

---

	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호 10-2014-0105508
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자 2014년09월01일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01) <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 닥터 레디스 레보러터리즈 리미티드 인도 500 034 안드호라 프라데시 하이데라바드 반 자라 힐스 로드 넘버.3 8-2-337	
(21) 출원번호 10-2014-7018107	(72) 발명자 사스말 프라딥 쿠마르 인도 안드호라 프라데시 하이데라바드 500 049 미 야푸르 에스엠알 비네이 씨티 블록 2비/플랫 706 에쉬메드 샤하다트 인도 카르나타카 뱅갈로르 560 037 마라탈리 스웨 어 푸르바 파운틴 하우스 넘버. 큐1002 (뒷면에 계속)	
(22) 출원일자(국제) 2012년12월12일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 백덕열	
(85) 번역문제출일자 2014년06월30일		
(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/003012		
(87) 국제공개번호 WO 2013/088256 국제공개일자 2013년06월20일		
(30) 우선권주장 4329/CHE/2011 2011년12월12일 인도(IN)		

---

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **트로포미오신 수용체 키나제(Trk) 억제제인 치환된 피라졸로[1,5-a]파리딘****(57) 요 약**

본 출원은 일련의 치환된 피라졸로[1,5-a]파리딘 화합물, 트로포미오신 수용체 키나제(Trk) 패밀리 단백질 키나제 억제제로서 이들의 용도, 그러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

테험 아스호크

미국 07450 뉴저지 리지우드 엔. 월넛 스트리트  
246

파라드카르 비디아드하르

미국 08876 뉴저지 브랜치버그 파인릿지 드라이브  
3

다타트레야 프라산나 엠.

인도 안드하라 프라데쉬 하이데라바드 500 049 미  
야푸르 마유리 나가르 마유리 인클레이브 100 에이  
취.아이.지. 플랫 101

마비나할리 난제고우다 자가데쉬

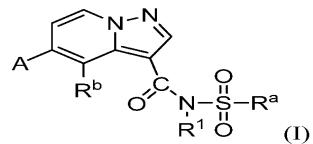
인도 카르나타카 뱅갈로르 560 070 바나샨카리 세  
컨드 스테이지 31 크로스 12 메인 #1742

---

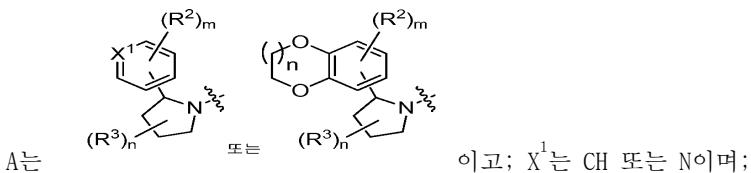
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체 이성질체:



식 중에서,



$R^1$ 은 수소 또는  $-(C_1-C_6)$  알킬이고;

$R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, -할로( $C_1-C_6$ )알킬, -할로( $C_1-C_6$ )알콕시, 1 내지 3개 할로겐에 의해 경우에 따라 치환된 페닐 또는 경우에 따라 치환된  $-O-$ 헵테로시클릴로부터 선택되며, 이때 상기 선택적 치환기는 알킬,  $-OR^i$  또는  $-C(O)N(R^i)_2$ 로부터 선택됨;

$X^1$ 이 CH이면, 2개의 인접하는 탄소원자 상에 존재하는 임의의 2개  $R^2$ 는 합쳐져서 5-7원 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

$R^3$ 은 독립적으로 할로겐, 시아노,  $-OR^i$ ,  $-C(O)N(R^i)_2$  으로부터 선택되거나 또는 2개의  $R^3$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 합쳐져서 피롤리딘에 스피로 부착된 ( $C_3-C_7$ )시클로알킬 기를 형성하거나; 또는 2개의  $R^3$ 은 이들이 인접 탄소 원자와 부착될 때 피롤리딘에 융합된 ( $C_3-C_7$ )시클로알킬 고리를 형성하고;

R<sup>a</sup> 는

- (i) 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬, -히드록시( $C_1-C_6$ )알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_1-C_6)$ 알콕시로부터 선택될  
기, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 할로겐 또는  $-(C_6-C_{12})$ 아릴로부터 선택됨,

(ii) 경우에 따라 치환된  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록실,  
할로겐 또는  $-R^s$ 로부터 선택됨,

(iii) 경우에 따라 치환된  $-(C_6-C_{12})$ 아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬  
또는  $-R^r$ 로부터 선택됨,

(iv) 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로시클릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 히드록실, 할로겐 또는  
 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨,

(v) 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 옥소(=O), 히드록실, 할로  
겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NR^c R^d$  또는  $-R^r$ 로부터 선택됨,

(vi)  $-NP^4 P^5$

(viii) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴

로부터 선택되고;

R<sup>b</sup>는 수소 또는 할로겐이고;

R<sup>4</sup>는 수소, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬, -히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -할로겐(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬로부터 선택되며;

R<sup>5</sup>는 수소 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬로부터 선택되고;

다르게는, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 합쳐져서 1-2개의 부가적 헤테로원자 또는 -O-, -S-, -N-, -C(=O)-, -S(=O)- 또는 -S(=O)<sub>2</sub>-로부터 선택된 기를 경우에 따라 함유하는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이때 상기 선택적 치환기는 히드록실, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 메실 또는 COOR<sup>e</sup>로부터 선택됨;

R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로부터 선택되고;

R<sup>e</sup>는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;

R<sup>i</sup>는 수소, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬, 경우에 따라 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐 또는 1 내지 3개 히드록시 기에 의해 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬임;

R<sup>r</sup>은 독립적으로 5-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이때 선택적 치환기는 히드록실, 할로겐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시로부터 선택됨;

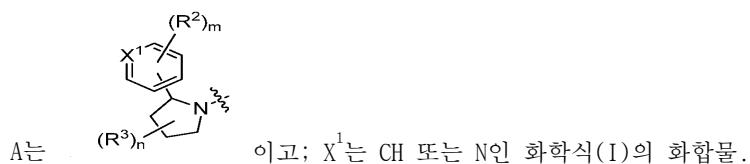
R<sup>s</sup>는 경우에 따라 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐임;

m은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 또

n은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3임.

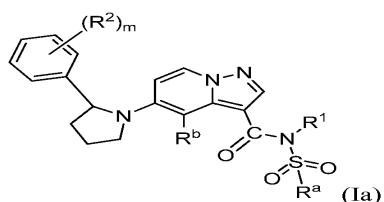
## 청구항 2

제1항에 있어서,



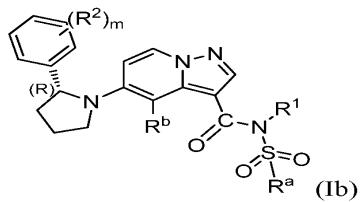
## 청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식(Ia)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



**청구항 4**

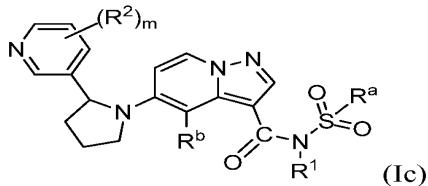
제3항에 있어서, 하기 화학식(Ib)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



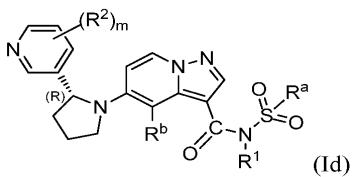
식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(Ib)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

**청구항 5**

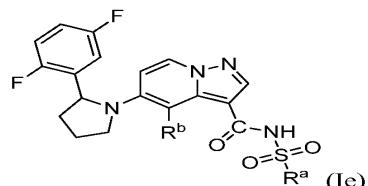
제1항에 있어서, 하기 화학식(Ic)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:

**청구항 6**

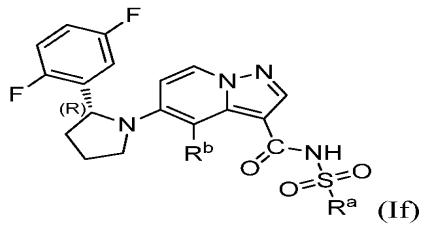
제5항에 있어서, 하기 화학식(Id)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:

**청구항 7**

제3항에 있어서, 하기 화학식(Ie)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:

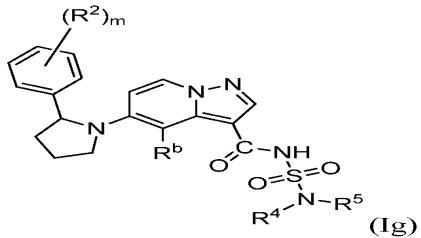
**청구항 8**

제4항에 있어서, 하기 화학식(If)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



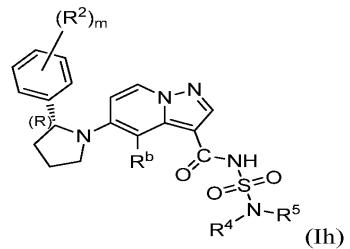
## 청구항 9

제1항에 있어서, 화학식(Ig)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



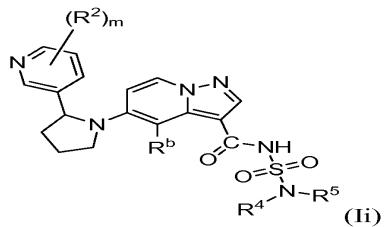
## 청구항 10

제9항에 있어서, 화학식(Ih)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



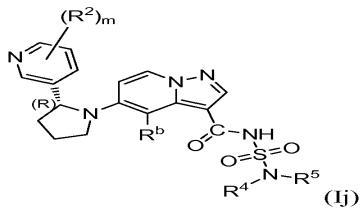
## 청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식(Ii)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



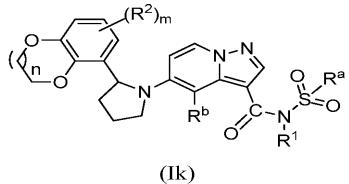
## 청구항 12

제11항에 있어서, 하기 화학식(Ij)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



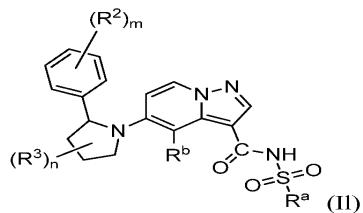
### 청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식(Ik)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



### 청구항 14

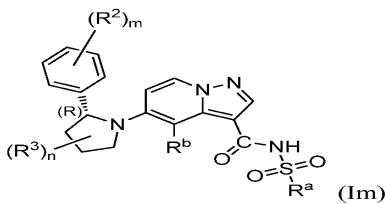
제1항에 있어서, 하기 화학식(II)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



식 중에서, R<sup>3</sup>은 플루오르이고, n은 1 또는 2임.

### 청구항 15

제14항에 있어서, 하기 화학식(Im)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



### 청구항 16

제1항에 있어서, R<sup>b</sup>가 수소인 화합물.

### 청구항 17

제1항에 있어서, R<sup>b</sup>가 플루오르인 화합물.

### 청구항 18

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>가 플루오르인 화합물.

**청구항 19**

제1항에 있어서, R<sup>3</sup>이 플루오르인 화합물.

**청구항 20**

제4항에 있어서, R<sup>2</sup>는 독립적으로 할로겐, 시아노 또는 할로알킬이고; R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필이며; 또 m은 1 또는 2인 화합물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, R<sup>a</sup>는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 tert-부틸인 화합물.

**청구항 22**

제10항에 있어서, R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 할로겐, 시아노 또는 할로알킬이고; 또 m은 1 또는 2인 화합물.

**청구항 23**

제22항에 있어서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필인 화합물.

**청구항 24**

하기] 화합물,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(시클로프로필설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(메틸설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일) 페닐) 설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-메틸 파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(프로필설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((3,5-디메틸이소옥사졸-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(시클로헥실설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(시클로펜틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소부틸설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파

리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(파페리딘-4-일설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-아미다졸-4-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2,4-디메틸티아졸-5-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-2-옥소인돌린-5-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-(디메틸아미노)파리딘-3-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2-메틸테트라하이드로푸란-3-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)파리딘-3-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-메톡시파리딘-3-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-파라졸-4-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-모르폴리노페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(파리딘-3-일설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((5-클로로티오펜-2-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((2,5-디클로로티오펜-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((벤조[d][1,3]디옥솔-5-일설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-에틸시클로프로필)설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(네오펜틸설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸시클로프로필)설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(o-톨릴설포닐)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(벤질설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-(4-플루오로벤질)시클로프로필)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-에톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(시클로프로필메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(이성질체-I),

N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(이성질체-II),

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(이성질체-II),

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(4,4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(S)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-4-플루오로 페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-4-플루오로파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시) 페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시) 페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(3-플루오로-5-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시) 페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일) 페닐) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-일) 설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)파리딘-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸 시클로프로필)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-4-플루오로-N-(이소프로필설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N, N-디메틸설파모일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸 설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸 설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸 설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(모르폴리노설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(파롤리딘-1-일설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-메틸페페라진-1-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디에틸설플파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디에틸설플파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(피페리딘-1-일설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(((S)-3-히드록시페롤리딘-1-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-설플파모일페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

N-(N,N-디메틸설플파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

N-(N,N-디메틸설플파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설플파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-((R)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-설플파모일페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-2);

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-이소부틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라하يد로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R)-2-(3-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-비스(시클로프로필메틸)설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하يد로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하يد로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드

(부분입체이성질체-II),

N-(tert-부틸설파닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(라세미 혼합물);

(R)-N-(tert-부틸설파닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설파닐)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설파닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설파닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하يد로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설파닐)-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라하يد로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하يد로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설파닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설파닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설파닐)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라하يد로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

소듐(tert-부틸설파닐)(5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-

3-카보닐)아미드,

소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설플파모일)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)((1-메틸시클로프로필)설포닐)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설플파모일)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (R)-(N,N-디메틸설플파모일)(4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (N-에틸-N-메틸설플파모일)(5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(o-톨릴설포닐)아미드,

소듐 (4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(이소프로필설포닐)아미드,

소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)((1-메틸시클로프로필)설포닐)아미드, 또는

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(파페리딘-1-일설포닐)아미드;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

## 청구항 25

제1항에 있어서,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-메틸파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-모르폴리노페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복

사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(o-톨릴설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시페롤리딘-1-일)페닐)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)(페페리딘-1-일설포닐)아미드, 또는

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐) (o-톨릴설포닐)아미드인화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

## 청구항 26

제1항에 있어서,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(에틸설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(메틸설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이소부틸설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(네오펜틸설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(벤질설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(시클로프로필메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(4,4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-

-a] 피리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-4-플루오로 피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-4-플루오로피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(3-플루오로-5-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드(라세미 혼합물),

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

(R)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카보닐)아미드, 또는

소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카보닐)아미드인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

## 청구항 27

제1항에 있어서,

(R)-N-(시클로프로필설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(시클로헥실 설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(시클로펜틸 설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(시클로부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-에틸시클로프로필)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸시클로프로필)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-(4-플루오로벤질)시클로프로필)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드, 또는

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)((1-메틸시클로프로필)설포닐)아미드인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

## 청구항 28

제1항에 있어서,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((2,4-디메틸티아졸-5-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-2-옥소인돌린-5-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((6-(디메틸아미노)페리딘-3-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시페롤리딘-1-일)페리딘-3-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((6-메톡시페리딘-3-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-페라졸-4-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(페리딘-3-일설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((5-클로로티오펜-2-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((2,5-디클로로티오펜-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드, 또는

5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시페롤리딘-1-일)페리딘-3-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

## 청구항 29

제1항에 있어서,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(페페리딘-4-일설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((테트라히드로-2H-페란-4-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((2-메틸테트라히드로푸란-3-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(모르폴리노설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(페롤리딘-1-일설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-메틸페페라진-1-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(페페리딘-1-일설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드, 또는

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((S)-3-히드록시페롤리딘-1-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

## 청구항 30

제1항에 있어서,

(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸 시클로프로필)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설플파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

소듐 (4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(이소프로필설포닐)아미드,

소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)((1-메틸시클로프로필)설포닐)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설플파모일)아미드,

소듐 (tert-부틸설포닐)(4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드, 또는

소듐 (tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

## 청구항 31

제1항에 있어서,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N, N-디메틸설플파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N-(시클로프로필메틸)-N-메틸설플파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘

-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디에틸설피모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디에틸설피모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디에틸설피모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설피모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N-에틸-N-메틸설피모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설피모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-설피모일페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설피모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설피모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설피모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설피모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-(((R)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-설피모일페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N,N-디메틸설피모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-이소부틸-N-메틸설피모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N-에틸-N-메틸설피모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-디메틸설피모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N-에틸-N-메틸설피모일)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

5-((2R)-2-(3-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설피모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

(R)-N-(N,N-비스(시클로프로필메틸)설피모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설피모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라

졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

소듐 (R)-(N,N-디메틸설파모일)(4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

소듐 (N-에틸-N-메틸설파모일)(5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드, 또는

소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설파모일)아미드인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

### 청구항 32

제1항에 있어서,

N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II), 또는

N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-2)인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.

### 청구항 33

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

### 청구항 34

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 치료 유효량의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자에서 트로포미오신 수용체 키나제 A(TrkA)를 억제하는 방법.

### 청구항 35

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 비정상 또는 탈조절된 TrkA 키나제 활성과 관련된 상태, 질환 및/또는 질병을 치료 또는 예방하는 방법.

### 청구항 36

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 통증, 염증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 염증

성장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 섬유증, 신경퇴행성 질환, 수초형성부전증 또는 탈수초화에 관련된 질환, 질병 또는 손상 또는 트립파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*) 감염과 같은 특정 감염성 질환과 같은 Trk 키나제 활성의 억제에 의해 치료가능하거나 또는 예방가능한 상태, 질환 및/또는 질병을 치료하는 방법.

### 청구항 37

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자에서 통증을 치료하는 방법.

### 청구항 38

제37항에 있어서, 통증이 만성 및 급성 통증을 포함하는 방법.

### 청구항 39

제37항에 있어서, 통증이 암, 수술, 골절에 관련된 통증, 종양 전이, 골관절염에 의해 유발된 골격 통증, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 간질성 방광염, 만성 췌장염, 내장통증, 염증성 통증, 편두통, 만성적 하부 등 통증, 방광 통증 증후군 및 신경병증성 통증인 방법.

### 청구항 40

제1항에 있어서, TR-FRET 에세이를 이용하여 약 1  $\mu\text{M}$  미만의 TrkA 억제 활성을 갖는 화합물.

### 청구항 41

제1항에 있어서, TR-FRET 에세이를 이용하여 약 100 nm 미만의 TrkA 억제 활성을 갖는 화합물.

### 청구항 42

제1항에 있어서, TR-FRET 에세이를 이용하여 약 50 nM 미만의 TrkA 억제 활성을 갖는 화합물.

### 청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항의 유효량의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 통증을 치료하는 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001]

본 출원은 일련의 치환된 피라졸로[1,5-a]페리딘 화합물에 관한 것이다. 본 출원은 또한 이러한 화합물을 트로포미오신 수용체 키나제(Trk) 패밀리 단백질 키나제 억제제로서 사용하는 것에 관한 것이다. 본 출원은 또한 이러한 화합물을 제조하는 방법 및 그러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개시한다.

### 배경기술

[0002]

Trk 수용체 패밀리를 구성하는 TrkA, TrkB 및 TrkC는 뉴로트로핀(NT)이라 불리는 용해성 성장인자 군에 의해 활성화된 고 친화성 수용체 티로신 키나제이다(Curr Opin Neurobiol, 2001, 11, 272-280).

[0003]

Trk/뉴로트로핀 경로의 억제제는 수많은 동물 모델의 통증에 효과적인 것으로 밝혀져 있다. 예를 들어, 뉴로트로핀 수용체 TrkA, TrkB 및 TrkC의 지속적인 차단은 비-약성 골격 통증을 감소시킨다(Bone, 2011, 48(2), 389-398). NGF 수용체(TrkA) 억제제 K252a의 투여는 동물 모델에서 통각파민(근육근막 통증 증후군(MPS)의 발병과 관련)의 현저한 억제를 나타내었다(J. Pain, Article in Press, 2011, 12(10), 1059-1068). 길항적인 NGF 및 TrkA 항체는 염증성 및 신경병증성 통증 동물 모델(Neuroscience, 1994, 62, 327-331; J. Pain, 2004, 5, 157-163; Nat. Med., 1995, 1, 774-780; Pain, 2005, 116, 8-16; Pain, 2003, 105, 489-497) 및 신경병증성 통증 동물 모델(Eur. J. Neurosci., 1999, 11, 837-846; Pain, 1999, 79, 265-274 ; Pain, 1999, 81, 245-255;

Neurosci. Lett., 2003, 336, 117-120)에서 효과적인 것으로 밝혀져 있다.

[0004] 종양 세포 및 종양을 침입하는 대식세포에 의해 분비된 NGF는 말초 통증 섬유 상에 위치한 TrkA를 직접적으로 자극하는 것으로 밝혀져 있다. 모노클로날 항체에 의해 NGF를 중화하는 마우스 및 래트(rat)의 다양한 종양 모델에서 암 관련 통증을 억제하는 것도 또한 밝혀져 있다. 또한, BDNF/TrkB 경로의 활성화는 염증성 통증(J. Physiol. 2005, 569:685-95), 신경병증성 통증(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) 및 외과적 통증(Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11)을 비롯한 다양한 유형의 통증의 조절제로서 다수의 연구에서 암시되어 왔다. TrkA 키나제는 NGF 구동 생물학적 반응의 매개체로 작용하는 것으로도 드러나 있기 때문에, TrkA 및/ 또는 기타 Trk 키나제의 억제제는 다양한 통증 상태에 대해 효과적인 치료를 제공할 수 있다.

[0005] NGF 항체 또는 Trk A, B 및 C의 비선택적 소분자 억제제를 사용한 뉴로트로핀/Trk 경로의 억제는 천식(Pharmacol. Therapeut., 2008, 117(1), 52-76), 간질성 방광염(J. Urology, 2005, 173(3), 1016-21), 궤양성 대장염 및 크론병(Gut, 2000, 46(5), 670-678)을 비롯한 염증성 장 질환 및 아토피성 피부염(Arc Dermatol Res., 2006, 298(1), 31-37), 습진 및 건선(J. Investig Dermatol., 2004, 122(3), 812-819)과 같은 염증성 피부 질환과 같은 염증성 질환의 임상전(pre-clinical) 모델의 치료에 효과적인 것으로 밝혀져 있다.

[0006] 통증 상태에 대한 현재의 치료 처방은 몇 개 종류의 화합물을 이용한다. 아편류는, 중독가능성은 별도로 하고도, 구토, 변비, 투여량 관련된 호흡 억제와 같은 몇 가지 나쁜 효과를 갖는다. 비스테로이드성 항염증성 진통제(NSAID)는 또한 심각한 통증 치료에 있어서 위궤양, 소화불량 및 불충분한 효능과 같은 결점을 갖는다. 따라서, 통증, 특히 만성 통증을 완화시키기 위한 신규하고 더욱 효과적인 치료가 지속적으로 필요로 되고 있다. 통증 또는 암 치료에 유용한 것으로 말해지는 Trk 키나제의 몇 가지 종류의 소분자 억제제가 알려져 있다(Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19(3), 305-319).

[0007] 미국 공개번호 20110195948호는 치환된 피라졸로[1,5-a]페리미딘 화합물을 Trk 키나제 억제제로서 개시하고 있다.

[0008] JP 공개 번호 2003231687호는 일련의 피라졸릴 축합된 시클릭 화합물을 Trk 억제제로서 개시하고 있다.

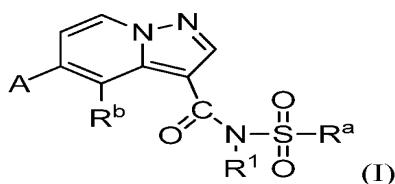
[0009] PCT 공개 번호 200505427호는 1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-c]피라졸 비시클릭 골격을 함유하는 화합물을 TrkA 억제제로서 개시하고 있다.

[0010] PCT 공개 번호 2004011461호는 일련의 이소티아졸 유도체를 Trk 억제제로서 개시하고 있다.

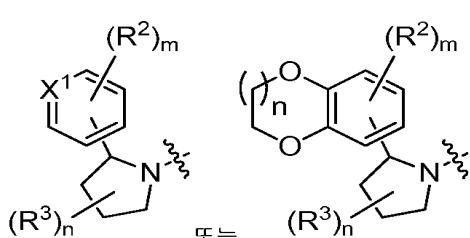
### 발명의 내용

#### 요약

[0012] 본 출원은 하기 화학식(I)의 피라졸로[1,5-a]페리미딘 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체에 관한 것이다:



[0013] 식 중에서,



[0015] A는  $X^1$ 는 CH 또는 N이며;

[0016]  $R^1$ 은 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0017]  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, -할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, -할로 $(C_1-C_6)$ 알콕시, 1 내지 3개 할로겐에 의해 경우에 따라 치환된 페닐 또는 경우에 따라 치환된 -0-헵테로시클릴로부터 선택되며, 이때 상기 선택적 치환기는 알킬,  $-OR^i$  또는  $-C(O)N(R^i)_2$ 로부터 선택됨;

[0018]  $X^1$ 이 CH이면, 2개의 인접하는 탄소원자 상에 존재하는 임의의 2개  $R^2$ 는 합쳐져서 5-7원 헵테로시클릭 고리를 형성하며;

[0019]  $R^3$ 은 독립적으로 할로겐, 시아노,  $-OR^i$ ,  $-C(O)N(R^i)_2$ 으로부터 선택되거나 또는 2개의  $R^3$ 은 이들이 부착된 탄소원자와 합쳐져서 피롤리딘에 스피로 부착된  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬 기를 형성하거나; 또는 2개의  $R^3$ 은 이들이 인접탄소 원자와 부착될 때 피롤리딘에 융합된  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0020]  $R^a$ 는

[0021] (i) 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬, -하드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알콕시로부터 선택된 기, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 할로겐 또는  $-(C_6-C_{12})$ 아릴로부터 선택됨,

[0022] (ii) 경우에 따라 치환된  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 할로겐 또는  $-R^s$ 로부터 선택됨,

[0023] (iii) 경우에 따라 치환된  $-(C_6-C_{12})$ 아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 하드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-R^r$ 로부터 선택됨,

[0024] (iv) 경우에 따라 치환된 5-10원 헵테로시클릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 하드록실, 할로겐 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨,

[0025] (v) 경우에 따라 치환된 5-10원 헵테로아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 옥소(=0), 하드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NR^cR^d$  또는  $-R^r$ 로부터 선택됨,

[0026] (vi)  $-NR^4R^5$ ,

[0027] (vii)  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_6-C_{12})$ 아릴

[0028]로부터 선택되고;

[0029]  $R^b$ 는 수소 또는 할로겐이고;

[0030]  $R^4$ 는 수소,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, -하드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬, -알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬, -할로겐 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬로부터 선택되며;

[0031]  $R^5$ 는 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0032] 다르게는,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 합쳐져서 1-2개의 부가적 헵테로원자 또는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)-$  또는  $-S(=O)_2-$ 로부터 선택된 기를 경우에 따라 함유하는 경우에 따라 치환된 5-10원 헵테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이때 상기 선택적 치환기는 하드록실,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(=O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 메실 또는  $COOR^e$ 로부터 선택됨;

[0033]  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되고;

- [0034]  $R^e$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;
- [0035]  $R^i$ 는 수소,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-$ 할로( $C_1-C_6$ )알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐 또는 1 내지 3개 히드록시 기에 의해 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬임;
- [0036]  $R^r$ 은 독립적으로 5-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤�테로아릴로부터 선택되고, 이때 선택적 치환기는 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알콕시로부터 선택됨;
- [0037]  $R^s$ 는 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_6-C_{10})$ 아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐임;
- [0038]  $m$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 또
- [0039]  $n$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3임.
- [0040] 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 비정상 또는 탈조절된 Trk 키나제 활성과 관련된 상태, 질환 및/또는 질병을 치료 또는 예방하는 방법에도 관한 것이다.
- [0041] 본 출원의 일 요지는 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 비정상 또는 탈조절된 Trk 키나제 활성과 관련된 상태, 질환 및/또는 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0042] 본 출원의 일 요지는 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 통증, 염증, 암, 재협착, 동맥경화증(atherosclerosis), 건선, 혈전증, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 섬유증, 신경퇴행성 질환 또는 수초형성부전증 또는 탈수초화에 관련된 질환, 질병 또는 손상과 같은 Trk 키나제 활성의 억제에 의해 치료될 수 있거나 또는 예방될 수 있는 상태, 질환 및/또는 질병을 제공한다.
- [0043] 본 출원은 또한 유효량의 화학식(I)의 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물, 및 통증, 염증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 섬유증, 신경퇴행성 질환, 수초형성부전증 또는 탈수초화에 관련된 질환, 질병 또는 손상 또는 트립파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi) 감염과 같은 특정 감염성 질환과 같은 치료를 필요로 하는 환자에서 TrkA 억제와 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에서 이러한 조성물의 용도에도 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 상세한 설명
- [0045] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '할로겐 또는 할로'기는 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.
- [0046] 본 명세서에 사용된 바와 같이, ' $(C_1-C_6)$ 알킬'은 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬기를 지칭한다. 예시적  $(C_1-C_6)$ 알킬기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 등을 포함한다.  $(C_1-C_3)$ 알킬은 메틸, 에틸 프로필 또는 이소프로필과 같이 1 내지 3개 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬기를 지칭한다.
- [0047] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '히드록시( $C_1-C_6$ )알킬'은  $(C_1-C_6)$ 알킬 기의 적어도 하나의 수소 원자가 히드록실기에 의해 치환된 기를 지칭한다.  $(C_1-C_6)$ 알킬기는 상기 정의한 바와 같다. 히드록시( $C_1-C_6$ )알킬기의 대표적인 예는 하나 또는 그 이상의, 비제한적으로, 히드록시메틸, 히드록시에틸 등을 포함한다. 다르게 정의하지 않는 한, 히드록시( $C_1-C_6$ )알킬기는 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, '할로( $C_1-C_6$ )알킬'은 각각 독립적으로  $(C_1-C_6)$ 알킬 기의 적어도 하나의 수소 원자가 할로겐 기에 의해 치환된 것을 의미한다. 할로겐 및  $(C_1-C_6)$ 알킬기는 상기 정의한 바와 같다. 할로( $C_1-C_6$ )알킬 기의 대표적인 예는 하나 또는 그 이상의, 비제한적으로, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 플루오로프로필, 디플루오로프로필, 트리플루오로프로필 등을 포함한다.
- [0048] 본 명세서에 사용된 바와 같이 ' $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬'은 모노시클릭, 비시클릭, 다환식, 또는 3 내지 10개 탄소

원자를 갖는 융합된/브릿화된 고리 계일 수 있는 시클릭 알킬 기를 지칭한다. 예시적 시클로알킬 기는, 비제한적으로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 등을 포함한다. 전형적인 브릿지화된 시클로알킬은, 비제한적으로 아다만틸, 노르아다만틸, 비시클로[1.1.0]부탄일, 노르보르닐(비시클로[2.2.1]헵탄일), 등을 포함한다.

[0049] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 2개의 R<sup>3</sup>은 이들이 2개의 인접 탄소 원자에 부착될 때 시클로프로필, 시클로부틸 등으로부터 선택된 피롤리딘에 스피로 부착된 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬을 형성한다.

[0050] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬'은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 기가 적어도 하나의 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬에 의해 경우에 따라 치환된 기를 지칭하며, 이때 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬은 상기 정의한 바와 같다. 예시적 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬 기는 메틸-시클로부틸, 에틸-시클로부틸 등을 포함한다.

[0051] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시'는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 기를 지칭하며, 이때 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 기는 상기 정의한 바와 같다. 예시적 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시 기는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, 이소부톡시, t-부톡시, 등을 포함한다. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로포시 또는 이소프로포시와 같은 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 지칭한다.

[0052] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시 기의 적어도 하나의 수소 원자가 할로겐 기에 의해 치환된 기를 지칭한다. 할로겐 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시 기는 상기 정의한 바와 같다. 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시 기의 대표적인 예는 하나 또는 그 이상의, 비제한적으로, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 디플루오로에톡시, 트리플루오로에톡시, 플루오로프로포시, 디플루오로프로포시, 트리플루오로프로포시 등을 포함한다.

[0053] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴'은 6 내지 12개 탄소 원자를 갖는 일환식 또는 다환식 방향족 고리 계를 지칭한다. 예시적 아릴 기는, 비제한적으로, 페닐, 나프틸, 등을 포함한다.

[0054] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '아르알킬'은 적어도 하나의 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴 기에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 기를 지칭하며, 이때 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴 기는 상기 정의한 바와 같다. 예시적 아르알킬 기는, 비제한적으로, 벤질, 에틸-페닐 등을 포함한다. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴 기는 적어도 하나의 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴 기에 의해 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 기를 지칭하며, 이때 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)은 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 나타내고 또 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴 기는 상기 정의한 바와 같다. 예시적 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴 기는 메틸-페닐, 에틸-페닐 등을 포함한다.

[0055] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '5-10원 헤테로시클릴' 또는 '5-10원 헤테로시클릭 고리'는 O, N, S, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 CO로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 헤테로 기를 갖는 일환식 또는 다환식 고리 계를 지칭한다. 예시적 헤�테로시클릴 또는 헤�테로시클릭 고리 기는, 비제한적으로, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴린-1,1-디옥사이드, 테트라히드로-2H-티오피라닐, 티아졸리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥사닐, 1-옥시도테트라히드로-2H-티오피라닐, 1,1-di옥시도테트라히드로-2H-티오피라닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일, 2,5 디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일, 아제파닐 등을 포함한다.

[0056] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '5-7원 헤�테로시클릴' 또는 '5-7원 헤�테로시클릭 고리'는 O, N, S, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 CO로부터 선택된 적어도 하나의 헤�테로원자 또는 헤�테로 기를 갖는 일환식 고리 계를 지칭한다. 예시적 헤�테로시클릴 또는 헤�테로시클릭 고리 기는, 비제한적으로, 1,4-디옥산, 1,4-디옥세판 등을 포함한다.

[0057] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '5-10원 헤테로아릴 기'는 -O-, -N-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>, 또는 -C(=O)-로부터 선택된 적어도 하나의 헤�테로원자 또는 헤�테로 기를 갖는 일환식 또는 다환식 고리 계, 불포화, 방향족 또는 비-방향족을 지칭한다. 예시적 헤�테로아릴 고리 기, 방향족 또는 비-방향족 고리는, 비제한적으로, 푸라닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 피리디닐, 티아지닐, 피라지닐, 피라졸릴, 테트라졸릴, 이미다조티아졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티아지닐, 피라지닐, 피라졸릴, 테트라졸릴, 이미다조티아졸릴, 인돌리지디닐, 인돌리닐, 옥소인돌리닐, 인돌릴, 옥소인돌릴, 퀴놀리닐, 3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 퀸옥살리닐, 벤조옥사졸

릴, 벤조[d]이소옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴, 2H-인다졸릴, 1H-인다졸릴, 퀸옥살린-2-일, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]파리디닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, (5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]파리딘-7-일), 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]파라지닐, 5,6-디히드로이미다조[1,2-a]파라진-7(8H)-일), 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]파라지닐, 헥사히드로피롤로[1,2-a]파라진-2(1H)-일, 5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라지닐, 피라졸로[1,5a]파리디닐 등을 포함한다.

[0058] Trk는 뉴로트로핀으로부터 유도된 신호 전달에 결합되고 신호 전달을 매개하는 3개의 패밀리 멤버 TrkA, TrkB 및 TrkC로 구성된다. Trk/뉴트로핀 경로의 억제제는 통증의 수많은 임상전 동물 모델에서 매우 효과적인 것으로 밝혀져 있다. 본 발명의 화합물은 Trk 수용체, 특히 TrkA의 조절제이다.

[0059] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 TrkA는 뉴로트로핀(NT), 용해성 성장인자 그룹인 신경 성장 인자(NGF), 뇌-유도 신경영양 인자(BDNF) 및 뉴로트로핀 3-5(NT 3-5)에 의해 활성화되는 Trk의 고 친화성 결합 단백질 키나제 수용체 중의 하나를 지칭한다.

[0060] '경우에 따라 치환된'은 치환이 임의적이고 따라서 지정된 원자 또는 기가 치환되지 않을 수 있음을 의미한다. 치환이 필요한 경우, 그러한 치환은 표시된 원자 상의 임의 갯수의 수소가 지시된 기로부터 선택된 것으로 치환되는 것을 의미하며, 단 지시된 원자의 정상 원자가는 초과하지 않으며, 또 상기 치환은 안정한 화합물을 초래 한다. 예를 들어, 화학식(I)에서, 치환이 옥소(즉, =O)이면, 원자 상의 2개 수소가 치환되며 또 상기 치환이 풀루오로이면, 상기 원자 상의 1개 수소가 치환된다. 1 이상의 치환기가 원자 또는 기 상에 존재하면, 선택된 치환기는 각각 서로 독립적이다(즉, 동일하거나 또는 상이함).

[0061] 본 명세서에 사용된 바와 같이 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나", "하나의" 및 "상기"는 내용이 분명히 다르게 나타내지 않는 한 복수 형태도 포함한다.

[0062] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 '검체' 또는 '환자'는 말, 개, 고양이, 래트, 마우스, 양, 돼지, 원숭이, 침팬지 또는 기타 유인원 또는 영장류를 비롯한, 인간 및 기타 동물과 같은 포유류를 의미한다. 예시적 실시양태에서, 상기 검체는 기재된 상태의 치료 및/또는 예방이 유익한 검체를 포함할 수 있다.

[0063] 참조의 용이성을 위하여, 본 출원에서는, 인간 검체에 대한 투여의 측면에서 기재될 것이다. 그러나, 그러한 기재가 인간에 투여되는 것에 한정되지 않고, 분명히 다르게 기재하지 않는 한 다른 동물에 대한 투여도 포함하는 것으로 이해된다.

[0064] '치료 유효량'은 검체의 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 경감, 상태의 완화, 질병 진행의 지체 또는 지연, 또는 질병을 예방하는 것과 같은 생물학적 또는 의료적 반응을 생성하는데 효과적인 본 출원의 화합물의 양이다.

[0065] 일 실시양태에서, 용어 '치료 유효량'은 검체에 투여되면, (i) TrkA, TrkB 및/또는 TrkC 활성과 관련되거나 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC의 활성(정상 또는 비정상)을 특징으로 하는 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC에 의해 매개된 상태, 또는 질병 또는 질환을 적어도 부분적으로 경감, 억제, 예방 및/또는 완화하거나; (ii) TrkA, TrkB 및/또는 TrkC의 활성을 감소하거나 억제하는데; 또는 (iii) TrkA, TrkB 및/또는 TrkC의 발현을 감소하거나 또는 억제하는데 효과적인 본 출원의 화합물의 양을 지칭한다.

[0066] 다른 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 세포, 또는 조직, 또는 비세포성 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되면, TrkA, TrkB 및/또는 TrkC의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하거나; 또는 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0067] 용어 '치료하는' 또는 '치료하기 위한'은 일시적 또는 영구적 기본에서 증상을 경감하고 원인을 제거하거나, 또는 증상의 출현을 방지 또는 지연시키는 것을 의미한다. 용어 '치료'는 상기 기재된 질병 또는 질환의 경감, 원인 제거 또는 예방을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 약학적 조성물 형태인 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와의 혼합물로 전형적으로 투여된다. '조성물'은 하나의 화합물 또는 화합물의 혼합물을 함유할 수 있다. '약학적 조성물'은 약학적 조성물이 투여되는 검체에서 적어도 하나의 생리학적 반응을 생성하는데 유용한 조성물이다.

[0068] 용어 '실질적으로 순수한'은 단리된 물질이, 당해 분야에 공지된 적합한 분석 수법에 의해 측정되는 바와 같이, 적어도 80% 순수, 바람직하게는 90% 순수, 더욱 바람직하게는 95% 순수하고, 더 더욱 바람직하게는 99% 순수한 것을 의미한다.

- [0069] 다르게 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 분야의 통상의 지식을 갖는 사람에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0070] 하나 이상의 화학식(I)의 화합물은 본 출원 범위 내에 드는 치료적 조성물 형태로 공급될 수 있다.
- [0071] 용어 '약학적으로 허용되는 염'은 임의의 산 또는 염기 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물, 또는 수용자에게 투여되면 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 제공(직접적으로 또는 간접적으로)할 수 있는 화합물의 착물을 지칭한다. 그러나, 약학적으로 허용되지 않는 염도 본 출원의 범위 내에 드는 것을 이해해야 한다. 염의 제조는 공지 방법을 이용하여 실시될 수 있다.
- [0072] 예를 들어, 고려되는 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화학식(I)의 화합물의 화합물을 사용하는 통상의 화학 방법에 의해 무기산 또는 유기산 및 무기 염기 또는 유기 염기를 비롯한 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 일반적으로, 그러한 염은 예를 들어, 물 또는 무기 용매 중에서 또는 이들의 혼합물 중에서 화합물의 유리 염기를 제조하여 화학양론적 양의 적합한 산과 반응시키고 또 그 반대로 하여 제조하는 것에 의해 제조될 수 있다. 본 출원의 화합물은 일염, 이염 또는 삼염을 형성할 수 있다.
- [0073] 상기 화학식(I)의 화합물이 염기성이면, 염은 무기 또는 유기 산을 비롯한 산으로부터 제조될 수 있다(산 부가 염). 이러한 산의 예는, 비제한적으로, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실릭산, 스테아르산, 살리실산, p-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠포닉(파모익)산, 질산, 염산, 브롬화수소산, 이소티온산, 히드로요오다이드, 인산, 황산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설휠산, 에탄설휠산, 벤젠설휠산, 벤조산, 뮤신산, 판토텐산, p-톨루엔설휠산, 캄포르산, 2-히드록시에탄설휠산, 설파닐산, 시클로헥실아미노설휠산, 알제닌산, β-히드록시부티르산, 갈락타르산, 및 갈락투론산 등을 포함한다.
- [0074] 무기 염으로부터 형성된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 구리, 마그네슘, 망간 염(manganic, manganous), 아연, 알루미늄, 암모늄, 제1철, 제2철 등을 포함한다.
- [0075] 유기 염기로부터 유도된 염은 일급, 이급, 및 삼급 아민, 천연 산출 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌-디아민 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리드, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등과 같은 염기성 이온 교환 수지의 염을 포함한다.
- [0076] 고형의 '약학적으로 허용되는 염'은 하나 이상의 결정 구조로 존재할 수 있고, 또 수화물 형태일 수 있다.
- [0077] 용어 '입체이성질체'는 공간에서 원자의 배향만 상이한 개별 분자의 모든 이성질체에 대해 사용되는 일반 용어이다. 본 출원에 따른 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 보유하면 비대칭 중심을 갖는 화합물은 에난티오머, 부분입체이성질체 또는 순수한 또는 부분적으로 정제된 화합물을 생성할 수 있다. 비제한적으로, 부분입체이성질체, 에난티오머 및 아트로프이성체뿐만 아니라 이러한 형태의 혼합물을 비롯한 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 본 출원의 범위에 포함된다. 화학식(I)의 화합물의 이러한 입체이성질체 형태의 제조는 당해 분야에 공지된 방법을 적절히 변형하여 달성을 수 있다. 이들의 절대 입체화학은 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 필요한 경우, 화학식(I)의 화합물의 라세미 혼합물은 분리되어 개별 에난티오머 또는 부분 입체이성질체로 단리될 수 있다. 이러한 분리는 화학식(I)의 화합물의 라세미 혼합물을 에난티오머적으로 순수한 화합물에 커플링하여 부분입체이성질체 혼합물을 형성한 다음 개별 부분입체이성질체를 분별 결정 또는 크로마토그래피와 같은 표준 방법에 의해 분리하는 것과 같은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 실시될 수 있다. 상기 커플링 반응은 에난티오머적으로 순수한 산 또는 염기를 사용하여 염을 형성하는 것이다. 상기 부분입체이성질체 유도체는 부가된 키릴 잔기의 분해에 의해 순수한 에난티오머로 전환될 수 있다. 상기 화합물의 라세미 혼합물은 당해 분야에 잘 공지되어 있는 키릴 정지상을 이용하는 크로마토그래피 방법에 의해 직접적으로 분리될 수 있다. 다르게는, 화합물의 임의의 에난티오머 또는 부분입체이성질체는 임의의 순수한 출발 물질 또는 공지된 시약을 사용하여 입체선택적 합성에 의해 수득할 수 있다.
- [0078] 본 명세서에 개시된 특정 화합물에 있어서, 특정 키릴 원자의 입체화학이 명시되지 않으면, 모든 입체이성질체가 고려되며 또 본 출원의 화합물로서 포함된다. 실선 웨지 또는 점선 웨지 결합 또는 특정 구조를 나타내는 점선으로 입체 화학이 명시되면, 상기 입체이성질체가 명시되고 정의된다. 표준 화학문헌 기재 관례를 따르고 또

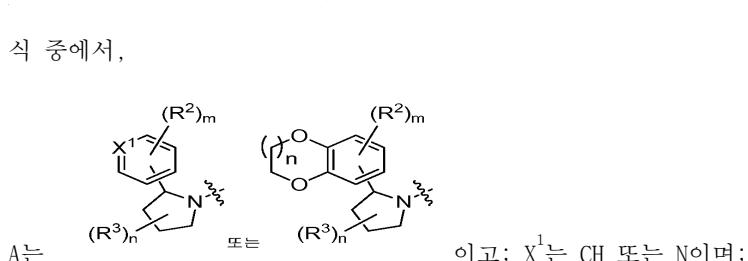
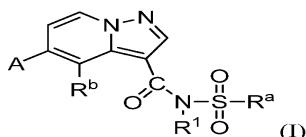
본 명세서에 사용된 바와 같이, 완전한 웨지 결합은 고리 면 위를 의미하고, 또 점선 웨지 결합 또는 점선은 고리 면 아래를 의미한다.

[0079] 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 수화물이거나 또는 알코올과 같은 결정화의 다른 용매를 포함할 수 있다. 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 화학식(I)의 화합물을 물, 메탄올, 에탄올, 등과 같은 용매, 바람직하게는 물에 용해시키고 또 상이한 결정화 수법을 이용하는 것에 의해 재결정화하는 것과 같은 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0080] 본 명세서에 도시된 화학식에서, 치환기에 대한 결합 및/또는 분자 단편을 화합물의 나머지 부분에 결합하는 결합은 고리 구조 중에서 하나 이상의 결합을 교차하는 것으로 도시될 수 있다. 이는 상기 결합이 수소 원자가 상기 원자에 존재할 수 있는 한 고리 구조를 구성하는 원자의 하나에 부착될 수 있음을 나타낸다. 구조 중의 특정 위치에 대해 특정 치환기가 확인되지 않으면, 수소(들)가 그 위치에 존재할 수 있다.

[0081] 본 발명의 실시양태, 이하에 기재된 하나 이상의 실시예를 참조하여 상세하게 설명될 것이다. 각 실시예는 본 발명의 예시를 위해 제공되며, 본 발명을 제한하려는 것이 아니다. 실제로, 본 발명의 정신과 범위를 벗어나지 않는 한 다양한 변형과 변이가 본 발명에 가해질 수 있음을 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 일 실시양태의 일부로서 예시되거나 기재된 특징을 다른 실시양태에서도 사용하여 다른 실시양태를 얻을 수 있다. 따라서, 본 발명은 이러한 변형 및 변이를 첨부된 특허청구범위 및 이들의 등가물 내에 드는 것으로 본다. 본 발명의 다른 목적 및 요지는 이하의 상세한 설명에 기재되어 있거나 또는 그로부터 명백할 것이다. 본 발명에 개시된 내용은 예시적 실시양태의 기재이며 본 출원의 더 넓은 요지를 제한하려는 것이 아님은 당업자에 의해 잘 이해될 것이다.

[0082] 따라서, 본 출원에 따르면, 하기 화학식(I)의 일련의 치환된 피라졸로[1,5-a]피리딘 유도체, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체가 제공된다:



[0085] A는      [0086] R<sup>1</sup>은 수소 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고;

[0087] R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, 1 내지 3개 할로겐에 의해 경우에 따라 치환된 페닐 또는 경우에 따라 치환된 -0-헵테로시클릴로부터 선택되며, 이때 상기 선택적 치환기는 알킬, -OR<sup>i</sup> 또는 -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택됨;

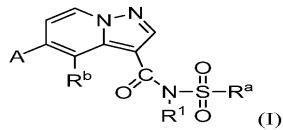
[0088] X<sup>1</sup>이 CH이면, 2개의 인접하는 탄소원자 상에 존재하는 임의의 2개 R<sup>2</sup>는 합쳐져서 5-7원 헵테로시클릭 고리를 형성하며;

[0089] R<sup>3</sup>은 독립적으로 할로젠, 시아노, -OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>으로부터 선택되거나 또는 2개의 R<sup>3</sup>은 이들이 부착된 탄소원자와 합쳐져서 피롤리딘에 스피로 부착된 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬 기를 형성하거나; 또는 2개의 R<sup>3</sup>은 이들이 인접 탄소 원자와 부착될 때 피롤리딘에 융합된 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬 고리를 형성하고;

[0090] R<sup>a</sup>는

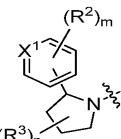
- [0091] (i) 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-$ 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-(C_1-C_6)$ 알콕시로부터 선택된  
기, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 할로겐 또는  $-(C_6-C_{12})$ 아릴로부터 선택됨,
- [0092] (ii) 경우에 따라 치환된  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록실,  
할로겐 또는  $-R^s$ 로부터 선택됨,
- [0093] (iii) 경우에 따라 치환된  $-(C_6-C_{12})$ 아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬  
또는  $-R^r$ 로부터 선택됨,
- [0094] (iv) 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로시클릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 히드록실, 할로겐 또는  
 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨,
- [0095] (v) 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 옥소( $=O$ ), 히드록실, 할로  
겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NR^cR^d$  또는  $-R^r$ 로부터 선택됨,
- [0096] (vi)  $-NR^4R^5$ ,
- [0097] (vii)  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-(C_6-C_{12})$ 아릴
- [0098]로부터 선택되고;
- [0099]  $R^b$ 는 수소 또는 할로겐이고;
- [0100]  $R^4$ 는 수소,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬,  $-$ 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-$ 할로겐 $(C_1-C_6)$ 알킬  
또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬로부터 선택되며;
- [0101]  $R^5$ 는 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬로부터 선택되고;
- [0102] 다르게는,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 합쳐져서 1-2개의 부가적 헤테로원자 또는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N-$ ,  
 $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)-$  또는  $-S(=O)_2-$ 로부터 선택된 기를 경우에 따라 함유하는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로  
시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이때 상기 선택적 치환기는 히드록실,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(=O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 메실  
또는  $COOR^e$ 로부터 선택됨;
- [0103]  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되고;
- [0104]  $R^e$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;
- [0105]  $R^i$ 는 수소,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-$ 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 경우에 따라 치환  
된  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐 또는 1 내지 3개 히드록시 기에 의  
해 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬임;
- [0106]  $R^f$ 은 독립적으로 5-10원 헤�테로시클릴 또는 5-10원 헤�테로아릴로부터 선택되고, 이때 선택적 치환기는  
히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알콕시로부터 선택됨;
- [0107]  $R^s$ 는 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬 $-(C_6-C_{10})$ 아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐임;
- [0108]  $m$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 또
- [0109]  $n$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3임.
- [0110] 일 실시양태에서, 하기 화학식(I)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화

물 또는 그의 입체이성질체가 제공된다:



[0111]

식 중에서,



A는  $(R^3)_n$ 이고;  $X^1$ 은 CH 또는 N이며;

[0114]

$R^1$ 은 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0115]

$R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, -할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, -할로 $(C_1-C_6)$ 알콕시, 1 내지 3개 할로겐에 의해 경우에 따라 치환된 페닐 또는 경우에 따라 치환된 -0-헥테로시클릴로부터 선택되며, 이때 상기 선택적 치환기는 알킬,  $-OR^i$  또는  $-C(O)N(R^i)_2$ 로부터 선택됨;

[0116]

$X^1$ 이 CH이면, 2개의 인접하는 탄소원자 상에 존재하는 임의의 2개  $R^2$ 는 합쳐져서 5-7원 헥테로시클릭 고리를 형성하며;

[0117]

$R^3$ 은 독립적으로 할로겐, 시아노,  $-OR^i$ ,  $-C(O)N(R^i)_2$ 으로부터 선택되거나 또는 2개의  $R^3$ 은 이들이 부착된 탄소원자와 합쳐져서 피롤리딘에 스피로 부착된  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬 기를 형성하거나; 또는 2개의  $R^3$ 은 이들이 인접 탄소 원자와 부착될 때 피롤리딘에 융합된  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0118]

$R^a$ 는

[0119]

(i) 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬, -하드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_1-C_6)$ 알콕시로부터 선택된 기, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 할로겐 또는  $-(C_6-C_{12})$ 아릴로부터 선택됨,

[0120]

(ii) 경우에 따라 치환된  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 하드록실, 할로겐 또는  $-R^s$ 로부터 선택됨,

[0121]

(iii) 경우에 따라 치환된  $-(C_6-C_{12})$ 아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 하드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨,

[0122]

(iv) 경우에 따라 치환된 5-10원 헥테로시클릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 하드록실, 할로겐 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨,

[0123]

(v) 경우에 따라 치환된 5-10원 헥테로아릴, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 옥소(=O), 하드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NR^cR^d$  또는  $-R^f$ 로부터 선택됨,

[0124]

(vi)  $-NR^4R^5$ ,

[0125]

(vii)  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_6-C_{12})$ 아릴

[0126]

로부터 선택되고;

[0127]

$R^b$ 는 수소 또는 할로겐이고;

[0128]  $R^4$ 는 수소,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, -히드록시( $C_1-C_6$ )알킬, -알콕시( $C_1-C_6$ )알킬, -할로겐( $C_1-C_6$ )알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬로부터 선택되며;

[0129]  $R^5$ 는 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0130] 다르게는,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 합쳐져서 1-2개의 부가적 헤테로원자 또는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)-$  또는  $-S(=O)_2-$ 로부터 선택된 기를 경우에 따라 함유하는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이때 상기 선택적 치환기는 히드록실,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(=O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 메실 또는  $COOR^3$ 로부터 선택됨;

[0131]  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되고;

[0132]  $R^e$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;

[0133]  $R^i$ 는 수소,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, -할로( $C_1-C_6$ )알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐 또는 1 내지 3개 히드록시 기에 의해 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬임;

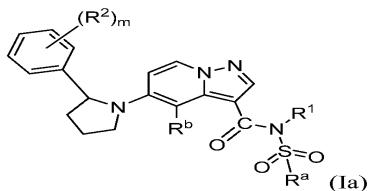
[0134]  $R^r$ 은 독립적으로 5-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤�테로아릴로부터 선택되고, 이때 선택적 치환기는 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ 알콕시로부터 선택됨;

[0135]  $R^s$ 는 경우에 따라 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬- $(C_6-C_{10})$ 아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 할로겐임;

[0136]  $m$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 또

[0137]  $n$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3임.

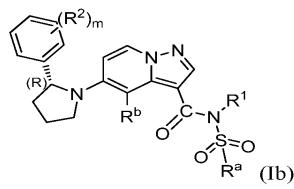
[0138] 다른 실시양태에서, 상기 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ia)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:



[0139]

[0140] 식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

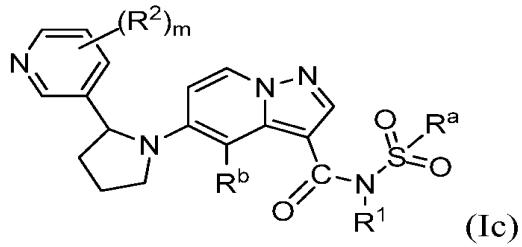
[0141] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ib)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:



[0142]

[0143] 식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0144] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ic)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:

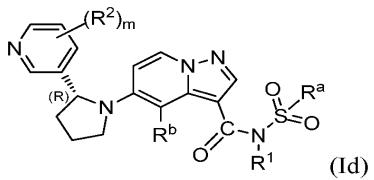


[0145]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0147]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Id)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 임체이성질체로 표시된다:

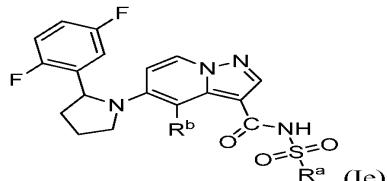


[0148]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0150]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ie)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 임체이성질체로 표시된다:

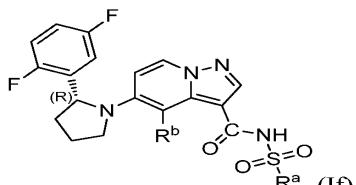


[0151]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0153]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(If)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 임체이성질체로 표시된다:

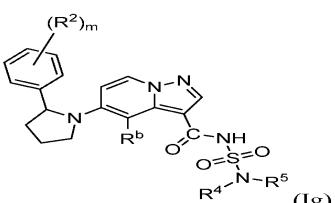


[0154]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0156]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ig)의 화합물로 표시된다:



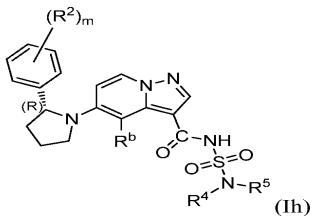
[0157]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0158]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

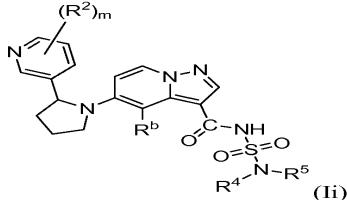
[0159] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ih)의 화합물로 표시된다:



[0160]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0162] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ii)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:

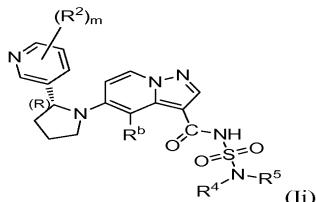


[0163]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0165]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ij)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:

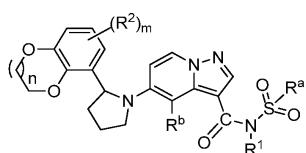


[0166]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0168]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ik)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:

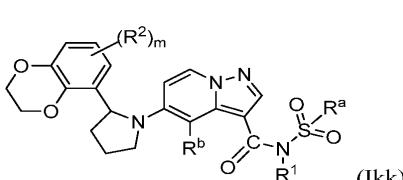


[0169]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0171]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ikk)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:



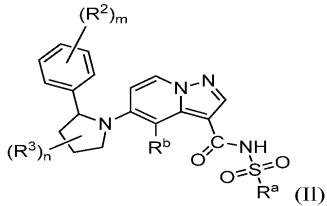
[0172]

식 중에서, 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0174]

다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(II)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약

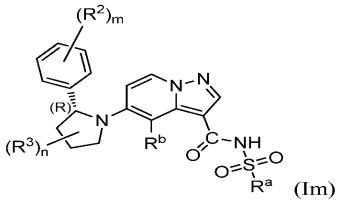
학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:



[0175]

[0176] 식 중에서,  $R^3$ 은 플루오르이고,  $n$ 은 1 또는 2이며, 또 다른 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0177] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Im)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체로 표시된다:



[0178]

[0179] 식 중에서,  $R^3$ 은 플루오르이고,  $n$ 은 1 또는 2이며, 또 다른 모든 변수의 값은 화학식(I)의 화합물에서 기재한 바와 같다.

[0180] 화학식(Ia)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 경우에 따라 치환된  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬기이며, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록실, 할로겐 또는  $-R^s$ 로부터 선택된다.

[0181] 화학식(Ia)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된  $-(C_6-C_{12})$ 아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노, 히드록실, 할로겐,  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-R^r$ 로부터 선택된다.

[0182] 화학식(Ia)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는 시아노, 히드록실, 할로겐 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개 치환기에 의해 경우에 따라 치환된 5-10-원 헤테로시클릴이다.

[0183] 화학식(Ia)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는  $-N^4R^5$ 이다.

[0184] 화학식(Ia)의 일 실시양태에서,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 옥소(=O), 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NR^cR^d$  또는  $-R^t$ 로부터 선택된다.

[0185] 다른 실시양태에서, 상기 실시양태의 화학식(Ia)의 화합물은 화학식(Ib)의 화합물로 정의된다.

[0186] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Ib)의 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 각각 독립적으로 할로겐, 시아노 또는 할로알킬이고;  $m$ 은 1 또는 2이다.

[0187] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Ib)의 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이다.

[0188] 화학식(Ib)의 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0189] 화학식(Ib)의 특정 실시양태에서,  $R^a$ 는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 tert-부틸이다.

[0190] 화학식(Ic)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 경우에 따라 치환된  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬

이고, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록실, 할로겐 또는  $-R^s$ 로부터 선택된다.

[0191] 화학식(Ic)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된  $-(C_6-C_{12})$ 아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노, 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-R^r$ 로부터 선택된다.

[0192] 화학식(Ic)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로시클릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노, 히드록실, 할로겐 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된다.

[0193] 화학식(Ic)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는  $-NR^4R^5$ 이다.

[0194] 화학식(Ic)의 일 실시양태에서,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 옥소(=O), 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NR^cR^d$  또는  $-R^t$ 로부터 선택된다.

[0195] 다른 실시양태에서, 상기 실시양태의 화학식(Ic)의 화합물은 화학식(Id)의 화합물로 정의된다.

[0196] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Id)의 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 각각 독립적으로 할로겐, 시아노 또는 할로알킬이고;  $m$ 은 1 또는 2이다.

[0197] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Id)의 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이다.

[0198] 화학식(Id)의 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0199] 화학식(Id)의 특정 실시양태에서,  $R^a$ 는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 tert-부틸이다.

[0200] 화학식(Ic)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 경우에 따라 치환된  $-(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이고, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록실, 할로겐 또는  $-R^s$ 로부터 선택된다.

[0201] 화학식(Ic)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된  $-(C_6-C_{12})$ 아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노, 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-R^r$ 로부터 선택된다.

[0202] 화학식(Ie)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤�테로시클릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 독립적으로 시아노, 히드록실, 할로겐 또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된다.

[0203] 화학식(Ie)의 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^a$ 는  $-NR^4R^5$ 이다.

[0204] 화학식(Ie)의 일 실시양태에서,  $R^a$ 는 경우에 따라 치환된 5-10원 헤테로아릴이고, 이때 상기 선택적 치환기는 시아노, 옥소(=O), 히드록실, 할로겐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NR^cR^d$  또는  $-R^t$ 로부터 선택된다.

[0205] 다른 실시양태에서, 상기 실시양태의 화학식(Ie)의 화합물은 화학식(If)의 화합물로 정의된다.

[0206] 상기 정의한 바와 같은 화학식(If)의 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 각각 독립적으로 할로겐, 시아노 또는 할로알킬이고;  $m$ 은 1 또는 2이다.

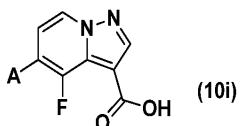
[0207] 상기 정의한 바와 같은 화학식(If)의 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이다.

[0208] 화학식(If)의 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0209] 화학식(If)의 특정 실시양태에서,  $R^a$ 는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 tert-부틸이다.

- [0210] 다른 실시양태에서, 상기 실시양태의 화학식(Ig)의 화합물은 화학식(Ih)의 화합물로 정의된다.
- [0211] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Ih)의 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 할로겐, 시아노 또는 할로알킬이고; m은 1 또는 2이다.
- [0212] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Ih)의 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소이다.
- [0213] 화학식(Ih)의 특정 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필이다.
- [0214] 다른 실시양태에서, 상기 실시양태의 화학식(Ii)의 화합물은 화학식(Ij)의 화합물로 정의된다.
- [0215] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Ij)의 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 할로겐, 시아노 또는 할로알킬이고; m은 1 또는 2이다.
- [0216] 상기 정의한 바와 같은 화학식(Ij)의 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소이다.
- [0217] 화학식(Ij)의 특정 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필이다.
- [0218] 화학식(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) 및 (Ik)의 특정 실시양태에서, R<sup>b</sup>는 수소이다.
- [0219] 화학식(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) 및 (Ik)의 특정 실시양태에서, R<sup>b</sup>는 플루오르이다.
- [0220] 화학식(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) 및 (Ik)의 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 플루오르이다.
- [0221] 화학식(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) 및 (Ik)의 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 플루오르이다.
- [0222] 상기 화학식(I)의 화합물은 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체 형태로도 존재할 수 있다.
- [0223] 다른 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식(9i)의 화합물 또는 그의 입체이성질체를 제공한다:
- [0224]
- [0225] 식 중에서, 모든 변수의 값은 상기 화학식(I)의 화합물에 기재된 바와 같다.
- [0226] 다른 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식(9ii)의 화합물 또는 그의 입체이성질체를 제공한다:
- [0227]
- [0228] 식 중에서,
- [0229]
- A는 이고 또 모든 변수의 값은 상기 화학식(I)의 화합물에 기재된 바와 같다.

[0230] 다른 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식(10i)의 화합물 또는 그의 임체이성질체를 제공한다:

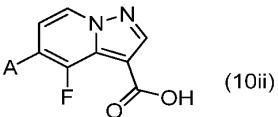


[0231]

[0232] 식 중에서, 모든 변수의 값은 상기 화학식(I)의 화합물에 기재된 바와 같다.

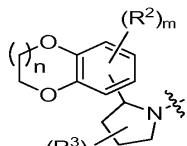
[0233]

다른 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식(10i)의 화합물 또는 그의 임체이성질체를 제공한다:



[0234]

식 중에서,

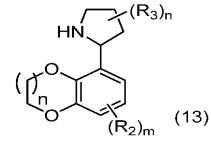


[0235]

A는  $(R^3)_n$  이고 또 모든 변수의 값은 상기 화학식(I)의 화합물에 기재된 바와 같다.

[0237]

다른 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식(13)의 화합물 또는 그의 임체이성질체를 제공한다:



[0238]

식 중에서, 모든 변수의 값은 상기 화학식(I)의 화합물에 기재된 바와 같다.

[0240]

본 출원은 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC 키나제 활성과 관련된 질환 또는 상태 또는 질병의 치료 또는 예방을 위한 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC 키나제 활성의 억제제인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0241]

본 출원의 일 실시양태는 또한 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, TrkA, TrkB 및/또는 TrkC 키나제 활성과 관련된 질환 또는 상태 또는 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0242]

본 출원의 일 실시양태는 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 통증, 염증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 섬유증, 신경퇴행성 질환; 수초형성부전증 또는 탈수초화와 관련된 질환, 질병 또는 손상 또는 트립파노소마 크루지 감염과 같은 감염성 질환과 같은 Trk 키나제 활성의 억제에 의해 치료가능하거나 예방가능한 상태, 질환 및/또는 질병을 제공한다.

[0243]

본 출원의 일 실시양태는 또한 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, TrkA 관련 상태, 질환 및/또는 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0244]

다른 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로 하는 환자에서 통증 또는 통증 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0245]

다른 실시양태에서, 통증은 만성 및 급성 통증, 비제한적으로, 암, 수술, 뼈 골절에 관련된 통증, 종양 전이, 골관절염, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 간질성 방광염, 만성 췌장염에 의해 유발된 골격 통증, 내장통증, 염증성 통증, 편두통, 만성적 하부 등 통증, 방광 통증 증후군 및 신경병증성 통증을 포함한다.

[0246]

일 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 TrkA 단백질을 결합하는 방법이 제공된다.

[0247]

본 출원은 비정상 또는 탈조절된 Trk 키나제 활성과 관련된 상태, 질환 및/또는 질병을 치료 또는 예방하기 위

한 화학식(I)의 화합물의 용도에도 관한 것이다.

[0248] 본 출원의 일 요지는 치료를 필요로 하는 환자에서 비정상 또는 탈조절된 TrkA 키나제 활성과 관련된 상태, 질환 및/또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 화학식(I)의 화합물의 용도에도 관한 것이다.

[0249] 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 통증 또는 통증 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화학식(I)의 화합물의 용도가 제공된다.

[0250] 본 출원의 다른 실시양태에서, 통증은 만성 및 급성 통증, 비제한적으로, 암, 수술, 골절과 관련된 통증, 종양 전이, 골관절염에 의해 유발된 골격 통증, 내장통증, 염증성 통증 및 신경병증성 통증을 포함한다.

[0251] 다른 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 신경병증성 통증(대상포진 후 신경통, 신경 손상, 예컨대 외음부통과 같은 "통증", 환각지 통증, 신경근결출, 고통스런 당뇨병성 신경병증, 고통스런 외상성 단일신경 말초신경병증, 고통스런 다발성신경염); 중추성 통증 증후군(신경계의 어떤 수준에서 실질적으로 임의 병반에 의해 유발될 가능성이 있음); 수술후 통증 증후군(예컨대, 유방절제술후 증후군, 개흉술후 증후군, 절단 통증); 뼈 및 관절 통증(골관절염), 반복 운동 통증, 디나이얼 통증(denial pain), 암 통증, 근육근막 통증(근육 손상, 섬유근통); 수술전후 통증(일반적 수술, 부인과), 만성 통증, 월경불순, 뿐만 아니라 협심증에 관련된 통증, 및 다양한 기원의 염증성 통증(예컨대 골관절염, 류마티스성 관절염, 류마티스 질환, 비골건염 및 통풍), 두통, 편두통 및 근발성 두통, 두통, 일차적 통각과민, 이차적 통각과민, 일차적 이질통(alldynia), 이차적 이질통, 또는 중추성 과민반응에 의해 유발된 기타 통증을 포함하는 통증 질환에 유용할 수 있다.

[0252] 상기 요지의 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 통증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0253] 본 출원의 다른 실시양태는 통증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 신경퇴행성 질환, 수초형성부전증 또는 탈수초화에 관련된 질환, 질병 또는 손상 또는 트립파노소마 크루지(Trypanosoma crurzi) 감염과 같은 특정 감염성 질환과 같은 TrkA의 억제와 관련된 질병의 치료 및 또는 예방에서 상기 조성물의 용도를 제공한다.

[0254] 다른 실시양태에서, 상기 화학식(I)의 화합물은 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0255] 일 실시양태에서, 신경퇴행성 질환은 파킨슨 질환 또는 알츠하이머 질환이다.

[0256] 다른 요지로서, 본 출원은 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0257] 일 실시양태에서, 상기 기재한 바와 같은 신경퇴행성 질환은 파킨슨 질환 또는 알츠하이머 질환이다.

[0258] 다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 예를 들어 트립파노소마 크루지 감염과 같은 특정의 감염성 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0259] 다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 트립파노소마 크루지 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0260] 다른 실시양태에서, 특정 화학식(I)의 화합물은 >30, 특히 >60, 더욱 특히 >80, 더 더욱 특히 >90의 래트 간마이크로솜(RLM) 안정성(반감기, 분)을 보유한다.

[0261] 다른 실시양태에서, 특정 화학식(I)의 화합물은 >30, 특히 >60, 더욱 특히 >80, 더 더욱 특히 >90의 인간 간마이크로솜(HLM) 안정성(반감기, 분)을 보유한다.

[0262] 본 출원의 일 실시양태에서, 치료 유효량의 하나 이상의 화학식(I)의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0263] 본 출원의 다른 실시양태는 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 검체(즉, 환자)에 투여하는 것을 포함하는, 검체(즉, 환자)에서 TrkA 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "검체" 또는 "환자"는 동일할 수 있고 또 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0264] 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 검체에 투여하는 것을 포함하는 TrkA를 억제하는 방법이 제공된다.

[0265] 일 실시양태에서, 어떠한 제한없이 특정의 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 열거된다(목록-1):

[0266] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

- [0267] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0268] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(에틸설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0269] (R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0270] (R)-N-(시클로프로필설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0271] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(메틸설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0272] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0273] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일) 페닐) 설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0274] (R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-메틸 파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0275] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(프로필설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0276] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((3,5-디메틸이소옥사졸-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0277] (R)-N-(시클로헥실설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0278] (R)-N-(시클로펜틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0279] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소부틸설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0280] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0281] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0282] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(파페리딘-4-일설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0283] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0284] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-파라졸-5-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0285] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2,4-디메틸티아졸-5-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0286] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-2-옥소인돌린-5-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0287] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0288] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-(디메틸아미노)파리딘-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0289] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2-메틸테트라하이드로푸란-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0290] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)파리딘-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0291] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-메톡시파리딘-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,

- [0292] (R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0293] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-페라졸-4-일)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0294] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-모르폴리노페닐)설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0295] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(페리딘-3-일설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0296] (R)-N-((5-클로로티오펜-2-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0297] (R)-N-((2,5-디클로로티오펜-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0298] (R)-N-(시클로부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0299] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0300] (R)-N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0301] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-에틸시클로프로필)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0302] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(네오펜틸설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0303] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸시클로프로필)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0304] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(o-톨릴설포닐)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0305] (R)-N-(벤질설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0306] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-(4-플루오로벤질)시클로프로필)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0307] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0308] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0309] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로페리딘-3-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0310] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0311] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(시클로프로필메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0312] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0313] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0314] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0315] N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(이성질체-I),
- [0316] N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-

a] 피리딘-3-카복사미드(이성질체-II),

[0317] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드(이성질체-I),

[0318] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드(이성질체-II),

[0319] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(4,4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0320] (S)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0321] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0322] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0323] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0324] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0325] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0326] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-4-플루오로 파라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0327] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-4-플루오로파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0328] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0329] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시) 페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0330] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시) 페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0331] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0332] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0333] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(3-플루오로-5-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0334] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0335] 5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일) 페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0336] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0337] (R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0338] 5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)파리딘-3-일)설포닐)파라

졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0339] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸 시클로프로필)설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0340] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-4-플루오로-N-(이소프로필설포닐)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0341] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(N, N-디메틸설파모일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드,

[0342] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0343] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0344] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0345] (R)-N-(N-(시클로프로필메틸)-N-메틸설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0346] (R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0347] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0348] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0349] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(모르폴리노설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0350] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(피롤리딘-1-일설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0351] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0352] (R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0353] (R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0354] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(피페리딘-1-일설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0355] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0356] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0357] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0358] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0359] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-설파모일파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0360] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,

[0361] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)피롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

[0362] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)피롤리딘-1-일)파라-

졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

[0363] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

[0364] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

[0365] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

[0366] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),

[0367] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0368] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0369] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0370] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0371] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0372] 4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-설파모일 페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0373] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),

[0374] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-2);

[0375] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-이소부틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0376] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0377] (R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0378] (R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0379] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0380] 5-((2R)-2-(3-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0381] (R)-N-(N,N-비스(시클로프로필메틸)설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0382] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

[0383] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라

졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드

[0384] (부분입체이성질체-II),

[0385] N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드(라세미 혼합물);

[0386] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0387] N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0388] 4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0389] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0390] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0391] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0392] (R)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0393] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

[0394] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

[0395] 소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

[0396] 소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

[0397] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

[0398] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설파모일)아미드,

[0399] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

[0400] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)((1-메틸시클로프로필)설포닐)아미드,

[0401] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

[0402] 소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설파모일)아미드,

[0403] 소듐 (tert-부틸설포닐)(4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

[0404] 소듐 (R)-(N,N-디메틸설파모일)(4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,

- [0405] 소듐 (N-에틸-N-메틸설파모일)(5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라히드로푸란-3-일)옥시) 폐닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드,
- [0406] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(o-톨릴설포닐)아미드,
- [0407] 소듐 (4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(이소프로필설포닐)아미드,
- [0408] 소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)((1-메틸시클로프로필)설포닐)아미드, 또는
- [0409] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(파페리딘-1-일설포닐)아미드;
- [0410] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0411] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표될 수 있다:
- [0412] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0413] (R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0414] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)페닐)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0415] (R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-메틸파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0416] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-모르폴리노페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0417] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(o-톨릴설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0418] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0419] 5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)페닐)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0420] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(파페리딘-1-일설포닐)아미드, 또는
- [0421] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(o-톨릴설포닐)아미드;
- [0422] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0423] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표된다:
- [0424] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0425] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(에틸설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0426] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(메틸설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0427] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0428] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(프로필설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0429] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소부틸설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0430] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(네오펜틸설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0431] (R)-N-(벤질설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

- [0432] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a]  
페리딘-3-카복사미드,
- [0433] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0434] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로페리딘-3-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0435] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0436] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(시클로프로필메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0437] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0438] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0439] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로 페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0440] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(4,4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0441] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0442] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0443] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0444] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-4-플루오로 페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0445] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-4-플루오로페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0446] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0447] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시) 페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0448] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시) 페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0449] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0450] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시) 페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0451] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(3-플루오로-5-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0452] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이)소프로필설포닐)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0453] N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드(라세미 혼합물);
- [0454] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,

- [0455] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0456] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0457] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0458] (R)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0459] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0460] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드,
- [0461] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드,
- [0462] 소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드, 또는
- [0463] 소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드;
- [0464] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0465] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표된다:
- [0466] (R)-N-(시클로프로필설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0467] (R)-N-(시클로헥실설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0468] (R)-N-(시클로펜틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0469] (R)-N-(시클로부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0470] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-에틸시클로프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0471] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸시클로프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0472] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1-(4-플루오로벤질)시클로프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0473] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-4-플루오로-N-(이소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드, 또는
- [0474] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)((1-메틸시클로프로필설포닐)아미드;
- [0475] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0476] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표된다:
- [0477] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0478] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0479] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

리딘-3-카복사미드,

- [0480] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0481] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-파라졸-5-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0482] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2,4-디메틸티아졸-5-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0483] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-2-옥소인돌린-5-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0484] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-(디메틸아미노)파리딘-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0485] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)파리딘-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0486] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-메톡시파리딘-3-일)설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0487] (R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0488] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-파라졸-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0489] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(파리딘-3-일설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 ;
- [0490] (R)-N-((5-클로로티오펜-2-일) 설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0491] (R)-N-((2,5-디클로로티오펜-3-일) 설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0492] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0493] (R)-N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0494] (R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-일) 설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드, 또는
- [0495] 5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)파리딘-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드;
- [0496] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0497] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표된다:
- [0498] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(파페리딘-4-일설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0499] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((테트라히드로-2H-피란-4-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0500] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2-메틸테트라히드로푸란-3-일) 설포닐)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드,
- [0501] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(모르폴리노설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,
- [0502] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(파롤리딘-1-일설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드,

- [0503] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-메틸페페라진-1-일) 설포닐)페라졸로 [1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0504] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(페페리딘-1-일설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드, 또는
- [0505] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(((S)-3-히드록시페롤리딘-1-일) 설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드;
- [0506] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0507] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표된다:
- [0508] (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0509] N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0510] N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0511] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0512] N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0513] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-N-((1-메틸 시클로프로필) 설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0514] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0515] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0516] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0517] 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0518] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0519] N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0520] 4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0521] 소듐 (4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐) (이소프로필설포닐)아미드,
- [0522] 소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)((1-메틸 시클로프로필)설포닐)아미드,
- [0523] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드,
- [0524] 소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설파모일)아미드,

- [0525] 소듐 (tert-부틸설포닐)(4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드, 또는
- [0526] 소듐 (tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드;
- [0527] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0528] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표된다:
- [0529] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N, N-디메틸설파모일)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드,
- [0530] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로  
[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0531] (R)-N-(N-(시클로프로필메틸)-N-메틸설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0532] (R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0533] (R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0534] (R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0535] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0536] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0537] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0538] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0539] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-설파모일페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0540] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시) 페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0541] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0542] (R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라히드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0543] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-((R)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0544] 4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-설파모일페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0545] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),
- [0546] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-이소부틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0547] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,

- [0548] (R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0549] (R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0550] (R)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0551] 5-((2R)-2-(3-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0552] (R)-N-(N,N-비스(시클로프로필메틸)설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0553] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0554] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드,
- [0555] 소듐 (R)-(N,N-디메틸설파모일)(4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드,
- [0556] 소듐 (N-에틸-N-메틸설파모일)(5-((2R)-2-(5-플루오로-2-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드, 또는
- [0557] 소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설파모일)아미드;
- [0558] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0559] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같이 대표된다:
- [0560] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),
- [0561] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),
- [0562] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),
- [0563] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II),
- [0564] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-I),
- [0565] N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-II), 또는
- [0566] N-(N,N-디메틸설파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드(부분입체이성질체-2);
- [0567] 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체.
- [0568] 다른 실시양태에서, 목록-1에 수록된 화학식(I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 통증 또는 통증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0569] 본 출원은 목록-1에 수록된 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 환자에게 투여하는 것에 의해 통증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 또는 수초형성부전증 또는 탈수초화에 관련된 질환, 질병 또는 손상과 같이 신

경 성장 인자(NGF) 수용체에 관련된, 특히 TrkA에 관련된 질환 또는 질병에 걸린 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0570] 다른 실시양태에서, 목록-1에 수록된 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 통증 또는 통증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0571] 다른 실시양태에서, 통증은 만성 및 급성 통증, 비제한적으로, 암, 수술, 골절에 관련된 통증, 종양 전이, 골관절염에 의해 유발된 골격 통증, 내장통증, 염증성 통증 및 신경병증성 통증을 포함한다.
- [0572] 일 실시양태에서, 목록-1에 수록된 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 NGF 수용체 TrkA 단백질을 결합하는 방법이 제공된다.
- [0573] 본 출원은 목록-1에 수록된 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 환자에게 투여하는 것에 의해, 통증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 또는 수초형성부전증 또는 탈수초화에 관련된 질환, 질병 또는 손상과 같은 NGF 수용체가 관련된, 특히 TrkA가 관련된 질환 또는 질병에 걸린 환자를 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0574] 다른 실시양태에서, 목록-1에 수록된 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 환자에게 투여하는 것에 의해 그러한 치료를 필요로 하는 환자에서 통증 또는 통증 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화학식(I)의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0575] 다른 실시양태에서, 통증은 만성 및 급성 통증, 비제한적으로, 암, 수술, 골절에 관련된 통증, 종양 전이, 골관절염에 의해 유발된 골격 통증, 내장통증, 염증성 통증 및 신경병증성 통증을 포함한다.
- [0576] 상기 요지의 다른 실시양태에서, 목록-1에 수록된 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 통증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0577] 본 출원의 다른 실시양태는 통증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 또는 수초형성부전증 또는 탈수초화에 관련된 질환, 질병 또는 손상과 같이 NGF 수용체 TrkA 억제와 관련된 질환을 치료 또는 예방하는데 있어서 조성물의 용도를 제공한다.
- [0578] 본 출원의 일 실시양태는 다음과 같은 중간체를 제공한다:
- [0579] 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신-5-일)페롤리딘,
- [0580] 에틸 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조 [b] [1,4] 디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트(이성질체-I),
- [0581] 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조 [b] [1,4] 디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실산(이성질체-I)
- [0582] 에틸 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조 [b] [1,4] 디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트(이성질체-II)
- [0583] 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조 [b] [1,4] 디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실산(이성질체-II).
- [0584] 화학식(I)의 화합물의 약학적 조성물은 장내로 및/또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구적 투여는 피하, 근육내, 피부내, 유방내, 정맥내 및 당해 분야에 공지된 기타 투여 방법을 포함한다. 장내 투여는 용액, 정제, 서방성 정제, 지속 방출 캡슐, 장용코팅 캡슐, 시럽, 음료, 식품 및 기타 영양 보충제를 포함한다. 투여될 때, 본 발명의 약학적 조성물은 체온이거나 또는 체온 근처일 수 있다. 일 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 체온 아래일 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 체온 초파일 수 있다.
- [0585] 본 발명의 화합물은 다양한 상이한 투여 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 다양한 약학적으로 허용되는 불활성 담체와 조합되어 비제한적으로 정제, 캡슐, 로젠지(lozenges), 트로체(troche), 경질 사탕, 분말, 스프레이, 크림, 고약, 좌약, 젤리, 젤, 페이스트, 로션, 연고, 수성 혼탁액, 주사 용액, 엘릭서(elixirs), 시럽 등의 형태일 수 있다. 이러한 담체는 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질, 및 다양한 비독성 유기 용매 등을 포함할 수 있다. 또한, 경구 약학적 조성물은 감미 및/또는 향미처리될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량% 범위의 농도 수준으로 투여 형태에 존재할 수 있다.
- [0586] 일반적으로, 처리를 위한 본 발명의 화합물은 하루에 수용체 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 100 mg 범위, 일

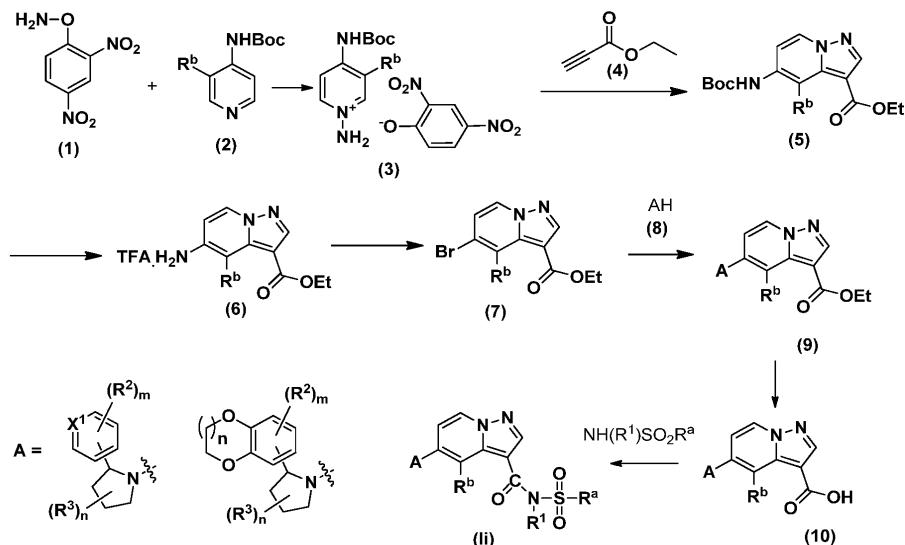
부 실시양태에서는, 하루에 수용체 체중 킬로그램당 약 0.5 내지 약 50 mg 범위, 다른 실시양태에서는, 하루에 수용체 체중 킬로그램당 약 0.1 내지 약 20 mg 범위의 적합한 유효 투여량으로 점체에 투여될 수 있다. 상기 예시적 투여량은 하루에 1회 또는 몇 회로 나눠서, 예컨대 2 내지 5회로 하루에 적절한 간격을 두고 또는 다른 적절한 스케줄로 적합하게 투여될 수 있다.

[0587] 본 발명의 실시양태는 적합한 물질을 사용하여 이하의 실시예의 과정에 따라서 화학식(I)의 화합물의 제조를 제공한다. 당업자는 이하의 제조 과정의 공지된 다양한 조건 및 공정이 상기 화합물을 제조하기 위해 이용될 수 있음을 이해하고 있을 것이다. 또한, 자세하게 기재된 과정을 이용하는 것에 의해, 당업자들은 특허청구된 본 발명의 부가적 화합물도 제조할 수 있을 것이다. 모든 온도는 특별히 다르게 나타내지 않는 한 섭씨(°C) 기준이다.

[0588] 반응 도식 및 실험 부분을 통하여 다음과 같은 동의어, 약어, 용어 및 정의가 사용되었다.

[0589] ACN(아세토니트릴), BINAP(2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸), CDCl<sub>3</sub>(중수소화된 클로로포름), CD<sub>3</sub>OD(중수소화된 메탄올), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(탄산세슘), DCM(디클로로메탄), DIPEA [(N,N-디이소프로필에틸아민)(후니히염기)], DMF(N,N-디메틸포름아미드), DMSO(디메틸 살록사이드), DMAP(디메틸 아미노 피리딘), EtOH(에탄올), EtOAc(에틸 아세테이트), Et<sub>3</sub>N(트리에틸아민), EDC1(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 히드로클로라이드), HOBT(1-히드록시벤조트리아졸), HCl(염산), HATU [O(-(-7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로스페이트], MeOH(메탄올), LiHMDS(리튬 비스(트리메틸실릴)아미드), LiOH(수산화리튬), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(탄산칼륨), KOBu(t-부록시화 칼륨), Pd(팔라듐), Pd(OAc)<sub>2</sub>(아세트산 팔라듐(II)), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)), POCl<sub>3</sub>(옥시염화인), NaHCO<sub>3</sub>(중탄산 나트륨), NaOH(수산화 나트륨), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(황산 나트륨), NaBH<sub>4</sub>(수소화붕소나트륨), NH<sub>4</sub>Cl(염화 암모늄), TFA(트리플루오로아세트산), THF(테트라하이드로푸란), H<sub>2</sub>O(물).

[0590] 본 발명의 다른 실시양태는 화학식(I)의 화합물의 서브그룹을 각각 나타내는 화학식(Ii)-(Iix)의 화합물의 제조 방법을 제공하며, 식 중에서, 모든 기호/변수는 다르게 나타내지 않는 한 이전에 정의된 바와 같다. 이 공정은 하기 도식-1로 표시된다:



[0591]

[0592] 화합물(1)(J. Org. Chem. 2003, 68, 7119-7122에 기재된 과정에 따라 제조됨) 및 (2)로부터 수득된 화학식(3)의 화합물은 화합물(4)와 반응하여 화학식(5)의 화합물을 얻으며, 이때 R<sup>b</sup>는 상기 정의한 바와 같다.

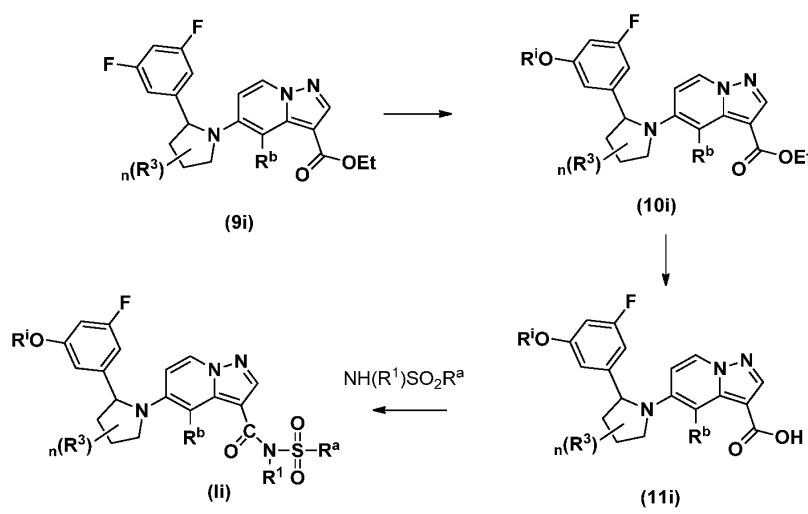
[0593] 화학식(6)의 화합물은 화학식(5)의 화합물을 실온의 디클로로메탄에서 트리플루오로아세트산과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0594] 화학식(7)의 화합물은 표준 샌드마이어 반응 수법에 의해 화학식(6)의 화합물로부터 얻었다.

[0595] 화학식(9)의 화합물은 화학식(7)의 화합물을 약 60°C 내지 약 80°C의 온도의 1,4-디옥산 등과 같은 용매 중에서  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , BINAP,  $\text{Et}_3\text{N}$  및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (이때 A는 상기 정의한 바와 같다) 존재하의 화학식(8)의 화합물과 약 12 내지 약 16시간 동안 반응시켜 얻었다.

[0596] 화학식(9)의 화합물은 THF, THF-MeOH 등과 같은 적합한 용매 존재하의 3M LiOH 용액, 5N NaOH 용액 등과 같은 시약을 사용하여 화학식(10)으로 전환될 수 있다. 화학식(10)의 화합물은 DMF, DCM 등과 같은 적합한 용매 존재하의 HATU, DIPEA 또는 HATU, HOBr, DIPEA 또는 EDCI, HOBr, DIPEA 또는 EDCI, DMAP 또는 EDCI, HOBr, NaH 등과 같은 적합한 시약을 사용하는 것에 의해 약 20 내지 약 65°C의 온도에서 약 15 내지 약 18시간 동안 화학식(I)로 전환될 수 있다.

[0597] 본 발명의 다른 실시양태는 화학식(10i), (11i) 및 (1i)의 화합물의 제조 방법을 제공하며, 이때 모든 기호/변수는 다르게 나타내지 않는 한 이전에 정의한 바와 같다. 상기 공정은 하기 반응도식-2로 표시된다:



반응도식-2

[0598]

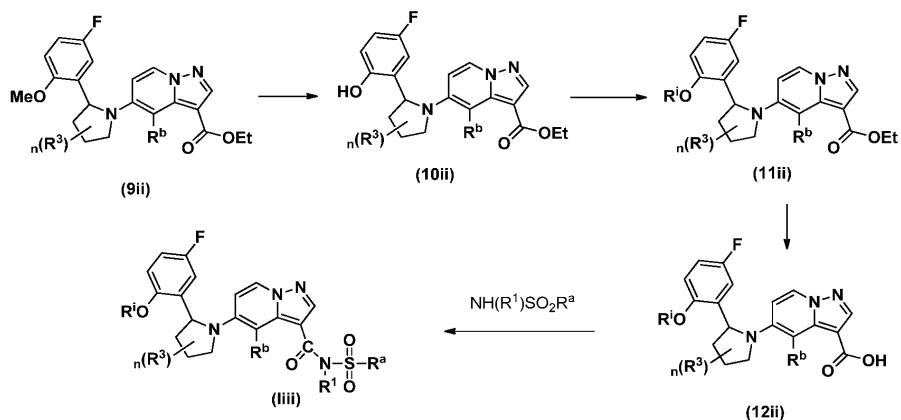
화학식(10i)의 화합물은 화학식(9i)의 화합물을  $R^iOH$  (식중,  $R^i$ 는 상기 정의한 바와 같다)와 같은 히드록실 함유 화합물과 적합한 조건하에서 반응시키는 것에 의해 얻을 수 있다.

[0600]

화학식(10i)의 화합물은 화학식(11i)의 화합물로 전환된 다음 반응도식-1하에서 언급된 바와 같은 조건을 이용하여 화학식(1i)의 화합물로 전환된다.

[0601]

본 발명의 다른 실시형태는 화학식(10ii), (11ii), (12i) 및 (1iii)의 화합물을 제조하기 위한 공정을 제공하며, 모든 기호/변수는 다르게 정의하지 않는 한 상기 정의한 바와 같다. 이 방법은 하기 반응도식-3으로 표시된다:



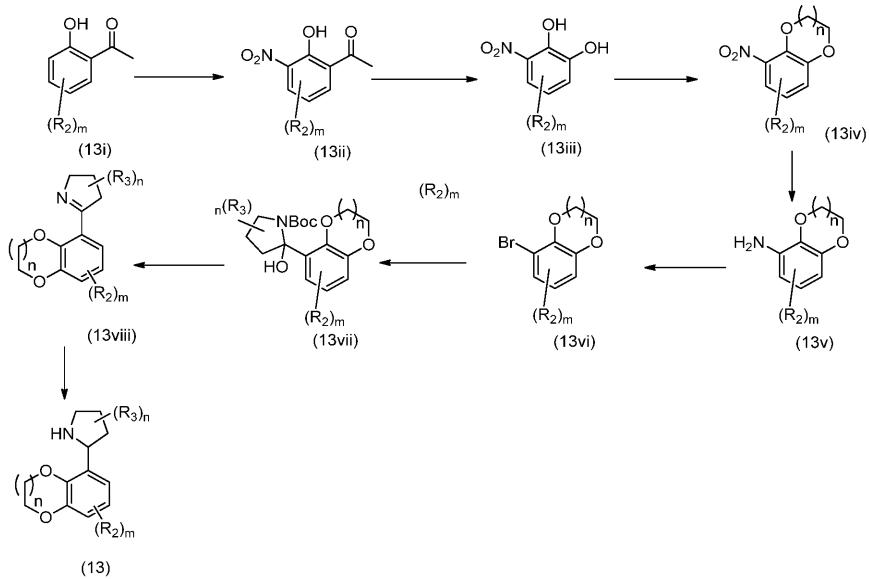
반응도식-3

[0602]

화학식(10ij)의 화합물을 화학식(9ij)의 화합물을 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 중의 BBr<sub>3</sub>과 반응시키는

것에 의해 수득하였다.

- [0604] 화학식(10ii)의 화합물은 당해 분야에 공지된 적합한 반응 조건을 이용하여 화학식(11iii)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0605] 화학식(11iii)의 화합물은 화학식(12ii)의 화합물로 전환된 다음 반응도식-1하에서 언급된 바와 같은 조건을 이용하여 화학식(1ii)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0606] 본 발명의 다른 실시양태는 화학식(13)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이때 모든 기호/변수는 다르게 나타내지 않는 한 상기 정의한 바와 같다. 이 방법은 반응도식-4에 나타낸다:



반응도식-4

- [0607]
- [0608] 화학식(13ii)의 화합물은 발연 질산/아세트산 또는 유사 니트로화 시약 존재하에서 화학식(13i)의 화합물을 니트로화하는 것에 의해 얻을 수 있다.
- [0609] 데이킨 산화(Dakin oxidation)시 화합물(13ii)의 니트로화는 화학식(13iii)의 화합물을 초래하였고, 이는 적합한 염기 및 용매 존재하에서 디 할로알킬과 반응하는 것에 의해 화합물(13iv)로 고리화될 수 있다.
- [0610] 화학식(13v)의 화합물은 적합한 환원제 존재하에서 (13iv)의 환원으로 얻을 수 있고, 이는 다시 적합한 구리 할라이드와 샌드마이어 반응하는 것에 의해 화학식(13vi)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0611] 화학식(13vi)의 화합물은 Boc 보호된 피롤리딘-2-온 유도체를 사용한 마그네슘 금속 매개된 반응에 의해 화학식(13vii)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0612] 화학식(13vii)의 화합물은 TFA 탈보호(deprotection)에 이어 NaBH<sub>4</sub> 또는 적합한 환원제 매개된 환원시 화학식(13)의 화합물을 생성하였다.
- [0613] 이하의 실시예 및 제조에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에 사용된 용어는 다음에 나타낸 의미를 가질 것이다: "g" 또는 "gm"은 그램을 지칭하고, "mg"은 밀리그램을 지칭하고, "μg"은 마이크로그램을 지칭하며, "mol"은 몰(moles)을 지칭하고, "mmol"은 밀리몰을 지칭하며, "L"은 리터를 지칭하고, "mL" 또는 "ml"은 밀리리터를 지칭하며, "μl"은 마이크로리터를 지칭하고, "mp" 또는 "m.p."는 용점을 지칭하며, "Hg의 mm"는 수은의 밀리미터에서 압력을 지칭하고, "cm"은 센티미터를 지칭하고, "nm"은 나노미터를 지칭하며, "conc."는 농축을 지칭하고, "M"은 몰(molar)을 지칭하고, "mM"은 밀리몰(millimolar)을 지칭하며, "μM"은 마이크로몰을 지칭하고, "nM"은 나노몰을 지칭하며, "TLC"는 박층 크로마토그래피를 지칭하고, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피를 지칭하며, "anhyd"는 무수를 지칭하고; "aq"는 수성을 지칭하며; "min"은 분을 지칭하고; "mins"은 minutes(분)을 의미하며; "h" 또는 "hr"는 시간을 지칭하고; "d"는 날을 지칭하며; "atm"은 대기를 지칭하고; "sat."는 포화를 지칭하며; "s"는 일중항을 지칭하고, "d"는 이중항을 지칭하며; "t"는 삼중항을 지칭하고; "q"는 사중항을 지칭하며; "m"은 다중항을 지칭하고; "dd"는 "이중항의 이중항"을 지칭하며; "br"는 넓음을 지칭하고; "bs"는 넓은 일중항을 지칭하며; "LC"는 액체 크로마토그래피를 지칭하고; "MS"는 질량

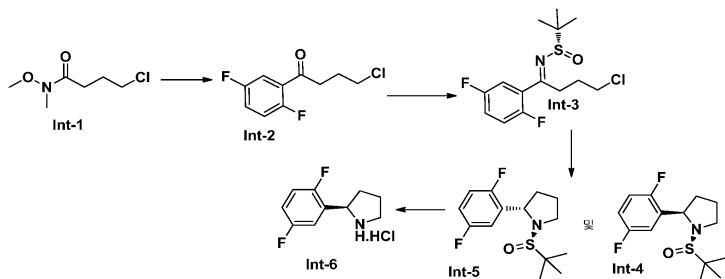
분광분석을 지칭하며; “ESI”는 전자분무 이온화를 지칭하고; “CI”는 화학적 이온화를 지칭하며; “RT”는 체류 시간을 지칭하고; “M”은 분자 이온을 지칭하며; “NMR”은 핵자기공명 분광분석을 지칭하고; “MHz”는 메가헤르츠를 지칭한다.

#### [0614] 실시예

[0615] 본 발명은 앞의 특정 실시예에 의해 설명되었으나, 본 발명은 그에 의해 한정되지 않는다; 오히려, 본 발명은 이전에 개시된 바와 같이 일반 영역을 포함한다. 다양한 변형 및 실시양태는 본 발명의 정신과 범위를 벗어나지 않는 한 실시될 수 있다.

#### [0616] 중간체의 합성

[0617] Int-6: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 히드로클로라이드



[0618]

[0619] Int-1: 4-클로로-N-메톡시-N-메틸부탄아미드

[0620] N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드(50 g, 512.72 mmol)가 DCM(800mL)에 용해된 용액에 피리딘(101.28 g, 106.6mL 1281.79 mmol)을 0°C에서 부가하고 또 15분간 계속 교반하였다. 이 혼합물에 클로로부티릴클로라이드(72.29 g, 512.72 mmol)를 부가하고 또 0°C에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM에 의해 회색시키고 또 유기층을 물로 세정한 다음 염수로 세정하였다. 유기층을 분리하고; 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 담갈색 액체인 표제 화합물 79 g을 수득하였다.

[0621]

MS(ESI): m/z 166.1(M+H)

[0622]

Int-2: 4-클로로-1-(2,5-디플루오로페닐)부탄-1-온

[0623]

-50°C로 냉각된 THF 중의 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠(53.6 g, 277.74 mmol)을 염화 이소프로필 마그네슘(THF 중의 2M)(133mL, 266 mmol)에 부가하였다. 이렇게 하여 얻어진 반응 혼합물을 0°C로 승온시키고 또 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 다시 -50°C로 냉각하였다. 이 반응 혼합물을 THF(200mL) 중의 4-클로로-N-메톡시-N-메틸부탄아미드(40 g, 241.52 mmol)를 교반하면서 적가하였고 또 0°C에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액을 사용하여 상기 반응 혼합물을 급랭시키고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 수집된 유기 층은 물(500 mL)로 세정한 다음 염수 용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축시켜 조 액체 잔류물을 수득하였다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(60-120 실리카겔 및 용출액으로서 헥산 중의 5% EtOAc를 사용)에 의해 정제하여 무색 액체인 표제 화합물 35 g을 수득하였다.

[0624]

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.6-7.53(1H, m), 7.26-7.09(2H, m), 3.7(2H, t) 3.22-3.14(2H, m), 2.28-2.16(2H, m).

[0625]

Int-3: (S,E)-N-(4-클로로-1-(2,5-디플루오로페닐)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드

[0626]

THF(400mL)에 4-클로로-1-(2,5-디플루오로페닐)부탄-1-온(35 g, 160.09 mmol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(29.1 g, 240.13 mmol)가 용해된 용액에 에톡시화 티탄(IV)(54.77 g, 240.13 mmol)을 교반하면서 부가하였다. 이 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 연속적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 20-35°C 온도로 냉각하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액에 의해 급랭시키고, 에틸 아세테이트를 사용하여 회색시키며 또 여과하였다. 여액을 물에 의해 세정한 다음 염수 용액으로 세정하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 44.5 g of 무색 액체인 표제 화합물 44.5 g을 수득하였다.

[0627]

MS(ESI): m/z 322.3(M+H)

- [0628] Int-4: (R)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘 및 Int-5: (S)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘
- [0629] THF(500mL) 중의 (S,E)-N-(4-클로로-1-(2,5-디플루오로페닐)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(44 g, 136.72 mmol)를 -78°C로 냉각하고, 거기에 냉각(-78°C) 수소화 트리에틸붕소 리튬(THF 중의 1M)(17.38 g, 165mL, 및 134.67 mmol)을 적가하고 또 -78°C에서 3시간 동안 계속 교반하였다. LiHMDS(THF 중의 1M)(25.26 g, 150mL, 150 mmol)를 부가하고 또 -78°C 내지 0°C에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 생성한 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 분리된 에틸아세테이트층을 물에 의해 세정한 다음 염수 용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 잔류물을 얻었다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(60-120 실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 15% EtOAC를 먼저 사용하고 또 다시 230-400 실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 12-14% EtOAc 사용)에 의해 2회 정제하여 담갈색 액체로서 표제 화합물 (R)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘 14.5 g
- [0630] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.1-6.85(3H, m), 5.0(1H, t) 3.93-3.85(1H, m), 3.02-2.94(1H, m), 2.32-2.2(1H, m), 2.0-1.72(3H, m), 1.16(9H, s) 및
- [0631] 4 g의 표제 화합물 (S)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘
- [0632] H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.1-6.8(3H, m), 5.42-5.2(1H, d, J=7.5Hz), 2.3-2.05(1H, m), 2.0-1.65(4H, m), 1.1(9H, s)
- [0633] 을 수득하였다.
- [0634] Int-6: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘 히드로클로라이드
- [0635] 디옥산(25mL)에 (R)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘(15 g, 52.19 mmol)이 용해된 교반되는 용액에 4M HCl 용액(디옥산 중)(75mL)을 부가하고 또 20-35°C에서 4시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 이 조 생성물을 디에틸 에테르를 사용하여 세정하는 것에 의해 정제하여 백색 고체인 표제 화합물 7.5 g을 수득하였다.
- [0636] MS(ESI): m/z 184(M+H)
- [0637] Int-10: 2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘
- 
- [0638]
- [0639] Int-7: tert-부틸 2-옥소파롤리딘-1-카복실레이트
- [0640] 2-파롤리디논(50 g, 587 mmol) 및 DMAP(36 g, 293.7 mmol)가 아세토니트릴(500mL)에 용해된 용액에 디-tert-부틸디카보네이트(154 g, 154mL, 704 mmol)를 0-5°C에서 부가하고 또 20-35°C에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 잔류물을 수득하며, 이것은 EtOAc에 의해 희석되고, 물에 의해 세정된 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 73 g을 수득하였다.
- [0641] Int-8: tert-부틸 5-(2,5-디플루오로페닐)-2,3-디히드로-1H-파롤-1-카복실레이트
- [0642] THF(163mL, 324.3 mmol) 중의 2.0 M 염화 이소프로필 마그네슘 용액을 THF(350mL) 중의 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠(62.5 g, 324.3 mmol) 용액에 -40°C에서 부가하고 또 5°C에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 반응 혼합물에 THF(150mL) 중의 tert-부틸 2-옥소파롤리딘-1-카복실레이트(단계-1)(73 g, 392 mmol)를 -40°C에서 적가하고 또 10°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액에 의해 급랭시키고, EtOAc에 의해 추출한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 76 g을 얻었다.
- [0643] Int-9: 5-(2,5-디플루오로페닐)-3,4-디히드로-2H-파롤
- [0644] DCM(300mL)에 tert-부틸 5-(2,5-디플루오로페닐)-2,3-디히드로-1H-파롤-1-카복실레이트(53 g, 188 mmol)가 용

해된 용액에 TFA(108 g, 940 mmol)를 0°C에서 부가하고 또 20~35°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻으며, 이를 EtOAc에 의해 회색시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 표제 화합물 28.5 g을 얻었다.

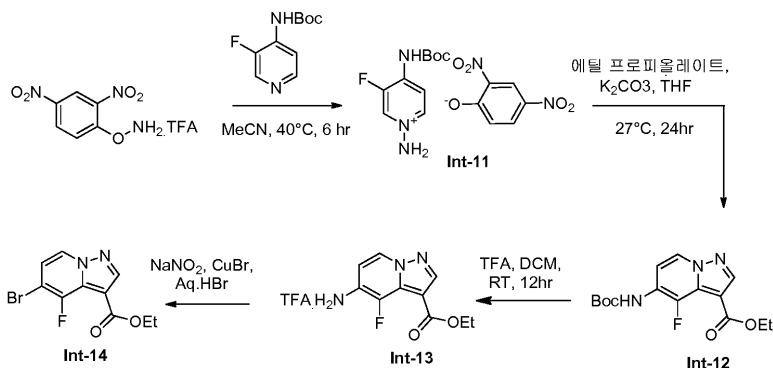
[0645] MS(ESI): m/z 181.9(M+H)

[0646] Int-10: 2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘

[0647] 5-(2,5-디플루오로페닐)-3,4-디하드로-2H-페롤(28.5 g, 157.4 mmol)이 MeOH: H<sub>2</sub>O(4:1, 250mL) 혼합물에 용해된 1N HCl 수용액으로 급랭시키고 또 2N NaOH 수용액을 사용하여 염기성화시키며, DCM에 의해 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 23 g 을 수득하였다.

[0648] MS(ESI): m/z 184(M+H)

[0649] 에틸 5-브로모-4-플루오로피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실레이트(Int-14)의 합성

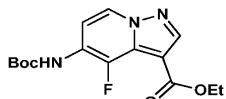


[0650]

[0651] Int-11: 1-아미노-4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-플루오로페리딘-1-窘-2,4-디니트로페놀레이트

[0652] tert-부틸(3-플루오로페리딘-4-일)카바메이트(25.0 g, 125 mmol)가 MeCN(200 ml)에 용해된 용액을 MeCN(200 ml) 중의 0-(2,4-디니트로페닐) 히드록실아민(26.64 g, 125 mmol)에 실온에서 30분간에 걸쳐 적가하고, 반응 생성물을 40°C에서 12시간 동안 교반하고, 반응 생성물을 감압하의 40°C 미만의 온도에서 농축시켜 Int-11(50 g)을 수득하며, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0653] Int-12: 에틸 5-((tert-부톡시카보닐)아미노)-4-플루오로피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실레이트

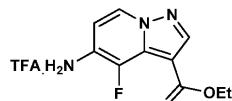


[0654]

[0655] 1-아미노-4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-플루오로페리딘-1-窘-2,4-디니트로페놀레이트(50 g, 121 mmol)가 THF(500 mL)에 용해된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(36.96 g, 267 mmol)를 28°C에서 부가하고 또 동일 온도에서 30분간 계속 교반하였다. 에틸 프로피올레이트(14.3 g, 145 mmol)를 상기 용액에 부가하고 또 28°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 여과하여 염을 제거하고, 수집된 여액을 EtOAc에 의해 회색시킨 다음 물로 세정한 다음 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 얻어진 조 생성물을 컬럼 정제(60~120 실리카겔 및 용출제로 헥산 중의 EtOAc 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0656] MS m/z 323.9(M+H)

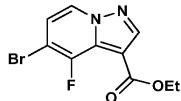
[0657] Int-13: 3-(에톡시카보닐)-4-플루오로피라졸로[1,5-a]페리딘-5-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트



[0658]

[0659] 에틸 5-((tert-부톡시카보닐)아미노)-4-플루오로파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(7 g, 21 mmol)가 DCM(60 mL)에 용해된 용액에, TFA(12 g, 108 mmol)를 0~5°C에서 30분간에 걸쳐 적가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 반응 생성물을 감압하의 40°C 미만의 온도에서 농축하여 표제 화합물(7 g)을 수득하며, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다. MS m/z 223.2(M+)

[0660] Int-14: 에틸 5-브로모-4-플루오로파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트

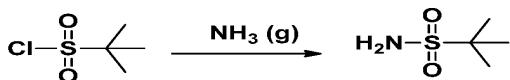


[0661]

[0662] 물(7 mL) 중의 NaNO<sub>2</sub>(2.26 g, 32.89 mmol)를 3-(에톡시카보닐)-4-플루오로파라졸로[1,5-a]파리딘-5-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트(7 g, 97.5 mmol)가 수성 47% HBr(56 mL)에 용해된 용액에 0°C에서 적가하고 또 동일 온도에서 30분간 교반을 계속하였다. 상기 용액에, 수성 47% HBr(56 mL) 중의 CuBr(6.29 g, 44 mmol)을 0 °C에서 적가하고 또 28°C에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 빙수에 의해 급랭시키고, EtOAc로 석출하며, 물에 의해 세정한 다음 염수에 의해 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 얻어진 조 생성물은 컬럼 정제(60~120 실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 5%EtOAc 사용)에 의해 정제하여 에틸 5-브로모-4-플루오로파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트를 얻었다. NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45~9.43(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.33~8.30(d, 1H), 4.35~4.28(m, 2H), 1.36~1.31(t, 3H).

[0663]

Int-15: 2-메틸프로판-2-설폰아미드



[0664]

[0665] 암모니아 가스는 THF(5 mL) 중의 t-부틸설포닐 클로라이드(500 mg, 3.2 mmol)에 -50°C에서 15분간에 걸쳐 세정되었고 또 20~35°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 얻어진 고체 침전을 여과하고; 수집된 여액은 감압하에서 농축하여 350 mg의 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.71(2H, bs), 1.38(9H, s).

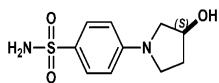
[0666]

이하의 설폰아미드(Int-16 내지 Int-19)는 적합한 설포닐 클로라이드를 사용하여 Int-15에 언급된 것과 유사한 과정에 따라서 제조하였다.

중간체	구조	IUPAC 명칭	ESMS (M+H)
Int-16		1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-설폰아미드	m/z 176
Int-17		1-메틸-1H-파라졸-5-설폰아미드	m/z 162
Int-18		벤질 4-설파도일파리딘-1-카복실레이트	m/z 299
Int-19		6-메톡시파리딘-3-설폰아미드	m/z 189

[0667]

Int-20: 4-(3-히드록시파롤리딘-1-일) 벤젠 설폰아미드



[0669]

[0670] 4-플루오로벤젠 설폰아미드(0.39 g, 2.22 mmol) 및 S(-)-3-히드록시파롤리딘(0.32 g, 2.67 mmol) o] DMSO(2 mL)

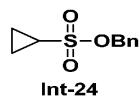
L)에 용해된 용액을 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응을 25°C로 냉각하고 또 냉수로 급랭시켰다. 분리된 고체는 여과하고 또 물에 의해 세정하고 건조시켜 4-(3-히드록시피롤리딘-1-일) 벤젠 설폰아미드(Int-20)를 백색 고체로 얻었다. MS(ESI): m/z 243.1(M+H).

[0671] 설폰아미드 Int-21 내지 Int-23은 적절한 아릴 할라이드 및 아민을 사용하여 Int-20에 언급된 과정에 따라서 합성하였다.

중간체	구조	IUPAC 명칭	ESMS (M+H)
Int-21		4-모르플리노벤젠-설폰아미드	m/z 243
Int-22		(S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)파리딘-3-설폰아미드	m/z 244
Int-23		6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-설폰아미드	m/z 226

[0672]

[0673] Int-24: 벤질 시클로프로판설포네이트



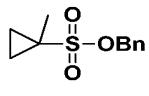
[0674]

[0675] 벤질 알코올(2.1 g, 28.4 mmol) 및 파리딘(2.35 g, 29.8 mmol)이 DCM(20 mL)에 용해된 용액에 시클로프로필 설포닐 클로라이드(2 g, 14.2 mmol)를 0°C에서 적가하고 또 25°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 DCM에 의해 희석시키고(100 mL), 1N HCl 수용액으로 세정한 다음 물 및 염수로 세정하였다; 수집된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 벤질 시클로프로판설포네이트를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 4.3-4.1(2H, t), 2.7-2.6(1H, m), 1.8-1.6(2H, m), 1.6-1.4(2H, m), 1.2-1.1(4H, m), 1.0-0.9(3H, t).

[0676]

Int-25: 벤질 1-메틸시클로프로판-1-설포네이트

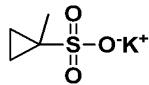


[0677]

[0678] 벤질시클로프로판 설포네이트(2.0 g, 11.2 mmol)가 THF(20 mL)에 용해된 용액에 n-BuLi(0.78 g, 12.25 mmol)를 -78°C에서 적가하고 또 동일 온도에서 10분간 교반을 계속하였다. CH<sub>3</sub>I(3.98 g, 28.0 mmol)를 -78°C에서 부가하고, 반응을 30분간 교반하면서 0°C로 승온시켰다. 이 반응 혼합물을 냉수로 급랭시킨 다음, 에틸아세테이트(100 mL)에 의해 희석시키고, 수집된 유기층은 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 이 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 4% 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제시켜 벤질 1-메틸시클로프로판-1-설포네이트(Int-25)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 4.2-4.1(2H, t), 1.7-1.6(2H, m), 1.4(3H, s), 1.5-1.3(2H, m), 1.3-1.2(2H, m), 1.0-0.9(2H, m), 0.9(3H, t).

[0679]

Int-26: 칼륨 1-메틸시클로프로판-1-설포네이트



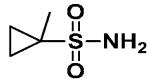
Int-26

[0680]

[0681] 벤질 1-메틸시클로프로판-1-설포네이트(4.9 g, 25.5 mmol)가 DME/H<sub>2</sub>O (1:1, 120 mL)에 용해된 용액에 KSCN(2.48 g, 25.5 mmol)을 부가하고 또 100°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 또 그 잔류물을 n-펜тан으로 세정하고 건조시켜 칼륨 1-메틸시클로프로판-1-설포네이트(Int-26)를 수득하며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0682]

Int-27: 1-메틸시클로프로판-1-설폰아미드



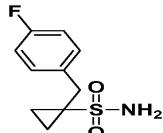
Int-27

[0683]

[0684] 칼륨 1-메틸시클로프로판-1-설포네이트(4.44 g, 25.5 mmol)가 THF(50 mL)에 용해된 용액에 0°C에서 POCl<sub>3</sub>(11.7 g, 76.5 mmol)를 교반하면서 부가하여 동일 온도를 30분간 유지하였다. 상기 혼합물에 DIPEA(9.8 g, 76.5 mmol)를 부가하고 또 25°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 빙냉수로 급랭시키고, 디에틸 에테르(3x100 mL)에 의해 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 디에틸 에테르 중의 1-메틸시클로프로판-1-설포닐클로라이드를 얻었다. 상기 건조된 1-메틸시클로프로판-1-설포닐클로라이드의 에테르성 용액을 -78°C로 냉각하고 또 NH<sub>3</sub> 가스로 30분간 세정한 다음 이 반응 혼합물을 교반하면서 16시간 동안 25°C로 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통하여 여과하고 또 그 여액을 감압하에서 농축하고 또 이렇게 하여 얻어진 조생성물을 n-펜тан으로 세정하여 담갈색 고체로서 1-메틸시클로프로판-1-설폰아미드(Int-27)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6.7(2H, s), 1.4(3H, s), 1.1-1.0(2H, m) 0.7-0.6(2H, m).

[0685]

Int-28: 1-(4-플루오로벤질) 시클로프로판-1-설폰아미드



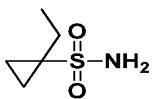
Int-28

[0686]

[0687] 표제 화합물 Int-28은 Int-25에서, CH<sub>3</sub>I 대신 4-플루오로 벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고는 Int-27에서 언급된 것과 유사한 방법에 의해 1.1 g의 Int-28을 담갈색 고체로서 수득하는 것에 의해 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.3-7.2(5H, m), 6.9(2H, s), 3.3(2H, s) 1.2-1.1(2H, m), 0.5-0.4(2H, m).

[0688]

Int-29: 1-에틸시클로프로판-1-설폰아미드

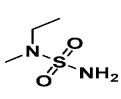


[0689]

[0690] 표제 화합물 Int-29는 Int-25에서 CH<sub>3</sub>I 대신 요오드화 에틸을 사용하는 한 것을 제외하고는 Int-27에서 언급된 것과 유사한 방법에 의해 0.9 g의 Int-29를 담갈색 고체로서 수득하는 것에 제조하였다.

[0691]

Int-30: N-에틸-N-메틸 설파미드



[0692]

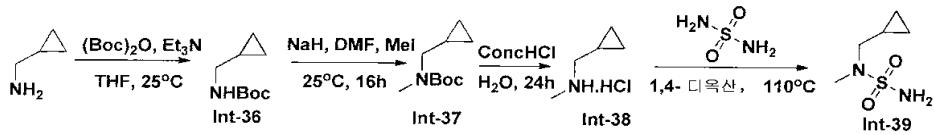
[0693] 설파미드(4 g, 41.6 mmol)가 1,4-디옥산(40 mL)에 용해된 용액에 N-에틸-N-메틸 아민(2.95 g, 50 mmol)을 부가하고 또 110°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응물을 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻으며, 이것은 컬럼 정제(중성 알루미나 및 용출제인 헥산 중의 10-70% 에틸 아세테이트를 사용하여)에 의해 정제하여 N-에틸-N-메틸 설파미드(Int-30)를 담황색 오일로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 6.7(2H, s), 3.1-2.3(2H, m), 2.6(3H, s), 1.2-1.0(3H, t).

[0694] 하기 설파미드 Int-31 및 Int-35는 아민을 변경하는 이외는 상기와 동일한 방법을 이용하여 제조하였다.

중간체	구조	IUPAC 명칭	MS (ESI) (M+H) $m/z$
31		N,N-디에틸설파미드	m/z 153.07
32		N,N-디메틸설파미드	m/z 125.03
33		피페리딘-1-설퐤아미드	m/z 165.07
34		피롤리딘-1-설퐤아미드	m/z 151.03
35		모르폴린-4-설퐤아미드	m/z 167.03

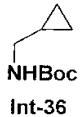
[0695]

[0696] Int-39: N-에틸-N-시클로프로필 설파미드



[0697]

[0698] Int-36: Tert-부틸(시클로프로필메틸) 카바메이트



[0699]

[0700] 시클로프로필 메틸 아민(2 g, 28.1 mmol), Et3N(2.84 g, 28.1 mmol) 및 DMAP(0.34 g, 2.8 mmol)가 THF (20 mL)에 용해된 용액에 디-tert-부틸디카보네이트(6.13 g, 6.46 mL, 28.08 mmol)를 0-5°C에서 부가하고 또 25°C에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 희석시키고 또 유기층을 염수에 이어, 물로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축시켜 tert-부틸(시클로프로필 메틸) 카바메이트(Int-36)를 담황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 7.0-6.7(2H, bs), 2.9-2.7(2H, t), 1.3(9H, s), 0.9-0.8(1H, bs), 0.4-0.3(2H, m), 0.1-0.05(2H, m).

[0701]

Int-37: Tert-부틸(시클로프로필메틸)(메틸) 카바메이트

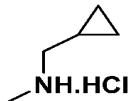


[0702]

[0703] NaH(무기 오일 중의 60% 혼탁액)(0.58 g, 25.7 mmol)가 DMF(5 mL)에 혼탁된 혼탁액에 0-5°C에서 tert-부틸(시클로프로필메틸)카바메이트(4 g, 23.4 mmol)가 DMF(35 mL)에 용해된 용액을 부가하고, 여기에 아이오도메탄(2.5

mL, 40 mmol)을 부가하고 또 25°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 냉수에 의해 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3x50 mL)에 의해 추출하며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻으며, 이것을 플래쉬 크로마토그래피(Biotage, 컬럼: 실리카겔 12 g 팩 크기, 고체 로드, 이동상: n-헥산 중의 EtOAc: 용출제로서 0 내지 5%)에 의해 정제하여 tert-부틸(시클로프로필메틸)(메틸)카바메이트(Int-37)를 담황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 3.0–2.9(2H, d), 2.85(3H, s), 1.4(9H, s), 0.9–0.7(1H, bs), 0.5–0.3(2H, m), 0.2–0.05(2H, m).

[0704] Int-38: 1-시클로프로필-N-메틸메탄아민 히드로클로라이드



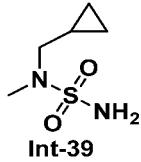
Int-38

[0705]

tert-부틸(시클로프로필메틸)(메틸)카바메이트(2 g, 10.8 mmol)가 H<sub>2</sub>O(20 mL)에 용해된 용액에 0–5°C에서 진한 HCl(0.6 mL)을 부가하고 또 25°C에서 48시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 1-시클로프로필-N-메틸메탄아민 히드로클로라이드(Int-38)(1.24 g cr.)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 2.9–2.8(2H, d), 2.7(3H, s), 1.1–1.0(1H, m), 0.7–0.6(2H, m), 0.5–0.3(2H, m), 0.4–0.3(2H, m).

[0707]

Int-39: N-에틸-N-시클로프로필 설파미드



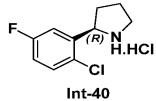
Int-39

[0708]

표제 화합물 Int-39은 N-에틸-N-메틸 아민 대신 Int-38을 사용하는 이외는 Int-30의 방법과 유사한 방법에 의해 합성하여 N-에틸-N-시클로프로필 설파미드(Int-39)를 담황색 오일로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 6.7(2H, s), 2.8–2.7(2H, d), 2.7(3H, s), 1.0–0.9(1H, m), 0.5–0.4(2H, m), 0.2–0.1(2H, m).

[0710]

Int-40: (R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)페롤리딘 히드로클로라이드(Int-40)



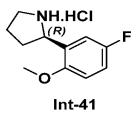
Int-40

[0711]

표제 화합물은 2,5-디플루오로-1-브로모벤젠 대신 2-클로로-5-플루오로-1-브로모벤젠을 사용하여 Int-6에서 언급된 것과 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물(Int-40)을 엷은 분홍색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 200.1(M+H).

[0713]

Int-41: (R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘 히드로클로라이드



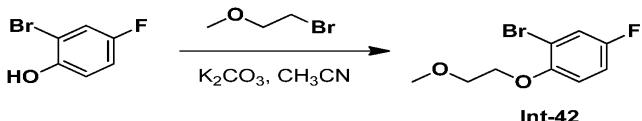
Int-41

[0714]

2,5-디플루오로-1-브로모벤젠 대신 2-브로모-4-플루오로-아니솔을 사용하여 상기와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물 Int-41을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 195.9(M+H).

[0716]

Int-42: 2-브로모-4-플루오로-1-(2-메톡시에톡시) 벤젠

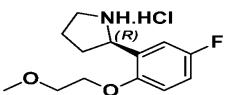


[0717]

[0718] 2-브로모-4-플루오로 폐놀(5 g, 26.18 mmol) 및  $K_2CO_3$ (11.5 g, 83.25 mmol)가  $CH_3CN$ (41.5 mL)에서 혼합된 혼합물에 1-브로모-2-메톡시에탄(5.49 g, 39.5 mmol)을 부가하고 또 80°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 1M NaOH 수용액으로 급랭시키고, 디에틸 에테르(3x100 mL)에 의해 추출하며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻으며, 이것을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 및 용출제인 헥산 중의 2% 에틸 아세테이트를 사용하여)에 의해 정제하여 소망하는 화합물(Int-42)을 수득하였다.  $^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.3(1H, m), 6.9(1H, m), 6.7(1H, m), 4.1(2H, t), 3.8(2H, t), 3.5(3H, s).

[0719]

Int-43: (R)-2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시) 폐닐)페롤리딘 히드로클로라이드

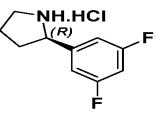


[0720]

[0721] 표제 화합물(Int-43)은 2,5-디플루오로-1-브로모벤젠 대신 2-브로모-4-플루오로-1-(2-메톡시에톡시)벤젠(Int-42)을 사용하여 Int-6의 방법과 유사한 방법으로 제조하여 소망하는 화합물(Int-43)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 240.2(M+H).

[0722]

Int-44: (R)-2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘 히드로클로라이드

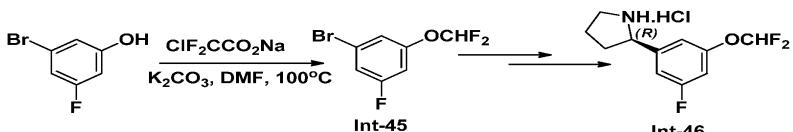


[0723]

[0724] 표제 화합물(Int-44)은 2,5-디플루오로-1-브로모벤젠 대신 3,5-디플루오로-1-브로모벤젠을 사용하여 Int-6에 언급된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하여 표제 화합물(Int-44)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 184(M+H).

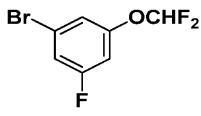
[0725]

Int-46: (R)-2-(3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘 히드로클로라이드



[0726]

[0727] Int-45: 1-브로모-3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로벤젠

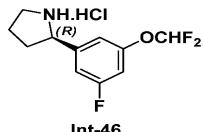


[0728]

[0729] 3-브로모-5-플루오로페놀(0.5 g, 2.6 mmol)이  $DMF$ (4.5 mL)에 용해된 용액에  $K_3CO_3$ (0.9 g, 6.54 mmol)을 부가하고 또 25°C에서 10분간 교반하였다. 상기 혼합물에 물(0.5 mL)을 부가한 다음 2-클로로-2,2-디플루오로아세트산나트륨 염(0.6 g, 3.93 mmol)을 부가하고 또 100°C에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 25°C로 냉각하고 또 에틸 아세테이트에 의해 회석시키며, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻으며, 이것을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 및 용출제인 헥산 중의 2% 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 소망하는 화합물(Int-45)을 수득하였다.  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm

7.2–6.9(2H, m), 6.8–6.7(1H, d), 6.7–6.2(1H, m).

[0730] Int-46: (R)-2-(3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘 히드로클로라이드

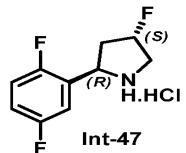


[0731]

[0732] 표제 화합물(Int-46)은 2,5-디플루오로-1-브로모벤젠 대신 1-브로모-3-(디플루오로메톡시)-5-플루오로벤젠(Int-45)을 사용하여 Int-6에서와 유사한 방법에 의해 제조하여 표제 화합물(Int-46)을 진한 갈색 액체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 232.2(M+H).

[0733]

Int-47: (2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 히드로클로라이드의 합성

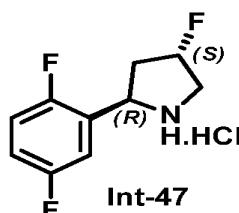


[0734]

[0735] 표제 화합물은 WO2009140128호에 언급된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하여 Int-47를 백색을 띠는 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 202.1(M+H).

[0736]

Int-48: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피롤리딘 히드로클로라이드의 합성

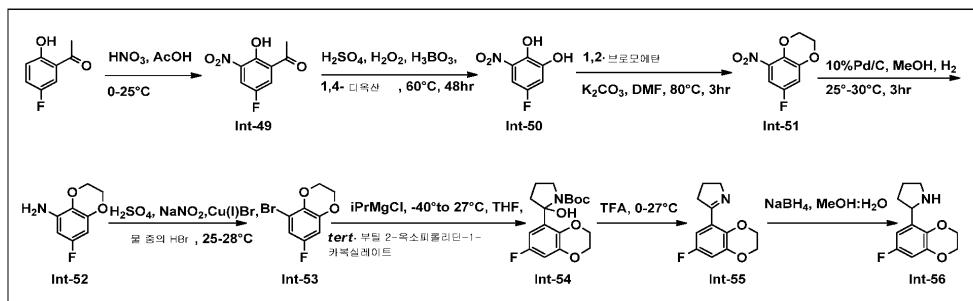


[0737]

[0738] 표제 화합물 Int-48은 WO2009140128호에 언급된 방법과 유사한 방법에 따라 제조하였다. MS(ESI): m/z 220.4(M+H).

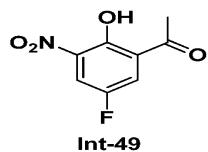
[0739]

Int-56: 2-(7-플루오로-2,3-디하드로벤조[b][1,4]다옥신-5-일)피롤리딘의 합성



[0740]

[0741] Int-49: 1-(5-플루오로-2-히드록시-3-니트로페닐) 에타논



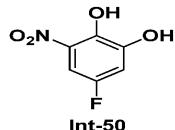
[0742]

[0743] 1-(5-플루오로-2-히드록시페닐) 에타논(50 g, 325 mmol)이 아세트산 (300 mL)에 용해된 용액에 0°C에서 진한 HNO3(22.49 g, 357 mmol)을 부가하고 또 20°C에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 냉장고에

급랭시켰다. 분리된 고체는 여과하고 냉수로 세정한 다음 건조시켜 1-(5-플루오로-2-히드록시-3-니트로페닐) 에타논(Int-49)을 담황색 고체로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 12.6(1H, s), 8.3–8.2(1H, dd), 8.2–8.1(1H, dd), 2.7(3H, s).

[0744]

Int-50: 5-플루오로-3-니트로벤젠-1,2-디올



[0745]

H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>(89.3 g, 1.4 mol)이 1,4-디옥산(300 mL)에 용해된 용액에 0°C에서 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(50 mL)를 부가하고 또 28°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 1-(5-플루오로-2-히드록시-3-니트로페닐) 에타논(50 g, 289 mmol)을 1시간에 걸쳐 적가하고, 온도를 0°C에서 유지하며, 부가를 완료한 후, 반응 혼합물을 25°C로 가온시키며 또 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉수에 의해 급랭시키고, 분리된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체는 디에틸 에테르(500 mL)에 혼탁시키고 또 여과하여 불용성 무기 물질을 제거하였다. 에테르층은 냉수(2 내지 3회)로 세정한 다음 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 점착성의 조생성물 고체를 얻었다. 이 조 생성물 고체를 n-헥산 상에서 분쇄시키고 여과하여 5-플루오로-3-니트로벤젠-1,2-디올(Int-50)을 담황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 171.9(M-1).

[0747]

Int-51: 7-플루오로-5-니트로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4] 디옥신

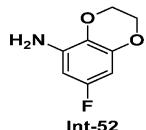


[0748]

5-플루오로-3-니트로벤젠-1,2-디올(5 g, 28.9 mmol)이 DMF(35 mL)에 용해된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15.27 g, 110.6 mmol)을 부가한 다음 1,2-디브로모에탄(13.63 g, 6.25 mL, 72.5 mmol)을 부가하고 또 80°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 냉수에 의해 세정하며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻으며, 이것은 MPLC(실리카겔, 이동상: 헥산 중의 에틸 아세테이트, 용리제로서 0 내지 5%)에 의해 정제하여 7-플루오로-5-니트로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신(Int-51)을 담황색 고체로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.3–7.2(1H, dd), 6.9–6.8(1H, dd), 4.4(4H, s).

[0750]

Int-52: 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4] 디옥신-5-아민

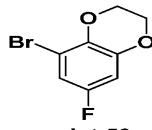


[0751]

7-플루오로-5-니트로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신(2.0 g, 10 mmol)이 메탄올(50 mL)에 용해된 용액에 10% Pd/C (400 mg)를 부가하고 또 H<sub>2</sub> 분위기하 25°C에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고 또 메탄올로 세정하였다. 이 여액과 세정물을 감압하에서 농축시켜 7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-아민(Int-52)을 담갈색 액체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 170.1(M+H).

[0753]

Int-53: 5-브로모-7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4] 디옥신



[0754]

7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-아민(4.5 g, 26 mmol)이 수성 47% HBr(20 mL)에 용해된 용액에

물(20 mL) 중의 NaNO<sub>2</sub>(2.69 g, 39.9 mmol)를 0°C에서 서서히 부가하고 또 동일 온도에서 30분간 교반을 계속하였다. CuBr(5.7 g, 39.9 mmol)이 수성 47% HBr(25 mL)에 용해된 용액에 디아늄염 용액을 0°C에서 서서히 부가하고 또 25°C에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3x50 mL)에 의해 추출하며, 물에 이어 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이 조 생성물을 컬럼 정제(실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 0~5% 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 5-브로모-7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4] 디옥신(Int-53)(5.9 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.9~6.84(1H, dd), 6.6~6.5(1H, dd), 4.3~4.3(4H, m).

[0756] Int-54: Tert-부틸-2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신-5-일)-2-히드록시페롤리딘-1-카복실레이트



Int-54

[0757]

[0758] 염화 이소프로필 마그네슘이 THF(2M, 5.39 mL, 10.78 mmol)에 용해된 용액을 5-브로모-7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4] 디옥신(Int-53)(1 g, 4.31 mmol)이 THF(10 mL)에 용해된 용액에 -45°C에서 적가하여 부가한 다음 1시간에 걸쳐 5°C로 가온하였다. 이 반응 혼합물을 다시 -45°C로 냉각하고 또 tert-부틸 2-옥소페롤리딘-1-카복실레이트(1.6 g, 8.62 mmol)가 THF(10 mL)에 용해된 용액을 -45°C에서 온도를 유지하면서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 25°C로 가온하고 1시간 동안 교반한 다음 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액(100 mL)에 의해 급랭시켰다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x30 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시키고 또 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트 사용)하여 tert-부틸 5-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신-5-일)-2,3-디히드로-1H-페롤-1-카복실레이트(Int-54)를 수득하였다. MS(ESI) m/z 340(M+1).

[0759] Int-55: 5-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4] 디옥신-5-일)-3,4-디히드로-2H-페롤



Int-55

[0760]

[0761] tert-부틸 5-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신-5-일)-2,3-디히드로-1H-페롤-1-카복실레이트(0.04 g, 0.117 mmol)가 DCM(5 mL)에 용해된 용액에 TFA(0.09 mL, 1.18 mmol)를 0°C에서 부가하고 또 25°C에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻고, 이것을 에틸 아세테이트에 의해 희석시키며, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 의해 세정하며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 5-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신-5-일)-3,4-디히드로-2H-페롤(Int-55)을 수득하였다. MS(ESI) m/z 222(M+H)

[0762] Int-56: 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신-5-일)페롤리딘



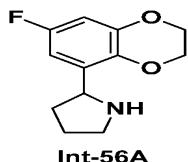
Int-56

[0763]

[0764] 5-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조 [b] [1,4]디옥신-5-일)-3,4-디히드로-2H-페롤(Int-55)(0.8 g, 3.34 mmol)이 MeOH 및 H<sub>2</sub>O(3:1, 20 mL)의 혼합물을 용해된 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.25 g, 6.69 mmol)를 부가하고 또 25°C에서 2시간 동아 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N HCl 수용액(50 mL)으로 급랭시키고 2N NaOH 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키며 또 DCM(3x20 mL)에 의해 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b] [1,4]디옥신-5-일)페롤리딘(Int-56)을 수득하였다. MS(ESI) m/z 224.5(M+H).

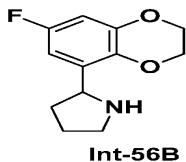
[0765] 상기 에난티오머 혼합물을 분취 키털 HPLC 컬럼(Chiral pak IC(10 mmx250mmx5u) 유량: 7 mL/min; 95:5: 헥산:

EtOH 중의 0.1% 에탄올아민(등용매분리))에 의해 분리하여 2개의 이성질체, 240 mg(Int-56A) 및 233 mg(Int-56B)를 얻었다.



Int-56A

이성질체-I

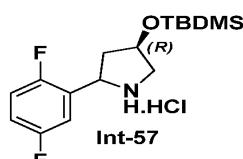


Int-56B

이성질체-II

[0766]

Int-57: (4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴) 옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘 히드로클로라이드

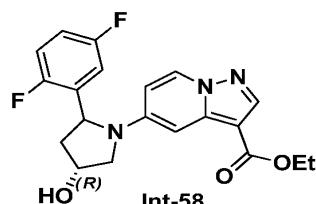


[0768]

Int-57: (4R)-tert-부틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트(0.5 g, 1.21 mmol)가 DCM(10 mL)에 용해된 용액에 TFA(0.27 mL, 0.414 g, 3.63 mmol)를 0°C에서 부가하고 또 28°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 침압하에서 농축하여 (4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘 히드로클로라이드(Int-57)를 수득하였다. MS(ESI) m/z 200(M-TBDMS + 1, 자유 염기)

[0770]

Int-58: 에틸 5-((4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복실레이트

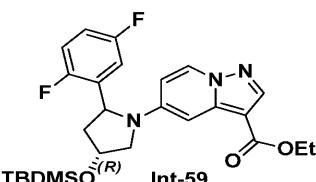


[0771]

표제 화합물(Int-58)은 에틸 5-브로모파라졸로 [1,5a] 파리딘-3-카복실레이트 및 (4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴) 옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘 히드로클로라이드(Int-57)를 사용하여 Int-84에 언급된 방법과 유사한 방법으로 제조하여 (0.26 g, 조 생성물)을 그 자리에서 OTBDMS 기를 히드록실 찬기로 탈보호한 후 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI) m/z 388.1(M+H)

[0773]

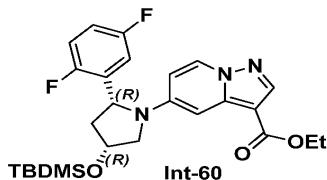
Int-59: 에틸 5-((4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴) 옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복실레이트



[0774]

에틸 5-((4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복실레이트(Int-58)(0.2 g, 0.52 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 용액에 0°C에서 TBDMSCl(0.093 g, 0.62 mmol)를 부가한 다음 이미다졸(0.1 g, 1.55 mmol)을 부가하고 또 28°C에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 냉수로 급랭시키고, DCM에 의해 추출한 다음, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 침압하에서 농축시켜 5-((4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴) 옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(Int-59) (0.28 g, 조 생성물)를 갈색 오일로 수득하였다.

[0776] Int-60: 에틸 5-((2R,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복실레이트(이성질체-I)

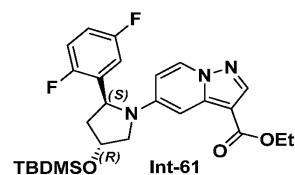


[0777]

[0778] 얻어진 부분입체이성질체 혼합물(Int-59)을 플래쉬 크로마토그래피(Biotage, 컬럼: 실리카겔 25g 팩 크기, 이동상: n-헥산 중의 EtOAc: 용출제로서 0 내지 12%)에 의해 정제하여 황색 고체인 에틸 5-((2R,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(이성질체-I)(Int-60), MS(ESI) m/z 502.2(M+H) 및

[0779]

Int-61: 황색 고체인 에틸 5-((2S,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(이성질체-II)를 수득하였다.

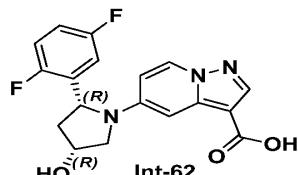


[0780]

MS(ESI) m/z 502(M+H)

[0782]

Int-62: 5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산

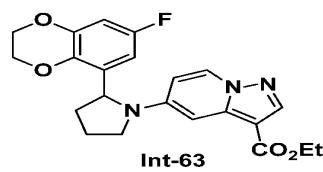


[0783]

[0784] 에틸 5-((2R,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(이성질체-I)(Int-60) (0.07 g, 0.14 mmol)가 EtOH(5 mL)에 용해된 교반된 용액에 LiOH.H<sub>2</sub>O(0.4 mL) 1M 수용액을 부가하고 또 90°C에서 8시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻었다. 이 수득한 조 생성물을 냉수로 희석시키고, 시트르산 용액으로 산성화시키며, 석출된 고체를 여과하여 5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산(Int-62)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 360(M+H).

[0785]

Int-63: 에틸 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(이성질체-I)

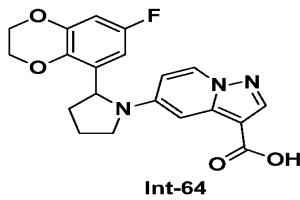


[0786]

[0787] 표제 화합물(Int-63)은 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘((Int-56A) 및 에틸 5-브로모파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트를 사용하여 Int-84에서와 유사한 방법으로 제조하여 담갈색 고체로 수득하였다. LCMS(ESI): m/z 412.85(M+H).

[0788]

Int-64: 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산(이성질체-I)

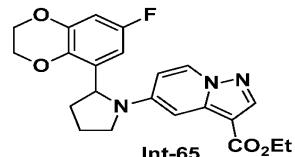


[0789]

[0790] 표제 화합물(Int-64)은 Int-63를 이용하는 Int-85와 유사한 방법에 의해 제조하여 백색 고체로 수득하였다.  
LCMS(ESI): m/z 384.2(M+H).

[0791]

Int-65: 에틸 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트(이성질체-II)

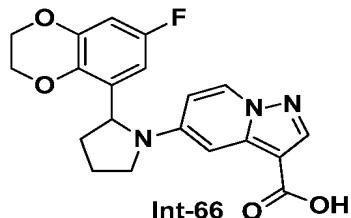


[0792]

[0793] 표제 화합물(Int-65)은 2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘 (Int-56B) 및 에틸 5-브로모파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트를 사용하여 Int-84와 유사한 방법으로 제조하여 담갈색 고체로 수득하였다. LCMS(ESI): m/z 412.85(M+H).

[0794]

Int-66: 5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조 [b] [1,4] 디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실산(이성질체-II)

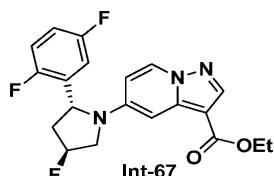


[0795]

[0796] 표제 화합물(Int-66)은 Int-65를 사용하여 Int-64와 유사한 방법으로 제조하여 백색 고체로 수득하였다.  
LCMS(ESI): m/z 384.2(M+H).

[0797]

Int-67: 에틸 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트

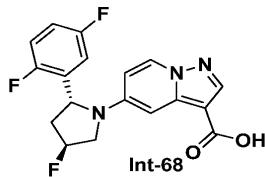


[0798]

[0799] 표제 화합물(Int-67)은 (2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘 히드로클로라이드(Int-47) 및 에틸 5-브로모파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트를 사용하여 Int-84와 유사한 방법으로 제조하여 황색 고체로 수득하였다. LCMS(ESI): m/z 390.8(M+H).

[0800]

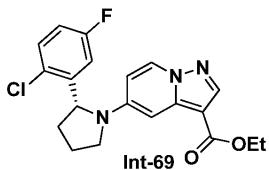
Int-68: 5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복실산



[0801]

[0802] 표제 화합물(Int-68)은 Int-67을 사용하여 Int-85와 유사한 방법으로 제조하여 백색 고체로 수득하였다.  
LCMS(ESI): m/z 362.8(M+H).

[0803] Int-69: (R)-에틸 5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)페놀리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 퍼리딘-3-카복실레이트

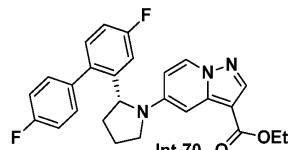


[0804]

[0805] 에틸 5-브로모파라졸로 [1,5a] 피리딘-3-카복실레이트(1.3 g, 4.85 mmol), (R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)파롤리딘 히드로클로라이드(Int-40)(1.13 g, 4.85 mmol) 및  $K_3PO_4$ (3.08 g, 14.5 mmol)가 1,4-디옥산(20 mL)에서 혼합된 혼합물을 아르곤 가스를 사용하여 15분간 탈기시켰다.  $Pd_2(dba)_3$ (0.313 g, 0.34 mmol) 및 BINAP(0.24 g, 0.39 mmol)를 상기 혼합물에 부가하고 또 100°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응을 완료한 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고 또 셀라이트총 상에서 여과하였다. 셀라이트총을 에틸아세테이트에 의해 세정하였다. 이렇게 하여 얻어진 여액을 물로 더 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 20% EtOAc 사용)에 의해 정제하여 (R)-에틸 5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복실레이트(Int-69)를 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 388.1(M+H).

[0806]

Int-70: (R)-에틸 5-(2-(4,4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실레이트



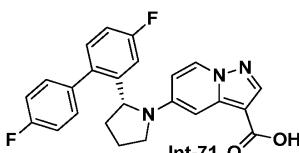
[0807]

[0808]

1,4-디옥산(10 mL) 중의  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.75 g, 2.32 mmol)는 아르곤 가스에 의해 15분간 탈기시켰다.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.052 g, 0.23 mmol) 및 X-Phos(0.22 g, 0.45 mmol)를 상기 혼합물에 부가하고 또 아르곤 가스에 의해 15분간 탈기시켰다. (R)-에틸 5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복실레이트(Int-69)(0.3 g, 0.77 mmol)에 이어 4-플루오로페닐보론산(0.54 g, 3.87 mmol)을 아르곤에 의해 15분간 탈기시켰다. 상기 혼합물에  $\text{KI}$ (0.025 g, 0.25 mmol)를 부가하고 또  $100^\circ\text{C}$ 에서 20시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을  $28^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고,  $\text{EtOAc}$ 에 의해 회석시키며, 횃드만 필터지를 통하여 여과하고, 수집된 여액은 물로 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 유기층을 건조시키고 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하며, 이것을 플래쉬 크로마토그래피(Biotage, 컬럼: 실리카겔 12g 팩 크기, 이동상: 헥坦 중의  $\text{EtOAc}$ : 용출제로서 0 내지 15%)에 의해 정제하여 (R)-에틸 5-(2-(4,4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복실레이트(Int-70)를 백색을 띠는 점성물질로 수득하였다. MS(ESI):  $m/z$  448.8( $\text{M}+\text{H}$ ).

[0809]

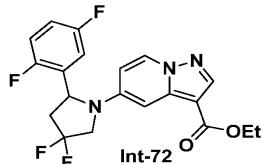
Int-71: (R)-5-(2-(4,4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)페롤리딘-1-일)페라졸로 [1,5-a] 페리딘-3-카복실산



[0810]

[0811] 표제 화합물(Int-71)은 Int-70을 사용하여 Int-85와 유사한 방법에 의해 제조하여 백색 고체로 수득하였다.  
MS(ESI): m/z 420.2(M+H).

[0812] Int-72: 에틸 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트

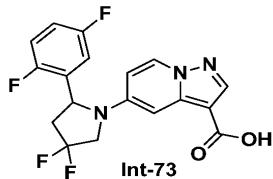


[0813]

[0814] 표제 화합물(Int-72)은 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피롤리딘 히드로클로라이드 및 에틸 5-브로모파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복실레이트를 사용하여 Int-84와 유사한 방법에 의해 제조하여 황색 고체로 수득하였다. LCMS(ESI): m/z 408.1(M+H).

[0815]

Int-73: 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실산

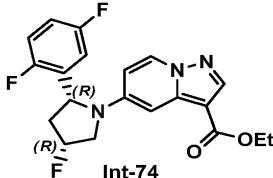


[0816]

[0817] 표제 화합물(Int-73)은 Int-72를 사용하여 Int-85와 유사한 방법에 의해 제조하여 백색 고체로 수득하였다.  
LCMS(ESI): m/z 379.8(M+H).

[0818]

Int-74: 에틸 5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트

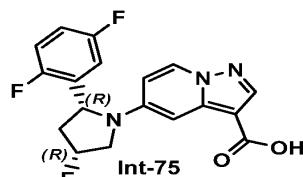


[0819]

[0820] 표제 화합물(Int-74)은 (2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 히드로클로라이드(Int-48) 및 에틸 5-브로모파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트를 사용하여 Int-84와 유사한 방법으로 제조하여 황색 액체로 수득하였다.

[0821]

Int-75: 5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실산

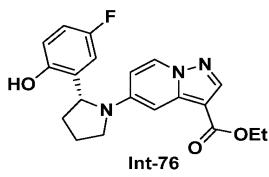


[0822]

[0823] 표제 화합물(Int-75)은 Int-74를 사용하여 Int-85와 유사한 방법에 의해 제조하여 백색을 띠는 고체로 수득하였다. LCMS(ESI): m/z 362.2(M+H).

[0824]

Int-76: (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실레이트

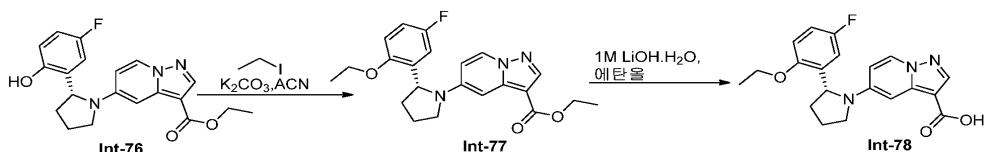


[0825]

[0826] (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(중간체 41를 사용하여 Int-84와 유사한 방법으로 합성))(1.2 g, 3.13 mmol)가 25 mL의 DCM에 용해된 교반되는 용액에, 1.0M 삼브롬화 봉소(15.6 mL, 39.2 g, 15.65 mmol)를 -70°C에서 부가하고 또 -70°C에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 5 mL의 빙냉수로 급랭시키고 또 15분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM에 의해 희석시키고 (50 mL) 또 유기층을 물로 세정한 다음 염수로 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 표제 화합물(Int-76)을 백색을 띠는 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 370.3(M+H<sup>+</sup>).

[0827]

Int-78: (R)-5-(2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산



[0828]

[0829]

Int-77: (R)-에틸 5-(2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실레이트

[0830]

(R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실레이트(Int-76)(0.2 g, 0.54 mmol) 및  $K_2CO_3$ (0.23 g, 1.62 mmol)이  $CH_3CN$ (10 mL)에서 혼합된 혼합물에 아이오도에탄(0.17 g, 1.08 mmol)을 부가하고 또 80°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 의해 희석시키고, 물로 세정한 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻으며, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 및 용출제로서 헥산 중의 2% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 소명하는 화합물(Int-77)을 수득하였다. MS(ESI):  $m/z$  398.1(M+H).

[0831]

Int-78: (R)-5-(2-(2-에톡시)-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산

[0832]

(R)-에틸 5-(2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트(Int-77)(0.12 g, 0.32 mmol)가 에탄올(5 mL)에 용해된 교반되는 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O(0.4 mL) 1M 수용액을 부가하고 또 90°C에서 8시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이것을 냉수(20 mL)로 희석시키고 2N HCl 용액에 의해 pH=2로 산성화시키며, 석출한 고체를 여과하고 건조시켜 소망하는 화합물(Int-78)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 370.3(M+H).

[0833]

이하의 중간체(Int-79 내지 Int-83)는 Int-77에서 요오드화 에틸 대신 적합한 알킬 할라이드 또는 0-메실레이트를 사용하는 이외는 Int-78과 유사한 방법으로 제조하였다.

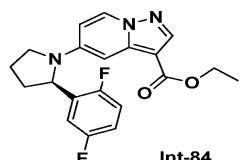
중간체	구조	IUPAC 명칭	MS (ESI) (M+H)
Int-79		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산	m/z 424.1
Int-80		5-((2R)-2-(5-플루오로-2-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산	m/z 412.1
Int-81		(R)-5-(2-(2-(시클로프로필메톡시)-5-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산	m/z 396.1

[0834]

Int-82		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산	m/z 388.1
Int-83		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산	m/z 400.1

[0835]

[0836] Int-84: (R)-에틸 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5a]페리딘-3-카복실레이트



[0837]

[0838] 에틸 5-브로모피라졸로[1,5a]페리딘-3-카복실레이트(2 g, 7.49 mmol), (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘 히드로클로라이드(Int-6)(1.65 g, 7.49 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (7.3 g, 22.47 mmol)이 1,4-디옥сан(35mL)에서 혼합된 혼합물을 아르곤 가스에 의해 15분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물에  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (480 mg, 0.52 mmol) 및 BINAP(380 mg, 0.59 mmol)를 부가하고 또 100°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응을 완료한 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고 또 셀라이트총 상에서 여과하였다. 셀라이트총은 에틸아세테이트로 세정하였다. 이렇게 하여 얻어진 여액은 물에 의해 더 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득 하며, 이것은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120, 및 용출제로서 혼산 중의 30% EtOAc 사용)에 의해 정제하여 1.8 g의 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

[0839]

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.21-8.18(2H, m), 7.12-7.02(1H, m), 6.98-6.86(1H, m), 6.74-6.66(1H, m),

6.28-6.2(1H, m), 5.15(1H, d, J=8Hz), 6.16-6.13(1H, m), 5.11(1H, d, J=8.1Hz), 4.34-4.27(2H, m), 3.84(1H, t) 3.60-3.5(1H, m), 2.52-2.4(1H, m), 2.2-2.0(3H, m), 1.38-1.3(3H, m).

[0840] MS(ESI): m/z 372(M+H).

[0841] Int-85: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5a]파리딘-3-카복실산



[0842]

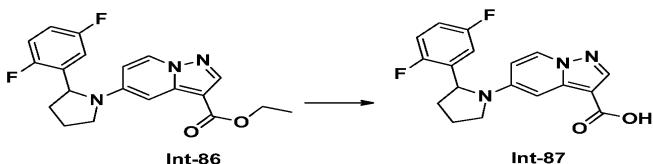
[0843] Int-84(1.8 g, 4.85 mmol)가 EtOH(30mL)에 용해된 교반되는 용액에 물(5mL) 중의 LiOH·H<sub>2</sub>O(0.679 mg, 16.2 mmol)를 부가하고 또 환류온도에서 12-16시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 침입하여 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 이렇게 하여 얻어진 조 생성물은 냉수에 의해 회색되며, 2N HCl 수용액에 의해 산성화시키며 고체 침전을 여과하여 1.2 g의 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

[0844]

MS(ESI): m/z 344(M+H).

[0845]

Int 87: 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5a]파리딘-3-카복실산



[0846]

[0847] Int-86: 에틸 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실레이트

[0848]

표제 화합물은 Int-6 대신 Int-10을 사용하여 Int-84에서와 실질적으로 유사한 과정에 의해 제조하여 조 생성물을 수득하였다. 이 조 화합물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120, 및 용출제로서 헥산 중의 5% EtOAc 사용)에 의해 정제하여 135 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0849]

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.52-8.50(1H, d, J=7.6Hz), 8.12(1H, s), 7.4-7.3(1H, m), 7.2-7.1(1H, m), 6.95-6.9(1H, m), 6.7(1H, s), 6.55(1H, bs), 5.12(1H, d, J=7.6Hz), 4.2-4.27(2H, m), 3.94-3.84(1H, t), 3.55-3.40(1H, m), 2.52-2.40(1H, m), 2.15-1.85(3H, m), 1.3-1.15(3H, m),

[0850]

MS(ESI): 372(M+H).

[0851]

Int-87: 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5a]파리딘-3-카복실산

[0852]

NaOH(2mL) 5N 수용액을 Int-86(50 mg, 0.134 mmol)가 MeOH(4mL)와 THF(4mL)의 혼합물에 용해된 교반되는 용액에 부가하고 또 80°C에서 4시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 침입하여 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 이렇게 하여 수득한 조 생성물은 냉수에 의해 회색시키고, 진한 HCl 용액에 의해 산성화되어 고체 침전을 수득하였다. 이 고체 침전을 여과하고 또 잘 건조시켜 18 mg의 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

[0853]

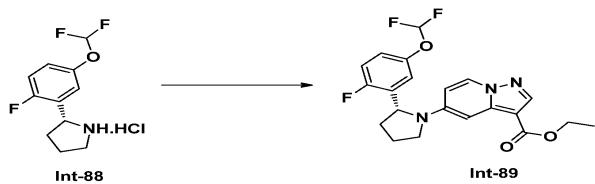
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.82(1H, s), 8.46(1H, d, J=7.6Hz), 8.08(1H, s), 7.40-7.30(1H, m), 7.20-7.10(1H, m), 6.95-6.88(1H, m), 6.67(1H, s), 6.39(1H, s), 5.15(1H, d, J=8Hz), 3.80-3.70 00(1H, t, J=8Hz), 3.50-3.30(1H, m), 2.44(1H, m), 2.10-1.85(3H, m).

[0854]

MS(ESI): m/z 344.2(M+H).

[0855]

Int-89: (R)-5-(2-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산



[0856]

[0857] Int-88: (R)-2-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)페롤리딘 히드로클로라이드

[0858] 이 화합물은 2-브로모-4-(디플루오로메톡시)-1-플루오로벤젠을 사용하여 Int-6의 제조와 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조하였다(J. Med. Chem. 2003, 46, 1016-1030).

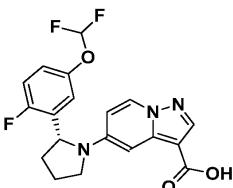
[0859] Int-89: (R)-에틸 5-(2-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실레이트

[0860] 표제 화합물은 Int-84에서와 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조하여 조 생성물을 수득하며, 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120, 및 용출제로서 혼산 중의 5% EtOAc 사용)에 의해 정제하여 140 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0861]

MS(ESI): m/z 420(M+H).

[0862] Int-90: (R)-5-(2-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산



[0863]

[0864] 표제 화합물은 Int-85에서와 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조하여 85 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

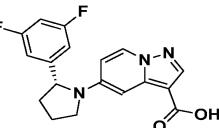
[0865]

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.9(1H, bs), 8.47-8.45(1H, d, J=7.5Hz), 8.08(1H, s), 7.37-7.30(1H, t), 7.20-7.10(1H, m), 6.87-6.85(1H, m), 7.33-6.87(1H, t, OCHF<sub>2</sub>) 6.76(1H, bs), 6.45-6.35(1H, m), 5.16-5.14(1H, d, J=7.5Hz), 3.90-3.80(1H, t), 3.55-3.45(2H, m), 2.08-1.85(3H, m).

[0866]

MS(ESI): m/z 392.1(M+H).

[0867] Int-91: (R)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복실산



[0868]

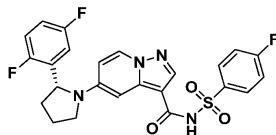
[0869] 표제 화합물은 에틸 5-브로모페라졸로[1,5a]페리딘-3-카복실레이트 및 (R)-2-(3,5-디플루오로페닐)페롤리딘 히드로클로라이드(Int-44)를 사용하고, Int-85와 유사한 가수분해반응하여 백색 고체를 수득하였다.

[0870]

MS(ESI): m/z 344.2(M+H).

[0871] 화학식 I의 화합물의 합성

[0872] 실시예-1: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드



[0873]

[0874] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파리리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산(100 mg, 0.29 mmol)이 DCM(4 mL)에 용해된 용액에 EDCI(111 mg, 0.5 mmol)를 부가한 다음 DMAP(36 mg, 0.29 mmol) 및 4-플루오로벤젠설폰아미드(56 mg, 0.31 mmol)를 부가하고 또 20-35°C에서 20시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 물에 의해 급랭시키고, EtOAc에 의해 추출하며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이 조 화합물을 분취 HPLC [컬럼: 21.2 x 150 x 5um, Zorbax, Eclipse, C-18, 이동상A: 물, B:ACN, 구배 (시간/%B): 0/30, 2/40, 10/80 및 유동속도: 20mL/min]에 의해 정제하여 9.3 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0875]

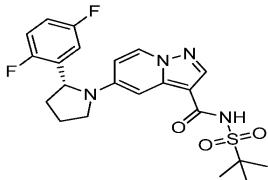
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.29(1H, bs), 8.22-8.20(2H, m), 8.12(1H, d, J=7.6Hz), 8.00(1H, s), 7.26-7.20(2H, m), 7.14-7.04(2H, m), 6.96-6.88(1H, m), 6.61(1H, m), 6.18(1H, d, J=7.6Hz), 5.12-5.11(1H, d, J=8Hz), 3.80-3.74(1H, m), 3.6-3.5(1H, m), 2.5-2.4(1H, m), 2.15-2.0(3H, m).

[0876]

MS(ESI): m/z 501.8(M+H).

[0877]

실시예-2: (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파리리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드

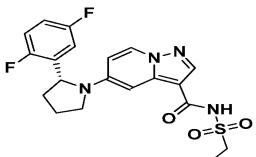


[0878]

[0879] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파리리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산(170 mg, 0.49 mmol)이 무수 DCM(10 mL)에 용해된 교반되는 용액에 EDCI(288 mg, 1.5 mmol)에 이어 DMAP(0.18 g, 1.4 mmol)를 부가하고 또 25°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물에 tert-부틸설폰아미드(67 mg, 0.49 mmol)를 부가하고 또 25°C에서 72시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 DCM(50 mL)에 의해 희석시키고 또 유기층을 포화 KHSO<sub>4</sub> 수용액으로 세정한 다음 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하며, 이것을 콤비플래쉬(combiflash) 크로마토그래피에 의해 정제한 다음 EtOH로부터 재결정화하여 (R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파리리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): m/z 463.2(M+H).

[0880]

실시예-3: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파리리딘-1-일)-N-(에틸설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드



[0881]

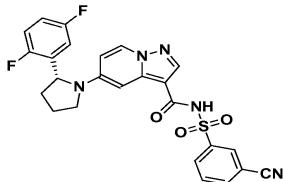
[0882] 표제 화합물은 에탄설폰아미드를 사용하여 실시예-2에 언급된 것과 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조하여 조 생성물을 수득하였다. 이 조 화합물을 분취 HPLC [컬럼: 21.2 x 150 x 5um, Zorbax, Eclipse, C-18, 이동상A: 물 중의 0.1%TFA, B:ACN, 구배(시간/%B): 0/30, 2/40, 5/80 및 유동속도: 20 mL/min]에 의해 정제하여 12 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0883]

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.32-8.29(2H, m), 7.22-7.12(1H, m), 7.08-6.96(2H, m), 6.8-6.72(1H, m), 6.50(1H, m), 5.2-5.18(1H, d, J=6.8Hz), 3.9-3.82(1H, m), 3.6-3.48(3H, m), 2.5(1H, m), 2.18-2.0(3H, m), 1.4-1.3(3H, t).

[0884] MS(ESI): m/z 434.8(M+H).

[0885] 실시예-4: (R)-N-((3-시아노페닐)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드



[0886]

[0887] 표제 화합물은 3-시아노벤젠설폰아미드를 사용하여 실시예-2에 언급된 것과 유사한 커플링 방법에 의해 제조하여 조 생성물을 수득하였다. 이 조 생성물을 분취 HPLC [컬럼: 21.2 x 150 x 5um, Zorbax, XDB, C-18(#22), 이동상-A: 물 중의 0.1% TFA, B:ACN, 구배(시간/%B): 0/30, 5/40, 6/80 및 유동속도 : 20 mL/min]에 의해 정제하여 46 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0888]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 12.05(1H, s), 8.51(1H, s), 8.42-8.45(1H, d, J=7.6Hz), 8.37(1H, s), 8.30-8.18(2H, m), 7.89-7.85(1H, t), 7.36-7.28(1H, m), 7.18-7.10(1H, m), 6.90-6.75(2H, m), 6.39(1H, bs), 5.14-5.13(1H, d, J=7.2Hz), 3.83-3.81(1H, t), 3.48-3.38(1H, m), 2.50-2.42(1H, m), 2.10-1.85(3H, m).

[0889] MS(ESI): m/z 507.8(M+H).

[0890] 실시예-5: (R)-N-(시클로프로필설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드



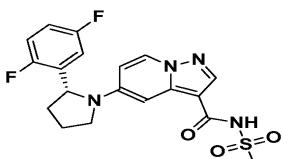
[0891]

[0892] 표제 화합물은 4-플루오로벤젠설폰아미드 대신 시클로프로판설폰아미드를 사용하여 실시예-2에 언급된 것과 실질적으로 유사한 커플링 방법에 의해 제조하여 조 생성물을 수득하였다. 이 조 생성물은 분취 HPLC [컬럼: 19 x 150 x 5um, Zorbax, XDB, C-18(#22), 이동상-A: 물 중의 0.1% TFA, B:ACN, 구배(시간/% B): 0/30, 2/40, 10/80 및 유동속도: 20mL/min]에 의해 정제하여 8 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0893]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.51-8.49(2H, m), 7.40-7.30(1H, m), 7.20-7.12(1H, m), 6.95-6.85(2H, m), 6.46-6.40(1H, bs), 5.20-5.15(1H, d, J=7.6Hz), 3.92-3.85(1H, m), 3.50-3.42(1H, m), 3.18-3.10(1H, m), 2.50-2.41(1H, m), 2.10-1.85(3H, m), 1.14-1.02(4H, m).

[0894] MS(ESI): m/z 446.8(M+H).

[0895] 실시예-6: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(메틸설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드



[0896]

[0897] 표제 화합물은 메탄설폰아미드를 사용하여 실시예-2에 언급된 것과 유사한 커플링 방법에 의해 제조하여 조 생성물을 수득하였다. 이 조 생성물을 분취 HPLC [컬럼: 19 x 150 x 5um, Xbridge, C-18(#22), 이동상-A: 물 중의 0.1% TFA, B:ACN, 구배(시간/% B): 0/40, 2/40, 7/60 및 유동속도: 15 mL/min]에 의해 정제하여 16 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0898]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.54–8.46(2H, m), 7.38–7.30(1H, m), 7.20–7.12(1H, m), 6.96–6.64(2H, m), 6.48–6.40(1H, bs), 5.17–5.16(1H, d, J=8.4Hz), 3.89–7.81(1H, t), 3.50–3.40(1H, m), 3.33(3H, s), 2.50–2.45(1H, m), 2.10–1.88(3H, m).

[0899] MS(ESI): m/z 421.2(M+H).

[0900] 실시예-7 내지 실시예-41은 tert-부틸 셀폰아미드 대신 적절한 셀폰아미드를 사용한 것을 제외하고는 실시예-2와 실질적으로 유사한 과정을 따라서 합성하여 소망하는 생성물을 수득하였다.

실시예 번호	구조	IUPAC 명칭	MS(ESI) M+H
7		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-1-옥소-3-옥사스피로[5.5]언데can-3-일)-N-(이소프로필 설포닐)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 449.3
8		5-((R)-2-(2, 5-디플루오로페닐)-1-옥소-3-옥사스피로[5.5]언데can-3-일)-N-((4-((S)-3- 히드록시페리딘-1-일)페닐) 설포닐)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 568.2
9		(R)-N-((3-시아노페닐) 설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로 페닐)페리딘-1-일)-N- 메틸페라졸로 [1, 5-a] 페리딘- 3-카복사미드	m/z 522.2
10		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-1-옥소-3-옥사스피로[5.5]언데can-3-일)-N-(프로필 설포닐)페라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 449.1

[0901]

11		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl)sulfamoylacetamide 피롤리딘-1-일)-N-((3,5-디메틸이소옥사졸-4-일) 설포닐)파라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 502.2
12		(R)-N-(시클로헥실설포닐)-5-(2-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfamoylacetamide 피롤리딘-1-일) 파라졸로 [1, 5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 489.3
13		(R)-N-(시클로펜틸설포닐)-5-(2-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfamoylacetamide 피롤리딘-1-일) 파라졸로 [1, 5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 475.1
14		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(isobutylsulfonyl)sulfamoylacetamide 피롤리딘-1-일)-N-(이소부틸설포닐)파라졸로 [1, 5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 463.1
15		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)sulfamoylacetamide 피롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일) 설포닐)파라졸로[1,5-a] 페리딘-3-카복사미드	m/z 501.1

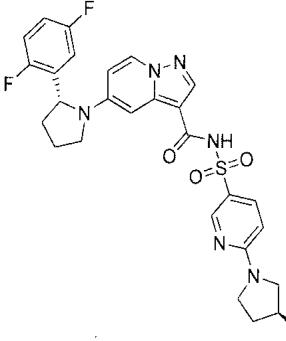
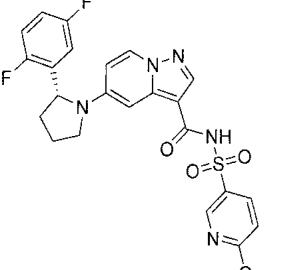
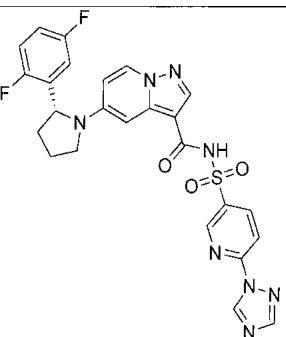
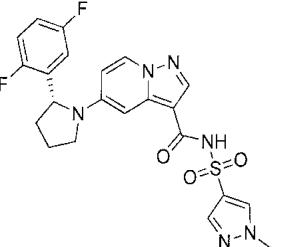
[0902]

16		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-N-((1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 501.1
17		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-N-(피페리딘-4-일설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 490.1
18		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 487.3
19		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 487.4
20		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-N-((2,4-디메틸티아졸-5-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 518.0

[0903]

21		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-N-((1-메틸-2-옥소인돌린-5-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 552.1
22		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-N-((테트라하이드로-2H-파란-4-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 491.2
23		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-N-((6-(디메틸아미노)파리딘-3-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 527.1
24		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-N-((2-메틸테트라하이드로푸란-3-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 491.1

[0904]

25		5-((R)-2-(2, 5-디플루오로페닐)-파롤리딘-1-일)-N-((6-((S)-3-히드록시파롤리딘-1-일)-파리딘-3-일)설포닐)파라졸로[1, 5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 569.1
26		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-파롤리딘-1-일)-N-((6-메톡시파리딘-3-일)설포닐)파라졸로[1, 5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 514.1
27		(R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-파롤리딘-1-일)파라졸로[1, 5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 551.2
28		(R)-5-(2-(2, 5-디플루오로페닐)-파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-파라졸-4-일)설포닐)파라졸로[1, 5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 487.1

[0905]

29		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피리дин-3-일)-N-((4-모르풀리노페닐)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 568.0
30		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피리дин-3-일)-N-((3-페닐프로필-1-에인일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 484.1
31		(R)-N-((5-클로로로티오펜-2-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피리дин-3-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 523.0
32		(R)-N-((2,5-디클로로로티오펜-3-일)설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피리дин-3-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 556.7

[0906]

33		(R)-N-(시클로부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 m/z 461.1
34		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 m/z 541.1
35		(R)-N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 m/z 527.1
36		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((1-에틸시클로프로필)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 m/z 475.4
37		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(네오펜틸설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 m/z 477.4

[0907]

38		(R)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐)파롤리딘-1- 일)-N-((1-메틸시클로프로필) 설포닐)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드	m/z 461.1
39		(R)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐) 파롤리딘-1-일)-N-(o- 톨릴설포닐)파라졸로[1,5- a]파리딘-3-카복사미드	m/z 498.05
40		(R)-N-(벤질설포닐)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐)파롤리딘-1- 일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3- 카복사미드	m/z 497.2
41		(R)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐)파롤리딘-1- 일)-N-((1-(4-플루오로벤질) 시클로프로필)설포닐) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3- 카복사미드	m/z 555.4
42		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2- (5-플루오로-2-메톡시페닐) 파롤리딘-1-일)파라졸로 [1, 5- a] 파리딘-3-카복사미드	m/z 475.0

[0908]

43		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-(디플루오로메톡시)-5-(2-(2-플루오로페닐)-1-메틸ци클戊닐)피리дин-2-일)-1,3-디플루오로페닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 510.9
44		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-(2-(2-플루오로페닐)-1-메틸ци클戊닐)피리дин-2-일)-5-(2-(2-플루오로페닐)피리дин-2-일)피리дин-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 446.1
45		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-에톡시-5-(2-(2-플루오로페닐)-1-메틸ци클戊닐)피리дин-2-일)-5-(2-(2-플루오로페닐)피리дин-2-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 488.9
46		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(시클로프로필메톡시)-5-(2-(2-플루오로페닐)피리дин-2-일)-5-(2-(2-플루오로페닐)피리дин-2-일)파리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 514.8
47		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(클로로-5-(2-(2-플루오로페닐)-1-메틸ци클戊닐)피리дин-2-일)-5-(2-(2-플루오로페닐)피리дин-2-일)파리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 479.1

[0909]

48		N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히드록시페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 478.9
49		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 542.7
50 (이성질체 -I)		N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 503.4
51 (이성질체 -II)		N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 503.4
52 (이성질체 -I)		N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 481.2

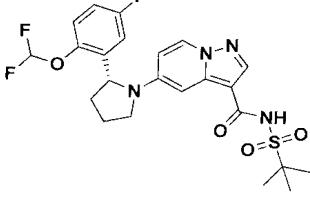
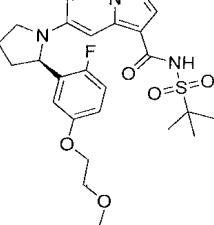
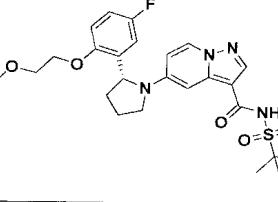
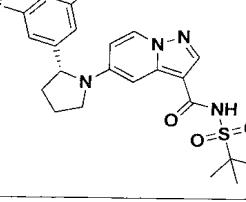
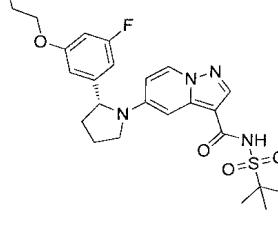
[0910]

53 (이성질체 -II)		N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 481.3
54		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(4,4'-difluorophenoxy)-4-fluorophenyl)-4-(tert-butylsulfonyl)pyrazole	m/z 539.1
55 (이성질체 -I)		(S)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-difluorophenoxy)-4,4-difluorophenyl)-4-(tert-butylsulfonyl)pyrazole	m/z 499.25
56 (이성질체 -II)		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-fluorophenoxy)-4,4-difluorophenyl)-4-(tert-butylsulfonyl)pyrazole	m/z 499.45
57		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-fluorophenoxy)-4-(2-methoxyethyl)phenyl)-4-(tert-butylsulfonyl)pyrazole	m/z 507.1

[0911]

58		N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-(플루오로페놀리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 481.1
59		N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-(테트라하이드로페란-3-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 531.6
60:		N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-(테트라하이드로페란-3-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 531.6
61		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-4-플루오로피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 481.1
62		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-4-플루오로피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 529.1

[0912]

63		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)-피리딘-1-일)-파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 511.1
64		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)-피리딘-1-일)-파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 519.2
65		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐)-피리딘-1-일)-파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 519.1
66		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)-피리딘-1-일)-파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 463.1
67		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)-피리딘-1-일)-파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 519.2

[0913]

68		N-(tert-부틸설포닐)-5-((2R)-2-(3-플루오로-5-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 531.2
69		(R)-5-(2-(3, 5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-플루오로페닐)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 501
70		5-((R)-2-(3, 5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-((4-((S)-3-히드록시페롤리딘-1-일)페닐)설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 568.1
71		(R)-5-(2-(3, 5-디플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(o-소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 449.1

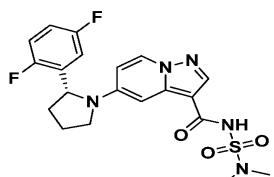
[0914]

72		(R)-N-((6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)파리딘-3-일)설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1, 5-a] 파리딘-3-카복사미드	m/z 551.1
73		5-((R)-2-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-((6-(3-히드록시파롤리딘-1-일)파리딘-3-일)설포닐)파라졸로 [1, 5-a] 파리딘-3-카복사미드	m/z 568.9
74		5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)-N-((1-메틸시클로포로필)설포닐)파라졸로 [1, 5-a] 파리딘-3-카복사미드	m/z 479.1
75		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-4-플루오로-N-(이소프로필설포닐)파라졸로 [1, 5-a] 파리딘-3-카복사미드	m/z 467.2

[0915]

[0916]

실시예-76: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N, N-디메틸설플로일)파라졸로 [1,5-a] 파리딘-3-카복사미드



[0917]

[0918]

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복실산(0.1 g, 0.29 mmol)이 DCM(20 mL)에 용해된 교반되는 용액에, EDCI(0.084 g, 0.43 mmol)에 이어 DMAP(0.18 g, 1.4 mmol)를 부가하고 또 28°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 반응물에, 1,1-디메틸설플로미드(0.09 g, 0.69 mmol)를 부가하고, 28°C에서 48시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 DCM에 의해 회색시키고, 포화 KHSO<sub>4</sub> 용액으로 세정한 다음 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 또 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 수득한 조 생성물을 분취 HPLC(AG/AD/PP/C18-25/033, 유속: 20mL/min., 이동상: 물 중의 0.1% TFA(A): ACN(B), 구배-시간: %B = 0:20, 2:30, 10:70)에 의해 정제하여 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N, N-디메틸설플로일)파라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-카복사미드를 얇은 분홍색 고체로 수득하였다.

MS(ESI): m/z 450.3(M+H).  $^1\text{H}$ NMR(300MHz, DMSO-d6) : δ ppm 11.2(1H, s), 8.6–8.4(2H, m), 7.2–7.1(1H, m), 7.1–7.05(1H, m), 7.0–6.8(2H, m), 6.5–6.3(1H, d), 5.25–5.08(1H, d), 3.95–3.75(1H, m), 3.55–3.4(1H, m), 2.84(6H, s), 2.15–2.85(3H, m).

[0919]

이하의 아실설파미드 실시예-77 내지 실시예-116은 실시예-76과 유사한 과정에 의해 합성하였다.

실시예 77		(R)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐)파롤리딘- 1-일)-N-(N-에틸-N- 메틸설파모일) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3- 카복사미드	m/z 463.8
78		5-((2R,4S)-2-(2,5- 디플루오로페닐)-4- 플루오로파롤리딘-1-일)-N- (N,N-디메틸 설파모일)파라졸로[1,5- a]파리딘-3-카복사미드	m/z 468.1
79		5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로 페닐)-4-플루오로파롤리딘- 1-일)-N-(N-에틸-N-메틸 설파모일)파라졸로[1,5- a]파리딘-3-카복사미드	m/z 482.1

[0920]

80		(R)-N-(N-(시클로프로필메틸)-N-메틸설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 490.6
81		(R)-N-(N,N-디에틸설파모일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 478.1
82		5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 468.1
83		5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드	m/z 482.1

[0921]

84		(R)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐) 피롤리딘- 1-일)-N-(모르몰리노 설포닐)파라졸로[1,5-a] 피리딘-3-카복사미드	m/z 492.1
85		(R)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐)피롤리딘- 1-일)-N-(파롤리딘-1- 일설포닐)파라졸로[1,5- a]파리딘-3-카복사미드	m/z 476.3
86		(R)-5-(2-(2,5- 디플루오로페닐)피롤리딘- 1-일)-N-((4-메틸파페라진-1- 일설포닐)파라졸로[1,5- a]파리딘-3-카복사미드	m/z 505.2
87		(R)-N-(N,N- 디에틸설플로일)-5-(2-(5- 플루오로-2-메톡시 페닐)피롤리딘-1-일) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3- 카복사미드	m/z 490.1

[0922]

88		(R)-N-(N,N-디에틸 살파모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 522.55
89		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(페페리딘-1-일설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 490.5
90		(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설포모일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 494.5
91		(R)-N-(N-에틸-N-메틸설포모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 476.55
92		(R)-N-(N-에틸-N-메틸설포모일)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-(2-플루오로에톡시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 508.6

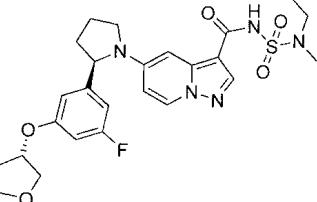
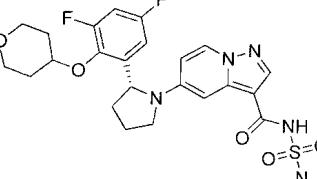
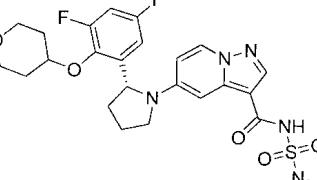
[0923]

93		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(((S)-3-하드록시파롤리딘-1-일)설포닐)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 492.3
94		(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 525.8
95		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-설플파모일파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 422.3
97		N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디하드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체-I)	m/z 518.2
97		N-(N-에틸-N-메틸설플파모일)-5-(2-(8-플루오로-3,4-디하드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-	m/z 518.2

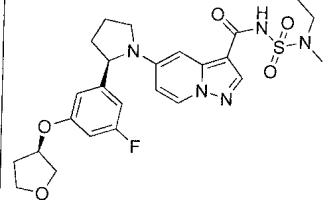
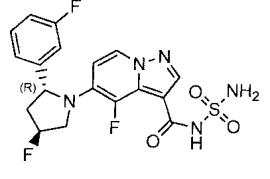
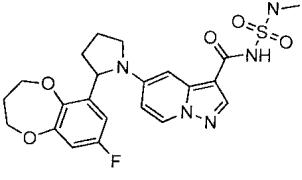
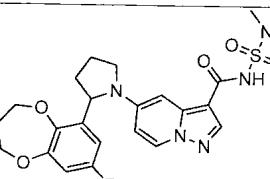
[0924]

		a]파리딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체-II)	
99		N-(N,N-디메틸설포모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체-I)	m/z 490.2
100		N-(N,N-디메틸설포모일)-5-(2-(7-플루오로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체-II)	m/z 489.8
101		N-(N-에틸- N-메틸설포모일)-5-(2-(7- 플루오로-2,3-디히드로벤조 [b][1,4]디옥신-5- 일)파롤리딘-1- 일) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3- 카복사미드 (부분입체이성질체-I)	m/z 504.1
102		N-(N-에틸- N-메틸설포모일)-5-(2-(7- 플루오로-2,3-디히드로벤조 [b][1,4]디옥신-5- 일)파롤리딘-1-	m/z 504.1

[0925]

		일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체-II)	
103		N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 481.8
104		N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((R)-2-(3-플루오로-5-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 532.4
105		(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-N-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 564.2
106		(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N,N-디메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 549.8

[0926]

107		N-(N-에틸-N-메틸 설파모일)-5-((R)-2-(3- 플루오로-5-((R)- 테트라하이드로푸란-3- 일)옥시)페닐)파롤리딘-1- 일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3- 카복사미드	m/z 532.4
108		4-플루오로-5-((2R,4S)-4- 플루오로-2-(3-플루오로 페닐)파롤리딘-1-일)-N- 설파모일파라졸로[1,5- a]파리딘-3-카복사미드	m/z 539.7
109		N-(N,N-디메틸설파모일)-5- (2-(8-플루오로-3,4- 디히드로-2H-벤조[b] [1,4]디옥세핀-6-일)파롤리딘 -1-일)파라졸로[1,5-a] 파리딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체-I)	m/z 503.8
110		N-(N,N-디메틸설파모일)-5- (2-(8-플루오로-3,4- 디히드로-2H-벤조[b][1,4] 디옥세핀-6-일)파롤리딘-1- 일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3- 카복사미드 (부분입체이성질체-2)	m/z 504.1

[0927]

111		(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-이소부틸-Ն-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 491.8
112		(R)-N-(N-에틸-Ն-메틸설파모일)-4-(2-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 464.2
113		(R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 450.1
114		(R)-N-(N,N-디메틸설파모일)-4-(2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 450.1
115		(R)-N-(N-에틸-Ն-메틸설파모일)-4-(2-(5-(테트라하이드로-2H-파란-4-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 546.2

[0928]

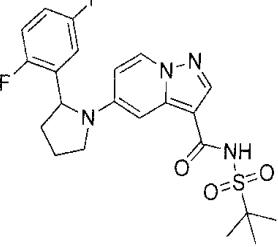
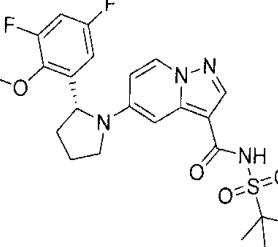
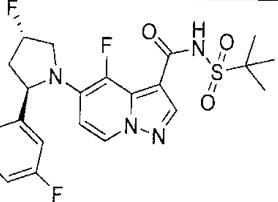
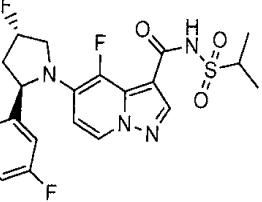
116		5-((2R)-2-(3-((2,2-디플루오로프로필)메톡시)-5-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(N-에틸-Ն-메틸설파모일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 552.40
-----	--	---	---------------

[0929]

[0930] 실시예 117 내지 실시예-128은 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복실산 대신 적절한 산 대응 부분을 사용하고 또 t-부틸설폰아미드 대신 적절한 설폰아미드를 사용한 이외에는 실시예-2와 유사한 과정에 따라서 합성하여 소망하는 생성물을 수득하였다.

실시 예 117		(R)-N-(N,N-bis(4-fluorophenyl)propyl)bis(2-methylpropyl)benzimidazole-5-carboxamide 피롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 529.8
118 (부분입 체이성질 체-I)		N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 532.1
119 (부분입 체이성질		N-(N-에틸-N-메틸설파모일)-5-((2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 532.2

[0931]

제-II)		파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	
120		N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드 (라세미 혼합물)	
121		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)파롤리딘-1-일) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 493.3
122		N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 481.05
123		4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐) 파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복사미드	m/z 467.2

[0932]

124		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 563.50
125		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 545.50
126		(R)-5-(2-(3,5-디플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 549.2
127		(R)-4-플루오로-5-(2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)-N-(이소프로필설포닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 449.2
128		(R)-N-(tert-부틸설포닐)-4-플루오로-5-(2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복사미드	m/z 532.2

[0933]

[0934]

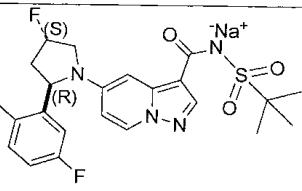
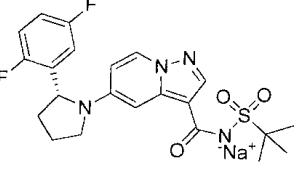
염 합성에 대한 일반적 과정:

[0935]

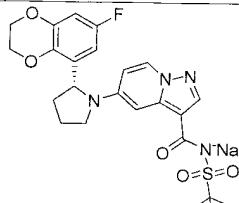
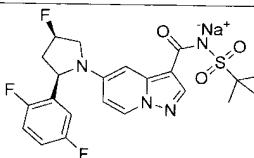
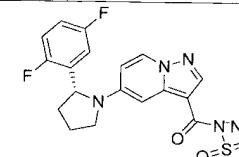
상기 실시예 1-128은 적합한 염과 반응시키는 것에 의해, 즉 화합물(1-128)의 용액을 적합한 염과 반응시키는 것에 의해 약학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어 화합물(1-128)(1 eq.)이 물에 용해된 용액에 수산화나트륨 또는 수산화 칼륨 또는 수산화 칼슘(1M, 1 eq.)을 적가하고 25°C-100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각하고 여과하며 또 그 여액을 농축시켜 소망하는 염을 백색 분말 화합물로서 수득하였다.

[0936]

제조된 염의 예시적 예는 다음과 같다:

실시예 129		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.4-8.3 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.2-7.09 (m, 3H), 6.6 (dd, 1H), 5.55-4.9 (d, 1H), 5.3-5.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 1H), 3.8-3.65 (m, 1H), 2.95-2.8 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.25 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z 481.1
130		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.35-8.333 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.28-6.26 (dd, 1H), 5.07-5.05 (dd, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.25 (s, 9 H);

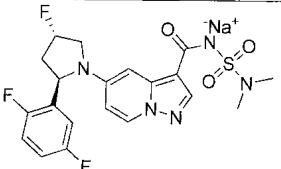
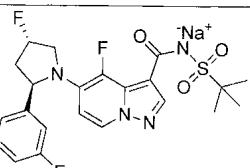
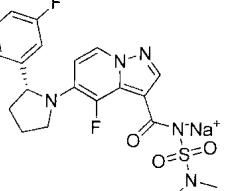
[0937]

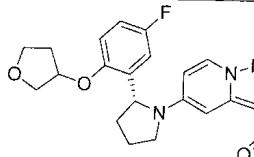
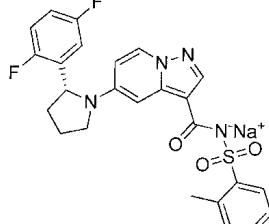
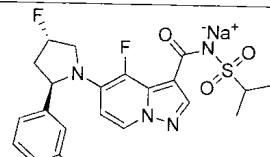
		LC-MS (API) 463.1
131	 <p>소듐 (R)-(tert-부틸설포닐)(5-(2-(7-플루오로-2,3-다히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.31-8.29 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.66-6.62 (1H, dd), 6.25-6.22 (1H, dd), 6.13-6.12 (1H, m), 5.01-4.99 (1H, d), 4.38-4.28 (4H, m), 3.72-3.68 (1H, t), 2.36-2.31 (1H, m), 2.02-1.99 (1H, m), 1.93-1.87 (2H, m), 1.28 (9H, s); MS (ESI): m/z 502.8
132	 <p>소듐 (tert-부틸설포닐)(5-((2R,4R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.42-8.40 (1H, d), 8.00-7.90 (1H, s), 7.30-7.29 (1H, dt), 7.17-7.09 (1H, m) 7.04 (1H, s), 6.82-6.80 (1H, m), 6.40-6.30 (1H, d), 5.59-5.46 (1H, m), 5.19-5.16 (1H, d), 4.03-4.96 (1H, m), 3.85-3.73 (1H, m), 2.88-2.66 (1H, m), 2.32-2.24 (1H, m), 1.22 (9H, s); MS (ESI): m/z 481.5
133		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.35-8.33 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.33-7.27 (1H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.06 (1H, s), 6.85-6.81 (1H, m), 6.31-6.29 (1H, d), 5.06-5.04 (1H, d), 3.83-3.79 (1H, t), 3.44-3.38 (1H, q), 2.06-2.02 (1H,

[0938]

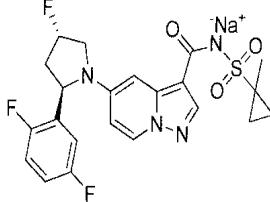
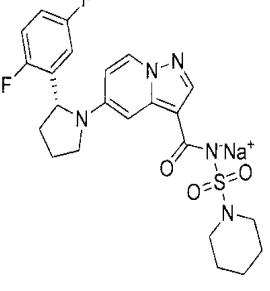
	소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설파모일)아미드	m), 1.93-1.85 (2H, m); MS (ESI): m/z 449.8
134		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.44-8.42 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.36-7.30 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 7.05-7.04 (1H, d), 7.00-6.95 (1H, m), 6.37-6.35 (1H, dd), 5.35-5.32 (1H, d), 4.25-4.23 (1H, m), 3.98-3.93 (1H, m), 1.21 (9H, s); MS (ESI): m/z 499.1
	소듐 (tert-부틸설포닐)(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드	.
135		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.32-8.30 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.32-7.26 (1H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 6.90-6.80 (1H, m), 6.22-6.21 (1H, d), 5.11-5.09 (1H, d), 3.79-3.78 (1H, m), 2.04-1.88 (3H, m), 1.14 (2H, m), 0.50 (2H, m); MS (ESI): m/z 461.8
136		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.42-8.40 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.33-7.27 (1H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.84-6.81 (1H, m), 6.36-6.35 (1H, d), 5.59-5.46 (1H, m), 5.18-5.16 (1H, d), 4.06-3.96 (1H, m), 3.85-3.73 (1H, dd), 2.91-2.76 (1H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 1.22 (9H, s); MS (ESI):

[0939]

	1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드	m/z 480.8
137	 <p>소듐 (5-((2R,4S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-플루오로페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)(N,N-디메틸설파모일)아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 8.35-8.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.31-7.25 (1H, m), 7.16-7.13 (2H, m), 7.10-7.04 (1H, m), 6.34-6.32 (1H, dd), 5.56-5.43 (1H, m), 5.23-5.18 (1H, t), 4.16-4.03 (1H, m), 3.81-3.72 (1H, m), 2.92-2.81 (1H, m), 2.52-2.44 (6H, s), 2.17-2.11 (1H, m); MS (ESI): m/z 468.8
138	 <p>소듐 (tert-부틸설포닐)(4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)페롤리딘-1-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카보닐)아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 8.77-8.75 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.34-7.28 (2H, m), 7.17-7.12 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 5.51-5.38 (1H, m), 5.11-5.07 (1H, m), 4.31-4.18 (1H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 2.85-2.76 (1H, m), 2.48-1.99 (1H, m), 1.25 (9H, s); MS (ESI): m/z 481.8
139	 <p>소듐 (R)-(N,N-디메틸설파모일)(4-플루오로-5-(2-(3-</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 8.68-8.66 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.35-7.29 (2H, m), 7.07-6.98 (3H, m), 5.09-5.08 (1H, m), 3.88-3.86 (1H, m), 3.55-3.52 (1H, m), 2.56 (6H, s), 2.00-1.89 (2H, m), 1.86-1.84 (1H, m); MS (ESI): m/z 449.8

	풀루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드	
140	 <p>소듐 (N-에틸-N-메틸설플포모일)(5-(2R)-2-(5-플루오로-2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.30-8.29 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.08-7.03 (3H, m), 6.70-6.67 (1H, m), 6.10 (1H, bs), 5.16 (1H, m), 4.99-4.97 (1H, m), 3.94-3.88 (2H, m), 3.85-3.73 (3H, m), 3.39-3.37 (2H, m), 2.98-2.92 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.40-2.32 (2H, m), 2.28-2.23 (1H, m), 2.14-2.00 (1H, m), 1.86-1.84 (2H, m), 1.05-1.01 (3H, t); MS (ESI): m/z 531.8
141	 <p>소듐 (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(o-톨릴설플포닐)아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.30-8.29 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.90-7.80 (1H, d), 7.40-7.03 (7H, m), 6.90-8.1 (1H, m), 6.18 (1H, bs), 5.10-5.05 (1H, m), 3.74-3.70 (2H, m), 2.01-1.89 (4H, m); MS (ESI): m/z 497.1
142		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.76-8.74 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.51-7.49 (1H, d), 7.32 (2H, bs), 7.24-7.22 (1H, d), 7.03-7.00 (1H, m), 5.52-5.39 (1H, m), 5.02-4.98

[0941]

	소듐 (4-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)파롤리딘-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카보닐)(이소프로필설포닐)아미드	(1H, m), 4.38-4.24 (1H, m), 3.71-3.63 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 2.80-2.73 (1H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.15-1.11 (6H, d); MS (ESI): m/z 467.35
143		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.33-8.31 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.30-7.25 (1H, m), 7.16-7.11 (3H, m), 6.28-6.27 (1H, d), 5.58-5.44 (1H, m), 5.25-5.21 (1H, t), 4.15-4.04 (1H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.92-2.12 (1H, m), 1.38 (3H, s) 1.16 (2H, m), 0.51 (2H, m); MS (ESI): m/z 479.40
144		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.30-8.28 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.33-7.27 (1H, m), 7.21 (1H, bs), 7.16-7.10 (1H, m), 6.89-6.85 (1H, m), 6.15-6.14 (1H, d), 5.13-5.11 (1H, d), 3.82-3.79 (1H, t), 3.44-3.38 (1H, q), 3.02 (4H, t), 2.04-1.89 (3H, m), 1.53-1.51 (4H, m), 1.43-1.42 (2H, m); MS (ESI): m/z 489.8

[0942]

[0943] 실시예-145

[0944] TR-FRET 에세이를 이용한 시험관내 TrkA 억제 활성의 측정

[0945] TrkA 키나제를 사용한 TR-FRET 에세이에서 화합물을 스크리닝하였다. 5 ng의 TrkA[Upstate, USA] 키나제를 에세이에 사용하였다. 상기 화합물을 상기 키나제와 함께 20-35°C에서 30분간 배양하였다. 배양 후, 기질 혼합물[40 nM Ultra light poly GT(Perkin Elmer, USA) 및 500 μM ATP]을 부가하였다. 상기 반응은 30분 후 40mM EDTA를 부가하는 것에 의해 중지시켰다. Eu-표지된 안티포스포-티로신(antiphospho-tyrosine) 항체[Perkin Elmer, USA]를 0.5nM 부가하고 또 615nm/665nm에서 형광 방출[340nm에서 여기]을 측정하였다. 이 화합물은 100nM, 1 μM 및 10 μM 농도에서 처음으로 스크리닝하였다. 1 μM의 TrkA에서 >25% 억제를 나타낸 강력한 화합물을 총 투여량 반응 연구에 사용하였다. 에세이에서 최종 DMSO 농도는 1%이었다. IC<sub>50</sub>을 결정하기 위하여, 20mM DMSO 스톡 용액으로부터 1/3 단계 회석을 실시하였다. 이들의 2 μl를, 20 μl 반응 혼합물을 함유하는 시험 웰에 부가하였다[총 반응 부피 22 μl]. Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3을 이용하여 형광을 측정하였

다. IC<sub>50</sub>은 투여량 반응 데이터를 GraphPad Prism 소프트웨어 버전 5를 이용한 시그모이탈 곡선 피팅 방정식에 넣어서 결정하였다.

[0946] 이 방법을 이용하여, 본 명세서에 기재되고 또한 상기 예시된 다양한 화합물은 TrkA에 대하여 억제 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다(표 2).

[0947] 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 2, 7, 8, 9, 10, 25, 31, 39, 40, 41, 52, 57, 59, 65, 70, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 129, 133, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143 및 144는 약 50 nM 이하의 TrkA 억제 시험관내 IC<sub>50</sub> 값을 나타내었다;

[0948] 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 4, 26, 34, 35, 38, 44, 45, 46, 47, 60, 63 및 135는 약 50 nM 내지 약 100 nM 범위의 TrkA 억제 시험관내 IC<sub>50</sub> 값을 나타내었다;

[0949] 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 1, 3, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 32, 33, 36, 37, 43, 49, 50, 54, 56, 61, 62, 66, 71, 72, 75, 86, 93, 131 및 134는 약 100 nM 내지 약 500 nM 범위의 TrkA 억제 시험관내 IC<sub>50</sub> 값을 나타내었다;

[0950] 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 15, 21, 30, 48, 58, 67, 68, 69 및 132는 약 500 nM 내지 약 1 μM 범위의 TrkA 억제 시험관내 IC<sub>50</sub> 값을 나타내었다;

[0951] 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 16, 17, 18, 51, 53, 55 및 136은 약 1 μM 내지 약 10 μM 범위의 TrkA 억제 시험관내 IC<sub>50</sub> 값을 나타내었다;

[0952] 실시예-146

[0953] 안정성 수순: 래트 간 마이크로솜(RLM) 및 인간 간 마이크로솜(HLM)을 사용한 대사 안정성

[0954] 이 에세이는 풀링된(pooled) 용성 래트 간 마이크로솜(SOP 당 인-하우스 준비), 풀링된 인간 간 마이크로솜(XENOTECH; Batch No- H0630-1110189))을 사용하여 실시하였다. 100 μl 반응은 1 μM 화합물, 0.3mg/ml 마이크로솜 단백질 및 완충액 중의 보조인자 (1mM NADPH)를 함유하며, 또 상기 혼합물은 상이한 시점(0, 15, 30, 45, 60, 및 90 분)에서 배양하였다. 이 반응은 동 부피의 내부 표준을 함유하는 아세토니트릴(Telmesartin)을 부가하여 중지시켰다. 석출된 단백질은 원심분리에 의해 제거하며 또 상청액은 LC/MS-MS 방법으로 분석하였다. 잔류하고 있는 모 화합물의 %는 식을 이용한 분석으로 정량하였다:

[0955] 잔류하는 % 모 화합물 = (시간 x에서 피크 면적/T0에서 피크 면적) X 100. 고유 클리어런스(intrinsic clearance)는 다음 식으로 산출하였다.

[0956] CL<sub>int, app</sub> : (0.693/시험관내 t<sub>1/2</sub>) (배양 부피/마이크로솜 단백질 mg)(마이크로솜 단백질 45 mg/간의 그램)(20<sup>a</sup> g의 간/kg 체중)

[0957] a: 인간 및 래트에 대해 20 및 45 g의 간/체중 kg을 각각 사용하였다(Lu C et al., DMD, 2006).

[0958] 바이오-분석: 역상 컬럼(Zorbax Eclipse XDB C18, 50 x 4.6 mm, 5 μm) 상의 Agilent Technologies 1100 series HPLC에 결합된 Applied Biosystems API 4000을 사용하여 복수의 반응 모니터링(음성 모드)으로 실시하였다. 시험관내 및 생체내 실험 모두에서 내부 표준으로서 셀로콕시브(Celecoxib)가 사용되었다. 사용된 이동상은 0.6ml/분 유속의 0.05% 모노플루오로 산성수 및 아세토니트릴(10:90)이었다. 주입 부피는 10 μl로 유지하였다.

[0959] 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 1, 2, 3, 4, 10, 24, 25, 26, 35, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 50, 52, 57, 59, 65, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 91, 96, 103, 107, 108, 122, 123 및 125는 인간 간 마이크로솜을 사용하는 것에 의해 > 80의 대사 안정성 반감기(분)를 나타내었다.

[0960] 실시예-147: 겉보기 수성 용해도 에세이:

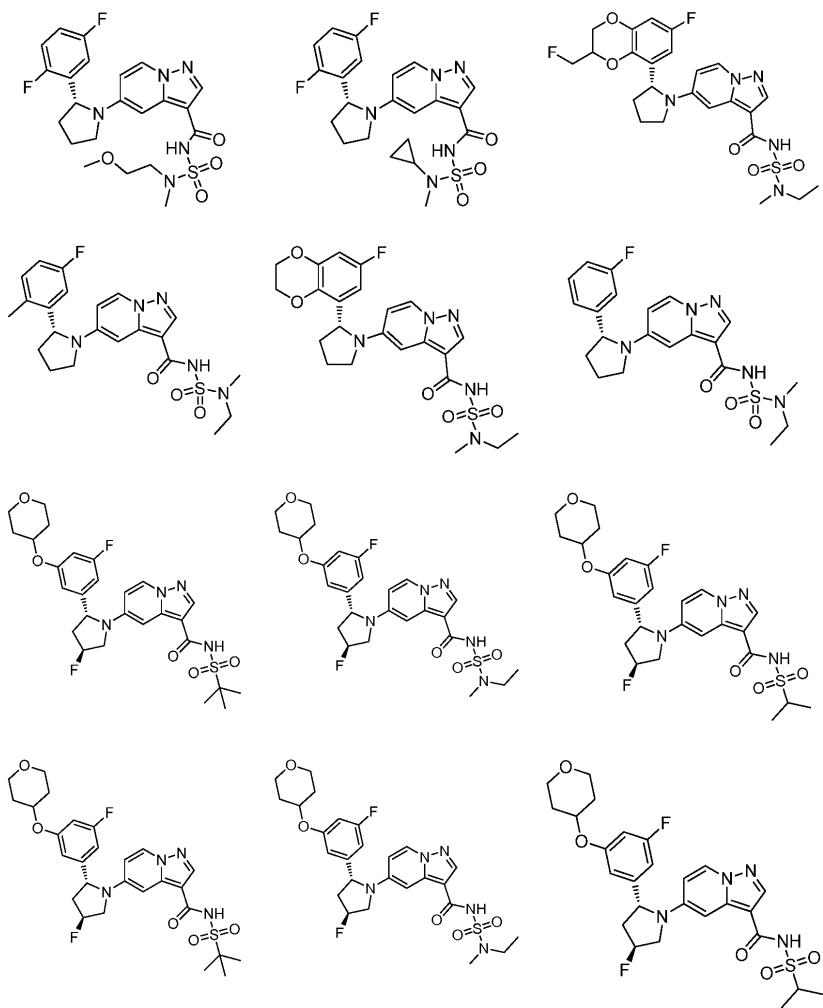
[0961] 시험 화합물 또는 참고용 표준물질 10mM DMSO 용액을 96 딥웰 플레이트 중의 둘베코 포스페이트 완충액 염수 pH 7.4(DPBS) 및 DMSO에 부가하여 200 μM의 이론적 농도를 생성하였다. 상기 용액은 25°C에서 16시간 동안 진탕(200 rpm, Ika 플레이트 쉐이커)에 의해 균질화시켰다. 미용해 화합물은 원심분리에 의해 제거하고, 또 상청액은 HPLC-UV에 의해 분석하였다. 이 에세이는 이중으로 실시하였다. 수성 용해도는 다음 식을 이용하여 산출하였

다:

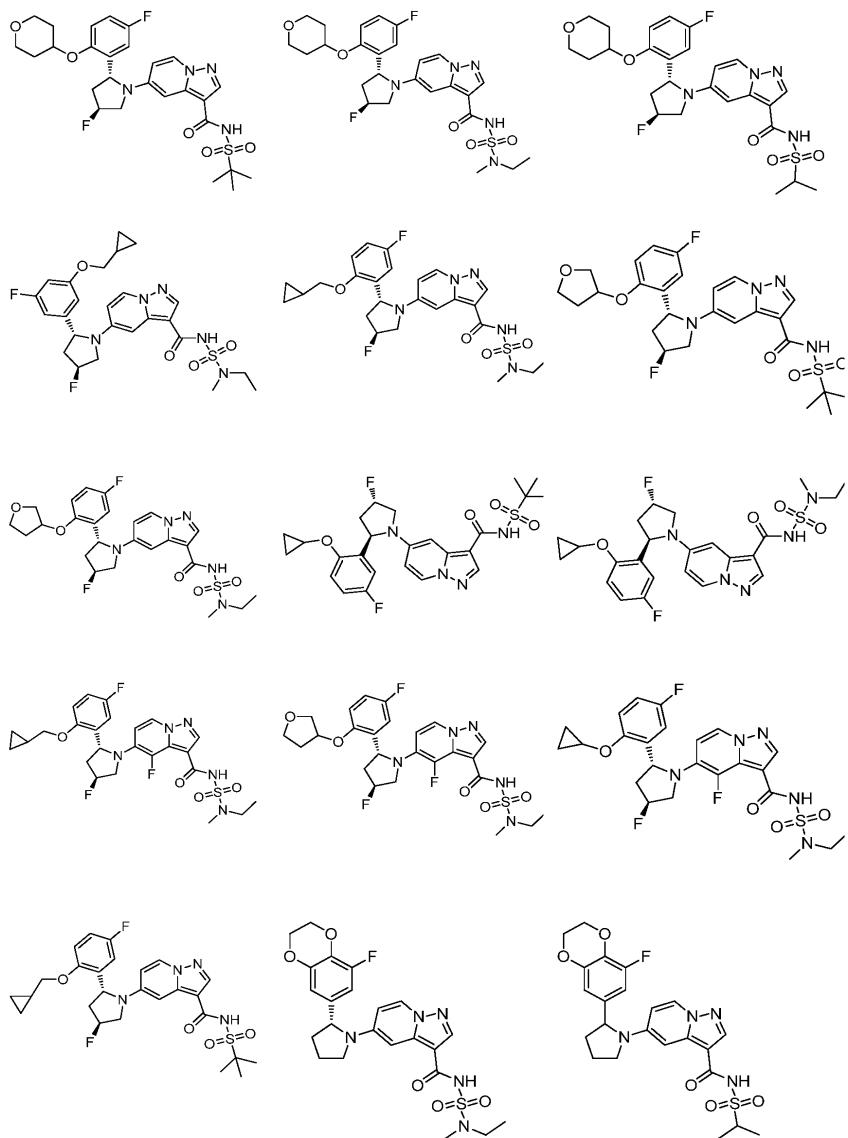
[0962] 수성 용해도 = 200  $\mu$  MXPA<sub>PBS</sub>/PA<sub>DMSO</sub>

[0963] 식 중, PA<sub>PBS</sub> 및 PA<sub>DMSO</sub>는 PBS 중의 시험 화합물을 2% DMSO로 분석하여 얻은 피크 면적 및 100% DMSO 중의 시험 화합물의 분석으로부터 얻은 피크 면적이다.

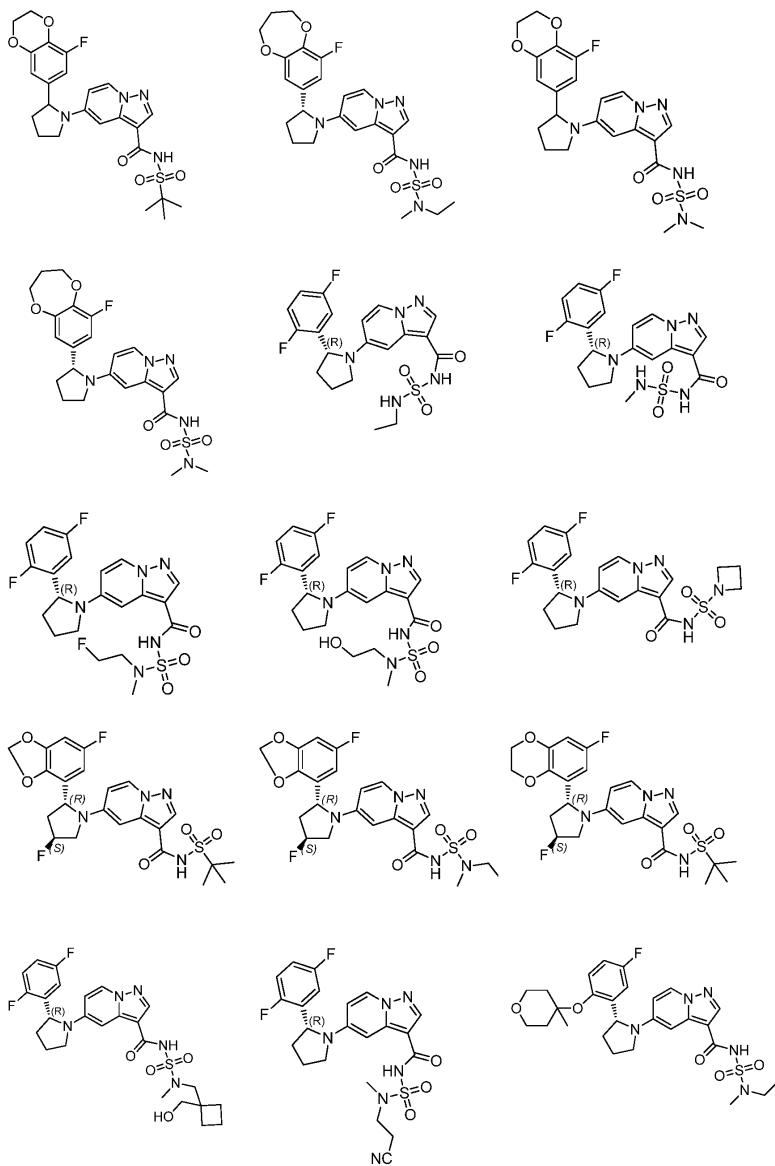
[0964] 본 출원은 전술한 특정 실시예를 들어 예시되었으나, 이러한 것에 의해 제한되지 않는다; 오히려, 본 출원은 앞서 기재된 일반적 영역을 포함한다. 다양한 변형 및 양태가 본 발명의 정신과 범위로부터 벗어나지 않는 한 행해질 수 있다. 예를 들어, 이하의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 그의 약학적으로 허용되는 용매화물 또는 그의 입체이성질체는 본 출원의 범위에 포함된다.



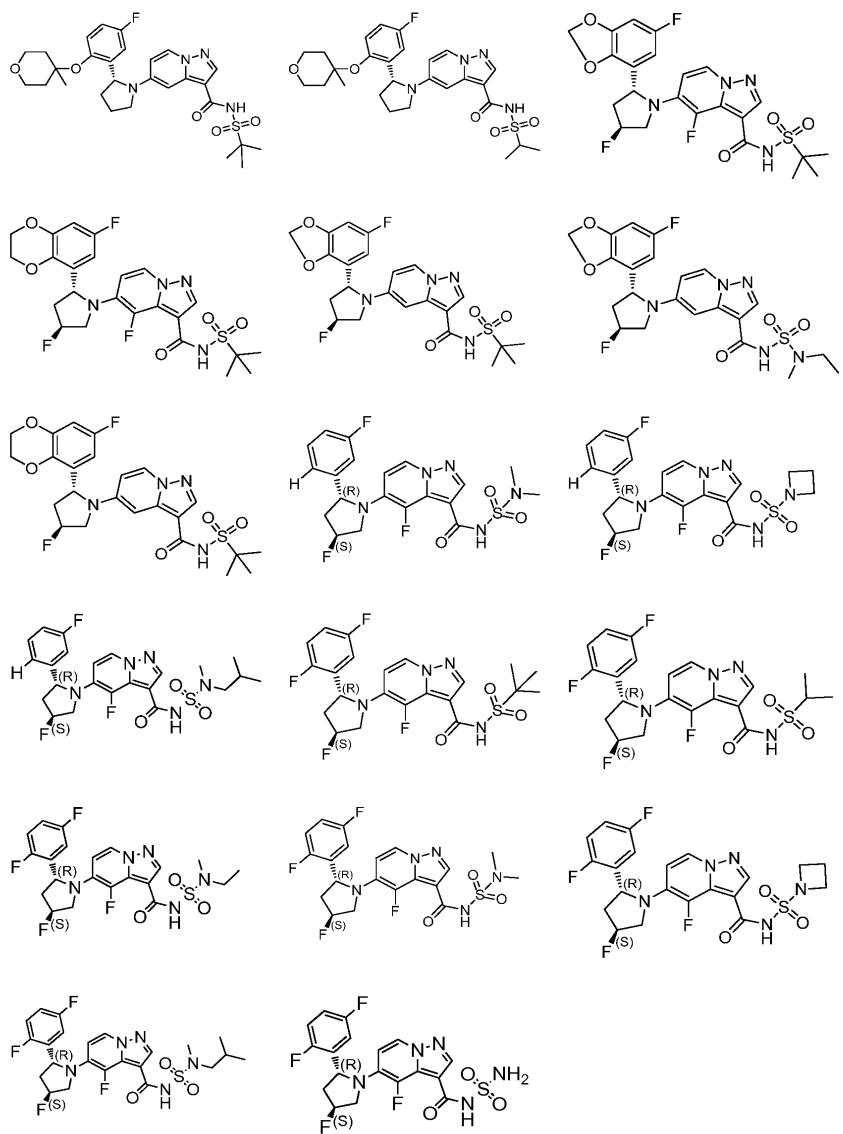
[0965]



[0966]



[0967]



[0968]

[0969]