

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 231/12		(45) 공고일자	2000년08월16일
		(11) 등록번호	10-0263817
		(24) 등록일자	2000년05월22일
(21) 출원번호	10-1999-7003745	(65) 공개번호	특0000-0000000
(22) 출원일자	1999년04월28일	(43) 공개일자	0000년00월00일
번역문제출일자	1999년04월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 94/12720	(87) 국제공개번호	WO 95/15316
(86) 국제출원일자	1994년11월14일	(87) 국제공개일자	1995년06월08일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 케냐 EA EURASIAN특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아 키르기즈 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 코트디부아르 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 몽고 마다가스카르 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남 그루지야 리투아니아		
(30) 우선권주장	8/160,594 1993년11월30일 미국(US) 8/223,629 1994년04월06일 미국(US)		
(73) 특허권자	지.디. 쉘 앤드 컴파니 윌리엄스 로저 에이 미국 일리노이주 60680-5110 시카고 피.오.박스 5110 코퍼레이트 페이턴트 디파트먼트		
(72) 발명자	텔리존제이 미국미주리63144브렌트우드파인애비뉴8772 페닝토마스디 미국일리노이60126엘머스트라치374 콜린즈폴더블유 미국일리노이60015디어필드호튼플레이스1557 로저도널드제이. 주니어 미국미주리63017체스터필드웨스트미드드라이브1828 앨리카제임스더블유 미국일리노이60048리버티빌트레이시레인1121 미야시로줄리엄 미국일리노이60026시카고웨스트컬럼비아1260어파트먼트101 버텐쇼스티븐알 미국미주리63144브렌트우드파인애비뉴8758 칸나이쉬케이 미국일리노이60061버넌힐스브랜디와인코트149 그래네츠매튜제이 미국미주리63146세인트루이스볼테르드라이브1510 로저스롤랜드에스  미국미주리63117리치먼드하이츠알링턴드라이브7431 카터제프리에스 미국미주리63017체스터필드그랜트레이드라이브15321 닥터스티븐에이치 미국일리노이60056마운틴프로스펙트마르셀로드320 유스텔라에스 미국일리노이60053모튼그로브매이플스트리트7801		
(74) 대리인	장용식		

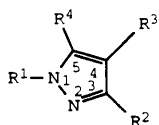
심사관 : 이수형

(54) 염증치료용 치환 피라졸일벤젠술폰아미드

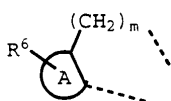
## 요약

염증 및 염증관련 병의 치료에 사용하는 피라졸일 벤젠술폰아미드 화합물류가 기재되어 있다. 특히 관심을 끄는 화합물은 다음 화학식 1 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 정의된다.

## 화학식 1



상기 화학식에서, R<sup>1</sup>은 치환가능 위치에서 술폰기로 치환된 페닐이고; R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, 시아노, 카르복실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-카르복시알킬, 아미노카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N,N-디알킬아미노카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-시클로알킬아미노카르보닐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-히드록시알킬 중에서 선택되고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께



(식에서, m은 2이고, A는 페닐 및 5원 헤테로아릴 중에서 선택된다)를 형성하고; R<sup>6</sup>은 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬술폰, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, 아미노 및 니트로 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼이고; 아릴은 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인단, 비페닐을 의미한다.

## 색인어

피라졸일 벤젠술폰아미드, 프로스타글란딘, 시클로옥시게나제, 염증, 염증관련 병, 항염증제

## 명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 항염증성 의약품의 분야에 속하는 것이며 구체적으로는 염증 및 관절염과 같은 염증관련 병을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

프로스타글란딘은 염증 과정에서 중요한 역할을 하며 프로스타글란딘 생성, 특히 PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> 및 PGE<sub>2</sub> 생성의 저해는 항염증약 발견의 공통 목표가 되어 왔다. 그러나 염증 과정과 연관된 프로스타글란딘 유발 통증 및 종창을 감소시키는데 활성인 통상의 비스테로이드 항염증약(NSAID)은 염증 과정과 연관이 없는 다른 프로스타글란딘에 의해 조절되는 과정에 작용하는데 활성이기도 하다. 따라서 가장 통상의 NSAID를 높은 투여량으로 사용하면 생명을 위협하는 고통을 포함한 심한 부작용이 생길 수 있어 그 치료학적 잠재성이 한정된다. NSAID에 대한 대안은 코르티코스테로이드의 사용인데, 이것은 특히 장기 요법이 수반되면 훨씬 더 격렬한 부작용을 낳는다.

이전의 NSAID는 효소 시클로옥시게나제(COX)를 포함하여 사람 아라키돈산/프로스타글란딘 경로에서 효소를 저해함으로써 프로스타글란딘의 생성을 방해함을 알았다. 최근의, 염증과 연관된 유발성 효소('시클로옥시게나제 II(COX II)' 또는 '프로스타글란딘 G/H 신타제 II'라고 칭함)의 발견은 염증을 더 효과적으로 감소시키고 부작용이 거의 없으며 덜 심한 가능한 저해 표적을 제공하고 있다.

염증 치료용 피라졸은 기재되어 왔다. 마츠오 등의 미국특허 제5,134,142호는 1,5-디아릴피라졸, 구체적으로는 1-(4-플루오로페닐)-5-[4-(메틸술폰)페닐]-3-트리플루오로메틸 피라졸을 항염증 활성을 갖는 것이라고 기재하고 있다.

알. 해밀턴의 미국특허 제3,940,418호는 세고리형 4,5-디히드로벤즈[g]인다졸을 항염증제라고 기재하고 있다. 또한 해밀턴[R. Hamilton, J. Heterocyclic Chem., 13, 545 (1976)]은 세고리형 4,5-디히드로벤즈[g]인다졸을 항염증제라고 기재하고 있다. 미국특허 제5,134,155호는 피라졸을 가교하는 포화고리 및 페닐라디칼을 갖는 축합 세고리형 피라졸을 HMG-CoA 환원효소 저해제라고 기재하고 있다. 1992년 3월 25일에 공고된 유럽공고 EP 477,049는 [4,5-디히드로-1-페닐-1H-벤즈[g]인다졸-3-일]아미드를 항정신병 활성을 갖는 것이라고 기재하고 있다. 1989년 12월 27일에 공고된 유럽공고 EP 347,773은 [4,5-디히드로-1-페닐-1H-벤즈[g]인다졸-3-일]프로판아미드를 연역자극제라고 기재하고 있다. 헤셈 등[M. Hashem et al, J. Med. Chem., 19, 229 (1976)]은 피라졸을 가교하는 포화고리 및 페닐라디칼을 갖는 축합 세고리형 피라졸을 항생물질이라고 기재하고 있다.

일정한 치환 피라졸일벤젠술포나미드는 문헌에 합성 중간체라고 기재되어 왔다. 구체적으로 말하면 4-[5-(4-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드는 피라졸린 화합물로부터 저혈당 활성을 갖는 화합물에 대한 중간체로서 제조되었다[R. Soliman et al, J. Pharm. Sci., 76, 626 (1987)]. 4-[5-[2-(4-브로모페닐)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일]-3-메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드는 피라졸린 화합물로부터 제조되었으며 잠재적으로 저혈당 활성을 갖는 것이라고 기재되었다[H. Mokhtar, Pak. J. Sci. Ind. Res., 31, 762 (1988)]. 이와 유사하게 4-[4-브로모-5-[2-(4-클로로페닐)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일]-3-메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드가 제조되었다[H. Mokhtar et al, Pak. J. Sci. Ind. Res., 34, 9 (1991)].

피라졸 유도체, 구체적으로 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3,4-디카르복실산의 식물독성은 기재되어 있다[M. Cocco et al, Il. Farmaco-Ed. Sci., 40, 272 (1985)].

스티릴 피라졸 에스테르의 항당뇨병약에의 사용은 기재되어 있다[H. Mokhtar et al, Pharmazie, 33, 649-651 (1978)]. 스티릴 피라졸 카르복실산의 항당뇨병약에의 사용은 기재되어 있다[R. Soliman et al, Pharmazie, 33, 184-5 (1978)]. 4-[3,4,5-트리치환-피라졸-1-일]벤젠술포나미드, 구체적으로 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산의 술포닐요소 항당뇨병제에 대한 중간체로서의 사용은 기재되어 있다[R. Soliman et al, J. Pharm. Sci., 72, 1004 (1983)]. 일련의 4-[3-치환 메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드, 보다 구체적으로는 4-[3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드가 항당뇨병제에 대한 중간체로서 제조되었다[H. Feid-Aillah, Pharmazie, 36, 754 (1981)]. 게다가 1-(4-[아미노술포닐]페닐)-5-페닐피라졸-3-카르복실산이 상기한 4-[3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드 화합물로부터 제조되었다[R. Soliman et al, J. Pharm. Sci., 70, 602 (1981)].

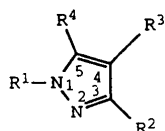
### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 현저히 덜 해로운 부작용을 갖는 추가의 이점이 있으며 염증 및 염증관련 병의 치료에 유용한 피라졸일 벤젠술포나미드 화합물류를 제공하는 것이다.

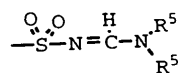
### 발명의 구성 및 작용

염증관련 병의 치료에 유용한 화합물류는 다음 화학식 1 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염에 의해 정의된다.

(화학식 1)

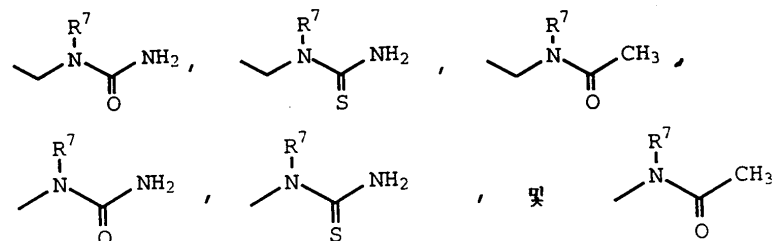


상기 화학식에서 R<sup>1</sup>은 아릴 및 헤테로아릴 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 술포닐, 할로, 알킬, 알콕시, 히드록실, 할로알킬 및



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 히드ريد, 할로, 알킬, 할로알킬, 시아노, 니트로, 포르밀, 카르복실, 알콕시, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미디노, 시아노아미디노, 시아노알킬, 알콕시카르보닐 시아노알킬, 아미노카르보닐알킬, N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, N,N-디알킬아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로고리 아미노카르보닐, 카르복시알킬아미노카르보닐, 아랄콕시카르보닐알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 카르복시할로알킬, 알콕시카르보닐할로알킬, 아미노카르보닐할로알킬, 알킬아미노카르보닐할로알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, N-아릴아미노, N-아랄킬아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, 아미노알킬, N-알킬아미노알킬, N,N-디알킬아미노알킬, N-아릴아미노알킬, N-아랄킬아미노알킬, N-알킬-N-아랄킬아미노알킬, N-알킬-N-아릴아미노알킬, 아릴옥시, 아랄콕시, 아릴티오, 아랄킬티오, 알킬티오, 알킬술포닐, 알킬술포닐, N-알킬아미노술포닐, N-아릴아미노술포닐, 아릴술포닐, N,N-디알킬아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, 헤테로고리,

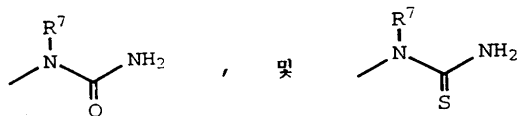


중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>는 히드ريد, 알킬, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 포르밀, 카르복실, 알콕시카르보닐, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미디노, 시아노아미디노, 아미노카르보닐, 알콕시, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬, N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, N,N-디알킬아미노

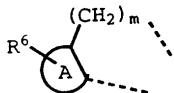
카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 히드록시알킬, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, N-알킬아미노술포닐, N-아릴아미노술포닐, 아릴술포닐, N,N-디알킬아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, 시클로알킬, 헤테로고리, 헤테로고리알킬 및 아랄킬 중에서 선택되고;

$R^4$ 는 아랄켄일, 아릴, 시클로알킬, 시클로알켄일 및 헤테로고리 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 할로, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬, 알켄일, 알킬술포닐, 시아노, 카르복실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, N,N-디알킬아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알콕시, 술파일, N-알킬아미노술포닐, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 헤테로고리, 시클로알킬알킬, 니트로, 아실아미노,



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 임의로 치환되거나;

또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께



를 형성하고;

m은 1 내지 3이고;

A는 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴 중에서 선택되고;

$R^5$ 는 알킬이고;

$R^6$ 는 할로, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 시아노, 카르복실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 알킬, 알켄일, N,N-디알킬아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 할로알킬, 히드ريد, 히드록실, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알콕시, 술파일, N-알킬아미노술포닐, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 헤테로고리, 시클로알킬알킬, 니트로 및 아실아미노 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼이고;

$R^7$ 는 히드ريد, 알킬, 아릴 및 아랄킬 중에서 선택되고;

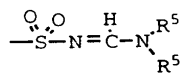
단  $R^2$  및  $R^3$ 는 히드ريد, 카르복실 및 에톡시카르보닐 중에서 선택된 동일 라디칼이 아니고; 또한 단  $R^3$ 이 히드ريد이고  $R^4$ 가 페닐일 때  $R^2$ 는 카르복실 또는 메틸이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 메틸일 때  $R^4$ 는 트리알킬이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 카르복실, 아미노카르보닐 또는 에톡시카르보닐일 때  $R^4$ 는 아랄켄일이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 메틸이고  $R^3$ 이 카르복실일 때  $R^4$ 는 페닐이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 트리플루오로메틸일 때  $R^4$ 는 비치환 티에닐이 아니고; 또한 단  $R^1$ 이 술파일로 치환되지 않은 페닐일 때  $R^4$ 는 술파일로 치환된 아릴이거나 또는  $R^6$ 은 술파일이다.

상기에서 사용된 '또한 단'이라는 표현은 나타낸 단서가 어떠한 다른 단서와 관련되어 있는 것으로 간주되지 않음을 의미한다.

화학식 1의 화합물은 환자의 염증 치료(그러나 이것에 한정되지 않는다)와, 통증 및 두통 치료시의 진통제 또는 발열 치료용의 해열제와 같은 염증관련 병의 치료에 유용할 수 있다. 예를 들면 화학식 1의 화합물은 류마티스 관절염, 척추관절염, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신 낭창 적혈구중증 및 소년형 관절염을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관절염을 치료하는데 유용할 것이다. 그러한 화학식 1의 화합물은 천식, 기관지염, 생리통, 건염, 활액낭염, 그리고 건선, 습진, 화상 및 피부염과 같은 피부관련상태의 치료에 유용할 것이다. 화학식 1의 화합물은 또한 염증성 장질환, 크론병, 위염, 과민성 장 증후군 및 게양성 대장염과 같은 위장관 상태의 치료 및 결장직장암의 예방에도 유용할 것이다. 화학식 1의 화합물은 혈관병, 편두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 무형성 빈혈, 호지킨병, 공포증, 류마티스 열, 1형 당뇨병, 중증 근무력증, 유육종증, 신증, 베체트병, 다근염, 치은염, 과민증, 결막염, 상처후에 발생하는 종창, 심근 허혈등과 같은 질환에서 염증을 치료하는데 유용할 것이다. 본 화합물은 현저히 덜 해로운 부작용이 있다는 추가의 이점이 있으며 예를 들면 관절염 치료용 항염증제로서 유용하다.

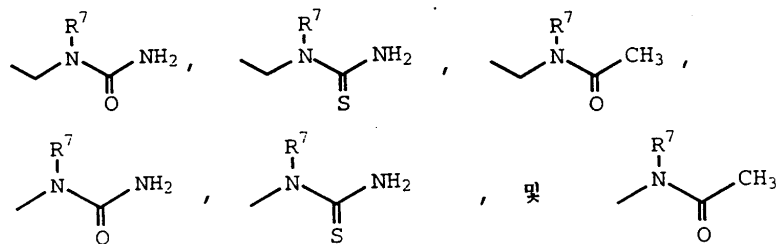
본 발명은 바람직하게는 시클로옥시게나제 I에 우선하여 시클로옥시게나제 II를 선택적으로 저해하는 화합물을 포함한다. 바람직하게는 본 화합물은 시클로옥시게나제 II의  $IC_{50}$ 이 약  $0.2\mu M$  미만이며 또한 적어도 50, 보다 바람직하게는 적어도 100의 시클로옥시게나제 I 저해를 능가하는 시클로옥시게나제 II 저해의 선택율을 갖는다. 훨씬 더 바람직하게는 본 화합물은 시클로옥시게나제 I의  $IC_{50}$ 이 약  $1\mu M$  보다 크고 보다 바람직하게는  $10\mu M$  보다 크다. 이러한 바람직한 선택성은 통상의 NSAID 유발 부작용의 발생을 감소시키는 능력을 나타낼 수 있다.

바람직한 화합물류는  $R^1$ 이 페닐, 나프틸 및 비페닐 중에서 선택된 아릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 술파일, 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 히드록실, 저급할로알킬 및



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 치환되고;

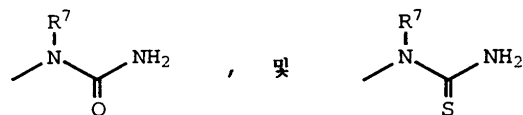
$\text{R}^2$ 가 히드ريد, 할로, 저급알킬, 저급할로알킬, 시아노, 니트로, 포르밀, 카복실, 저급알콕시카르보닐, 저급카복시알킬, 저급알콕시카르보닐알킬, 아마이드, 시아노아מיד, 저급시아노알킬, 저급알콕시카르보닐시아노알킬, 아미노카르보닐, 저급알콕시, 저급아릴옥시, 저급아릴콕시, 저급아미노카르보닐알킬, 저급 N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급시클로알킬아미노카르보닐, 저급헤테로고리 아미노카르보닐, 저급카복시알킬아미노카르보닐, 저급알콕시카르보닐알킬아미노카르보닐, 저급할로아릴, 저급카복시할로알킬, 저급알콕시카르보닐할로알킬, 저급아미노카르보닐할로알킬, 저급알킬아미노카르보닐할로알킬, 저급알킬카르보닐, 저급알킬카르보닐알킬, 저급알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, N-아릴아미노, 저급 N-아릴알킬아미노, 저급 N-알킬-N-아릴알킬아미노, 저급 N-알킬-N-아릴아미노, 저급아미노알킬, 저급 N-알킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴알킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴아미노알킬, 아릴티오, 저급아릴알킬티오, 저급히드록시알킬, 저급알킬티오, 저급알킬술피닐, 저급알킬술포닐, 저급 N-알킬아미노술포닐, N-아릴아미노술포닐, 아릴술포닐, 저급 N,N-디알킬아미노술포닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노술포닐, 헤테로고리,



중에서 선택되고;

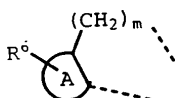
$\text{R}^3$ 이 히드ريد, 저급알킬, 할로, 저급할로알킬, 시아노, 니트로, 포르밀, 카복실, 저급알콕시카르보닐, 저급카복시알킬, 저급알콕시카르보닐알킬, 아마이드, 시아노아מיד, 아미노카르보닐, 저급알콕시, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 저급아미노카르보닐알킬, 저급 N-알킬아미노카르보닐, 저급 N-아릴아미노카르보닐, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급알킬카르보닐, 저급알킬카르보닐알킬, 저급히드록시알킬, 저급알킬티오, 저급알킬술피닐, 저급알킬술포닐, 저급 N-알킬아미노술포닐, N-아릴아미노술포닐, 아릴술포닐, 저급 N,N-디알킬아미노술포닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노술포닐, 저급시클로알킬, 헤테로고리, 저급헤테로고리 알킬 및 저급아릴알킬 중에서 선택되고;

$\text{R}^4$ 가 저급아릴알킬, 아릴, 저급시클로알킬, 저급시클로알킬 및 5 내지 10 원 헤테로고리 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 할로, 저급알킬티오, 저급알킬술피닐, 저급알킬, 저급알킬, 저급알킬술포닐, 시아노, 카복실, 저급알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 저급 N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급할로알킬, 히드록실, 저급알콕시, 저급히드록시알킬, 저급할로알콕시, 술폰, 저급 N-알킬아미노술포닐, 아미노, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 5 또는 6원 헤테로고리, 저급시클로알킬알킬, 니트로, 아실아미노,



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 임의로 치환되거나;

또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 가 함께



를 형성하고;

$m$ 이 1 내지 3이고;

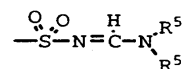
A가 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴 중에서 선택되고;

$\text{R}^5$ 가 저급알킬이고;

$\text{R}^6$ 이 할로, 저급알킬티오, 저급알킬술피닐, 저급알킬술포닐, 시아노, 카복실, 저급알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 저급 N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 저급알킬, 저급알킬, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급할로알킬, 히드ريد, 히드록실, 저급알콕시, 저급히드록시알킬, 저급할로알콕시, 술폰, 저급 N-알킬아미노술포닐, 아미노, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 5 또는 6원 헤테로고리, 저급시클로알킬알킬, 니트로 및 아실아미노 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼이고;

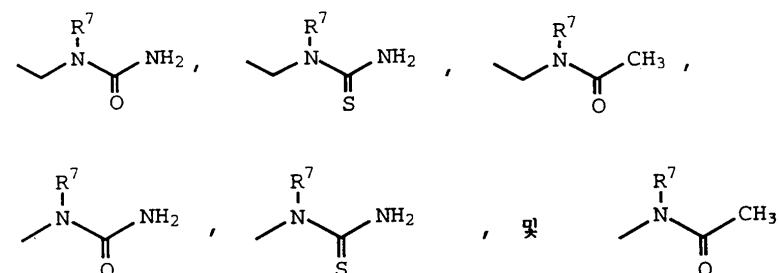
$R^7$ 이 히드리도, 저급알킬, 아릴 및 저급아랄킬 중에서 선택되는 화학식 1의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

보다 바람직한 화합물류는  $R^1$ 이 페닐이며 치환가능 위치에서 술파밀, 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 히드록실, 저급할로알킬 및



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 치환되고;

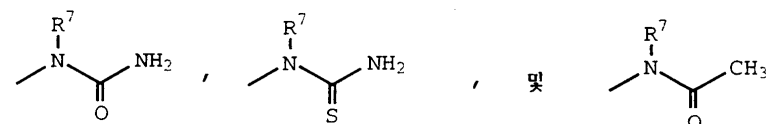
$R^2$ 가 히드리도, 저급알킬, 저급할로알킬, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 저급카르복시알킬, 저급시아노알킬, 저급알콕시카르보닐시아노알켄일, 저급할로아랄킬, 저급카르복시할로알킬, 저급알콕시카르보닐할로알킬, 저급아미노카르보닐할로알킬, 저급알킬아미노카르보닐할로알킬, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, N-아릴아미노, 저급 N-아랄킬아미노, 저급 N-알킬-N-아랄킬아미노, 저급 N-알킬-N-아릴아미노, 저급아미노알킬, 저급 N-알킬아미노알킬, 저급 N,N-디알킬아미노알킬, 저급 N-아릴아미노알킬, 저급 N-아랄킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아랄킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴아미노알킬, 아릴옥시, 저급아랄콕시, 저급알콕시, 저급알킬티오, 아릴티오, 저급아랄킬티오, 아미노카르보닐, 저급아미노카르보닐알킬, 저급 N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급시클로알킬아미노카르보닐, 저급카르복시알킬아미노카르보닐, 저급아랄콕시카르보닐알킬아미노카르보닐, 저급히드록시알킬,



중에서 선택되고;

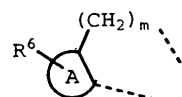
$R^3$ 이 히드리도, 저급알킬, 할로, 시아노, 저급히드록시알킬, 저급알킬티오, 저급알킬술피닐, 저급알킬술포닐, 저급알콕시, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 저급 N-알킬아미노술포닐, N-아릴아미노술포닐, 아릴술포닐, 저급 N,N-디알킬아미노술포닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노술포닐 및 저급시클로알킬 중에서 선택되고;

$R^4$ 가 저급아랄켄일, 아릴, 저급시클로알킬, 저급시클로알켄일 및 5 내지 10 원 헤테로고리 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 할로, 저급알킬티오, 저급알킬술피닐, 저급알킬, 저급알켄일, 저급알킬술포닐, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 저급할로알킬, 히드록실, 저급알콕시, 저급히드록시알킬, 저급할로알콕시, 술파밀, 저급알킬아미노술포닐, 아미노, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 5 또는 6원 헤테로고리, 저급시클로알킬알킬, 니트로,



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 임의로 치환되거나;

또는  $R^3$  및  $R^4$ 가 함께



를 형성하고;

$m$ 이 2이고;

A가 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴 중에서 선택되고;

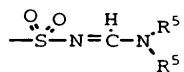
$R^5$ 가 저급알킬이고;

$R^6$ 이 할로, 저급알킬티오, 저급알킬술피닐, 저급알킬, 저급알켄일, 저급알킬술포닐, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 저급할로알킬, 히드록실, 저급알콕시, 저급히드록시알킬, 저급할로알콕시, 술파밀, 아미노, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 저급시클로알킬알킬 및 니트로 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼이고;

$R^7$ 이 히드리도, 저급알킬, 아릴 및 저급아랄킬 중에서 선택되는 화학식 1의 화합물 또는 그것의 약학적으로

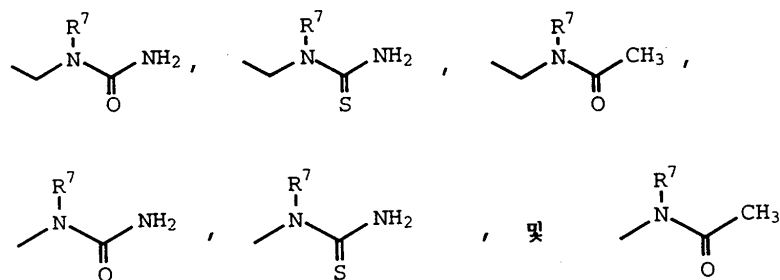
로 허용되는 염으로 구성된다.

훨씬 더 바람직한 화합물류는 R<sup>1</sup>이 페닐이며 치환가능 위치에서 술파밀, 할로, 저급알킬, 저급알콕시 및



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 치환되고;

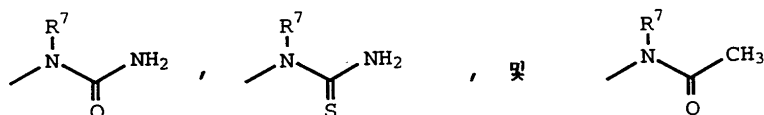
R<sup>2</sup>가 히드ريد, 저급알킬, 저급할로알킬, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 저급카르복시알킬, 저급 시아노알킬, 저급알콕시카르보닐시아노알켄일, 저급할로아할킬, 저급카르복시할로알킬, 저급알콕시카르보닐할로알킬, 저급아미노카르보닐할로알킬, 저급알킬아미노카르보닐할로알킬, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, N-아릴아미노, 저급 N-아릴알킬아미노, 저급 N-알킬-N-아릴알킬아미노, 저급 N-알킬-N-아릴아미노, 저급아미노알킬, 저급 N-알킬아미노알킬, 저급 N,N-디알킬아미노알킬, 저급 N-아릴아미노알킬, 저급 N-아릴알킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴알킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴아미노알킬, 저급알콕시, 아릴옥시, 저급아할콕시, 저급알킬티오, 아릴티오, 저급아할킬티오, 아미노카르보닐, 저급아미노카르보닐 알킬, 저급 N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급시클로알킬아미노카르보닐, 저급카르복시알킬아미노카르보닐, 저급 헤테로고리아미노카르보닐, 저급아할콕시카르보닐알킬아미노카르보닐, 저급히드록시알킬,



중에서 선택되고;

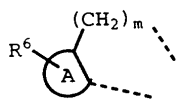
R<sup>3</sup>이 히드ريد, 저급알킬, 할로, 시아노, 저급히드록시알킬, 저급알콕시, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 저급알킬티오, 저급알킬술포닐 및 저급시클로알킬 중에서 선택되고;

R<sup>4</sup>가 저급아할켄일, 아릴, 저급시클로알킬, 저급시클로알켄일 및 5 내지 10 원 헤테로고리 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 할로, 저급알킬티오, 저급알킬술포닐, 저급알킬, 저급알켄일, 저급알킬술포닐, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 저급할로알킬, 히드록실, 저급알콕시, 저급히드록시알킬, 저급할로알콕시, 술파밀, 아미노, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 5 또는 6원 헤테로고리, 저급시클로알킬알킬, 니트로,



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 임의로 치환되거나;

또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 함께



를 형성하고;

m이 20이고;

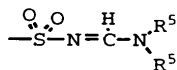
A가 페닐 및 5원 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>가 저급알킬이고;

R<sup>6</sup>이 할로, 저급알킬, 저급알킬술포닐, 저급할로알킬, 저급알콕시, 술파밀, 아미노, 및 니트로 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼이고;

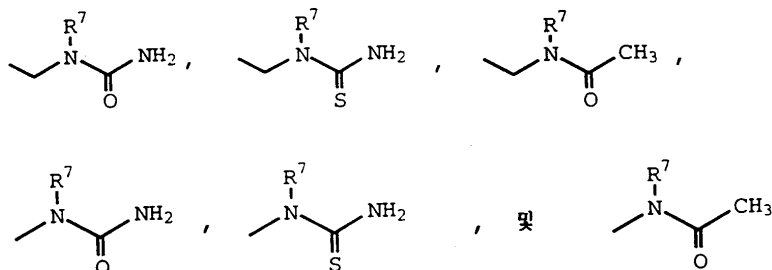
R<sup>7</sup>이 히드ريد, 저급알킬, 아릴 및 저급아할킬 중에서 선택되는 화학식 1의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

화학식 1에는 R<sup>1</sup>이 치환가능 위치에서 할로, 저급알킬, 술파밀 및



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 치환된 페닐이고;

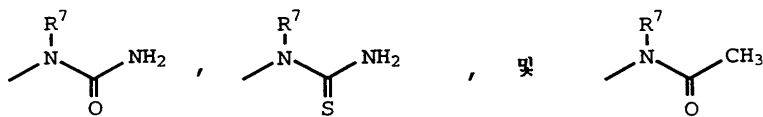
$R^2$ 가 히드리도, 저급알킬, 저급할로알킬, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 저급카르복시알킬, 저급시아노알킬, 저급알콕시카르보닐시아노알켄일, 저급할로아할킬, 저급카르복시할로알킬, 저급알콕시카르보닐할로알킬, 저급아미노카르보닐할로알킬, 저급알킬아미노카르보닐할로알킬, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, N-아릴아미노, 저급 N-아릴알킬아미노, 저급 N-알킬-N-아릴알킬아미노, 저급 N-알킬-N-아릴아미노, 저급 N-아릴알킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴알킬아미노알킬, 저급 N-알킬-N-아릴아미노알킬, 저급알콕시아릴옥시, 저급아랄콕시, 저급알킬티오, 아릴티오, 저급아랄킬티오, 아미노카르보닐, 저급아미노카르보닐알킬, 저급 N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급시클로알킬아미노카르보닐, 저급카르복시알킬아미노카르보닐, 저급아랄콕시카르보닐알킬아미노카르보닐, 저급히드록시알킬,



중에서 선택되고;

$R^3$ 이 히드리도, 저급알킬, 할로, 시아노, 저급히드록시알킬, 저급알콕시, 저급알킬티오, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 저급알킬술포닐 및 저급시클로알킬 중에서 선택되고;

$R^4$ 가 저급아랄켄일, 아릴, 저급시클로알킬, 저급시클로알켄일 및 5 내지 10 원 헤테로고리 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 할로, 저급알킬티오, 저급알킬술포닐, 저급알킬, 저급알켄일, 저급알킬술포닐, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 저급할로알킬, 히드록실, 저급알콕시, 저급히드록시알킬, 저급할로알콕시, 술폰일, 저급알킬아미노카르보닐, 아미노, 저급 N-알킬아미노, 저급 N,N-디알킬아미노, 5 또는 6원 헤테로고리, 저급시클로알킬알킬, 니트로,

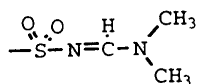


중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 임의로 치환되고;

$R^5$ 가 저급알킬이고;

$R^7$ 이 히드리도, 저급알킬, 아릴 및 저급아랄킬 중에서 선택되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 화합물의 하위부류가 있다.

특히 관심을 끄는 화합물류는  $R^1$ 이 치환가능 위치에서 플루오로, 클로로, 메틸, 술폰일 및



중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 치환된 페닐이고;

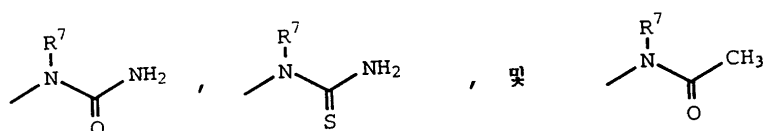
$R^2$ 가 히드리도, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, 헥실, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 플루오로프로필, 디클로로에틸, 디클로로프로필, 시아노, 카르복실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐, 아세틸, 프로피오닐, 부틸, 이소부틸, 발레일, 이소발레일, 피발로일, 헥산오일, 트리플루오로아세틸, 시아노메틸, 에톡시카르보닐시아노에틸, 1,1-디플루오로-1-페닐메틸, 1,1-디플루오로-1-페닐에틸, 디플루오로아세틸, 메톡시카르보닐디플루오로메틸, 디플루오로아세트아미드, N,N-디메틸디플루오로아세트아미드, N-페닐디플루오로아세트아미드, N-에틸아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, N-페닐아미노, N-벤질아미노, N-페닐에틸아미노, N-메틸-N-벤질아미노, N-에틸-N-페닐아미노, N-메틸-N-페닐아미노, 아미노메틸, N-메틸아미노메틸, N,N-디메틸아미노메틸, N-페닐아미노메틸, N-벤질아미노메틸, N-메틸-N-벤질아미노메틸, N-메틸-N-페닐아미노메틸, 메톡시, 에톡시, 페녹시, 벤질옥시, 메틸티오, 페닐티오, 벤질티오, N-메틸요소, N-메틸티오요소, N-메틸아세트아미드, 요소, 요소메틸, 티오요소, 티오요소메틸, 아세트아미드, N-페닐티오요소메틸, N-벤질티오요소메틸, N-메틸티오요소메틸, N-페닐요소메틸, N-벤질요소메틸, N-메틸요소메틸, N-페닐아세트아미드메틸, N-벤질아세트아미드메틸, N-메틸아세트아미드메틸, 아미노카르보닐, 아미노카르보닐메틸, N-메틸아미노카르보닐, N-에틸아미노카르보닐, N-이소프로필아미노카르보닐, N-프로필아미노카르보닐, N-부틸아미노카르보닐, N-이소부틸아미노카르보닐, N-tert-부틸아미노카르보닐, N-펜틸아미노카르보닐, N-페닐아미노카르보닐, N,N-디메틸아미노카르보닐, N-메틸-N-에틸아미노카



르보닐, N-(3-플루오로페닐)아미노카르보닐, N-(4-메틸페닐)아미노카르보닐, N-(3-클로로페닐)아미노카르보닐, N-메틸-N-(3-클로로페닐)아미노카르보닐, N-(4-메톡시페닐)아미노카르보닐, N-메틸-N-페닐아미노카르보닐, 시클로펜틸아미노카르보닐, 시클로헥실아미노카르보닐, 카르복시메틸아미노카르보닐, 벤질옥시카르보닐메틸아미노카르보닐, 히드록시프로필, 히드록시메틸 및 히드록시메틸 중에서 선택되고;

$R^3$ 이 히드리도, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, 헥실, 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 메톡시, 메틸티오, 메틸술포닐, N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, 시클로프로필, 시클로펜틸, 히드록시프로필, 히드록시메틸 및 히드록시메틸 중에서 선택되고;

$R^4$ 가 페닐에텐일, 페닐, 나프틸, 비페닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥틸, 1-시클로헥센일, 2-시클로헥센일, 3-시클로헥센일, 4-시클로헥센일, 1-시클로펜텐일, 4-시클로펜텐일, 벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 벤조티에닐, 인덴일, 인돌일, 디히드로인돌일, 크로만일, 벤조피란, 티오크로만일, 벤조티오피란, 벤조디옥솔일, 벤조디옥산일, 피리딜, 티에닐, 티아졸일, 옥사졸일, 푸릴 및 피라진일 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸티오, 메틸술포닐, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, 헥실, 에틸렌일, 프로펜일, 메틸술포닐, 시아노, 카르복실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐, 아미노카르보닐, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 브로모디플루오로메틸, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로프로필, 디클로로메틸, 디클로로프로필, 히드록실, 메톡시, 메틸렌디옥시, 에톡시, 프로폭시, n-부톡시, 술파일, 메틸아미노술포닐, 히드록시프로필, 히드록시이소프로필, 히드록시메틸, 히드록시메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, N-메틸아미노, N-에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, 포르밀아미노, 메틸카르보닐아미노, 트리플루오로아세트아미노, 피페라딘일, 피페라진일, 모르폴리노, 시클로헥실메틸, 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 니트로,

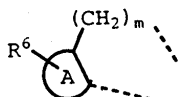


중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 임의로 치환되고;

$R^7$ 이 히드리도, 메틸, 에틸, 페닐 및 벤질 중에서 선택되는 화학식 1의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

화학식 1에는  $R^1$ 이 치환가능 위치에서 술파일로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 가 저급할로알킬, 시아노, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 저급카르복시알킬, 아미노카르보닐, 저급 N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, 저급 N,N-디알킬아미노카르보닐, 저급 N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, 저급시클로알킬아미노카르보닐 및 저급히드록시알킬 중에서 선택되고;

$R^3$  및  $R^4$ 가 함께



(식에서, m은 2이고, A는 페닐 및 5원 헤테로아릴 중에서 선택된다)를 형성하고;

$R^6$ 이 할로, 저급알킬, 저급알킬술포닐, 저급할로알킬, 저급알콕시, 아미노 및 니트로 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼인 큰 관심을 끄는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염의 제 2 하위부류가 있다.

특히 관심을 끄는 화합물류는  $R^2$ 가 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로프로필, 디클로로메틸, 디클로로프로필, 시아노, 카르복실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐, 아세틸, 프로피온일, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥산오일, 트리플루오로아세틸, 아미노카르보닐, N-메틸아미노카르보닐, N-에틸아미노카르보닐, N-이소프로필아미노카르보닐, N-프로필아미노카르보닐, N-부틸아미노카르보닐, N-이소부틸아미노카르보닐, N-tert-부틸아미노카르보닐, N-펜틸아미노카르보닐, N-페닐아미노카르보닐, N,N-디메틸아미노카르보닐, N-메틸-N-에틸아미노카르보닐, N-(3-플루오로페닐)아미노카르보닐, N-(4-메틸페닐)아미노카르보닐, N-(3-클로로페닐)아미노카르보닐, N-(4-메톡시페닐)아미노카르보닐, N-메틸-N-페닐아미노카르보닐, 시클로헥실아미노카르보닐, 히드록시프로필, 히드록시메틸 및 히드록시메틸 중에서 선택되고; A

가 페닐, 푸릴 및 티에닐 중에서 선택되고;  $R^6$ 이 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸술포닐, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로프로필, 디클로로메틸, 디클로로프로필, 메톡시, 메틸렌디옥시, 에톡시, 프로폭시, n-부톡시, 아미노 및 니트로 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼인 화학식 1의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

화학식 1의 화합물에는  $R^1$ 이 페닐, 나프틸, 비페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 히드록실 및 저급할로알킬 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로

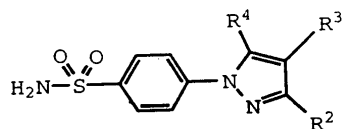
치환되고;  $R^2$ 가 저급할로알킬 중에서 선택되고;  $R^3$ 이 히드ريد이고;  $R^4$ 가 치환가능 위치에서 술파일로 치환된 아릴인 큰 관심을 끄는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염의 제 3 하위부류가 있다.

특히 관심을 끄는 화합물류는  $R^1$ 이 페닐, 나프틸, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌일, 벤조디옥솔일, 벤조디옥산일, 피리딜, 티에닐, 티아졸일, 옥사졸일, 푸릴 및 피라진일 중에서 선택되며 치환가능 위치에서 플루오로, 클로로, 브로모, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로프로필, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로프로필, 디클로로메틸, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록실,

메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 n-부톡시 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 치환되고;  $R^2$ 가 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로프로필, 디클로로메틸 및 디클로로프로필 중에서 선택되고;  $R^3$ 이 히드ريد이고;  $R^4$ 가 치환가능 위치에서 술파일로 치환된 페닐인 화학식 1의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

화학식 1에는 다음 화학식 2로 표시되는 큰 관심을 끄는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염의 하위부류가 있다.

## 화학식 2



상기 화학식에서,  $R^2$ 는 히드ريد, 알킬, 할로알킬, 알콕시카르보닐, 시아노, 시아노알킬, 카르복실, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 카르복시알킬아미노카르보닐, 카르복시알킬, 아랄콕시카르보닐알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 알콕시카르보닐시아노알케일 및 히드록시알킬 중에서 선택되고;

$R^3$ 은 히드ريد, 알킬, 시아노, 히드록시알킬, 시클로알킬, 알킬술포닐 및 할로겐 중에서 선택되고;

$R^4$ 는 아랄케일, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케일 및 헤테로고리 중에서 선택되며, 치환가능 위치에서 할로, 알킬티오, 알킬술포닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 알킬, 히드록실, 알케일, 히드록시알킬, 카르복실, 시클로알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알콕시, 할로알콕시, 술파일, 헤테로고리 및 아미노 중에서 선택된 한 개 이상의 라디칼로 임의로 치환되고;

단  $R^2$  및  $R^3$ 은 둘다 히드ريد이 아니고; 또한 단  $R^3$ 이 히드ريد일 때 및  $R^4$ 가 페닐일 때  $R^2$ 는 카르복실 또는 메틸이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 메틸일 때  $R^4$ 는 트리아졸일이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 카르복실, 아미노카르보닐 또는 에톡시카르보닐일 때  $R^4$ 는 아랄케일이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 메틸이고  $R^3$ 이 카르복실일 때  $R^4$ 는 페닐이 아니고; 또한 단  $R^2$ 가 트리플루오로메틸일 때  $R^4$ 는 비치환 티에닐이 아니다.

특히 관심을 끄는 화합물류는  $R^2$ 가 히드ريد, 저급알킬, 저급할로알킬, 저급알콕시카르보닐, 시아노, 카르복실, 저급시아노알킬, 아미노카르보닐, 저급알킬아미노카르보닐, 저급시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 저급카르복시알킬아미노카르보닐, 저급아랄콕시카르보닐알킬아미노카르보닐, 저급아미노카르보닐알킬, 저급카르복시알킬, 저급알콕시카르보닐시아노알케일 및 저급히드록시알킬중에서 선택되고;

$R^3$ 이 히드ريد, 저급알킬, 시아노, 저급히드록시알킬, 저급시클로알킬, 저급알킬술포닐 및 할로 중에서 선택되고;

$R^4$ 가 아랄케일, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케일 및 헤테로고리 중에서 선택되며, 치환가능 위치에서 할로, 저급알킬티오, 저급알킬술포닐, 시아노, 니트로, 저급할로알킬, 저급알킬, 히드록실, 저급알케일, 저급히드록시알킬, 카르복실, 저급시클로알킬, 저급알킬아미노, 저급디알킬아미노, 저급알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 저급알콕시, 저급할로알콕시, 술파일, 5 또는 6원 헤테로고리 및 아미노 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼로 임의로 치환되는 화학식 2의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

화학식 1의 범위내에서 특히 관심을 끄는 특정 화합물의 군은 다음과 같은 화합물 및 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

4-[5-(4-(N-에틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;

4-[5-(4-(N-에틸-N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;

4-[5-(3-플루오로-4-(N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;

4-[5-(3-클로로-4-(N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;

4-[5-(3-메틸-4-(N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;

4-[5-(4-(N,N-디메틸아미노)-3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-(N,N-디메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(N,N-디메틸아미노)-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(N-에틸-N-메틸아미노)-3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-(N-에틸-N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(N-에틸-N-메틸아미노)-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(N,N-디에틸아미노)-3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(3-클로로-4-(N,N-디에틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(N,N-디에틸아미노)-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-플루오로페닐]-N-메틸아세트아미드;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-클로로페닐]-N-메틸아세트아미드;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메틸페닐]-N-메틸아세트아미드;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-플루오로페닐]-N-메틸요소;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-클로로페닐]-N-메틸요소;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메틸페닐]-N-메틸요소;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-플루오로페닐]-N-메틸티오요소;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-클로로페닐]-N-메틸티오요소;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메틸페닐]-N-메틸티오요소;  
 4-[5-(3-(N,N-디메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-(N-에틸-N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로-3-(N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸-3-(N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 N-[3-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]페닐]-N-메틸아세트아미드;  
 N-[3-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-4-플루오로페닐]-N-메틸아세트아미드;  
 N-[3-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-4-메틸페닐]-N-메틸요소;  
 N-[3-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-4-플루오로페닐]-N-메틸티오요소;  
 4-[5-(2-(N-에틸-N-메틸아미노)-4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 N-[2-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-4-메틸페닐]-N-메틸요소;  
 N-[2-[1-[4-(아미노술폰닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-4-플루오로페닐]-N-메틸티오요소;  
 4-[5-(1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(7-플루오로-1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(7-메틸-1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(7-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(7-플루오로-1-메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-아미노메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(N-메틸아미노)메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(N,N-디메틸아미노)메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-페닐-3-(N-페닐아미노)메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[3-(N-벤질아미노)메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(N-벤질-N-메틸아미노)메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(N-메틸-N-페닐아미노)메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]아세트아미드;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸아세트아미드;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-페닐아세트아미드;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-벤질아세트아미드;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]요소;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸요소;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-페닐요소;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-벤질요소;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]티오요소;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸티오요소;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-페닐티오요소;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]메틸]-N-벤질티오요소;  
 4-[4-메톡시-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸티오-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-(N-메틸아미노)-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-(N,N-디메틸아미노)-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-메톡시-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-에톡시-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-페녹시-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-벤질옥시-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-벤질티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(N-메틸아미노)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(N,N-디메틸아미노)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(N-벤질-N-메틸아미노)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]아세트아미드;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-N-메틸아세트아미드;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-N-벤질아세트아미드;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]요소;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-N-메틸요소;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-N-벤질요소;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]티오요소;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-N-메틸티오요소;  
 N-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-N-벤질티오요소;  
 4-[5-페닐-3-(1,1-디플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-페닐-3-(1,1-디플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-디플루오로아세트산;  
 메틸 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-디플루오로아세테이트;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-디플루오로아세트아미드;  
 N,N-디메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-디플루오로아세트아미드;  
 N-페닐-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-디플루오로아세트아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-아세트산;

1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-3-디플루오로아세트산;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-3-디플루오로아세트산;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-아세트산;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-3-아세트산;  
 (R)-2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]프로판산;  
 (S)-2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]프로판산;  
 (R)-2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-3-일]프로판산;  
 (S)-2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-3-일]프로판산;  
 (R)-2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-3-일]프로판산;  
 (S)-2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-3-일]프로판산;  
 2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-2-메틸프로판산;  
 2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-2-메틸프로판산;  
 2-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-2-메틸프로판산;  
 2-플루오로-4-[5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 3-플루오로-4-[5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 2-메틸-4-[5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 3-메틸-4-[5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 에틸 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 에틸 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 이소프로필 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-아미노페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산;  
 tert-부틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 프로필-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 부틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 이소부틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 펜틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-브로모페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-니트로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트;  
 N-[4-메틸페닐]-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-[3-클로로페닐]-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-[3-플루오로페닐]-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-[3-플루오로페닐]-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 페닐메틸 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르보닐]글리신에이트;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-브로모페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-페닐-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-(4-메톡시페닐)-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-(4-메톡시페닐)-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;

N,N-디메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-메틸-N-에틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-페닐-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-메틸-N-페닐-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-에틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-이소프로필-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-프로필-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-부틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-이소부틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-tert-부틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-펜틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-시클로헥실-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-시클로펜틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(피롤리디노카르복스아미드)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(피페리디노카르복스아미드)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 N-(3-클로로페닐)-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-(2-피리딜)-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-메틸-N-(3-클로로페닐)-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-니트로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-메틸티오펜)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-메틸-1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 N-[[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르보닐]글리신;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;  
 4-[5-(4-브로모페닐)-3-시아노-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-시아노-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-시아노-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-시아노-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-시아노-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-시아노-5-(4-메틸티오펜)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-시아노-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-시아노-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-시아노-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-시아노-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-니트로페닐)-3-(시아노)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-브로모-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[4-클로로-5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-브로모-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-브로모-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-시아노-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(3,5-디플루오로)-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-플루오로-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-4-메틸술폰닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시페닐)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-(4-메톡시-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-시클로프로필-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-(3-플루오로-4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-히드록시메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-메틸-5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-플루오로-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-브로모-5-(4-클로로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-3-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-3-(디플루오로메틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-3-시아노-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-클로로페닐)-3-시아노-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-3-시아노-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-브로모-3-시아노-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-브로모-3-시아노-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-브로모-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-클로로-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;

[1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사아미드;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사아미드;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-브로모-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사아미드;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-3-일]카르복사아미드;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실산;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-3-일]카르복실산;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실산;  
 4-[4-클로로-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-3-히드록시메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-클로로페닐)-3-히드록시메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]프로판산;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-시아노페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,6-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-브로모페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4-디클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-아미노페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,5-디메틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸티오페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4-디메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-브로모-4-메틸티오페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;



4-[5-(4-히드록시-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메톡시-5-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-에틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-히드록시메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시-3-(1-프로펜일)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4-디메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시-3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-플루오로-4-메틸티오페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-시클로프로필메틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[1-(4-(아미노술폰일)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤조산;  
 4-[5-(3-메틸-4-메틸티오페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메틸티오페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(N,N-디메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸-3-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-아미노-4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 메틸-4-[1-(4-(아미노술폰일)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤조에이트;  
 4-[1-(4-(아미노술폰일)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤즈아미드;  
 4-[5-(3,5-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,6-디클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4,6-트리클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로-2-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-메틸티오페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-메틸티오페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-메탈술폰피닐페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-메탈술폰피닐페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메탈술폰피닐페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-클로로-4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로-2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-히드록시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[5-(3,4-디히드록시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-이소프로필페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]페닐]아세트아미드;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]페닐]포름아미드;  
 N-[4-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]페닐]트리플루오로아세트아미드;  
 4-[5-(4-[N-메틸아미노술포닐]페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,5-디클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-n-부톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-[아미노술포닐]페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,5-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,4-트리플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4,5-트리플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,5,6-트리플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,4,6-테트라플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(펜타플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,4-트리클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4,5-트리클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4,5-트리클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,5,6-트리클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,4,5-테트라클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,4,6-테트라클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,5,6-테트라클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3,4,5,6-펜타클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-tert-부틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-이소부틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸티오펜)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(1-모르폴리노)페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-페닐-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤조산;  
 메틸 4-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤조에이트;  
 4-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤즈아미드;  
 4-[5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-시아노페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[5-(4-클로로-3-메틸페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸술포닐페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-브로모-2-티에닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-클로로-2-티에닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1-시클로헥센일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(시클로헥실)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(비페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1,4-벤조디옥산-6-일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(디플루오로메틸)-5-(4-메틸시클로헥실)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(메틸-1-시클로헥센일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-메틸-1-시클로펜텐일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(벤조푸란-2-일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-피라진일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-(모르폴리노)페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,5-디메틸-3-푸릴)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-메틸-2-푸릴)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1-클로로-1-메틸-4-시클로헥실)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디브로모-4-메틸시클로헥실)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-메톡시시클로헥실)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-티에닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,4-디메틸-3-티에닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,5-디클로로-3-티에닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(벤조푸란-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-브로모-2-티에닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-클로로-2-티에닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-인단일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-메틸-2-티에닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1-시클로헥센일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-벤조티에닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-6-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3,4-디히드로-2H-1-벤조티오피란-6-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-페닐에텐일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸-1,3-벤조디옥솔-6-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-피라진일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(비페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-6-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-나프틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[5-(2-티아졸일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-옥사졸일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(시클로헥실)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(시클로펜틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(시클로헥틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(1-시클로펜틸일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-푸릴)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(2-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(6-메틸-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-시클로헥센일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-시클로헥센일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸시클로헥스-4-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-클로로-2-푸릴)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(5-브로모-2-푸릴)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(6-메톡시-2-나프틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(헵타플루오로프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(클로로디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(펜타플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-(클로로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(클로로디플루오로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(페닐)-3-(플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(디클로로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(브로모디플루오로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(클로로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(디클로로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(디클로로플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(트리클로로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(1,1-디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(1,1-디플루오로프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(1,1-디클로로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(1,1-디클로로프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-니트로-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(아미디노)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(메틸술폰닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-메틸-아미노술폰닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(이미다졸일)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(2-피리딜)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-시아노아미디노)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(테트라졸일)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(페닐술폰닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-페닐아미노술폰닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N,N-디메틸아미노술폰닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-메틸-N-페닐아미노술포닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-에틸아미노술포닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-이소프로필아미노술포닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-메틸-N-에틸아미노술포닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-메틸-N-(3-클로로페닐)아미노술포닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노술포닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[3-이소부틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[3-(3-히드록시프로필)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(2-히드록시이소프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-프로판산;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-프로판산;  
 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-프로판아미드;  
 메틸 1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-프로판오에이트;  
 4-[3-(3-히드록시메틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(3-히드록시메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[3-(3-히드록시메틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-(3-히드록시메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-(3-히드록시메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 에틸 3-[1-(4-아미노술포닐페닐)-5-(페닐)-1H-피라졸-3-일]-2-시아노-2-프로판오에이트;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(클로로)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(브로모)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(플루오로)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[3-(디플루오로메틸)-4,5-디히드로-7-메톡시-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[3-(디플루오로메틸)-4,5-디히드로-7-메틸-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[4,5-디히드로-7-메톡시-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[4,5-디히드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[4,5-디히드로-7-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[4,5-디히드로-6,8-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[4,5-디히드로-6,8-디메톡시-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 메틸 1-[4-(아미노술포닐페닐)-4,5-디히드로-7-메톡시-1H-벤즈[g]인다졸-3-일]카르복실레이트;  
 4-[4,5-디히드로-3-트리플루오로메틸-1H-티에노[3,2,g]인다졸-1-일]벤젠술포나미드;  
 4-[1-페닐-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드;  
 4-[1-(4-클로로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드;  
 4-[1-(4-플루오로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드;  
 4-[1-(4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드;  
 4-[1-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드;  
 4-[1-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드;  
 4-[1-(4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드; 및  
 4-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술포나미드.

화학식 2의 범위내에서 특히 관심을 끄는 특정화합물의 군은 다음과 같은 화합물 및 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된다.

4-[5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드;

- 4-[5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(디플루오로메틸)-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(디플루오로메틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-시아노-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[3-(디플루오로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[4-클로로-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드;  
 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(히드록시메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드; 및  
 4-[5-(4-N,N-디메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

'히드ريد'란 용어는 단일 수소원자(H)를 뜻한다. 이 히드ريد 라디칼은 예를 들어, 산소원자에 부착하여 히드록실 라디칼을 형성하거나 또는 히드ريد 라디칼 두개가 탄소원자에 부착하여 메틸렌( $-CH_2-$ )라디칼을 형성할 수 있다. '알킬'이란 용어는 홀로 쓰일 때, 또는 '할로알킬'과 '알킬술폰닐'과 같이 다른 용어와 함께 쓰일 때, 탄소원자 1개 내지 약 20개, 또는 바람직하게는 탄소원자 1개 내지 약 12개를 갖는 선형 또는 분지형 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬라디칼은 탄소원자 1개 내지 약 10개를 갖는 '저급알킬' 라디칼이다. 가장 바람직한 것은 탄소원자 1개 내지 약 6개를 갖는 저급알킬라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소아밀, 헥실 등을 포함한다. '알케닐'이란 용어는 탄소원자 2개 내지 약 20개 또는 바람직하게는 탄소원자 2개 내지 약 12개의 적어도 1개의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 선형 또는 분지형 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 알킬 라디칼은 탄소원자 2개 내지 약 6개를 갖는 '저급알케닐' 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 에텐일, n-프로펜일, 부텐일 등을 포함한다. '할로'란 용어는 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자와 같은 할로겐을 뜻한다. '할로알킬'이란 용어는 한개 이상의 알킬 탄소원자가 상기의 할로로 치환된 라디칼을 포함한다. 구체적으로 포함되는 것은 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이다. 한 예를 들어 모노할로알킬 라디칼은 라디칼내에 요오드, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자중 1개를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬라디칼은 같은 할로원자 2개 이상, 또는 다른 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. '저급 할로알킬'은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 라디칼을 포함한다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 테트라클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로메틸, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로프로필, 디클로로메틸, 그리고 디클로로프로필을 포함한다. '히드록시알킬'이란 용어는 탄소원자 1개 내지 약 10개를 갖고 있으며 그 중 1개가 1개 이상의 히드록실 라디칼로 치환될 수 있는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 히드록시알킬 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개와 1개 이상의 히드록실 라디칼을 갖는 '저급히드록시알킬' 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 그리고 히드록시헥실을 포함한다. '알콕시'와 '알콕시알킬'이란 용어는 메톡시라디칼과 같이 탄소원자 1개 내지 약 10개의 알킬부분을 각각 갖는 선형 또는 분지형 옥시-함유 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 알콕시 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 '저급알콕시' 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 그리고 tert-부톡시를 포함한다. '알콕시알킬'이란 용어는 또한 알킬 라디칼에 부착된 둘 이상의 알콕시 라디칼을 갖는, 즉 모노알콕시알킬 및 디알콕시알킬 라디칼을 형성하는 알킬라디칼을 포함한다. 더 바람직한 알콕시알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소원자 및 1개 또는 2개의 알콕시 라디칼을 갖는 '저급알콕시알킬' 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시부틸 그리고 메톡시프로필을 포함한다. '알콕시' 또는 '알콕시알킬' 라디칼은 플루오로, 클로로 또는 브로모와 같은 한개 이상의 할로원자로 더 치환되어 '할로알콕시' 또는 '할로알콕시알킬' 라디칼을 제공할 수 있다. 그러한 라디칼의 예는 플루오로메톡시, 클로로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 그리고 플루오로프로폭시를 포함한다. 단독으로 또는 조합으로 쓰이는 '아릴'이란 용어는 매달린 방식으로 함께 부착되어 있거나 축합되어 있는 고리를 1개, 2개, 또는 3개 함유하는 탄소 고리 방향족 시스템을 뜻한다. '아릴'이란 용어는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인단 및 비페닐과 같은 방향족 라디칼을 포함한다. '헤테로고리'란 용어는 포화, 부분포화 및 불포화 헤테로원자를 함유한 고리모양 라디칼이고, 이때 헤테로원자는 질소, 황 및 산소에서 선택될 수 있다. 포화 헤테로고리 라디칼의 예는 질소원자 1개 내지 4개를 함유하는 포화 3 내지 6-원 헤테로단일고리기[예를 들면, 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 피페리디노, 피페라진일 등]; 산소원자 1개 내지 2개와 질소원자 1개 내지 3개를 함유하는 포화 3 내지 6-원 헤테로 단일고리기[예를 들면, 모르폴린일 등]; 황원자 1개 내지 2개와 질소원자 1개 내지 3개를 함유하는 포화 3 내지 6-원 헤테로단일고리기[예를 들면, 티아졸리딘일 등]가 있다. 부분 포화 헤테로고리 라디칼의 예로는 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 그리고 디히드로티아졸이 있다. '헤테로아릴'이란 용어는 불포화 헤테로고리 라디칼을 포함한다. '헤테로아릴'라디칼이라고도 불리는 불포화 헤테로고리 라디칼의 예로는 예를 들어 피롤일, 피롤린일, 이미다졸일, 피라졸일, 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 피리미딜, 피라진일, 피리다진일, 트리아졸일[예를 들면, 4H-1,2,4-트리아졸일, 1H-1,2,3-트리아졸일, 2H-1,2,3-트리아졸일 등], 테트라졸일[예를 들면

1H-테트라졸일, 2H-테트라졸일 등]과 같은 질소원자 1개 내지 4개를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로 단일고리기; 예를 들어 인돌일, 이소인돌일, 인돌리진일, 벤즈이미다졸일, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸일, 벤조트리아졸일, 테트라졸로피리다진일[예를 들면 테트라졸로 [1,5-b] 피리다진일 등] 등과 같은 질소원자 1개 내지 5개를 함유하는 불포화 축합 헤테로고리기; 예를 들어 피란일, 2-푸릴, 3-푸릴 등과 같은 산소원자를 함유하는 불포화 3 내지 6-원 헤테로단일고리기; 예를 들어 2-티에닐, 3-티에닐 등과 같은 황원자를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로단일고리기; 예를 들어 옥사졸일, 이소옥사졸일, 옥사디아졸일[예를 들면 1,2,4-옥사디아졸일, 1,3,4-옥사디아졸일, 1,2,5-옥사디아졸일 등] 등과 같은 산소원자 1개 내지 2개와 질소원자 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로단일고리기; 산소원자 1개 내지 2개와 질소원자 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 축합 헤테로고리기[예를 들면 벤즈옥사졸일, 벤즈옥사디아졸일 등]; 예를 들어 티아졸일, 티아디아졸일[예를 들면 1,2,4-티아디아졸일, 1,3,4-티아디아졸일, 1,2,5-티아디아졸일 등] 등과 같은 질소원자 1개 내지 3개와 황원자 1개 내지 2개를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로단일고리기; 질소원자 1개 내지 3개와 황원자 1개 내지 2개를 함유하는 불포화 축합 헤테로고리기[예를 들면, 벤조티아졸일, 벤조티아디아졸일 등] 등을 포함한다. 또한 이 용어는 헤테로고리 라디칼이 아릴라디칼과 축합되는 라디칼도 포함한다. 이러한 축합된 이중고리 라디칼의 예로는 벤조푸란, 벤조티오펜 등이 있다. '헤테로고리기'라 함은 저급알킬, 히드록시, 옥소, 아미노 및 저급알킬아미노와 같은 1개 내지 3개의 치환기를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로고리 라디칼은 5 내지 10-원의 축합 또는 비축합 라디칼을 포함한다. 헤테로아릴 라디칼의 더 바람직한 예는 벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌일, 디히드로인돌일, 크로만일, 벤조피란, 티오크로만일, 벤조티오피란, 벤조디옥솔일, 벤조디옥산일, 피리딜, 티에닐, 티아졸일, 옥사졸일, 푸릴 및 피라진일을 포함한다. '술포닐'이란 용어는 단독으로 또는 알킬술포닐과 같이 다른 용어와 연결되어 쓰이며, 각각 2가의 라디칼  $-SO_2-$ 를 의미한다. '알킬술포닐'은 술포닐 라디칼에 부착된 알킬 라디칼을 포함하고 여기서 알킬은 상기한 바와 같다. 더 바람직한 알킬술포닐 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 '저급알킬술포닐' 라디칼이다. 이러한 저급알킬술포닐 라디칼의 예는 메틸술포닐, 에틸술포닐 및 프로필술포닐을 포함한다. '아릴술포닐'이란 용어는 술포닐 라디칼에 부착된 상기의 아릴 라디칼을 포함한다. 이러한 라디칼의 예는 페닐술포닐을 포함한다. '술팜일', '아미노술포닐' 및 '술포아미딜'이란 용어는 단독으로 또는 'N-알킬아미노술포닐', 'N-아릴아미노술포닐', 'N,N-디알킬아미노술포닐' 및 'N-알킬-N-아릴아미노술포닐'과 같이 다른 용어들과 함께 쓰이며, 아민 라디칼로 치환되어 술포아미드( $-SO_2NH_2$ )를 형성하는 술포닐 라디칼을 나타낸다. 'N-알킬아미노술포닐' 및 'N,N-디알킬아미노술포닐'이란 용어는 각각 알킬라디칼 1개 또는 알킬라디칼 2개로 치환된 술팜일라디칼을 나타낸다. 더 바람직한 알킬아미노술포닐 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 '저급알킬아미노술포닐' 라디칼이다. 그러한 저급알킬아미노술포닐 라디칼의 예는 N-메틸아미노술포닐, N-에틸아미노술포닐 및 N-메틸-N-에틸아미노술포닐을 포함한다. 'N-아릴아미노술포닐' 및 'N-알킬-N-아릴아미노술포닐'이란 용어는 각각 아릴 라디칼 1개 또는 알킬 및 아릴라디칼 1개씩으로 치환된 술팜일 라디칼을 나타낸다. 더 바람직한 N-알킬-N-아릴아미노술포닐 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개의 알킬라디칼을 갖는 '저급 N-알킬-N-아릴술포닐' 라디칼이다. 그러한 저급 N-알킬-N-아릴아미노술포닐 라디칼의 예는 N-메틸페닐 아미노술포닐 및 N-에틸페닐아미노술포닐을 포함한다. '카르복시' 또는 '카르복실'이란 용어는 단독으로 또는 '카르복시알킬'과 같이 다른 용어와 함께 쓰이며,  $-CO_2H$ 를 나타낸다. '알칸오일' 또는 '카르복시알킬'이란 용어는 알킬 라디칼에 부착된 상기의 카르복시라디칼을 갖는 라디칼을 포함한다. 알칸오일 라디칼은 포르밀, 아세틸, 프로피온일(프로판오일), 부탄오일(부틸), 이소부탄오일(이소부틸), 발레릴(펜탄오일), 이소발레릴, 피발로일, 헥산오일 등과 같이 치환될 수도 있고, 안될 수도 있다. '카르보닐'이란 용어는 단독으로 또는 '알킬카르보닐'과 같이 다른 용어와 함께 쓰이며,  $-C(=O)-$ 를 나타낸다. '알킬카르보닐'이란 용어는 알킬라디칼로 치환된 카르보닐 라디칼을 갖는 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 알킬카르보닐 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 '저급알킬카르보닐' 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 메틸카르보닐 및 에틸카르보닐을 포함한다. '알킬카르보닐알킬'이란 용어는 '알킬카르보닐' 라디칼로 치환된 알킬라디칼을 나타낸다. '알콕시카르보닐'이란 용어는 산소원자를 통해 카르보닐 라디칼에 부착된, 상기의 알콕시 라디칼을 함유하는 라디칼을 뜻한다. 바람직한 예는 '저급알콕시카르보닐'은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 알콕시 라디칼을 포함한다. 그러한 '저급알콕시카르보닐' 에스테르 라디칼의 예는 치환된 또는 치환되지 않은 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로톡시카르보닐, 부톡시카르보닐 및 헥실옥시카르보닐을 포함한다. '알콕시카르보닐알킬'이란 용어는 알킬라디칼로 치환된 상기의 '알콕시카르보닐'을 갖는 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 알콕시카르보닐알킬 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개에 부착된 상기의 저급알콕시카르보닐 라디칼을 갖는 '저급알콕시카르보닐알킬'이다. 그러한 저급알콕시카르보닐알킬 라디칼의 예는 메톡시카르보닐메틸, tert-부톡시카르보닐메틸 및 메톡시카르보닐에틸을 포함한다. '아미노카르보닐'이란 용어는 단독으로 또는 '아미노카르보닐알킬', 'N-알킬아미노카르보닐', 'N-아릴아미노카르보닐', 'N,N-디알킬아미노카르보닐', 'N-알킬-N-아릴아미노카르보닐', N-알킬-N-히드록시아미노카르보닐 및 'N-알킬-N-히드록시아미노카르보닐알킬'과 같이 다른 용어와 함께 쓰이며, 식  $-C(=O)NH_2$ 의 아마이드기를 나타낸다. 'N-알킬아미노카르보닐' 및 'N,N-디알킬아미노카르보닐'이란 용어는 각각 알킬라디칼 1개와 알킬라디칼 2개로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 나타낸다. 더 바람직한 것은 아미노카르보닐 라디칼에 부착된 상기의 저급알킬 라디칼을 갖는 '저급알킬아미노카르보닐'이다. 'N-아릴아미노카르보닐' 및 'N-알킬-N-아릴아미노카르보닐'은 각각 아릴 라디칼 1개 또는 알킬 및 아릴라디칼 1개씩으로 치환된 아미노카르보닐라디칼을 나타낸다. '아미노카르보닐알킬'이란 용어는 아미노카르보닐 라디칼로 치환된 알킬라디칼을 포함한다. 'N-시클로알킬아미노카르보닐'이란 용어는 적어도 하나의 시클로알킬 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 나타낸다. 더 바람직한 것은 아미노카르보닐 라디칼에 부착된 탄소원자 3개 내지 7개의 저급시클로알킬 라디칼을 갖는 '저급시클로알킬아미노카르보닐'이다. '아미노알킬'이란 용어는 아미노 라디칼로 치환된 알킬라디칼을 포함한다. '알킬아미노알킬'이란 용어는 알킬라디칼로 치환된 질소원자를 갖는 아미노알킬 라디칼을 포함한다. '아미디노'란 용어는  $-C(=NH)-NH_2$  라디칼을 나타낸다. '시아노아미디노'란 용어는  $-C(=N-CN)-NH_2$  라디칼을 나타낸다. '헤테로고리알킬'이란 용어는 헤테로고리-치환 알킬 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 헤테로고리알킬 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개와 헤테로고리 라디칼을 갖는 '저급헤테로고리알킬' 라디칼이다. 그러한 예는 피롤리딘일메틸, 피리딜메틸 및 티에닐메틸과 같은 라디칼을 포함한다. '아랄킬'이란 용어는 아릴-치환 알킬라디칼을 포함한다. 바람직한 아랄킬 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 알킬 라디칼에 부착된 아릴 라디칼을 갖는 '저급아랄킬' 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 벤질,

디페닐메틸, 트리페닐메틸, 페닐메틸 및 디페닐메틸을 포함한다. 상기 아랄킬에서 아릴은 추가적으로 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로 치환될 수 있다. 벤질 및 페닐메틸이란 용어는 바꾸어 쓸 수 있다. '시클로알킬'이란 용어는 탄소원자 3개 내지 10개를 갖는 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 시클로알킬 라디칼은 탄소원자 3개 내지 7개를 갖는 '저급시클로알킬' 라디칼이다. 그러한 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸과 같은 라디칼들을 포함한다. '시클로알킬일'이란 용어는 시클로부틸일, 시클로펜틸일, 시클로헥센일 및 시클로헵텐일과 같은 탄소원자 3개 내지 10개를 갖는 불포화 고리라디칼을 포함한다. '알킬티오'란 용어는 2가의 황원자에 부착된 탄소원자 1개 내지 10개의 선형 또는 분지형 알킬라디칼을 함유하는 라디칼을 포함한다. '알킬티오'의 예는 메틸티오( $-\text{CH}_3-\text{S}-$ )이다. '알킬술피닐'이란 용어는 2가의  $-\text{S}(=\text{O})-$ 원자에 부착된 탄소원자 1개 내지 10개의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼을 포함한다. '아미노알킬'이란 용어는 아미노라디칼로 치환된 알킬라디칼을 포함한다. 더 바람직한 아미노알킬라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 '저급아미노알킬'이다. 그러한 예는 아미노메틸, 아미노에틸 및 아미노부틸을 포함한다. '알킬아미노알킬'이란 용어는 적어도 한개의 알킬 라디칼로 치환된 질소원자를 갖는 아미노알킬 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 알킬아미노알킬 라디칼은 상기의 저급아미노알킬 라디칼에 부착된 탄소원자 1개 내지 6개를 갖는 '저급알킬아미노알킬'이다. 'N-알킬아미노' 및 'N,N-디알킬아미노'란 용어는 각각 알킬 라디칼 1개와 알킬 라디칼 2개로 치환된 아미노기를 나타낸다. 더 바람직한 알킬아미노 라디칼은 질소원자에 부착된 탄소원자 1개 내지 6개의 알킬라디칼 1개 또는 2개를 갖는 '저급알킬아미노' 라디칼이다. 적당한 '알킬아미노'는 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노 등과 같은 모노 또는 디알킬아미노일 수 있다. '아릴아미노'란 용어는 N-페닐아미노와 같은 아릴 라디칼 1개 또는 2개로 치환된 아미노기를 나타낸다. '아릴아미노' 라디칼은 라디칼의 아릴 고리부분에서 더 치환될 수 있다. '아랄킬아미노'란 용어는 N-벤질아미노와 같은 아랄킬 라디칼 1개 또는 2개로 치환된 아미노기를 나타낸다. '아랄킬아미노' 라디칼은 라디칼의 아랄고리부분에서 더 치환될 수 있다. 'N-알킬-N-아릴아미노' 및 'N-아랄킬-N-알킬아미노'란 용어는 아미노기에서 각각 아랄킬 및 알킬라디칼 1개씩 또는 아릴 및 알킬라디칼 1개씩으로 치환된 아미노기를 나타낸다. 'N-아릴아미노알킬' 및 'N-아랄킬아미노알킬'이란 용어는 알킬라디칼에 부착된 아미노기를 갖고, 각각 아릴라디칼 1개 또는 아랄킬 라디칼 1개로 치환된 아미노기를 나타낸다. 더 바람직한 아릴아미노알킬 라디칼은 탄소원자 1개 내지 6개에 부착된 아릴아미노라디칼을 갖는 '저급 아릴아미노알킬'이다. 그러한 라디칼의 예는 N-페닐아미노메틸과 N-페닐-N-메틸아미노메틸을 포함한다. 'N-알킬-N-아릴아미노알킬' 및 'N-아랄킬-N-알킬아미노알킬'이란 용어는 알킬 라디칼에 부착된 아미노기를 갖는 각각 N-알킬-N-아릴아미노 및 N-알킬-N-아랄킬아미노기를 나타낸다. '아실'이란 용어는 단독으로 또는 '아실아미노'와 같이 다른 용어와 함께 쓰이며 유기산으로부터 히드록실을 제거한 후 잔기에 의해 제공되는 라디칼을 나타낸다. '아실아미노'란 용어는 아실기로 치환된 아미노 라디칼을 포함한다. '아실아미노' 라디칼의 예로는 아민이 알킬, 아릴 또는 아랄킬로 더 치환될 수 있는 아세틸아미노 또는 아세트아미노( $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ )가 있다. '아릴티오'란 용어는 2가의 황원자에 부착된 탄소원자 6개 내지 10개의 아릴라디칼을 포함한다. '아릴티오'의 예로는 페닐티오가 있다. '아랄킬티오'란 용어는 2가의 황원자에 부착된 상기의 아랄킬 라디칼을 포함한다. '아랄킬티오'의 예로는 벤질티오가 있다. '아랄콕시'란 용어는 산소원자에 부착된 상기의 아랄킬라디칼을 포함한다. 그러한 라디칼의 예는 페녹시를 포함한다. '아랄콕시'란 용어는 산소원자를 통해 다른 라디칼에 부착된 옥시-함유 아랄킬라디칼을 포함한다. 더 바람직한 아랄콕시 라디칼은 상기의 저급알콕시 라디칼에 부착된 페닐 라디칼을 갖는 '저급아랄콕시' 라디칼이다. '할로아랄킬'이란 용어는 할로알킬 라디칼에 부착된 상기의 아릴라디칼을 포함한다. '카르복시할로알킬'이란 용어는 알킬부분에 부착된 할로라디칼을 갖는 상기의 카르복시알킬 라디칼을 포함한다. '알콕시카르보닐할로알킬'이란 용어는 할로알킬 라디칼에서 치환된 상기의 알콕시카르보닐 라디칼을 포함한다. '아미노카르보닐할로알킬'이란 용어는 할로알킬 라디칼에서 치환된 상기의 아미노카르보닐 라디칼을 포함한다. '알킬아미노카르보닐할로알킬'이란 용어는 할로알킬 라디칼에서 치환된 상기의 알킬아미노카르보닐 라디칼을 포함한다. '알콕시카르보닐시아노알킬'이란 용어는 알켄일라디칼에서 치환된 상기의 알콕시카르보닐 라디칼과 마찬가지로 치환된 시아노 라디칼을 포함한다. '카르복시알킬아미노카르보닐'이란 용어는 상기의 카르복시알킬 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 포함한다. '아랄콕시카르보닐알킬아미노카르보닐'이란 용어는 상기의 아릴-치환 알콕시카르보닐 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 포함한다. '시클로알킬알킬'이란 용어는 상기의 알킬라디칼에 부착된 탄소원자 3개 내지 10개를 갖는 시클로알킬 라디칼을 포함한다. 더 바람직한 시클로알킬알킬라디칼은 상기의 저급알킬라디칼에 부착된 시클로알킬 라디칼을 갖는 '저급시클로알킬알킬' 라디칼이다. 그러한 예는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸 및 시클로헥실메틸과 같은 라디칼을 포함한다. '아랄켄일'이란 용어는 페닐부텐일과 페닐펜텐일 또는 스티릴과 같은 탄소원자 2개 내지 10개를 갖는 알켄일 라디칼에 부착된 아릴 라디칼을 포함한다.

본 발명은 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 희석제 적어도 한가지와 혼합하여 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량으로 이루어지는 염증 및 관절염과 같은 염증관련병의 치료를 위한 약학조성물로 이루어진다.

또한, 본 발명은 염증 또는 염증관련병을 갖고 있는 환자에게 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것으로 이루어지는 환자에서 그러한 염증 또는 염증관련병을 치료하는 방법으로 이루어진다.

또한 그것의 약학적으로 허용되는 염은 화학식 1의 화합물류에 포함된다. '약학적으로 허용되는 염'이란 용어는 알칼리금속염의 형성 및 유리산 또는 유리염기의 부가염의 형성에 통상 사용되는 염을 포함한다. 약학적으로 허용된다면 염의 성질은 중요하지 않다. 화학식 1의 화합물의 적당한 약학적으로 허용되는 산부가염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 그러한 무기산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이 있다. 적당한 유기산은 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지방족, 헤테로고리, 카르복실 및 술폰산류의 유기산에서 선택되며 그 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 살리실산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 2-히드록시에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술파닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알렌산,  $\beta$ -히드록시부티르산, 갈락타르산 및 갈락투론산이 있다. 화학식 1의 화합물의 적당한 약학적으로 허용되는 염기부

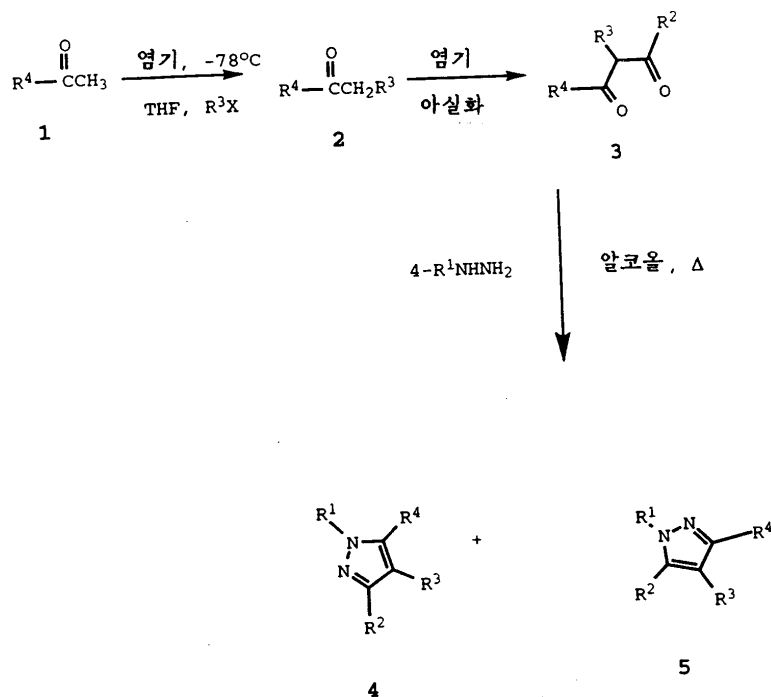


가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 만들어진 금속염 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 만들어진 유기염을 포함한다. 이러한 염은 모두 예를 들어 적당한 산 또는 염기를 화학식 1의 화합물과 반응시킴으로써 화학식 1의 상응하는 화합물로부터 통상적인 방법으로 제조될 수 있다.

#### 일반 합성방법

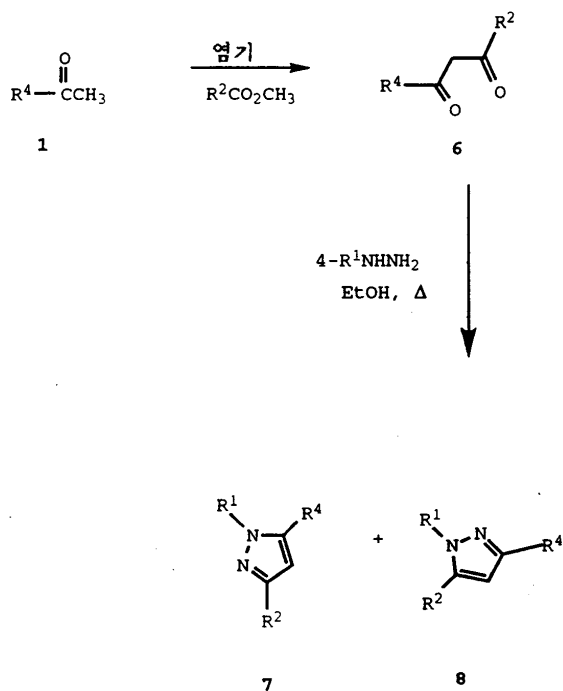
본 발명의 화합물은 다음 반응식 1-8의 공정에 따라 합성될 수 있는데, 여기서 R<sup>1-7</sup> 치환기는 더 기술한 경우를 제외하고는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

#### 반응식 1



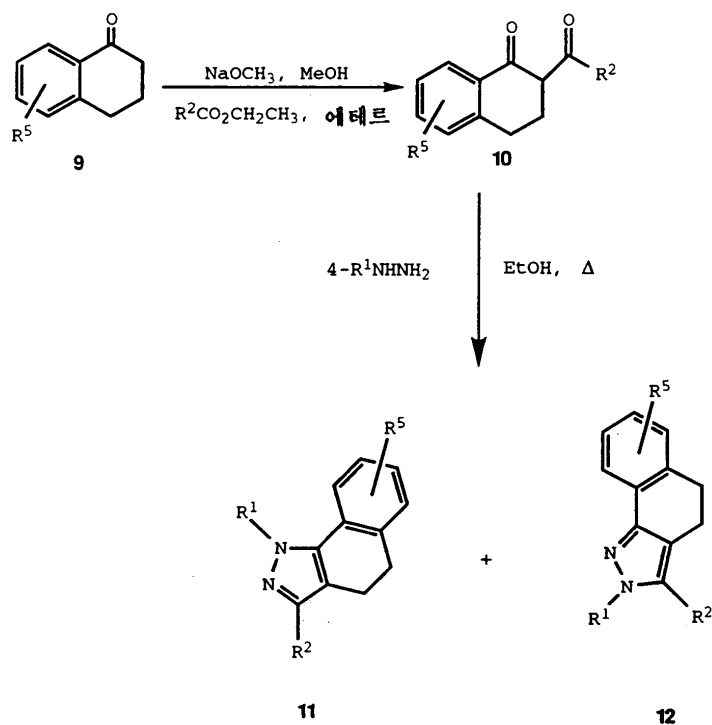
합성반응식 1은 출발물질 1로부터 4치환된 피라졸의 제조를 나타낸다. 합성반응식 1의 단계 1에서 페닐-메틸 케톤(1)을 염기와 알킬화제( $R^3X$ , 여기서 X는 토실과 같은 이탈기를 나타낸다)로 처리하여, 치환된 케톤(2)을 얻는다. 단계 2에서 치환된 케톤(2)을 메톡시화나트륨과 같은 염기 및 에스테르( $R^2CO_2CH_3$ ) 또는 에스테르 등가물( $R^2CO$ -이미다졸)과 같은 알킬화제로 처리하여, Reid and Calvin, J. Amer. Chem. Soc., 72, 2948-2952 (1950)에 의해 개발된 것과 비슷한 공정으로 중간체 디케톤(3)을 얻는다. 단계 3에서 아세트산 또는 알코올 용매중에서 치환된 히드라진과 디케톤(3)을 반응시켜 피라졸(4)과 (5)의 혼합물을 얻는다. 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 원하는 피라졸(4)을 분리해 낼 수 있다.

## 반응식 2



합성반응식 2는  $\text{R}^3$ 이 수소원자인 화학식 10이 포함하는 화합물의 제조를 나타낸다. 단계 1에서 케톤(1)을 염기, 바람직하게는 NaOMe 또는 NaH 및 에스테르 또는 에스테르 등가물로 처리하여 중간체 디케톤(6)을 생성하는데 이것은 더 이상의 정제없이 사용된다. 단계 2에서 무수에탄올 또는 아세트산과 같은 무수 양성자성 용매중의 디케톤(6)을 치환된 히드라진의 염산염 또는 유리염기로 10 내지 24시간동안 환류처리하여 피라졸(7)과 (8)의 혼합물을 얻는다. 디에틸 에테르/헥산으로부터의 재결정화 또는 크로마토그래피로 보통 담황색 또는 황갈색 고체로서 (7)을 얻는다.

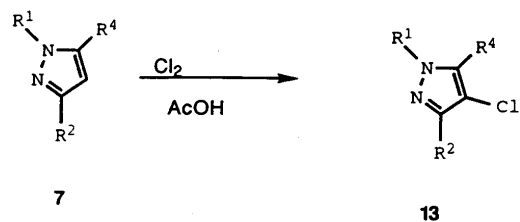
## 반응식 3



합성반응식 3은 화학식 10이 포함하는 4,5-디히드로벤조[g]인다졸 화합물의 제조공정을 나타낸다. 1단계에서 메탄올과 같은 양성자성 용매중에서 25% 메톡시화나트륨과 같은 염기 및 1-테트라론 유도체(9)와 에

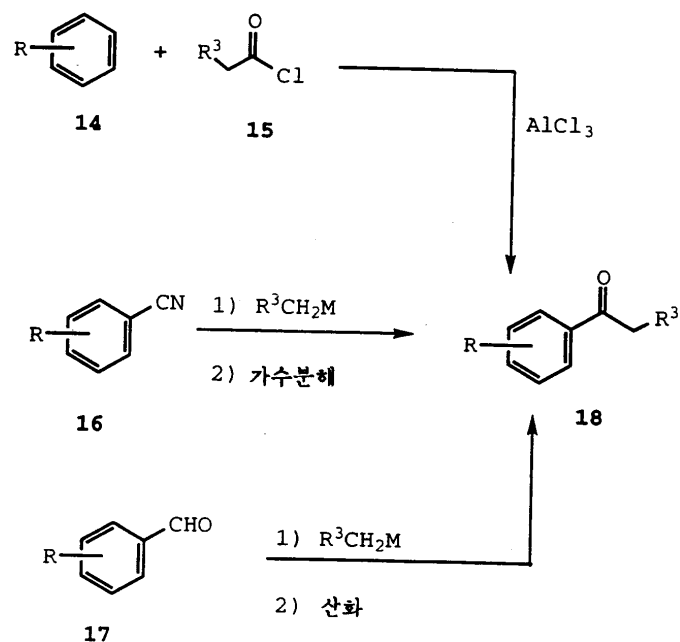
틸 트리플루오로아세테이트를 반응시켜 중간체 디케톤(10)을 얻는다. 단계 2에서 무수에탄올 또는 아세트산과 같은 무수 양성자성 용매중에서 디케톤(10)을 치환된 히드라진의 유리 염기 또는 염산염으로 24시간 동안 환류 처리하여 피라졸(11)과 (12)의 혼합물을 산출한다. 제결정화로 4,5-디히드로벤즈[g]인다졸일-벤젠술폰아미드(11)를 얻는다.

#### 반응식 4



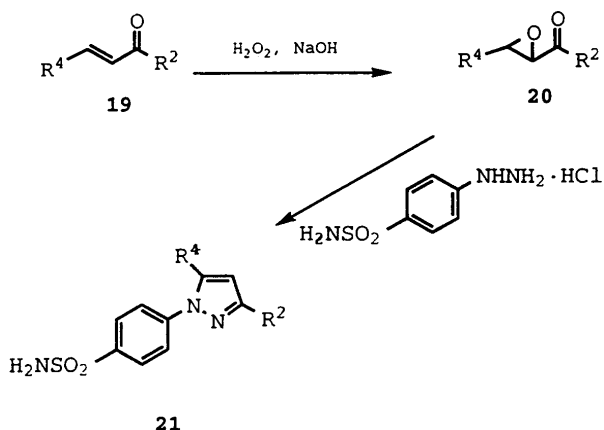
반응식 4는 R<sup>3</sup>이 수소인 유용한 피라졸 화합물(7)로부터의 R<sup>3</sup>이 염소인 피라졸화합물(13)의 제조를 나타낸다. (7)을 함유하는 용액을 통해 실온에서 염소기류를 통과시켜 염소화시킨다.

#### 반응식 5



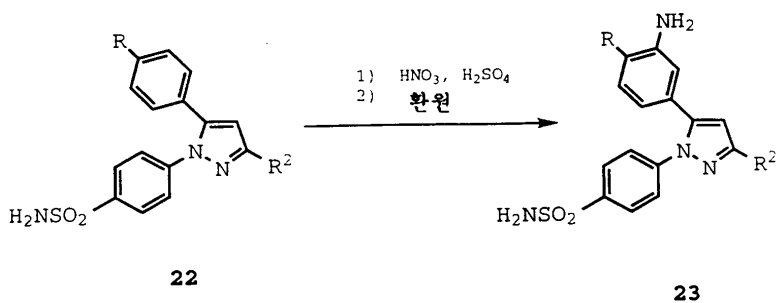
합성반응식 5는 반응식 1에서 사용된 것과 같은 시중구입되지 않는 치환된 케톤(18)의 제조를 나타낸다. 출발 치환벤젠(14)를 산염화물 또는 무수물(15)로 표준 Friedel-Craft 아실화하여 케톤을 제조할 수 있다. 다른 방법으로 M이 리튬, 마그네슘 등의 금속을 나타내는 경우 표준유기금속법에 의해 페닐카르보니트릴(16)로부터 케톤을 제조할 수 있다. 알데히드(17)로부터의 다른 유기금속 경로도 나타내고 있으며, 여기서 M은 리튬, 마그네슘등의 금속을 나타낸다. CrO<sub>3</sub>와 같은 적당한 산화제로 산화하여 케톤을 산출한다.

## 반응식 6



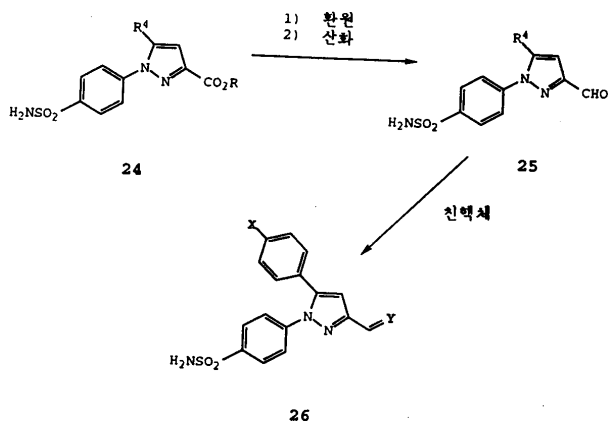
합성반응식 6은 피라졸(21)을 구성하는 또다른 레지오 선택적 방법을 나타낸다. 시판되는 엔온(19)을 에폭시드화하여 에폭시케톤(20)을 얻고, 이것을 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염으로 처리하여 피라졸(21)을 산출한다.

## 반응식 7



합성반응식 7은 출발물질(22)로부터의 피라졸(23)(여기서 R<sup>4</sup>는 3-아미노-4-치환페닐이다)의 제조를 나타낸다. 적당한 5-(4-치환아릴)피라졸을 표준 질화 조건하에서 R-기 옆에서 질화시킬 수 있고 니트로기는 바람직하게는 히드라진 및 Pd/C로 아민기로 환원시킬 수 있다. 아미노 화합물은 더 나아가 아미노기의 알킬화를 시킬 수 있다.

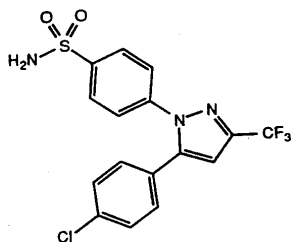
## 반응식 8



합성반응식 8은 에스테르(24)로부터의 피라졸(26)의 제조를 나타낸다. 바람직하게는 수소화알루미늄리튬(LAH)으로 에스테르(24)를 알코올로 환원시키고 뒤이어 바람직하게는 MnO<sub>2</sub>으로 산화시켜 알데히드(25)를 얻는다. 여러가지 친핵체들(히드록사메이트 및 1,3-디카르보닐 화합물같은 것)을 알데히드와 축합시켜 원하는 옥심 또는 올레핀(26)을 얻을 수 있다.

다음의 예들은 화학식 1-2의 화합물의 제조방법의 상세한 설명을 포함한다. 이러한 상세한 설명은 본 발명의 범위내에 들어 발명의 일부를 형성하는 일반 합성방법을 예시하기 위해 제공된다. 이들 상세한 설명은 예시의 목적으로 제공되며 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다. 별도의 표시가 없는 한 모든 부는 중량에 의한 것이고 온도는 섭씨이다. HRMS는 고분해능 질량분광광도계의 약자이다. 다음의 표들에서 'ND'는 '구해지지 않음'을 나타낸다.

#### 실시예 1



4-[5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(클로로)페닐]-부탄-1,3-디온의 제조

에틸트리플루오로아세테이트(23.52g, 166mmol)를 500mL 3구 둥근바닥 플라스크에 넣고, 메틸 tert-부틸에테르(75mL)에 용해시켰다. 교반된 용액에 2분 동안 첨가 깔때기로 25% 메톡시화나트륨(40mL, 177mmol)을 가하였다. 다음에 4'-클로로아세트페논(23.21g, 150mmol)을 메틸 tert-부틸에테르(20mL)에 용해시키고, 이것을 5분 동안 반응물에 적가하였다. 밤새(15.75시간) 교반한 후, 3N 염산(70mL)을 가하였다. 유기층을 모아서 염수(75mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 황색-주황색 고체 35.09g을 얻었다. 이 고체를 이소옥탄에서 재결정하여 31.96g(85%)의 디온(mp 66-67°C)을 얻었다.

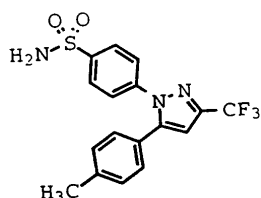
단계 2: 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(982mg, 4.4mmol, 1.1당량)을 에탄올(50mL)중의 단계 1로부터의 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(클로로)페닐]-부탄-1,3-디온 (1.00g, 4.0mmol)에 가하였다. 반응물을 가열환류하고 20시간 동안 교반하였다 (HPLC 면적 퍼센트는

4-[5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드와 그것의 레지오이성체(4-[3-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드)가 96:3의 비율을 보였다.) 실온으로 식힌 후에 반응혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트에 흡수시키고, 물과 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 담갈색 고체를 얻고 이것을 에틸아세테이트와 이소옥탄에서 재결정하여 피라졸(1.28g, 80%, mp 143-145°C)을 얻었다. HPLC는 정제된 물질이 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드와 그것의 레지오이성체가 99.5:0.5의 혼합물임을 나타내었다. <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 10/1) δ 5.2 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.16 (d, j = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, j = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, j = 8.66, 2H), 7.91 (d, j = 8.66, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 10/1) δ 106.42 (d, j = 0.03 Hz), 121.0 (q, j = 276 Hz), 125.5, 126.9, 127.3, 129.2, 130.1, 135.7, 141.5, 143.0, 143.9 (q, j = 37 Hz), 144.0; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 10/1) δ -62.9. EI GC-MS M<sup>+</sup> = 401.

#### 실시예 2



4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

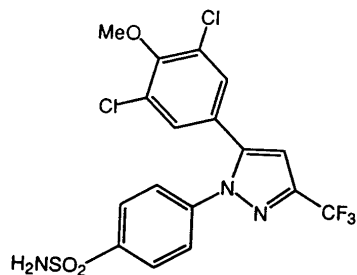
단계 1: 1-(4-메틸페닐)-4,4,4-트리플루오로부탄-1,3-디온의 제조

4'-메틸아세트페논(5.26g, 39.2mmol)을 아르곤 하에서 25mL의 메탄올에 용해시키고 메탄올(25%)중의 메톡시화나트륨 12mL(52.5mmol)를 가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고 5.5mL(46.2mmol) 에틸 플루오로아세테이트를 가하였다. 24시간 동안 환류한 후에 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 100mL 10% 염산을 가하고 혼합물을 4×75mL 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 8.47g(94%)의 갈색 기름을 얻었는데 이것은 더 이상 정제하지 않고 계속 사용하였다.

단계 2: 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

75mL의 무수에탄올중의 단계 1에서 얻은 디온(4.14g, 18.0mmol)에 4.26g (19.0mmol) 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염을 가하였다. 24시간 동안 반응물을 아르곤 기체하에서 환류시켰다. 실온으로 식히고 여과한 후 반응 혼합물을 농축하여 6.13g의 오렌지색 고체를 얻었다. 고체를 메틸렌클로라이드/헥산에서 재결정하여 담황색 고체로서 3.11g(8.2mmol, 46%)의 생성물을 얻었다: mp 157-159°C:  $C_{17}H_{14}N_3O_2SF_3$ 에 대한 분석계산치: C, 53.54; H, 3.70; N, 11.02. 실측치: C, 53.17; H, 3.81; N, 10.90.

#### 실시예 3



4-[5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

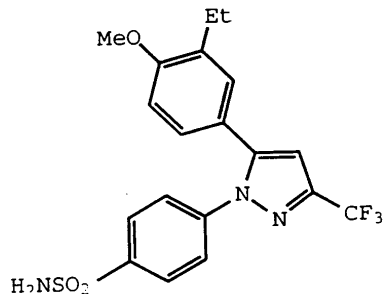
단계 1: 3, 5-디클로로-4-메톡시아세토펜의 제조

아르곤하에서 25mL의 디클로로메탄 중의 7.44g(55.8mmol)의  $AlCl_3$ 의 냉각된 용액(0°C)에 2.5mL의 아세트산무수물을 적가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후 4.18g(23.6mmol)의 2,6-디클로로아니솔을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 0°C에서 교반하고, 실온으로 가온하고 12시간 동안 교반했다. 반응물을 6mL의 진한 염산/80mL의 얼음물에 부었다. 수층을 에틸아세테이트(3×75mL)로 추출하였다. 합한 유기세척물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 떼어내어 황색기름인 미정제생성물을 얻었다. NMR 분석에서 아실하는 오직 파라에서 일어나 메톡시화되었음을 나타내었다. 미정제 기름은 더이상 정제하지 않고 사용하였다.

단계 2 및 3: 4-[5-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제 화합물은 실시예 2의 단계 1 및 2에서와 같은 방법으로 제조되었고 10:1의 헥산/에틸아세테이트로 용출하여 미리 준비한 점사에서 정제하여 황색고체를 얻었다:  $C_{17}H_{12}N_3O_3SF_3Cl_2 \cdot H_2O$ 에 대한 분석계산치: C, 42.16; H, 2.91; N, 8.68. 실측치: C, 42.03; H, 2.54; N, 8.45.

#### 실시예 4



4-[5-(3-에틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

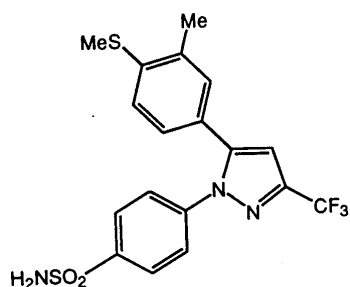
단계 1: 3-에틸-4-메톡시아세토펜의 제조

$AlCl_3$ (4.9g, 36.8mmol)을 염화메틸렌(50mL)중의 2-에틸아니솔(2.5g, 18.4mmol)용액에 가하였다. 아세틸클로라이드(1.3mL, 18.4mmol)를 반응혼합물에 적가한 다음 이것을 0.5시간 동안 환류시키면서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 반응물을 으깨진 얼음속에 쏟아 붓고 이어서 메틸렌클로라이드/물로 계속 추출을 하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 4000마이크론 크로마토론 점사에서 용리제로 10% 에틸아세테이트/90% 헥산으로 색층분리법으로 분리하여 2.3g의 원하는 물질을 얻었다.

단계 2 및 3: 4-[5-(3-에틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제화합물은 실시예 2의 단계 1 및 2에서 기술된 과정을 사용하여 제조되었다.  $C_{19}H_{18}N_3O_3SF_3$ 에 대한 분석계산치: C, 53.64; H, 4.26; N, 9.88. 실측치: C, 53.69; H, 4.36; N, 9.88.

## 실시예 5



4-[5-(3-메틸-4-메틸티오펜일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아מיד.

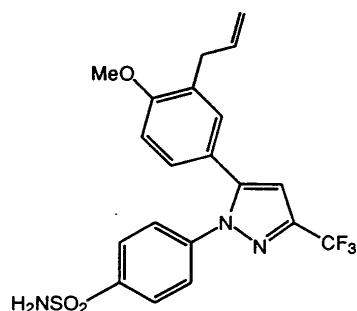
## 단계 1: 2-메틸티오아니솔의 제조

요오드화메틸(0.5mL, 8.1mmol)과 탄산칼륨(1.1g, 8.1mmol)을 10mL의 DMF 중의 오르토-티오크레솔(1.0g, 8.1mmol)의 용액에 가하였다. 반응물을 50℃에서 4시간 동안 교반하고 이를 헥산과 물에 쏟아부었다. 유기층을 분리시키고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시켜 1.1g의 원하는 물질을 얻었다.

단계 2, 3 및 4: 4-[5-(3-메틸-4-메틸티오펜일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제화합물은 실시예 4의 단계 1, 2 및 3에서의 방법을 사용하여 제조되었다:  $C_{18}H_{16}N_3O_2S_2F_3$ 에 대한 분석계산치: C, 50.58; H, 3.77; N, 9.83. 실측치: C, 50.84; H, 3.62; N, 9.62.

## 실시예 6



4-[5-(3-(3-프로페닐)-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아מיד.

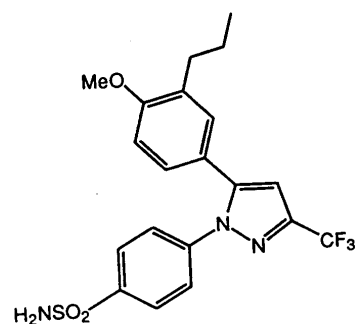
## 단계 1: 3-알릴-4-메톡시아세트페논의 제조

수산화칼륨(3.2g, 56.8mmol)을 125mL THF중의 3-알릴-4-히드록시아세트페논 (10g, 56.8 mmol)용액에 가하였다. 과량의 황산디메틸을 가하고 반응물을 16시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 반응물을 냉각시키고 농축시킨 후 EtOAc와 물에 부었다. 유기층을 분리시키고 묽은 수산화나트륨으로 세척하여 미반응 출발물질을 제거하였다. 에틸아세테이트층을 건조시키고 농축시켜 9.2g의 3-알릴-4-메톡시아세트페논을 얻었다.

단계 2 및 3: 4-[5-(3-프로페닐)-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제화합물은 실시예 2의 단계 1 및 2에서 설명한 방법을 사용하여 제조되었다:  $C_{20}H_{18}N_3F_3O_3S$ 에 대한 분석계산치: C, 54.92; H, 4.15; N, 9.61. 실측치: C, 54.70; H, 4.12; N, 9.43.

## 실시예 7



4-[5-(3-프로필-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아מיד.

## 단계 1: 3-n-프로필-4-메톡시아세트페논의 제조

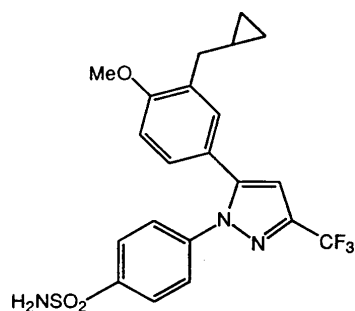
50mL의 에탄올중의 실시예 6, 단계 1의 생성물(3g, 17.0mmol)의 용액에 촉매작용을 하는 양의 4% Pd/C를 가하였다. 반응혼합물을 0.5시간 동안 5psi 수소에서 실온에서 파르(Parr)셰이커에 넣고 교반시켰다.

반응물을 여과하고 농축시켜 4g의 순수한 3-프로필-4-메톡시아세토펜을 얻었다.

단계 2 및 3: 4-[5-(3-n-프로필-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제화합물은 실시예 2의 단계 1 및 2에서 설명한 방법을 사용하여 제조되었다:  $C_{20}H_{20}N_3F_3O_3S$ 에 대한 분석계산치: C, 54.66; H, 4.59; N, 9.56. 실측치: C, 54.84; H, 4.65; N, 9.52.

실시예 8



4-[5-(3-시클로프로필메틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

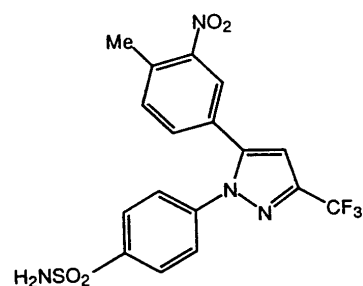
단계 1: 3-시클로프로필메틸-4-메톡시아세토펜의 제조

20mL Et<sub>2</sub>O중의 실시예 6, 단계 1의 생성물(3g, 17.0mmol)과 촉매 Pd(OAc)<sub>2</sub>의 용액에 에테르성의 디아조메탄을 출발물질이 다 소비될 때까지 가하였다. 반응물을 여과시키고, 농축하여 4000마이크론 크로마토론 접시(용리제로 20% EA/80% 헥산 사용)에서 크로마토그래피로 분리하여 2.5g의 원하는 케톤을 얻었다.

단계 2 및 3: 4-[5-(3-시클로프로필메틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제화합물은 실시예 2, 단계 1 및 2에서 설명한 과정으로 제조되었다:  $C_{21}H_{20}N_3F_3SO_3$ 에 대한 분석계산치: C, 55.87; H, 4.47; N, 9.31. 실측치: C, 55.85; H, 4.27; N, 9.30.

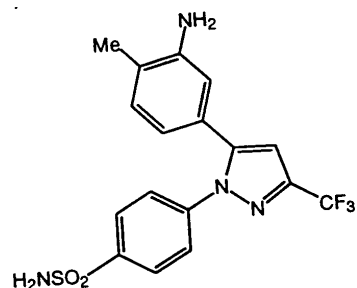
실시예 9



4-[4-메틸-3-니트로페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

5mL의 황산중의 실시예 2 생성물(500mg, 1.31mmol)의 용액에 질산(0.6mL, 1.31mmol)을 가하고, 반응물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음에 붓고, 고체침전물을 여과시키고, 4000마이크론 접시(용리제로 20% EtOAc/80% 헥산 사용)에서 크로마토그래피로 분리하여 410mg의 원하는 물질을 얻었다:  $C_{17}H_{13}N_4O_4SF_4$ 에 대한 분석계산치: C, 47.89; H, 3.07; N, 13.14. 실측치: C, 47.86; H, 2.81; N, 13.15.

실시예 10



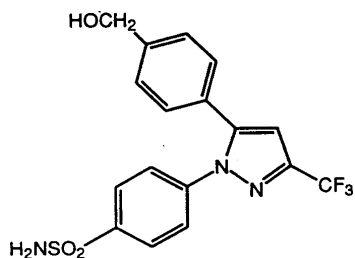
4-[5-(3-아미노-4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

촉매작용을 하는 양의 10% Pd/C를 10mL 에탄올 중의 히드라진 수화물(0.022mL, 0.7mmol)의 용액에 가하였다. 반응혼합물을 15분 동안 환류시킨 후, 실시예 9의 화합물(100mg, 0.23mmol)을 가하고, 이 결과반응 혼합물을 2시간 동안 더 환류시켰다. 반응물을 냉각한 후 셀리트(Celite)로 여과시키고, 농축하여 100mg의 표제화합물을 얻었다:  $C_{17}H_{15}N_4O_2SF_3 \cdot 0.5 CO_2$ 에 대한 분석계산치: C, 50.24; H, 3.61;



N, 13.39. 실측치: C, 50.49; H, 3.44; N, 13.37.

#### 실시에 11



4-[5-(4-히드록시메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

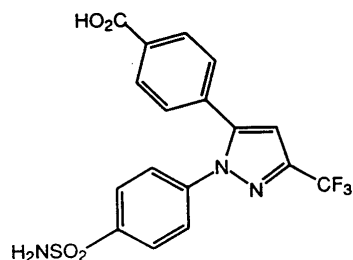
단계 1: 4-[5-(4-브로모메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

실시에 2의 생성물(1.13g, 3.0mmol)과 N-브로모숙신이미드(NBS, 0.64g, 3.6mmol)를 40mL의 벤젠에 용해시키고, 3시간 동안 UV 램프를 조사(照射)하였다. 반응물을 실온에서 냉각하고 50mL의 H<sub>2</sub>O를 부었다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 미정제 피라졸을 황갈색 기름으로 얻었다. 기름을 30% 에틸아세테이트/70% 헥산으로 용리하면서 방사상의 밴드 크로마토그래피로 정제하여 황색기름인 4-브로모메틸화합물을 얻었는데, 이를 세워두어 결정화하였다.

단계 2: 4-[5-(4-히드록시메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 1의 브로모메틸화합물을 30mL의 아세톤/4mL의 H<sub>2</sub>O에 용해시키고 120시간 동안 환류시켰다. 반응물을 농축하고 잔류물을 50mL의 에틸아세테이트에 용해시키고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 미정제 생성물은 황갈색 기름으로 얻어졌다. 기름을 30% 에틸아세테이트/70% 헥산으로 용리하면서 방사상의 밴드 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체인 표제화합물을 얻었다: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 분석계산치: C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57. 실측치: C, 51.28; H, 3.59; N, 10.31.

#### 실시에 12

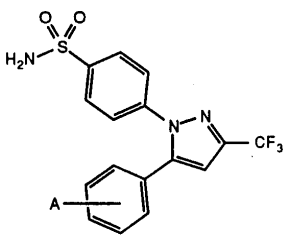


4-[1-(4-(아미노술폰일)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤조산.

2mL 아세톤중의 실시에 11로부터의 생성물에 1.33M 존스시약을 오렌지색이 지속될 때까지 가하였다. 반응물을 20mL의 에틸아세테이트와 20mL의 H<sub>2</sub>O에 붓고 유기층을 분리하여 포화된 중아황산나트륨으로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔/셀리트로 여과하여 황색고체인 표제화합물을 얻었다: HRMS m/z 411.0507(C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 계산치: 411.0500).

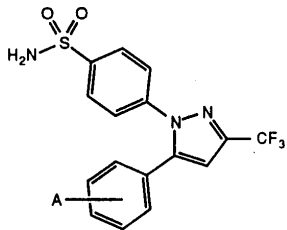
표 1에 있는 다음 화합물들은 적당한 아세트페논의 치환으로 실시에 1-12에서 예시된 유사한 과정에 따라 제조하였다.

[표 1a]

			
실시에	A	M.P. (°C)	분석
13	4-Br	137-139	계산치 C, 43.07; H, 2.48; N, 9.42; Br, 17.91 실측치 C, 43.01; H, 2.32; N, 9.39; Br, 17.62
14	3-Cl	154-155	계산치 C, 47.83; H, 2.76; N, 10.46; Cl, 8.82 실측치 C, 47.61; H, 2.85; N, 10.31; Cl, 8.43

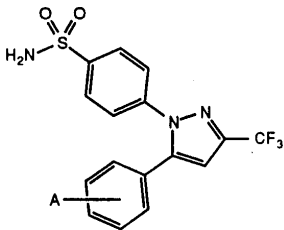
15	2-Cl	159-160	계산치 C, 47.83; H, 2.76; N, 10.46 실측치 C, 47.47; H, 2.65; N, 10.31
16	4-CF <sub>3</sub>	144-145	계산치 C, 46.90; H, 2.55; N, 9.65 실측치 C, 46.98; H, 2.57; N, 9.61
17	4-F	168-169	계산치 C, 49.87; H, 2.88; N, 10.90 실측치 C, 49.83; H, 2.89; N, 10.86
18	H	164-165	계산치 C, 52.31; H, 3.29; N, 11.43 실측치 C, 52.14; H, 3.07; N, 11.34
19	4-OCH <sub>3</sub>	153-154	계산치 C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57 실측치 C, 51.00; H, 3.48; N, 10.24
20	4-OCF <sub>3</sub>	101-103	계산치 C, 45.24; H, 2.46; N, 9.31 실측치 C, 45.22; H, 2.37; N, 9.29
21	2-CH <sub>3</sub>	126-128	계산치 C, 53.54; H, 3.70; N, 11.02 실측치 C, 53.52; H, 3.55; N, 11.06
22	2,4-Cl-F	127-130	M+H 404
23	2,6-Cl-F	178-180	M+H 404
24	4-CN	196-197.5	

[표 1b]

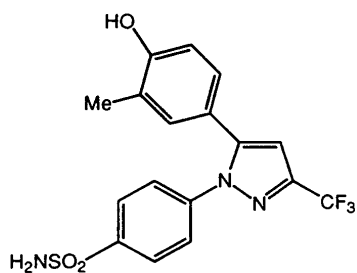
			
실시예	A	M.P. (°C)	분석
25	3,4-Cl-Cl	145-147	계산치 C, 44.05; H, 2.31; N, 9.63; Cl, 16.25 실측치 C, 44.00; H, 2.20; N, 9.63; Cl, 16.46
26	2,4-Cl-Cl	153-155	계산치 C, 43.87; H, 2.35; N, 9.59 실측치 C, 43.78; H, 2.13; N, 9.56
27	4-NO <sub>2</sub>	169-172(분해)	계산치 C, 46.61; H, 2.69; N, 13.59; S, 7.78 실측치 C, 46.52; H, 2.67; N, 13.51; S, 7.84
28	2-F	165-166	계산치 C, 49.87; H, 2.88; N, 10.90 실측치 C, 49.49; H, 2.62; N, 10.79
29	4-NH <sub>2</sub>	124-127(분해)	HRMS: 382.0671
30	4-F, 2-CH <sub>3</sub>	170-171	계산치 C, 51.13; H, 3.28; N, 10.52 실측치 C, 50.83; H, 2.98; N, 10.55
31	3-CH <sub>3</sub>	135-137	계산치 C, 53.54; H, 3.70; N, 11.02 실측치 C, 53.15; H, 3.58; N, 10.96
32	4-OCH <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	141-142	계산치 C, 51.43; H, 4.08; N, 9.99 실측치 C, 51.49; H, 3.80; N, 10.08
33	4-OCH <sub>3</sub> , 3,5-Cl-CH <sub>3</sub>	143-144	계산치 C, 53.64; H, 4.26; N, 9.87 실측치 C, 53.49; H, 4.39; N, 9.64
34	3-F	143-144	계산치 C, 49.87; H, 2.88; N, 10.90 실측치 C, 49.80; H, 2.80; N, 10.84
35	4-OCH <sub>3</sub> , 3-F	155-156	계산치 C, 49.16; H, 3.15; N, 10.11 실측치 C, 48.77; H, 2.93; N, 9.96
36	4-SCH <sub>3</sub>	165-166	계산치 C, 49.39; H, 3.41; N, 10.16 실측치 C, 49.48; H, 3.46; N, 10.26

37	4-Cl, 3-CH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 49.10; H, 3.15; N, 10.11 실측치 C, 49.00; H, 3.00; N, 10.10
38	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 54.68; H, 4.08; N, 10.63 실측치 C, 54.54; H, 3.73; N, 10.67
39	2,4-Cl-CH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 54.68; H, 4.08; N, 10.63 실측치 C, 54.31; H, 4.32; N, 10.39
40	2-OCH <sub>3</sub>	167-168	계산치 C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57 실측치 C, 51.29; H, 3.34; N, 10.52
41	4-OCH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub>	146-147	
42	4-SCH <sub>3</sub> , 3-Br	141-144	HRMS: 490.9595
43	4-CH <sub>3</sub> , 3-Cl	186-190	계산치 C, 49.10; H, 3.15; N, 10.11 실측치 C, 49.21; H, 3.17; N, 10.10

[표 1c]

			
실시예	A	M.P. (°C)	분석
44	3,4-Cl-OCH <sub>3</sub>	192-193	계산치 C, 50.58; H, 3.77; N, 9.83 실측치 C, 50.58; H, 3.83; N, 9.72
45	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Cl	166-168	계산치 C, 47.29; H, 3.03; N, 9.73 실측치 C, 47.21; H, 2.91; N, 9.55
46	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Cl, 5-CH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 48.49; H, 3.39; N, 9.42 실측치 C, 48.27; H, 3.42; N, 9.22
47	2-OCH <sub>3</sub> , 4-F	163-164	계산치 C, 49.16; H, 3.15; N, 10.12 실측치 C, 49.32; H, 3.27; N, 10.18
48	2,4-Cl-OCH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 50.58; H, 3.77; N, 9.83 실측치 C, 50.40; H, 3.78; N, 9.83
49	4-F, 3-Cl	ND	계산치 C, 45.78; H, 2.40; N, 10.01 실측치 C, 45.75; H, 2.34; N, 10.15
50	4-OCH <sub>3</sub> , 3,5-Cl-F	ND	계산치 C, 47.12; H, 2.79; N, 9.70 실측치 C, 46.72; H, 2.75; N, 9.54
51	4-SCH <sub>3</sub> , 3-F	ND	계산치 C, 47.33; H, 3.04; N, 9.74 실측치 C, 47.25; H, 3.39; N, 9.45
52	4-SCH <sub>3</sub> , 3-Cl	ND	계산치 C, 45.59; H, 2.93; N, 9.38 실측치 C, 45.56; H, 2.76; N, 9.52
53	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ND	HRMS: 410.1016
54	4-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ND	HRMS: 438.1353

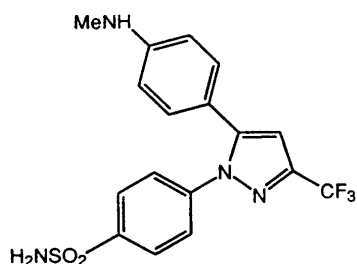
## 실시예 55



4-[5-(4-히드록시-3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

DMF(3mL)중의 실시예 41의 생성물(240mg, 0.58mmol)의 용액에 NaOMe(205mg, 2.9mmol)를 가하고 혼합물을 가열하면서 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각한 후 0.1N HCl에 붓고 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 농축시켰다. 1:1의 헥산/에틸아세테이트를 사용한 성광 크로마토그래피로 31mg의 표제화합물을 얻었다. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S F<sub>3</sub> · 0.25 H<sub>2</sub>O에 대한 분석계산치: C, 50.80; H, 3.64; N, 10.45. 실측치: C, 50.71; H, 3.47; N, 10.39.

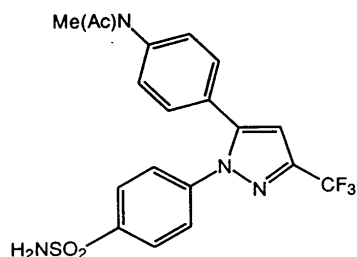
## 실시예 56



4-[5-(4-(N-메틸아미노)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

10mL 메탄올중의 실시예 53으로부터의 생성물(431mg, 1.0mmol)의 용액에 36mg(0.17mmol) 루테늄(III)클로라이드수화물을 가하고, 2시간 동안 1.5mL 30% 과산화수소(14.7mmol)를 첨가하였다. 반응물을 메탄올중의 25mL의 1M KOH로 퀀칭시키고 농축하여 1.24g의 갈색고체를 얻었다. 고체는 준비한 접시에 2/97/1 메탄올/염화메틸렌/염화암모늄으로 용리하면서 정제하여 52mg(0.14mmol, 12%)의 황색고체인 생성물을 얻었다.

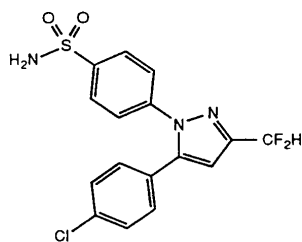
## 실시예 57



N-[4-[1-[4-(아미노술폰)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]페닐]-N-메틸아세트아미드.

실시예 56으로부터의 생성물 19mg(0.051mmol)을 12시간 동안 실온에서 3mL 염화메틸렌중의 0.03mL 아세트산무수물(0.32mmol)과 0.03mL 트리에틸아민 (0.22mmol)으로 처리하였다. 혼합한 반응물을 농축하고 잔류물은 10mL 에틸아세테이트에 용해시켰다. 염수(2×10mL)로 세척한 후에 용액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색고체인 표제화합물(18.4mg, 74%)을 얻었다: HRMS m/e 438.0976(C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 계산치, 438.0974).

## 실시예 58



4-[5-(4-클로로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

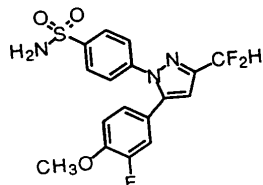
단계 1: 4,4-디플루오로-1-[4-(클로로)페닐]-부탄-1,3-디온의 제조

에틸디플루오로아세테이트(24.82g, 200mmol)를 500mL 3구 둥근바닥 플라스크에 넣고 디에틸에테르(200mL)에 용해시켰다. 교반된 용액에 2분 동안 첨가 깔때기로 메탄올(48mL, 210mmol)중의 25% 메톡시화나트륨을 가하였다. 다음에 4'-클로로아세트페논(25.94g, 200mmol)을 디에틸에테르(50mL)에 용해시키고, 반응물에 5분 동안 적가하였다. 밤새(18시간) 교반한 후에, 1N HCl(250mL)과 에테르(250mL)를 가하였다. 유기층을 모아서 염수(250mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 46.3g의 황색고체를 얻었다. 고체를 염화메틸렌과 이소옥탄에서 재결정화하여 31.96g(69%)의 디온(mp 65-66.5℃)을 얻었다.

단계 2: 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(1.45g, 6.5mmol 1.3당량)과 단계 1에서 얻은 4,4-디플루오로-1-[4-(클로로)페닐]부탄-1,3-디온(1.16g, 5mmol)을 에탄올(10 mL)에 용해시켰다. 반응물은 환류로 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각한 후 반응혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 에틸아세테이트(100mL)에 흡수시키고 물(100mL)과 염수(100mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 1.97g의 담갈색 고체를 얻고 이것을 에탄올과 물에서 재결정하여 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(1.6g, 83%)(mp 185-186℃)를 얻었다.

실시예 59



4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: 3'-플루오로-4'-메톡시아세트페논의 제조

염화알루미늄(80.0g, 0.6mmol)과 클로로포름(750mL)을 기계적 교반기가 장착된 2L 3구 둥근바닥 플라스크에 넣고, 교반을 한 후 얼음욕에서 냉각시켰다. 온도는 5-10℃ 사이를 유지하면서 교반된 용액에 염화아세틸(51.0g, 0.65mmol)을 적가하였다. 혼합물을 5℃에서 10분 동안 교반하고, 5-10℃에서 2-플루오로아니솔(62.6g, 0.5mol)을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0-10℃에서 교반하고 얼음(1L)에 부었다. 결과로 생긴 층들을 분리하고 수층은 디클로로메탄(2×250mL)으로 추출하였다. 합한 유기층은 물(2×150mL)로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 300mL의 부피를 얻었다. 헥산들을 가하고, 흰색고체가 형성된 것을 여과에 의해 분리하여 공기중에서 건조시켰다. 이 물질은 디클로로메탄과 헥산의 혼합물에서 재결정하여 다음 단계에서 사용하기에 적합한 물질(77.2g, 92%)을 얻었다: mp 92-94℃; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.8(m, 2H), 7.3(t, 1H), 3.9(s, 3H), 2.5(s, 3H).

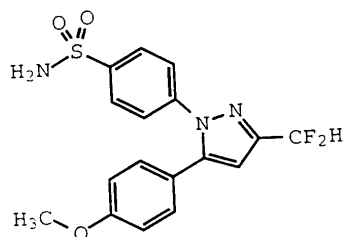
단계 2: 4,4-디플루오로-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-부탄-1,3-디온의 제조

에틸디플루오로아세테이트(4.06g, 32.7mmol)를 250mL 삼각플라스크에 넣고 메틸 tert-부틸에테르(50mL)에 용해시켰다. 교반된 용액에 25% 메톡시화나트륨(7.07g, 32.7mmol)을 가하고 이어서 단계 1로부터의 3'-플루오로-4'-메톡시아세트페논(5.0g, 29.7mmol)을 가하였다. 16시간 동안 교반한 후에, 1N HCl(50mL)을 가하였다. 유기층을 모아서 물(2×50mL)로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 헥산을 가하여 침전물로 황갈색 고체(7.0g, 96%)를 얻었다: mp 70-72℃; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.0 (m, 3H), 7.3 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.5 (t, 1H), 3.9 (s, 3H).

단계 3: 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 2로부터 4,4-디플루오로-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-부탄-1,3-디온(7.0g, 28.4 mmol)을 에탄올(150mL)에 용해시켰다. 교반된 혼합물에 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(7.4g, 33mmol)을 가하고 밤새(16시간) 교반하면서 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 결정이 서서히 나타날 때까지 물을 가하였다. 생성물을 여과에 의해 분리하고 공기중에서 건조시켜 담황갈색 고체(9.8g, 87%)인 원하는 생성물을 얻었다: mp 159-161℃; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.85 (d, 2H), 7.5 (m, 6H), 7.3-6.9 (m, 5H), 3.8 (s, 3H). C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>S O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>에 대한 분석계산치: C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57. 실측치: C, 51.46; H, 3.52; N, 10.63.

실시예 60



4-[3-디플루오로메틸-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

# 단계 1: 4,4,4-트리플루오로메틸-1-(4-메톡시페닐)부탄-1,3-디온의 제조

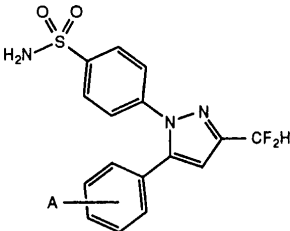
500mL 둥근바닥 플라스크에서 디에틸에테르(300mL)중의 4-메톡시아세트페논 (11.43g, 76.11mmol)과 에틸 디플루오로아세테이트(8.4mL, 10.4g, 83.72mmol)의 교반된 용액에 메탄올(18.2mL의 25% 용액, 79.91mmol)중의 메톡시화나트륨을 가하였다. 용액은 30분내로 짙은 자주색으로 되고, 1.5시간내에 회색의 현탁액으로 변화하였다. 반응물을 60시간 동안 교반하였다. 디에틸에테르(300mL)를 가하고 혼합물을 1N HCl(pH2)로 산성화하였다. 혼합물을 분별깔때기로 옮기고, 혼합한 후 분리시켰다. 에테르층을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고 여과시켰다. 헥산을 가하여 형성된 침전물은 옐로우색 고체 5.25g의 4,4,4-트리플루오로메틸-1-(4-메톡시페닐)부탄-1,3-디온이다. 헥산으로부터 농축한 모액을 재결정하여 추가로 3.43g의 생성물을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400MHz 15.58 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 8.87 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.87Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.00 (t, J = 54.55 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

## 단계 2: 4-[5-(4-메톡시페닐)-3-디플루오로메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

메탄올(25mL)에 용해시킨 단계 1로부터의 4,4,4-트리플루오로메틸-1-(4-메톡시페닐)부탄-1,3-디온 (2.006g, 8.79mmol)과 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염 (2.065g, 9.23mmol)의 혼합물을 16시간 동안 가열하면서 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 농축하고, 메탄올에서 재결정하여 보풀 같은 황갈색 고체인 4-[5-(4-메톡시페닐)-3-디플루오로메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(1.49g, 45%)를 얻었다: mp 133-135°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 300 MHz 7.90 (d, J = 8.863 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.863 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.863 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.863 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 56.47 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H);  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 300 MHz -112.70 (d, J = 57.9Hz).  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 고분해능 질량 스펙트럼 계산치: 379.0802. 실측치: 379.0839.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 원소분석 계산치: C, 53.82; H, 3.99; N, 11.08. 실측치: C, 53.75; H, 3.99; N, 11.04.

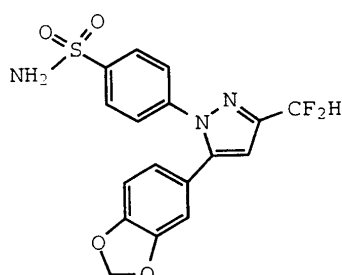
표 2에 있는 다음의 화합물들은 적당한 아세트페논의 치환으로 실시예 58-60에서 예시된 것과 유사한 과정에 따라 제조하였다.

[표 2]

<div style="text-align: center;">  </div>			
실시예	A	M.P. (°C)	분석
61	4-CF <sub>3</sub>	202-205	M+H 418
62	4-SCH <sub>3</sub>	157-158	
63	4-(1-모르폴리노)	167-171	M+ 434
64	4-CH <sub>3</sub>	158-159	계산치 C, 56.19; H, 4.16; N, 11.56 실측치 C, 56.25; H, 4.17; N, 11.61
65	3,4-Cl-CH <sub>3</sub>	168-171	계산치 C, 57.28; H, 4.54; N, 11.13 실측치 C, 57.34; H, 4.59; N, 11.16
66	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	157-158	계산치 C, 53.56; H, 3.09; N, 15.61 실측치 C, 53.45; H, 3.11; N, 15.62
67	4-CONH <sub>2</sub>	235-236	HRMS: 393.0833
68	4-CO <sub>2</sub> H	258-260(분해)	HRMS: 394.0662
69	2-F, 4-OCH <sub>3</sub>	138-140	계산치 C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57 실측치 C, 51.14; H, 3.48; N, 10.40
70	4-CN	222-224	계산치 C, 54.54; H, 3.23; N, 14.97 실측치 C, 54.58; H, 3.21; N, 15.06
71	3-Cl, 4-CH <sub>3</sub>	156-158	계산치 C, 51.32; H, 3.55; N, 10.56 실측치 C, 51.46; H, 3.53; N, 10.53
72	3-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	160	계산치 C, 49.34; N, 3.41; N, 10.15; Cl, 8.57; S, 7.75 실측치 C, 49.41; H, 3.37; N, 10.17; Cl, 8.62; S, 7.67

73	4-Cl, 3-CH <sub>3</sub>	163-165	계산치 C, 51.32; H, 3.55; N, 10.56 실측치 C, 51.42; H, 3.57; N, 10.53
74	3,4-Di-OCH <sub>3</sub>	181-185	계산치 C, 52.81; H, 4.19; N, 10.26 실측치 C, 52.86; H, 4.19; N, 10.20
75	3,5-Di-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	170-173	계산치 C, 45.55; H, 2.92; N, 9.37 실측치 C, 45.83; H, 3.05; N, 9.31
76	3,5-Di-F, 4-OCH <sub>3</sub>	149-150	계산치 C, 49.16; H, 3.15; N, 10.12 실측치 C, 49.24; H, 3.16; N, 10.13
77	2-OCH <sub>3</sub>	129-132	계산치 C, 53.82; H, 3.99; N, 11.08 실측치 C, 53.82; H, 3.97; N, 11.15
78	3-Br, 4-OCH <sub>3</sub>	164	HRMS 456.9883
79	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	209-210	
80	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	167-170	M+ 425
81	H	171-172	HRMS: 349.0737

## 실시예 82



4-[5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

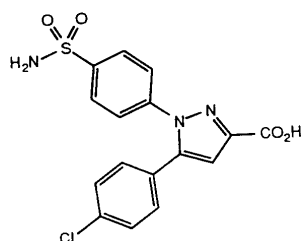
단계 1: 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4,4-디플루오로부탄-1,3-디온의 제조

에틸디플루오로아세테이트(1.72g, 11mmol)를 에테르(25mL)에 용해시켰다. 교반한 용액에 25% 메톡시화나트륨(2.38g, 11mmol)을 가하고 이어서 3',4'-(메틸렌디옥시)아세트페논(1.64g, 10mmol)을 넣었다. 16시간 동안 교반한 후에, 1N HCl (25mL)을 가하였다. 유기층을 모아서 물(2×25mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 농축시켰다. 결과된 미정제 디온은 더이상 정제나 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

단계 2: 5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-[3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 1로부터의 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4,4-디플루오로부탄-1,3-디온(2.4 g, 10mmol)을 에탄올(100mL)에 용해시켰다. 교반한 혼합물에 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(2.46g, 11mmol)을 가하고 16시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 물을 결정이 서서히 나타날 때까지 가하였다. 여과로 담황갈색 고체(3.3g, 84%)를 얻었다: mp 214-218°C: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 7.86 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (brs, 2H), 7.3-6.7 (m, 5H), 6.06 (s, 2H). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S O<sub>4</sub>F<sub>2</sub>에 대한 분석계산치: C, 51.91; H, 3.33; N, 10.68. 실측치: C, 51.90; H, 3.25; N, 10.65.

## 실시예 83



4-[4-(아미노술폰닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산.

단계 1: 메틸-4-[4-(클로로)페닐]-2,4-디옥소부타노에이트의 제조

디메틸옥살레이트(23.6g, 200mmol)를 500mL 3구 둥근바닥 플라스크에 넣고 디에틸에테르(200mL)에 용해시켰다. 교반한 용액에 2분 동안 첨가할때기로 메탄올(48mL, 210mmol) 중의 25% 메톡시화나트륨을 가하였다. 다음에, 4'-클로로아세트페논(25.94g, 200mmol)을 디에틸에테르(50mL)에 용해시키고, 3분 동안 반응물에 적가하였다. 방새(18시간) 교반한 후에 1N HCl(400mL)과 에틸아세테이트(750mL)를 가하였다. 유기층을 모아서 염수(350mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 45.7g의 황색고체

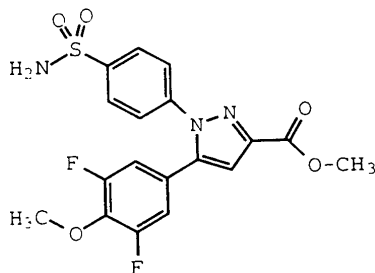
를 얻었다. 고체는 에틸아세테이트와 이소옥탄에서 재결정하여 23g(48%)의 디온을 얻었다: mp 108.5–110.5°C.

#### 단계 2: 4-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산의 제조

4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(1.45g, 6.5mmol, 1.3당량)과 메틸-4-[4-(클로로)페닐]-2,4-디옥소부타노에이트(1.2g, 5mmol)를 에탄올(50mL)에 용해시켰다. 반응물을 환류로 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각한 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트(200mL)에 흡수시키고, 물(100mL)과 염수(100mL)로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과하고 진공에서 농축시켜 1.7g의 담갈색 고체를 얻고, 메탄올과 물에서 재결정하여 1.6g(85%)의 흰색고체를 얻었다. 이 물질을 메탄올(150mL)과 3N NaOH(75mL)에 용해시키고 3시간 동안 환류로 교반시켰다. 메탄올을 진공에서 제거하고 수용액을 진한 HCl로 산성화하였다. 생성물을 에틸아세테이트(200mL)로 추출하고, 염수(100mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과하고 농축하여

4-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산, 1.4g (74%)을 얻었다: mp 135°C (분해).

#### 실시예 84



메틸 1-(4-(아미노술포닐페닐)-5-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트.

#### 단계 1: 3,5-디플루오로-4-메톡시아세토폰의 제조

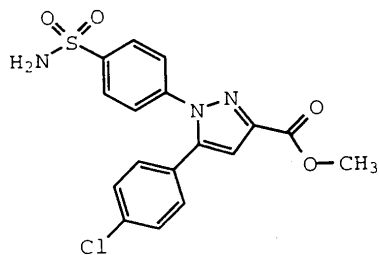
질소하, 4°C(얼음욕)에서 클로로포름(300mL, 알루미늄을 통과하여 건조함)중의  $\text{AlCl}_3$  (24.05g, 180.40mmol)의 교반한 현탁액에 20분 동안 염화아세틸(11.0mL, 152.65mmol)을 가하였다. 이 냉각한 현탁액을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 2,6-디플루오로아니솔을 30분 동안 적가하였다. 이 결과 현탁액을 실온으로 가온하고 방배 교반하였다. 반응물을 빠르게 교반한 얼음/물 혼합물에 서서히 부음으로써 권칭시켰다. 수층을 염화메틸렌( $2 \times 50\text{mL}$ )으로 추출하고 유기층을 합하고 진공에서 농축하여 투명한 유동성 기름을 얻었다. 50mL 둥근바닥 플라스크에 위의 투명한 기름, DMF(25mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15g)을 넣었다. 요오드화메틸(6mL)을 가하고 현탁액을 방배 질소하 45°C에서 교반하였다. 물(1mL)을 가하고 혼합물을 추가로 14시간 동안 가열하였다. 미정제 반응혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(250mL)로 희석하고 디에틸에테르( $3 \times 100\text{mL}$ )로 추출하였다. 에테르층은 중탄산나트륨 포화용액, 중황산칼륨(0.1N 용액)으로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과하고 진공에서 농축시켜 투명한 유동성 액체를 얻었다. 이 액체는 증류(30°C, 1mm)하여 12.5g의 투명한 액체로 얻어졌고, 이것은 3,5-디플루오로-4-메톡시아세토폰과 3,5-디플루오로-4-아세트옥시아세토폰의 85:15의 비율의 혼합물이었다. 이 비율에 근거한 수율은 41%였다. 이 케톤은 그 자체로서 사용하였다.

#### 단계 2: 메틸 1-(4-(아미노술포닐페닐)-5-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트의 제조

메탄올(80mL)중의 단계 1로부터의 3,5-디플루오로-4-메톡시아세토폰 (6.46g, 34.70mmol)과 디메틸옥살레이트(6.15g, 52.05mmol)의 교반한 용액에 메톡시화나트륨용액(25% 용액 13.4mL, 58.99mmol)을 한번에 가하고 반응물을 방배 교반하였다. 미정제 반응물을 염화메틸렌으로 뭉게 하고 중황산칼륨(0.1N 용액), 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 회백색의 결정성 고체인 메틸 4-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-2,4-디옥소-부탄오에이트를 얻었고, 이는 그 자체로서 사용하였다. 4-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-2,4-디옥소-부탄오에이트와 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(7.76g, 34.70mmol)의 혼합물을 메탄올에 용해시키고 9시간 동안 환류로 가온하였다. 투명한 반응물을 실온으로 냉각시키면 결정성 침전이 형성되고 진공여과로 수집하여 5.45g(37%, 3,5-디플루오로-4-메톡시아세토폰 기준)의 회백색 고체인 메틸 1-(4-(아미노술포닐페닐)-5-(3,5-디플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 얻었다: mp 185–190°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ /300 MHz) 7.95 (d, J = 8.86, 2H), 7.49 (d, J = 8.86, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ /300 MHz) -126.66.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 분석계산치: C, 51.06; H, 3.57; N, 9.92. 실측치: C, 51.06; H, 3.54; N, 9.99.



## 실시예 85



메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트.

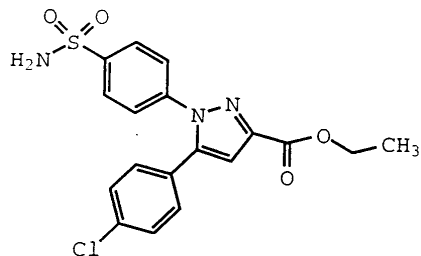
## 단계 1: 메틸 4-[4-(클로로)페닐]-2,4-디옥소부탄오에이트의 제조

디메틸옥살레이트(15.27g, 0.129mol)와 4'-클로로아세트페논(20.0g, 0.129 mol)을 500mL 둥근바닥 플라스크에 넣고 자기교반을 하고 메탄올(300mL)로 희석하였다. 메톡시화나트륨(메탄올중의 25%, 70mL)을 한번에 가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물은 이 시간 동안 불용성 덩어리가 되었다. 고체는 기계적으로 분쇄시키고, 이때 진한 염산(70mL)을 가하고, 흰 현탁액을 30분 동안 실온에서 격렬히 교반하였다. 현탁액을 0℃에서 냉각하고 30분 동안 유지시켰다. 고체를 여과하고 여과액을 찬물(100mL)로 세척하였다. 건조하여 엔올인 메틸 4-[4-(클로로)페닐]-2,4-디옥소부탄오에이트를 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ /300 MHz) 7.94 (d,  $J$  = 8.66 Hz, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 8.66Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (s, 1H).

## 단계 2: 메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트의 제조

자기교반기가 장치된 100mL 둥근바닥 플라스크와 질소입구에 단계 1로부터의 메틸 4-[4-(클로로)페닐]-2,4-디옥소부탄오에이트(5.0g, 20.78mmol), 4-술폰아미딜페닐히드라진 염산염(5.11g, 22.86mmol)과 메탄올(50mL)을 채워 넣었다. 반응물 용기를 환류로 가열하고 16시간 동안 유지시켰다. 방배 침전물을 형성하였다. 현탁액을 0℃로 냉각하고, 0.5시간 동안 유지시키고 여과하고, 찬물로 세척하고 공기중에서 건조시킨 후에 7.91g(91%)의 미정제 생성물을 얻었다. 끓는 에탄올로부터 3.50g을 재결정하여 3.14g(97%)의 순수한 메틸[1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트를 얻었다. mp 227℃;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ / 300 MHz) 7.91 (d,  $J$  = 8.86 Hz, 2H), 7.44(d,  $J$  = 8.86 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.66 Hz, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 8.66 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.96 (s, 3H). 질량 스펙트럼,  $\text{MH}^+$  = 392.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$  I S에 대한 분석 계산치: C, 52.11; H, 3.60; N, 10.72; Cl, 9.05; S, 8.18. 실측치: C, 52.07; H, 3.57; N, 10.76; Cl, 9.11; S, 8.27.

## 실시예 86

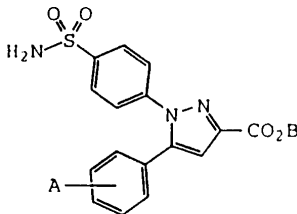


메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트.

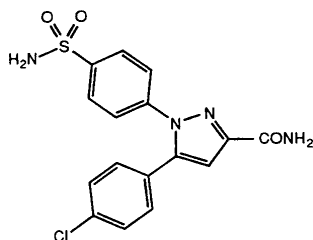
메틸 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트(실시예85)(0.10g)를 무수에탄올(10mL)에 용해시키고 촉매를 일으키는 양의 21% NaOEt/EtOH를 가하였다. 반응물을 72시간 동안 온도조절 없이 교반하고나서 물(10mL)을 가하였다. 생성물을 결정화하고 현탁액을 0℃로 냉각하고 30분간 유지시켰다. 생성물을 여과하고 물(5mL)로 세척하고 건조하여 0.071g(70%)의 흰 고체를 얻었다: 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+$  = 406.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$  I S에 대한 분석계산치: C, 53.27; H, 3.97; N, 10.35; Cl, 8.74; S, 7.90. 실측치: C, 53.04; H, 4.00; N, 10.27; Cl, 8.69; S, 7.97.

표 3에 있는 다음의 화합물들은 적당한 시약들의 치환으로 실시예 83-86에서 예시된 것과 유사한 과정에 따라 제조하였다.

## [표 3]

				
실시예	A	B	M.P. (°C)	분석
87	4-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	216-220	MH <sup>+</sup> = 403
88	4-F	-CH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 54.40; H, 3.76; N, 11.19; S, 8.54 실측치 C, 54.49; H, 3.70; N, 11.25; S, 8.50
89	4-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	267-269(분해)	MH <sup>+</sup> = 373
90	4-Br	-CH <sub>3</sub>	221-224	MH <sup>+</sup> = 438
91	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	169-171	HRMS: 387.0930
92	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	213-215	HRMS: 371.0965
93	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	219-220	계산치 C, 59.21; H, 4.97; N, 10.90 실측치 C, 58.73; H, 4.96; N, 10.78
94	4-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 54.35; H, 4.32; N, 10.01; Cl, 8.44; S, 7.64 실측치 C, 54.11; H, 4.28; N, 10.14; Cl, 8.54; S, 7.64
95	3,5-Cl-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	225-229	

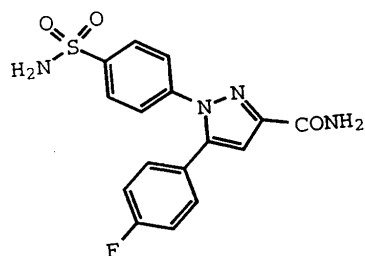
## 실시예 96



4-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드.

4-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산(실시예 83)(1.08g, 2.86mmol), HOBT(0.66g, 4.3mmol)와 EDC(0.66g, 3.4mmol)를 디메틸포름아미드(DMF)(20mL)에 용해시키고 5분간 주워온 도에서 교반하였다. 이 용액에 NH<sub>4</sub>OH (30%, 2.9mL)를 가하고 반응물을 18시간 동안 추가로 교반하였다. 이 용액을 에틸아세테이트(200mL)와 1N HCl(200mL)에 붓고 흔들어 주고 분리시켰다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>(150mL)과 염수(150mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고 농축하여 0.9g의 흰고체를 얻었고 이것은 에틸아세테이트와 이소옥탄에서 재결정하여 4-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드(0.85g, 79%)를 얻었다: mp 108-110°C.

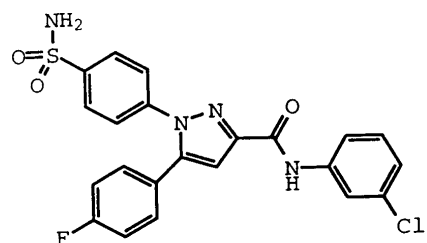
## 실시예 97



[1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사아미드.

온도계, 가스 스팅징 튜브, 환류냉각기 및 자기교반을 위한 설비를 장착한 250mL 3구 둥근바닥 플라스크에 메틸[1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트(실시예 88)(3.0g, 7.99mmol), 메탄올(100mL) 및 촉매를 일으키는 양의 시안화나트륨을 채워 넣었다. 무수암모니아 가스를 온도조절 없이 16시간 동안 반응용기로 스팅징시켰다. 현탁액은 이 시간 동안 진한 붉은 색으로 변하였다. 반응물을 실온에서 20분간 무수질소로 스팅징시키고, 0°C로 냉각하고 30분간 유지시켰다. 고체를 여과하고 찬물(50mL)로 세척하고 건조하자 1.87g (65%)의 흰고체 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사아미드를 얻었다: mp 214-216°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$ ) 7.64 (d,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 6.95 (m, 2H), 6.82- 6.67 (m, 6H), 6.39 (s, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}/282.2\text{ MHz}$ ) -112.00 (m). 질량 스펙트럼,  $\text{MH}^+ = 361$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}$  S에 대한 분석계산치: C, 53.33; H, 3.64; N, 15.55; S, 8.90. 실측치: C, 53.41; H, 3.69; N, 15.52; S, 8.96.

## 실시예 98



N-(3-클로로페닐)-[1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사아미드.

단계 1: 메틸 4-[4-플루오로페닐]-2,4-디옥소부탄오에이트의 제조

디메틸옥살레이트(18.80g, 0.159mol)와 4'-플루오로아세트페논(20.0g, 0.145 mol)을 1000mL 둥근바닥 플라스크에 채워넣고 메탄올(400mL)로 희석하였다. 반응 플라스크를 고주파 분해처리장치(브랜소닉 1200)에 넣고, 메톡시화나트륨(메탄올중의 25%, 70mL)을 25분간 가하였다. 반응물을 45°C에서 16시간 동안 초음파 처리하였다. 반응물은 이 시간 동안 불용성 덩어리가 되었다. 고체를 기계적으로 분쇄시키고, 이를 염산용액(1N, 500mL)에 넣었다. 자기교반기에 가하고, 흰 현탁액을 60분간 실온에서 격렬히 교반하였다. 현탁액을 0°C로 냉각하고 30분 동안 방치하였다. 고체를 여과하고 여과한 덩어리를 찬물(100mL)로 세척하였다. 건조하면 엔올인 메틸 4-[4-플루오로페닐]-2,4-디케토부탄오에이트 (22.91g, 70.6%)를 얻을 수 있었다:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$ ) 8.03 (ddd,  $J = 8.86\text{ Hz}$ ,  $J = 8.66\text{ Hz}$ ,  $J = 5.03\text{ Hz}$ , 2H), 7.19 (dd,  $J = 8.86\text{ Hz}$ ,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.04 (s, 1H), 3.95 (s, 3H),  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/282.2\text{ MHz}$ ) -103.9 (m).

단계 2: 메틸 4-[1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트의 제조

자기교반을 위해 장착된 500mL 1구 둥근바닥 플라스크에 단계 1로부터의 메틸 4-[4-플루오로페닐]-2,4-디케토부탄오에이트(1.00g, 44.61mmol), 4-술폰아미딜페닐히드라진 염산염(10.98g, 49.07mmol)과 메탄올(200mL)을 채워 넣었다. 현탁액을 가열하고 3시간 동안 환류로 유지시키고, 실온으로 냉각하였다. 현탁액을 0°C로 냉각하고 30분 동안 유지시키고, 여과하고 물(100mL)로 세척하고 건조하여 14.4g(86%)의 흰고체 메틸 4-[1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$ ) 7.85 (d,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.36 (d,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.18 (ddd,  $J = 8.66\text{ Hz}$ ,  $J = 8.46\text{ Hz}$ ,  $J = 4.85\text{ Hz}$ , 2H), 7.00 (dd,  $J = 8.66\text{ Hz}$ ,  $J = 8.46\text{ Hz}$ , 2H), 6.28(s, 1H), 3.90 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/282.2\text{ MHz}$ ): -111.4(m). 질량 스펙트럼,  $\text{MH}^+ = 376$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$  S에 대한 분석계산치: C, 54.40; H, 3.76; N, 11.19; S, 8.54. 실측치: C, 54.49; H, 3.70; N, 11.25; S, 8.50.

단계 3: [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일] 카르복실산의 제조

자기교반을 위한 설비를 장착한 500mL 1구 둥근바닥 플라스크에 단계 2로부터의 메틸 4-[1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실레이트(10.0g, 26.64mmol)와 테트라히드로푸란(200mL)을 채워 넣었다. 수성의 수산화나트륨(2.5N, 27mL)과 물(25mL)을 가하고, 현탁액을 환류로 가열하고 16시간 동안 유지시켰다. 이 시간 동안 모든 고체는 용해하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 염산용액(1N, 110mL)을 가하였다. 수성의 현탁액을 염화메틸렌( $2 \times 200\text{ mL}$ )으로 추출하였다. 합한 유기용액을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 진공에서 농축하여 기름을 얻었다. 300mL의 염화메틸렌과 분쇄하고 여과하고 건조하여 9.0g(94%)의 흰 고체인 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-

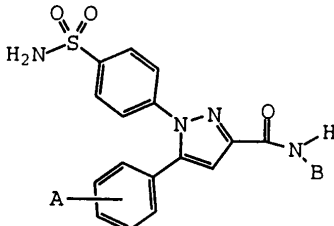
피라졸-3-일]카르복실산을 얻었다: mp 138–142°C(분해):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$ ) 7.93 (d,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.51 (d,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.31 (ddd,  $J = 8.86\text{ Hz}$ ,  $J = 8.66\text{ Hz}$ ,  $J = 4.83\text{ Hz}$ , 2H), 7.11 (dd,  $J = 8.86\text{ Hz}$ ,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.06 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}/282.2\text{ MHz}$ ): -114.01 (m).

단계 4: N-(3-클로로페닐)-[1-(4-아미노술포닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사미드의 제조

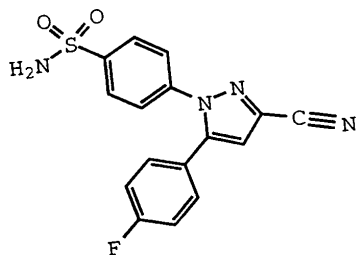
자기교반을 위한 설비를 장착한 100mL 1구 둥근바닥 플라스크에 단계 3으로부터의 [1-(4-아미노술포닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복실산 (0.500g, 1.38mmol), 1-히드록시벤조트리아졸수화물 (0.206g, 1.522mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(0.318g, 1.66mmol)과 N,N-디메틸포름아미드(30mL)를 채워 넣었다. 용액을 실온에서 40분간 교반하고 3-클로로아닐린(0.154mL, 1.453mmol)을 가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 유지시키고 시트르산 수용액(5%, 100mL)에 부었다. 수용액을 에틸아세테이트( $2 \times 60\text{ mL}$ )로 추출하고, 합한 유기용액을 수성시트르산(60mL), 포화중탄산나트륨용액( $2 \times 60\text{ mL}$ )과 50% 포화염화나트륨용액( $2 \times 60\text{ mL}$ )으로 세척하였다. 유기용액을 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 기름을 얻었다. 20mL의 디클로로메탄과 분쇄하고 여과하고 건조하여 0.439g(67%)의 흰 고체 N-(3-클로로페닐)-[1-(4-아미노술포닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]카르복사미드를 얻었다: mp 207–212°C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$ ) 8.90 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.66\text{ Hz}$ , 2H), 7.79 (t,  $J = 2.01\text{ Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.05\text{ Hz}$ ,  $J = 2.01\text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J = 8.86\text{ Hz}$ , 2H), 7.21–7.11 (m, 3H), 7.02–6.94 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}/282.2\text{ MHz}$ ): -111.38 (m). 질량 스펙트럼,  $\text{MH}^+ = 470$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ 에 대한 분석계산치: C, 56.11; H, 3.42; N, 11.90; Cl, 6.81; S, 7.53. 실측치: C, 55.95; H, 3.50; N, 11.85; Cl, 6.82; S, 7.50.

표 4에 있는 다음의 화합물들은 적당한 출발물질로 치환하여 실시예 96–98에 예시된 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

[표 4]

				
실시예	A	B	M.P. (°C)	분석
99	4-Br	H	143–145	$\text{MH}^+ = 421$
100	4-F	페닐-	233–236	$\text{MH}^+ = 436$
101	4-NO <sub>2</sub>	H	278–281	$\text{MH}^+ = 387$
102	4-F	4-CH <sub>3</sub> O-페닐-	209–211	$\text{MH}^+ = 466$
103	4-F	4-CH <sub>3</sub> -페닐-	222–225	$\text{MH}^+ = 451$
104	4-F	시클로헥실-	224–227	$\text{MH}^+ = 442$
105	4-F	3-F-페닐	227	$\text{MH}^+ = 454$
106	4-Cl	3-F-페닐-	174–176(분해)	$\text{MH}^+ = 471$
107	H	H	ND	$\text{MH}^+ = 343$
108	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Cl	H	ND	$\text{MH}^+ = 408$
109	4-SCH <sub>3</sub>	H	115(분해)	HRMS: 389.0743
110	4-OCH <sub>3</sub>	H	115–140	계산치 C, 54.83; H, 4.33; N, 15.04 실측치 C, 54.76; H, 4.34; N, 14.98
111	4-CH <sub>3</sub>	H	139–140	HRMS · H <sub>2</sub> O: 356.0939
112	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	209	$\text{MH}^+ = 387$
113	4-Cl	글리신 벤질 에스테르	136	$\text{MH}^+ = 525$
114	4-Cl	글리신	124–130	$\text{MH}^+ = 435$
115	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Br	H	ND	$\text{M}^+\text{Li} = 457/459$
116	4-OCH <sub>3</sub> , 3,5-디-Cl	H	185(분해)	HRMS: 440.0113

## 실시예 117

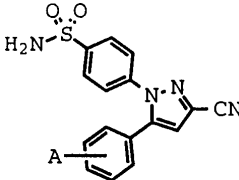


4-[3-시아노-5-(4-플루오로페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

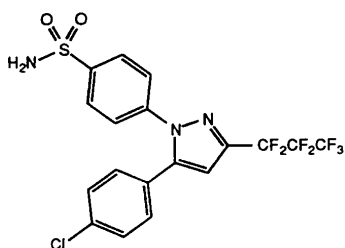
환류냉각기, 온도계, 균압 첨가 깔때기 및 자기교반을 위한 설비를 장착한 건조시킨 100mL 3구 플라스크에 무수 DMF(20mL)를 채워넣고 0℃로 냉각하였다. 20초간 염화옥살일(0.530 mL, 6.105mmol)을 가하였더니 5℃로의 발열을 일으켰다. 생성된 흰 침전물은 반응물을 0℃로 냉각함에 따라 용해하였다. 반응물을 10분간 0℃에서 유지시키고, 무수 DMF 중의 [1-(4-아미노술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일] 카르복사미드(실시예 97)의 용액을 약 2분간 격렬히 교반하는 용액에 가하였다. 15분 후에 피리딘 (1.0mL, 12.21 mmol)을 가하여 반응을 권칭시켰다. 혼합물을 묽은 염산(1N, 100mL)에 붓고 에틸아세테이트(2×75mL)로 추출하였다. 합한 유기용액을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 기름을 얻었다. 기름을 실리카겔의 컬럼에 넣고 에틸아세테이트와 헥산(40% 에틸아세테이트)으로 용리하여 적당한 분획들의 농축시 0.66g(69%)의 흰 고체 4-[3-시아노-5-(4-플루오로페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드를 얻었다: mp 184-185℃: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/300 MHz) 7.94 (d, J = 8.86Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.86Hz, 2H), 7.23-7.07 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 4.88 (brs, 2H): <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>/282.2 MHz)-109.90(m). 질량스펙트럼, MH<sup>+</sup> = 343. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>FS에 대한 분석계산치: C, 56.14; H, 3.24; N, 16.37; S, 9.36. 실측치: C, 56.19; H, 3.16; N, 16.39; S, 9.41.

표 5에 있는 다음의 화합물들은 적당한 출발물질로 치환하여 실시예 117에 예시된 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

[표 5]

			
실시예	A	M.P. (°C)	분석
118	4-Br	156-157	HRMS: 401.9833
119	4-Cl	142-143	
120	4-OCH <sub>3</sub>	ND	HRMS: 354.0774
121	4-CH <sub>3</sub>	90-95	HRMS: 338.0849
122	4-SCH <sub>3</sub>	192-193	
123	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Cl	179	MH <sup>+</sup> = 389
124	4-OCH <sub>3</sub> , 3,5-Cl-Cl	121-125	HRMS: 422.0051
125	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Br	213	MH <sup>+</sup> = 433
126	4-NO <sub>2</sub>	230-232	MH <sup>+</sup> = 370
127	H	ND	MH <sup>+</sup> = 325

## 실시예 128



4-[5-(4-클로로페닐)-3-(헵타플루오로프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

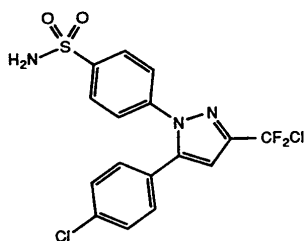
#### 단계 1: 4,4,5,5,6,6,6-헵타플루오로-1-[4-(클로로)페닐]헥산-1,3-디온의 제조

에틸 헵타플루오로부티레이트(5.23g, 21.6mmol)를 100mL 둥근바닥 플라스크에 넣고, 에테르(20mL)에 용해시켰다. 교반한 용액에 25% 메톡시화나트륨 (4.85g, 22.4mmol)을 가하고, 이어서 4-클로로아세트페논 (3.04g, 19.7mmol)도 가하였다. 반응물을 밤새(15.9시간) 실온에서 교반하고 3N HCl(17mL)로 처리하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 진공에서 농축하고, 이소-옥탄으로 부어 재결정하여 흰 고체인 디케톤(4.27g, 62%)을 얻었다: mp 27-30°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz 15.20 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.58 (s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz: -80.94 (t), -121.01 (t), -127.17 (s); M+H 351.

#### 단계 2: 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(헵타플루오로프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(290mg, 1.30mmol)을 에탄올(5mL) 중의 단계 1로부터 얻은 디케톤 (400mg, 1.14mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 반응물을 환류로 가열하고 밤새(23.8시간) 교반하였다. 에탄올을 진공에서 제거하고, 잔류물은 에틸아세테이트에 용해시키고, 물과 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축시켜 흰 고체를 얻었는데 이것을 에틸아세테이트/헥산(40%)의 실리카겔컬럼을 통과시키고 에틸아세테이트/이소옥탄으로 재결정하여 흰 고체인 피라졸 (0.24g, 42%)을 얻었다: mp 168-71°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz 7.90 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.20 (br s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz: -80.48 (t), -111.54 (t), -127.07 (s).

실시에 129



#### 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(클로로-디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

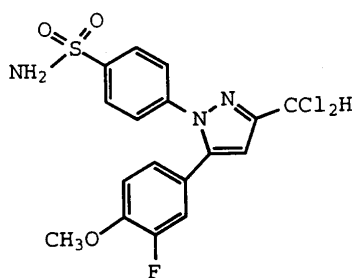
#### 단계 1: 4-클로로-4,4-디플루오로-1-[4-(클로로)페닐]-부탄-1,3-디온의 제조

메틸 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(4.20g, 29mmol)를 100mL 둥근바닥 플라스크에 넣고, 에테르 (10mL)에 용해시켰다. 교반한 용액에 25% 메톡시화나트륨 (6.37g, 29mmol)을 가하고, 이어서 4'-클로로 아세트페논(4.10g, 26.5mmol)도 가하였다. 반응물을 밤새(20.4시간) 실온에서 교반시키고서 분별 깔때기에 붓고, 3N HCl(15mL), 염수(20mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 진공에서 농축하고 이소-옥탄으로 재결정하여 황색고체인 디케톤(3.78g, 53%)을 얻었다: mp 53-55°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz 14.80 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.49 (s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz: -66.03 (s); M+ 267.

#### 단계 2: 4-[5-(4-클로로페닐)-3-(클로로-디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(1.39g, 6.2mmol)을 에탄올(10mL)중의 단계 1로부터 얻은 디케톤(1.43g, 5.7mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 반응물을 환류로 가열하고 밤새(15.75시간) 교반하였다. 에탄올을 진공에서 제거하고, 잔류물은 에틸아세테이트에 용해시키고, 물과 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축시켜 흰 고체를 얻었는데, 이것을 에틸아세테이트/이소옥탄에서 재결정하여 흰 고체인 피라졸 (0.32g, 41%)을 얻었다: mp 130-33°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz: -48.44 (s); M+ 417/419.

실시에 130



#### 4-[3-(디클로로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

#### 단계 1: 3'-플루오로-4'-메톡시-아세트페논의 제조

염화알루미늄(80.0g, 0.6mol)과 클로로포름(750mL)을 기계적 교반기를 장착한 2L 3구 둥근바닥 플라스크에 넣고 얼음욕에서 냉각시켰다. 교반한 용액에 염화아세틸(51.0g, 0.65mol)을 적가하고, 5-10℃ 사이의 온도를 유지하였다. 혼합물을 5℃에서 10분 동안 교반하고, 2-플루오로아니솔(63.06g, 0.5mol)을 5-10℃에서 적가하였다. 혼합물을 0-10℃에서 1시간 동안 교반하고 얼음(1L)에 부었다. 이 결과 층들을 분리하고 수층은 염화메틸렌(2×250mL)으로 추출하였다. 합한 유기층은 물(2×150mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하여 300mL가 되었다. 헥산을 가하고 혼합물에서 재결정하여 흰 고체(77.2g, 92%)를 얻었다: mp 92-94℃; <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 7.8 (m, 2H), 7.3 (t, J = 8.7Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

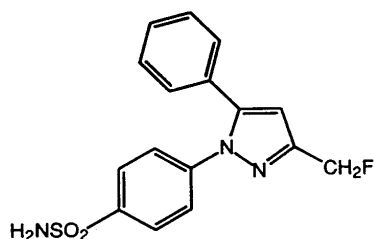
#### 단계 2: 4,4-디클로로-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-부탄-1,3-디온의 제조

메틸디클로로아세테이트(1.57g, 11mmol)를 에테르(25mL)에 용해시켰다. 교반한 용액에 25% 메톡시화나트륨(2.38g, 11mmol)을 가하고 이어서 단계 1로부터의 3'-플루오로-4'-메톡시아세트페논(1.68g, 10mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후에 1N HCl(25mL)을 가하였다. 유기층을 모아서 물(2×25mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 결과된 미정제 디온을 더 이상 정제나 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

#### 단계 3: 4-[3-(디클로로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 2로부터의 4,4-디클로로-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-부탄-1,3-디온 (2.8g, 10 mmol)을 에탄올(100mL)에 용해시켰다. 교반시킨 혼합물에 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(2.46g, 11mmol)을 가하고 16시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 결정이 서서히 나타날 때까지 물을 가하였다. 여과하여 담황갈색 고체(2.7g, 63%)를 얻었다: mp 190-193℃; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.84 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (brs, 2H), 7.3-7.0 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H). C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>에 대한 분석계산치: C, 47.45; H, 3.28; N, 9.76. 실측치: C, 47.68; H, 3.42; N, 10.04.

실시에 131



#### 4-[3-플루오로메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

##### 단계 1: 메틸 4-페닐-2,4-디옥소부탄오에이트의 제조

에테르(200mL)중의 디메틸옥살레이트(11.81g, 100mmol)의 용액에 메탄올중의 25% 메톡시화나트륨 24mL를 가하고, 이어서 에테르(20mL)중의 아세트페논(12.02g, 100mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1N HCl과 EtOAc에 분배하고, 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축하여 18.4g의 미정제 부탄오에이트를 얻었다.

##### 단계 2: 메틸 1-[(4-아미노술폰)페닐]-5-페닐-1H-피라졸 3-카르복실레이트의 제조

에스테르를 실시에 2, 단계 2에서 설명한 과정으로 단계 1의 부탄오에이트로부터 제조하였다.

##### 단계 3: 4-[3-히드록시메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

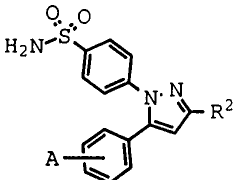
50mL THF중의 단계 2로부터 얻은 에스테르(4.0g, 10.4mmol)의 용액에 LiAlH<sub>4</sub> (0.592g, 15.6mmol)를 나누어 가하였다. 반응물을 냉각하고 1N NaHSO<sub>4</sub>로 퀀칭시키고 에테르(3×)로 추출하였다. 합한 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 3.5g의 미정제 알코올을 얻었다. 1:1 헥산/EtOAc를 사용한 섬광 크로마토그래피로 표제화합물을 얻었다.

##### 단계 4: 4-[3-플루오로메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

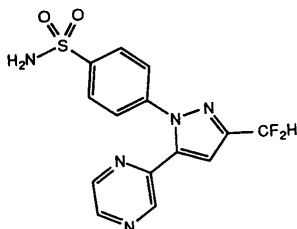
디클로로메탄(4mL) 중의 단계 3으로부터 얻은 알코올(212mg, 0.64mmol)의 혼합물에 디에틸아미노황 트리플루오라이드(0.13mL, 1.0mmol)를 가하였다. 반응혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 물과 디클로로메탄에 분배하였다. 수용액은 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기용액은 염수로 세척하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카(1:1 헥산:에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 분리하고 원하는 생성물(72mg, 34%)을 얻었다: mp 162-163℃; C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S F에 대한 분석계산치: C, 58.00; H, 4.26; N, 12.68. 실측치: C, 57.95; H, 4.03; N, 12.58.

표 6에 있는 다음의 화합물들은 적당하게 치환된 아세틸과 아세테이트 출발물질들로 치환하여 실시에 128-131에 예시된 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

[표 6]

				
실시예	A	R <sup>2</sup>	M.P. (°C)	분석
132	4-Cl	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	145.5-150	
133	4-Cl	-CH <sub>2</sub> Cl	198-201	계산치 C, 50.27; H, 3.43; N, 10.99 실측치 C, 50.34; H, 3.43; N, 10.96
134	3-F, 4-OCH <sub>3</sub>	-CF <sub>2</sub> Cl	120-124	계산치 C, 47.29; H, 3.04; N, 9.74 실측치 C, 47.28; H, 3.37; N, 9.88
135	3-F, 4-OCH <sub>3</sub>	-CBrF <sub>2</sub>	120-122	계산치 C, 42.87; H, 2.75; N, 8.82 실측치 C, 42.99; H, 3.81; N, 9.92
136	3-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl	ND	계산치 C, 49.53; H, 2.84; N, 8.66 실측치 C, 50.03; H, 3.81; N, 9.92

실시예 137



4-[5-(2-피라진일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: 4,4-디플루오로-1-(2-피라진일)-부탄-1,3-디온의 제조

에틸디플루오로아세테이트(2.23g, 18mmol)를 100mL 둥근바닥 플라스크에 넣고 에테르(10mL)에 용해시켰다. 교반한 용액에 25% 메톡시화나트륨(4.68g, 22mmol)을 가하고 이어서아세틸피라진(2.00g, 16mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 침전물이 형성되고 THF(10mL)를 반응물에 가하였다. 반응물을 추가로 25.9시간 교반하고, 3N HCl(10mL)로 처리하였다. 유기층을 모아서 염수(20mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공에서 농축하고 염화메틸렌/이소-옥탄으로부터 재결정하여 갈색고체인

디케톤(2.23g, 68%)을 얻었다: mp 103-110°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz 14.00 (br s, 1H), 9.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 1.4 Hz 2.4Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.03 (t, J = 54.0 Hz, 1H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz: -127.16 (d); M<sup>+</sup> 200.

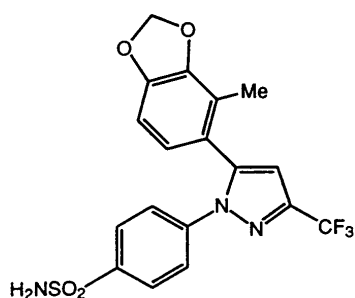
단계 2: 4-[5-(2-피라진일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(0.37g, 1.65mmol)을 에탄올(10mL)중의 단계 1로부터 얻은 디케톤(0.30g, 1.50mmol)의 교반된 현탁액에 가하였다. 반응물을 환류로 가열하고 5.3시간 동안 교반하였다. 에탄올을 진공에서 제거하고, 잔류물은 에틸아세테이트에 용해시키고, 물(20mL), 염수(20mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공에서 농축하여 갈색고체(0.36g)를 얻었고, 이것을 에틸아세테이트/에탄올/이소옥

탄에서 재결정하여 갈색고체인 피라졸(0.20g, 38%)을 얻었다: mp 191-94°C; <sup>1</sup>H NMR (아세톤 d<sub>6</sub>) 300 MHz 8.94 (d, J = 1.4Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.4Hz 2.4Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.02 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 6.73 (br s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (아세톤 d<sub>6</sub>) 300 MHz: -113.67 (d); M<sup>+</sup> 351.



## 실시예 138



4-[5-(4-메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: 4-메틸-1,3-벤조디옥솔의 제조

11.6g의 아도겐 464와 7mL의 디브로모메탄을 아르곤하에서 0.5시간 동안 50mL의 H<sub>2</sub>O 중에서 환류시켰다. 3-메틸카테콜(8.89g, 71.6mmol)을 2시간 동안 가하고, 이 혼합물을 추가 1시간 동안 더 환류시켰다. 반응혼합물로부터 생성물을 증류하여 황색기름인 표제화합물을 얻었다: HRMS m/e 136.0524(C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산치, 136.0524).

단계 2: 5-아세틸-4-메틸-1,3-벤조디옥솔(A)과 6-아세틸-4-메틸-1,3-벤조디옥솔(B)의 제조

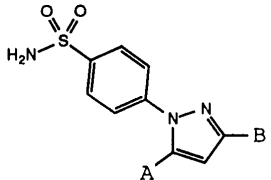
13.8g의 폴리인산과 5mL의 아세트산무수물을 액화될때까지 C a S O<sub>4</sub>의 드라잉 튜브에서 45℃로 가열하였다. 단계 1로부터의 생성물을 가하고 반응물을 4.5시간 동안 45℃에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 150mL의 얼음물에서 권청하였다. 수층을 에틸아세테이트(4×50mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하여 붉은 기름인 미정제 생성물을 얻었다. 기름은 실리카겔에서 10% 에틸아세테이트/90% 헥산으로 용리하면서 크로마토그래피로 분리하여 2개의 생성물을 얻었다: A: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>에 대한 분석계산치: C, 67.07; H, 5.66. 실측치: C, 67.41; H, 5.75, 및 B: MS, M<sup>+</sup> 178.

단계 3 및 4: 4-[5-(4-메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드

흰 고체인 표제화합물은 실시예 2, 단계 1 및 2에서 설명한 과정으로 생성물 A로부터 제조하였다: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 분석계산치: C, 50.82; H, 3.22; N, 9.88. 실측치: C, 50.71; H, 3.34; N, 9.55.

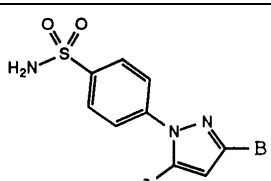
표 7에 있는 다음의 화합물들은 적당한 출발물질로 치환하여 실시예 137-138에 예시된 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

## [표 7a]

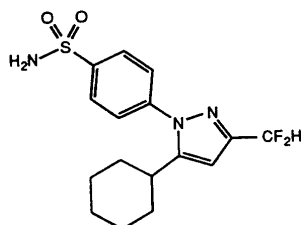
				
실시예	A	B	M.P.(℃)	분석
139	5-브로모-2-티에닐	CF <sub>2</sub> H	168-169	M+Li 440/442
140	2-티에닐	CF <sub>2</sub> H	190-191	M+Li 367
141	5-클로로-2-티에닐	CF <sub>2</sub> H	168-170	M+ 389/391
142	1-시클로헥센일	CF <sub>2</sub> H	160-161	M+ 353.
143	1,4-벤조디옥산	CF <sub>2</sub> H	115-119	계산치 C, 53.06; H, 3.71; N, 10.32 실측치 C, 52.40; H, 3.98; N, 9.96
144	4-메틸시클로헥스-3-엔-1-일	CF <sub>2</sub> H	164-168	HRMS: 367.1194
145	2-메틸시클로펜텐-1-일	CF <sub>2</sub> H	165-166	HRMS: 353.1033
146	2,5-디메틸-3-티에닐	CF <sub>2</sub> H	125-127	계산치 C, 50.12; H, 3.94; N, 10.96 실측치 C, 50.21; H, 3.92; N, 11.00
147	2,5-디메틸-3-푸릴	CF <sub>2</sub> H	139-142	계산치 C, 52.31; H, 4.12; N, 11.44 실측치 C, 52.07; H, 4.16; N, 11.37
148	5-메틸-2-푸릴	CF <sub>2</sub> H	177-179	계산치 C, 50.99; H, 3.71; N, 11.89 실측치 C, 51.08; H, 3.68; N, 11.95

149	4-브로모-4-메틸시클로헥스-1-일	CF <sub>2</sub> H	175-178 (분해)	HRMS: 448.0520
150	4-메틸시클로헥스-1-일	CF <sub>2</sub> H	190-192	HRMS: 369.1341
151	4-클로로-4-메틸시클로헥스-1-일	CF <sub>2</sub> H	197-199	HRMS: 403.0958
152	3,4-디브로모-4-메틸시클로헥스-1-일	CF <sub>2</sub> H	172-173	HRMS: 386.1357
153	2-메톡시시클로헥스-1-일	CF <sub>2</sub> H	177-179	
154	2-벤조푸릴	CF <sub>2</sub> H	215-217	계산치 C, 55.52; H, 3.37; N, 10.79 실측치 C, 55.52; H, 3.32; N, 10.85
155	2,5-디클로로-3-티에닐	CF <sub>2</sub> H	154-156	계산치 C, 39.63; H, 2.14; N, 9.90 실측치 C, 39.63; H, 2.13; N, 9.89
156	2-벤조푸릴	CF <sub>3</sub>	227-228	계산치 C, 53.07; H, 2.97; N, 10.31 실측치 C, 53.02; H, 2.96; N, 10.39
157	5-클로로-2-티에닐	CF <sub>3</sub>	161-165	HRMS: 406.9784
158	5-브로모-2-티에닐	CF <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 37.18; H, 2.01; N, 9.29; Br, 17.67 실측치 C, 37.25; H, 1.93; N, 9.45; Br, 17.40
159	5-인다닐	CF <sub>3</sub>	118-120	계산치 C, 56.01; H, 3.96; N, 10.31 실측치 C, 56.02; H, 4.06; N, 10.22
160	5-메틸티엔-2-일	CF <sub>3</sub>	188-190	계산치 C, 46.51; H, 3.12; N, 10.85 실측치 C, 46.17; H, 3.10; N, 10.75
161	2,3-디히드로벤조푸릴	CF <sub>3</sub>	152-153	계산치 C, 52.81; H, 3.45; N, 10.26 실측치 C, 52.67; H, 3.78; N, 10.13
162	1-시클로헥세닐	CF <sub>3</sub>	135-138	HRMS: 371.0918
163	6-테트라히드로나프틸	CF <sub>3</sub>	143-145	계산치 C, 57.00; H, 4.31; N, 9.97 실측치 C, 56.72; H, 4.27; N, 9.90

[표 7b]

				
실시예	A	B	M.P. (°C)	분석
164	3-벤조티에닐	CF <sub>3</sub>	164-165	계산치 C, 51.06; H, 2.86; N, 9.92 실측치 C, 50.96; H, 2.73; N, 9.78
165	3,4-디히드로벤조피란일	CF <sub>3</sub>	ND	HRMS: 423.0855
166	스티릴	CF <sub>3</sub>	166-167	계산치 C, 54.96; H, 3.59; N, 10.68 실측치 C, 54.77; H, 3.59; N, 10.47
167	4-메틸-1,3-벤조디옥솔-6-일	CF <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 50.82; H, 3.22; N, 9.88 실측치 C, 50.64; H, 3.35; N, 9.72
168	3-피리딜	CF <sub>3</sub>	202-204	계산치 C, 48.91; H, 3.01; N, 15.21 실측치 C, 48.97; H, 3.16; N, 14.96
169	3,4-디히드로벤조티오피란일	CF <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 51.95; H, 3.67; N, 9.56 실측치 C, 51.98; H, 3.78; N, 9.48

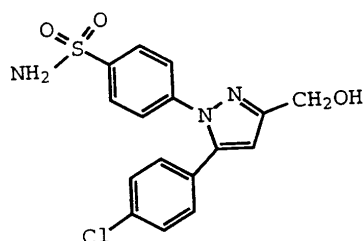
## 실시예 170



## 4-[5-(1-시클로헥실)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

4-[5-(1-시클로헥센일)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(실시예 142)(0.31g, 0.88mmol)를 에탄올(15mL)에 용해시키고, 옥탄상의 10% 팔라듐을 가하고, 현탁액을 18.25시간 동안 수소(36psi)하에서 실온에서 교반하였다. 반응물을 셀리트를 통하여 여과시키고, 에탄올을 진공에서 제거하여 흰 고체를 얻었는데, 이것을 영화메틸렌/이소옥탄(0.31g, 99%)으로부터 재결정하였다: mp 199-203°C;  $^1\text{H}$  NMR (아세톤  $d_6$ ) 300 MHz 8.05 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.5Hz, 2H), 6.69 (t,  $J$  = 55.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.02 (br s, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.71-1.88 (m, 5H), 1.24-1.43 (m, 5H);  $^{19}\text{F}$  NMR (아세톤- $d_6$ ) 300 MHz: -122.86 (d).

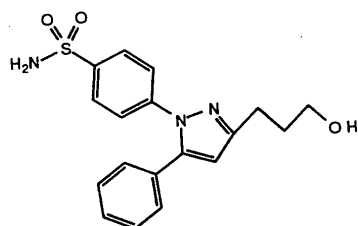
## 실시예 171



## 4-[5-(4-클로로페닐)-3-히드록시메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

4-[4-(아미노술폰닐)페닐-5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-카복실산(실시예 83)(3.8g, 10mmol)과 테트라히드로푸란(100mL)을 실온에서 교반하는 동안에 1.0M 보란-테트라히드로푸란 복합체(30mL, 30mmol)를 적가하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류로 가열하였다. 용액을 냉각시키고 메탄올을 가스방출이 그칠 때까지 적가하였다. 에틸아세테이트(100mL)를 가하고 혼합물을 연속적으로 1N 염산, 염수, 포화 중탄산나트륨 수용액, 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축시켰다. 이 결과 생성물을 에탄올:물에서 재결정하여 2.6g(71%)의 흰 고체를 얻었다: mp 192-194°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO/300 MHz) 7.81 (d,  $J$  = 8.7Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.42 (brs, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 8.7Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.35 (t,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 8.0Hz, 2H).  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S O}_2\text{Cl}$ 에 대한 분석계산치: C, 52.82; H, 3.88; N, 11.55. 실측치: C, 52.91; H, 3.88; N, 11.50.

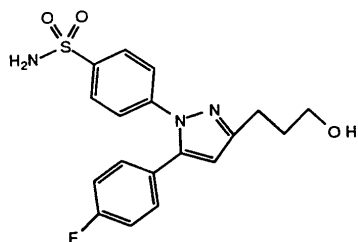
## 실시예 172



## 4-[5-페닐-3-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

광유중의 수소화나트륨의 60% 분산액을 hexan(각 100mL)으로 두번 세척하고, 질소의 기류하에서 건조시켰다. 에테르(300mL)를 가하고 이어서 에탄올(0.25mL)과  $\gamma$ -부티로락톤(4.0mL, 52mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10°C로 냉각하고 에테르(40mL)중의 아세트페논(5.8mL, 50mmol)을 1시간 동안 적가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고 에탄올(5mL)로 쿼칭하고 이어서 10% 수성황산암모늄(100mL)을 가하였다. 유기용액을 분리하고  $\text{Na}_2\text{S O}_4$ 로 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 1:1 hexan/에틸아세테이트로 실리카겔에서 크로마토그래피로 분리하여 기름인 원하는 디케톤(3.4g)을 얻었다. 메탄올(3mL) 중의 피리딘(0.34mL, 4.2mmol)과 디케톤(700mg, 3.4mmol)을 메탄올(8mL)중의 4-술폰아미도페닐히드라진-HCl(750mg, 3.4mmol)의 슬러리에 가하였다. 혼합물을 25°C에서 밤새 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 영화메틸렌에 용해시키고 용액은 1N HCl로 세척하였다. 유기용액을 분리하고 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 에틸아세테이트를 사용하여 실리카 겔에서 크로마토그래피로 분리하여 원하는 고체 피라졸(435mg)을 얻었다:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 분석계산치: C, 60.49; H, 5.36; N, 11.75. 실측치: C, 60.22; H, 5.63; N, 11.54.

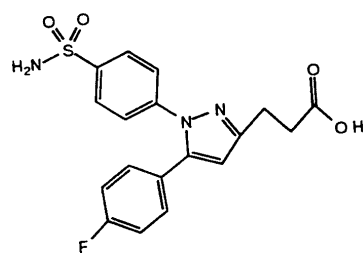
## 실시예 173



4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

실시예 172의 과정에서, 아세트페논을 4-플루오로아세트페논으로 치환하는 것을 제외하고 같은 식으로 하여 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드를 얻었다.  $C_{18}H_{18}N_3O_3S \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 분석계산치: C, 56.90; H, 4.91; N, 11.05. 실측치: C, 56.80; H, 4.67; N, 11.02.

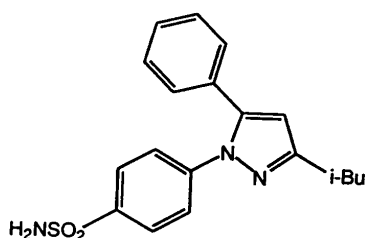
## 실시예 174



4-[4-(아미노술폰일)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-프로판산.

존스시약(0.64mL의 2.67M용액)을 아세톤(8mL) 중의 실시예 173으로부터 얻은 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(295mg, 0.78mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반시켰다. 용액을 여과하고 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시키고 물(3×)로 세척하였다. 유기용액을  $MgSO_4$ 로 건조시키고 농축하였다. 잔류기름은 에테르/헥산에서 재결정하여 원하는 산(149mg)을 얻었다: mp 180-182℃;  $C_{18}H_{16}N_3O_4SF$ 에 대한 분석계산치: C, 55.52; H, 4.14; N, 10.79. 실측치: C, 55.47; H, 4.22; N, 10.50.

## 실시예 175



4-(3-이소부틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)벤젠술폰아미드.

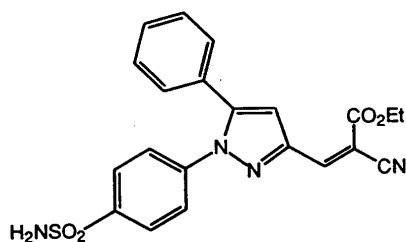
단계 1: 2,3-에폭시-5-메틸-1-페닐-3-헥산온의 제조

15mL EtOH와 5mL 아세톤중의 5-메틸-1-페닐-1-헥센-3-온(2.0g, 10.6mmol)의 용액에 30% 과산화수소(2mL)와 4N NaOH(1.5mL)의 혼합물을 적가하고 혼합물을 1-3시간 동안 25℃에서 교반하였다. 물(50mL)을 가하고 침전물을 여과시키고 40℃ 진공에서 건조하여 1.9g의 흰 고체인 에폭시화물을 얻었다:  $C_{13}H_{16}O_2 \cdot 0.1 H_2O$ 에 대한 분석계산치: C, 75.77; H, 7.92. 실측치: C, 75.47; H, 7.56.

단계 2: 4-(3-이소부틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)벤젠술폰아미드의 제조

단계 1에서 제조된 에폭시화물(1.26g, 6.11mmol)과 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(1.38g, 6.17mmol)을 AcOH(0.5mL)를 넣은 20mL EtOH에서 교반하고 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 냉각하고, 50mL  $H_2O$ 로 쿼칭하였다. 수층을 에틸아세테이트(3×50mL)로 추출하고, 합한 추출물을  $MgSO_4$ 로 건조하고 농축시켰다. 70:30 헥산/에틸아세테이트를 사용한 섬광 크로마토그래피로 흰 고체인 표제화합물 (0.41g, 19%)을 얻었다:  $C_{19}H_{21}N_3O_2S$ 에 대한 계산치: C, 64.20; H, 5.96; N, 11.82. 실측치: C, 64.31; H, 6.29; N, 11.73.

## 실시예 176



에틸 3-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-2-시아노-2-프로펜오에이트.

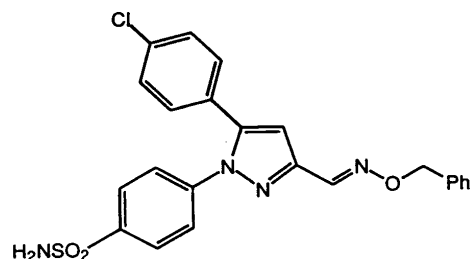
단계 1: 4-[3-포르말-5-페닐-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드의 제조

에틸아세테이트(20mL)중의 실시예 131, 단계 3으로부터 제조된 알코올 (1.1g, 3.3mmol)의 용액에  $MnO_2$  (5g, 60mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 셀리트를 통하여 여과시키고 용액을 농축하여 미정제 알데히드를 얻었다.

단계 2: 에틸 3-[1-[4-(아미노술포닐)페닐]-5-페닐-1H-피라졸-3-일]-2-시아노-2-프로펜오에이트의 제조

벤젠(18mL)중의 단계 1로부터 얻은 알데히드(1.2g, 3.6mmol)의 용액에 에틸시아노아세테이트(0.38mL, 3.6mmol), 암모늄 아세테이트(50mg, 0.7mmol)와 빙초산 (0.17mL, 2.8mmol)을 가하였다. 용액을 18시간 동안 환류로 가열하고, 냉각시키고, 물과 에틸아세테이트에 분배하였다. 유기용액을 포화된 중탄산나트륨수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기용액을 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 실리카 (에틸아세테이트 중의 40% 헥산)에서 크로마토그래피로 원하는 생성물(1.0g, 66%)을 얻었다:  $C_{21}H_{18}N_4O_4S$ 에 대한 분석계산치: C, 59.82; H, 4.30; N, 13.22. 실측치: C, 59.70; H, 4.29; N, 13.26.

## 실시예 177



4-[5-(4-클로로페닐)-3-[(페닐메톡시)이미노]메틸]-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드.

디클로로메탄(3mL)중의 220mg (0.58mmol)의 4-[5-(4-클로로페닐)-3-포르말-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드(실시예 176, 단계 1에서 기술한 대로 제조)의 현탁액에 피리딘(0.12mL, 1.3mmol)과 o-벤질히드록실아민 염산염(110mg, 0.68mmol)을 가하고 반응물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 pH 7인 완충액과 디클로로메탄에 분배하고, 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 농축하였다. 실리카겔(2:1 헥산/EtOAc)에서 섬광 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물(151mg, 56%)을 얻었다: mp 158–159°C;  $C_{23}H_{19}N_4O_3SCl \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 분석계산치: C, 58.59; H, 4.17; N, 11.88. 실측치: C, 58.43; H, 4.03; N, 11.85.

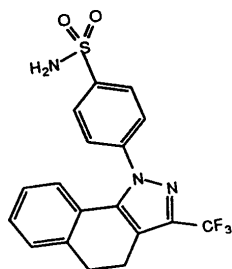
표 8에 있는 다음의 화합물들은 적당한 출발물질로 치환하여 실시예 171–177에 예시된 것과 유사한 과정에 따라 제조하였다.

[표 8]

실시예	A	$R^2$	M.P. (°C)	분석
178	H	-CH <sub>2</sub> OH	183–184	HRMS: 329.0845
179	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	140–142	계산치 C, 56.81; H, 4.77; N, 11.69 실측치 C, 56.92; H, 4.76; N, 11.64
180	3,5-Cl-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	191–193	HRMS 427.0199

181	3-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	ND	계산치 C, 51.84; H, 4.09; N, 10.67; Cl, 9.00; S, 8.14 실측치 C, 51.77; H, 4.02; N, 10.73; Cl, 9.11; S, 8.03
182	4-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	178-179	
183	4-Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	156-159	
184	4-Cl	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	198-200	
185	H	-CH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 60.46; H, 5.07; N, 13.21 실측치 C, 60.48; H, 4.95; N, 13.19
186	4-Cl	-CH <sub>2</sub> CN	212-214	계산치 C, 54.77; H, 3.51; N, 15.03 실측치 C, 54.94; H, 3.61; N, 14.88

## 실시예 187



4-[4,5-디히드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드.

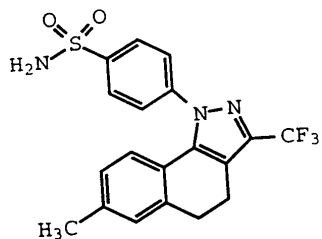
## 단계 1: 2-트리플루오로아세틸-1-테트라론의 제조

환류냉각기, 질소입구와 자기교반을 위한 설비를 장착한 250mL 1구 둥근바닥 플라스크에 에틸트리플루오로아세테이트(28.4g, 0.2mol)와 75mL의 에테르를 채워 넣었다. 이 용액에 메탄올(0.21mol)중의 48mL의 25% 메톡시화나트륨을 가하였다. 50mL의 에테르중의 1-테트라론(29.2g, 0.2mol)의 용액을 약 5분 동안에 가하였다. 반응혼합물을 14시간 동안 실온에서 교반하고 100mL의 3N HCl로 희석하였다. 층들을 분리하고 유기층은 3N HCl, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 70mL의 끓는 에탄올/물에 흡수시키고 실온으로 냉각하고, 그 다음에 2-트리플루오로아세틸-1-테트라론의 결정이 형성되었는데 이것을 여과에 의해 분리하고 공기중에서 건조하여 순수한 화합물(32g, 81%)을 얻었다: mp 48-49°C; <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> δ 2.8 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 7.2 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.98 (m, 1H); <sup>19</sup>F NMR CDCl<sub>3</sub> δ -72.0. EI GC-MS M<sup>+</sup> = 242.

## 단계 2: 4-[4,5-디히드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

환류냉각기, 질소입구와 자기교반을 위한 설비를 장착한 100mL 1구 둥근바닥 플라스크에 단계 1로부터의 2-트리플루오로아세틸-1-테트라론(1.21g, 5.0mmol), 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(1.12g, 5.0mmol)과 25mL의 무수에탄올을 채워넣었다. 이 용액을 15시간 동안 환류로 가온하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시키고, 물과 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트와 이소옥탄의 혼합물에서 재결정하여 1.40g, 71%의 순수한 생성물을 얻었다: mp 257-258°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 4:1) δ 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.92 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -62.5. FAB-MS M+H = 394.

## 실시예 188



4-[4,5-디히드로-7-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드.

## 단계 1: 6-메틸-2-(트리플루오로아세틸)테트라론의 제조

에틸트리플루오로아세테이트(5.33g, 37.5mmol)를 에테르(50mL)에 용해시키고 메톡시화나트륨(메탄올중의

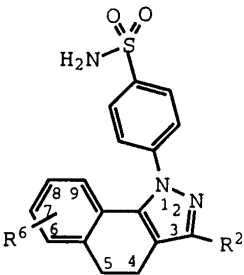
25%, 9.92g, 45.9mmol) 용액으로 처리하고 이어서 6-메틸테트라론(5.94g, 37.1mmol)을 가하였다. 반응물을 6.1 시간 동안 실온에서 교반하고, 3N HCl(20mL)로 처리하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축시켜 갈색기름(8.09g)을 얻었고, 이것은 다음 단계에서 더이상 정제하지 않고 사용하였다.

단계 2: 4-[4,5-디히드로-7-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

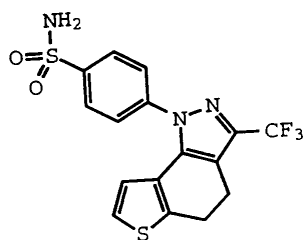
4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(1.80g, 8.0mmol)을 에탄올(10mL)중의 단계 1로부터 얻은 디케톤(1.86g, 7.3mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 반응물을 환류로 가열하고 14.8시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하고, 에틸아세테이트에 용해시키고, 물과 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공에서 재농축하여 갈색고체인 피라졸(1.90g, 64%)을 얻었다: mp 215–218°C. <sup>1</sup>H NMR (아세톤-d<sub>6</sub>) 300 MHz 8.10 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.79 (br s, 2H), 6.88 (d, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (아세톤-d<sub>6</sub>) 282 MHz –62.46 (s). C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S에 대한 고분해능 질량 스펙트럼 계산치: 408.0994. 실측치: 408.0989.

표 9에 있는 다음의 화합물들은 적당한 에스테르의 치환으로 실시예 187–188에 예시된 것과 유사한 과정에 따라 제조하였다.

[표 9]

				
실시예	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	M.P. (°C)	분석
189	–CHF <sub>2</sub>	6–OCH <sub>3</sub>	275–277	HRMS: 405.0961
190	–CHF <sub>2</sub>	7–CH <sub>3</sub>	240–241	HRMS: 390.1122
191	–CF <sub>3</sub>	6,8–CH <sub>3</sub>	284–288	HRMS: 422.1089
192	–CF <sub>3</sub>	7–OCH <sub>3</sub>	277–278	HRMS: 423.0838
193	–CF <sub>3</sub>	7,8–OCH <sub>3</sub>	269–275	HRMS: 453.1011
194	–CHF <sub>2</sub>	7–OCH <sub>3</sub>	256–257	
195	–CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7–OCH <sub>3</sub>	274–276	HRMS: 414.1117

실시예 196



4-[4,5-디히드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-티에노[3,2-g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: 4-케토-4,5,6,7-테트라히드로티아나프텐의 제조

4-(2-티에닐)부티르산(28.42g, 167mmol)을 둥근바닥 플라스크에 넣고 아세트산무수물(30mL)과 인산(0.6mL)을 가하고 3.2시간 동안 가열환류하였다. 반응혼합물 100mL의 물에 붓고, 에틸아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공에서 농축하여, 갈색기름(22.60g)을 얻었고 이것을 진공 증류(1mmHg, 107–115°C)하여 흰 고체(13.08g, 51%)를 얻었다: mp 34–40°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz 7.29 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.2Hz, 1H), 2.95 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), MH = 153.

단계 2: 4-케토-4,5,6,7-테트라히드로-5-(트리플루오로아세틸)티아나프텐의 제조

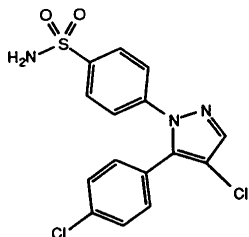
에틸트리플루오로아세테이트(11.81g, 83.1mmol)를 에테르(50mL)에 용해시키고 메톡시화 나트륨(메탄올중의 25%, 18.35g, 84.9mmol)용액으로 처리하고 이어서 단계 1에서 얻은 4-케토-4,5,6,7-테트라히드로티아나프텐(12.57g, 82.6mmol)을 가하고 에테르(25mL)에 용해시켰다. 반응물을 69.4시간 동안 실온에서 교반

한 다음 3N HCl (40mL)로 처리하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공에서 농축하여 갈색고체를 얻었는데, 이것을 에테르/헥산에서 재결정하여 갈색 침상 결정체인 디케톤(10.77g, 52%)을 얻었다; mp 54–64°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz 15.80 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.91 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) 282 MHz -70.37 (s). M<sup>+</sup>H = 249.

단계 3: 4-[4,5-디히드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-티에노[3,2-g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(2.36g, 10.6mmol)을 에탄올(20mL)중의 단계 2로부터 얻은 디케톤(2.24g, 9.0mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 반응물을 환류로 가열하고 14.7시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 여과하고 에탄올과 물로 세척하여 흰고체인 원하는 피라졸(2.69g, 75%)을 얻었다; mp 288–290°C; <sup>1</sup>H NMR (아세톤-d<sub>6</sub>) 300 MHz 8.12 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.27 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.59 (s, J = 5.4Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (아세톤-d<sub>6</sub>) 282 MHz -62.46 (s). C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>에 대한 고분해능 질량 스펙트럼 계산치: 399.0323. 실측치: 399.0280.

실시에 197



4-[5-(4-클로로페닐)-4-클로로-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: 3-[4-(클로로)페닐]-프로판-1,3-디온의 제조

에틸 포르메이트(8.15g, 0.11mol)와 4'-클로로아세트페논(15.4g, 0.1mol)을 실온에서 에테르(150mL)에 교반시켰다. 메톡시화 나트륨(25%)(23.77g, 0.11mol)을 적가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음에 150mL의 1N 염산으로 처리하였다. 층들을 분리하고 에테르 용액은 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고진공에서 농축하여 18.3g의 황색기름을 얻었다. 이 결과 미정제 혼합물은 다음 단계에서 더 이상 정제하지 않고 바로 사용하였다.

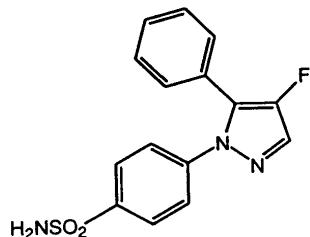
단계 2: 4-[5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 1로부터의 3-[4-(클로로)페닐]-프로판-1,3-디온(18.3g, 0.1mol)과 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(22.4g, 0.1mol)을 150mL의 무수에탄올에 용해시키고 16시간 동안 환류로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고 100mL의 물로 묽게 하고, 방치한 다음에 피라졸 결정이 얻어졌고 이것을 여과로 단리하여 8.4g (25%)의 흰 고체를 얻었다; mp 185–187°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/300 MHz) 7.89 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.53 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.93 (brs, 2H). C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl에 대한 분석 계산치 C, 53.97; H, 3.62; N, 12.59. 실측치: C, 54.08; H, 3.57; N, 12.64.

단계 3: 4-[5-(4-클로로페닐)-4-클로로-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 2로부터의 4-[5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(3.0g, 9mmol)를 50mL의 아세트산에 용해시키고, 아세트산중의 1M 클로린 9mL를 적가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하고 포화 중탄산나트륨수용액을 혼합물이 pH 용지에서 중성이 될 때까지 천천히 가하였다. 혼합물을 에틸아세테이트(3×50mL)로 추출하고, 합하고, 포화 중탄산나트륨수용액과 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이 결과 생성물을 이소프로판올에서 재결정하여 2.6g(78%)의 흰 고체를 얻었다; mp 168–171°C(분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>/300 MHz) 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.46 (brs, 2H), 7.44 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7Hz, 2H). C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 대한 분석계산치 C, 48.93; H, 3.01; N, 11.41. 실측치: C, 49.01; H, 2.97; N, 11.41.

실시에 198



4-(4-플루오로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)벤젠술폰아미드.

단계 1: 2-플루오로아세트페논의 제조

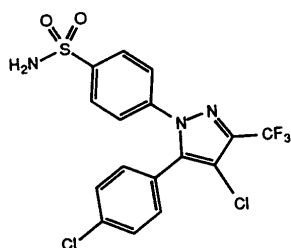


-78℃에서 100mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 2-히드록시아세토페논(2.5g, 18.4mmol)의 용액에 트리플산무수물(10g, 35.4mmol)을 가하고 이어서 2,6-루티딘(4.1mL, 35.4mmol)을 첨가하고 혼합물을 -78℃에서 50분간 교반하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 붓고, 물과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축하여 자황색 고체를 얻었다. 100mL THF중의 미정제 트리플레이트의 용액에 THF중의 1N 테트라부틸암모늄 플루오라이드 35mL를 가하였다. 혼합물을 15분간 환류시키고, 냉각하고 에테르와 물에 부었다. 에테르층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하였다. 20:1 헥산/EtOAc를 사용한 실리카겔의 섬광 크로마토그래피로 α-플루오로케톤(0.852g, 33.5%)을 얻었다.

#### 단계 2: 4-(4-플루오로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)벤젠술폰아미드의 제조

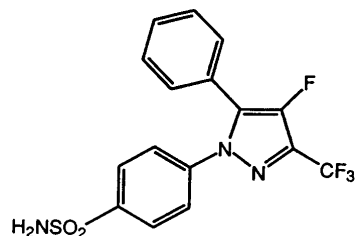
2mL 디메틸포름아미드-디메틸아세탈중의 2-플루오로아세토페논(200mg, 1.45 mmol)의 용액을 18시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각하고 농축하여 미정제 엔아미노케톤을 얻었다. 더 이상 정제하지 않고, 엔아미노케톤을 10mL EtOH 중의 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(0.34g, 1.52mmol)으로 처리하고 17시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 여과액을 농축하여 황색고무를 얻었다. 5:1 에서 2:1 의 헥산/EtOAc의 구배를 사용한 섬광 크로마토그래피로 0.11g의 황색고체를 얻었다. 에테르/헥산에서 재결정하여 담황색 고체인 생성물(mp 194-194.5℃)을 얻었다; C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> S F · 0.2 H<sub>2</sub> O에 대한 분석계산치: C, 56.14; H, 3.89; N, 13.09. 실측치: C, 55.99; H, 3.65; N, 12.92.

#### 실시예 199



4-[5-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-4-클로로-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드. 환류냉각기, 가스 분산 튜브와 자기교반을 위한 설비를 장착한 100mL 3구 둥근바닥 플라스크에 4-[5-(4-클로로페닐)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(실시예 1)(500mg, 1.2mmol)와 50mL의 빙초산을 채워 넣었다. 이 용액을 실온에서 교반하고 15분 동안 염소기체의 기류로 처리하였다. 용액을 1.25시간 동안 실온에서 교반한 다음에 100mL의 물로 묽게 하였다. 다음에 용액을 에테르로 3번 추출하고, 합한 에테르층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 흰 고체를 얻었고, 이것을 에테르/석유 에테르에서 재결정하여 390mg(75%)의 4-[5-(4-클로로페닐)-4-클로로-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드를 얻었다: mp 180-182℃; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/300 MHz) 7.97 (d, J = 6.6Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.25 (d, J = 6.6Hz, 2H), 5.78 (brs, 2H).

#### 실시예 200



#### 4-[4-플루오로-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

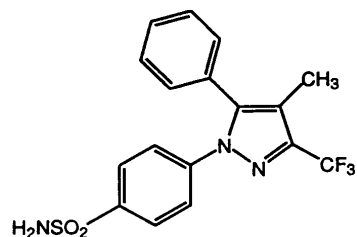
##### 단계 1: 4,4,4-트리플루오로-1-페닐-부탄-1,3-디온의 제조

-78℃에서 25mL THF중의 실시예 198의 단계 1로부터 얻은 2-플루오로아세토페논(0.48g, 3.4mmol)의 용액에 1N 리튬비스(트리메틸실릴)아미드(4mL)를 가하고, 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. 1-(트리플루오로아세틸)이미다졸 (0.65mL, 5.7mmol)을 가하고 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하고, 0℃에서 30분 더 교반시켰다. 혼합물을 0.5N HCl로 킁칭하고 에테르와 물에 붓고 에테르층을 분리하여 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하였다. 10:1에서 4:1의 헥산/EtOAc의 구배를 사용한 실리카겔에서 섬광 크로마토그래피로 1,3-디케톤 (0.34g, 43%)을 얻었다.

##### 단계 2: 4-[4-플루오로-5-페닐-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 1로부터의 디케톤(0.34g, 1.45mmol)을 15mL EtOH중의 4-술폰아미도페닐 히드라진염산염(0.35g, 1.56mmol)으로 처리하고 15시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 여과액을 농축하여 황색고무를 얻었다. 3:1 헥산/EtOAc를 사용한 섬광 크로마토그래피로 0.28g의 황색고체가 얻어졌고, 이것을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/헥산에서 재결정화하여 담황색 고체인 생성물을 얻었다: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S F<sub>4</sub>에 대한 분석계산치: C, 49.87; H, 2.88; N, 10.90. 실측치: C, 49.79; H, 2.88; N, 10.81.

## 실시예 201



4-[4-메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일] 벤젠술폰아미드.

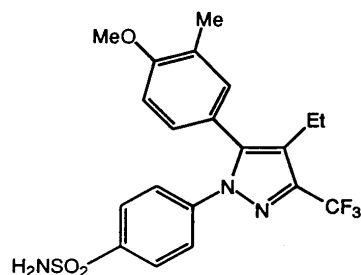
단계 1: 2-메틸-1-페닐-4,4,4-트리플루오로부탄-1,3-디온의 제조

-78℃에서 THF (20mL)중의 프로피오페논(965mg, 7.2mmol)의 용액에 비스(트리메틸실릴)아미드 나트륨(THF 중의 1M 용액 7.9mL)을 가하였다. 용액을 0.5시간 동안 계속해서 -78℃에 두고 그 다음에 1시간 동안 -20℃로 가온하였다. 용액을 -78℃로 냉각시키고 THF(4mL)중의 1-(트리플루오로아세틸)이미다졸(1.5g, 9.1mmol)을 캐놀러를 통하여 가하였다. 혼합물을 1N HCl과 에테르에 분배하였다. 유기용액을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 농축하여 미정제 케톤(1.9g)을 얻었다.

단계 2: 4-[4-메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

단계 1로부터의 디케톤을 무수에탄올(25mL)에 용해시키고 4-술폰아미도페닐히드라진 염산염(2.0g, 9.0mmol)을 가하였다. 혼합물을 19시간 동안 환류로 가열하였다. 휘발성물질을 진공에서 제거하고 잔류물은 에틸아세테이트에 용해시켰다. 유기용액을 물과 염수로 세척하고, 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카(2:1 헥산/에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 분리하여 표제 피라졸(1.52g, 49%)을 얻었다: mp 145-146℃; C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 계산치: C, 53.54; H, 3.70; N, 11.01. 실측치: C, 53.41; H, 3.66; N, 10.92.

## 실시예 202



4-[4-에틸-5-(3-메틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

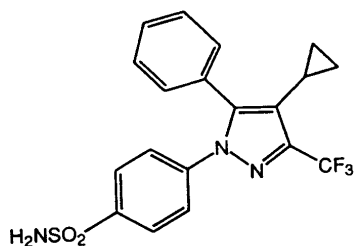
단계 1: 4-메톡시-3-메틸부티로페논의 제조

0℃에서 디클로로메탄(40mL)중의 염화 알루미늄(10.3g, 77.2mmol)의 현탁액에 2-메틸아니솔(5.0mL, 35.3mmol)과 부티르산무수물(5.8mL, 35.3mmol)의 용액을 적가하였다. 반응용액을 2시간 동안 계속해서 0℃에 두고 그 다음에 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응용액을 진한 HCl(9mL)과 얼음물(80mL)에 부었다. 반응물을 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 2N NaOH와 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카(9:1 헥산: 에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 원하는 생성물(5.2g, 77%)을 얻었다.

단계 2 및 3: 4-[4-에틸-5-(3-메틸-4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제화합물은 실시예 201의 단계 1 및 2에서 기술한 과정으로 단계 1중의 부티로페논으로부터 제조하였다: mp 135-136℃; C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 계산치: C, 54.66; H, 4.59; N, 9.56. 실측치: C, 54.11; H, 4.38; N, 9.43.

## 실시예 203



4-[4-시클로프로필-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일] 벤젠술폰아미드.

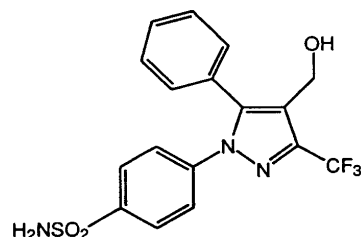
단계 1: 2-시클로프로필아세토페논의 제조

60℃에서 디메틸술폭시드(20mL)중의 시안화나트륨(1.8g, 37.0mmol)의 현탁액에 (브로모메틸)시클로프로판(5.0g, 37.0mmol)을 적가하였다. 적가는 60℃로 반응물의 온도가 유지될 수 있는 그런 속도에서 진행되었다. 적가가 완결된 후, 반응혼합물을 15분 동안 80℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 에테르와 물에 분배하였다. 유기용액은 1N HCl과 물로 세척하고 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에테르(5mL)에 용해시키고 에테르(20mL)와 벤젠(25mL)중의 브롬화페닐마그네슘(에테르중의 3M 용액 25mL)의 용액을 가하였다. 반응혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하고, 1N HCl 용액에 붓고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 유기용액을 분리하고 수용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기용액을 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 실리카(9:1 헥산:에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 원하는 생성물(2.0g, 34%)을 얻었다.

단계 2 및 3: 4-[4-시클로프로필-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

표제 화합물은 실시예 201의 단계 1 및 2에서 기술한 과정으로 단계 1중의 아세트페논으로부터 제조하였다: mp 173-174℃; C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 계산치: C, 56.01; H, 3.96; N, 10.31. 실측치: C, 55.85; H, 3.78; N, 10.19.

실시예 204



4-[4-히드록시메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: 4-[4-브로메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

사염화탄소(9mL)와 벤젠(4mL)중의 실시예 201에서 제조된 4-[4-메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(500mg, 1.3mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드(285mg, 1.6mmol)를 가하였다. 혼합물을 3.5시간 동안 태양등으로 조사(照射)하였다. 반응혼합물을 디클로로메탄과 물에 분배하고 유기용액을 건조시키고 농축하여 원하는 생성물(412mg, 69%)을 얻었다.

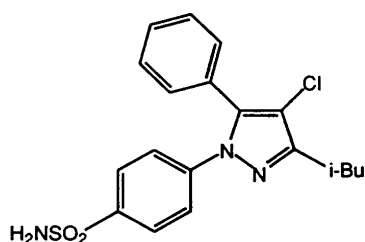
단계 2: 4-[4-포르밀-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

디메틸술폭시드(7mL)중의 단계 1에서 제조한 화합물(362mg, 0.79mmol)의 용액에 콜리딘(0.14mL, 1.0mmol)을 가하였다. 용액을 3시간 동안 120℃에서 가열하고 실온에서 하룻밤 두었다. 반응물 용액을 에틸아세테이트와 물에 분배하고 유기용액을 물로 세척하고 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(1:1헥산:에틸아세테이트)로 분리하여 원하는 생성물(205mg, 66%)을 얻었다.

단계 3: 4-[4-히드록시메틸-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드의 제조

0℃에서 메탄올(3.5mL)중의 단계 2에서 제조한 알데하이드(165mg, 0.41mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(16mg, 0.41mmol)을 가하였다. 반응물 용액을 2.5시간 동안 0℃를 유지시켰다. 반응물을 1M KHSO<sub>4</sub> (3mL) 수용액의 첨가로 킨칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 유기용액을 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카(1:1헥산:에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 원하는 생성물(36mg, 46%)을 얻었다: mp 179-180℃; <sup>1</sup>H NMR d 7.91 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 5H), 6.75 (s, 2H), 4.53(d, 2h, J = 5.0Hz), 4.30(t, 1H, J = 5.0Hz).

실시예 205

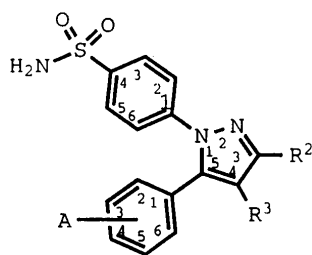


4-(4-클로로-3-이소부틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)벤젠술폰아미드.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL)중의 실시예 175에서 제조한 피라졸(0.15g, 0.42mmol)의 용액에 과량의 염화술퍼릴을 실온에서 천천히 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 물로 킨칭하고 수층을 염화메틸렌으로 3번 추출하였다. 합한 유기층들을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축하여 기름을 얻었고, 이것을 용출제로 70:30의 헥산:에틸아세테이트를 사용한 실리카겔에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다: HRMS m/z 389.0970 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>에 대한 계산치 389.0965).

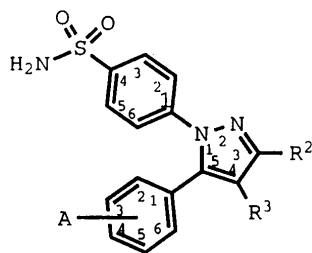
표 10에 있는 다음의 화합물들은 적당한 출발물질의 치환으로 실시예 197-205에서 예시된 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

[표 10a]



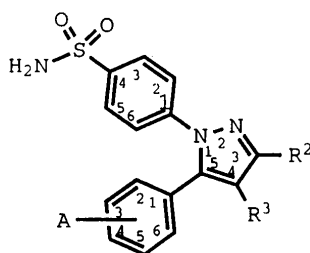
실시예	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	A	MP(℃)	분석
206	Cl	H	4-F	175-178	계산치 C, 51.22; H, 3.15; N, 11.94 실측치 C, 51.43; H, 3.10; N, 11.82
207	Br	H	4-Cl	209-210	계산치 C, 43.66; H, 2.69; N, 10.18 실측치 C, 43.74; H, 2.70; N, 10.23
208	Cl	H	H	172-174	계산치 C, 53.98; H, 3.62; N, 12.59; Cl, 10.62; S, 9.60 실측치 C, 54.17; H, 3.64, N, 12.45; Cl, 10.46; S, 9.42
209	Cl	H	3,5-Cl-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	211-212	계산치 C, 44.41; H, 2.80; N, 9.71 실측치 C, 44.72; H, 3.04, N, 9.72
210	Br	H	4-CH <sub>3</sub>	ND	HRMS: 391.0003
211	Cl	H	4-CH <sub>3</sub>	160-163	계산치 C, 55.25; H, 4.06; N, 12.08 실측치 C, 55.06; H, 4.03, N, 12.02
212	Cl	H	3-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	ND	계산치 C, 48.25; H, 3.29; N, 10.55; Cl, 17.80; S, 8.05 실측치 C, 48.10; H, 3.31, N, 10.52; Cl, 17.70; S, 7.98
213	Cl	H	4-OCH <sub>3</sub>	155-156	계산치 C, 52.82; H, 3.88; N, 11.55 실측치 C, 52.18; H, 3.93, N, 11.41
214	Br	H	4-OCH <sub>3</sub>	130-132	
215	CN	H	4-OCH <sub>3</sub>	216-219	HRMS: 355.0860
216	Cl	H	3,5-Cl-F, 4-OCH <sub>3</sub>	198-199	계산치 C, 48.07; H, 3.03; N, 10.51 실측치 C, 48.45; H, 3.55, N, 10.10
217	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	182-185	계산치 C, 46.66; H, 3.43; N, 10.20 실측치 C, 46.57; H, 3.49, N, 10.39
218	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	H	177-178	계산치 C, 54.68; H, 4.08; N, 10.62 실측치 C, 54.61; H, 4.10; N, 10.54
219	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	158-159	계산치 C, 52.55; H, 3.92; N, 10.21 실측치 C, 52.27; H, 4.00; N, 10.16
220	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	4-Cl	154-155	계산치 C, 49.10; H, 3.15; N, 10.10 실측치 C, 49.05; H, 3.02; N, 9.96
221	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	4-F	103-104	계산치 C, 51.13; H, 3.28; N, 10.52 실측치 C, 51.09; H, 3.26; N, 10.34

[표 10b]



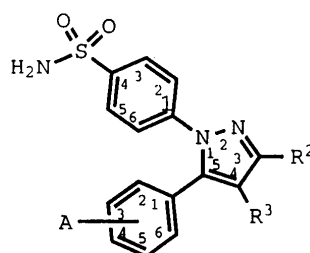
실시예	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	A	MP (°C)	분석
222	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	4-Cl	ND	계산치 C, 50.30; H, 3.52; N, 9.77 실측치 C, 50.40; H, 3.51; N, 9.72
223	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	144-145	계산치 C, 54.68; H, 4.08; N, 10.62 실측치 C, 54.38; H, 3.87; N, 10.31
224	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	142-143	계산치 C, 55.74; H, 4.43; N, 10.26 실측치 C, 55.60; H, 4.37; N, 10.17
225	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	160-161	계산치 C, 53.64; H, 4.26; N, 9.87 실측치 C, 53.55; H, 4.23; N, 9.65
226	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	3-F, 4-OCH <sub>3</sub>	156-157	계산치 C, 51.46; H, 3.86; N, 9.47 실측치 C, 51.27; H, 3.75; N, 9.33
227	Br	CHF <sub>2</sub>	4-Cl	224-226	계산치 C, 41.53; H, 2.40; N, 9.08 실측치 C, 41.50; H, 2.38; N, 9.00
228	Cl	CHF <sub>2</sub>	3,5-Cl-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>	92-102(분해)	계산치 C, 42.30; H, 2.51; N, 8.70 실측치 C, 42.50; H, 2.67; N, 8.56
229	Cl	CHF <sub>2</sub>	H	174-176	계산치 C, 50.07; H, 3.15; N, 10.95 실측치 C, 50.07; H, 3.18; N, 10.98
230	Br	CHF <sub>2</sub>	H	184-186	계산치 C, 44.87; H, 2.82; N, 9.81 실측치 C, 44.98; H, 2.81; N, 9.64
231	Cl	CHF <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	171-172	HRMS: 413.0351
232	Cl	CN	H	174-177(승화)	계산치 C, 53.56; H, 3.09; N, 15.61; Cl, 9.98; S, 8.94 실측치 C, 53.81; H, 3.18; N, 15.43; Cl, 9.78; S, 8.91
233	Cl	CN	4-Cl	ND	계산치 C, 48.87; H, 2.56; N, 14.25; Cl, 18.03; S, 8.15 실측치 C, 48.99; H, 2.55; N, 14.30; Cl, 17.96; S, 8.08
234	Cl	CN	4-F	ND	계산치 C, 51.00; H, 2.68; N, 14.87; Cl, 9.41; S, 8.51 실측치 C, 51.19; H, 2.73; N, 14.98; Cl, 9.22; S, 8.56
235	Br	CN	4-F	ND	계산치 C, 45.62; H, 2.39; N, 13.30; Br, 18.97; S, 7.61 실측치 C, 45.51; H, 2.36; N, 13.21; Br, 19.09; S, 7.51

[표 10c]



R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	A	MP(°C)	분석
Br	CN	H	ND	계산치 C, 47.66; H, 2.75; N, 13.89; Br, 19.81; S, 7.95 실측치 C, 47.62; H, 2.77; N, 13.77; Br, 19.74; S, 8.04
Br	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	ND	HRMS: 482.9707
Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	ND	HRMS: 342.0495
Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	ND	HRMS: 426.0128
Cl	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	ND	HRMS: 440.0207
Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	ND	HRMS: 410.0391
Br	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	ND	HRMS: 453.9880
Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Cl	ND	계산치 C, 47.38; H, 3.31; N, 9.21; Cl, 15.54; S, 7.03 실측치 C, 47.10; H, 3.26; N, 9.01; Cl, 15.74; S, 6.92
Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub> , 3,5-Cl-Cl	198-199	계산치 C, 44.06; H, 2.88; N, 8.56. 실측치 C, 43.59; H, 2.77; N, 8.44
Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub> , 3-Br	ND	계산치 C, 43.18, H, 3.02; N, 8.39; S, 6.40 실측치 C, 43.25; H, 2.97; N, 8.40; S, 6.59
Cl	CONH <sub>2</sub>	H	ND	HRMS: 377.0539
Cl	CONH <sub>2</sub>	4-Cl	ND	HRMS: 411.0115

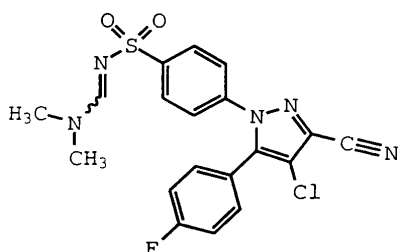
[표 10d]



실시예	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	A	MP(°C)	분석
248	Cl	CONH <sub>2</sub>	4-F	ND	HRMS: 395.0397
249	Br	CONH <sub>2</sub>	4-F	ND	계산치 C, 43.75, H, 2.75; N, 12.75; Br, 18.19; S, 7.30 실측치 C, 43.65; H, 2.78; N, 12.66; Br, 18.13; S, 7.21
250	Br	CONH <sub>2</sub>	H	ND	HRMS: 419.9920

251	Cl	CO <sub>2</sub> H	H	ND	HRMS: 377.0249
252	Cl	CO <sub>2</sub> H	4-Cl	ND	계산치 C, 46.62; H, 2.69; N, 10.19; Cl, 17.20; S, 7.78 실측치 C, 46.59; H, 2.68; N, 10.21; Cl, 17.25; S, 7.73
253	Cl	CO <sub>2</sub> H	4-OCH <sub>3</sub> , 3,5 - Cl-Cl	220(분해)	계산치 C, 42.83; H, 2.54; N, 8.81 실측치 C, 43.65; H, 2.52; N, 8.78
254	Cl	CH <sub>3</sub>	H	ND	계산치 C, 55.25; H, 4.06; N, 12.08 실측치 C, 55.24; H, 4.26; N, 12.17
255	Cl	CH <sub>2</sub> OH	H	195-197	HRMS: 363.0431
256	Cl	CH <sub>2</sub> OH	4-Cl	203-204	계산치 C, 48.25; H, 3.29; N, 10.55 실측치 C, 48.36; H, 3.27; N, 10.50
257	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	4-Cl	212-214	계산치 C, 49.10; H, 3.43; N, 9.54 실측치 C, 49.23; H, 3.45; N, 9.49
258	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	137-138	계산치 C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57 실측치 C, 51.40; H, 3.47; N, 10.47

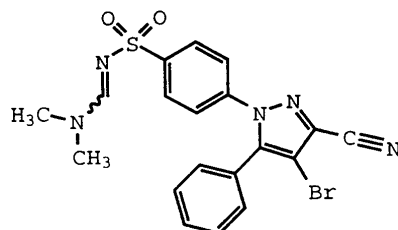
실시예 259



4-[4-클로로-3-시아노-5-[4-(플루오로)페닐]]-1H-피라졸-1-일]-N-[(디메틸아미노)메틸렌]벤젠술폰아미드.

실시예 234에서 정제하는데 사용한 용리제의 극성을 60% 에틸아세테이트로 증가시켜, 적당한 분획들을 농축하여서 4-[4-클로로-3-시아노-5-[4-(플루오로)페닐]-1H-피라졸-1-일]-N-[(디메틸아미노)메틸렌]벤젠술폰아미드(0.485g, 15%)를 얻었다: 고분해능 질량스펙트럼(MLi+) 계산치: 438.0779. 실측치: 438.0714. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>FCIS에 대한 원소분석 계산치: C, 52.84; H, 3.50; N, 16.22; Cl, 8.21; S, 7.42. 실측치: C, 52.76; H, 3.52; N, 16.12; Cl, 8.11; S, 7.35.

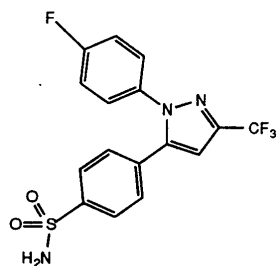
실시예 260



4-[4-브로모-3-시아노-5-페닐-1H-피라졸-1-일]-N-[(디메틸아미노)메틸렌]벤젠술폰아미드.

마찬가지로, 4-[4-브로모-3-시아노-5-페닐-1H-피라졸-1-일]-N-[(디메틸아미노)메틸렌]벤젠술폰아미드(0.153g, 28%)를 실시예 235의 정제로부터 분리하였다: 고분해능 질량스펙트럼(M+) 계산치: 457.0208. 실측치: 457.0157. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>BrS에 대한 원소분석 계산치: C, 49.79; H, 3.52; N, 15.28; Br, 17.43; S, 6.99. 실측치: C, 49.85; H, 3.56; N, 15.10; Br, 17.52; S, 6.87.

## 실시예 261



4-[1-(4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술폰아미드.

단계 1: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(아미노술포닐)아세트페논의 제조

디메틸술폭시드(25mL)중의 4-(아미노술포닐)아세트페논(2.0g, 9.0mmol)의 용액에 수소화나트륨(450mg, 19.0mmol)을 가하였다. 반응혼합물을 45분 동안 교반하고 디메틸술폭시드(5mL)중의 브롬화 4-메톡시벤질(3.5g, 19.0mmol)을 캐놀러로 가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 에틸아세테이트와 pH 7의 완충액에 분배하였다. 수용액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기용액을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 농축하였다. 잔류물은 실리카(2:1의 헥산:에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 분리하여 원하는 생성물(815mg, 21%)을 얻었다.

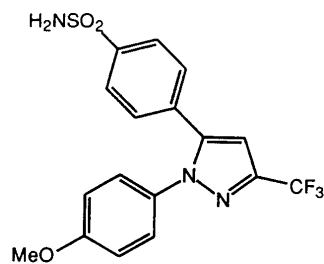
단계 2: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-[1-(4-플루오로페닐)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-일]벤젠술폰아미드의 제조

메탄올(0.2mL)중의 25% 메톡시화나트륨 용액에 에틸트리플루오로-아세테이트(75mg, 0.53 mmol)와 단계 1에서 보호된 아세트페논(235mg, 0.53mmol)을 가하였다. THF(0.5mL)를 가하고 반응혼합물을 2시간 동안 환류로 가열하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 에테르와 1N HCl 용액에 분배하였다. 유기용액을 건조시키고 농축하여 미정제 디케톤(279mg)을 얻었는데, 이것을 무수에탄올(2.5mL)로 희석하였다. 이 슬러리에 피리딘(49mg, 0.62mmol)과 4-플루오로페닐히드라진 염산염(80mg, 0.50mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고 1N HCl로 세척하였다. 유기용액을 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카(3:1 헥산:에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 보호된 피라졸(159mg, 51%)을 얻었다.

단계 3: 4-[1-(4-플루오로페닐)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-일]벤젠술폰아미드의 제조

아세트니트릴(1mL)과 물(0.3mL)중의 보호된 피라졸(50mg, 0.08mmol)의 용액에 질산세륨(IV)암모늄(360mg, 0.65mmol)을 가하였다. 반응물 용액을 실온에서 16시간 동안 두었다. 용액을 물(15mL)에 붓고 에틸아세테이트(2×25mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카(2:1의 헥산:에틸아세테이트)에서 크로마토그래피로 원하는 생성물(13mg, 42%)을 얻었다: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.88 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.06 (s, 1H).

## 실시예 262



4-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]벤젠술폰아미드.

실시예 261에 기재된 방법을 사용하여 표제화합물을 제조하였다: HRMS m/z 397.0702 (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S F<sub>3</sub>에 대한 계산치, 397.0708).

생물학적 평가

랫 카라기난 발바닥 부종테스트

카라기난 발바닥 부종 테스트는 본질적으로 Winter, et al., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962))에 의해 기술된 대로의 재료, 시약 및 방법으로 수행하였다. 가능한한 평균체중에 가깝도록 각 그룹에 Sprague-Dawley 수컷랫들을 선택하였다. 랫트들을 테스트에 앞서 16시간 이상 물은 자유로 먹게 하고 단식시켰다. 0.5% 메틸셀룰로오스 및 0.025% 계면활성제 함유 부형제에 현탁된 화합물 또는 부형제만을 랫트에게 경구 투약(1mL)하였다. 1시간후에 카라기난/살균 0.9% 염수의 1% 용액 0.1mL를 발바닥에 주사하여 투여하고, 디지털 인디케이터가 달린 압력 변환기에 연결된 변위 혈관내혈량계로 주사된 발의 부피를 측정하였다. 카라기난의 주사 3시간후 발의 부피를 다시 측정하였다. 약물처리한 동물군의 발바닥의 평균 부피를 위약처리한 동물군과 비교하고 부종의 퍼센트 저해를 구하였다(Ottenness and Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDs, in Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, (J. Lombardino, ed. 1985)). % 저해는 이 과정에서 측정된 대조 발의 부피로부터의 % 감소를 나타내고 본 발명에서 선택



된 화합물에 대한 데이터를 표 11에 요약한다.

#### 래트 카라기난-유발 무통각증 테스트

래트 카라기난을 사용하는 무통각증 테스트를 본질적으로 Hargreaves, et al., Pain, 32, 77(1988)에 의해 기술된 대로의 재료, 시약 및 방법으로 수행하였다. 카라기난 발바닥 부종테스트에 상기한 바와 같이 Sprague-Dawley 수컷래트를 처리하였다. 카라기난을 주사하고 3시간후에 복사열원으로서 투명한 바닥 아래 위치가능한 고강도의 램프가 있는 투명한 바닥이 있는 특수 플렉시 유리 컨테이너에 래트들을 옮겼다. 처음 20분이 지난 후, 주사된 발 또는 주사되지 않은 대측성 발에 열자극을 시작했다. 발의 움츠림에 의해 빛이 차단되었을 때 광전지로 램프와 타이머를 켜었다. 그 다음 래트가 발을 움츠릴 때까지의 시간을 재었다. 대조군과 약물처리군에 대해 초로 움츠림 잠복기를 구하고 통각과민 발의 움츠림의 퍼센트 저해를 계산하였다. 결과를 표 11에 나타낸다.

[표 11]

실시에	래트의 발부종 % 저해	무통각증 % 저해
	@ 10mg/kg 체중	@ 30mg/kg 체중
1	44	94
2	35	38
58	36	65
59	25	41
60	49	39
82	22*	
86	42*	
98	2*	
117	32	
129	47*	
170	18*	
171	14	37
188	32*	
197	45*	27
199	35	
* 30mg/kg 체중에서 실시된 측정		

#### 시험관내 COX I 및 COX II 활성의 평가

본 발명의 화합물은 COX II의 시험관내 저해를 나타내었다. 이하의 방법으로 실시예에서 설명된 본 발명의 화합물의 COX II 저해활성을 측정하였다.

##### a. 재조합 COX 바큇로바이러스의 제조

D.R. O'Reilly et al (Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual (1992))의 방법과 비슷한 방식으로 COX-I 및 COX-II에 대한 바큇로바이러스 운반벡터를 발생시키기 위해 바큇로바이러스 운반벡터 pVL1393(Invitrogen)의 BamHI 부위로 사람 또는 쥐의 COX-I, 또는 사람 또는 쥐의 COX-II 중 어느 하나의 암호화 영역을 함유하는 2.0kb 단편을 클로닝하였다. 인산칼슘법에 의해 선형 바큇로바이러스 플라스미드 DNA 200ng과 함께 SF9 곤충세포(2x10<sup>8</sup>)에 바큇로바이러스 운반벡터 DNA 4μg을 트랜스펙션시킴으로써 재조합 바큇로바이러스를 분리하였다(M.D. Summers and G.E. Smith, A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987)). 3회의 플라그 정제로 재조합 바이러스를 정제하고 고역가(10E7-10E8 pfu/ml) 스톡의 바이러스를 제조하였다. 대규모 생산을 위해, 재조합 바큇로바이러스 스톡으로 10리터 발효제(0.5x10<sup>6</sup>/ml)에 SF9 곤충세포를 감염시켜 감염의 다중도는 0.10이 되도록 하였다. 72시간후 세포를 원심분리하고 1% 3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니]-1-프로판술포네이트(CHAPS)를 함유하는 Tris/Sucrose(50mM: 25%, pH8.0)에서 세포 펠릿을 균질화하였다. 30분간 10,000xg로 균질물을 원심분리하고 COX 활성을 측정하기 전에 결과된 상청액을 -80℃에서 보관하였다.

##### b. COX I 및 COX II 활성측정

방출된 프로스타글란딘을 검출하기 위해 ELISA를 사용하여 PGE<sub>2</sub>형성/μg 단백질/시간으로 COX 활성을 측정하였다. 아라키돈산(10μM)을 첨가하여 에피네프린, 페놀, 및 헴(heme)을 함유하는 인산칼륨 완충액(50mM, pH8.0)에서 적절한 COX 효소를 함유하는 CHAPS 가용화된 곤충 세포막을 배양하였다. 10-20분간 효소로 화합물을 사전배양하고 이어서 아라키돈산을 첨가하였다. 반응혼합물 40μl를 ELISA 완충용액 160μl와 25μM 인도메타신으로 이동시킴으로써 37℃/실온에서 10분후 아라키돈산과 효소간의 모든 반응을 중지시켰다. 형성된 PGE<sub>2</sub>를 표준 ELISA 기술(Cayman Chemical)로 측정하였다. 결과는 표 12에 나타내

었다.

[표 12]

실시예	사람의 COX II IC <sub>50</sub> μM	사람의 COX I IC <sub>50</sub> μM
1	<.1	18
2	<.1	15.0
3	<.1	>100
4	.6	37.5
5	<.1	6.3
6	.2	78.7
7	14	>100
8	37.7	>100
9	.1	55.2
10	2.7	>100
12	20	>100
55	22	77.9
56	<.1	11.7
57	47.9	>100
58	<.1	5.7
59	<.1	26.8
60	<.1	.8
82	<.1	1.1
84	<.1	65.5
85	73.6	>100
86	.5	>100
96	6.5	>100
97	96	>100
98	<.1	1.7
117	.3	>100
128	1.1	>100
129	<.1	13.5
130	3.6	12.5
131	.2	>100
138	.6	<.1
170	.1	>100
171	.8	>100
172	4.2	>100
173	4.7	>100
174	3.5	100
175	66.9	>100
176	.3	>100
187	1.1	13.6
188	.2	19.8
196	.6	4.1
197	<.1	3.4
198	4.2	56.5
199	<.1	<.1
200	<.1	.5
201	<.1	2.2
202	<.1	91
203	27	>100
204	6.7	>100
205	<.1	2.1
259	1.1	>100
260	1.1	>100
261	<.1	<.1
262	<.1	<.1

또한, 한가지 이상의 비독성이며 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제(여기서는 합하여 '담체' 물질이라 부름) 및 필요하다면, 다른 활성성분과 회합하여 화학식 1의 화합물 한가지 이상으로 이루어진 약학 조성물류도 본 발명에 포함된다. 본 발명 화합물은 어떤 적합한 경로로도, 바람직하게는 그러한 경로에 적합시킨 약학 조성물의 형태로 그리고 의도하는 치료에 대해 유효한 투여량으로 투여될 수 있다. 본 화합물과 조성물은 예를 들면, 복강내로, 피하로, 근육내로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 경구투여로는 약학조성물은 예를 들면 정제, 캡슐, 현탁액 또는 용액의 형태가 될 수 있다. 바람직하게는 약학조성물을 활성성분의 특정 양을 함유하는 투여량 단위의 형태로 만들 수 있다. 그러한 투여량 단위의 예로는 정제 또는 캡슐이 있다. 예를 들어 염수, 텍스트로스 또는 물이 알맞은 담체로 사용되는 조성물로서 활성성분을 주사에 의해 투여할 수도 있다.

투여되는 치료학적 활성화합물의 양과 본 발명의 화합물 및/또는 조성물의 질병상태를 치료하기 위한 투여량 요법은 환자의 나이, 체중, 성별 및 의료상태, 병세의 중한 정도, 투여경로 및 빈도 그리고 사용하는 구체적인 화합물을 포함하는 여러 가지 요인들에 따르며, 따라서 매우 다양하다. 약학 조성물은 활성

성분을 약 0.1 내지 2000mg의 범위로, 바람직하게는 약 0.5 내지 500mg의 범위로, 가장 바람직하게는 약 1 내지 100mg의 범위로 함유할 수 있다. 일일 복용량으로는 약 0.01 내지 100mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 1 내지 20mg/kg 체중이 알맞다. 일일 복용량은 하루에 한번 내지 네번 복용량으로 투여될 수 있다.

치료의 목적으로 지시된 투여 경로에 적당한 보조제 한가지 이상과 본 화합물의 화합물을 보통 조합할 수 있다. 경구적으로 복용한다면, 락토스, 수크로스, 전분분말, 알칸산의 셀룰로스에스테르, 셀룰로스알킬에스테르, 탈크, 스테아르산, 마그네슘스테아레이트, 산화마그네슘, 인산과 황산의 나트륨과 칼슘염, 젤라틴, 아라비아고무, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 및/또는 폴리비닐알코올과 본 화합물을 혼합하고 이어서 복용 편이에 따라 정제로 하거나 캡슐화할 수 있다. 비경구 투여용의 조제는 수성 또는 비수성의 살균등장 주사액 또는 현탁액의 형태이다. 이러한 용액 및 현탁액은 경구복용을 위한 조제에 사용을 위해 언급된 담체 또는 희석액 한가지 이상을 갖는 살균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 땅콩기름, 참기름, 벤질알코올, 염화나트륨, 및/또는 다양한 완충액에 용해될 수 있다. 다른 부형제 및 투여형태들은 약학분야에 널리 잘 알려져 있다.

비록 본 발명이 특정 구체예들에 관해 기술되었으나, 이러한 구체예들의 상세한 것들은 제한적으로 해석되지 않는다.

### 발명의 효과

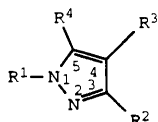
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 환자의 염증 치료(그러나 이것에 한정되지 않는다)와, 통증 및 두통 치료시의 진통제 또는 발열 치료용의 해열제와 같은 염증관련 병의 치료에 유용하다. 예를 들면 화학식 1의 화합물은 류마티스 관절염, 척추관절염, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신 낭창 적혈구중증 및 소년형 관절염을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관절염을 치료하는데 유용하다. 그러한 화학식 1의 화합물은 천식, 기관지염, 생리통, 건염, 활액낭염, 그리고 건선, 습진, 화상 및 피부염과 같은 피부관련상태의 치료에 유용하다. 화학식 1의 화합물은 또한 염증성 장질환, 크론병, 위염, 과민성 장 증후군 및 궤양성 대장염과 같은 위장관 상태의 치료 및 결장직장암의 예방에도 유용하다. 또한 화학식 1의 화합물은 혈관병, 편두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 무형성 빈혈, 호지킨병, 공포증, 류마티스 열, 1형 당뇨병, 중증 근무력증, 유육종증, 신증, 베체트병, 다근염, 치은염, 과민증, 결막염, 상처후에 발생하는 종창, 심근 허혈등과 같은 질환에서 염증을 치료하는데 유용하다. 본 화합물은 현저히 덜 해로운 부작용이 있다는 추가의 이점이 있으며 예를 들면 관절염 치료용 항염증제로서 유용하다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

다음 화학식 1의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염.

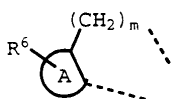
(화학식 1)



상기 화학식에서, R¹은 4 위치에서 솔파닐로 치환된 페닐이고;

R²는 C₁-C₆-할로알킬, 시아노, 카르복실, C₁-C₆-알콕시카르보닐, C₁-C₆-카르복시알킬, 아미노카르보닐, C₁-C₆-N-알킬아미노카르보닐, N-아릴아미노카르보닐, C₁-C₆-N,N-디알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, C₃-C₇-시클로알킬아미노카르보닐 및 C₁-C₆-히드록시알킬 중에서 선택되고;

R³ 및 R⁴는 함께



(식에서, m은 2이고, A는 페닐, 및 푸릴 및 티에닐 중에서 선택된 5원 헤테로아릴 중에서 선택된다)를 형성하고;

R⁶은 할로, C₁-C₁₀-알킬, C₁-C₆-알킬술포닐, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, 아미노 및 니트로 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼이고;

상기 아릴아미노카르보닐에서 아릴은 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인단, 비페닐을 의미한다.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, R²가 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸, 디클로로프로필, 시아노, 카르복실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐, 아세틸, 프로피온일, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레릴, 이소발레릴,

피발로일, 헥산오일, 트리플루오로아세틸, 아미노카르보닐, N-메틸아미노카르보닐, N-에틸아미노카르보닐, N-이소프로필아미노카르보닐, N-프로필아미노카르보닐, N-부틸아미노카르보닐, N-이소부틸아미노카르보닐, N-tert-부틸아미노카르보닐, N-펜틸아미노카르보닐, N-페닐아미노카르보닐, N,N-디메틸아미노카르보닐, N-메틸-N-에틸아미노카르보닐, N-(3-플루오로페닐)아미노카르보닐, N-(4-메틸페닐)아미노카르보닐, N-(3-클로로페닐)아미노카르보닐, N-(4-메톡시페닐)아미노카르보닐, N-메틸-N-페닐아미노카르보닐, 시클로헥실아미노카르보닐, 히드록시프로필, 히드록시메틸 및 히드록시메틸 중에서 선택되고; R<sup>6</sup>이 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸술포닐, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸, 디클로로프로필, 메톡시, 메틸렌디옥시, 에톡시, 프로폭시, n-부톡시, 아미노 및 니트로 중에서 선택된 한개 이상의 라디칼인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

4-[3-(디플루오로메틸)-4,5-디히드로-7-메톡시-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[3-(디플루오로메틸)-4,5-디히드로-7-메틸-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[4,5-디히드로-7-메톡시-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[4,5-디히드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드;

4-[4,5-디히드로-7-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈[g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드;

메틸 [1-(4-아미노술포닐페닐)-4,5-디히드로-7-메톡시-1H-벤즈[g]인다졸-3-일]카르복실레이트; 및

4-[4,5-디히드로-3-트리플루오로메틸-1H-티에노[3,2,g]인다졸-1-일]벤젠술폰아미드로 구성되는 군의 화합물 및 그것의 약학적으로 허용되는 염에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.