



등록특허 10-2496404



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월06일

(11) 등록번호 10-2496404

(24) 등록일자 2023년02월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/10 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/10 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7018472(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년11월26일

심사청구일자 2021년07월15일

(85) 번역문제출일자 2021년06월15일

(65) 공개번호 10-2021-0075227

(43) 공개일자 2021년06월22일

(62) 원출원 특허 10-2017-7017538

원출원일자(국제) 2015년11월26일

심사청구일자 2020년11월26일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2015/053615

(87) 국제공개번호 WO 2016/083820

국제공개일자 2016년06월02일

(30) 우선권주장

1421083.5 2014년11월27일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

W02005049578 A1*

W02012017020 A1*

W02014108679 A1*

W02007011328 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

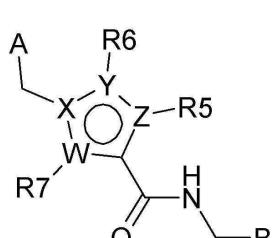
전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 홍미라

(54) 발명의 명칭 혈장 칼리크레인의 저해제로서의 N-((HET)아릴메틸)-헵테로아릴-카르복사미드 화합물

(57) 요 약

본 발명은 식(I)의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 상기 화합물의 치료(예, 혈장 칼리크레인 활성이 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방)에서의 용도, 및 상기 화합물을 이용한 환자의 치료 방법을 제공한다:



(I)

상기 식에서, R5, R6, R7, A, B, W, X, Y 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의됨.

(52) CPC특허분류

C07D 231/14 (2013.01)

C07D 403/10 (2013.01)

C07D 409/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

에반스 데이비드 마이클

영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴تون 다운 테트리

큐스 사이언스 파크 빌딩 227 씨/오 칼비스타 파마

슈티컬즈 리미티드

호지슨 사이먼 톤비

영국 엠케이45 2엔알 베드퍼드셔 더 애비뉴 앰프씰
오차드 하우스

명세서

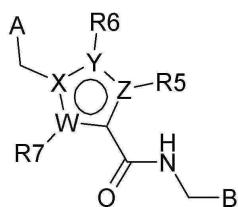
청구범위

청구항 1

(i) 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 및 (ii) 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는,

혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태가 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 체장염, 뇌 출혈, 신장장애(nephropathy), 심근증, 신경장애(neuropathy), 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관 내 응고, 심폐 우회술, 수술후 출혈, 당뇨병성 황반 부종 및 당뇨병성 망막증과 관련된 망막 혈관 투과성 (retinal vascular permeability)으로부터 선택되는, 약학적 조성물:



식 (I)

상기 식에서,

B는 알킬^b, 알콕시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 4개로 치환된 페닐이거나;

또는 B는 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 이종 원자 1 또는 2개를 포함하는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리로부터 선택되며; 상기 5 또는 6원성 헤�테로사이클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며; 상기 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐 또는 5 또는 6원성 헤�테로사이클릭 고리는 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, 헤�테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 내지 3개로 치환되며;

W는 C이고, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤�테로사이클이 되며;

R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, -NR8R9, CN, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나 H는 아니며;

R7은 H이고;

A는 아릴 및 헤�테로아릴로부터 선택되고; 상기 아릴은 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, OH, 할로, CN, 헤�테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-0-헤테로아릴, 아릴^b, -0-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, OCF₃ 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 상기 헤�테로아릴은 알킬, 알콕시, OH, OCF₃, 할로, CN, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, 헤테로아릴^b, -COOR10, -CONR10R11 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

상기 알킬은 10개 이하 (C₁-C₁₀)의 탄소 원자를 가진 선형의 포화 탄화수소 또는 3-10개 (C₃-C₁₀)의 탄소 원자를

가진 분지형의 포화 탄화수소이고; 여기서, 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

상기 알킬^b는 6개 이하의 탄소 원자를 가진 선형의 포화 탄화수소 또는 3-6개의 탄소 원자 (C₃₋₆)를 가진 분지형의 포화 탄화수소이고; 여기서, 알킬^b는 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11 및 플루오로로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

상기 사이클로알킬은 탄소 원자 3-6개의 단환식 포화 탄화수소이고;

상기 알콕시는 1-6개의 탄소 원자 (C₁-C₆)를 가진 0-연결된 선형 탄화수소 또는 3-6개의 탄소 원자 (C₃-C₆)를 가진 0-연결된 분지형 탄화수소이고; 여기서, 알콕시는 선택적으로 OH, CN, CF₃, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

상기 아릴은 폐닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 여기서, 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-O-헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, OCF₃ 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

상기 아릴^b는 폐닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이들은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

상기 헤테로아릴은, 가능한 경우 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2, 3 또는 4개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤�테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, OCF₃, 할로, CN, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, 헤테로아릴^b, -COOR10, -CONR10R11 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

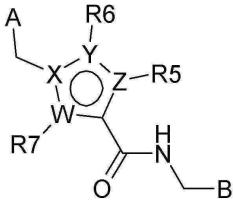
상기 헤�테로아릴^b는, 가능한 경우 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤�테로아릴^b는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

상기 R10 및 R11은 독립적으로 H, 알킬, 아릴^b 및 헤�테로아릴^b로부터 선택되거나, 또는 R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 N, S 및 O로부터 선택되는 부가적인 이종원자를 선택적으로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, 할로 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있으며;

단, 화합물은
상기
N-[(3-플루오로-4-메톡시페리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드가 아님.

청구항 2

식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



식 (I)

상기 식에서,

B는 알킬^b, 알콕시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1-4개로 치환된 페닐이거나;

또는 B는 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 이종 원자 1 또는 2개를 포함하는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리로부터 선택되며; 상기 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며; 상기 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐 또는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 내지 3개로 치환되며;

W는 C이고, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 되며;

R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, -NR8R9, CN, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나 H는 아니며;

R7은 H이고;

A는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 아릴은 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-0-헤테로아릴, 아릴^b, -0-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, OCF₃ 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 상기 헤테로아릴은 알킬, 알콕시, OH, OCF₃, 할로, CN, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, 헤테로아릴^b, -COOR10, -CONR10R11 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

상기 알킬은 10개 이하 (C₁-C₁₀)의 탄소 원자를 가진 선형의 포화 탄화수소 또는 3-10개 (C₃-C₁₀)의 탄소 원자를 가진 분지형의 포화 탄화수소이고; 여기서, 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

상기 알킬^b는 6개 이하의 탄소 원자를 가진 선형의 포화 탄화수소 또는 3-6개의 탄소 원자 (C₃₋₆)를 가진 분지형의 포화 탄화수소이고; 여기서, 알킬^b는 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11 및 플루오로로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

상기 사이클로알킬은 탄소 원자 3-6개의 단환식 포화 탄화수소이고;

상기 알콕시는 1-6개의 탄소 원자 (C₁-C₆)를 가진 0-연결된 선형 탄화수소 또는 3-6개의 탄소 원자 (C₃-C₆)를 가진 0-연결된 분지형 탄화수소이고; 여기서, 알콕시는 선택적으로 OH, CN, CF₃, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

상기 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 여기서, 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-0-헤테로아릴, 아릴^b, -0-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤

테로아릴, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, OCF₃ 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

상기 아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이들은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

상기 헤테로아릴은, 가능한 경우 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 맴버를 1, 2, 3 또는 4개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, OCF₃, 할로, CN, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, 헤테로아릴^b, -COOR10, -CONR10R11 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

상기 헤테로아릴^b는, 가능한 경우 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 맴버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴^b는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

상기 R10 및 R11은 독립적으로 H, 알킬, 아릴^b 및 헤테로아릴^b로부터 선택되거나, 또는 R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 N, S 및 O로부터 선택되는 부가적인 이종원자를 선택적으로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, 할로 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있으며;

단, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는 화합물이 아님:

벤조산, 3-[[[1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-일]카르보닐]아미노]메틸]-;

벤조산, 4-[[[1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-일]카르보닐]아미노]메틸]-;

2-푸란카르복시산, 5-[[[1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-일]카르보닐]아미노]메틸]-;

벤조산, 5-[[[1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-일]카르보닐]아미노]메틸]-2-메톡시-;

3-푸란카르복시산, 5-[[[1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-일]카르보닐]아미노]메틸]-2-메틸-;

벤조산, 4-[[[1-[(3-클로로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-일]카르보닐]아미노]메틸]-2-메톡시; 및

N-[(3-플루오로-4-메톡시페리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드.

청구항 3

제2항에 있어서,

B는 알킬^b, 알콕시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, COO(알킬), NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 ~ 4개로 치환된 페닐이거나;

또는 B는 벤조티오페닐, 벤조모르폴리닐, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 이종 원자 1 또는 2개를 포함하는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리로부터 선택되며; 상기 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며; 상기 벤조티오페닐, 벤조모르폴리닐 또는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, 헤�테로아릴, COO(알킬), NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 내지 3개로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 4

제2항에 있어서,

B가 알킬^b, 알콕시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 4개로 치환된 페닐로부터 선택되거나; 또는

B가 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 이종 원자 1 또는 2개를 포함하는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리로부터 선택되며; 상기 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며; 상기 벤조티오페닐, 벤조푸라닐 또는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 5

제2항에 있어서,

B가, 알킬^b, 알콕시, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 각각 치환된, 페닐, 티오페닐, 벤조티오페닐 및 피리딜로부터 선택되고; 상기 알킬^b, 알콕시, R8 및 R9이 제2항에 정의된 바와 같이 정의되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 6

제2항에 있어서,

B가, 알킬^b, 알콕시, CF₃ 및 할로로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 각각 치환된, 페닐 및 피리딜로부터 선택되고; 상기 알킬^b 및 알콕시가 제2항에 정의된 바와 같이 정의되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 7

제2항에 있어서,

B가, 알킬^b, 알콕시, CF₃ 및 할로로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환된 피리딜이고; 상기 알킬^b 및 알콕시는 제2항에 정의된 바와 같은,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 8

제2항에 있어서,

W가 C이고, X, Y 및 Z가 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리가 5원성 방향족 헤테로사이클이 되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 9

제2항에 있어서,

W가 C이고, X가 N이고, Y와 Z가 C 및 N으로부터 선택되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 10

제2항에 있어서,

R5 및 R6가 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH_2OCH_3 , 사이클로알킬, -NR8R9, -NR8COR9, CN 및 CF_3 로부터 선택되고; 상기 사이클로알킬, R8 및 R9이 제2항에 정의된 바와 같이 정의되고; R5와 R6 중 하나 이상이 존재하나, H는 아닌,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 11

제2항에 있어서,

R5가 CH_2OCH_3 인,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 12

제2항에 있어서,

A가, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{혜테로아릴}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NR10R11}$ 로 치환되고, 선택적으로 알킬, 할로 및 CF_3 로부터 독립적으로 선택되는 부가적인 치환기 1 또는 2개로 치환된, 폐닐이고; 상기 알킬, 혜테로아릴, R10 및 R11이 제2항에 정의된 바와 같이 정의되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 13

제2항에 있어서,

A가, 혜테로아릴^b 또는 -NR10R11로 치환되고, 선택적으로 알킬, 할로 및 CF_3 로부터 독립적으로 선택되는 부가적인 치환기 1 또는 2개로 치환된, 피리딜이고; 상기 알킬, 혜테로아릴^b, R10 및 R11이 제2항에 정의된 바와 같이 정의되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 14

제2항에 있어서,

R10 및 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 부가적인 N 원자를 선택적으로 포함하는 5 또는 6원성의 탄소-함유성 혜테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 메틸, C1 및 F로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있는,

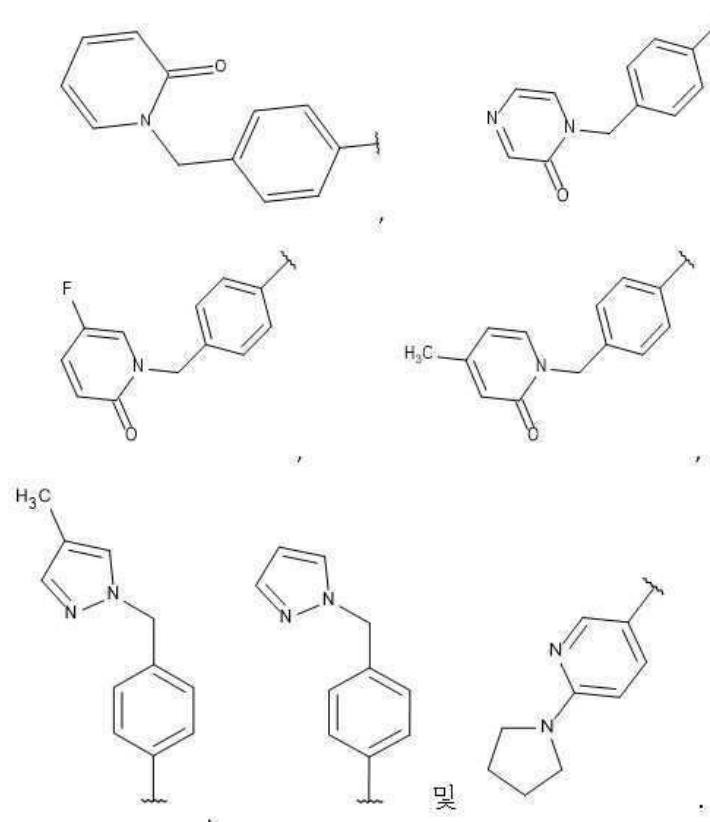
화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 15

제2항에 있어서,

A 가 하기로부터 선택되는,

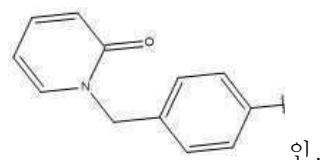
화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



청구항 16

제2항에 있어서,

A 가



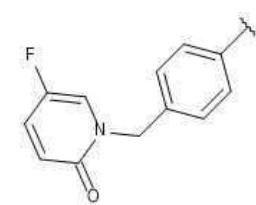
인,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 17

제2항에 있어서,

A 가



인,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 임체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분임체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 18

제2항에 있어서,

하기 화합물들로부터 선택되는,

화합물, 또는 이의 호변이성질체, 임체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분임체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-페라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;

N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸페라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸페라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(4-[(4-메틸페라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(4-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸페라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸페라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-{[3-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-카르복사미드;

3-사이클로프로필-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-3,6-다이메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

3-(다이메틸아미노)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(다이플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(다이플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;

라졸-4-카르복사미드;

3-아미노-N-[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

3-아세트아미도-N-[2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸]-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-[3-클로로-2,6-다이플루오로페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-[5-클로로-2-시아노페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[5-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(카바모일-6-플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(카바모일-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[3-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{[2-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{(2,5-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{(2-플루오로-6-메틸페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{(6-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

3-아미노-N-[2-플루오로-3-하이드록시페닐]메틸]-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{(3-에틸-2-플루오로페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

3-(메톡시메틸)-N-{(3-메톡시페닐)메틸}-1-(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(4-메틸-2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-{(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-1-(4-[(5-플루오로-2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-2-메틸-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)이미다졸-4-카르복사미드;

N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-카르복사미드;

3-아미노-N-[(7-클로로-4-메틸-2,3-다이하이드로-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

3-아미노-N-[(7-클로로-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드.

청구항 19

(i) 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 및 (ii) 제2항에 따른 식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는,

혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태가 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 횡반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌 출혈, 신장장애(nephropathy), 심근증, 신경장애 (neuropathy), 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관 내 응고, 심폐 우회술, 수술후 출혈, 당뇨병성 횡반 부종 및 당뇨병성 망막증과 관련된 망막 혈관 투과성 (retinal vascular permeability)으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 20

제1항 또는 제19항에 있어서,

상기 혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태가 당뇨병성 횡반 부종 및 당뇨병성 망막증과 관련된 망막 혈관 투과성 (retinal vascular permeability)인, 약학적 조성물.

청구항 21

제1항 또는 제19항에 있어서,

상기 혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태가 당뇨병성 횡반 부종인, 약학적 조성물.

청구항 22

제1항 또는 제19항에 있어서,

상기 혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태가 유전성 혈관 부종인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 혈장 칼리크레인의 저해제인 효소 저해제와 이를 포함하는 약학적 조성물 및 상기 저해제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본 발명의 혜테로사이클릭 유도체는 혈장 칼리크레인의 저해제이며, 다수의 치료학적 용도, 특히 당뇨병성 망막 병증 및 당뇨병성 횡반 부종과 관련있는 망막 혈관 투과성에 있어 다수의 치료학적 용도를 가진다.

[0003] 혈장 칼리크레인은 키니노겐으로부터 키닌을 생성할 수 있는 트립신 유사 세린 프로테아제이다 (K. D. Bhoola *et al.*, "kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p483-493; J. W. Bryant *et al.*, "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola *et al.*,

Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; 및 D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665-677). 혈액 응고 케스케이드에서 혈장 칼리크레인의 역할이 브래디키닌의 분리 또는 효소적 절단과 연관되어있는 것은 아니지만, 이러한 기본적인 혈액 응고 케스케이드에 필수 구성 요소이다. 혈장 프리칼리크레인은 하나의 유전자에 의해 코딩되며, 간에서 합성된다. 이것은 고분자량의 키니노겐이 결합된 헤테로다이머 복합체로서, 혈장내에서 순환하는 불활성의 혈장 프리칼리크레인 형태로 간세포에서 분비되며, 활성화되어 활성형의 혈장 칼리크레인이 된다. 키닌은 G 단백질-결합된 수용체를 통해 작용하는 강력한 염증 매개인자로서, 키닌의 길항제 (예, 브래디키닌 길항제)는 다양한 장애를 치료하기 위한 잠재적인 치료제로서 이미 연구되고 있다 (F. Marceau and D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845-852).

[0004] 혈장 칼리크레인은 다양한 염증 질환에 어떤 역할을 하는 것으로 여겨진다. 혈장 칼리크레인에 대한 주요 저해제는 세르핀 C1 에스테라제 저해제이다. C1 에스테라제 저해제에 유전적인 결함을 가진 환자는 유전성 혈관 부종 (HAE)을 앓게 되며, 그로 인해 얼굴, 손, 목, 위장관 및 생식기에 간헐적으로 부종이 발생한다. 급성 발병시 생긴 수포에는, 고분자량의 키니노겐을 절단하여 브래디키닌을 해리시킴으로써 혈관 투과성을 높이는, 혈장 칼리크레인이 다량 함유되어 있다. 거대 단백질 혈장 칼리크레인 저해제를 이용한 치료가, 혈관 투과성 증가를 야기하는 브래디키닌의 해리를 방지함으로써 HAE를 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다 (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

[0005] 혈장 칼리크레인-키닌 시스템은 진행성 당뇨병성 황반 부종을 앓고 있는 환자들에서 비정상적으로 다량 존재한다. 최근 들어, 혈장 칼리크레인이 당뇨병 랫의 망막 혈관 기능부전에 관여한다는 사실이 발표되었다 (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). 아울러, 혈장 칼리크레인 저해제 ASP-440의 투여시, 당뇨병 랫에서 망막 혈관 투과성과 망막 혈류 이상이 모두 완화되었다. 즉, 혈장 칼리크레인 저해제는 당뇨병성 망막증과 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 낮추기 위한 치료제로서 유용할 것이다.

[0006] 모두 혈장 칼리크레인과 관련있는 뇌 출혈, 신장장애, 심근증 및 신경장애 등의 기타 당뇨병 합병증들 역시 혈장 칼리크레인 저해제의 타겟으로 볼 수 있다.

[0007] 합성 소분자 혈장 칼리크레인 저해제들은, 기존에, 예를 들어 Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans et al. (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Sturzbecher et al. (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, p1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (*Chem. Pharm. Bull.* 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, p545-553 (2006)), Sinha et al. ("inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein inhibitors" WO2011/118672) 및 Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", *British Journal of Pharmacology* (2011), 162(7), 1639-1649)에서 언급되어 왔다. 또한, Steinmetzer et al. ("serine protease inhibitors" WO2012/004678)은 인간 플라스민 및 혈장 칼리크레인의 저해제로서 환형 펩타이드 유사체를 개시하였다.

[0008] 현재까지, 소분자 합성 혈장 칼리크레인 저해제가 의학적인 용도로 승인된 경우는 없다. 공지된 기술 분야에서 언급된 분자들은 KLK1, 트롬빈 및 기타 세린 프로테아제 등의 관련 효소에 대한 선택성이 좋지 못하고, 낮은 경구 생체이용성 등의 한계를 가지고 있다. 거대 단백질인 혈장 칼리크레인 저해제는, 에칼란티드 (Ecallantide)에서 보고된 바와 같이, 과민성 반응을 발생시킬 위험을 가지고 있다. 따라서, 혈장 칼리크레인을 선택적으로

저해하면서, 과민증을 유도하지 않으며, 경구 이용가능한, 화합물에 대한 요구는 여전히 존재하는 실정이다. 아울러, 공지된 기술 분야에서 거의 대부분의 분자들은 고도의 극성을 띠며 이온화가능한 구아닌 또는 아미딘 관능기가 특징적이다. 이를 관능기는 장 투과성을 제한하여 경구 생체이용성을 제한할 수 있음을 주지의 사실이다. 예를 들어, Tamie J. Chilcote and Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 May 6th - May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240)에는, ASP-440, 즉 벤즈아미딘이 경구 생체이용성이 좋지 않다는 문제가 보고되어 있다. 아울러, ASP-634 등의 프로드력을 제조함으로써 흡수성을 개선시킬 수 있다는 것도 보고되고 있다. 그러나, 프로드력에는 몇가지 문제점, 예를 들어, 낮은 화학적 안정성과, 불활성 담체 또는 예상치못한 대사산물에 기인한 잠재적인 독성 문제가 있는 것으로 잘 알려져 있다. 또 다른 보고에서는, 인돌 아미드가, 혈장 칼리크레인에 대한 저해제로서 제시되거나 청구되지는 않았지만, 불량한 또는 부적절한 ADME-tox 특성과 물리화학적 특성을 가진 약물과 관련된 문제를 해결하는 화합물로 기재되어 있다 (Griffioen et al, "Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010/142801).

[0009] BioCryst Pharmaceuticals Inc.에서는, 경구 이용가능한 혈장 칼리크레인 저해제 BCX4161의 개발을 발표하였다 ("BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers", Journal of Allergy 및 Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement, February 2014, page AB39; 및 "A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement February 2014, page AB40). 그러나, 인간에 대한 용량이 상대적으로 높아, 현재 매일 400 mg을 3회 투여하는 개념 증명 연구가 시험 중에 있다.

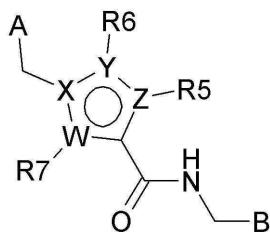
[0010] 구아닌 또는 아미딘 관능기 특징이 없는 혈장 칼리크레인 저해제에 대한 보고는 아주 적다. 그 일 예는 Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020)으로, 아미노-페리딘 관능기를 특징으로 하는 화합물이 개시되어 있다. 햅 모델에서의 경구 효능은 30 mg/kg 및 100 mg/kg의 상대적으로 고 용량에서 나타나지만, 약물동태 프로파일은 기술되어 있지 않다. 따라서, 이 화합물이 임상으로 진행될 수 있게 하는 정도의 충분한 경구 이용성 또는 효능을 제공할지에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. 다른 예로는 Brandl et al. ("Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111107) 및 Flohr et al. ("5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111108)에 기술되어 있다. 그러나, 이들 어떤 문헌에도 생체내 테이타는 전혀 기록되어 있지 않으며, 따라서, 이 화합물이 임상으로 진행될 수 있을 정도의 충분한 경구 이용성 또는 효능을 제공하는 지는 아직 알려져 있다. 또 다른 예로는 Allen et al. "Benzylamine derivatives" WO2014/108679이다.

[0011] 따라서, 다양한 범위의 장애들을 치료하는데, 특히 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 완화하는데 유용한 새로운 혈장 칼리크레인 저해제를 개발하고자 하는 요구는 여전한 실정이다. 바람직한 화합물은 양호한 약물동태 프로파일을 가지며, 특히 경구 전달용 약물로서 적합할 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 혈장 칼리크레인의 저해제인 일련의 혜테로사이클릭 유도체에 관한 것이다. 이들 화합물은 혈장 칼리크레인에 대해 우수한 선택성을 나타내며, 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌 출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 폐혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 과종성 혈관내 응고 (disseminated intravascular coagulation), 심폐 우회술 및 수술후 출혈 (bleeding from post operative surgery)을 치료하는데 잠재적으로 유용하다. 또한, 본 발명은 상기 저해제의 약학적 조성물, 상기 조성물의 치료제로서의 용도 및 이들 조성물을 이용한 치료 방법에 관한 것이다.

[0013] 제1 측면에서, 본 발명은 식 I의 화합물 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다:



[0014]

식 (I)

[0016]

상기 식 (I)에서,

[0017]

B는 알킬^b, 알콕시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 4개로 치환된 페닐이거나;

[0018]

또는 B는 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐 및 N, O 및 S로부터 선택되는 이종 원자 1 또는 2개를 포함하는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리로부터 선택되며; 여기서 상기 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며; 상기 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐 또는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 내지 3개로 치환되며;

[0019]

W는 C이고, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 되며;

[0020]

R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, N-연결된 피롤리디닐, N-연결된 피페리디닐, N-연결된 모르폴리닐, N-연결된 피페라지닐, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서 R5 및 R6 중 하나 이상은 존재하나 H는 아니며;

[0021]

R7은 H이고;

[0022]

A는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 아릴은 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-0-헤테로아릴, 아릴^b, -0-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, OCF₃ 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 헤테로아릴은 알킬, 알콕시, OH, OCF₃, 할로, CN, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, 헤테로아릴^b, -COOR10, -CONR10R11 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

[0023]

R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0024]

알킬은 10개 이하 (C₁-C₁₀)의 탄소 원자를 가진 선형의 포화 탄화수소 또는 3-10개 (C₃-C₁₀)의 탄소 원자를 가진 분지형의 포화 탄화수소이고; 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

[0025]

알킬^b는 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 선형의 포화 탄화수소 또는 3-6개의 탄소 원자를 포함하는 (C₃₋₆) 분지형의 포화 탄화수소이고; 알킬^b는 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11 및 플루오로로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

[0026]

사이클로알킬은 3-6개의 탄소 원자를 가진 단환식 포화 탄화수소이고;

[0027]

알콕시는 1-6개 (C₁-C₆)의 탄소 원자를 포함하는 0-연결된 선형의 탄화수소 또는 3-6개 (C₃-C₆)의 탄소 원자를 포함하는 0-연결된 분지형의 탄화수소이고; 알콕시는 선택적으로 OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

[0028]

아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프탈이이고; 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시,

OH, 할로, CN, 헤테로아릴, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-\text{헤테로아릴}$, 아릴^b, $-\text{O}-\text{아릴}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{아릴}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{헤테로아릴}$, $-\text{COOR10}$, $-\text{CONR10R11}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR10R11}$, OCF_3 및 CF_3 로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0029] 아릴^b는 폐닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, $-\text{COOR10}$, $-\text{CONR10R11}$, CF_3 및 NR10R11 으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0030] 헤테로아릴은, 가능한 경우에 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2, 3 또는 4개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, OCF_3 , 할로, CN, 아릴, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{아릴}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR10R11}$, 헤테로아릴^b, $-\text{COOR10}$, $-\text{CONR10R11}$ 및 CF_3 로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0031] 헤테로아릴^b는, 가능한 경우에 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴^b는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 아릴, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{아릴}$, $-\text{COOR10}$, $-\text{CONR10R11}$, CF_3 및 NR10R11 으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0032] R10 및 R11은 독립적으로 H, 알킬, 아릴^b 및 헤테로아릴^b로부터 선택되거나, 또는 R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 N, S 및 O로부터 선택되는 부가적인 이종원자를 선택적으로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, 할로 및 CF_3 로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있다.

[0033] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 따라 정의되는 식 (I)의 화합물의 프로드럭 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0034] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 따라 정의되는 식 (I)의 화합물의 N-옥사이드, 또는 이의 프로드럭 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0035] 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태로, 예를 들어 수화된 형태 뿐만 아니라 비-용매화된 형태로도 존재할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 본 발명은 이러한 용매화된 형태를 모두 포함하는 것으로 이해된다.

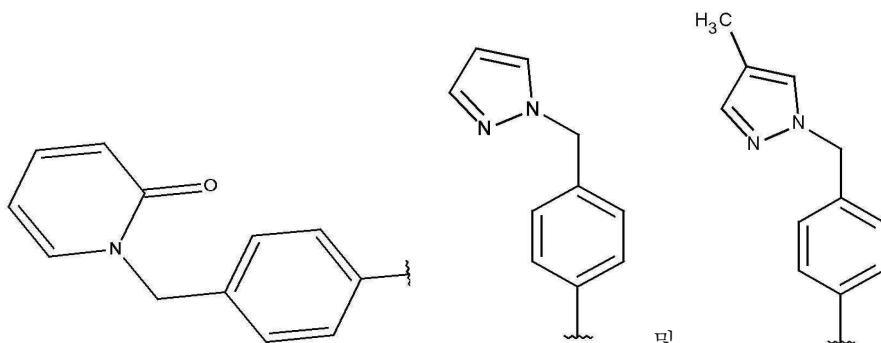
[0036] 다른 측면에서, 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 및 스칼레미 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다:

[0037] B는, 알킬^b, 알콕시, 할로, CN, COOR8 , CONR8R9 , OCF_3 및 CF_3 로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 각각 치환된, 폐닐, 티오페닐, 벤조티오페닐 및 피리딜로부터 선택되고; 여기서 알킬^b, 알콕시, R8 및 R9는 상기에서 정의된 바와 같이 정의되고;

[0038] W는 C이고, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 되며;

[0039] R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH_2OCH_3 , 사이클로알킬, $-\text{NR8R9}$, $-\text{NR8COR9}$ 및 CF_3 로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아니며;

[0040] R7은 H이고;



[0041] A는 . . . , 및 . . .로부터 선택되고:

[0042] 여기서, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, R8 및 R9은 상기에서 정의된 바와 같이 정의됨.

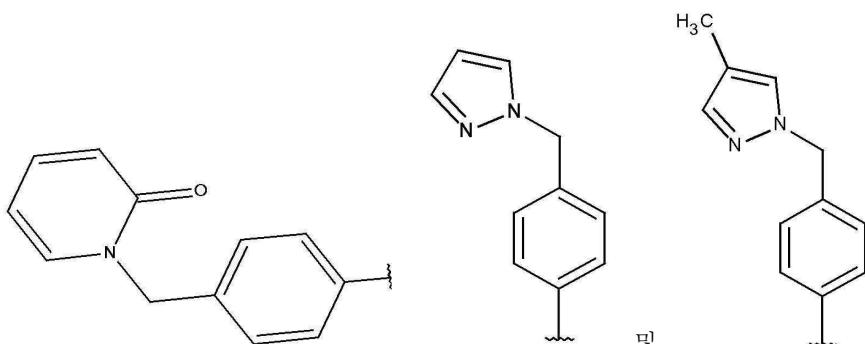
[0043] 다른 측면에서, 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다:

[0044] B는, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, CF_3 , CN 및 F로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 각각 치환된, 페닐 및 피리딜로부터 선택되고;

[0045] W는 C이고, X는 N이고, Y와 Z는 C 및 N으로부터 선택되고;

[0046] R7은 H이고,

[0047] R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH_2OCH_3 , 사이클로프로필, NH_2 및 CF_3 로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아니며;



[0048] A는 . . . , 및 . . .로부터 선택됨,

[0049] 본 발명의 전술한 측면들은 또한 아래 특징들을 포함할 수 있다:

[0050] ● B는 알킬^b, 알콕시, OH, 할로, CN, 헤테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 4개로 치환된 페닐이거나; 또는 B는 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐 및 N, O 및 S로부터 선택되는 이종 원자 1 또는 2개를 포함하는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리로부터 선택되고; 여기서 상기 5 또는 6원성 헤�테로사이클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며; 상기 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조모르폴리닐 또는 5 또는 6원성 헤�테로사이클릭 고리는 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, 헤�테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 내지 3개로 치환됨;

[0051] ● B는 알킬^b, 알콕시, OH, 할로, CN, 헤�테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 4개로 치환된 페닐이거나; 또는 B는 벤조티오페닐, 벤조푸라닐 및 N, O 및 S로부터 선택되는 이종 원자 1 또는 2개를 포함하는 5 또는 6원성 헤�테로사이클릭 고리로부터 선택되고; 여기서 상기 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며; 벤조티오페닐, 벤조푸라닐 또는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리는 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, 헤�테로아릴, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환되며; 알킬^b, 알콕시, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.

- [0052] ● B는 폐닐, 피리딜, 피리미돈, 피리미딘, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티오페닐, 벤조티오페닐 및 푸라닐로부터 선택되며, 이를 각각은 가능한 경우 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환되며; 여기서 알킬^b, 알콕시, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0053] ● B는 폐닐, 피리딜, 피리미돈, 티아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 벤조티오페닐 및 푸라닐로부터 선택되며, 이를 각각은 가능한 경우 알킬^b, 알콕시, OH, 옥소, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환되며; 여기서 알킬^b, 알콕시, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0054] ● B는 폐닐, 티오페닐, 벤조티오페닐 및 피리딜로부터 선택되며, 이를 각각은 알킬^b, 알콕시, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, OCF₃ 및 CF₃로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환되며; 여기서 알킬^b, 알콕시, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0055] ● B는 폐닐 및 피리딜로부터 선택되며, 이를 각각은 알킬^b, 알콕시, CN, CF₃ 및 할로로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환되며; 여기서 알킬^b 및 알콕시는 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0056] ● B는 폐닐 및 피리딜로부터 선택되며, 이를 각각은 알킬^b, 알콕시, CF₃ 및 할로로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환되며; 여기서 알킬^b 및 알콕시는 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0057] ● B는 폐닐 및 피리딜로부터 선택되며, 이를 각각은 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, CF₃, CN 및 F로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환됨.
- [0058] ● B는 폐닐 및 피리딜로부터 선택되며, 이를 각각은 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, CF₃, Cl, CHF₂ 및 F로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환됨.
- [0059] ● B는 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, CN, CF₃, Cl, CHF₂ 및 F로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환된 폐닐로부터 선택됨.
- [0060] ● B는 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, CF₃, Cl, CHF₂ 및 F로부터 선택되는 치환기 1 - 3개로 치환된 폐닐로부터 선택됨.
- [0061] ● W는 C이고, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클임.
- [0062] ● W는 C이고, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸 및 1, 2, 3-트리아졸로부터 선택됨.
- [0063] ● W는 C이고, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피라졸 및 이미다졸로부터 선택됨.
- [0064] ● W는 C임.
- [0065] ● X는 N임.
- [0066] ● W는 C이고, X는 N이고, Y와 Z는 C 및 N으로부터 선택됨.
- [0067] ● W는 C이고, X는 N이고, Y는 N이고, Z는 C임.
- [0068] ● W는 C이고, X는 N이고, Y는 C이고, Z는 N임.
- [0069] ● R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, N-연결된 피롤리디닐, N-연결된 피페리디닐, N-연결된 모르폴리닐, N-연결된 피페라지닐, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아니며; 여기서 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아릴, 헤�테로아릴, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.

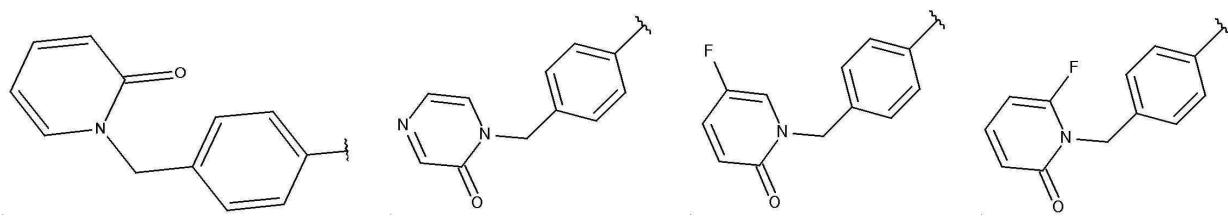
- [0070] ● R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, -NR8R9, CN, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아니며; 여기서 알킬, 사이클로알킬, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0071] ● R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH₂OCH₃, 사이클로알킬, CN, -NR8R9, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아니며; 여기서 사이클로알킬, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0072] ● R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 사이클로알킬, CN, -NR8R9, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아니며; 여기서 사이클로알킬, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0073] ● R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH₂OCH₃, 사이클로알킬, CN, NR8R9 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서 R8과 R9은 H이고, 사이클로알킬은 상기에 정의된 바와 같이 정의되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아님.
- [0074] ● R7은 H임.
- [0075] ● R7은 H이고, R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH₂OCH₃, 사이클로프로필, CN, NH₂ 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아님.
- [0076] ● R7은 H이고, R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH₂OCH₃, 사이클로프로필, NH₂, CN 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아님.
- [0077] ● R7은 H이고, R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH₂OCH₃, 사이클로프로필, NH₂ 및 CF₃로부터 선택되고; 여기서, R5와 R6 중 하나 이상은 존재하나, H는 아님.
- [0078] ● R7은 H이고, R6는 생략되고, R5는 CH₂OCH₃, 사이클로프로필, NH₂ 및 CF₃로부터 선택됨.
- [0079] ● R7은 H이고, R6는 생략되고, R5는 CH₂OCH₃임.
- [0080] ● W는 C이고, X는 N이고, Y와 Z는 C 및 N으로부터 선택되고, R7은 H이고, R5 및 R6는 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, CH₂OCH₃, 사이클로알킬, NR8R9 및 CF₃로부터 선택되고; R8 및 R9은 H이고 사이클로알킬은 상기에서 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0081] ● W는 C이고, X는 N이고, Y는 N이고, Z는 C이고, R7은 H이고, R6는 생략되고, R5는 CH₂OCH₃, 사이클로프로필, NH₂ 및 CF₃로부터 선택됨.
- [0082] ● A는, 상기 명시된 바와 같이 각각 치환된, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택됨.
- [0083] ● A는 폐닐, 피리딜, 티오페닐 또는 퀴놀리닐이고, 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, CN, 아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 여기서 알킬, 알콕시, 헤�테로아릴, 아릴^b, R10과 R11은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0084] ● A는 폐닐 또는 피리딜이고, 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, CF₃ 및 -(CH₂)₀₋₃-NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 여기서 알킬, 알콕시, 헤�테로아릴, 아릴^b, R10과 R11은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0085] ● A는 알킬, 할로, 헤�테로아릴^b, CF₃ 및 -NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환된 피리딜이고; 여기서 알킬, 헤�테로아릴^b, R10과 R11은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.

- [0086] ● A는, 헤테로아릴^b 또는 -NR10R11으로; 선택적으로, 알킬, 할로 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 부가적인 치환기 1 또는 2개로 치환된, 피리딜이고; 여기서 알킬, 헤테로아릴^b, R10과 R11은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.

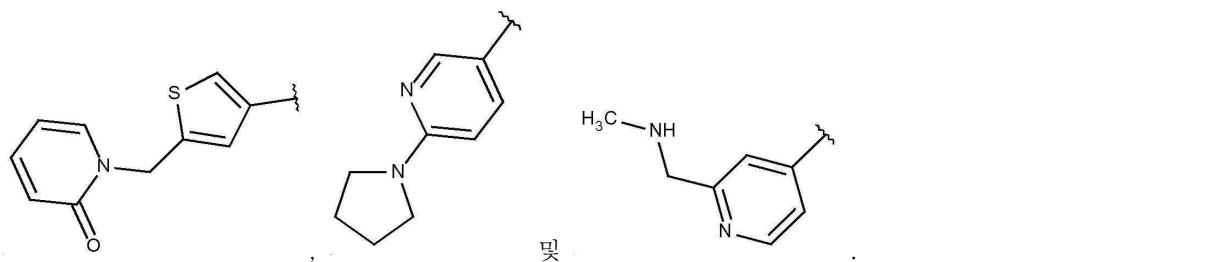
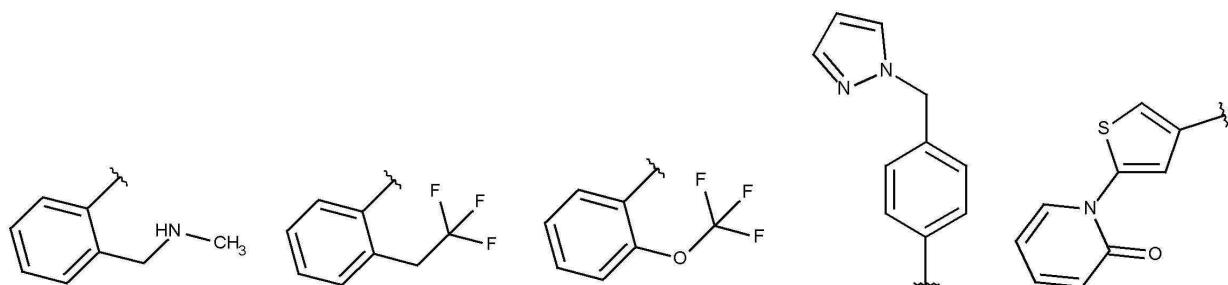
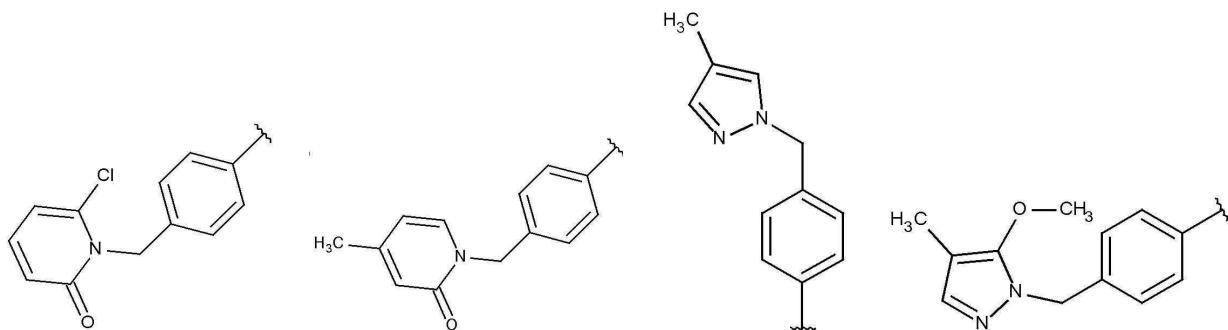
- [0087] ● A는 알킬, 할로, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, CF₃ 및 -(CH₂)₁₋₃-NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환된 폐닐이고; 여기서 알킬, 헤테로아릴, R10과 R11은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.

- [0088] ● A는, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴 또는 -(CH₂)₁₋₃-NR10R11으로; 선택적으로, 알킬, 할로 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 부가적인 치환기 1 또는 2개로 치환된, 폐닐이고; 여기서 알킬, 헤테로아릴, R10과 R11은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.

- [0089] ● A는 하기 기들로부터 선택됨:

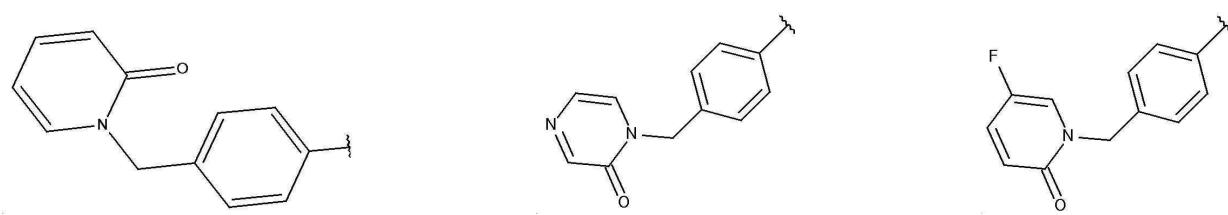


[0090]

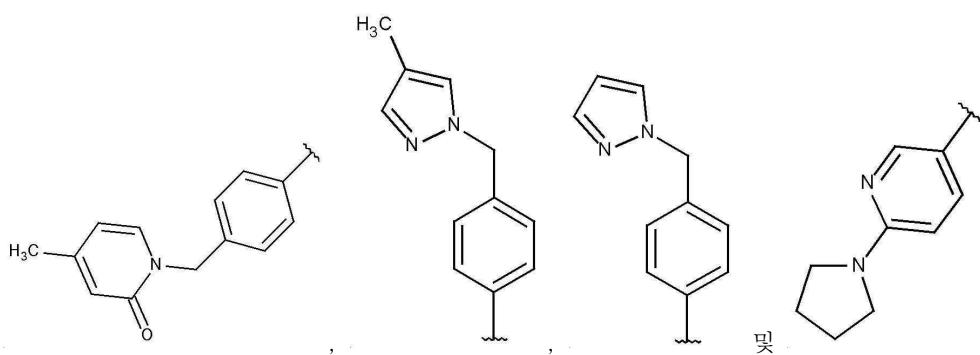


[0091]

- A는 하기 기들로부터 선택됨:

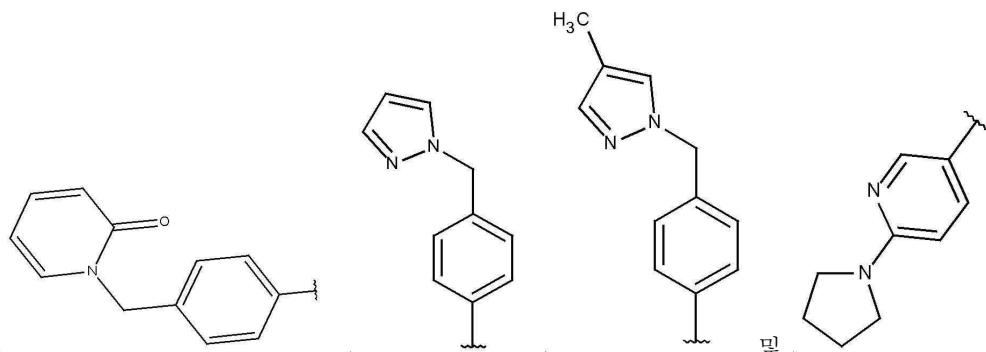


[0092]



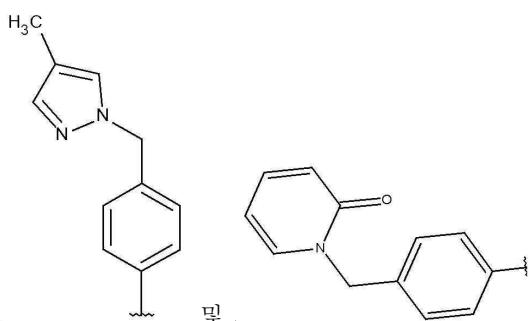
[0093]

- A는 하기 기들로부터 선택됨:



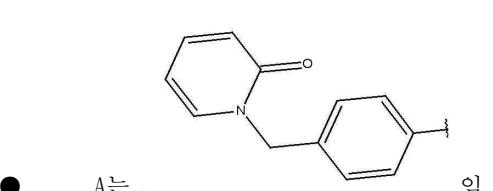
[0094]

- A는 하기 기들로부터 선택됨:



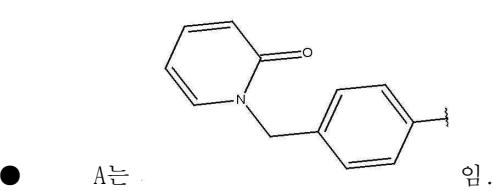
[0095]

- A는 하기 기들로부터 선택됨:



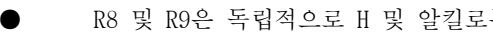
[0096]

- A는 임;



[0097]

- A는 임.



[0098]

- A는 임.

[0099]

- R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고; 여기서 알킬은 상기에서 정의된 바와 같이 정의됨.

[0100]

- R8 및 R9은 독립적으로 H 및 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필로부터 선택됨.

- [0101] ● R8 및 R9은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택됨.
- [0102] ● R10 및 R11은 독립적으로 H, 알킬, 아릴^b 및 헤테로아릴^b로부터 선택되거나, 또는 R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 N, S 및 O로부터 선택되는 부가적인 이종원자를 선택적으로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2 개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, 할로 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있으며; 여기서 알킬, 알콕시, 아릴^b 및 헤�테로아릴^b는 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0103] ● R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 부가적인 N 원자를 선택적으로 포함하는 5 또는 6원성의 탄소-함유성 헤�테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, Cl, F 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있으며; 여기서 알킬과 알콕시는 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0104] ● R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 선택적으로 부가적인 N 원자를 포함하는 5 또는 6원성의 탄소-함유성 헤�테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 메틸, Cl 및 F로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있으며; 여기서 알킬은 상기에 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0105] ● R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 선택적으로 부가적인 N 원자를 포함하는 5 또는 6원성의 탄소-함유성 헤�테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 메틸, Cl 및 F로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있음.
- [0106] ● R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 선택적으로 부가적인 N 원자를 포함하는 6원성의 탄소-함유성 헤�테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소로 치환될 수 있음.
- [0107] ● R10과 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 5 또는 6원성의 탄소-함유성 포화 헤테로사이클릭 고리를 형성함.
- [0108] ● R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬^b로부터 선택되고; 여기서 알킬^b는 상기에서 정의된 바와 같이 정의됨.
- [0109] 또한, 본 발명은 아래 열거된 화합물을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다:
- [0110] N-(3,5-다이메톡시벤질)-3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복사미드;
- [0111] 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;
- [0112] 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;
- [0113] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0114] N-[(3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0115] N-[(3-에톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0116] 1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0117] N-[(4-메틸페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

- [0118] N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0119] N-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0120] N-[(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0121] N-{[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0122] N-[(2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0123] N-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0124] N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0125] N-[(4-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0126] N-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0127] N-[(3-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0128] N-[(3-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0129] N-[(5-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0130] N-{[3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0131] N-[(2,6-다이클로로페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0132] N-{[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0133] N-[(2,4-다이메틸페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0134] N-[(2,6-다이메틸페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0135] 1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)-N-[(2,4,6-tri메틸페닐)메틸]피라졸-4-카르복사미드;
- [0136] N-[(3-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0137] N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0138] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

- [0139] N-[(4-클로로파리딘-2-일)메틸]-1-(4-[4-(4-메틸파라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0140] 3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-N-{[4-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드;
- [0141] 3-(메톡시메틸)-N-[(6-메틸파리딘-3-일)메틸]-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0142] N-[(4-플루오로-5-메톡시파리딘-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0143] N-[(4-아세트아미도파리딘-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0144] N-{[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0145] 3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-N-{[2-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드;
- [0146] 3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-N-{[4-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드;
- [0147] N-[(4-플루오로파리딘-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0148] 3-(메톡시메틸)-N-[(6-메틸파리딘-3-일)메틸]-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0149] 3-(메톡시메틸)-N-[(6-메톡시파리딘-2-일)메틸]-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0150] N-[(3-플루오로-4-메톡시파리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0151] N-[(3-플루오로-6-메톡시파리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0152] N-[(3-클로로티오펜-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0153] N-[(3-클로로-5-메틸티오펜-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0154] N-[(5-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0155] N-[(5-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[6-(피롤리딘-1-일)파리딘-3-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드;
- [0156] N-[(5-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[4-메틸파라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0157] N-[(2-카바모일페닐)메틸]-3-사이클로프로필-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0158] N-[(3-카바모일페닐)메틸]-3-사이클로프로필-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0159] N-[(4-카바모일페닐)메틸]-3-사이클로프로필-1-(4-[2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드;

- [0160] N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0161] 3-사이클로프로필-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0162] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0163] N-[(2-플루오로-3,6-다이메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0164] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메틸아미노)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0165] 3-(에틸아미노)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0166] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(아이소프로필아미노)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0167] 3-아미노-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0168] 3-(다이메틸아미노)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0169] 3-아미노-N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0170] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메틸아미노)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0171] N-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0172] 3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0173] N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0174] N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0175] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0176] N-[(3-클로로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0177] N-{[2-(다이플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0178] N-{[2-(다이플루오로메틸)-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0179] 3-아미노-N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0180] 3-아세트아미도-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(N-메틸아세트아미도)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;
- [0181] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(N-메틸아세트아미도)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸

-4-카르복사미드;

[0182] N-[(3-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0183] N-[(2-플루오로-3-메톡시)-4-메틸페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0184] N-[(2-시아노-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0185] N-[(5-클로로-2-시아노페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0186] N-[(6-시아노-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0187] N-{ [3-메톡시]-2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0188] N-{ [5-메톡시]-2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0189] N-{ [2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0190] N-{ [2-(다이플루오로메틸)-5-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0191] N-{ [6-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0192] N-{ [2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0193] N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0194] N-[(2-카바모일-6-플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0195] N-[(2-카바모일-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0196] 2-{ [3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-일]포름아미도}메틸)벤조산;

[0197] N-{ [2-플루오로-6-(1,2,3,4-테트라ゾ일-1-일)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0198] N-{ [2-플루오로-5-(1,2,3,4-테트라ゾ일-1-일)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0199] N-{ [3-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0200] N-{ [3-(다이플루오로메톡시)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0201] N-{ [2-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0202] N-{ [2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-4-메틸페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

- [0203] N-[(2,5-다이플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0204] N-[(3-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0205] N-[(2,5-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0206] N-[(2-플루오로-6-메틸페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0207] N-[(5-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0208] N-[(6-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0209] N-{[2-플루오로-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0210] N-{[2-플루오로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0211] N-{[4-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0212] 3-시아노-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0213] N-[(2-플루오로-3-하이드록시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0214] 3-아미노-N-[(2-플루오로-3-하이드록시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0215] 메틸 2-({[3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-일]포름아미도}메틸)벤조에이트
- [0216] N-[(3-에틸-2-플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0217] 3-(메톡시메틸)-N-[(3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0218] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페라진-1-일)메틸]페닐)페라졸-4-카르복사미드;
- [0219] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-플루오로-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0220] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(4-메틸-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0221] 1-(4-[(5-플루오로-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0222] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(5-플루오로-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0223] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-에톡시-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0224] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(5-메톡시-4-메틸페라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)페라졸-4-카르복사미드;

- [0225] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[5-(2-옥소페리딘-1-일)티오펜-3-일]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0226] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[5-(2-옥소페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0227] 3-아미노-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0228] 3-메톡시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;
- [0229] 3-메톡시메틸-1-(2-피롤리딘-1-일-피리미딘-5-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;
- [0230] 1-(2-피롤리딘-1-일-피리미딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;
- [0231] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[4-[(2-플루오로-6-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0232] 1-{[4-[(2-클로로-6-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐]메틸}-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0233] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[2-[(메틸아미노)메틸]페닐]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0234] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[2-(메틸아미노)페리딘-4-일]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0235] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0236] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0237] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-2-메틸-1-{[4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐]메틸}이미다졸-4-카르복사미드;
- [0238] 2-아미노-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐]메틸}이미다졸-4-카르복사미드;
- [0239] 2-사이클로프로필-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐]메틸}이미다졸-4-카르복사미드;
- [0240] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐]메틸}-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-카르복사미드;
- [0241] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)-1-{[4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐]메틸}이미다졸-4-카르복사미드;
- [0242] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[6-(피롤리딘-1-일)페리딘-3-일]메틸}-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0243] 3-아미노-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[6-(피롤리딘-1-일)페리딘-3-일]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0244] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[6-(피롤리딘-1-일)페리딘-3-일]메틸}피라졸-4-카르복사미드;
- [0245] 3-메톡시메틸-1-(6-피롤리딘-1-일-페리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;
- [0246] 1-(6-피롤리딘-1-일-페리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡

시-벤질아미드;

[0247] 3-아미노-N-[(7-클로로-4-메틸-2,3-다이하이드로-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0248] 3-아미노-N-[(7-클로로-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0249] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.

[0250] 또한, 본 발명은 아래 열거된 화합물을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다:

[0251] 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;

[0252] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0253] N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0254] N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0255] N-[(4-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0256] N-{[3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0257] N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0258] N-[(3-플루오로-4-메톡시페리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0259] N-[(5-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0260] N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0261] 3-사이클로프로필-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0262] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0263] N-[(2-플루오로-3,6-다이메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0264] 3-(다이메틸아미노)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0265] N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0266] N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0267] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

[0268] N-{[2-(다이플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카

르복사미드;

[0269] N-{[2-(다이플루오로메틸)-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0270] 3-아미노-N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0271] 3-아세트아미도-N-{[2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0272] N-{(3-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0273] N-{(5-클로로-2-시아노페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0274] N-{(6-시아노-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0275] N-{[5-메톡시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0276] N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0277] N-{[2-(다이플루오로메틸)-5-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0278] N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0279] N-{(2-카바모일-6-플루오로페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0280] N-{(2-카바모일-5-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0281] N-{[3-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0282] N-{[2-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0283] N-{(2,5-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0284] N-{(2-플루오로-6-메틸페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0285] N-{(6-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0286] 3-아미노-N-{[2-플루오로-3-하이드록시페닐]메틸}-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0287] N-{(3-에틸-2-플루오로페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0288] 3-(메톡시메틸)-N-{(3-메톡시페닐)메틸}-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

[0289] N-{(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(4-메틸-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드;

- [0290] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(5-플루오로-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0291] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-2-메틸-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)이미다졸-4-카르복사미드;
- [0292] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-카르복사미드;
- [0293] 3-아미노-N-[(7-클로로-4-메틸-2,3-다이하이드로-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0294] 3-아미노-N-[(7-클로로-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0295] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0296] 또한, 본 발명은 아래 열거된 화합물을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다:
- [0297] 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드;
- [0298] N-[(3-플루오로-4-메톡시페리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0299] N-[(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0300] 3-사이클로프로필-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0301] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0302] N-[(2-플루오로-3,6-다이메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0303] 3-(다이메틸아미노)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0304] N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0305] N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0306] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0307] N-[(2-(다이플루오로메틸)페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0308] N-[(2-(다이플루오로메틸)-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0309] 3-아미노-N-[(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0310] N-[(5-클로로-2-시아노페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;
- [0311] N-[(6-시아노-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드;

- [0312] N-{[5-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0313] N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0314] N-{[2-(다이플루오로메틸)-5-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0315] N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0316] N-[(2-카바모일-6-플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0317] N-[(2-카바모일-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0318] N-{[2-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0319] N-[(2,5-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0320] N-[(6-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0321] 3-(메톡시메틸)-N-[(3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0322] N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(5-플루오로-2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(메톡시메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0323] N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-2-메틸-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)이미다졸-4-카르복사미드;
- [0324] 3-아미노-N-[(7-클로로-4-메틸-2,3-다이하이드로-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0325] 3-아미노-N-[(7-클로로-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-{(4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드;
- [0326] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.

치료학적 용도

- [0328] 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 혈장 칼리크레인에 대한 강력한 선택적인 저해제이다. 이를 화합물은 따라서 혈장 칼리크레인의 과도한 활성이 원인 인자인 질환 또는 병태를 치료하는데 유용하다.
- [0329] 이에, 본 발명은, 의약제에 사용하기 위한 식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0330] 또한, 본 발명은, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어, 식(I)의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0331] 또한, 본 발명은 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0332] 또한, 본 발명은 식(I)의 화합물을 치료학적인 유효량으로 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다.
- [0333] 일 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태는, 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 체장염, 뇌출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 과종성 혈관내 응고, 심폐 우회술 및 수술후 출혈로부터 선택된다.

- [0334] 바람직한 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성이 관련된 질환 또는 병태는 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성이다.
- [0335] 조합 요법 (combination therapy)
- [0336] 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 조합하여 투여할 수 있다. 적절한 조합 요법으로는, 식 (I)의 화합물과, 혈소판-유래 성장인자 (PDGF), 내피 성장인자 (VEGF), 인테그린 알파5베타1, 스테로이드, 혈장 칼리크린을 저해하는 기타 물질 및 기타 염증 저해제들로부터 선택되는 물질 1종 이상과의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료제에 대한 구체적인 예는 EP2281885A 및 S. Patel in *Retina*, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8에 기술된 것을 포함한다.
- [0337] 조합 요법이 채택되는 경우, 본 발명의 화합물과 상기한 조합 물질은 동일한 또는 서로 다른 약학 조성물로서 존재할 수 있으며, 분리하여, 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0338] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 망막의 레이저 치료와 조합하여 투여될 수 있다. 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 VEGF 저해제의 유리체내 주사와 레이저 치료의 조합이 공지되어 있다 (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema", *Ophthalmology*, 27 April 2010).
- [0339] 정의
- [0340] 용어 "알킬"은 하기 등의 포화된 탄화수소 잔기들을 포함한다:
- 탄소 원자 10개 이하 (C_1-C_{10}), 탄소 원자 6개 이하 (C_1-C_6), 또는 탄소 원자 4개 이하 (C_1-C_4)의 선형 기. 이러한 알킬 기에 대한 예로는, 비-제한적으로 C_1 -메틸, C_2 -에틸, C_3 -프로필 및 C_4 -n-부틸 등이 있다.
 - 탄소 원자 3 - 10개 (C_3-C_{10}), 탄소 원자 7개 이하 (C_3-C_7) 또는 탄소 원자 4개 이하 (C_3-C_4)의 분지형 기. 이러한 알킬 기에 대한 예로는, 비-제한적으로, C_3 -이소-프로필, C_4 -sec-부틸, C_4 -이소-부틸, C_4 -tert-부틸 및 C_5 -neo-펜틸 등이 있다.
- [0343] 이들 각각은 선택적으로 전술한 바와 같이 치환된다.
- [0344] 사이클로알킬은 탄소 원자 3-7개 또는 탄소원자 3-6개 또는 탄소 원자 3-5개의 단환식 포화 탄화수소이다. 선택적으로, 사이클로알킬은 알킬, 알콕시 및 NR12R13으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있으며; 여기서, R12과 R13은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 R12과 R13은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 이 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, F 및 CF_3 로부터 선택되는 치환기로 단일 치환 또는 이중 치환될 수 있다. 사이클로알킬 기는 3-7개, 3-6개, 3-5개, 또는 3-4개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 적합한 단환식 사이클로알킬 기에 대한 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸 등이 있다.
- [0345] 용어 "알콕시"는 하기 등의 0-연결된 탄화수소 잔기들을 포함한다:
- 탄소 원자 1-6개 (C_1-C_6) 또는 탄소 원자 1-4개 (C_1-C_4)의 선형 기. 이러한 알콕시 기에 대한 예로는, 비-제한적으로, C_1 -페톡시, C_2 -에톡시, C_3 -n-프로포록시 및 C_4 -n-부톡시 등이 있다
 - 탄소 원자 3-6개 (C_3-C_6) 또는 탄소 원자 3-4개 (C_3-C_4)의 분지형 기. 이러한 알콕시 기에 대한 예로는, 비-제한적으로, C_3 -iso-프로포록시, C_4 -sec-부톡시 및 tert-부톡시 등이 있다.
- [0348] 이들 각각은 선택적으로 전술한 바와 같이 치환된다.
- [0349] 달리 언급되지 않은 한, 할로는 Cl, F, Br 및 I로부터 선택된다.
- [0350] 아릴은 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다. 전형적으로, 아릴은 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환될 것이다. 선택적인 치환기는 전술한 치환기들로부터 선택된다. 적합한 아릴 기에 대한 예로는 폐닐 및 나프탈(각각 전술한 바와 같이 선택적으로 치환됨) 등이 있다. 바람직하게는, 아릴은 폐닐, 치환된 폐닐 (치환기는 전술한 치환기들로부터 선택됨) 및 나프탈로부터 선택된다.

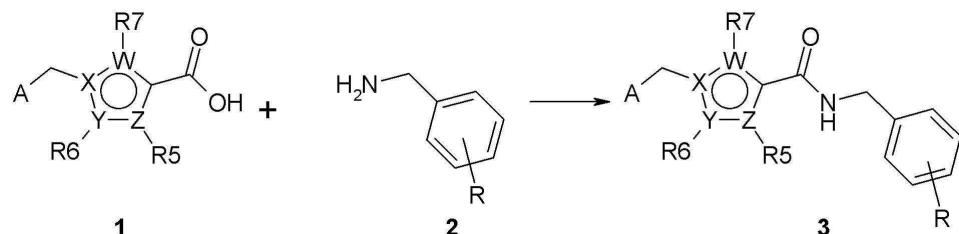
- [0351] 헤테로아릴은 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다. 전형적으로, 헤�테로아릴은 선택적으로 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 것이다. 선택적인 치환기들은 상기에 언급된 치환기들로부터 선택된다. 적합한 헤�테로아릴 기에 대한 예로는, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 (선택적으로 전술한 바와 같이 치환됨) 등이 있다.
- [0352] 용어 "N-연결된"은, 예컨대 "N-연결된 피롤리디닐"에서와 같이, 헤테로사이클로알킬 기가 고리의 질소 원자를 경유하여 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0353] 용어 "O-연결된"은, 예컨대 "O-연결된 탄화수소 잔기"에서와 같이, 탄화수소 잔기가 산소 원자를 경유하여 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0354] $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{아릴}$ 등의 기에서, "-"은 치환기가 분자의 나머지 부분과 결합되는 지점을 표시한다.
- [0355] "약제학적으로 허용가능한 염"은 생리학적으로 또는 독성학적으로 허용가능한 염을 의미하며, 적절한 경우, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염 및 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 포함한다. 예를 들어, (i) 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 기, 예컨대 카르복시 기를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염으로는 소듐 염, 포타슘 염, 칼슘 염, 마그네슘 염 및 암모늄 염, 또는 다이에틸아민, N-메틸-글루카민, 다이에탄올아민 또는 아미노산 (예, 라이신) 등의 유기 아민과의 염 등이 있으며; (ii) 본 발명의 화합물이 아미노 기 등의 염기성 기를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 사이트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 포스페이트, 에실레이트, 토실레이트, 벤젠설포네이트, 나프탈렌다이설포네이트, 말리에이트, 아디페이트, 푸마레이트, 히푸레이트 (hippurate), 캄포레이트, 크시나포에이트 (xinafoate), p-아세트아미도벤조에이트, 디아하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 숙시네이트, 아스코르베이트, 올리에이트, 바이설페이트 등이 있다.
- [0356] 산 및 염기의 헤미염, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염도 형성될 수 있다.
- [0357] 적절한 염에 대한 리뷰로서, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)을 참조한다.
- [0358] "프로드럭"은 대사적인 수단 (예, 가수분해, 환원 또는 산화)에 의해 본 발명의 화합물로 생체내에서 변환가능한 화합물을 지칭한다. 프로드럭 형성에 적합한 기는 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) 및 F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, 379에 기술되어 있다.
- [0359] 본 발명의 화합물은 비-용매화된 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본원에서 본 발명의 화합물과, 화학량론적 함량의 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예컨대 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 지칭한다. 용어 '수화물'은 용매가 물인 경우에 사용된다.
- [0360] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기하 이성질체, 광학 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 존재하는 경우, cis- 및 trans-형태, E- 및 Z-형태, R-, S- 및 meso-형태, 케토- 및 에놀-형태를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 달리 언급되지 않은 한, 구체적인 화합물에 대한 언급은, 이의 라세믹 혼합물 및 그외 혼합물 등의 모든 이성질체 형태를 포괄한다. 적절한 경우, 상기한 이성질체는 공지된 방법 (예, 크로마토그래피 기법 및 재결정화 기법)을 적용하거나 또는 조정하여 혼합물로부터 분리할 수 있다. 적절한 경우, 이러한 이성질체는 공지된 방법 (예, 비대칭 합성)을 적용 또는 조정하여 제조할 수 있다.
- [0361] 달리 언급되지 않은 한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 동위원소 농축 원소가 존재하는 차이만 있는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중 수소로 치환된 화합물, 또는 탄소가 ^{13}C 또는 ^{14}C 로 치환된 화합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 이를 화합물은 예를 들어 생물학적 분석에서 분석 툴 또는 프로브로서 유용하다.
- [0362] 본 발명의 문맥에서, 본원의 "치료"에 대한 언급은 근치적 (curative), 고식적 (palliative) 또는 예방적 치료에 대한 언급을 포괄한다.
- [0363] 일반적인 방법

- [0364] 식 (I)의 화합물은 제안된 증상 치료에 대해 가장 적절한 투약 형태와 투여 경로를 선정하기 위해, 용해성 및 용액 안정성 (pH 전역에 대해), 투과성 등의 생체약리학적 특성에 대해 평가되어야 한다. 화합물은 단독으로 또는 본 발명의 한가지 이상의 다른 화합물과 조합하여, 또는 한가지 이상의 다른 약물과 조합하여 (또는 이들의 임의 조합으로서) 투여될 수 있다. 일반적으로, 화합물은 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 제형으로서 투여될 것이다. 용어 '부형제'는 본원에서 제형에 기능성 (즉, 약물 방출 속도 제어) 및/또는 비-기능성 (즉, 가공 보조제 또는 희석제)을 부여할 수 있는 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 지칭한다. 부형제의 선정은 구체적인 투여 방식, 부형제가 용해성 및 안정성에 미치는 효과 및 투약 형태의 특성 등의 인자에 따라 크게 달라질 것이다.
- [0365] 약제학적 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐제 또는 용액제 등의 고체 또는 액체로서 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 전달하는데 적합한 약학적 조성물 및 이의 제조 방법은 당해 기술 분야의 당업자라면 자명할 것이다. 이러한 조성물과 제조 방법은 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)에서 확인할 수 있다.
- [0366] 이에, 본 발명은 식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0367] 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성 등의 병태를 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 환자의 눈 부위에 주사하기 적합한 형태로, 특히 유리체강내 (intravitreal) 주사에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 이러한 용도에 적합한 제형은 적합한 수성 비히클 중의 본 발명의 화합물의 무균성 용액 형태로 취해질 것으로 예상된다. 조성물은 주치의의 관리 하에 환자에게 투여될 수 있다.
- [0368] 또한, 본 발명의 화합물은 혈류로, 피하 조직으로, 근육으로 또는 내부 장기로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복막내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개강내, 근육내, 활액내 (intrasynovial) 및 피하를 포함한다. 적합한 비경구 투여용 디바이스로는 바늘 (마이크로바늘 포함) 주입기, 바늘이 없는 주입기 및 주입 기법 등이 있다.
- [0369] 비경구 제형은 전형적으로 수성 또는 유성 용액제이다. 용액이 수성인 경우, 당 (비제한적인 예로 글루코스, 만니톨, 소르비톨 등) 등의 부형제, 염, 탄수화물 및 완충화제 (바람직하게는 pH 3-9)가 사용되며, 일부 경우에는, 무균성 비-수성 용액으로서, 또는 무균성의, 발열원 제거된 물 등의 적정 비히클과 함께 사용되는 건조된 형태로서 보다 적절하게 제형화할 수 있다.
- [0370] 비경구 제형은 폴리에스테르 (즉, 폴리락트산, 폴리락티드, 폴리락티드-코-글리콜라이드, 폴리카프로-락톤, 폴리하이드록시부티레이트), 폴리오르토에스테르 및 폴리무수물 등의 분해성 폴리머로부터 유래된 임플란트일 수 있다. 이 제형은 외과적 절개를 통해 피하 조직, 근육 조직으로 투여되거나, 또는 직접 특정 장기로 투여될 수 있다.
- [0371] 무균 조건 하에, 예컨대 동결 건조에 의한, 비경구 제형의 제조는, 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있는 표준 약학 기법을 이용하여 쉽게 달성을 할 수 있다.
- [0372] 비경구 용액제의 제조에 사용되는 식 (I)의 화합물의 용해성은, 공용매 및/또는 계면활성제, 마이셀 구조체 및 또는 사이클로덱스트린 등의 용해성-강화제의 투입 등의, 적절한 제형화 기법을 사용함으로써, 높일 수 있다.
- [0373] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수도 있다. 경구 투여는 연하 작용 (swallowing)을 수반할 수 있으며, 그래서 화합물이 위장관으로 들어가거나, 및/또는 화합물이 입에서 직접 혈류로 유입되는 볼, 혀 또는 설하 투여될 수 있다.
- [0374] 경구 투여에 적합한 제형으로는 고체 플러그 (solid plug), 고체 미세입자, 반고체 및 액체 (다중상 (multiple phases) 또는 분산된 시스템), 예를 들어 정제; 멀티- 또는 나노-입자, 액체, 유제 또는 산제를 함유한 연질 또는 경질 캡슐제; 로젠제 (액체-충전된 제형 포함); 츄잉제; 겔제; 신속 분산형 투약 형태; 필름제; 질좌약제 (ovules); 스프레이제 및 볼/점막부착 패치 등이 있다.
- [0375] 또한, 경구 투여에 적합한 제형은, 방출 프로파일이 지연형, 펄스형, 조절형, 지속형 또는 지연 및 지속형일 수 있는 속도-유지 방식 (rate-sustaining manner) 또는 즉시 방출 방식, 또는 화합물의 치료학적 효능을 최적화하는 상기한 방식의 변형된 방식으로 본 발명의 화합물을 전달하도록 설계될 수 있다. 속도-유지 방식으로 화합물을 전달하는 수단은 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 화합물의 방출을 조절하기 위해 상기 화합물과 함께 제형화될 수 있는 느린 방출형 폴리머를 포함한다.

- [0376] 속도-유지 폴리머의 예로는, 확산 또는 확산과 폴리머 분해의 조합에 의해 화합물을 방출하도록 이용할 수 있는, 분해성 및 비-분해성 폴리머가 있다. 속도-유지 폴리머의 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 크산툼 검 (xanthum gum), 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌 글리콜 등이 있다.
- [0377] 액체 (다중상 및 분산된 시스템 포함) 제형으로는 유제, 용액제, 시럽제 및 엘릭서제 등이 있다. 이들 제형은 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조된) 연질 또는 경질 캡슐제에 충전제로서 제공될 수 있으며, 전형적으로 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적정 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 혼탁화제를 포함할 수 있다. 또한, 액체 제형은 예를 들어 사세 (sachet)로부터 고체를 재구성함으로써 제조될 수도 있다.
- [0378] 또한, 본 발명의 화합물은 Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986에 기술된 바와 같이 신속-용해, 신속-붕해형 투약 형태로 사용될 수도 있다.
- [0379] 정제 제형은 H. Lieberman and L. Lachman의 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 (Marcel Dekker, New York, 1980)에 기술되어 있다.
- [0380] 인간 환자에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물의 1일 총 투여량은 물론 투여 방식에 방식에 따라, 전형적으로 0.01 mg - 1000 mg, 또는 0.1 mg - 250 mg, 또는 1 mg - 50 mg의 범위이다.
- [0381] 총 투여량은 단회 투여 또는 분할 투여로 투여할 수 있으며, 의사의 재량에 따라 본원에 주어진 전형적인 범위를 벗어날 수도 있다. 이러한 투여량은 체중 약 60 kg - 70 kg의 평균 인간 개체를 기준으로 한다. 의사는 유아 또는 노년층 등의 이러한 범위에서 벗어난 개체에 대해서도 투여량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.
- [0382] 합성 방법
- [0383] 본 발명의 화합물은 아래 반응식 및 실시예의 절차에 따라 적정 물질을 이용하여 제조할 수 있으며, 후술한 구체적인 실시예로 추가로 예시된다. 또한, 본원에 기재된 공정을 이용함으로써, 당해 기술 분야의 당업자라면 본원에 청구된 본 발명의 범위에 포함되는 추가적인 화합물들을 쉽게 제조할 수 있다. 그러나, 실시예들에 예시된 화합물들은 본 발명으로서 간주되는 유일한 종을 형성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예들은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상세한 내용을 추가로 예시한다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 아래 제조 공정의 조건 및 단계에 대한 공지된 변형을 적용하여 이를 화합물을 제조할 수 있음을 쉽게 알 것이다.
- [0384] 본 발명의 화합물은 본원에서 상기에 기술된 바와 같이 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 분리될 수도 있다.
- [0385] 화합물을 제조하는 반응에 반응성 관능기가 원치않게 참여하지 않도록 방지하기 위해, 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되는 중간산물에서 반응성 관능기 (예, 하이드록시, 아미노, 티오 또는 카르복시)를 보호하는 것이 필수적일 수 있다. 통상적인 보호기, 예를 들어, T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4th Edition, 2006에 기재된 기들이 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 사용하기 적합한 일반적인 아미노 보호기는 tert-부톡시 카르보닐 (Boc)이며, 이는 디아클로로메탄 등의 유기 용매 중에 트리플루오로아세트산 또는 염화수소 등의 산으로 처리함으로써 쉽게 제거된다. 다른 예로, 아미노 보호기는 수소 분위기에서 팔라듐 촉매를 이용한 수소화 반응에 의해 제거될 수 있는 벤질옥시카르보닐 (Z) 기, 또는 유기 용매 중의 다이에틸아민 또는 피페리딘 등의 2차 유기 아민 용액으로 제거될 수 있는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 기일 수 있다. 카르복시 기는, 전형적으로, 수산화리튬 또는 수산화나트륨 등의 염기의 존재 하에 가수분해에 의해 모두 제거될 수 있는, 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸 등의 에스테르로서 보호된다. 또한, 벤질 보호기는 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화 반응에 의해 제거될 수 있으며, tert-부틸기는 트리플루오로아세트산에 의해 제거될 수 있다. 다른 예로, 트리클로로에틸 에스테르 보호기는 아세트산 중에 아연을 이용하여 제거된다. 본원에 사용하기 적합한 통상적인 하이드록시기 보호기는 메틸 에테르이며, 탈보호 조건은 1-24시간 동안 48% Hbr 수용액에서의 환류 또는 1-24시간 동안 다이클로로메탄 중에서 보란 트리브로마이드와의 교반을 포함한다. 다른 예로, 하이드록시 기가 벤질 에테르로서 보호되는 경우, 탈보호 조건은 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화 반응을 포함한다.
- [0386] 4-카르복시이미다졸을 제조하기 위해 사용될 수 있는 합성 방법의 예들은 EP 1426364 A1 ("팩터 Xa 저해제로서 이미다졸-유도체", p27-28)에 언급되어 있다.

[0387]

일반식 I에 따른 화합물은 통상적인 합성 방법, 예를 들어, 비제한적인 예로서, 반응식 1에 개략적으로 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 아민 2를 산 1과 커플링하여, 화합물 3를 제조한다. 이 커플링은 전형적으로 하이드록시벤조트리아졸 및 카르보디이미드, 예를 들어 수용성 카르보디이미드 등의 표준 커플링 조건을 이용하여 유기 염기의 존재 하에 이루어진다. 또 다른 표준적인 커플링 방법으로는, 트리에틸아민, 다이이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린과 같은 유기 염기의 존재 하에, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸암모늄 헥사플루오로포스페이트, 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 브로모-트리스피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트의 존재 중에서의, 아민과 산의 반응을 포함한다. 또 다른 예로, 유기 염기의 존재 하에 산 클로라이드를 경유하여 아미드를 형성시킬 수 있다. 상기한 산 클로라이드는 문헌에 잘 알려져 있는 방법, 예를 들어 산과 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해 형성시킬 수 있다.



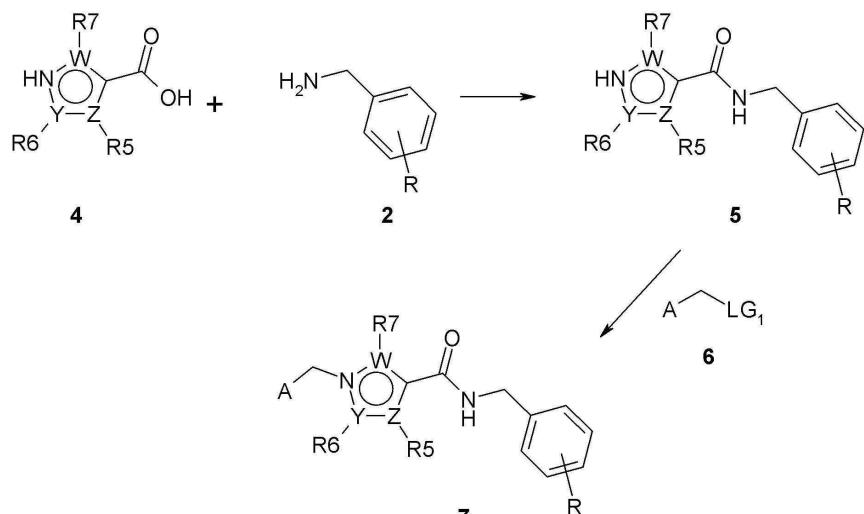
[0388]

[0389]

반응식 1

[0390]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 2a로 기술된 경로를 이용해 제조될 수 있다. 산 4를 전술한 적정 커플링 경로를 이용해 아민 2와 커플링하여, 화합물 5를 제조할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 헤테로사이클릭 고리의 질소를 화합물 6로 알킬화하여 화합물 7을 제조한다. 알킬화는 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 소듐 하이드라이드 등의 염기의 존재 하에 수행될 수 있으며, 이때 이탈기는 할라이드 또는 설포네이트이다. 다른 예로, 알킬화는 트리페닐포스핀의 존재 하에 미츠노부 조건 하에 알코올을 이용해 수행될 수도 있다.



[0391]

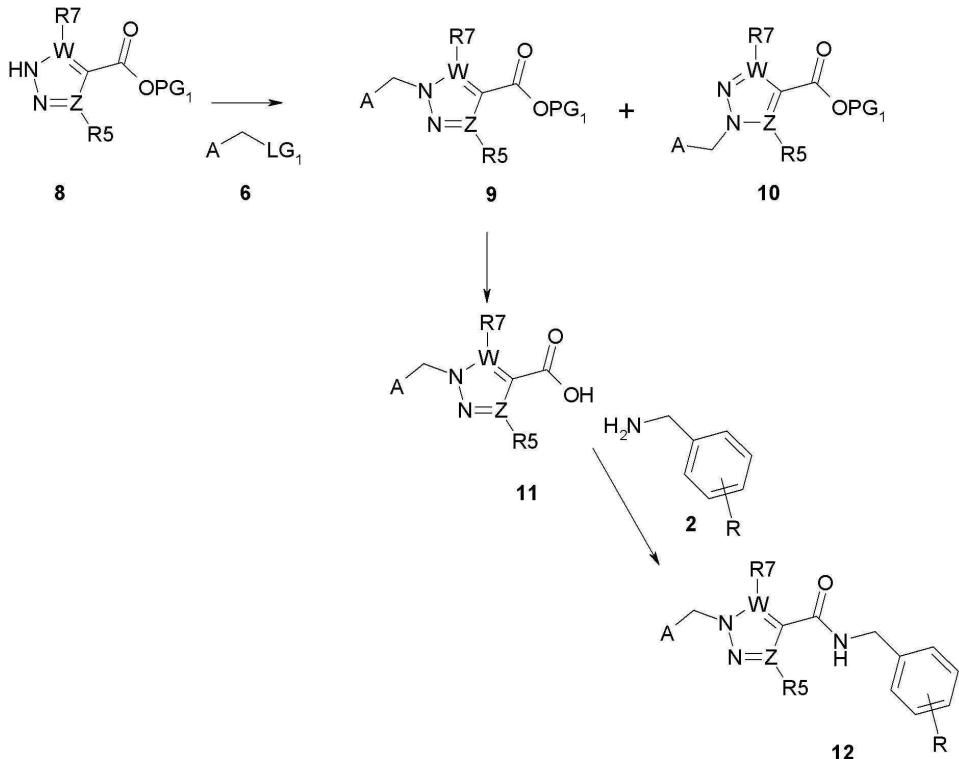
[0392]

반응식 2a

[0393]

반응식 2a에 대한 변형 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 2b에 기술된 경로를 이용해 제조할 수 있다. 반응식 2b는, 모이어티 Y가 N에 해당되어 보호기 전략이 채택되며 따라서 합성 단계가 다른 순서로 수행될 수 있다는 점에서, 반응식 2a와 차이가 있다. 전술한 바와 같이 에스테르 (PG)로 보호된 피라졸 카르복시산, 화합물 8을 화합물 6로 알킬화한다. 알킬화는 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 소듐 하이드라이드와 같은 염기의 존재 하에 수행될 수 있으며, 이 경우 이탈기는 할라이드 또는 설포네이트이다. 다른 예로, 알킬화는 미츠노부 조건 하에 트리페닐포스핀 존재 중에 알코올을 이용해 수행할 수 있다. 이 경우, 알킬화가 가능한 질소는 2개이며, 따라서 2종의 위치 이성질체 9 및 10이 형성된 가능성이 있다. 화합물 9 및 10은 이 단계 또는 합성의 후속 단계에서 당해 기술 분야의 당업자에게 널리 공지된 분리 방법을 이용해, 예를 들어 크

로마토그래피 또는 분별 결정 (fractional crystallisation)에 의해 분리할 수 있다. 화합물 9의 보호기는 가수분해에 의해 제거하여, 전술한 표준 방법을 이용하여 대응되는 산 11을 제조한다. 화합물 11을 전술한 적절한 커플링 방법을 이용해 아민 2와 커플링함으로써 화합물 12을 제조할 수 있다.

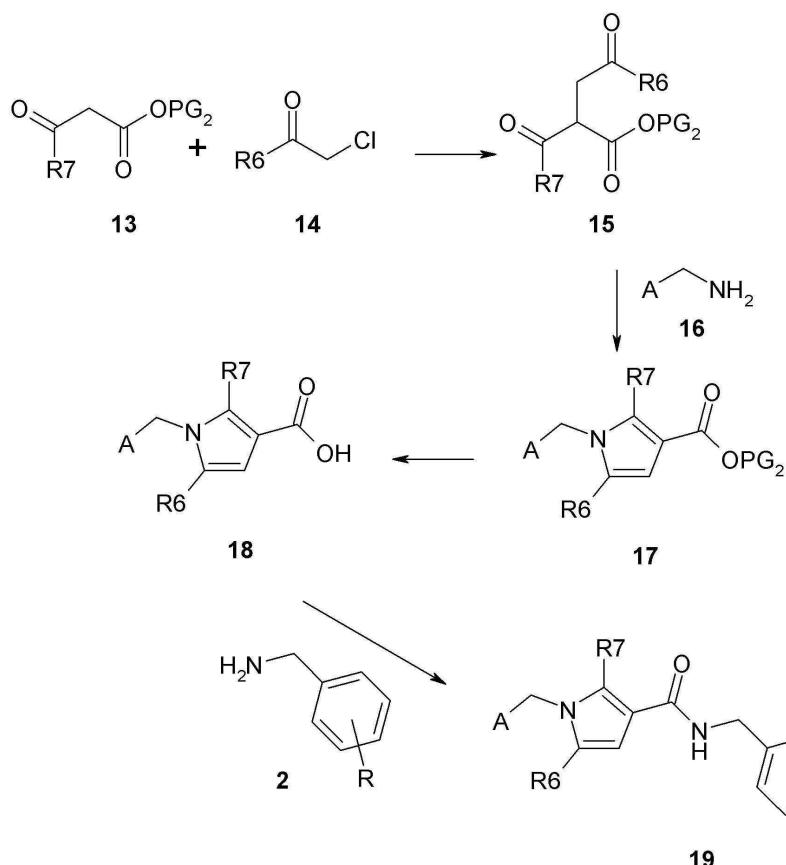


[0394]

[0395] 반응식 2b

[0396]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 3에 기술된 경로를 이용해 제조할 수 있다. 피를 17은, 전형적으로 전술한 바와 같이 보호기 (PG)로 보호된 알킬 케토아세테이트 13의 소듐 염을 포타슘 카보네이트와 같은 염기의 존재 하에 클로로케톤 14과 반응시켜 화합물 15를 제조하는 제1 단계와, 전형적인 제2 단계로 화합물 15를 비제한적인 예로 셀폰산 유도체, 예를 들어 p-톨루엔셀폰산과 같은 산의 존재 하에 아민 16과 반응시켜 화합물 17을 제조하는, 2 단계로 제조할 수 있으며, 이는 제3 단계에서 전술한 표준 방법으로 대응되는 산 18으로 이후 가수분해한다. 전형적인 제4 단계에서, 산 18은 전술한 적절한 커플링 방법으로 아민 2과 커플링하여 화합물 19을 제조할 수 있다.

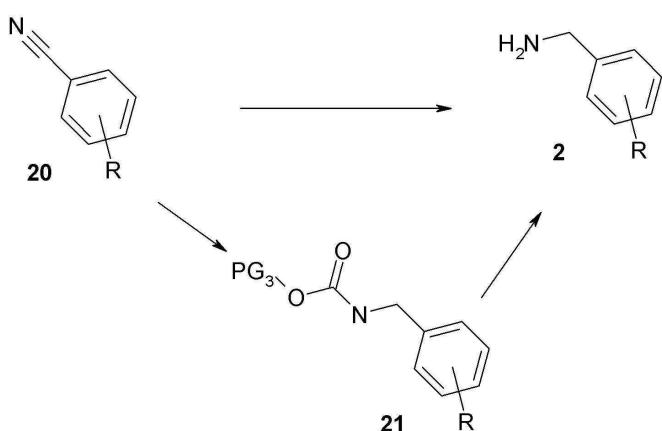


[0397]

[0398] 반응식 3

[0399]

아민, 화합물 2는 통례적인 합성 방법, 예를 들어, 비제한적인 예로, 반응식 4에 기술된 경로로 제조할 수 있다. 화합물 20의 니트릴을, 비제한적인 예로, 리튬 알루미늄 하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드 및 니켈 클로라이드, 소듐 보로하이드라이드 및 코발트 클로라이드, 보란 등의 표준 환원제와 팔라듐, 백금 또는 라니 니켈 등의 촉매에서의 촉매적 수소화 반응에 의해, 환원시킨다. 일부 경우에, 예를 들어, 환원제가 소듐 보호라이드라이드이거나 또는 촉매적 수소화 반응이 사용되는 경우, 형성된 아미노 기의 인시추 보호를 수행하여, 예를 들어 카바메이트 21, 예를 들어 *tert*-부톡시 카바메이트를 제조할 수 있다. 이는, 예를 들어, 중간 화합물 21의 크로마토그래피에 의해 정제하는데 도움이 될 수 있다. 보호기는, 이후 전술한 표준 조건으로 제거하여, 화합물 2를 제조한다.



[0400]

[0401] 반응식 4

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0402] 실시예

- [0403] 본 발명은 하기 약어들과 정의들이 사용된 아래 비제한적인 실시예를 통해 예시된다:
- [0404] aq 수용액
- [0405] DCM 다이클로로메탄
- [0406] DMF N,N-다이메틸포름아미드
- [0407] DMSO 다이메틸 살포사이드
- [0408] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0409] HATU 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트 (V)
- [0410] hrs 시간
- [0411] HOEt 하이드록시벤조트리아졸
- [0412] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정
- [0413] Me 메틸
- [0414] MeCN 아세토니트릴
- [0415] MeOH 메탄올
- [0416] Min 분
- [0417] MS 질량 스펙트럼
- [0418] NMR 핵 자기 공명 스펙트럼 - NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않은 한 주파수 400MHz에서 기록하였음
- [0419] Pet.Ether 60-80°C에서 끓는 페트롤륨 에테르 분획
- [0420] Ph 페닐
- [0421] SWFI 멸균 주사용수
- [0422] rt 실온
- [0423] THF 테트라하이드로푸란
- [0424] TFA 트리플루오로아세트산
- [0425] 모든 반응은 달리 언급되지 않은 한 질소 분위기 하에 수행하였다.
- [0426] ^1H NMR 스펙트럼은 중수소 용매를 기준 물질로 사용하여 실온에서 Bruker (400MHz) 스펙트로미터에서 기록하였다.
- [0427] 분자 이온은, Chromolith Speedrod RP-18e 컬럼, 50 x 4.6 mm를 이용해 13분간 0.1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$ 에서 0.1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ 로의 10% \rightarrow 90% 선형 농도 구배로 유속 1.5 mL/min으로 수행하여 LCMS로, 또는 4분간 Agilent, X-Select, 산성, 5-95% MeCN/물로 수득하였다. 데이터는 ThermoFinnigan Surveyor LC 시스템과 연계된 전자분무 이온화가 구축된 ThermoFinnigan Surveyor MSQ 질량 분광측정기를 이용해 수집하였다.
- [0428] 산물을 플래시 크로마토그래피로 정제하는 경우, '실리카'는 크로마토그래피용 실리카 겔, 0.035 내지 0.070 mm (220 내지 440 mesh) (예, Merck silica gel 60)을 지칭하며, 질소의 적용 압력은 칼럼 용출시 최대 10 p.s.i로 가압되었다. 역상 분취용 HPLC 정제는 Waters 2996 포토다이오드 어레이 검출기를 이용해 전형적으로 유속 20 mL/min으로 Waters 2525 바이너리 농도 구배 펌핑 시스템을 사용해 수행하였다.
- [0429] 용매와 시판 시약들 모두 제공받은 그대로 사용하였다.
- [0430] 화합물의 명칭은 MDL Information Systems 사의 ISIS 드로우 패키지의 일부로 제공되는 Autonom 소프트웨어, 또는 MarvinSketch의 일부로서 또는 IDBS E-WorkBook의 일부로서 제공되는 Chemaxon 소프트웨어를 사용해 생성하였다.

[0431] A. 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온

[0432] 4-(클로로메틸)벤질알코올 (5.0 g, 31.93 mmol)을 아세톤 (150 mL)에 용해하였다. 2-하이드록시페리딘 (3.64 g, 38.3 mmol)과 포타슘 카보네이트 (13.24 g, 95.78 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 교반한 후, 용매를 진공 제거하고, 잔사를 클로로포름 (100 mL) 중에 취하였다. 이 용액을 물 (30 mL), 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카), 용리제 3% MeOH/97% CHCl_3 에 의해 정제하여, 1(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (5.30g, 24.62mmol, 77% 수율).

[0433] $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238.$

[0434] B1. 1-(4-클로로메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온

[0435] 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온 (8.45 g, 39.3 mmol), 드라이 DCM (80 mL) 및 트리에틸아민 (7.66 mL, 55.0 mmol)을 얼음조에서 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (3.95 mL, 51.0 mmol)를 첨가하고, 얼음조에서 15분간 교반하였다. 얼음조를 제거한 다음, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)과 NH_4Cl 포화 수용액 (100 mL)으로 분배하였다. 수층을 추가의 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 유기상을 조합해 브린 (50 mL)으로 행구 다음 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 후 농축하여, 1-(4-클로로메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온 (8.65 g, 36.6 mmol, 93%의 수율)을 옅은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0436] $[\text{MH}]^+ = 234.1.$

[0437] B2. 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온

[0438] 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온 (2.30 g, 6.97 mmol)을 DCM (250 mL)에 용해하였다. 이 용액에 포스포러스 트리브로마이드 (5.78 g, 21.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 rt에서 교반하고, CHCl_3 (250 mL)로 희석하였다. 여과물을 포화 NaHCO_3 (aq) (30 mL), 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켜, 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-페리딘-2-온으로 동정된 백색 고형물을 수득하였다 (2.90 g, 10.43 mmol, 98%).

[0439] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.7.$

[0440] C. 메틸 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-페라졸-4-카르복실레이트

[0441] 포타슘 카보네이트 (519 mg, 3.76 mmol)를, DMF (5 mL) 중의 메틸 3-(메톡시메틸)-1H-페라졸-4-카르복실레이트 (320 mg, 1.88 mmol; CAS no. 318496-66-1 (WO 2012/009009에 기술된 방법에 따라 합성)) 및 1-(4-(클로로메틸)벤질)페리딘-2(1H)-온 (527 mg, 2.26 mmol) 용액에 첨가하여, 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 브린 (2 x 100 mL)으로 행구 다음 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과 및 진공 농축 (reduced *in vacuo*)하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (컬럼 40 g, 0-100% EtOAc/[이]소헥산), 2종의 위치이성질체를 수득하였다. 컬럼에서 용리된 2번쨰 이성질체를 수집해, 무색 겔 으로서 메틸 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-페라졸-4-카르복실레이트 (378 mg, 1.01 mmol, 53.7% 수율)를 수득하였다.

[0442] $[\text{MH}]^+ = 368.2.$

[0443] D. 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-페라졸-4-카르복시산

[0444] THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중의 메틸 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-페라졸-4-카르복실레이트 (3.77 g, 10.26 mmol)에 2M NaOH 용액 (15.39 mL, 30.8 mmol)을 첨가하여, 밤새 rt에서 교반하였다. 1M HCl (50 mL)을 첨가하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 브린 (50 mL)으로 행구고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과 및 진공 농축하여, 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-페라졸-4-카르복시산 (1.22 g, 3.45 mmol, 33.6% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0445] $[\text{MH}]^+ = 354.2$

[0446] G. [4-(4-메틸-페라졸-1-일메틸)-페닐]-메탄올

[0447] 4-(클로로메틸)벤질알코올 (5.47 g, 34.9 mmol)을 아세톤 (50 mL)에 용해하였다. 4-메틸피라졸 (2.86 g, 34.9 mmol)과 포타슘 카보네이트 (5.07 g, 36.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 18시간, 그리고 60°C에서 30시간 교반한 후, 용매를 진공 제거하고, 잔사를 EtOAc (100 mL) 중에 취하였다. 이 용액을 물 (30 mL), 브린 (30 mL)으로 헹구고, 건조 (MgSO_4) 및 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카), 용리제 농도 구배 10 \rightarrow 80% EtOAc/이소헥산에 의해 정제하고, 분획들을 합하여 진공 증발함으로써, [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-페닐]-메탄올로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (3.94 g, 18.90 mmol, 54% 수율).

[0448] $[\text{MH}]^+ = 203.$

H. 1-(4-클로로메틸-벤질)-4-메틸-1H-피라졸

[0450] [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-페닐]-메탄올 (2.03 g, 10.04 mmol)과 트리에틸아민 (1.13 g, 11.54 mmol)을 DCM (40 mL)에 용해하였다. 이 용액에, 메탄설포닐 클로라이드 (1.26 g, 11.04 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18시간 교반하고, CHCl_3 (250 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (30 mL), 물 (30 mL), 브린 (30 mL)으로 헹구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카), 용리제 농도 구배 0 \rightarrow 60% EtOAc/이소헥산으로 정제하고, 분획들을 합하여 진공 증발함으로써, 1-(4-클로로메틸-벤질)-4-메틸-1H-피라졸로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.49 g, 6.62 mmol, 60% 수율).

[0451] $[\text{MH}]^+ = 221, 223.$

M. 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르

[0453] 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (850 mg, 3.06 mmol)을 DMF (10 mL)에 용해하였다. 5-아미노-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (522 mg, 3.36 mmol)와 세슘 카보네이트 (1.99 g, 6.11 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 교반한 후 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 이 용액을 물 (30 mL), 브린 (30 mL)으로 헹구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카), 용리제 농도 구배 30% Pet ether/70% EtOAc \rightarrow 100% EtOAc로 정제함으로써, 2종의 위치이성질체를 수득하였다. 컬럼에서 두번쩨로 용리된 이성질체를 수집하여, 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (480 mg, 1.36 mmol, 45%의 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다.

[0454] $[\text{MH}]^+ = 353.1$

N. 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산

[0456] 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (480 mg, 1.36 mmol)를 THF (50 mL)와 물 (5 mL)에 용해하였다. 리튬 하이드록사이드 (16.3 mg, 6.81 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 교반한 다음 휘발성 물질을 진공 제거하고, 수성 잔류물을 CHCl_3 (150 mL)로 헹구었다. 수 층에 1M HCl을 첨가하여 pH7로 적정한 다음 CHCl_3 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 조합하여 물 (30 mL), 브린 (30 mL)으로 헹구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켜, 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (370 mg, 1.14 mmol, 84% 수율).

[0457] $[\text{MH}]^+ = 325.2$

P. (2-플루오로-3-메톡시-벤질)-카르bam산 tert-부틸 에스테르

[0459] 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 (500 mg, 3.31 mmol)을 메탄올 (40 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C까지 냉각 시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 6수화물 (79 mg, 0.33 mmol)과 다이-tert부틸 다이카보네이트 (1.44 g, 6.62 mmol)를 첨가한 다음 소듐 보로하이드라이드 (876 mg, 23.16 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, rt까지 승온시켜 3일간 교반하였다. MeOH는 진공 제거하였다. 잔류물을 CHCl_3 (150 mL)에 용해하고, 포화 NaHCO_3 (aq) (50 mL), 물 (50 mL), 브린 (50 mL)으로 헹군 다음 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카), 용리제 20% EtOAc/80% Pet.ether에 의해 정제하여, (2-플루오로-3-메톡시-벤질)-카르bam산 tert-부틸 에스테르로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (540 mg, 0.2 mmol, 64% 수율).

[0460] $[\text{MH}]^+ = 255.8$

[0461] Q. 2-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드

(2-플루오로-3-메톡시-벤질)-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (600 mg, 2.35 mmol)를 4M HCl/다이옥산 (40 mL)에 용해하였다. rt에서 2시간 후, 용매를 진공 제거하여, 2-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드로 동정되는 옅은 노란색 고형물을 수득하였다 (414 mg, 2.17 mmol, 92% 수율).

[0463] $[\text{MH}]^+ = 155.9.$

T. 1-tert-부틸 4-에틸 3-아미노피라졸-1,4-다이카르복실레이트

DCM (10 mL) 중의 5-아미노-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (250 mg, 1.61 mmol)에, 다이-tert-부틸 디아보네이트 (352 mg, 1.61 mmol)와 다이이소프로필에틸아민 (702 $\mu\ell$, 521 mg, 4.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 회석하고, 물을 첨가한 후 분리한 다음 브린으로 행구고 건조 (MgSO_4), 여과 및 진공 농축하였다. 플래시 크로마토그래피를 통해 1-tert-부틸 4-에틸 3-아미노피라졸-1,4-다이카르복실레이트를 백색 고형물로서 수득하였다 (122 mg, 30% 수율).

[0466] $[\text{MH}]^+ = 256.2.$

U. 에틸 3-아세트아미도-1H-피라졸-4-카르복실레이트

1-tert-부틸 4-에틸 3-아미노피라졸-1,4-다이카르복실레이트와 아세틸 클로라이드의 혼합물을 0°C에서 교반한 다음 2시간 환류 가열하였다. 과량의 아세틸 클로라이드는 진공 제거하였다. 물을 첨가하고, 형성된 혼합물은 rt에서 18시간 교반하였다. 석출물을 진공 여과에 의해 수집하여 건조함으로써, 에틸 3-아세트아미도-1H-피라졸-4-카르복실레이트를 백색 고형물로서 수득하였다 (46 mg). 수계 여과물은 DCM (4 x 15 mL)으로 추출하고, 유기 층을 조합하여 건조 (MgSO_4), 여과 및 진공 농축하여, 에틸 3-아세트아미도-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (48 mg)의 추가 분획을 수득하였다 (전체 수율 94 mg, 99%).

[0469] $[\text{MH}]^+ = 197.8$

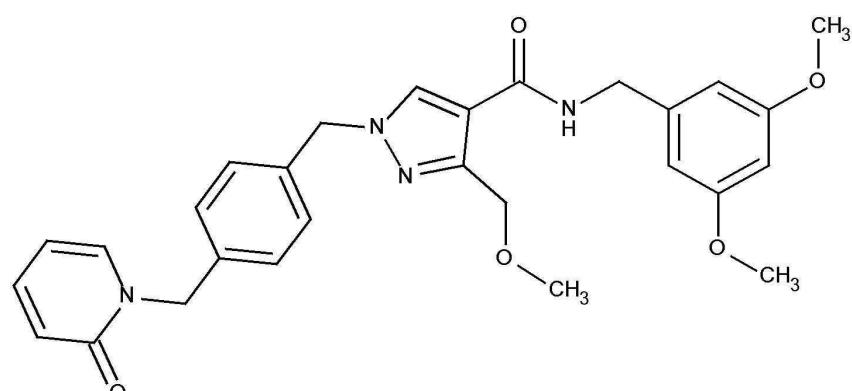
V. 5-다이메틸아미노-1H-피라졸-4-카르복시산 에스테르

5-아미노-1H-피라졸-4-카르복시산 에스테르 (1.0 g, 6.45 mmol)를 메탄올 (200 mL)에 용해하고, 용액에 질소를 펴징하였다. 포름알데하이드 (37 중량%, 4.5 mL, 21.18 mmol)를 첨가한 다음 하고, 10% Pd/C (1.0 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 10 psi 하에 Parr hydrogenator에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하여 촉매를 제거하고, 잔류물을 메탄올 (200 mL)과 물 (20 mL)로 행구었다. 여과물을 조합해 진공 증발하였다. 조산물 잔류물을 메탄올/다이에틸 에테르로 트리투레이션하고, 여과물을 농축하여, 표제 화합물로 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (1.1 g, 6.00 mmol, 93% 수율).

[0472] $[\text{MH}]^+ = 183.7.$

실시예 1

N-(3,5-다이메톡시벤질)-3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복사미드



[0475] [0476] 무수 DCM (1.5 mL) 및 무수 DMF (0.3 mL) 중의, 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-

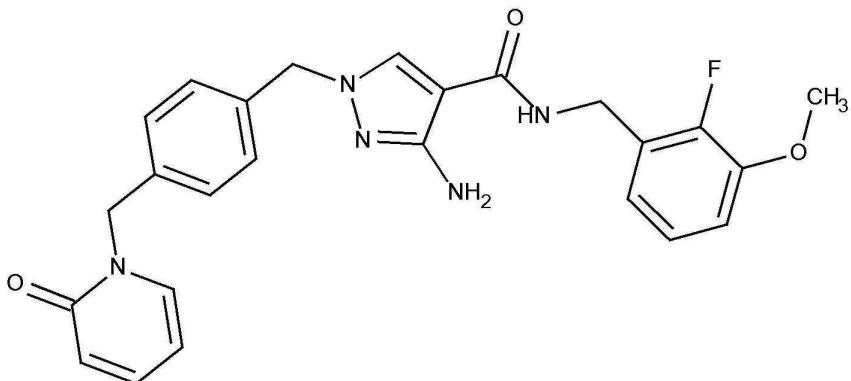
피라졸-4-카르복시산 (80 mg, 0.226 mmol), (3,5-다이메톡시페닐)메탄아민 (45.4 mg, 0.272 mmol) 및 HATU (95 mg, 0.249 mmol) 혼합물에, N,N-다이이소프로필에틸아민 (99 μ L, 0.566 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 농축하고, 잔류물을 DCM 중에 플래시 크로마토그래피에 주입하여 1 \rightarrow 10% MeOH (0.3% NH₃ 함유)/DCM 농도 구배로 용출시켜, 검을 수득하였다. 이 산물을 아세토니트릴 (0.5 mL)에 용해하고, 물 (3 mL)을 첨가하였으며, 석출물이 형성되었다. 이에 초음파 처리 후, 여과 및 진공 건조하여, N-(3,5-다이메톡시벤질)-3-(메톡시메틸)-1-(4-(2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복사미드 (76 mg, 0.150 mmol, 66.1% 수율)를 끈적한 옅은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0477] ¹H NMR (d6-DMSO) δ : 3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.3Hz), 6.40 (1H, dd, J = 9.2, 1.4Hz), 6.44 (2H, d, J = 2.3Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.1, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz).

[0478] [MH]⁺ = 503.3.

실시예 2

3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드



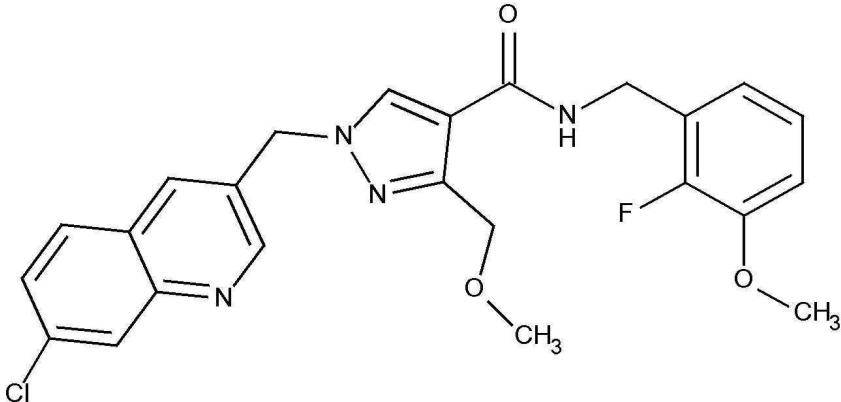
[0481]

[0482] 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (75 mg, 0.23 mmol)을 DCM (20 mL) 및 DMF (1 mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C까지 냉각하였다. 2-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드 (53 mg, 0.28 mmol)를 첨가한 다음 HOEt (34 mg, 0.25 mmol)와 트리에틸아민 (70 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 그런 후, 카르보디이미드 수용액 (53 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, rt로 승온 시켜 3일간 교반하였다. 혼합물을 클로로포름 (200 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (aq) (50mL), 물 (50mL) 및 브린 (50mL)으로 혼군 다음 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카), 용리제 4% MeOH / 96% CHCl₃에 의해 정제하여, 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (92 mg, 0.20 mmol, 86% 수율).

[0483] [MH]⁺ = 462.2.

[0484] ¹H NMR: (d6-DMSO) δ : 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.9Hz).

실시예 3

[0486] 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일 메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드

[0487]

[0488] (7-클로로-퀴놀린-3-일)-메탄올

7-클로로퀴놀린-3-카르복시산 (500 mg, 2.4 mmol)을 무수 THF (20 mL)에 용해하고, -20°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (1.0 mL, 7.23 mmol)과 이소부틸 클로로포르메이트 (0.38 mL, 2.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 20분간 교반한 다음, 소듐 보로하이드라이드 (731 mg, 19 mmol) 수용액 (2 mL)에 0°C에서 부었다. 반응 혼합물을 rt까지 승온시키고, 18시간 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 충분리하였다. 유기 층은 물 (20 mL), 브린 (20 mL)으로 헹구고, 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 진공 증발하여, 노란색 고형물을 수득하였다. 이 고형물을 실리카에서 EtOAc/Pet.ether로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여, (7-클로로-퀴놀린-3-일)-메탄올을 오프 화이트 고형물로서 수득하였다 (134 mg, 29% 수율).

[0489] $[\text{MH}]^+ = 194.1.$ [0491] 3-브로모메틸-7-클로로-퀴놀린

(7-클로로-퀴놀린-3-일)-메탄올 (134 mg, 0.692 mmol)을 DCM (5 mL)에 용해하였다. PBr_3 (65 $\mu\ell$, 0.692 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 3시간 교반하였다. 완료되면, 반응 혼합물을 NaHCO_3 희석 수용액 (10 mL)으로 퀸ching하였다. 충분리 후, 유기 층을 물 (10 mL) 및 브린 (10 mL)으로 헹구었다. 이 유기 층을 건조 (MgSO_4), 여과 및 진공 농축하여, 3-브로모메틸-7-클로로-퀴놀린으로 동정되는 노란색 고형물을 수득하였다 (78mg, 44% 수율).

[0493] $[\text{MH}]^+ = 257.6$ [0494] 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일 메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 메틸 에스테르

메틸 3-(메톡시메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (51 mg, 0.304 mmol; CAS no. 318496-66-1 (WO 2012/009009)에 기술된 방법에 따라 합성))를 DMF (2 mL) 중에 취하고, 포타슘 카보네이트 (84 mg, 0.608 mmol)와 3-브로모메틸-7-클로로-퀴놀린 (78 mg, 0.304 mmol)을 처리하였다. 반응물을 밤새 rt에서 교반하였다. EtOAc (60 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하고, 충분리하였다. 유기층을 물 (3 x 10 mL), 브린 (10 mL)으로 헹구고, 건조 (MgSO_4) 및 여과하고, 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 크로마토그래피에서 EtOAc / Pet.ether로 용출시켜 정제함으로써, 2종의 이성질체 산물을 수득하였다. 빨리 용리된 산물은 원치않은 위치 이성질체로 동정되었다. 더 늦게 용리된 산물은 노란색 오일로 수득하였으며, 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일 메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 메틸 에스테르로 동정되었다 (53 mg, 50% 수율).

[0496] $[\text{MH}]^+ = 345.8$ [0497] 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일 메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산

에탄올 (10 mL) 중의 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일 메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 메틸 에스테르 (53 mg, 0.153 mmol)에 소듐 하이드록사이드 (61 mg, 1.53 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4.5시간 동안 왕성하게 환류하게 가열하였다. 혼합물을 냉각시켜 진공 농축하였다. 잔류물을 물 (5 mL)로 희석하고, pH 3.6으로 2M HCl로 적정한 다음 90% 클로로포름/10% 이소프로필 알코올 (6 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하여 건조

(Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축하여, 옅은 노란색 고형물로 동정되는 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산을 수득하였다. (50 mg, 98% 수율).

[0499] [MH]⁺ = 332.

1-(7-클로로-퀴놀린-3-일메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드

1-(7-클로로-퀴놀린-3-일메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (25 mg, 0.075 mmol)을 0°C에서 DCM (5 mL) 중에 취하였다. 이 용액에, 트리에틸아민 (52 μl, 0.377 mmol), HOEt (12 mg, 0.09 mmol) 및 수용성 카르보디이미드 (20 mg, 0.106 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 2-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드 (14 mg, 0.075 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt까지 승온시켜 주말동안 교반하였다. 반응물을 CHCl₃ (50 mL)로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액 (20 mL)으로 헹군 다음 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 헹구었다. 유기 층을 건조 (MgSO₄), 여과 및 진공 농축하였다. 조산물을 6% 메탄올/94% DCM으로 용출하는 크로마토그래피로 정제하여, 1-(7-클로로-퀴놀린-3-일메틸)-3-메톡시메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (16 mg, 45%의 수율).

[0502] [MH]⁺ = 469.

[0503] ¹H NMR (DMSO): 3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87–6.91 (1H, m), 7.03–7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2 Hz).

실시예 41

3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카르보니트릴

큰 마이크로웨이브용 바이얼에서, DMF (5 mL) 중의 2-브로모-3-플루오로-4-메톡시피리딘 (1 g, 4.85 mmol) 용액에 시아노구리 (1.304 g, 14.56 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 바이얼을 밀봉하고, 16시간 동안 100°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 진한 혼탁액에 초음파를 처리하고, 필요한 추가의 물 (40 mL)과 EtOAc (2 x 50 mL)를 초음파 처리하면서 첨가하여, 석출되는 고형물을 분해하였다. 층을 조합해 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 유기 층을 분리한 다음 이를 브린 (50 mL)으로 헹구고, 마그네슘 살레이트 상에서 건조 및 여과한 후 용매를 감압 하에 제거하여, 원하는 화합물 3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카르보니트릴로 동정되는 옅은 녹색 고형물을 수득하였다 (100 mg, 0.578 mmol, 12% 수율).

(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르

3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.578 mmol)을 무수 메탄올 (10 mL, 247 mmol)에 용해하고, 니켈 클로라이드 6수화물 (14 mg, 0.058 mmol)을 첨가한 다음 다이-tert-부틸 디아카보네이트 (255 mg, 1.157 mmol)를 첨가하였다. 제조된 옅은 녹색 용액을 얼음조에서 -5°C까지 냉각시킨 다음 소듐 보로하이드라이드 (153 mg, 4.05 mmol)를 나누어 첨가하고, 이때 반응 온도는 ~0°C에서 유지하였다. 진갈색 용액을 0°C에서 교반시키고, 서서히 rt로 승온시킨 다음 다시 rt에서 3시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 40°C에서 증발시켜 건조시켜, 검정색 잔류물을 수득하고, 이를 DCM (10 mL)으로 희석하여 소듐 하이드로겐 카보네이트 (10 mL)로 헹구었다. 애멸견이 형성되어, 유기 상을 상 분리 카트리지를 통해 분리한 다음 농축하였다. 조산물 액체를 EtOAc / 이소헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 투명한 노란색 오일로서 수득하였다 (108 mg, 62 % 수율).

[0509] [MH]⁺ = 257.

C-(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 염

(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (108 mg, 0.358 mmol)를 이소프로필 알코올 (1 mL) 중에 취한 다음 HCl (이소프로필 알코올 중의 6N) (1 mL, 0.578 mmol)을 rt에서 첨가하고, 2시간 동안 40°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축한 다음 에테르로 트리투레이션하고, 초음파 처리 후 디켄팅하여, C-(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 염으로 동정되는 크림형의 유색 고형물을 수득하였다 (75 mg, 55%의 수율).

[0512] $[\text{MH}]^+ = 157.$

[0513] 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-아미드

[0514] 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (75 mg, 0.212 mmol), C-(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 염 (49 mg, 0.212 mmol) 및 HATU (89 mg, 0.233 mmol)를, 트리에틸아민 (177 μl , 1.270 mmol)이 첨가된 무수 DCM (3 mL)에 혼탁하고, 초음파 처리 후 4시간 동안 rt에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득되는 잔류물을 암모늄 클로라이드 용액 (5 mL)으로 퀸칭하였다. 수득되는 오프 화이트 고형물을 초음파 처리하고, 감압 하에 여과한 다음 물로 헹구고, 진공 오븐에 넣어 밤새 40°C에 두었다. 조산물을 (1% 암모니아-메탄올)/DCM으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-아미드를 백색 고형물로서 수득하였다 (67 mg, 64%의 수율).

[0515] $[\text{MH}]^+ = 492.$

[0516] NMR (d^6 -DMSO) δ : 3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, $J = 1.4, 6.7\text{Hz}$), 6.39 (1H, ddd, $J = 0.7, 1.4, 9.2\text{Hz}$), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.9\text{Hz}$), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.7, 2.1, 6.8\text{Hz}$), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$).

실시예 77

6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤조산

[0519] 아세트산 (50 mL) 및 물 (50 mL) 중의 2-플루오로-3-메톡시벤조산 (10 g, 58.8 mmol) 혼탁액에, rt에서, 브롬 (6.06 mL, 118 mmol)을 점적 첨가하였다. 그런 후, 반응물을 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 석출물을 여과하였다. 고형물을 물 (200 mL) 및 이소헥산 (50 mL)으로 헹구어, 6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤조산을 백색 고형물로서 수득하였다 (12.098 g, 82% 수율).

[0520] $[\text{MH}]^+ = 249/251.$

(6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-메탄올

[0522] THF (20 mL) 중에 교반한 6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤조산 (4.13 g, 16.58 mmol) 용액에 4-메틸모르폴린 (1.914 mL, 17.41 mmol)을 첨가한 다음 이소부틸 클로로포르메이트 (2.15 mL, 16.58 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 여과하여 제조된 염을 제거하고, 고형물을 추가의 THF (10 mL)로 헹구었다. 여과물 및 세척물을 합하여, 얼음조에서 0°C까지 냉각한 다음 차가운 물 (10 mL) 중의 NaBH₄ (0.659 g, 17.41 mmol)를 한번에 첨가하고 (가스 발생), 실온까지 승온시켜 1시간 교반하였다. 산성 pH가 달성될 때까지 1M HCl (30 mL)을 조심스럽게 첨가하여 반응 혼합물을 퀸칭하였다. 산물을 다이에틸 에테르 (150 mL)로 추출하였다. 그런 후, 유기 층을 2M NaOH (2 x 100 mL)로 헹궈 출발물질 카르복시산을 제거하고, 1M HCl (100 mL)로 헹궈 산성화한 다음 브린 (100 mL)으로 헹구고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조 및 여과한 후 진공 하에 용매를 제거하였다. 조산물을 0-50% EtOAc/이소헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, (6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-메탄올을 무색 오일로서 수득하였다 (1.37g, 50% 수율).

[0523] $[\text{MH}]^+ = 217/219.$

1-브로모-2-클로로메틸-3-플루오로-4-메톡시-벤젠

[0525] 무수 DCM (4 mL) 중의 (6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-메탄올 (500 mg, 2.127 mmol) 용액에 트리에틸아민 (415 μl , 2.98 mmol)을 처리한 다음 메탄설포닐 클로라이드 (214 μl , 2.77 mmol)를 처리하였다. 혼합물을 밤새 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL) 및 NH₄Cl 포화 수용액 (40 mL)으로 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 수 층을 추가의 DCM (40 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합해 물 (40 mL), 브린 (40 mL)으로 헹구고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 조산물을 크로마토그래피에 의해 농도 구배 0 \rightarrow 30% EtOAc/이소헥산을 적용해 정제함으로써, 1-브로모-2-클로로메틸-3-플루오로-4-메톡시-벤젠 (468 mg, 86%의 수율)을 백색 고형물로 수득하였다.

[0526] 2-(6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질)-이소인돌-1,3-다이온

무수 DMF (5 mL) 중의 1-브로모-2-클로로메틸-3-플루오로-4-메톡시-벤젠 (460 mg, 1.815 mmol) 용액에 포타슘 프탈이미드 (403 mg, 2.178 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 밤새 90°C에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (3 x 35 mL), 브린 (35 mL)으로 헹군 다음 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축하여, 노란색 고형물을 수득하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피에서 농도 구배 0 → 50% EtOAc / 이소헥산으로 용출시켜 정제하였다. 원하는 산물 2-(6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질)-이소인돌-1,3-다이온을 백색의 침상 형태로 분리하였다 (372 mg, 56% 수율).

[0528] $[\text{MH}]^+ = 364.0/366.0.$

[0529] 6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질아민

메탄올 (7.5 mL) 중의 2-(6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질)-이소인돌-1,3-다이온 (0.368 g, 1.011 mmol) 혼탁액에 하이드라진 수화물 (0.064 mL, 1.314 mmol)을 처리하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 환류 가열하였다. 조산물 혼합물을 SCX 컬럼 (8 g)에 바로 로딩하고, MeOH로 헹군 다음 1% NH_3/MeOH 로 용출시켜 6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질아민 (204 mg, 85% 수율)을 노란색 오일로 수득하였다.

[0531] $[\text{MH}]^+ = 233.9/235.9.$

[0532] 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-파라졸-4-카르복시산 6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드

25 mL 플라스크에, 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소파리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-파라졸-4-카르복시산 (130 mg, 0.368 mmol), (6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질아민 (86 mg, 0.368 mmol), HATU (154 mg, 0.405 mmol), 무수 DCM (3 mL) 및 무수 DMF (0.5 mL)를 넣었다. N,N-이소프로필에틸아민 (160 μl , 0.920 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 농축한 다음 MeOH (4 mL)에 다시 용해시키고, SCX에 주입하여 MeOH로 세척 후 1% NH_3/MeOH 로 용출시켰다. 잔류물을 다시 크로마토그래피에 주입하여 농도 구배 0 → 10% MeOH (0.3% NH_3 함유) / DCM으로 용출시켜 정제함으로써, 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-파라졸-4-카르복시산 6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드 (191 mg, 89% 수율)를 백색 품으로 수득하였다.

[0534] $[\text{MH}]^+ = 569.2/571.2$

[0535] 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-파라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드

다이메틸아세트아미드 (1.2 mL) 중에 탈기한 다이시아노아연 (24.13 mg, 0.205 mmol) 및 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-파라졸-4-카르복시산 6-브로모-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드 (90 mg, 0.158 mmol) 용액에, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (18.26 mg, 0.016 mmol)을 첨가한 다음, 이 혼합물을 110°C까지 밤새 가열하였다. 혼합물을 농도 구배 0 → 10% (0.3% NH_3/MeOH) / DCM으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-파리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-파라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드를 엷은 노란색 품으로서 수득하였다 (21 mg, 25% 수율).

[0537] $[\text{MH}]^+ = 516.3.$

[0538] ^1H NMR ($d^6\text{-DMSO}$) δ : 3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 6.7, 1.4\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J = 6.8, 2.1\text{Hz}$), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, $J = 5.2\text{Hz}$).

[0539] 실시예 83

[0540] 2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-벤즈알데하이드

얼음-염 (ice-salt)에서 냉각 중인 메탄올 (8 mL, 198 mmol)이 든 플라스크에, 소듐 하이드라이드 (1.318 g,

33.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 냉각 조를 제거한 다음 rt까지 승온시켰다. 제2 용기 (250 mL 플라스크)에서, 2-클로로-3,6-다이플루오로벤즈알데하이드 (5 g, 27.5 mmol)를 무수 메탄올 (60 mL, 1483 mmol)과 THF (25 mL, 305 mmol)의 혼합물에 용해하고, 60°C까지 승온시켰다. 60°C에서, 소듐 메톡사이드 용액을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 첨가가 끝나면, 반응 혼합물을 밤새 60°C까지 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 밝은 노란색 고형물을 수득하였고, 이를 물 (100 mL)로 퀸칭한 다음 초음파 처리 후 30분간 교반시켰다. 수득되는 노란색 고형물을 여과, 수세 및 감압 하에 건조한 다음 40°C 진공 오븐으로 이동시켜 밤새 두었다. 조산물을 EtOAc / 이소헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 화합물 2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-벤즈알데하이드를 오프 화이트 고형물로서 수득하였다 (3.19 g, 61% 수율).

[0542] $[\text{MH}]^+ = 189/191.$

2-클로로-3-다이플루오로메틸-1-플루오로-4-메톡시-벤젠

2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-벤즈알데하이드 (2 g, 10.61 mmol)를 무수 DCM (30 mL, 466 mmol)에 질소 충진된 별룬 하에서 용해한 다음 염-얼음 조에서 냉각시켰다. 이 용액에 다이에틸아미노설퍼 트리플루오리아이드 (4.20 mL, 31.8 mmol)를 점적 첨가하여, 노란색 용액을 수득하였다. 반응물을 5분간 0°C에서 교반한 다음 얼음 조는 제거하고, 반응물을 rt까지 밤새 승온시켰다. 반응 혼합물을 서서히 포화 소듐 하이드로겐 카보네이트 (100 mL)에 퀸칭하고, 유기 층을 분리하여 브린 (100 mL)으로 헹군 다음 상 분리 카트리지를 이용해 건조하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 오렌지색 오일을 수득하였으며, 이를 EtOAc/이소헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2-클로로-3-다이플루오로메틸-1-플루오로-4-메톡시-벤젠 (1.0g, 43%의 수율)을 얻은 노란색 오일로서 분리하였고, 이를 정치시켜 고체화하였다.

2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤조니트릴

2-클로로-3-다이플루오로메틸-1-플루오로-4-메톡시-벤젠 (1g, 4.75 mmol)을 다이시아노아연 (0.558 g, 4.75 mmol)이 첨가된 무수 다이메틸아세트아미드 (7 mL, 74.7 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물에 20분간 질소를 버블 처리한 다음 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (0.087 g, 0.095 mmol) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)과 다이클로로메탄의 복합체 (0.139 g, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 150°C에서 질소 분위기 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 퀸칭한 다음 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 브린 (3 x 200 mL)으로 헹구고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과 및 감압 증발시켜, 검갈색 오일을 수득하였다. 이 조산물을 EtOAc/이소헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤조니트릴 (182 mg, 17% 수율)을 갈색 고형물로서 수득하였다.

[0547] $[\text{MH}]^+ = 202.1.$

(2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질)-카르밤산 tert-부틸 에스테르

2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-3-메톡시-벤조니트릴 (182 mg, 0.778 mmol)을 무수 메탄올 (5 mL, 124 mmol)에 용해한 다음, 여기에 니켈 클로라이드 6수화물 (19 mg, 0.078 mmol)과 다이-tert-부틸 다이카보네이트 (343 mg, 1.556 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 형성된 옅은 녹색 용액을 얼음-염 조에서 -5°C까지 냉각시킨 다음 반응 온도를 ~0°C에서 유지하면서 소듐 보로하이드라이드 (206 mg, 5.45 mmol)를 나누어 첨가하였다. 짙은 갈색 용액을 10°C에 교반시키고, 밤새 rt까지 서서히 승온시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 다음 DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)로 분배하였다. 수 상은 DCM (2 x 10 mL)으로 다시 추출하였다. 유기 상을 조합하여 브린 (10 mL)으로 헹구고, 상 분리 카트리지를 사용해 건조한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 EtOAc/이소헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, (2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 백색 왁스형 고형물로서 수득하였다 (158 mg, 63% 수율).

[0550] $[\text{MNa}]^+ = 328$

2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드

(2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (158 mg, 0.492 mmol)를 이소-프로필 알코올 (1 mL) 중에 취한 다음 HCl (이소-프로필 알코올 중의 6N) (1 mL, 0.778 mmol)를 첨가하여 40°C에서 1시간 교반하였다. 오프 화이트 석출물이 형성되었고, 이를 진공 여과에 의해 수집하여 이소-프로필 알코올 (1 mL)로 헹궈, 원하는 산물 2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드를 오프 화

이트 고형물로서 수득하였다 (43 mg, 22% 수율).

[0553] $[\text{MH}]^+ = 206.$

[0554] 3-메톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-페라졸-4-카르복시산 2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질아미드

[0555] 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-페라졸-4-카르복시산 (58 mg, 0.162 mmol), 2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드 염 (40.2 mg, 0.163 mmol) 및 HATU (68.3 mg, 0.180 mmol)를 무수 DCM (3 mL)에 혼탁하고, 여기에 트리에틸아민 (91 μl , 0.653 mmol)을 첨가한 다음 초음파 처리한 후 3시간 동안 rt에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 암모늄 클로라이드 용액 (5 mL)으로 퀸칭하여 옅은 갈색 고형물을 수득하였으며, 이를 주말 동안 rt에서 교반하였다. 이 고형물을 감압 하에 여과하고, 수세, 감압 하 건조한 다음 데시케이터에 넣어 50°C에서 3시간 두었다. 원하는 산물, 3-에톡시메틸-1-[4-(2-옥소-2H-페리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-페라졸-4-카르복시산 2-다이플루오로메틸-6-플루오로-3-메톡시-벤질아미드가 자유 유도성 크림 고형물로서 분리되었다 (74 mg, 83% 수율).

[0556] $[\text{MH}]^+ = 541.2.$

[0557] NMR (d^6 -DMSO) δ 3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.22 (1H, s).

[0558] 실시예 126

5-브로모메틸-2-플루오로-페리딘

[0560] 2-플루오로-5-메틸페리딘 (5.0 g, 45 mmol)을 1,2-다이클로로에탄 (120 mL)에 용해하였다. 이 용액에 N-브로모숙신이미드 (9.61 g, 54 mmol)와 아조비스이소부티로니트릴 (739 mg, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 5시간 동안 환류 (95°C) 교반한 다음 반응물을 rt까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 CHCl_3 (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 (1 x 20 mL), 물 (1 x 20 mL) 및 브린 (1 x 20 mL)으로 순차적으로 행군 다음 건조 (Na_2SO_4)하고 PS 폐이퍼를 통해 여과 후 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 10% EtOAc, 90% Pet.Ether로 용출하는 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여, 5-브로모메틸-2-플루오로-페리딘으로 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (5.9g, 69% 수율).

[0561] $[\text{MH}]^+ = 191.76.$

[0562] NMR (CDC13): 4.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 7.84 (1H, td, J = 7.8, 2.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.2 Hz).

1-(6-플루오로-페리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-페라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르

[0564] 에틸 3-트리플루오로메틸-1H-페라졸-4-카르복실레이트 (1.57 g, 7.53 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해하고, 5-브로모메틸-2-플루오로-페리딘 (1.3 g, 6.84 mmol) 및 세슘 카보네이트 (6.69g, 20.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 교반한 다음 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 이 용액을 물 (1 x 30 mL), 브린 (1 x 30 mL)으로 행군 후 건조 (Na_2SO_4) 및 PS 폐이퍼를 통한 여과를 수행하고 진공 증발하였다. 잔류물을 85% Pet.ether, 15% EtOAc로 용출하는 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여, 1-(6-플루오로-페리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-페라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 백색 품 고형물을 수득하였다 (1.26 g, 58%의 수율).

[0565] $[\text{MMeCN}]^+ = 358.75.$

1-(6-플루오로-페리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-페라졸-4-카르복시산

[0567] 1-(6-플루오로-페리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-페라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (1.26 g, 3.97 mmol)를 THF (50 mL) 및 물 (5 mL)에 용해한 다음 리튬 하이드록사이드 (476 mg, 19.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 교반한 다음 용매를 진공 농축하고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 취하였다. 수증을 추출하여, 1M HC1로 pH2가 될 때까지 산성화한 다음 CHCl_3 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 조합해 물

(1 x 30 mL)과 브린 (1 x 30 mL)으로 순차적으로 헹구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 PS 페이퍼를 통한 여과를 수행한 다음 진공 증발하였다. 잔류물을 3% MeOH, 97% CHCl_3 로 용출하는 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여, 1-(6-플루오로-파리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산으로 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (946 mg, 82% 수율).

[0568] $[\text{MH}]^+ = 289.82.$

1-(6-파롤리딘-1-일-파리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산

1-(6-플루오로-파리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산 (300 mg, 1.04 mmol)을 다이옥산 (25 mL)과 파롤리딘 (2 mL)에 용해하고, 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 교반하였다. 완료되면, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 회석하고, 이 용액을 물 (1 x 30 mL), 브린 (1 x 30 mL)으로 헹군 다음, 건조 (Na_2SO_4), PS 페이퍼를 통한 여과 및 진공 증발을 수행하였다. 잔류물을 1% AcOH , 9% MeOH, 90% CHCl_3 로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-(6-파롤리딘-1-일-파리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 품 고형물을 수득하였다 (267 mg, 76% 수율).

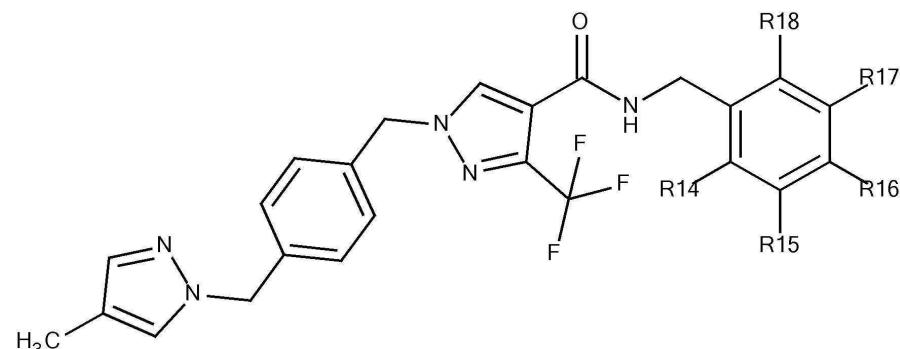
[0571] $[\text{MH}]^+ = 340.72.$

1-(6-파롤리딘-1-일-파리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드

2-플루오로-3-메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드 (56 mg, 0.294 mmol)와 1-(6-파롤리딘-1-일-파리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산 (100 mg, 0.294 mmol)을 합하고, DCM (10 mL) 중에 0°C에서 취하였다. 이 용액에 HOBt (48 mg, 0.353 mmol), 트리에틸아민 (205 μl , 1.469 mmol) 및 수용성 카르보디이미드 (79 mg, 0.411 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 rt까지 승온시켜, 3일간 교반하였다. 반응물을 CHCl_3 (50 mL)로 회석하고, NaHCO_3 포화 수용액 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리, 건조 (MgSO_4), 여과 및 농축하였다. 조산물을 MeOH / DCM으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 산물 1-(6-파롤리딘-1-일-파리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산 2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드를 백색 고형물로서 수득하였다 (95 mg, 68% 수율).

[0574] $[\text{MH}]^+ = 478.0.$

[0575] $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 0.6\text{Hz}$), 8.74 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$).



[0576]

표 1

설시 예 번 호	R14	R15	R16	R17	18	유리 염기 MW	$[\text{M}+\text{H}]^+$
4	F	OMe	H	H	H	501.5	501.8
5	H	OMe	H	H	H	483.5	484.1
6	H	OEt	H	H	H	497.5	497.6

7	H	OCF ₃	H	H	H	537.5	537.8
8	H	H	Me	H	H	467.5	468.1
9	H	OMe	H	H	F	501.5	501.9
10	OMe	H	OMe	H	H	513.5	513.8
11	F	H	OMe	H	F	519.5	520.0
12	CF ₃	H	OMe	H	H	551.5	551.8
13	F	H	H	H	F	489.4	490.0
14	F	H	H	H	Cl	505.9	506.0
15	F	H	H	H	CF ₃	539.4	540.0
16	F	H	Cl	H	F	523.9	523.9
17	F	H	Cl	H	H	505.9	506.0
18	F	Cl	H	H	F	523.9	523.9
19	F	Cl	H	H	H	505.9	505.9
20	F	H	H	Cl	H	505.9	505.8
21	F	Cl	H	H	CF ₃	573.9	573.8
22	Cl	H	H	H	Cl	522.4	593.9
23	H	H	Cl	H	CF ₃	555.9	555.8
24	Me	H	Me	H	H	481.5	481.9
25	Me	H	H	H	Me	481.5	481.9
26	Me	H	Me	H	Me	495.5	496.1
27	Me	F	H	H	H	485.5	485.9
28	F	H	Me	H	H	485.5	486.1

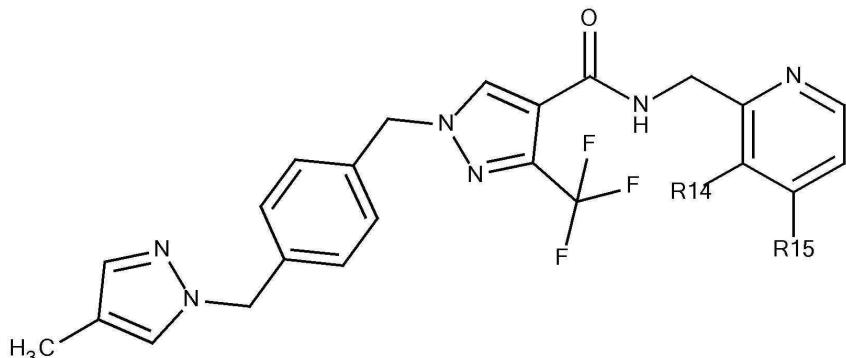


표 2

실시예 번호	R14	R15	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
29	F	H	472.4	472.9
30	H	Cl	488.9	488.9

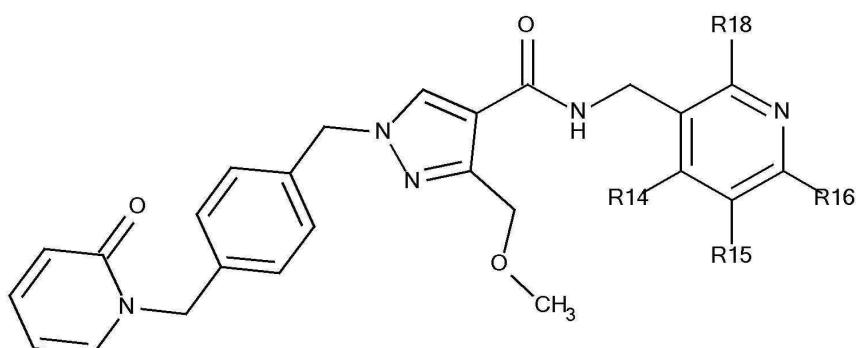
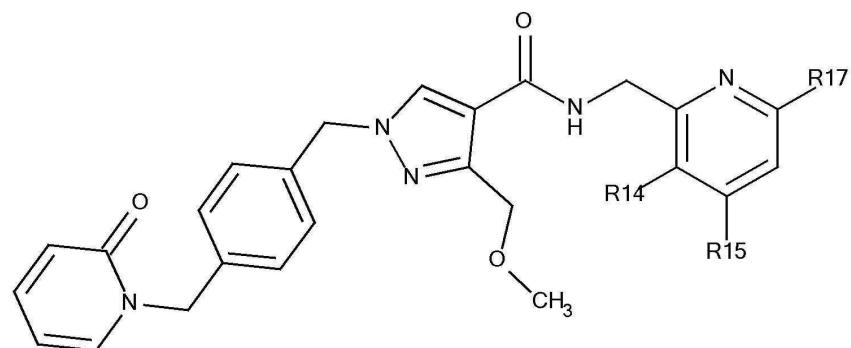


표 3

[0581]

실시예 번호	R14	R15	R16	R18	유리 염기 MW	$[M+H]^+$
31	CF ₃	H	H	H	511.5	512.0
32	H	H	Me	H	457.5	458.3
33	F	OMe	H	H	491.5	
34	NHCOMe	H	H	H	500.5	
35	F	H	H	CF ₃	529.5	
36	H	H	H	CF ₃	511.5	512.3
37	CF ₃	H	H	H	511.5	512.0
38	F	H	H	H	461.5	
39	H	H	Me	H	457.5	458.3

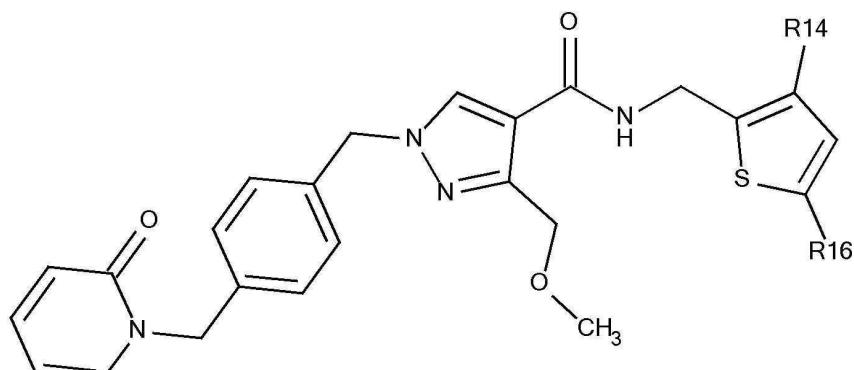


[0582]

표 4

[0583]

실시예 번호	R14	R15	R17	유리 염기 MW	$[M+H]^+$
40	H	H	OMe	473.5	474.0
41	F	OMe	H	491.5	492.0
42	F	H	OMe	491.5	492.3



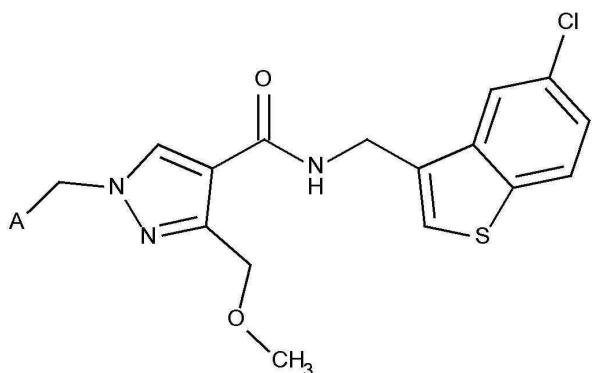
[0584]

표 5

표 5

[0585]

실시예 번호	R14	R16	유리 염기 MW
43	Cl	H	483.0
44	Cl	Me	497.0



[0586]

표 6

[0587]

실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
45		533.0	533.0
46		496.0	495.9
47		520.0	520.0

[0588]

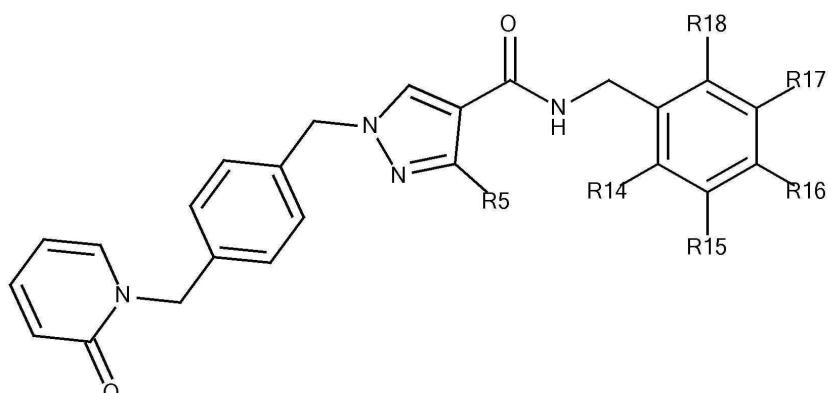
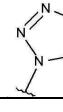


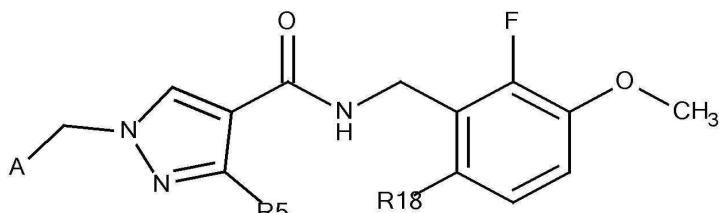
표 7

[0589]

실시예 번호	R5	R14	R15	R16	R17	R18	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
48		CONH ₂	H	H	H	H	481.5	482.0
49		H	CONH ₂	H	H	H	481.5	481.6

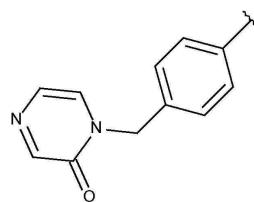
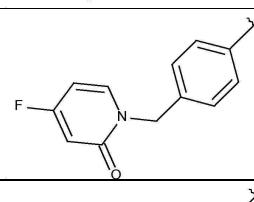
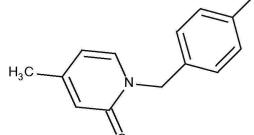
50		H	H	CONH ₂	H	H	481.5	481.7
51	CF ₃	F	H	H	H	CF ₃	552.4	552.9
52		F	OMe	H	H	H	486.5	486.8
53	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	H	490.5	491.0
54	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	OMe	520.6	521.2
55	NHMe	F	OMe	H	H	H	475.5	
56	NHCH ₂ CH ₃	F	OMe	H	H	H	489.5	
57	NHCH(Me) ₂	F	OMe	H	H	H	503.6	
58	NH ₂	H	H	OCF ₃	H	H	497.5	497.6
59	NMe ₂	F	OMe	H	H	H	489.5	490.2
60	NH ₂	F	OMe	H	H	F	479.5	
61	NHMe	F	OMe	H	H	F	493.5	
62	CH ₂ OMe	F	H	H	H	H	460.5	461.2
63	CH ₂ OMe	CF ₃	H	H	H	H	510.5	511.3
64	CH ₂ OMe	F	H	H	OMe	H	490.5	491.3
65	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	H	474.5	475.3
66	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	F	508.5	509.0
67	CH ₂ OMe	H	Cl	H	OMe	H	507.0	507.0
68	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	H	H	492.5	493.0
69	CH ₂ OMe	CHF ₂	OMe	H	H	H	522.5	523.0
70	NH ₂	F	H	H	H	CF ₃	499.5	500.0
71	NHCOMe	F	OMe	H	H	H	503.5	504.0
72	NMeCOMe	F	OMe	H	H	H	517.6	518.0
73	CH ₂ OMe	F	Cl	H	H	F	512.9	513.2
74	CH ₂ OMe	F	OMe	Me	H	H	504.6	
75	CH ₂ OMe	CN	H	H	OMe	H	497.5	
76	CH ₂ OMe	CN	H	H	Cl	H	502.0	502.2
77	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	CN	515.5	516.3
78	CH ₂ OMe	CF ₃	OMe	H	H	H	540.5	541.1
79	CH ₂ OMe	CF ₃	H	H	OMe	H	540.5	541.1
80	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	H	F	510.5	511.2
81	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	OMe	H	522.5	523.1
82	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	OMe	F	540.5	
83	CH ₂ OMe	CHF ₂	OMe	H	H	F	540.5	541.2
84	CH ₂ OMe	Cl	H	H	OMe	H	507.0	
85	CH ₂ OMe	CONH ₂	H	H	H	F	503.5	504.3
86	CH ₂ OMe	CONH ₂	H	H	OMe	H	515.6	516.3
87	CH ₂ OMe	COOH	H	H	H	H	486.5	487.1
88	CH ₂ OMe		H	H	H	F	528.5	

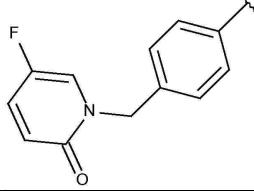
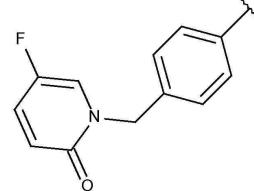
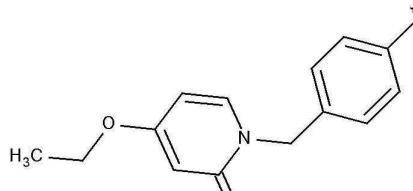
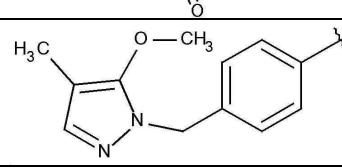
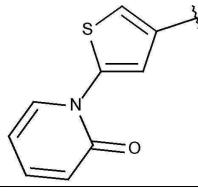
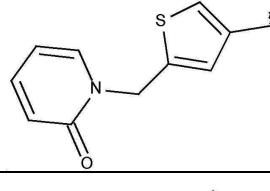
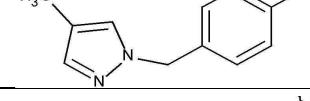
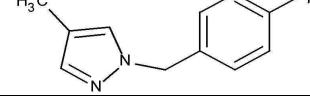
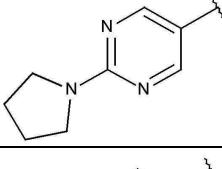
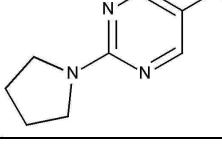
89	CH ₂ OMe	H		H	H	F	528.5	
90	CH ₂ OMe	F	OCHF ₂	H	H	H	526.5	527.2
91	CH ₂ OMe	H	OCHF ₂	H	H	H	508.5	509.2
92	CH ₂ OMe	F	H	H	H	OCHF ₂	526.5	527.3
93	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	CHF ₂	524.5	
94	CH ₂ OMe	F	H	H	F	H	478.5	479.0
95	CH ₂ OMe	H	OMe	H	F	H	490.5	491.3
96	CH ₂ OMe	F	OMe	H	F	H	508.5	509.0
97	CH ₂ OMe	F	H	H	H	Me	474.5	475.0
98	CH ₂ OMe	F	OMe	H	Cl	H	525.0	
99	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	Cl	525.0	525.0
100	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	CF ₃	558.5	
101	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	CF ₃	542.5	
102	CH ₂ OMe	F	H	Cl	H	CF ₃	562.9	
103	CN	F	OMe	H	H	H	471.5	
129	CH ₂ OMe	F	OH	H	H	H	476.5	477.0
130	NH ₂	F	OH	H	H	H	447.5	447.9
131	CH ₂ OMe	COOMe	H	H	H	H	500.6	501.1
132	CH ₂ OMe	F	CH ₂ Me	H	H	H	488.6	489.3
133	CH ₂ OMe	H	OMe	H	H	H	472.5	473.1



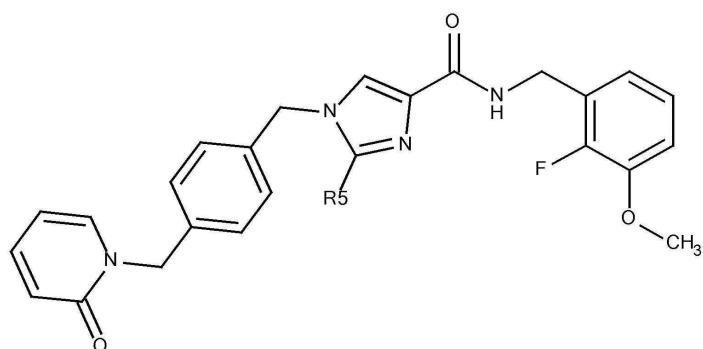
[0590]

표 8

실시예 번호		R5	R18	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
104		CH ₂ OMe	H	491.5	492.0
105		CH ₂ OMe	F	526.5	
106		CH ₂ OMe	F	522.5	523.0

107		CH ₂ OMe	H	508.5	
108		CH ₂ OMe	F	526.5	527.0
109		CH ₂ OMe	F	552.6	553.0
110		CH ₂ OMe	H	507.6	
111		CH ₂ OMe	H	482.5	
112		CH ₂ OMe	H	496.6	
113		NH ₂	H	448.5	
134		CH ₂ OMe	CN	502.5	
135		CH ₂ OMe	CN	479.5	
136		CF ₃	CN	503.5	

114		CH ₂ OMe	H	508.5	
115		CH ₂ OMe	H	525.0	
116		CH ₂ OMe	F	444.5	
117		CH ₂ OMe	H	431.4	
118		CH ₂ OMe	H	465.4	
119		CH ₂ OMe	H	467.4	

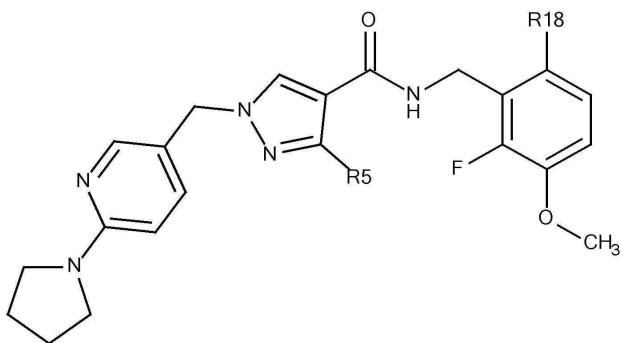


[0592]

표 9

[0593]

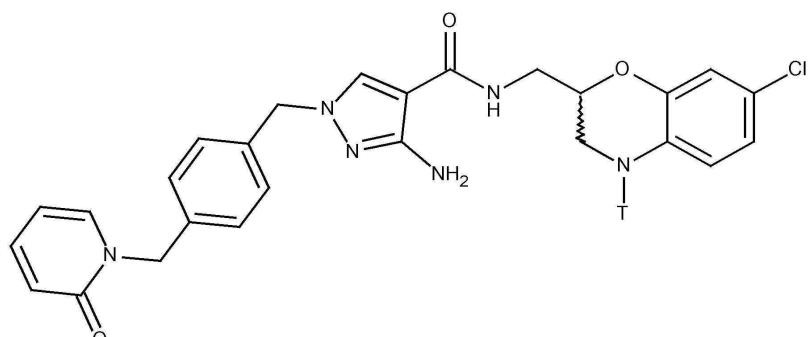
실시예 번호	R5	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
121	Me	460.5	461.0
122	NH ₂	461.5	
123		486.5	
124	CF ₃	514.5	515.0
125	CH ₂ OMe	490.5	



[0594]

표 10

실시예 번호	R5	R18	유리 염기 MW	$[M+H]^+$
126	CF ₃	H	477.5	478.0
127	NH ₂	H	424.5	
128	CH ₂ OMe	H	453.5	
137	CH ₂ OMe	CN	478.5	
138	CF ₃	CN	502.5	



[0596]

표 11

실시예 번호	T	유리 염기 MW	$[M+H]^+$
139	Me	519.0	519.1
140	H	505.0	505.1

[0598]

표 12: 화합물 명칭

표 12

실시예 번호	명칭
4	N-[((2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
5	N-[((3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
6	N-[((3-에톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
7	1-{(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
8	N-{(4-메틸페닐)메틸]-1-{(4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드

9	N-[(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
10	N-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
11	N-[(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
12	N-{{[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
13	N-[(2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
14	N-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
15	N-{{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
16	N-[(4-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
17	N-[(4-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
18	N-[(3-클로로-2,6-다이플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
19	N-[(3-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
20	N-[(5-클로로-2-플루오로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
21	N-{{[3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
22	N-[(2,6-다이클로로페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
23	N-{{[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
24	N-[(2,4-다이메틸페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
25	N-[(2,6-다이메틸페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
26	1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)-N-[(2,4,6-tri 메틸페닐)메틸]피라졸-4-카르복사미드
27	N-[(3-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
28	N-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
29	N-[(3-플루오로파리딘-2-일)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
30	N-[(4-클로로파리딘-2-일)메틸]-1-({4-[(4-메틸피라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복사미드
31	3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-{{[4-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}피라졸-4-카르복사미드
32	3-(메톡시메틸)-N-[(6-메틸파리딘-3-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드
33	N-[(4-플루오로-5-메톡시파리딘-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드
34	N-[(4-아세트아미도파리딘-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드
35	N-{{[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드
36	3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-{{[2-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}피라졸-4-카르복사미드
37	3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-{{[4-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]메틸}피라졸-4-카르복사미드
38	N-[(4-플루오로파리딘-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드
39	3-(메톡시메틸)-N-[(6-메틸파리딘-3-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드
40	3-(메톡시메틸)-N-[(6-메톡시파리딘-2-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소파리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드

41	N-[{(3-플루오로-4-메톡시페리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
42	N-[{(3-플루오로-6-메톡시페리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
43	N-[{(3-클로로티오펜-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
44	N-[{(3-클로로-5-메틸티오펜-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
45	N-[{(5-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
46	N-[{(5-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[6-(피롤리딘-1-일)페리딘-3-일]메틸}페라졸-4-카르복사미드
47	N-[{(5-클로로-1-벤조티오펜-3-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(4-메틸페라졸-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
48	N-[{(2-카바모일페닐)메틸]-3-사이클로프로필-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
49	N-[{(3-카바모일페닐)메틸]-3-사이클로프로필-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
50	N-[{(4-카바모일페닐)메틸]-3-사이클로프로필-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
51	N-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-카르복사미드
52	3-사이클로프로필-N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
53	N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
54	N-[{(2-플루오로-3,6-다이메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
55	N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메틸아미노)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
56	3-(에틸아미노)-N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
57	N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(이소프로필아미노)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
58	3-아미노-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸)페라졸-4-카르복사미드
59	3-(다이메틸아미노)-N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
60	3-아미노-N-[{(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
61	N-[{(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메틸아미노)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
62	N-[{(2-플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
63	3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-N-[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)페라졸-4-카르복사미드
64	N-[{(2-플루오로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
65	N-[{(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
66	N-[{(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
67	N-[{(3-클로로-5-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
68	N-[{[2-(다이플루오로메틸)페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
69	N-[{[2-(다이플루오로메틸)페닐]-3-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
70	3-아미노-N-[{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
71	3-아세트아미도-N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드
72	N-[{(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(N-메틸아세트아미도)-1-{(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)페라졸-4-카르복사미드

73	N-[3-클로로-2,6-다이플루오로페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
74	N-[2-플루오로-3-메톡시-4-메틸페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
75	N-[2-시아노-5-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
76	N-[5-클로로-2-시아노페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
77	N-[6-시아노-2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
78	N-{[3-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
79	N-{[5-메톡시-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
80	N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
81	N-{[2-(다이플루오로메틸)-5-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
82	N-{[6-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
83	N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-3-메톡시페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
84	N-[2-클로로-5-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
85	N-[2-카바모일-6-플루오로페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
86	N-[2-카바모일-5-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
87	2-{[3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-일]포름아미도}메틸)벤조산
88	N-{[2-플루오로-6-(1,2,3,4-테트라Zol-1-일)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
89	N-{[2-플루오로-5-(1,2,3,4-테트라Zol-1-일)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
90	N-{[3-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
91	N-{[3-(다이플루오로메톡시)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
92	N-{[2-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
93	N-{[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-4-메틸페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
94	N-[2,5-다이플루오로페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
95	N-[3-플루오로-5-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
96	N-[2,5-다이플루오로-3-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
97	N-[2-플루오로-6-메틸페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
98	N-[5-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
99	N-[6-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
100	N-{[2-플루오로-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
101	N-{[2-플루오로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
102	N-{[4-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
103	3-시아노-N-[2-플루오로-3-메톡시페닐]메틸]-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
129	N-[2-플루오로-3-하이드록시페닐]메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드

130	3-아미노-N-[(2-플루오로-3-하이드록시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드
131	메틸 2-([3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-일]포름아미도}메틸)벤조에이트
132	N-[(3-에틸-2-플루오로페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드
133	3-(메톡시메틸)-N-[(3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드
104	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소파라진-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드
105	N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-플루오로-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드
106	N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(4-[(4-메틸-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드
107	1-(4-[(5-플루오로-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드
108	N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(5-플루오로-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드
109	N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-에톡시-2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드
110	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(5-메톡시-4-메틸파라졸-1-일)메틸]페닐)-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드
111	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[5-(2-옥소페리딘-1-일)티오펜-3-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드
112	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-(5-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일)메틸)파라졸-4-카르복사미드
113	3-아미노-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(4-메틸파라졸-1-일)메틸]페닐)메틸)파라졸-4-카르복사미드
134	3-메톡시메틸-1-[4-(4-메틸-파라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-파라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드
135	3-메톡시메틸-1-(2-피롤리딘-1-일-파리미딘-5-일메틸)-1H-파라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드
136	1-(2-피롤리딘-1-일-파리미딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드
114	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-플루오로-6-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드
115	1-(4-[(2-클로로-6-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)파라졸-4-카르복사미드
116	N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{2-[(메틸아미노)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
117	N-[(2,6-다이플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[2-(메틸아미노)파리딘-4-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드
118	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐]메틸}파라졸-4-카르복사미드
119	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}파라졸-4-카르복사미드
121	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-2-메틸-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)이미다졸-4-카르복사미드
122	2-아미노-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)-이미다졸-4-카르복사미드
123	2-사이클로프로필-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)이미다졸-4-카르복사미드
124	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-카르복사미드
125	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)-1-(4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐)메틸)이미다졸-4-카르복사미드
126	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[6-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일]메틸}-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-카르복사미드
127	3-아미노-N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-1-{[6-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드
128	N-[(2-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-{[6-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일]메틸}파라졸-4-카르복사미드
137	3-메톡시메틸-1-(6-파롤리딘-1-일-파리딘-3-일메틸)-1H-파라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드

138	1-(6-페롤리딘-1-일-페리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-파라졸-4-카르복시산 6-시아노-2-플루오로-3-메톡시-벤질아미드
139	3-아미노-N-[(7-클로로-4-메틸-2,3-다이하이드로-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드
140	3-아미노-N-[(7-클로로-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일)메틸]-1-({4-[(2-옥소페리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)파라졸-4-카르복사미드

[0600] 표 13: 실시예들의 NMR 데이터 (용매 d6 DMSO)

표 13

[0601] 실시예 번호	화학적 시프트
4	1.98 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.86-6.90 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.19-7.29 (5H, m), 7.53 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.74 (1H, t, J = 5.7Hz)
5	1.87 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.22 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.80-6.86 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23-7.29 (4H, m), 7.53 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.75 (1H, br. s)
6	1.30 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.98 (3H, s), 3.99 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.34 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.22 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 7.19-7.27 (6H, m), 7.53 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.8Hz)
7	1.98 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.0Hz), 5.22 (2H, s), 5.41(2H, s), 7.19-7.33 (8H,m), 7.46 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.53 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.86 (1H, t, J = 5.9Hz)
8	1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.11-7.23 (9H, m), 7.54 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.9 Hz)
9	1.98 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.37 (2H, d , J = 5.7Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.84-6.87 (2H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.21-7.29 (5H, m), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.77 (1H, t, J = 5.7Hz)
10	1.98 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.25 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.4Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 0.6), 8.51 (1H, t, J = 5.6Hz)
11	1.98 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, d, J= 5.0Hz), 5.22 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.74 (2H, d, J= 9.7Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (2H, d, J = 3.7Hz), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, t, J = 5.0Hz)
12	1.98 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.23 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.20-7.24 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.54 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.78 (1H, t, J = 4.8Hz)
13	1.98 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.22 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.06-7.09 (2H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.54 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 5.1Hz)
14	1.98 (3H, s), 4.49-4.50 (2H, m), 5.21 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23-7.27 (4H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.55 (1H, t, J = 4.8Hz)
15	1.98 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 3.9Hz), 5.21 (2H,s), 5.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.23-7.25 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.63 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.51 (1H, t, J= 4.3Hz)
16	1.98 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.22 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 4.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 7.4Hz), 7.54 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, t, J = 5.1Hz)
17	1.98 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.26-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.2Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.0, 2.0Hz), 7.55 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.82 (1H, t, J = 5.8Hz)
18	1.98 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.22 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.18-7.27 (6H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.62 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.71 (1H, t, J = 5.2Hz)
19	1.98 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19-7.23 (4H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.44 (1H,s), 8.82 (1H, t, J= 5.6Hz)
20	1.98 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19-7.30 (6H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.80 (1H, t, J = 5.7Hz)
21	1.98 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 3.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (2H, d, J = 2.8Hz), 7.26 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.8Hz), 8.35 (1H, s), 8.54 (1H, t, J = 4.2Hz)
22	1.98 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 4.4Hz), 5.21 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.49-7.53 (3H, m), 8.38 (1H, s), 8.45 (1H, t, J= 4.3Hz)

23	1.98 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.44 (2H, s), 7.20-7.24 (3H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.53 (2H, d, J = 5.5Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.90 (1H, t, J = 5.8Hz)
24	1.98 (3H, s), 2.24 (6H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.98 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18-7.29 (5H, m), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.60 (1H, t, J = 5.6 Hz)
25	1.97 (3H, s), 2.31 (6H, s), 4.38 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.07-7.11 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 3.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.26 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.38 (1H, s)
26	1.97 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26 (6H, s), 4.34 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.23-7.25 (3H, m), 7.53 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 4.7Hz), 8.38 (1H, s)
27	1.98 (3H, s), 2.19 (3H, d, J = 1.7Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.16-7.29 (6H, m), 7.53 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 5.2Hz)
28	1.98 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.23 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.19-7.22 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.27 (1H s), 7.29 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.7 Hz)
29	1.99 (3H, s), 4.55 (2H, dd, J = 5.5, 1.4Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.19-7.24 (3H, m), 7.28 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.67-7.72 (1H, m), 8.36-8.38 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.76 (1H, t, J = 4.2Hz)
30	1.99 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.24 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.20-7.25 (3H, m), 7.30-7.31 (2H, m), 7.49-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, s), 8.52 (2H, d, J = 5.8Hz), 8.97 (1H, d, J= 5.9Hz)
31	3.20 (3H, m), 4.53 (2H, d, J = 2.9Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.06 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.19-6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.36-7.47 (1H, m), 7.76 (2H, t, J = 6.4Hz), 8.24-8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.74-8.86 (2H, m)
32	2.73 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.46 - 4.58 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20 - 6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.20 - 7.32 (4H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.30 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.3Hz), 8.64 - 8.76 (2H, m)
36	3.21 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.20-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.9, 4.7Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.28 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.62 (1H, d, J = 4. 9Hz)
37	3.20 (3H, m), 4.53 (2H, d, J = 2.9Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.06 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.19-6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.36-7.47 (1H, m), 7.76 (2H, t, J = 6. 4Hz), 8.24-8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.74-8.86 (2H, m)
39	2.73 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.46 - 4.58 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20 - 6.27 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.20 - 7.32 (4H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.30 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.3Hz), 8.64 - 8.76 (2H, m)
40	3.21 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.55 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.6Hz), 6.40 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 6.67 (1H, dd, J = 0.8, 8.2Hz), 6.88 (1H, dd, J = 0.8, 7.3Hz), 7.22-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.3, 8.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.8, 2.1, 6.8Hz), 8.28 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.8Hz)
41	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2 Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8 Hz), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.4 Hz)
42	3.21 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.49 (2H, dd, J = 2.0, 5.5Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.23 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.38 - 6.43 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 3.0, 8.9Hz), 7.20 - 7.25 (2H, m), 7.25 - 7.30 (2H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 5.5Hz)
45	3.17 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 6.8, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.8Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.22 (1H, s), 8.36-8.43 (1H, m)
46	1.91-1.93 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.31-3.36 (4H, m), 4.54 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.12 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 2.0Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.01 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.14 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.2Hz)
47	1.98 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.0Hz), 7.52 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.7Hz)

48	0.72–0.75 (2H, m), 0.80–0.84 (2H, m), 2.50–2.55 (1H, m), 4.52 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.21–6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27–7.30 (1H, m), 7.35–7.49 (4H, m), 7.77 (1H, dd, J = 1.9, 6.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 6.0Hz)
49	0.72–0.76 (2H, m), 0.79–0.84 (2H, m), 2.52–2.64 (1H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.20–6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.38–7.44 (4H, m), 7.72–7.77 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.9Hz)
50	0.73–0.76 (2H, m), 0.79–0.84 (2H, m), 2.57–2.62 (1H, m), 4.41 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.07 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.21–6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27–7.35 (4H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.9, 6.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.91 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 6.0Hz)
51	4.52 (2H, d, J = 3.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.20–6.24 (1H, m), 6.38 (1H, t, J = 9.0Hz), 7.26 (4H, s), 7.39–7.45 (1H, m), 7.63 (3H, t, J = 2.0Hz), 7.76 (1H, dd, J = 4.8, 1.9Hz), 8.35 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 4.5Hz)
52	0.72–0.75 (2H, m), 0.79–0.82 (2H, m), 2.56–2.62 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.06 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.21–6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.86–6.90 (1H, m), 7.04–7.07 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39–7.43 (1H, m), 7.76 (1H, q, J = 5.1Hz), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.9Hz)
53	3.2 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.8Hz), 6.86–6.90 (1H, m), 7.05–7.10 (2H, m), 7.22–7.27 (4H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.24 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.7Hz)
54	3.16 (3H, s), 3.77 (6H, d, J = 1.8Hz), 4.39 (2H, dd, J = 1.6, 5.2Hz), 4.45 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.36–6.40 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J = 1.7, 9.1 Hz), 7.05 (1H, t, J = 9.4Hz), 7.17–7.27 (4H, m); 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2.1, 6.8Hz), 7.95 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.21 (1H, s)
58	4.36 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.21–6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27–7.31 (2H, m), 7.38–7.43 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 2.0, 6.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.9Hz)
59	2.72 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.07 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.21–6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.86–6.89 (1H, m), 7.04–7.07 (2H, m), 7.21–7.25 (4H, m), 7.39–7.41 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 1.6Hz), 8.07 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8Hz)
62	3.20 (3H, s), 4.42 (2H, J = 5.7Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.13–7.38 (8H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8Hz)
63	3.20 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.22–7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.5, 2.1Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.29 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 5.8Hz)
64	3.20 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.80–6.81 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 9.6, 8.9Hz), 7.20–7.30 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.2, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.25 (1H, s), 8.33 (1H, t, J = 5.7Hz)
65	2.28 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.93–7.04 (2H, m), 7.18–7.30 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.2, 6.6, 2.1Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 5.7Hz).
66	3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.49 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 7.02 (1H, dt, J = 1.9, 9.2Hz), 7.12 (1H, dt, J = 5.3, 9.3Hz), 7.18–7.27 (4H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, t, J = 5.3Hz)
67	3.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 6.82 (1H, dd, J = 1.4, 2.4Hz), 6.87–6.93 (2H, m), 7.21–7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.9Hz)
68	3.18 (3H, d, J = 0.7Hz), 4.53 (4H, d, J = 8.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, tt, J = 1.0, 6.7Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.13–7.45 (8H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.76 (1H, dd, J = 2.0, 6.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.9Hz)
69	3.19 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.14–7.48 (7H, m), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.9Hz)
70	4.14 (2H, d, J = 6.2Hz), 4.55 (2H, br.s), 5.04 (2H, s), 6.20 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.20–7.29 (4H, m), 7.37–7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 3.8Hz), 7.60 (3H, br.s), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.40 (1H, br.s), 12.01 –12.19 (1H, m)

71	1.98 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.04 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, dd, J = 9.1, 0.5Hz), 6.79-6.83 (1H, m), 7.03-7.05 (2H, m), 7.08-7.10 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 9.13 (1H, t, J = 5.9Hz), 10.53 (1H, s)
72	1.93 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.79-6.81 (1H, m), 6.87 (1H, br.s), 7.03-7.06 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 9.08 (1H, br.s)
73	3.22 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.51 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.15 - 7.29 (5H, m), 7.38 - 7.46 (1H, m), 7.54 - 7.64 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.5, 6.8Hz), 8.20 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.4Hz)
76	3.22 (3H, s), 4.54 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 7.20-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2Hz), 7.52-7.59 (2H, m), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 7.84-7.91 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 5.7Hz)
77	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.2Hz)
78	3.20 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.49-4.56 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.22-7.29 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8Hz)
79	3.20 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.53 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.29 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.8Hz)
80	3.16 (3H, s), 4.43-4.52 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.23 (4H, q, J = 8.3Hz), 7.31-7.62 (5H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, t, J = 5.4Hz)
81	3.18 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.51 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.40 (1H, dt, J = 1.2, 9.0Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 7.03-7.33 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.8Hz)
83	3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.22 (1H, s)
85	3.17 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9. 2Hz), 7.14-7.32 (6H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.07-8.18 (2H, m), 8.21 (1H, s)
86	3.21 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 7.18-7.33 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.8, 2.1Hz), 7.81 (1H, br. s), 8.25 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 6.0Hz)
87	3.21 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dd, J = 1.3, 9.1 Hz), 7.21-7.28 (4H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, td, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 2.1, 6.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.08 (1H, br. s)
90	3.21 (3H, s), 4.45 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.16-7.31 (7H, m), 7.24 (1H, t, J = 72Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.26 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 5.8Hz)
91	3.20 (3H, s), 4.40 (2H, d , J = 5.9Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.20 (1H, t, J = 72Hz), 7.21-7.29 (4H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1 Hz), 8.24 (1H, s), 8.41 (1H, t, J = 5.9Hz)
92	3.18 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.47 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.6, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (1H, t, J = 72Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.36-7.47 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.11 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.20 (1H, s)
94	3.21 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 7.15 (2H, dd, J = 4.9, 8.4Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.8Hz)
95	3.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.55 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.19-6.27 (1H, m), 6.40 (1H, dd, J = 0.6, 9.2Hz), 6.65-6.75 (3H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.0Hz), 7.73-7.81 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.9Hz)

96	3.21 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.68 (1H, ddd, J = 9.0, 4.9, 3.1Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 10.1, 6.8, 3.1Hz), 7.19-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8 Hz)
97	2.37 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.42 (2H, dd, J = 1.7, 5.1Hz), 4.48 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 0.9, 9.2Hz), 7.02 (2H, dd, J = 8.0, 11.8Hz), 7.16-7.29 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.04 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.22 (1H, s)
99	3.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.49 (4H, d, J = 4.9Hz), 5.06 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1Hz), 7.12-7.28 (6H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.7Hz), 8.14 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.21 (1H, s)
129	3.20 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 6.6, 1.2Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.73 (1H, dt, J = 6.4, 1.4Hz), 6.83 (1H, dt, J = 8.2, 1.7Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.7Hz), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, t, J = 5.1Hz), 9.73 (1H, br. s)
130	4.35 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, br. s), 6.22 (1H, dt, J = 6.6, 1.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.70 (1H, dt, J = 7.6, 1.4Hz), 6.82 (1H, dt, J = 8.3, 1.6Hz), 6.90 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 7.0, 1.8Hz), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 5.6Hz), 9.70 (1H, br. s)
131	3.20 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.68 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.6, 1.3, 9.1Hz), 7.22-7.28 (4H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 1.2, 7.9Hz), 7.56 (1H, dt, J = 1.5, 7.5Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.4, 7.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz)
132	1.16 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.20 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.13-7.30 (6H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8Hz)
133	3.19 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.1Hz), 6.78-6.83 (1H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.18-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.7Hz), 8.25 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 5.9Hz)
104	3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41(2H, d, J = 5.7Hz), 4.52 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.25(2H, d, J = 8.1Hz), 7.30-7.35 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 4.3, 1.0Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.26 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 5.7Hz)
106	2.10 (3H, d, J = 0.6Hz), 3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.3Hz), 4.49 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.07 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 6.20 (1H, s), 7.01 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.24 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 6.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 5.0Hz)
108	3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.50 (2H, d, J = 3.6Hz), 4.49 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.01 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 4.6, 3.4Hz), 8.21 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 5.2Hz)
109	2.50 (3H, t, J = 1.8Hz), 3.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.43 (2H, d, J = 5.1Hz), 4.49 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 2.7Hz), 5.92 (1H, dd, J = 7.6, 2.9Hz), 7.01 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.23 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 5.1Hz)
121	2.26 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.41 (2H, d, J=6.3Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.22 (1H, ddd, J = 6.6, 6.6, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.81-6.85 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.5, 2.0Hz), 7.64 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 8.31 (1H, t, J = 6.0Hz)
124	3.82 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 6.2Hz), 5.08 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.6, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.85 (1H, dt, J = 6.6, 1.8Hz), 7.01-7.08 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 1.7Hz), 8.09 (1H, s), 8.68 (1H, br. s)
126	1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26(2H,s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8,2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)
139	2.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J = 12.0, 7.3Hz), 3.26 (1H, dd, J = 12.0, 2.6Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 4.26-4.28 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, br. s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H,m), 7.76 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 7.99 (1H, s), 8.00 (1H, t, J = 5.7Hz)

140	2.96–3.02 (1H, m), 3.29–3.34 (1H, m), 3.34–3.43 (2H, m), 4.07–4.12 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, br. s), 5.93 (1H, br. s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.9Hz), 6.55–6.58 (1H, m), 6.68–6.71 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.39–7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 7.0, 2.0Hz), 7.98 (1H, t, J = 5.8Hz), 7.99 (1H, s)
-----	---

[0602] **생물학적 방법**

[0603] 식 (I)의 화합물의 혈장 칼리크레인 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0604] **혈장 칼리크레인에 대한 IC₅₀ 결정**

[0605] 시험관내 혈장 칼리크레인 저해 활성을 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 혈장 칼리크레인 (Protogen)을 25°C에서 형광 기질 H-DPro-Phe-Arg-AFC 및 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0606] 이러한 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 14에 나타낸다.

[0607] 선택 화합물의 관련 효소 KLK1 저해 활성을 추가로 스크리닝하였다. 식 (I)의 화합물의 KLK1 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0608] **KLK1에 대한 IC₅₀ 결정**

[0609] 시험관내 KLK1 저해 활성을 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 KLK1 (Callbiochem)을 형광 기질 H-DVal-Leu-Arg-AFC 및 다양한 농도의 시험 화합물과 25°C에서 인큐ベ이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0610] 이러한 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 14에 나타낸다.

[0611] 선택 화합물의 관련 효소 FXIa 저해 활성을 추가로 스크리닝하였다. 식 (I)의 화합물의 FXIa 저해력을 하기 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0612] **FXIa에 대한 저해율% 측정**

[0613] 공개된 표준 방법으로 시험관내 FXIa 저해 활성을 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 FXIa (Enzyme Research Laboratories)를 형광 기질인 Z-Gly-Pro-Arg-AFC와 40 μM 시험 화합물과 함께 25°C에서 인큐ベ이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하였다.

[0614] 이 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 14에 나타낸다.

표 14

실시예 번호	IC ₅₀ (인간 PKa1) nM	IC ₅₀ (인간 KLK1) nM	40 μM (인간 FXIa)에서 저해율%
1	698	>10000	0
2	8.7	>10000	8
3	2580	>10000	3
4	136	>10000	
5	364	>10000	
6	2360	>10000	0
7	>10000	>10000	
8	539	>10000	
9	239	>10000	
10	1270	>10000	

11	456	>10000	
12	746	>10000	
13	439	>10000	
14	514	>10000	
15	219	>10000	
16	263	>10000	
17	865	>10000	
18	373	>10000	
19	1130	>10000	
20	740	>10000	
21	257	>10000	
22	1350	>10000	
23	1060	>10000	
24	717	>10000	
25	1840	>10000	
26	1340	>10000	
27	>10000	>10000	
28	280	>10000	
29	2190	>10000	
30	915	>10000	
31	392	>10000	
32	7870	>10000	
36	4170	>10000	0
37	392	>10000	0
39	7870	>10000	0
40	3700	>10000	1
41	3.3	>40000	0
42	831	>10000	1
45	144	>10000	
46	2400	>10000	
47	753	>10000	
48	647	>10000	2
49	5450	>10000	0
50	1800	>10000	
51	48.9	>40000	
52	23.3	>40000	1
53	20.2	>10000	
54	2.1	>40000	17
58	5780	>10000	0
59	73.4	>10000	0
62	572	>10000	0
63	342	>10000	0
64	35.2	>10000	0
65	43.3	>10000	0
66	4.6	>10000	4
67	393	>10000	0
68	81.1	>10000	6
69	16.8	>40000	0
70	26.7	>10000	6
71	300	>10000	0
72	6610	>10000	1
73	120	>10000	8
76	28.3	>40000	5
77	0.6	>40000	28
78	612	>10000	0
79	14.7	>40000	2
80	20.4	>40000	
81	2.3	>40000	1

83	6.8	>40000	14
85	79.2	>40000	46
86	8.7	>40000	
87	>10000	>10000	2
90	154	>40000	2
91	523	>10000	0
92	16.0	>10000	4
94	780	>10000	0
95	308	>40000	1
96	75.0	>40000	0
97	153	>10000	0
99	6.4	>10000	4
129	437	>40000	0
130	174	>40000	0
131	1510	>10000	0
132	135	>40000	0
133	90.2	>10000	1
104	691	>10000	0
106	140	>10000	2
108	5.5	>10000	
109	2980	>10000	2
121	43.9	>10000	0
124	191	>10000	0
126	742	>10000	10
139	64.7	>40000	33
140	10.6	>40000	9

[0616] 약물동태

표 15의 실시예들에 대한 약물동태 연구를 수행하여, 스프라그-다울리 수컷 랫에 1회 경구 투여한 이후의 약물동태 특성을 분석하였다. 랫 2마리에, 시험 화합물이 명목 농도 2 mg/mL로 용해된 비히클 조성물을 1회 po 투여량 5 mL/kg (10 mg/kg)으로 제공하였다. 투여 후, 혈액 샘플을 24시간에 걸쳐 수집하였다. 샘플 수집 시간은 5분, 15분, 30분과 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간이다. 수집 후, 혈액 샘플을 원심분리하고, 혈장 분획을 대상으로 LCMS에 의해 시험 화합물의 농도를 분석하였다. 이 실험으로 수득한 경구 노출 데이터는 아래에 나타낸다:

표 15: 경구 노출 데이터**표 15**

실시예 번호	비히클	투여량 po (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)
2	10% DMSO / 10% 크레모포르 / 80% SWFI	9.5	351	60
41	10% DMSO / 10% 크레모포르 / 80% SWFI	10.5	1534	180
51	5% 크레모포르 / 5% 에탄올 / 90% 포스페이트 완충화된 염수	13.7	101	15
52	10% DMSO / 10% 크레모포르 / 80% SWFI	17.9	1472	45
53	10% DMSO / 10% 크레모포르 / 80% SWFI	8.6	1031	15
66	10% DMSO / 10% 크레모포르 / 80% SWFI	11.3	2892	60
77	10% DMSO / 10% 크레모포르 / 80% SWFI	5.5	397	30