437 [M+H]<sup>+</sup>

[1259]

[1260] II-129: N-(1-(모르폴린-4-카보닐)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



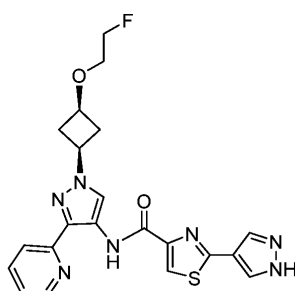
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.21 (s, 1H), 8.83 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 – 8.23 (m, 2H), 8.11 (dt,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 8.02 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 7.5, 4.9, 1.3$  Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.72 (dd,  $J = 5.6, 3.6$  Hz, 4H).  
MS (ESI) ( $m/z$ ): 451  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1261]

[1262]

II-130:

N-(1-((1s,3s)-3-(2-플루오로에톡시)시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



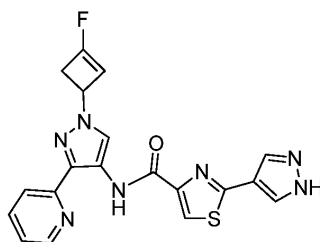
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.42 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.75 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.53 – 8.47 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (dt,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.92 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J = 7.5, 4.9, 1.2$  Hz, 1H), 4.68 – 4.54 (m, 2H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 3.90 (tt,  $J = 7.7, 6.5$  Hz, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 2.82 (dddd,  $J = 11.6, 7.3, 6.0, 2.7$  Hz, 2H), 2.53 – 2.39 (m, 2H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1263]

[1264]

II-132: N-(1-(3-플루오로시클로부트-2-엔-1-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

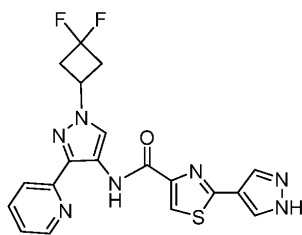


MS (ESI) ( $m/z$ ): 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1265]

[1266]

II-134: N-(1-(3,3-디플루오로시클로부트-2-엔-1-일)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

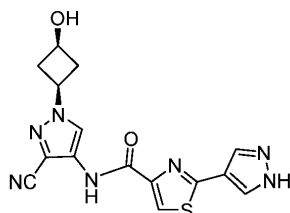


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.19 (s, 1H), 8.77 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (qd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 4H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 428 [M+H]<sup>+</sup>

[1267]

II-136: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

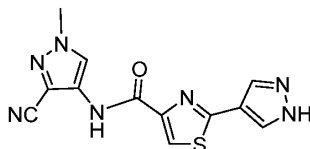


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.37 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.50 (tt, *J* = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.33 (dddd, *J* = 10.9, 9.1, 6.7, 2.7 Hz, 2H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 356 [M+H]<sup>+</sup>

[1269]

II-137: N-(3-시아노-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

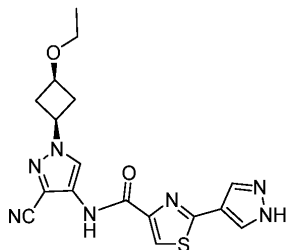


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 300  $[M+H]^+$

[1271]

II-138: N-(3-시아노-1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사  
 미드.

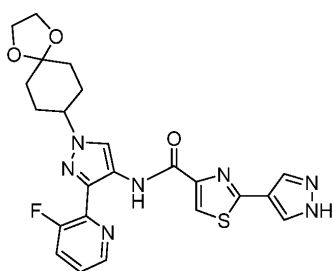


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.29 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.05 – 7.54 (m, 2H), 4.54 – 4.28 (m, 1H), 3.92 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 2H), 2.67 (q, *J* = 8.6, 7.9 Hz, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

MS (ESI) ( $m/z$ ): 384  $[M+H]^+$

[1273]

II-140: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.

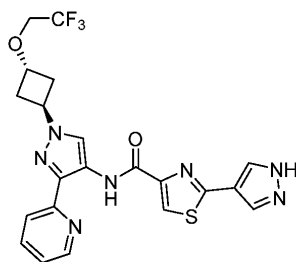


MS (ESI) ( $m/z$ ): 496 [M+H]<sup>+</sup>

[1275]

[1276]

II-141: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((트랜스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드

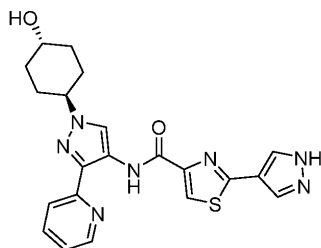


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.41 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.76 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.60 (m, 2H). LCMS: 순도: 88.96 %. MS ( $m/e$ ): 489.48 (MH<sup>+</sup>).

[1277]

[1278]

II-143: N-(1-((트랜스)-4-히드록시시클로헥실)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드

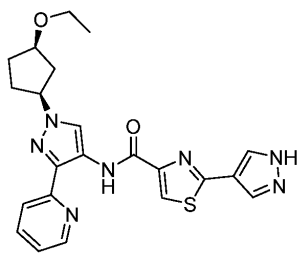


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.41 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.74 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.91 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.25 (t,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.37 (m, 2H). LCMS: 순도: 94.52 %. MS ( $m/e$ ): 435.51 (MH<sup>+</sup>).

[1279]

[1280]

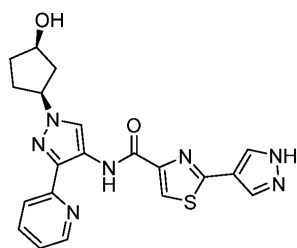
II-147: N-(1-((시스)-3-에톡시시클로헥틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.36 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H). LCMS: 순도: 96.91 %. MS (m/e): 449.53 (MH<sup>+</sup>).

[1281]

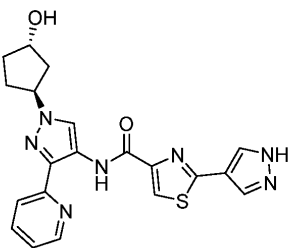
II-149: N-(1-((1S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.18 (s, 1H), 8.75 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.27 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.81 (m, 2H). LCMS: 순도: 95.63 %. MS (m/e): 421.48 (MH<sup>+</sup>).

[1283]

II-151: N-(1-((1R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드

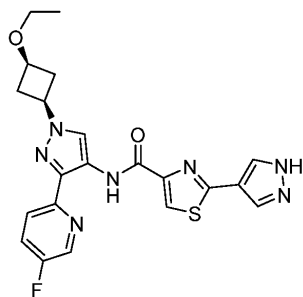


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.17 (s, 1H), 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (m, 3H), 7.92 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.72 (m, 1H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 421.48 (MH<sup>+</sup>).

[1285]

II-153: N-(1-((1S)-3-에톡시시클로부틸)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드

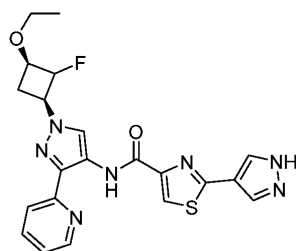
[1286]



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.36 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 96.80 %. MS (m/e): 453.50 (MH<sup>+</sup>).

[1287]

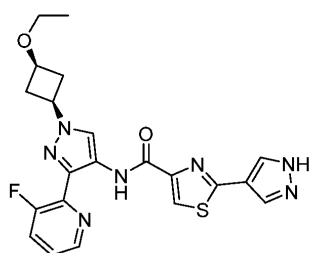
[1288] II-155: N-(1-((시스)-3-에톡시-2-플루오로시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.39 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.18 (q, *J* = 18.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 96.40 %. MS (m/e): 453.50 (MH<sup>+</sup>).

[1289]

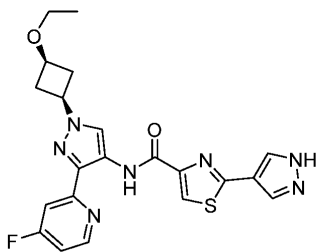
[1290] II-157: N-(1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 453.50 (MH<sup>+</sup>).

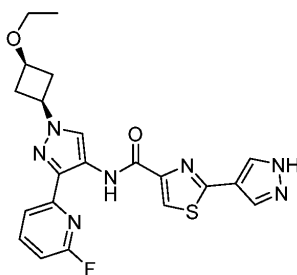
[1291]

[1292] II-158: N-(1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(4-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



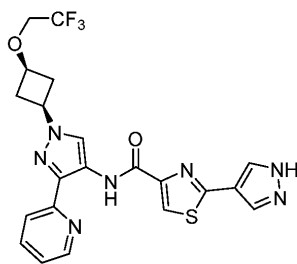
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 453.50 (MH<sup>+</sup>).

II-160: N-(1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



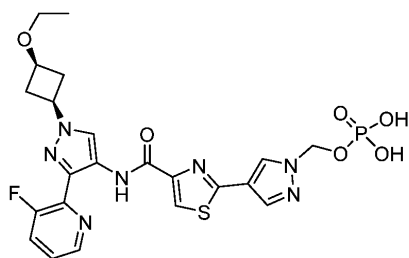
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.42 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 453.50 (MH<sup>+</sup>).

II-161: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-((시스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.43 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.76 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.48 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.61 (m, 2H). LCMS: 순도: 97.81 %. MS (m/e): 489.48 (MH<sup>+</sup>).

II-163: (4-(4-((1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트

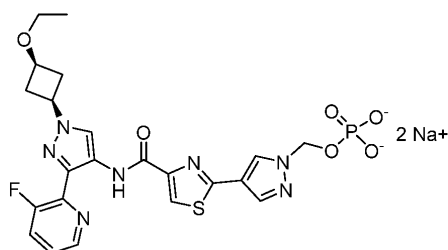


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.10 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.13 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H). LCMS: 순도: 95.89 %. MS (m/e): 563.50 (MH $^+$ ).

[1299]

[1300]

II-164: (4-(4-((1-((시스)-3-에톡시시클로부틸)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)카바모일)티아졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸 디나트륨 포스페이트

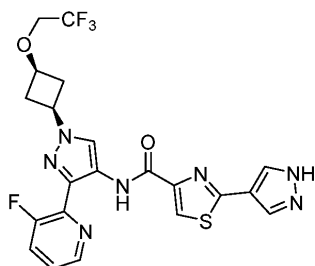


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드)  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.12 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H). LCMS: 순도: 95.89 %. MS (m/e): 563.50 (MH $^+$ ).

[1301]

[1302]

II-165: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((시스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드

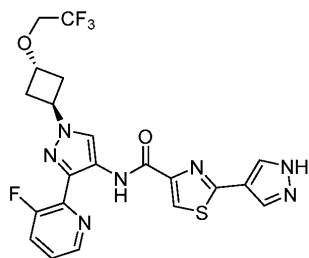


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.37 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.44 (m, 2H). LCMS: 순도: 96.48 %. MS (m/e): 507.47 (MH $^+$ ).

[1303]

[1304]

II-167: N-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1-((트랜스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드

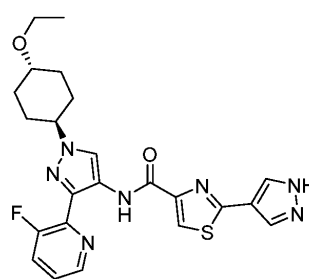


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.48 (m, 2H). LCMS: 순도: 95.89 %. MS (m/e): 507.47 (MH<sup>+</sup>).

[1305]

[1306]

II-169: N-(1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드

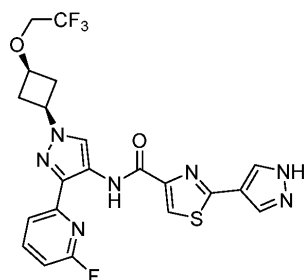


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.42 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS: 순도: 97.81 %. MS (m/e): 481.55 (MH<sup>+</sup>).

[1307]

[1308]

II-170: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((시스)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.37 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (m, 4H), 8.08 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.46 (m, 2H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 507.47 (MH<sup>+</sup>).

[1309]

[1310]

II-172: N-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1-((시스)-3-히드록시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



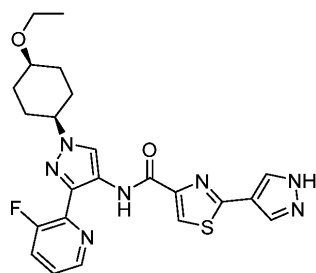
[1312]

[1313]

[1314]

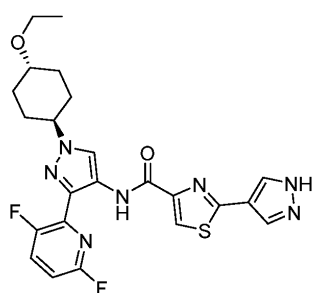


[1316]



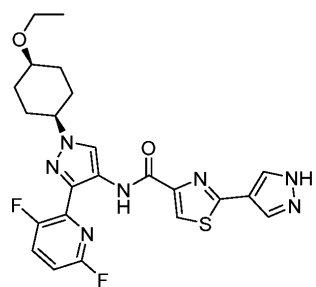
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 481.55 (MH<sup>+</sup>).

II-176: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((트랜스)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



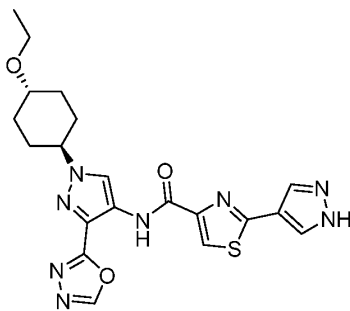
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 97.57 %. MS (m/e): 499.54 (MH<sup>+</sup>).

II-177: N-(3-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1-((시스)-4-에톡시시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드



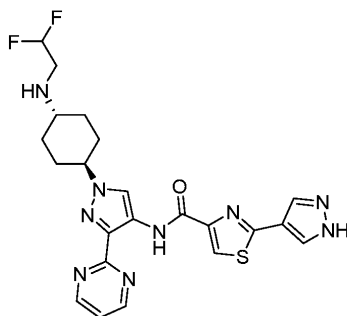
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 순도: 100 %. MS (m/e): 499.54 (MH<sup>+</sup>).

II-178: N-(1-((1r,4r)-4-에톡시시클로헥실)-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



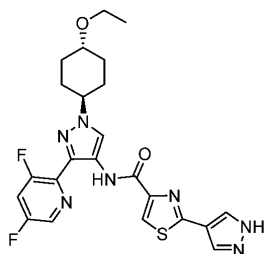
LCMS ( $m/z$ ): 455.28 ( $MH^+$ ).

II-179: N-(1-((1*r*,4*r*)-4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-3-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)-2-(1*H*-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



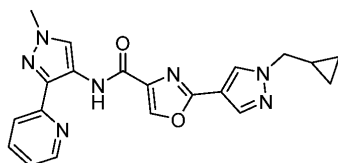
$^1H$  NMR (DMSO  $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  13.42 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.98 (d,  $J$  = 6.7Hz, 2H), 8.50 (s, br, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 6.16-5.78 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.12-1.82 (m, 6H), 1.29-1.17 (m, 2H); LCMS ( $m/z$ ): 500.18 ( $MH^+$ ).

II-180: N-(3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-1-((1*r*,4*r*)-4-에톡시시클로헥실)-1*H*-피라졸-4-일)-2-(1*H*-피라졸-4-일)티아졸-4-카르복사미드.



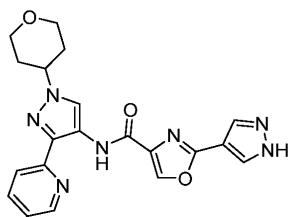
$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.67 (s, 1H), 8.68 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 0H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (ddd,  $J$  = 11.3, 9.1, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (t,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 4H), 1.85 (q,  $J$  = 12.3, 11.9 Hz, 2H), 1.35 (q,  $J$  = 10.7 Hz, 2H), 1.10 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H). LCMS ( $m/z$ ): 500.44 ( $MH^+$ ).

III-1: 2-(1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)-N-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.



$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.99 (s, 1H), 8.82 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 0.59 – 0.53 (m, 2H), 0.45 – 0.40 (m, 2H); LCMS: 순도: 100%; MS ( $m/e$ ): 390.59 ( $MH^+$ ).

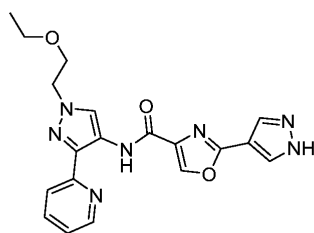
- [1330] III-2: 2-(1H-피라졸-4-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.54 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 8.86 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 – 8.49 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 – 8.08 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.93 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 4.67 – 4.42 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 2.04 (h, *J* = 5.0, 4.3 Hz, 4H); MS (ESI) (*m/z*): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

[1331]

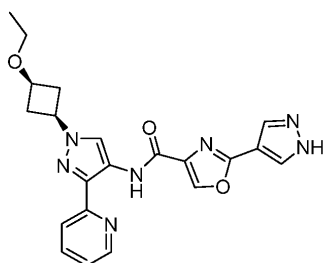
- [1332] III-3: N-(1-(2-에톡시에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.02 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); LCMS (*m/z*): 394.21 (MH<sup>+</sup>).

[1333]

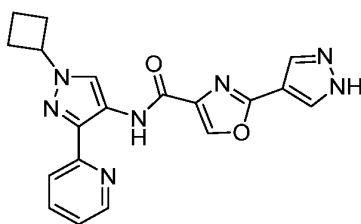
- [1334] III-4: N-(1-((1s,3s)-3-에톡시시클로부틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.01 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.42 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); LCMS (*m/z*): 420.21 (MH<sup>+</sup>).

[1335]

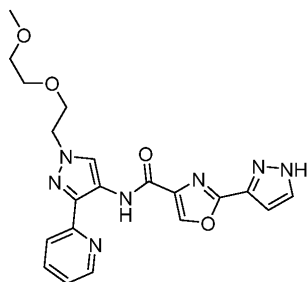
- [1336] III-5: 포르메이트 염으로서의 N-(1-시클로부틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.



LCMS (*m/z*): 376.20 (MH<sup>+</sup>).

[1337]

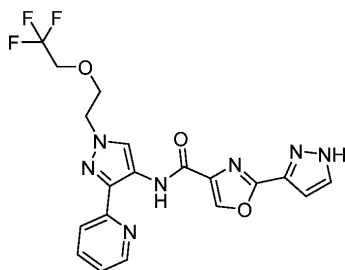
[1338] III-6: N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-3-일)옥사졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 4.37 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.56 – 3.53 (m, 2H); 3.44 – 3.41 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); LCMS (m/z): 424.24 (MH<sup>+</sup>).

[1339]

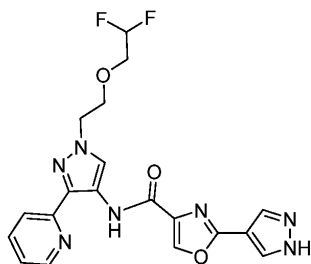
[1340] III-7: 2-(1H-피라졸-3-일)-N-(3-(피리딘-2-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 4.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.13 – 4.01 (m, 4H); LCMS (m/z): 448.17 (MH<sup>+</sup>).

[1341]

[1342] III-8: N-(1-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.53 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 8.84 (ddd, J = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 6.11 (tt, J = 54.9, 3.7 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (td, J = 15.2, 3.7 Hz, 2H).

MS (ESI) (m/z): 430 [M+H]<sup>+</sup>

[1343]

[1344] 실시예 24

[1345] THP-1 세포(IFN γ 로 프라이밍됨) 점정에서 LPS 유도된 IL23p19

[1346] 물질 및 장비

[1347] THP-1 세포(ATCC, Cat# TIB-202), 디메틸 설펝사이드(DMSO)(Sigma-Aldrich, Cat# D2650), RPMI 1640(Cellgro, Cat# 10-040-CM), 우태아혈청(Sigma, Cat# F4135), 소혈청으로부터의 알부민(BSA)(Sigma-Aldrich, Cat#A7906),

LPS(Serotype K-235, Sigma, Product Number L 2143), IFN  $\gamma$  (Peprotech, Cat# 300-02)

[1348] 캡처 항체: 인간 IL-23p19 ELISA(e-Bioscience, Cat. # 14-7238-85), 검출 항체: 제1 마우스 비오티닐화된 항-인간 IL-12(p40/p70)(e-Bioscience, Cat. # 13-7129-85), 제2 HRP-콘주게이션된 스트렙타비딘(R&D Systems, Cat#DY998), 1x PBST 세척 완충제(PBS-Tween 정제)(VWR International, Cat#80058-558), ELISA 블로킹 완충제(1% BSA를 함유한 PBS), ELISA 희석 완충제(1% BSA를 함유한 PBS), 384 웰 평면-바닥, MaxiSorp Black Immuno 플레이트(Thermo Scientific, Cat# 12-565-346), 384 웰 평면-바닥, 백색 조직 배양 플레이트(Thermo Scientific, Cat# 12-565-343), Super Signal ELISA Pico 화학발광 기질(Thermo Scientific, Cat#37070), Cell Titer Glo 시약(Promega, Cat#G7573), 양성 대조군, IKK2VI 억제제(Calbiochem, Cat#401483), AquaMax 4000 플레이트 세척기(Molecular Devices), 루미노미터(Luminometer), Wallac Victor2 1420 멀티라벨 카운터(Multilabel Counter).

[1349] **방법**

[1350] **THP-1 세포 자극:**

[1351] 1일째에, 50K/웰 THP-1 세포를 시딩하고, 10% FBS를 함유한 RPMI 배지에서 약 18시간 동안 384-웰 플레이트에서 IFN  $\gamma$  (50 ng/mL)로 프라이밍하였다. 2일째에, 화합물을 5 mM로부터 3배 희석으로 DMSO에 연속적으로 희석하고, 이후에, 10% FBS를 함유한 RPMI 배지에서 1:125로 희석하였다. 384 웰 조직 배양 플레이트에서 50  $\mu$ l/웰 2x 화합물을 50  $\mu$ l/웰 THP-1 세포(IFN $\gamma$ 로 프라이밍됨)에 2회 첨가하였다. 1  $\mu$ g/ml LPS의 최종 농도를 수득하기 위해 10  $\mu$ l/웰 11x LPS의 첨가 전에, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 세포를 화합물로 사전-인큐베이션하였다. 3일째에, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 18시간 동안 자극시킨 후에, 검정 플레이트를 원심분리하고, 70  $\mu$ l/웰 상청액을 수확하였다. 70  $\mu$ l/웰의 상청액 중 IL-23p19 단백질을 샌드위치 ELISA에 의해 측정하고, 25  $\mu$ l/웰 Cell Titer Glo 시약을 나머지 세포에 첨가하여 화합물 독성을 측정하였다.

[1352] **인간 IL-23p19 샌드위치 ELISA:**

[1353] Maxisorp immuno ELISA 플레이트를 실온에서 밤새 PBS 중 25  $\mu$ l/웰의 항-IL-23p19 캡처 항체(2.5  $\mu$ g/mL)로 사전-코팅하였다. 1x PBST로 세척한 후에, 플레이트를 실온에서 2시간 동안 PBS 중 100  $\mu$ l/웰의 1% BSA를 사용하여 블로킹하였다. 플레이트를 1x PBST로 3회 세척하고, 70  $\mu$ l/웰 상청액을 첨가하였다. 플레이트를 흔들어주면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 1x PBST로 3회 세척하였다. 1% BSA를 함유한 PBS 중 25  $\mu$ l/웰의 비오티닌 표지된 항-IL-12(p40/p70) 검출 항체(100 ng/mL)를 첨가하고, 플레이트를 흔들어주면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 1x PBST로 3회 세척한 후에, 1% BSA를 함유한 PBS 중 25  $\mu$ l/웰의 스트렙타비딘-HRP(1:200)을 첨가하고, 플레이트를 흔들어주면서 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 1x PBST로 3회 세척하고, 25  $\mu$ l/웰의 Super Signal ELISA Pico 화학발광 기질을 첨가하였다. 플레이트를 루미노미터로 판독하고, 화학발광 값을 곡선 피팅, EC<sub>50</sub> 계산, 및 데이터베이스 저장을 위하여, Athena(Rigel)에 입력하였다. 결과는 표 1에 나타내었다.

[1354] **실시예 25**

[1355] **DC 세포를 사용한 화합물 스크리닝**

[1356] **물질**

[1357] 인간 PBMC 세포(All Cells, Cat No. PB002)

[1358] 10% FBS를 함유한 RPMI 성장 배지

[1359] IFN  $\gamma$  (Peprotech, Cat No. 300-02)

[1360] GM-CSF(Peprotech, Cat No. 300-03) 및 IL4(Peprotech Cat No. 200-04)

[1361] 백색 투명 바닥 96 웰 플레이트(Fisher, Cat No. 07-200-587, Corning #3903)

[1362] Sigma Aldrich (Cat No. L2018-5MG)로부터의 LPS(PBS 중 2.5 mg/ml 모액을 제조함)

[1363] Cell Titer Glo 시약(Promega, Cat No. G7573)

[1364] 양성 대조군, IKK2VI 억제제(Calbiochem, Cat No. 401483)

[1365] **프로토콜**

[1366] **I. PBMC의 DC 세포로의 분화:**

[1367] 판매 회사로부터 획득된 인간 PBMC 세포(4억개)를 15 ml RPMI 배지(10% FBS)를 함유한 T-175 플라스크로 옮기고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2시간 후에, 부유 세포를 포함하는 배지를 조심스럽게 흡입시키고, GM-CSF(100 ng/ml) 및 IL4(20 ng/ml)를 함유한 새로운 RPMI 배지(10% FBS) 12 ml를 첨가하고, 플라스크를 37℃ 인큐베이터에서 7일 동안 유지시켰다.

[1368] 3일 후에, 새로운 GM-CSF(100 ng/ml) 및 IL4(20 ng/ml)를 플라스크에 첨가하고, 인큐베이션을 계속하였다. 7일 후에, 완전히 분화된 세포를 스피닝 다운(spinning down)(1200 rpm/5 min) 및 배지의 흡입에 의해 수확하였다. 세포를 50ng/ml IFN $\gamma$  (1000 U/ml)를 함유한 새로운 RPMI 배지(10% FBS)에 현탁시키고, 이후에, 백색의 투명 바닥 96 웰 플레이트 상에 플레이팅하고(100  $\mu$ l 중 50K/웰), 37℃ 인큐베이터에서 24시간 동안 정치시켰다.

[1369] **II. 화합물의 첨가:**

[1370] 24시간 인큐베이션 후, 웰 당 2X 농축된 시험 화합물을 함유한 100  $\mu$ l의 RPMI 배지를 상기 세포-배양 배지에 첨가하고(최종 농도가 1X가 됨), 플레이트를 LPS로 자극하기 전에, 37℃에서 1시간 동안 사전-인큐베이션하였다.

[1371] 1시간 화합물 사전-인큐베이션 후에, 웰 당 10  $\mu$ l의 RPMI 배지 중 20X 농축된 LPS 용액을 첨가하여 1  $\mu$ g/ml의 최종 농도를 수득하였다. 혼합물을 흔들어주고, 추가 18시간 동안 37℃에서 플레이트를 인큐베이션하였다.

[1372] 155  $\mu$ l의 상청액을 각 웰로부터 (웰의 바닥에 덩어리 접촉하지 않게 하면서) 조심스럽게 수확하고, 나머지 50  $\mu$ l/웰의 세포 배양 플레이트에 50  $\mu$ l의 Cell Titer Glo 시약을 첨가하였다. 혼합물을 셰이커 상에서 1 내지 2분 동안 인큐베이션하고, 플레이트를 발광 강도에 대해 판독하여 화합물 세포독성을 결정하였다. 상기에서 수집된 세포 배양 상청액을 사용하여 하기에 기술되는 바와 같은 IL23 ELISA(65  $\mu$ l-상청액) 및 IL10 ELISA(90  $\mu$ l-상청액)를 수행하였다.

[1373] **실시예 26**

[1374] **인간 IL-23 (p19/p40) ELISA 프로토콜(e-Biosciences)**

[1375] 물질:

[1376] 96-웰 고 결합 불투명 백색 플레이트(Pierce에서 구입, Cat No. 15042);

[1377] 1X PBS; 1X TBST 세척 완충제;

[1378] 블로킹 용액: PBS 중 0.5% 카제인(BDH에서 구입, Cat No. 440203H);

[1379] 희석 용액: PBS 중 1% BSA(10% BSA, Fisher에서 구입, Cat No. 37525);

[1380] 캡처 항체: 랫트 항-인간 IL-23 (p19)(e-Biosciences, Cat. No. 14-7238-85);

[1381] 검출 항체: 제1 마우스 비오티닐화된 항-인간 IL-12(p40/p70)(e-biosciences, Cat No. 13-7129-85);

[1382] 제2 HRP-콘주게이션된 스트렙타비딘(R&D Systems, Cat No. DY998);

[1383] rHuman-IL-23(e-biosciences, Cat No. 34-8239)(제한된 초기 농도 = RPMI 세포 배양 배지 중 5 ng/ml);

[1384] 세포 배양 상청액(IFN $\gamma$  (50 ng/ml 내지 1000 U/ml)로 프라이밍되고 0.01% SAC로 자극된 65  $\mu$ l THP-1 세포);

[1385] SuperSignal ELISA Pico 화학발광 기질[Pierce, Cat No. 37069].

[1386] **코팅 플레이트:**

[1387] 10.5 ml PBS 첨가된 50  $\mu$ l의 항-IL23 (p19)에 캡처 항체(2.5  $\mu$ g/ml)를 첨가하였다. 혼합물을 잘 혼합하고, 100  $\mu$ l의 코팅 용액을 Pierce로부터의 96 웰 백색 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 웰을 덮고 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

[1388] **플레이트를 블로킹함:**

[1389] 항-IL23 (p19)-항체-코팅된 플레이트를 TBST(플레이트 세척기를 사용함)를 사용하여 2회 세척하고, 흔들어주면서, 실온에서 1.5 내지 2시간 동안 200  $\mu$ l의 0.5% 카제인을 사용하여 블로킹하였다.

[1390] **상청액의 첨가 및 검출:**

[1391] 플레이트를 TBST를 사용하여 2회 세척하고, 상청액을 상기 사전-블로킹된/IL23(p19)-항체-코팅된 96 웰 플레이트로 옮기고( $65 \mu\text{l}$ /웰), 흔들어주면서 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다.

[1392] 플레이트를 TBST(플레이트 세척기)를 사용하여 4회 세척하고, 11 ml 1%BSA/PBS 용액 중  $2 \mu\text{l}$ 의 비오틴 표지된 항-IL-12 (p40/p70) 항체로부터 제조된  $100 \mu\text{l}$ /웰 검출 항체 용액(1 내지 50000 희석)을 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 흔들어주면서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[1393] 다시, 플레이트를 TBST로 4회 세척하고,  $100 \mu\text{l}$ 의 HRP 표지된 스트렙타비딘(R&D Systems) 용액( $10 \mu\text{l}$ /10 ml 1%BSA 용액)을 첨가하고, 플레이트를 흔들어주면서 실온에서 추가 45분 동안 인큐베이션하였다.

[1394] 45분 후에, 플레이트를 TBST로 4회 세척하고,  $100 \mu\text{l}$ /웰의 Pierce로부터의 Super Signal ELISA Pico 화학발광 기질(3.5 ml A + 3.5 ml B + 3.5 ml MQ 물)을 첨가하였다. 플레이트를 1 내지 2분 동안 흔들어주고, 이후에 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[1395] 실시예 24 및 실시예 26에 기술된 검정으로부터의  $\text{EC}_{50}$  결과는 하기 표 1 내지 표 3에 나타내었다.

**표 1**

| 화합물  | IL23-p19<br>ELISA,<br>수지상,<br>LPS, 10pt,<br>$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) | IL23-p19<br>ELISA,<br>THP1-IFNy,<br>LPS, 10pt<br>$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) | 화합물  | IL23-p19<br>ELISA,<br>수지상,<br>LPS, 10pt<br>$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) | IL23-p19<br>ELISA,<br>THP1-IFNy,<br>LPS, 10pt<br>$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-1  | 3.731                                                                          | 5.662                                                                               | I-73 | 0.4102                                                                        | 0.697                                                                               |
| I-3  | 0.3619                                                                         | 0.4237                                                                              | I-74 | 0.1311                                                                        | 0.1514                                                                              |
| I-4  | 0.6189                                                                         | 0.7126                                                                              | I-75 | 0.0195                                                                        | 0.1024                                                                              |
| I-5  | 0.136                                                                          | 0.0826                                                                              | I-77 | 0.041                                                                         | 0.0504                                                                              |
| I-6  | 0.9932                                                                         | 0.2635                                                                              | I-78 | 0.1051                                                                        | 0.0784                                                                              |
| I-7  | 0.3991                                                                         | 0.4334                                                                              | I-80 | 2.06                                                                          | 2.223                                                                               |
| I-8  | 0.4294                                                                         | 0.88                                                                                | I-81 | 0.9595                                                                        | 0.1529                                                                              |
| I-9  | 0.3092                                                                         | 0.281                                                                               | I-82 | 0.7802                                                                        | 0.2052                                                                              |
| I-10 | 3.271                                                                          | 21.94                                                                               | I-83 | 0.0932                                                                        | 0.0348                                                                              |
| I-11 | 5.192                                                                          | 4.845                                                                               | I-84 | 0.0977                                                                        | 0.0423                                                                              |
| I-12 | 1.05                                                                           | 0.5925                                                                              | I-85 | 0.0196                                                                        | 0.0767                                                                              |

[1396]

|      |        |        |       |        |        |
|------|--------|--------|-------|--------|--------|
| I-13 | 11.01  | 136.5  | I-86  | 0.0637 | 0.0614 |
| I-14 | 0.5714 | 1.246  | I-87  | 0.1051 | 0.0433 |
| I-15 | 2.2    | 2.232  | I-89  | 0.0231 | 0.0166 |
| I-16 | 0.4029 | 0.1249 | I-91  | 0.0106 | 0.0122 |
| I-17 | 0.4244 | 0.285  | I-93  | 0.008  | 0.0108 |
| I-18 | 1.197  | 0.5139 | I-95  | 0.0338 | 0.0678 |
| I-19 | 0.3368 | 0.3    | I-97  | 0.0329 | 0.0362 |
| I-20 | 0.1945 | 0.1666 | I-99  | 0.0156 | 0.018  |
| I-21 | 0.4582 | 0.2013 | I-101 | 0.0501 | 0.0143 |
| I-22 | 1.552  | 0.2036 | I-103 | 0.0554 | 0.031  |
| I-23 | 0.0372 | 0.0217 | I-105 | 0.0265 | 8888   |
| I-24 | 7777   | 4.218  | I-106 | 1.221  | 18.89  |
| I-25 | 0.0441 | 0.0571 | I-107 | 0.3054 | 0.8602 |
| I-26 | 0.2755 | 1.323  | I-108 | 0.7298 | 0.4911 |
| I-27 | 0.0158 | 0.1594 | I-109 | 0.0221 | 0.1041 |
| I-28 | 0.0218 | 0.0497 | I-110 | 0.3881 | 0.2792 |
| I-29 | 0.0972 | 0.2064 | I-111 | 0.0268 | 0.0291 |
| I-30 | 0.0589 | 0.038  | I-112 | 0.0407 | 0.0428 |
| I-31 | 1.253  | 6.289  | I-133 | 0.3865 | 0.0806 |
| I-32 | 0.083  | 0.0288 | I-114 | 0.0616 | 0.0493 |
| I-34 | 0.0144 | 0.0138 | I-115 | 0.3649 | 0.0913 |
| I-35 | 0.5201 | 0.0633 | I-116 | 0.2182 | 0.2265 |
| I-37 | 0.0174 | 0.1439 | I-117 | 0.0257 | 0.2837 |
| I-38 | 0.0582 | 0.1721 | I-118 | 0.1607 | 0.0681 |
| I-39 | 4.317  | 1.953  | I-119 | 0.4303 | 0.1535 |
| I-41 | 3.945  | 2.568  | I-120 | 0.0948 | 0.0528 |
| I-43 | 9999   | 4464   | I-122 | 9999   | 3.764  |
| I-45 | 5.449  | 1.084  | I-124 | 0.1012 | 0.0534 |
| I-47 | 0.3271 | 0.3924 | I-126 | 0.0215 | 0.0819 |
| I-48 | 7.505  | 5.518  | I-128 | 0.0604 | 0.1339 |
| I-50 | 3.506  | 14.24  | I-130 | 0.023  | 0.0483 |
| I-52 | 9999   | 1.378  | I-132 | 0.1028 | 0.0812 |
| I-54 | 1.575  | 0.617  | I-134 | 0.091  | 0.0296 |
| I-55 | 0.8006 | 1.204  | I-136 | 0.0878 | 0.0448 |
| I-56 | 7.718  | 0.1562 | I-138 | 0.6863 | 0.9263 |
| I-58 | 27.53  | 2.812  | I-140 | 0.224  | 0.7994 |
| I-60 | 0.0338 | 0.1745 | I-142 | 0.0262 | 0.0689 |
| I-62 | 0.1148 | 0.0481 | I-144 | 0.0343 | 0.078  |
| I-64 | 0.3663 | 0.0777 | I-146 | 0.3704 | 0.1494 |
| I-65 | 0.1993 | 0.0543 | I-148 | 0.11   | 0.1732 |

[1397]

|      |        |        |       |        |        |
|------|--------|--------|-------|--------|--------|
| I-67 | 0.0041 | 0.0723 | I-150 | 0.2258 | 0.0648 |
| I-69 | 0.3249 | 1.249  | I-152 | 0.0716 | 0.0319 |
| I-70 | 0.0283 | 0.3662 | I-154 | 1.392  | 0.0575 |
| I-71 | 0.0225 | 0.0265 | I-156 | 0.1052 | 0.0595 |
| I-72 | 0.005  | 0.0568 |       |        |        |

[1398]

표 2

| 화합물   | IL23-p19<br>ELISA,<br>수지상,<br>LPS, 10pt,<br>EC <sub>50</sub> (μM) | IL23-p19<br>ELISA,<br>THP1-IFNγ,<br>LPS, 10pt<br>EC <sub>50</sub> (μM) | 화합물    | IL23-p19<br>ELISA,<br>수지상,<br>LPS, 10pt<br>EC <sub>50</sub> (μM) | IL23-p19<br>ELISA,<br>THP1-IFNγ,<br>LPS, 10pt<br>EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| II-1  | 0.7791                                                            | 0.1288                                                                 | II-85  | 0.2866                                                           | 0.0499                                                                 |
| II-2  | 0.2981                                                            | 0.1962                                                                 | II-86  | 5.782                                                            | 0.1372                                                                 |
| II-3  | 0.3707                                                            | 0.1976                                                                 | II-87  | 시험하지 않음                                                          | 0.6147                                                                 |
| II-4  | 0.3066                                                            | 0.0861                                                                 | II-88  | 0.3898                                                           | 0.0965                                                                 |
| II-5  | 0.157                                                             | 0.0902                                                                 | II-89  | 1.127                                                            | 0.5891                                                                 |
| II-6  | 6.888                                                             | 0.0874                                                                 | II-90  | 0.2176                                                           | 0.176                                                                  |
| II-7  | 9999                                                              | 6.087                                                                  | II-91  | 9999                                                             | 시험하지 않음                                                                |
| II-8  | 9999                                                              | 9999                                                                   | II-92  | 0.2583                                                           | 시험하지 않음                                                                |
| II-10 | 0.0105                                                            | 0.0226                                                                 | II-93  | 9999                                                             | 0.1087                                                                 |
| II-11 | 0.0623                                                            | 0.05                                                                   | II-94  | 0.0333                                                           | 0.3106                                                                 |
| II-12 | 0.0616                                                            | 0.1353                                                                 | II-95  | 6.225                                                            | 2.25                                                                   |
| II-13 | 10.39                                                             | 4.799                                                                  | II-96  | 0.4566                                                           | 0.0837                                                                 |
| II-14 | 0.0057                                                            | 0.0434                                                                 | II-97  | 9999                                                             | 4183028                                                                |
| II-15 | 0.0096                                                            | 0.0064                                                                 | II-98  | 9999                                                             | 24.64                                                                  |
| II-16 | 0.5254                                                            | 0.121                                                                  | II-99  | 0.9888                                                           | 0.4203                                                                 |
| II-18 | 0.0314                                                            | 0.3009                                                                 | II-100 | 0.2259                                                           | 0.0561                                                                 |
| II-19 | 3.508                                                             | 4.006                                                                  | II-101 | 0.0355                                                           | 0.023                                                                  |
| II-21 | 0.5689                                                            | 0.3147                                                                 | II-102 | 0.0554                                                           | 0.0619                                                                 |
| II-23 | 16.29                                                             | 4.761                                                                  | II-103 | 9999                                                             | 8.08                                                                   |
| II-25 | 0.1704                                                            | 0.1465                                                                 | II-105 | 7777                                                             | 5.546                                                                  |
| II-26 | 0.1125                                                            | 0.0771                                                                 | II-107 | 2.309                                                            | 1.503                                                                  |
| II-27 | 0.3314                                                            | 0.0741                                                                 | II-109 | 0.3273                                                           | 0.1399                                                                 |
| II-28 | 0.063                                                             | 0.2757                                                                 | II-111 | 0.0343                                                           | 0.0651                                                                 |
| II-29 | 0.2482                                                            | 0.1349                                                                 | II-113 | 0.2881                                                           | 0.0844                                                                 |
| II-31 | 0.7993                                                            | 0.1701                                                                 | II-115 | 0.1593                                                           | 0.0438                                                                 |
| II-32 | 0.191                                                             | 0.3608                                                                 | II-117 | 0.1065                                                           | 0.0566                                                                 |
| II-34 | 0.0557                                                            | 0.0861                                                                 | II-118 | 0.2115                                                           | 0.1086                                                                 |

[1399]

|       |         |        |        |        |        |
|-------|---------|--------|--------|--------|--------|
| II-35 | 0.2922  | 0.2064 | II-120 | 1.17   | 0.6641 |
| II-36 | 0.2412  | 0.1649 | II-121 | 0.0444 | 0.0986 |
| II-37 | 0.1927  | 0.1293 | II-122 | 0.3037 | 0.2131 |
| II-38 | 0.7712  | 0.5055 | II-123 | 0.1489 | 0.0271 |
| II-39 | 0.1778  | 0.1672 | II-125 | 27.27  | 1.241  |
| II-41 | 0.0188  | 0.0413 | II-127 | 0.081  | 0.0487 |
| II-43 | 0.0502  | 0.0278 | II-128 | 2.475  | 1.152  |
| II-45 | 0.1292  | 0.1287 | II-129 | 9999   | 0.377  |
| II-47 | 3.207   | 1.166  | II-130 | 0.0898 | 0.056  |
| II-49 | 0.0812  | 0.238  | II-131 | 9.359  | 0.3602 |
| II-51 | 26.62   | 3.609  | II-132 | 0.9242 | 0.2242 |
| II-52 | 7777    | 6.158  | II-133 | 1.521  | 0.313  |
| II-53 | 7777    | 24.07  | II-134 | 0.225  | 0.1021 |
| II-54 | 0.1887  | 0.1706 | II-136 | 10.67  | 1.216  |
| II-55 | 0.0435  | 0.0749 | II-137 | 9999   | 0.206  |
| II-57 | 0.0854  | 0.0418 | II-138 | 9999   | 9999   |
| II-58 | 0.112   | 0.1303 | II-139 | 9999   | 9999   |
| II-59 | 0.2156  | 0.4225 | II-140 | 0.0323 | 0.0308 |
| II-60 | 0.0533  | 0.0473 | II-141 | 0.0517 | 0.2509 |
| II-61 | 0.0504  | 0.0225 | II-143 | 0.0164 | 0.0308 |
| II-62 | 시험하지 않음 | 6.477  | II-145 | 0.0784 | 0.066  |
| II-63 | 5.447   | 20.76  | II-147 | 0.0987 | 0.0574 |
| II-65 | 0.0489  | 0.0373 | II-149 | 0.0568 | 0.0343 |
| II-66 | 0.2438  | 0.1057 | II-151 | 0.0622 | 0.0649 |
| II-67 | 9999    | 26.22  | II-153 | 0.1411 | 0.7485 |
| II-68 | 9999    | 5011   | II-155 | 0.0612 | 0.3993 |
| II-69 | 9999    | 5014   | II-157 | 0.5641 | 0.0615 |
| II-70 | 1.016   | 1.865  | II-158 | 0.0921 | 0.1445 |
| II-71 | 10.39   | 49.57  | II-160 | 0.0385 | 0.0267 |
| II-72 | 0.1399  | 1.139  | II-161 | 0.4821 | 0.1124 |
| II-73 | 0.3429  | 0.3691 | II-163 | 0.3477 | 0.1087 |
| II-74 | 0.4046  | 0.4006 | II-164 | 0.9118 | 0.1106 |
| II-75 | 0.5369  | 2.493  | II-165 | 0.0454 | 0.0444 |
| II-76 | 0.0475  | 0.0524 | II-167 | 0.0962 | 0.0949 |
| II-77 | 0.1457  | 0.1471 | II-169 | 0.4098 | 0.042  |
| II-78 | 0.0799  | 0.1651 | II-170 | 0.0904 | 0.0491 |
| II-79 | 0.0152  | 0.0758 | II-172 | 0.0242 | 0.013  |
| II-80 | 0.2467  | 0.0495 | II-173 | 0.3137 | 0.0414 |
| II-81 | 0.1707  | 0.019  | II-174 | 0.0708 | 0.0821 |
| II-82 | 0.176   | 0.0387 | II-178 | 0.0373 | 0.1193 |

[1400]

|       |        |        |        |        |        |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| II-83 | 0.2411 | 0.0863 | II-179 | 0.0748 | 0.0125 |
| II-84 | 0.3039 | 0.085  | II-180 | 0.2629 | 0.0802 |

[1401]

표 3

| 화합물   | IL23-p19<br>ELISA,<br>수지상,<br>LPS, 10pt,<br>EC <sub>50</sub> (μM) | IL23-p19<br>ELISA,<br>THP1-IFNγ,<br>LPS, 10pt<br>EC <sub>50</sub> (μM) | 화합물   | IL23-p19<br>ELISA,<br>수지상,<br>LPS, 10pt<br>EC <sub>50</sub> (μM) | IL23-p19<br>ELISA,<br>THP1-IFNγ,<br>LPS, 10pt<br>EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| III-1 | 시험하지 않음                                                           | 20.34                                                                  | III-5 | 0.071                                                            | 0.2702                                                                 |
| III-2 | 0.1347                                                            | 0.0399                                                                 | III-6 | 0.2171                                                           | 0.2377                                                                 |
| III-3 | 0.1704                                                            | 0.2433                                                                 | III-7 | 0.4512                                                           | 0.0853                                                                 |
| III-4 | 0.0369                                                            | 0.0434                                                                 | III-8 | 0.161                                                            | 0.4003                                                                 |

[1402]

[1403]

개시된 발명의 원리가 적용될 수 있는 다수의 가능한 구현예를 고려하여, 예시된 구현예가 단지 본 발명의 바람직한 예이고, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 여겨지지 않는 것으로 인식되어야 한다. 오히려, 본 발명의 범위는 하기 청구범위에 의해 규정된다. 이에 따라, 본 출원인은 이러한 청구항들의 범위 및 사상 내에 있는 모든 것을 본 발명으로서 주장한다.