



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월26일

(11) 등록번호 10-1750965

(24) 등록일자 2017년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) **A61K 31/4155** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **C07D 231/12** (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7011833
(22) 출원일자(국제) 2010년10월07일
심사청구일자 2015년05월20일
(85) 번역문제출일자 2012년05월07일
(65) 공개번호 10-2012-0088738
(43) 공개일자 2012년08월08일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2010/002535
(87) 국제공개번호 WO 2011/042797
국제공개일자 2011년04월14일
(30) 우선권주장
1513/CHE/2010 2010년06월02일 인도(IN)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
EP01875925 A1
W02009076454 A2
Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006)
5370-5383*
Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006)
4750-4760
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님
스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 롱 프룅트즈 코르브와
지에 40
(72) 발명자
무투팔라니아판 페이아판
인도 하이데라바드 500 078 샤미르캣 페이즈 아이
에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커버리
존 인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내
비스와나다 스리칸트
인도 하이데라바드 500 078 샤미르캣 페이즈 아이
에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커버리
존 인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 42 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **칼슘 방출-활성화 칼슘 통로의 조정제로서의 피라졸 유도체**

(57) 요약

신규한 칼슘 방출-활성화 칼슘(CRAC) 통로 억제제들, 이들의 제조방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 이들을 이용한 치료 방법이 개시되어 있다. 본 발명의 개시내용은 또한 CRAC 억제제들을 이용한 비소세포 폐암(NSCLC)의 치료방법 및 암의 치료 및 진단 요법을 확인하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

메리카푸디 가야트리 스와롭

인도 하이데라바드 500 078 샤미르캣 페이즈 아이
에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커버리
존 인코젠 세라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내

바칼란카 스와롭 쿠마르 브이.에스.

스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 퐁 프뤼츠 코르브와
지에 40 리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님 내

(30) 우선권주장

1514/CHE/2010 2010년06월02일 인도(IN)

158/CHE/2010 2010년01월25일 인도(IN)

2439/CHE/2009 2009년10월08일 인도(IN)

2636CHE/2009 2009년10월30일 인도(IN)

61/265,540 2009년12월01일 미국(US)

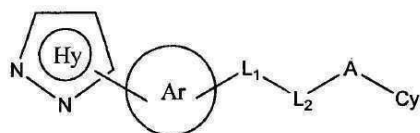
명세서

청구범위

청구항 1

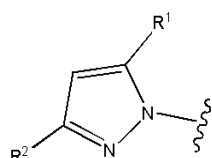
하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 호변이성질체(tautomer), N-옥사이드, 혹은 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



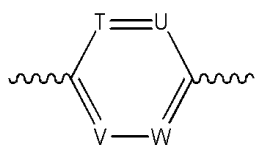
식 중,

고리 Hy는 R'''으로 임의선택적으로 치환된



를 나타내고;

R¹ 및 R²는 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, 및 비치환 C₍₃₋₅₎ 사이클로알킬,로부터 독립적으로 선택되되, 단 R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 비치환 C₍₃₋₅₎ 사이클로알킬이고;



고리 Ar은

를 나타내고;

(i) T는 CR^a 및 N으로부터 선택되되 R^a는 할로젠이고, U, V 및 W는 각각 CR^a 및 N으로부터 독립적으로 선택되되 각각 나타나는 R^a는 수소 또는 할로젠이며, 또는

(ii) T, U, V 및 W는 각각 CR^a 및 N으로부터 독립적으로 선택되되 T, U, V 및 W 중 적어도 하나가 N임을 전제로 각각 나타나는 R^a는 수소 또는 할로젠이고;

L₁과 L₂는 함께 -NH-C(=X)-, 또는 -C(=X)NH-를 나타내고;

A는 존재하지 않거나, 또는 -(CR'R'')-, 및 -NH로부터 선택되며;

R' 및 R''는 수소, 및 비치환 C₍₁₋₆₎ 알킬기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R'와 R''는 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 6원 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

R'''는 할로젠이며;

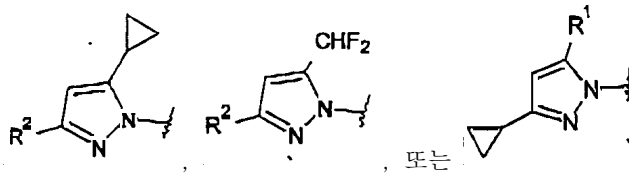
각각 나타나는 X는 O이고;

Cy는 S, N 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단환식 5-6원 헤테로사이클릴, 단환식 6원 아릴, 및 S, N 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단환식 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되되 이들 각각은 하나 이상의 할로젠, C₍₁₋₈₎ 알킬 또는 SO_qC₍₁₋₈₎ 알킬에 의해 임의선택적으로 치환되고; 및

각각 나타나는 q는 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타낸다.

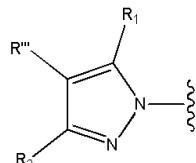
청구항 2

제1항에 있어서, Hy는



로부터 선택되는 것인 화합물.

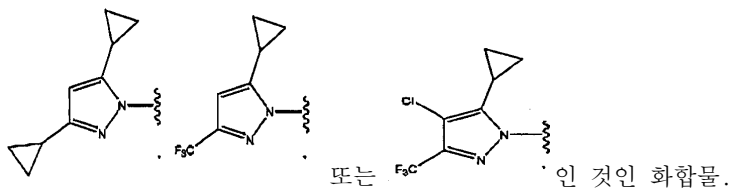
청구항 3



제1항에 있어서, Hy는 인 것인 화합물.

청구항 4

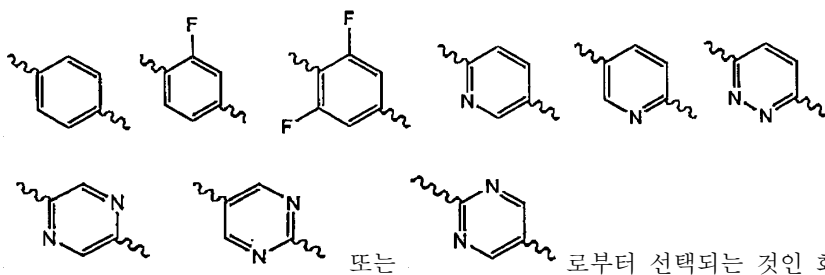
제3항에 있어서, Hy는



또는 인 것인 화합물.

청구항 5

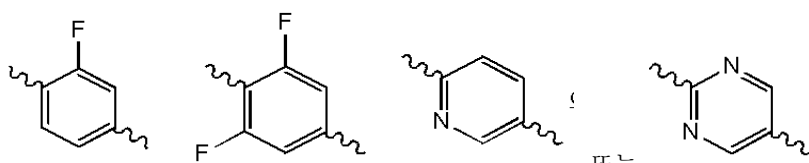
제1항에 있어서, Ar은



또는 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Ar은



또는 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, L1과 L2가 함께 -NH-C(=O)-, 또는 -C(=O)NH-를 나타내는 것인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, L_1 과 L_2 가 함께 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내는 것인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, A는 존재하지 않거나, 또는 $-(CR'R'')-$ 인 것인 화합물.

청구항 10

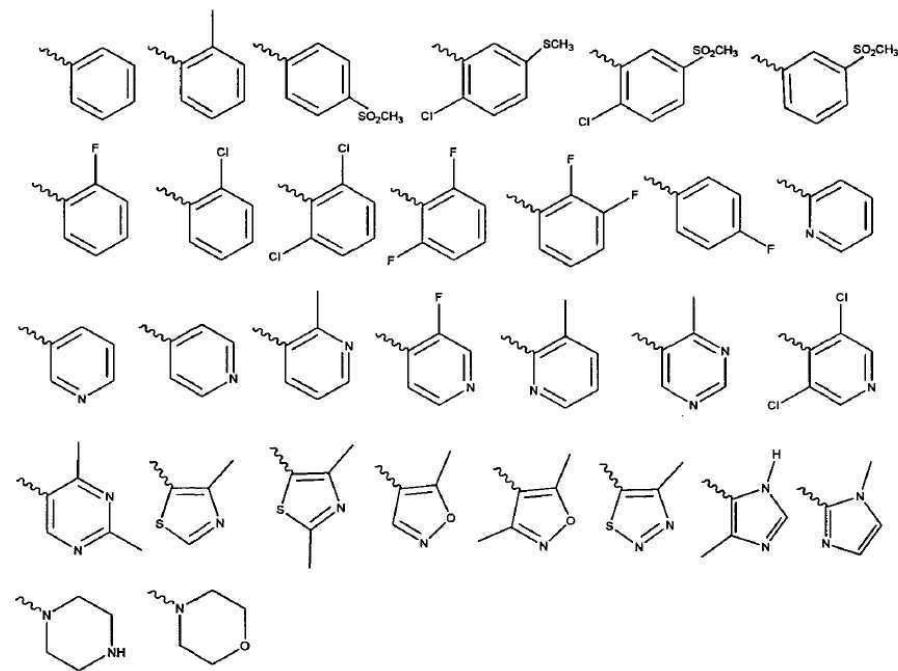
제9항에 있어서, A는 $-CH_2-$, 또는 $-CHMe-$ 인 것인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, A는 존재하지 않거나, $-NH-$, $-CH_2-$, 또는 $-CHMe-$ 인 것인 화합물.

청구항 12

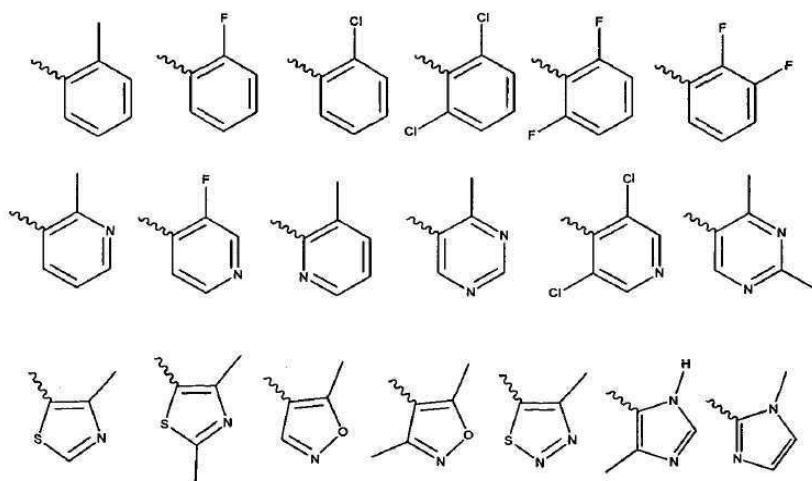
제1항에 있어서, Cy는



인 것인 화합물.

청구항 13

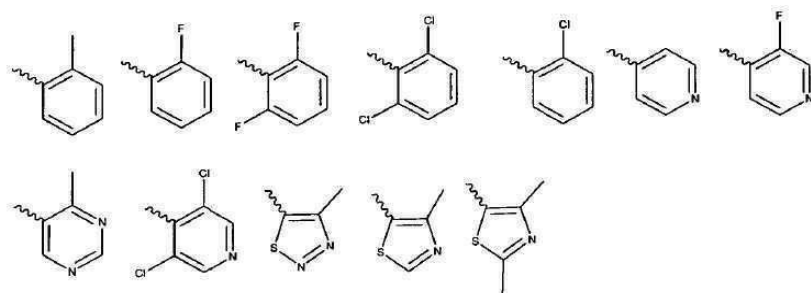
제12항에 있어서, Cy는



로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, Cy는



로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

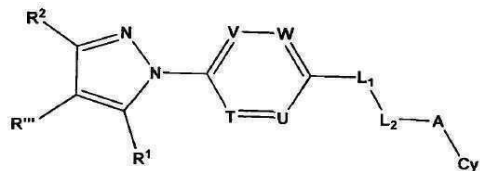
청구항 26

삭제

청구항 27

하기 화학식 IA-III의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, N-옥사이드, 혹은 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 IA-III]



식 중,

R^1 및 R^2 는 CH_2F , CHF_2 , CF_3 , 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되며, 단 R^1 과 R^2 중 적어도 하나는 사이클로프로필이고;

T는 CF 또는 N으로부터 독립적으로 선택되며 U, V 및 W 각각은 CH, CF 또는 N으로부터 독립적으로 선택되고;

L_1 및 L_2 는 함께 $-NH-C(=X)-$, 또는 $-C(=X)NH-$ 를 나타내며;

A는 존재하지 않거나 $-(CR''R''')$ 및 $-NH$ 로부터 선택되고;

R' 및 R'' 는 수소이거나 또는 R' 와 R'' 는 포화 혹은 불포화 3 내지 6원 고리를 형성하도록 연결될 수 있으며;

R''' 는 수소 또는 할로젠이고;

각각 나타나는 X는 O이며;

Cy는 S, N 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단환식 5-6원 헤테로사이클릴, 단환식 6원 아릴, 및 S, N 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단환식 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되며 이들 각각은 하나 이상의 할로젠, $C_{(1-8)}$ 알킬 또는 $SO_qC_{(1-8)}$ 알킬에 의해 임의선택적으로 치환되고;

각각 나타나는 q는 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타낸다.

청구항 28

제27항에 있어서, R^1 과 R^2 중 한쪽이 CF_3 이고 다른 쪽이 사이클로프로필인 것인 화합물.

청구항 29

삭제

청구항 30

제27항에 있어서, R^1 과 R^2 의 양쪽 모두가 사이클로프로필을 나타내는 것인 화합물.

청구항 31

제27항에 있어서, T는 CF 또는 N인 것인 화합물.

청구항 32

제27항에 있어서, U, V 및 W는 CH, CF 또는 N인 것인 화합물.

청구항 33

제27항에 있어서, T는 CF이고, U, V 및 W는 각각 CH인 것인 화합물.

청구항 34

제27항에 있어서, T는 N이고, U, V 및 W는 각각 CH인 것인 화합물.

청구항 35

제27항에 있어서, L₁과 L₂가 함께 -NH-C(=O)-, 또는 -C(=O)NH를 나타내는 것인 화합물.

청구항 36

제27항에 있어서, A는 존재하지 않거나, -NH- 또는 -CH₂-인 것인 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, A는 존재하지 않는 것인 화합물.

청구항 38

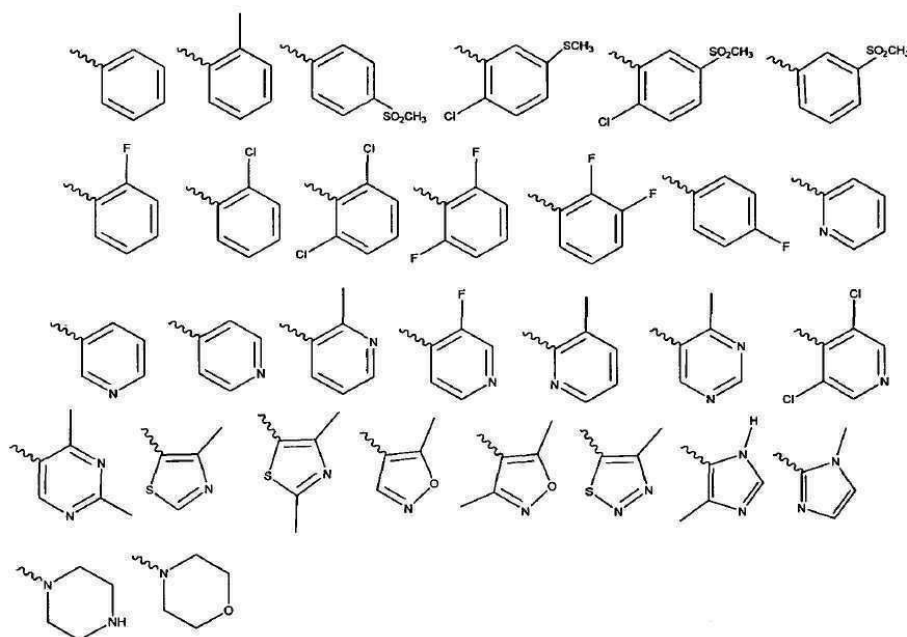
제36항에 있어서, A는 -CH₂-인 것인 화합물.

청구항 39

제36항에 있어서, A는 -NH-인 것인 화합물.

청구항 40

제27항에 있어서, Cy는

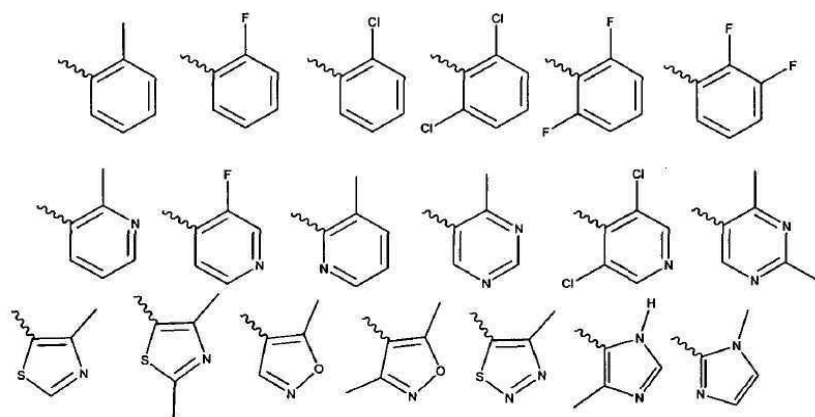


물.

로부터 선택되는 것인 화합

청구항 41

제40항에 있어서, Cy는



인 것인 화합물.

청구항 42

- N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,2,3-티아디아아졸-5-카복스아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]벤즈아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-메틸벤즈아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3-(메틸설포닐)벤즈아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-(메틸메틸설포닐)벤즈아마이드;
 2-클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-(메틸티오)벤즈아마이드;
 2-클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-(메틸설포닐)벤즈아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]니코틴아마이드 하이드로클로라이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3-플루오로아이소니코틴아마이드;
 3,5-다이클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]아이소니코틴아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-페닐아세트아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드;
 N-(4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐)-1-페닐사이클로프로판카복스아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-3-일)아세트아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드;
 N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-몰폴리노아세트아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]벤젠설포아마이드;

3,5-다이클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}아이소니코틴아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-N,4-다이메틸티아졸-5-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,4-다이메틸티아졸-5-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-메틸아이소옥사졸-4-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복사아마이드;

N-{4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸-1H-이미다졸-5-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-메틸벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(메틸설포닐)벤즈아마이드;

2-클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-(메틸티오)벤즈아마이드;

2-클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-(메틸설포닐)벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}피리딘-4-카복사아마이드 하이드로클로라이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-플루오로아이소니코틴아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,4-다이메틸피리미딘-5-카복사아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-3-일)아세트아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드;

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(4-메틸티아졸-5-일)메틸아닐린;

1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-일)유레아;

1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(4-메틸티아졸-5-일)유레아;

1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라조-1-일]페닐}-3-(4-메틸피리미딘-5-일)유레아;

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(4-메틸티아졸-5-일)벤즈아마이드;

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)벤즈아마이드;

N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복사아마이드;

N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드;

드;

N-{4-[5-(플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드; 및

N-{4-[5-(다이플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드로
부터 선택된 화합물,

또는 그의 호변이성질체, N-옥사이드, 혹은 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카복스아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2-메틸벤즈아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]니코틴아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]아이소니코틴아마이드;

N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드;

N-[4-(4-클로로-3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카복스아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카복스아마이드;

N-{4-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-5-메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2-메틸벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}니코틴아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}아이소니코틴아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3-플루오로아이소니코틴아마이드;

3,5-다이클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}아이소니코틴아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-N,4-다이메틸피리미딘-5-카

복스아마이드;

N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카복스아마이드;

N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드;

1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3-(4-메틸피리미딘-5-일)유레아;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이클로로벤즈아마이드;

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,3-다이플루오로페닐)-3-플루오로벤즈아마이드;

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)-3-플루오로벤즈아마이드;

N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드;

3,5-다이클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]아이소니코틴아마이드;

N-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로벤즈아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3,5-다이플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드;

{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-1-페닐사이클로뷰탄카복스아마이드;

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸옥사졸-5-카복스아마이드;

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로-N-(4-메틸피리미딘-5-일)벤즈아마이드;

N-{4-[3-사이클로프로필-5-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드; 및

N-{4-[5-사이클로프로필-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드로부터 선택된 화합물,

또는 그의 호변이성질체, N-옥사이드, 혹은 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카복스아마이드:

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드;

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드;

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드;

6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-N-o-톨릴니코틴아마이드:

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드;

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드;

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드;

N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]니코틴아마이드 다이하이드로클로라이드;
N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드;
N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-3-플루오로아이소니코틴아마이드;
3,5-다이클로로-N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드;
N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸-1,2,3-티아디아아졸-5-카복스아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-메틸벤즈아마이드;
2-클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}벤즈아마이드;
N-(6-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}피콜린아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-메틸피콜린아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}니코틴아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-메틸니코틴아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아이소니코틴아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-플루오로아이소니코틴아마이드;
3,5-다이클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아이소니코틴아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드;
N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드;
1-{6-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-(4-메틸티아졸-5-일)유레아;
6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,3-다이플루오로페닐)니코틴아마이드;
6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)니코틴아마이드;
N-{6-(4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드;
N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드;
N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드; 및
N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마

이드로부터 선택된 화합물,

또는 그의 호변이성질체, N-옥사이드, 혹은 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

N-(6-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸벤즈아미드 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 46

N-(6-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)-3-플루오로아이소니코틴아마이드 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

제1항 내지 제14항, 제27항, 제28항 및 제30항 내지 제46항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는, 암 치료용 억제학적 조성물.

청구항 61

제1항 내지 제14항, 제27항, 제28항 및 제30항 내지 제46항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는, 염증을 저감시키기 위한 억제학적 조성물.

청구항 62

제1항 내지 제14항, 제27항, 제28항 및 제30항 내지 제46항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는, 자가면역 장애 치료용 억제학적 조성물로서, 상기 자가면역 장애는 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 알레르기 비염, 천식, 다발 경화증, 건선, 크론병, 결장염, 궤양성 결장염, 관절염, 또는 만성 폐쇄성 기도질환 질환인 것인, 자가면역 장애 치료용 억제학적 조성물.

청구항 63

삭제

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 자가면역 장애는 류마티스 관절염인 것인, 자가면역 장애 치료용 억제학적 조성물.

청구항 65

제62항에 있어서, 상기 자가면역 장애는 다발 경화증인 것인, 자가면역 장애 치료용 억제학적 조성물.

청구항 66

제62항에 있어서, 상기 자가면역 장애는 천식인 것인, 자가면역 장애 치료용 억제학적 조성물.

청구항 67

제1항 내지 제14항, 제27항, 제28항 및 제30항 내지 제46항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는, 칼슘 방출-활성화 칼슘(CRAC) 통로 연관 질환 혹은 장애를 치료하기 위한 억제학적 조성물로서, 상기 CRAC 통로 연관 질환 혹은 장애는 염증, 사구체신염, 포도막염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 혈관염, 피부염, 골관절염, 염증성 근육 질환, 알레르기 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부경화증, 골다공증, 습진, 동종 혹은 이종 이식, 이식편-대-숙주 질환, 홍반 루푸스, 폐섬유증, 피부근육염, 갑상선염, 중증근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 낭성 섬유증, 만성 재발 간염, 원발성 담즙성 간경변, 알레르기 결막염, 간염, 아토피 피부염, 천식, 쇼그렌 증후군, 다발 경화증, 갈랭-바레(Guillain-Barre), 자가면역 포도막염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈, 자가면역 저혈소판증, 측두 동맥염, 항인지질 증후군, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 베체트병(Behcet's disease), 건선, 포진성 피부염, 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 백반증, 크론병, 결장염, 원발성 담즙성 간경변, 자가면역 간염, 제1형 혹은 면역-매개 당뇨병, 그레이브 병(Grave's disease), 하시모토의 갑상선염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 부신의 자가면역 장애, 전신 홍반 루푸스, 다발근육염, 피부근육염, 강직성 척추염, 이식 거부, 피부 관절염, 회장염(ileitis), 바레트 증후군(Barrett's syndrome), 성인 호흡장애 증후군, 만성 폐쇄성 기도질환 질환, 각막이영양증, 트라코마(trachoma), 회선사상충증(onchocerciasis), 교감성 안염(sympathetic ophthalmitis), 안구내염, 치은염, 치주염, 결핵, 나병, 요독 합병증, 신장증, 경피성 피부염, 건선, 신경계의 만성 탈수초성 질환, AIDS-관련 신경퇴행, 알츠하이머병, 전염성 수막염, 뇌척수염, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 바이러스성 뇌염, 자가면역 질환, 면역-복합체 혈관염, 전신 루푸스, 홍반성 루푸스, 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus: SLE), 심근병증, 허혈 심장 질환, 고콜레스테롤혈증, 죽상 경화증, 자간전증; 만성 간부전, 뇌 및 척수 외상 및 암으로부터 선택되는 것인, 억제학적 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 적어도 1종의 기타 항염증제, 면역억제제, 스테로이드, 항히스타민, 진통제 또는 이들의 혼합물을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

제1항 내지 제14항, 제27항, 제28항 및 제30항 내지 제46항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는, 알레르기 질환의 치료 혹은 예방을 위한 약제학적 조성물로서, 상기 질환은 알레르기 비염, 부비동염(sinusitis), 비부비동염(rhinosinusitis), 만성 중이염, 재발 중이염, 약물 반응, 벌레 쏘임 반응(insect sting reactions), 라텍스 반응, 결막염, 두드러기, 과민증 반응(anaphylaxis reactions), 유사초과민 반응(anaphylactoid reactions), 아토피 피부염, 천식 또는 음식 알레르기인 것인, 알레르기 질환의 치료 혹은 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 73

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 인도 특허 가출원 제2440/CHE/2009호(출원일: 2009년 10월 8일); 제2636/CHE/2009호(출원일: 2009년 10월 30일); 제158/CHE/2010호(출원일: 2010년 1월 25일); 제1513/CHE/2010호(출원일: 2010년 6월 2일); 제1514/CHE/2010호(출원일: 2010년 6월 2일; 및 미국 특허 가출원 제61/265,540호(출원일: 2009년 12월 1일)호의 우선권을 주장하며, 이들 기초 출원은 각각 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0002] 발명의 기술분야

[0003] 본 발명은 화학식 I 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 칼슘 방출-활성화 칼슘(calcium release-activated calcium: CRAC) 통로 억제제들, 그들의 제조방법, 그들을 함유하는 약제학적 조성물 및 그들에 의한 치료방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 세포내 칼슘의 조절은 세포 내로 및 세포 내에서 신호의 전달에 있어서 주된 요소이다. 성장 인자, 신경전달물질, 호르몬 및 각종 기타 신호 분자들에 대한 세포성 반응은 칼슘-의존 과정을 통해 개시된다. 제2전령물질로서의 칼슘 이온의 중요성은 칼슘 항상성을 유지시키기 위하여 함께 작용하는 많은 상이한 기전에 의해 강조된다. 세포내 유리 칼슘 이온 농도의 변화는 과잉의 세포성 반응을 조절하기 위하여 가장 광범위하고도 중요한 시그널링 이벤트(signalling event)를 나타낸다. 세포 내로의 칼슘 이온 도입을 위한 광범위한 경로는 저장-작용 통로(store-operated channel: SOC)들을 통하는 것이며, 즉, 많은 세포 유형이 그들의 칼슘 이온 유입을 위한 주된 경로로서 저장-작용 칼슘 이온 도입을 이용한다. 이 기전은 저장소로부터의 후속의 칼슘 이온 방출과 연결되며, 여기서 부족한 저장량은 칼슘 방출-활성화 칼슘(CRAC) 통로의 활성화를 초래한다.

[0005] 저장 작용 통로의 서브패밀리인 CRAC 통로는, 세포내 저장소로부터, 특히 세포질 세망(endoplasmic reticulum: ER)으로부터의 칼슘의 방출에 의해 활성화된다. 이들 통로는 근육 수축, 세포 성장과 증식에 대한 단백질 및 체액 분비 및 제어를 비롯한 광범위한 세포 작용의 조절에 있어서 중요한 인자이며, 따라서, 면역 질환 및 알레르기 반응 등과 같은 각종 질환에 있어서 주된 역할을 한다. 수개의 생물물리학적으로 명백한 저장-작용 전류 중에서, 가장 특징화되고 가장 칼슘 이온 선택적인 것은 CRAC 전류이다. 이와 같이 해서, CRAC 통로는 분비로

부터 유전자 발현 및 세포 성장까지의 주된 기능을 매개하여, 적합한 면역 반응을 확립하는 면역 세포의 활성화를 위한 필수적인 네트워크를 형성한다. 최근 두 단백질인 간질 상호작용 분자(stromal interaction molecule: STIM1) 및 CRAC 조정자 1(CRACM1 혹은 Orai1)은 유사한 생물물리적 지문을 이용하는 이중 발현 시스템에 있어서 CRAC 전류를 충분히 재구성하여 증폭시키는 주된 성분으로서 확인된 바 있다. 포유동물에 있어서는, 이들 단백질의 수개의 상동체, 즉, 세포질 세망에 있어서의 STIM1 및 STIM2, 그리고 형질막에 있어서의 CRACM1, CRACM2 및 CRACM3이 존재한다.

[0006] CRAC 전류는 림프구 및 비만 세포에서 초기에 발견되었고, 그와 동시에 S2 초파리 세포, DT40 B 세포, 간세포, 수지상 세포, 거대핵세포 및 마딘-다비 개과 신장 세포(Madin-Darby Canine kidney cell) 등과 같은 각종 세포 주에서 특성 규명되었다. 림프구 내 및 비만 세포 내에 있어서, 항원 혹은 Fc 수용체를 통한 활성화는 제2전령 물질인 이노시톨 (1,4,5)-트라이포스페이트(Ins(1,4,5)P₃)에 의해 유발된 세포내 저장소로부터 칼슘 이온의 방출을 개시하고, 이어서 형질막 내의 CRAC 통로를 통한 칼슘 이온 유입을 초래한다. 평활근, A431 표피 세포, 각종 세포로부터의 내피세포, 및 전립선암 세포주에서 특성 규명된 저장-작용 Ca²⁺ 전류는 독특한 분자 기원을 제시하는 변경된 생물물리적 특성을 보인다.

[0007] 예를 들어, 세포막을 통한 칼슘 이온 유입은 림프구 활성화 및 적합한 면역 반응에 있어서 중요하다. TCR(T-cell antigen receptor)의 자극을 통해 개시되는 [Ca²⁺]-진동은 현저한 것으로 입증되었고, 또한 단일의 칼슘 이온 유입 경로인 저장-작용 CRC 통로를 내포하는 것으로 보인다. 이에 대해서는, 예컨대, 문헌들[Lewis "Calcium signalling mechanisms in T lymphocytes," Annu. Rev. Immunol. 19, (2001), 497-521; Feske et al. "Ca⁺⁺ calcineurin signalling in cells of the immune system," Biochem. Biophys. Res. Commun. 311, (2003), 1117-1132; Hogan et al. "Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT," Genes Dev. 17, (2003) 2205-2232]을 참조할 수 있다.

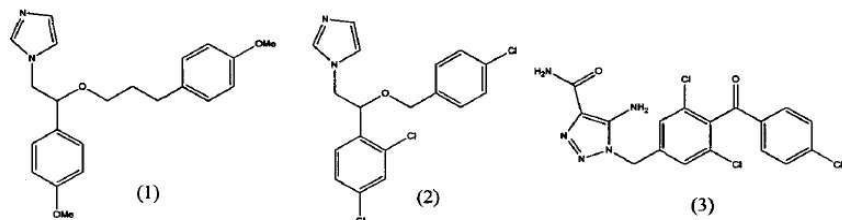
[0008] 세포내 칼슘이 각종 세포 기능에 있어서 중요한 역할을 하고, 또한 그의 농도가 세포막 상에 있는 칼슘 통로들을 통한 칼슘 이온 유입에 의해서 조절되는 것이 이제는 충분히 확립되어 있다. 신경계, 내분비계, 심혈관계 및 골격계에 위치되어 막 전위에 의해 조절되는 칼슘 이온 통로들은, 전압-작용 Ca²⁺ (VOC) 통로들이라 불린다. 이들 통로는 L, N, P, Q, R 및 T 서브타입으로 분류된다. VOC 통로들을 통한 과잉의 Ca²⁺ 유입은 고혈압과 뇌 기능 장애를 유발한다. 이에 대해서, 림프구, 비만 세포 및 중성구를 비롯한 염증 세포 상에 있는 칼슘 이온 통로는, 그들의 막 전위에 관계없이 활성화될 수 있다. 이런 유형의 칼슘 이온 통로는 염증 및 자가면역 질환의 위기 및 악화 시에 작용하는 것으로 보고된 바 있다. T 세포에 있어서는, 활성화의 초기 단계가 전- 및 후-Ca²⁺ 이벤트로 구성되는 것으로 보고된 바 있다. T 세포 수용체들의 자극은 IP3의 발생에 이어서 세포질 세망(endoplasmic reticulum: ER)으로부터의 Ca²⁺의 방출을 포함하는 전-Ca²⁺ 이벤트를 유발한다. 후-Ca²⁺ 이벤트에 있어서는, ER 내의 Ca²⁺의 부족이 CRAC 통로의 활성화를 유발하고, CRAC 통로를 통한 용량성(capacitative) Ca²⁺ 유입이 높은 세포내 Ca²⁺ 농도([Ca²⁺]_i)를 유지한다. 이 연장된 높은 [Ca²⁺]_i는 사이토졸(cytosolic) 신호 전달을 활성화시켜 지질 매개체(예컨대, LTD₄), 사이토카인[예컨대, 인터루킨-2(IL-2)] 및 기질 금속단백질 분해효소를 생성하여, 염증 및 자가면역 질환의 발병기전에 관여한다.

[0009] 이들 사실은 CRAC 통로 조정자가 스테로이드제에서 관찰되던 부작용 없이 염증 세포의 활성화에 의해 초래된 질환의 치료에 이용가능할 수 있다는 것을 암시한다. VOC 통로 조정자가 신경계 및 심혈관계에서 유해사례를 일으킬 수 있으므로, 항염증약으로서 이용될 경우 VOC 통로에 대해서 충분한 선택성을 발휘하는 CRAC 통로 조정자를 필요로 할 수 있다.

[0010] 따라서, CRAC 통로 조정자는, 이하에 열거하는 것들로 제한되지는 않지만, 염증, 사구체신염, 포도막염, 간 질환 혹은 장애, 신장 질환 혹은 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 혈관염, 피부염, 골관절염, 염증성 근육 질환, 알레르기 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부경화증, 골다공증, 습진, 동종 혹은 이종 이식, 이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 홍반 루푸스, 제1형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근육염, 갑상선염, 중증근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 낭성 섬유증, 만성 재발 간염, 원발성 담즙성 간경변, 알레르기 결막염, 간염 및 아토피 피부염, 천식, 쇼그렌 증후군, 암 및 기타 증식성 질환, 그리고 자가면역 질환 혹은 장애를 포함하는, 칼슘 방출-활성화 칼슘 통로와 연관된 질환 혹은 장애의 치료, 예방 및/또는 개선에 유용한 것으로 일컬어져 왔다. 이에 대해서는, 예를 들어, 국제특허 공개 제WO 2005/009954호, 제WO 2005/009539호, 제WO

2005/009954호, 제WO 2006/034402호, 제WO 2006/081389호, 제WO 2006/081391호, 제WO 2007/087429호, 제WO 2007/087427호, 제WO 2007/087441호, 제WO 2007/087442호, 제WO 2007/087443호, 제WO 2007/089904호, 제WO 2007/109362호, 제WO 2007/112093호, 제WO 2008/039520호, 제WO 2008/063504호, 제WO 2008/103310호, 제WO 2009/017818호, 제WO 2009/017819호, 제WO 2009/017831호, 제WO 2010/039238호, 제WO 2010/039237호, 제WO 2010/039236호, 제WO 2009/089305호 및 WO 2009/038775호, 그리고 미국 특허 공개 제US 2006/0173006호 및 제US 2007/0249051호를 참조할 수 있다.

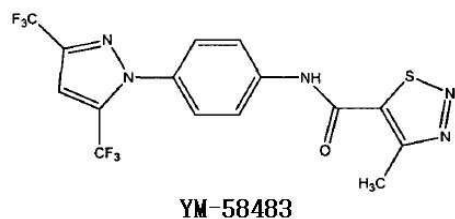
[0011] 확인된 CRAC 통로 억제제로는 이하의 SK&F 96365(1), 에코나졸(Econazole)(2) 및 L-651582(3)를 포함한다:



[0012]

[0013] 그러나, 이들 분자는 VOC 통로들에 대해서 충분한 잠재성과 선택성이 부족하므로 치료 용도에 적합하지 않다.

[0014] Taiji 등(*European Journal of pharmacology*, 560, 225-233, 2007) 및 Yasurio Yonetoky 등(*Bio. & Med. Chem.*, 16, 9457-9466, 2008)에 의한 최근의 간행물들은 T 세포 기능을 억제할 수 있고 기관지 천식을 비롯한 염증성 질환의 치료에 일부 유익한 것으로 제시된 선택적 CRAC 통로 억제제 코드화된 YM-58483을 기재하고 있다:



[0015]

[0016] Yasurio Yonetoky 등은 선택 지수 31을 지니는 전압 작용 통로(voltage operated channel: VOC)에 비해서 CRAC 통로에 대해서 선택성으로 되는 YM-58483을 개시하고 있다.

[0017] 개시된 기타 CRAC 통로 조정자로는, 예를 들어, 신타 파마슈티칼스(Synta Pharmaceuticals)에게 양도된 PCT 혹은 미국 특허 출원들, 즉, 제WO 2005/009954호, 제WO 2005/009539호, 제WO 2005/009954호, 제WO 2006/034402호, 제WO 2006/081389호, 제WO 2006/081391호, 제WO 2007/087429호, 제WO 2007/087427호, 제WO 2007/087441호, 제WO 2007/087442호, 제WO 2007/087443호, 제WO 2007/089904호, 제WO 2007/109362호, 제WO 2007/112093호, 제WO 2008/039520호, 제WO 2008/063504호, 제WO 2008/103310호, 제WO 2009/017818호, 제WO 2009/017819호, 제WO 2009/017831호, 제WO 2010/039238호, 제WO 2010/039237호, 제WO 2010/039236호, 제WO 2009/089305호, 제WO 2009/038775호, 제US 2006/0173006호 및 제US 2007/0249051호를 포함하는 각종 바이아릴 및/또는 헤테로사이클릭 카복시아닐라이드 화합물을 들 수 있다.

[0018] CRAC 통로 조정자들에 관한 기타 특허 공보들로는 아스텔라스(Astellas), 퀸스 메디칼 센터(Queens Medical Centre), 칼시메디카(Calcimedica) 등에 의한 출원들, 즉, 제WO 2007/121186호, 제WO 2006/0502 14호, 제WO 2007/139926호, 제WO 2008/148108, 제US 7,452,675호, 제US 2009/023177호, 제WO 2007/139926호, 제US 6,696,267호, 제US 6,348,480호, 제WO 2008/106731호, 제US 2008/0293092호, 제WO 2010/048559호, 제WO 2010/027875호, 제WO2010/025295호, 제WO 2010/034011호, 제WO2010/034003호, 제WO 2009/076454호, 제WO 2009/035818호, 제US 2010/0152241호, 제US 2010/0087415호, 제US 2009/0311720호 및 제WO 2004/078995호를 들 수 있다.

[0019] CRAC 통로들의 분야에 있어서의 추가의 보고서 및 문헌 개시물로는 [Isabella Derler et al., *Expert Opinion in Drug Discovery*, 3(7), 787-800, 2008; Yousang G et al., *Cell Calcium*, 42, 145-156, 2007; Yasurio Yonetoky et. al., *Bio. & Med. Chem.*, 14, 4750-4760, 2006; 및 Yasurio Yonetoky et. al., *Bio. & Med. Chem.*, 14, 5370-5383, 2006]을 들 수 있다. 이들 특허 및/또는 특허출원 및 문헌의 개시내용은 모두 모든 목적을 위하여 그들의 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0020] 암은 인도, 미국 및 세계의 다른 많은 지역에서 주된 공중 보건 문제이다. 현재, 인도에서의 네 명의 사망자 중 한 명이 암에 의한 것이다. 폐암은 그의 높은 발병률과 치사율 때문에 전세계에서 암 사망의 주된 원인이며, 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC)에 대해서 5년 생존 추정률이 대략 10%이다. 폐암의 종양발생 및 억제내성의 기전에 대한 추가의 연구는 생존률을 개선시키기 위해 필요한 것으로 보고되어 있다(Jemal A, et al., *Cancer Statistics, CA Cancer. J. Clin.*, 56, 106-130, 2006). NSCLC에는 4가지 유형, 즉, 선암종, 편평세포암종, 기관지폐포암종 및 대세포 암종이 있다. 선암종과 편평세포암종은 세포 형태에 의거한 NSCLC의 가장 통상의 유형이다(Travis et al., *Lung Cancer Principles and Practice*, Lippincott-Raven, New York, 361-395, 1996). 선암종은 폐에서의 더 많은 주변 위치를 특징으로 하고 종종 K-ras 종양유전자에서의 돌연변이를 지닌다(Gazdar et al., *Anticancer Res.*, 14, 261-267, 1994). 편평세포암종은 전형적으로 더욱 중앙에 위치되고, 빈번하게 p53 유전자 돌연변이를 수반한다(Niklinska et al., *Folia Histochem. Cytobiol.*, 39, 147-148, 2001).

[0021] NSCLC의 대다수는 ras 돌연변이의 존재를 특징으로 하고, 이에 따라 환자를 공지의 키나제 억제제에 의한 치료에 비교적 둔감하게 한다. 그 결과, 현재의 폐암 치료는 일반적으로 세포독성약물, 수술 및 방사선 요법으로 제한된다. 부작용을 보다 적게 하고 또한 암 세포를 더욱 구체적으로 표적화하면서 환자의 예후를 개선시키는 치료가 필요하다.

[0022] 폐 종양-개시화 세포 및 관련된 마커의 확인은 폐암 환자에서의 예측 및 예후 정보를 위하여 또한 치료 접근법의 최적화를 위하여 유용할 수 있다. 따라서, 폐암에 걸린 환자를 예측, 평가 및 치료하는 새로운 방법에 대한 필요성이 여전히 있다.

[0023] 또한, 특히 CRAC와 연관된 질환 및 장애의 치료를 위하여, CRAC 통로들의 활성을 조절 및/또는 조정하기 위해서 Stim1 및/또는 Orai1을 향한 특이성을 지니는 소분자 조정자에 대한 충족되지 않은 엄청난 요구가 여전히 남아 있다.

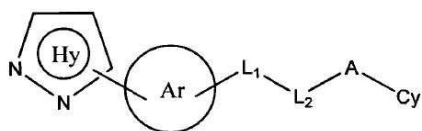
발명의 내용

[0024] 본 발명은 화학식 I의 화합물들, 이들의 제조방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 이들을 이용한 치료방법에 관한 것이다.

[0025] 특히, 화학식 I의 화합물 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 염은 칼슘 방출-활성화 칼슘 통로와 연관된 질환 혹은 장애의 치료, 예방, 억제 및/또는 개선에 유용한 칼슘 방출-활성화 칼슘 통로 조정자이다.

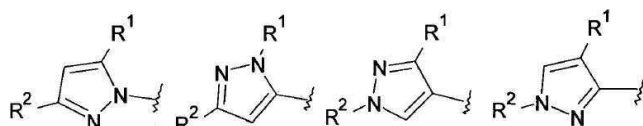
[0026] 일 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 호변이성질체(tautomer), 그의 전구체(prodrug), 그의 N-옥사이드, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스터 혹은 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0027] [화학식 I]



[0028]

[0029] 식 중,



[0030] 고리 Hy는 를 나타내고;

[0031] 고리 Hy는 R'''으로 임의선택적으로 치환되며;

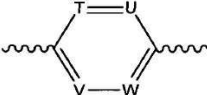
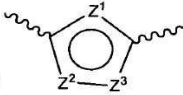
[0032] R¹ 및 R²는 동일 혹은 상이하고 또한 독립적으로 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, 치환 또는 비치환 C₍₃₋₅₎ 사이클로알킬, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b, CN 및 COOH로부터 독립적으로 선택되되, 단,

[0033] a) R^1 과 R^2 양쪽 모두가 동시에 CF_3 를 나타내지 않고,

[0034] b) R^1 과 R^2 양쪽 모두가 동시에 CH_3 를 나타내지 않으며,

[0035] c) R^1 이 CF_3 이면 R^2 는 CH_3 가 아니고,

[0036] d) R^1 이 CH_3 이면 R^2 는 CF_3 가 아니며;

[0037] 고리 Ar은  또는  를 나타내고;

[0038] T, U, V 및 W는 동일 또는 상이하며 또한 독립적으로 CR^a 및 N으로부터 선택되고;

[0039] Z^1 , Z^2 및 Z^3 는 동일 또는 상이하며 또한 독립적으로 CR^a , CR^aR^b , O, S 및 $-NR^a$ 로부터 선택되되, 단, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 적어도 하나는 O, S 또는 $-NR^a$ 를 나타내며;

[0040] L_1 과 L_2 는 함께 $-NH-C(=X)-$, $-NH-S(=O)_q-$, $-C(=X)NH-$, $-NH-CR'R''$ 또는 $-S(=O)_qNH-$ 를 나타내고;

[0041] A는 존재하지 않거나, 또는 $-(CR'R'')-$, O, $S(=O)_q$, $C(=X)$ 및 $-NR^a$ 로부터 선택되며;

[0042] 각각 나타나는 R' 및 R'' 는 동일 또는 상이하며 또한 독립적으로 수소, 하이드록시, 사이아노, 할로젠, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=X)-R^a$, 치환 또는 비치환 $C_{(1-6)}$ 알킬기, 치환 또는 비치환 $C_{(1-6)}$ 알케닐, 치환 또는 비치환 $C_{(1-6)}$ 알키닐 및 치환 또는 비치환 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬로부터 선택되거나, 또는 R' 와 R'' 는, 공통 원자에 직접 결합된 경우, 동일 혹은 상이할 수 있고 O, NR^a 및 S로부터 선택될 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 6원 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0043] R''' 는 수소, 하이드록시, 사이아노, 할로젠, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=X)-R^a$, 치환 또는 비치환 $C_{(1-6)}$ 알킬기, 치환 또는 비치환 $C_{(1-6)}$ 알케닐, 치환 또는 비치환 $C_{(1-6)}$ 알키닐, 및 치환 또는 비치환 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0044] 각각 나타나는 X는 독립적으로 O, S 및 $-NR^a$ 로부터 선택되고;

[0045] Cy는 단환식 치환 또는 비치환 사이클로알킬기, 단환식 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릴, 단환식 치환 혹은 비치환된 아릴 및 단환식 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0046] 각각 나타나는 R^a 및 R^b 는 각각 동일 또는 상이하며 또한 독립적으로 수소, 나이트로, 하이드록시, 사이아노, 할로젠, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d-$, $-C(=Y)-NR^cR^d-$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-$, $-S(=O)_q-NR^cR^d-$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-$, $-NR^cR^d-NR^cR^d-$, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R^a 와 R^b 가 동일 원자에 직접 결합될 경우, 이들은, 동일 혹은 상이할 수 있고 또한 O, NR^c 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0047] 각각 나타나는 R^c 및 R^d 는 동일 또는 상이할 수 있고 또한 독립적으로 수소, 나이트로, 하이드록시, 사이아노,

할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 복소환기(즉, 헤테로사이클릭기), 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되거나, 또는 두 R^c 및/또는 R^d 치환기가 동일 원자에 직접 결합될 경우, 이들은, 동일 혹은 상이하고 또한 O, NH 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0048]

각각 나타나는 Y는 O, S 및 $-NR^a$ 로부터 선택되고;

[0049]

각각 나타나는 q는 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타내며;

[0050]

단, (e) 상기 화학식 I의 화합물은

[0051]

N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-1-(다이플루오로메틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카복사마이드;

[0052]

N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-1-메틸-4-나이트로-1H-피라졸-5-카복사마이드;

[0053]

N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-3-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-아이소옥사졸카복사마이드;

[0054]

N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-4,5-다이하이드로-3-(2-메톡시페닐)-5-아이소옥사졸카복사마이드;

[0055]

N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-2-[4-(1,1-다이메틸에틸)페닐]-사이클로프로판카복사마이드;

[0056]

N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-3-피리딘 카복사마이드;

[0057]

N-[4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]-3-피리딘 카복사마이드; 또는

[0058]

N-벤질-6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리다진-3-아민이 아니다.

[0059]

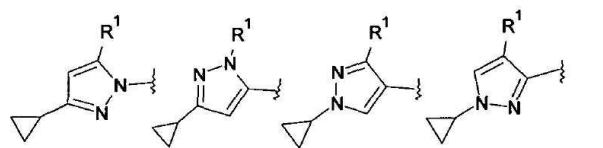
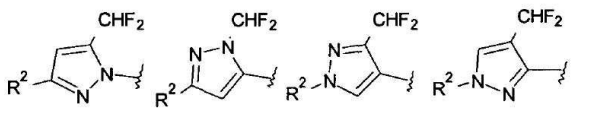
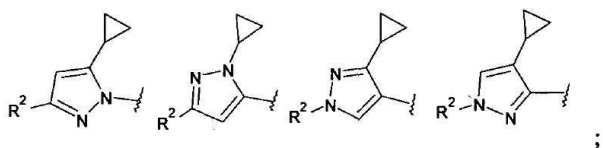
바람직한 일 실시형태에 있어서, R^1 은 사이클로프로필이다.

[0060]

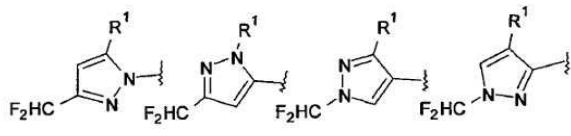
바람직한 일 실시형태에 있어서, R^2 는 CF_3 이다.

[0061]

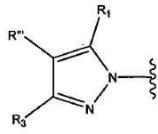
바람직한 하나의 실시형태에 따르면 Hy는



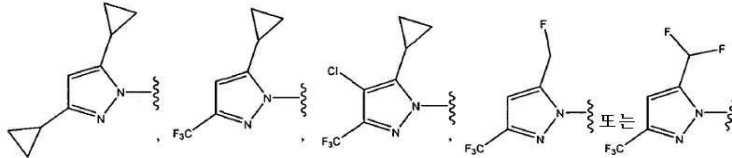
[0062]



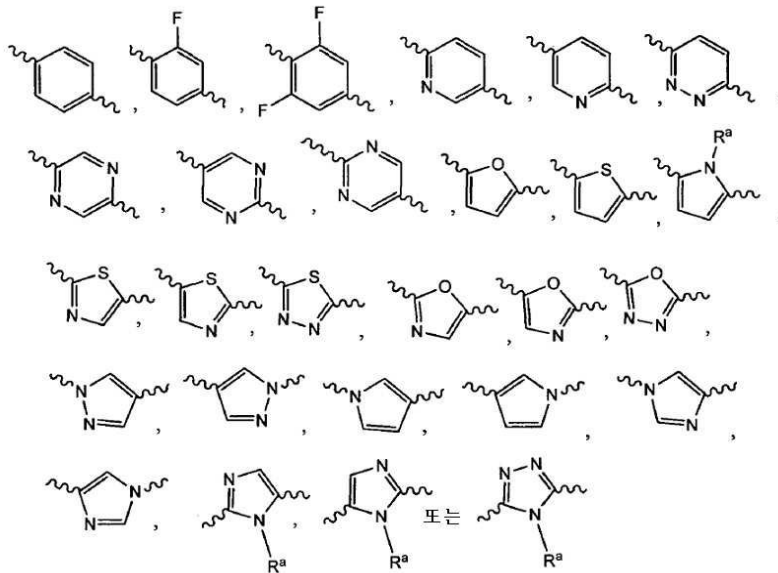
[0063] 이다.



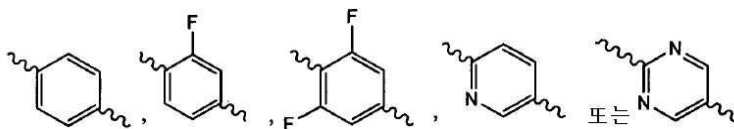
[0064] Hy가 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.



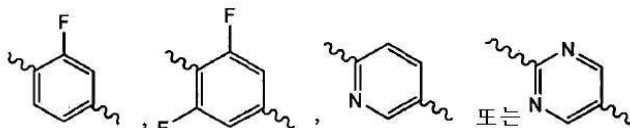
[0065] Hy가 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.



[0066] Ar이 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.



[0067] Ar이 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

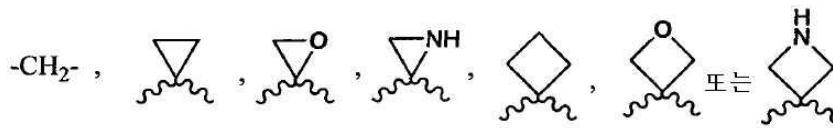


[0068] Ar이 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

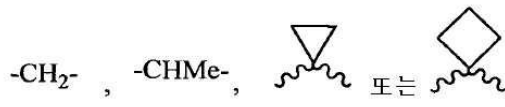
[0069] 바람직한 하나의 실시형태에 따르면 L₁과 L₂는 함께 -NH-C(=O)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=O)NH- 또는 -NH-CH₂-를 나타낸다.

[0070] 바람직한 하나의 실시형태에 따르면, A는 존재하지 않거나 또는 -(CR'R'')-, O, S(=O)_q, C(=X) 및 -NR^a로부터 선택된다. 더 바람직하게는, A는 -CH₂-, -CHMe- 또는 -(CR'R'')-이되, R'와 R''는, O, NR^a(NH 등) 및 S로부터 선택

되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 6원 고리를 형성하도록 연결된다.



A가 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

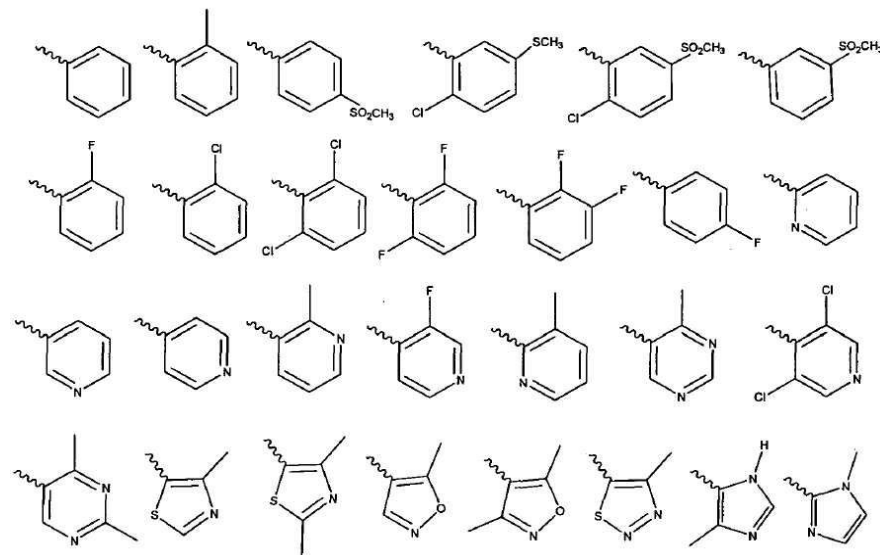
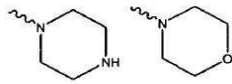


A가 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

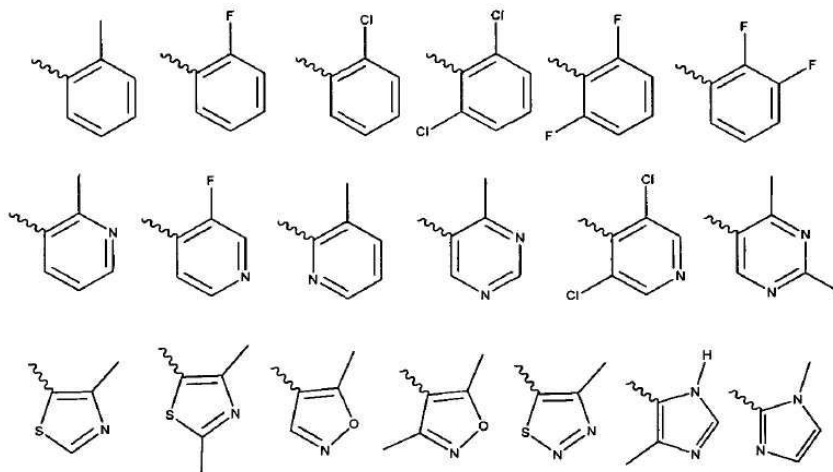
A가 존재하지 않는 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

A가 $-\text{CH}_2-$ 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

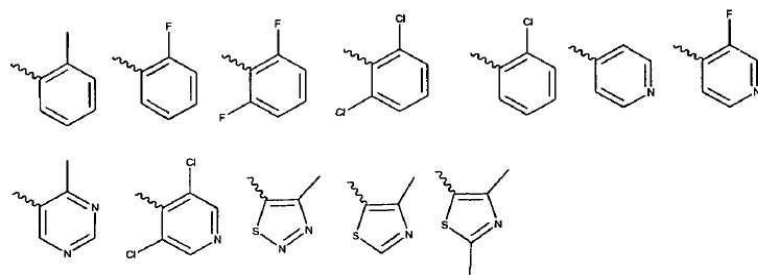
바람직한 하나의 실시형태에 따르면, Cy는



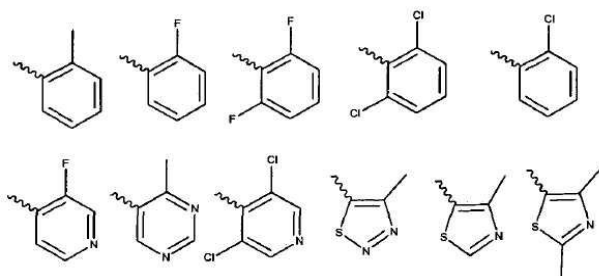
이다.



Cy가 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.



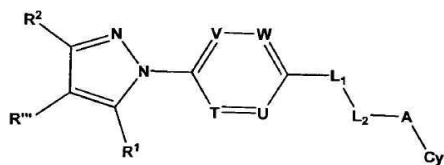
[0079] Cy가 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.



[0080] Cy가 인 것인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0081] 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IA를 지니는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 그의 전구체, 그의 N-옥사이드, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스터 혹은 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0082] [화학식 IA]

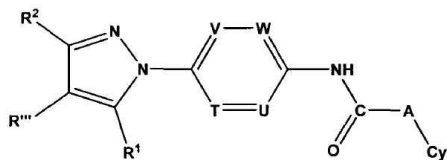


[0083]

[0084] 식 중, 변수들(예컨대, R''' , R^1 , R^2 , T, U, V, W, L_1 , L_2 , A 및 Cy)은 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같이 정의되지만, 단, 화학식 IA의 화합물은 위에서 정의된 바와 같은 단서 (a) 내지 (e)의 화합물의 어느 것도 아니다.

[0085] 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IA-I을 지니는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 그의 전구체, 그의 N-옥사이드, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스터 혹은 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0086] [화학식 IA-I]

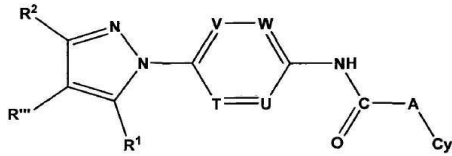


[0087]

[0088] 식 중, 변수들(예컨대, R''' , R^1 , R^2 , T, U, V, W, L_1 , L_2 , A 및 Cy)은 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같이 정의되지만, 단, 화학식 IA의 화합물은 위에서 정의된 단서 (a) 내지 (e)의 화합물의 어느 것도 아니다.

[0089] 하기 화학식 IA-I의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 그의 전구체, 그의 N-옥사이드, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스터 혹은 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 더욱 바람직하다:

[0090] [화학식 IA-I]



[0091]

[0092] 식 중,

[0093] R^1 및 R^2 는 동일 혹은 상이하며 독립적으로 CH_2F , CHF_2 , CF_3 및 사이클로프로필로부터 선택되되; 단, a) R^1 과 R^2 는 양쪽 모두 동시에 CF_3 를 나타내지 않으며;

[0094] R''' 는 수소 또는 할로젠이고;

[0095] T, U, V, W는 독립적으로 CR^a 또는 N이며;

[0096] R^a 는 수소 또는 할로젠이고;

[0097] A는 존재하지 않으며;

[0098] Cy는 단환식 치환 혹은 비치환된 아릴 또는 단환식 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0099] 단, 화학식 IA의 화합물은 위에서 정의된 단서 (e)의 화합물의 어느 것도 아니다.

[0100] R^1 과 R^2 가 양쪽 모두 사이클로프로필을 나타내는 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0101] R^1 과 R^2 중 한쪽이 CF_3 이고 다른 쪽이 사이클로프로필인 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.

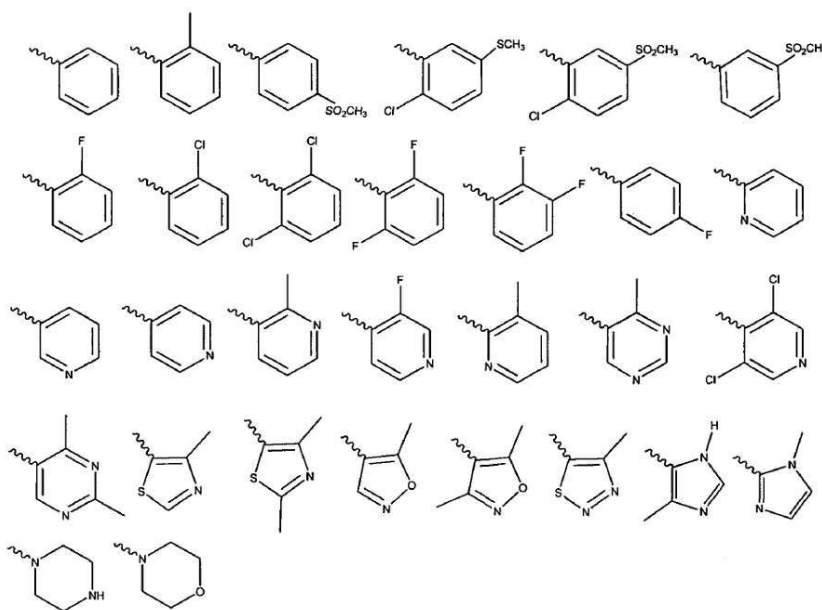
[0102] R^1 이 사이클로프로필이고 R^2 가 CF_3 인 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0103] T, U, V, W가 CH, CF 또는 N인 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0104] T가 CF 또는 N이고, U, V 및 W가 각각 CH인 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0105] T 및 V가 각각 CF 또는 N이고, U 및 W가 각각 CH인 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.

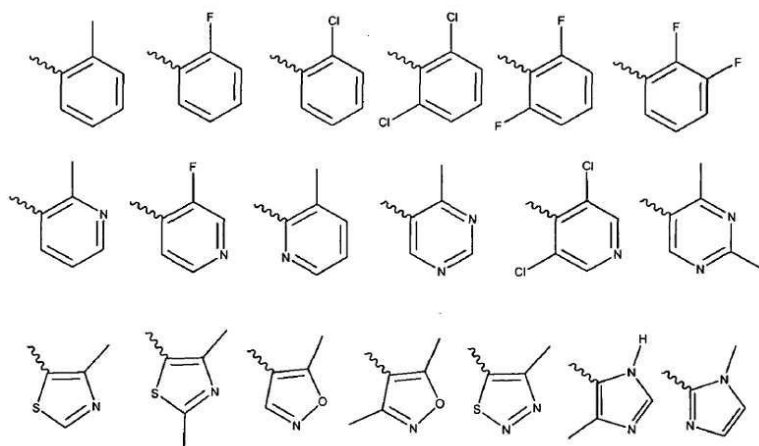
[0106] A가 존재하지 않는 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.



[0107]

Cy가
이 더욱 바람직하다.

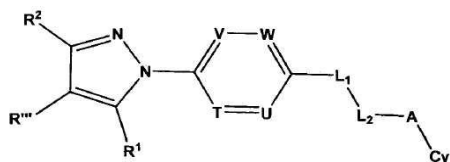
인 것인 화학식 IA-I의 화합물



[0108] Cy가 인 것인 화학식 IA-I의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0109] 또 다른 실시형태는 화학식 IA-III를 지니는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 전구체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 에스터 혹은 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0110] [화학식 IA-III]



[0111]

[0112] 식 중,

[0113] R¹ 및 R²는 동일 혹은 상이하고, 또한 독립적으로 CH₂F, CHF₂, CF₃, 사이클로프로필로부터 선택되며, 단 R¹과 R² 양쪽 모두가 동시에 CF₃를 나타내지는 않으며;

[0114] T 및 V는 동일 혹은 상이하고, 또한 독립적으로 CF 및 N으로부터 선택되며;

[0115] U 및 W는 각각 CR^a이고;

[0116] L₁과 L₂가 함께 -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, 또는 -S(=O)_qNH- 또는 -NH-CR'R"-를 나타내며;

[0117] A는 존재하지 않거나 또는 -(CR'R")- 및 -NR^a로부터 선택되고;

[0118] 각각 나타나는 R' 및 R"의 각각은 동일 혹은 상이하며, 또한 독립적으로 수소 또는 치환 혹은 비치환된 알킬기로부터 선택되거나, 또는 R'와 R"는, 동일 혹은 상이하고 또한 O, NR^a 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 6원 고리를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0119] R'''는 수소 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0120] 각각 나타나는 X는 독립적으로 O, S 및 -NR^a로부터 선택되고;

[0121] Cy는 단환식 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릴, 단환식 치환 혹은 비치환된 아릴, 및 단환식 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0122] 각각 나타나는 R^a 및 R^b는 동일 혹은 상이하며, 또한 독립적으로 수소, 나이트로, 하이드록시, 사이아노, 할로젠, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -NR^cR^d, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-NR^cR^d-, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환

또는 비치환 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되거나, R^a 및 R^b 치환기가 동일 원자에 직접 결합될 경우, 이들은, 동일 또는 상이할 수 있고 또한 0, NR^c 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0123] 각각 나타나는 R^c 및 R^d 는 동일 또는 상이할 수 있고, 또한 독립적으로 수소, 나이트로, 하이드록시, 사이아노, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헥테로사이클릭기, 치환 혹은 비치환된 헥테로사이클릴알킬로부터 선택되거나, 두 R^c 및/또는 R^d 치환기가 동일 원자에 직접 결합될 경우, 이들은, 동일 또는 상이하고 또한 0, NH 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헥테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0124] 각각 나타나는 Y는 0, S 및 $-NR^a$ 로부터 선택되고;

[0125] 각각 나타나는 q 는 독립적으로 0, 1 또는 2를 나타낸다.

[0126] R^1 과 R^2 의 양쪽 모두가 사이클로프로필을 나타내는 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0127] R^1 과 R^2 중 하쪽이 CF_3 이고 다른 쪽이 사이클로프로필인 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0128] R¹과 R² 중 한쪽이 CF₃이고 다른 쪽이 CH₂F, CHF₂인 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

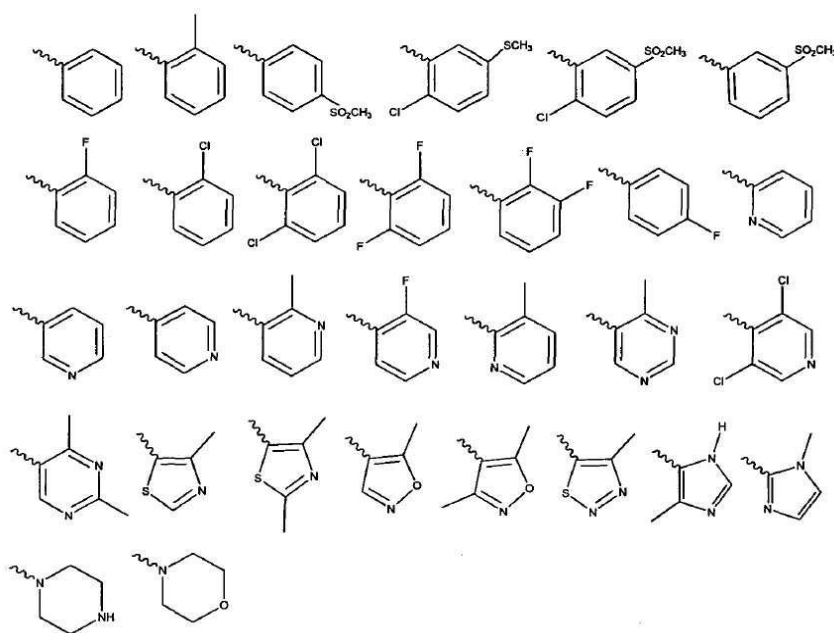
[0129] R¹이 사이클로프로필이고 R²가 CF₃인 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0130] T가 CF 또는 N인 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0131] U, V, W가 CH, CF 또는 N인 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0132] L₁과 L₂가 함께 -NH-C(=O)-, C(=O)NH- 또는 -NH-CH₂-를 나타내는 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

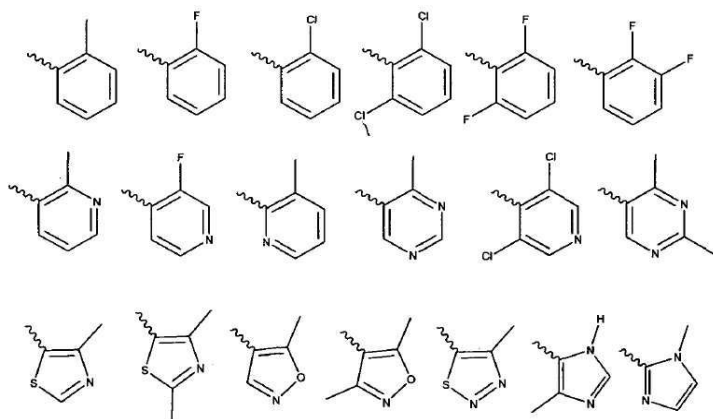
[0133] A가 존재하지 않거나, NH- 또는 -CH₂-인 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.



[0134] Cy7}

로부터 선택된 것인 화학식

IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.



[0135] Cy가 로부터 선택된 것인 화학식 IA-III의 화합물이 더욱 바람직하다.

[0136] 본 발명의 대표적인 화합물은 표 1 및 이하에 특정된 것들 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 이들로 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

- [0137] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드
- [0138] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0139] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0140] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0141] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0142] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]벤즈아마이드
- [0143] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-메틸벤즈아마이드
- [0144] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드
- [0145] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드
- [0146] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3-(메틸설포닐)벤즈아마이드
- [0147] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-(메틸설포닐)벤즈아마이드
- [0148] 2-클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-(메틸티오)벤즈아마이드
- [0149] 2-클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-(메틸 설포닐)벤즈아마이드
- [0150] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0151] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0152] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3-플루오로아이소니코틴아마이드
- [0153] 3,5-다이클로로-N-(4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐)아이소니코틴아마이드
- [0154] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0155] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-페닐아세트아마이드
- [0156] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드
- [0157] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-1-페닐사이클로프로판카복스아마이드
- [0158] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0159] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-3-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0160] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드

- [0161] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0162] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-몰폴리노아세트아마이드
- [0163] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]벤젠설포아마이드
- [0164] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드
- [0165] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0166] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0167] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2-메틸벤즈아마이드
- [0168] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드
- [0169] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드
- [0170] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0171] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0172] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0173] N-[4-(4-클로로-3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드
- [0174] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드 하이드로클로라이드
- [0175] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드 하이드로클로라이드
- [0176] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0177] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0178] 6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-N-o-톨릴니코틴아마이드
- [0179] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드
- [0180] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드 하이드로클로라이드
- [0181] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드 하이드로클로라이드
- [0182] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]니코틴아마이드 다이하이드로클로라이드
- [0183] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드 다이하이드로클로라이드
- [0184] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-3-플루오로아이소니코틴아마이드
- [0185] 3,5-다이클로로-N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]아이소니코틴아마이드
- [0186] 3,5-다이클로로-N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0187] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드 하이드로클로라이드
- [0188] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드
- [0189] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0190] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-N,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0191] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드

- [0192] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0193] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0194] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복스아마이드
- [0195] N-{4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸-1H-이미다졸-5-카복스아마이드
- [0196] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-메틸벤즈아마이드
- [0197] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드
- [0198] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드
- [0199] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(메틸설포닐)벤즈아마이드
- [0200] 2-클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-(메틸티오)벤즈아마이드
- [0201] 2-클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-(메틸설포닐)벤즈아마이드
- [0202] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}피리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드
- [0203] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-플루오로아이소니코틴아마이드
- [0204] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0205] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,4-다이메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0206] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드
- [0207] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0208] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-3-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0209] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0210] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]아닐린
- [0211] 1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-일)유레아
- [0212] 1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(4-메틸티아졸-5-일)유레아
- [0213] 1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라조-1-일]페닐}-3-(4-메틸피리미딘-5-일)유레아
- [0214] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(4-메틸티아졸-5-일)벤즈아마이드
- [0215] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)벤즈아마이드
- [0216] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0217] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0218] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드
- [0219] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드
- [0220] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-5-메틸아이소옥사졸-4-카복

스아마이드

- [0221] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0222] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2-메틸벤즈아마이드
- [0223] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드
- [0224] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드
- [0225] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0226] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0227] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3-플루오로아이소니코틴아마이드
- [0228] 3,5-다이클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}아이소니코틴아마이드
- [0229] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0230] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-N,4-다이메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0231] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드
- [0232] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0233] 1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3-(4-메틸피리미딘-5-일)유레아
- [0234] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이클로로벤즈아마이드
- [0235] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,3-다이플루오로페닐)-3-플루오로벤즈아마이드
- [0236] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)-3-플루오로벤즈아마이드
- [0237] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드
- [0238] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드 하이드로클로라이드
- [0239] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드
- [0240] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-메틸벤즈아마이드
- [0241] 2-클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}벤즈아마이드 하이드로클로라이드
- [0242] N-(6-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드

- [0243] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드
- [0244] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드
- [0245] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}피콜린아마이드
- [0246] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-메틸피콜린아마이드
- [0247] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0248] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-메틸니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0249] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드
- [0250] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-플루오로아이소니코틴아마이드
- [0251] 3,5-다이클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아이소니코틴아마이드
- [0252] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸피리미딘-5-카복시아마이드
- [0253] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0254] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0255] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복시아마이드
- [0256] 1-{6-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-(4-메틸티아졸-5-일)유레아
- [0257] 6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,3-다이플루오로페닐)니코틴아마이드
- [0258] 6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)니코틴아마이드
- [0259] N-{6-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-트라이플루오로메틸-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸티아졸-5-카복시아마이드
- [0260] N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드
- [0261] N-{4-[5-(플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복시아마이드
- [0262] N-{4-[5-(다이플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복시아마이드
- [0263] 3,5-다이클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]아이소니코틴아마이드
- [0264] N-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로벤즈아마이드
- [0265] N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-4-메틸티아졸-5-카복시아마이드
- [0266] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3,5-다이플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복시아마이드
- [0267] {4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-1-페닐사이클로뷰탄카복시아마이드
- [0268] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸옥사졸-5-카복시아마이드

- [0269] N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0270] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로-N-(4-메틸피리미딘-5-일)벤즈아마이드 또는
- [0271] N-{4-[3-사이클로프로필-5-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드 및
- [0272] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드
- [0273] 또는 이들의 호변이성질체, 전구체, N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 에스터 혹은 약제학적으로 허용가능한 염.

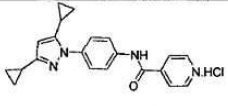
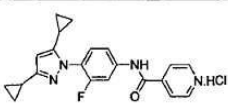
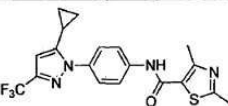
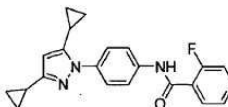
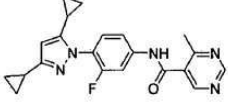
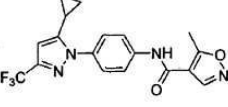
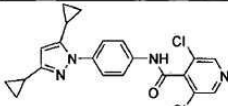
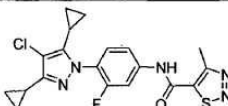
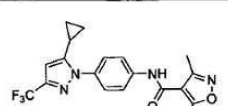
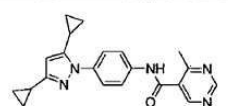
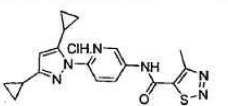
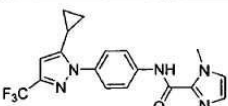
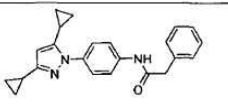
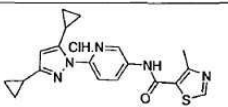
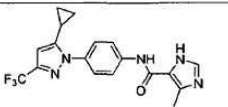
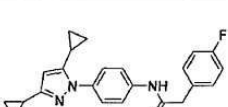
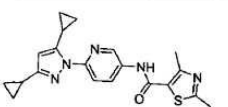
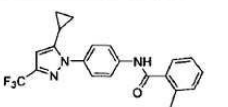
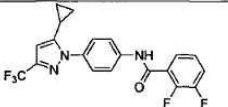
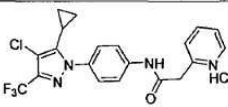
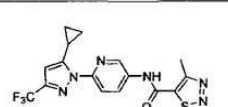
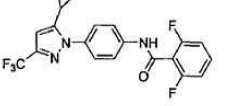
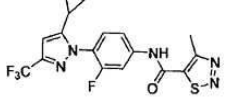
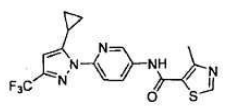
표 1

1		21		41	
2		22		42	
3		23		43	
4		24		44	
5		25		45	
6		26		46	

[0274]

7		27		47	
8		28		48	
9		29		49	
10		30		50	
11		31		51	
12		32		52	
13		33		53	
14		34		54	

[0275]

15		35		55	
16		36		56	
17		37		57	
18		38		58	
19		39		59	
20		40		60	
61		81		101	
62		82		102	

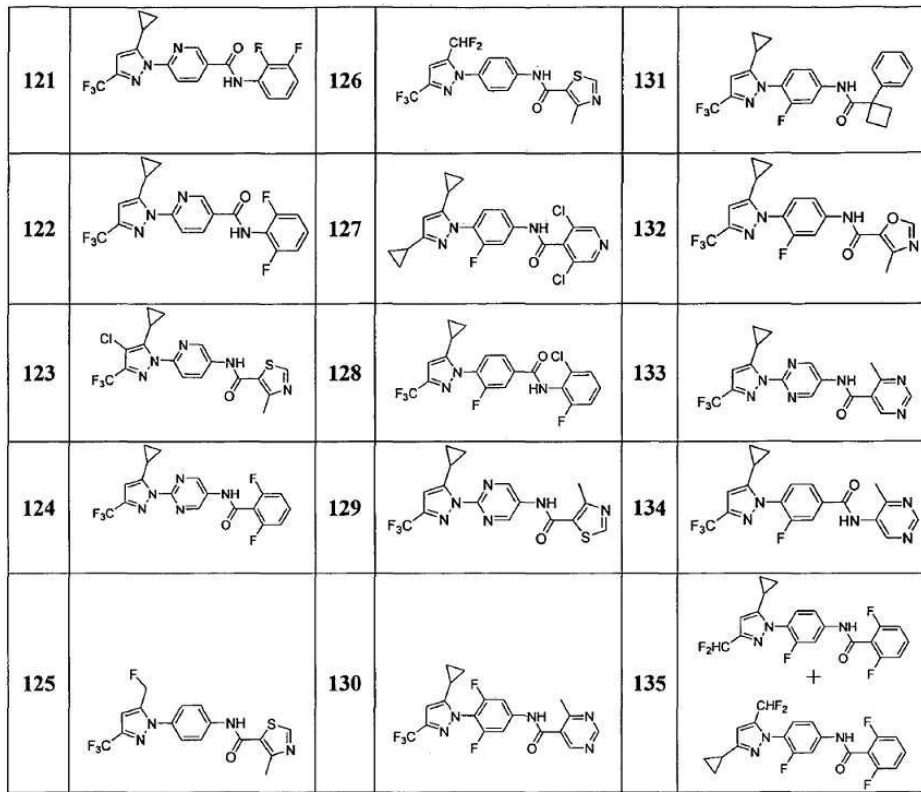
[0276]

63		83		103	
64		84		104	
65		85		105	
66		86		106	
67		87		107	
68		88		108	
69		89		109	
70		90		110	
71		91		111	

[0277]

72		92		112	
73		93		113	
74		94		114	
75		95		115	
76		96		116	
77		97		117	
78		98		118	
79		99		119	
80		100		120	

[0278]



[0279]

[0280]

본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA-I 및/또는 IA-III의 화합물 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 에스터 및 염을 포함함)은 칼슘 방출-활성화 칼슘(CRAC) 통로와 연관된 질환 및 장애의 치료, 예방, 억제 및/또는 개선에 유용하다.

[0281]

본 발명의 다른 실시형태는 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물(예컨대, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, IA, IA-I 및/또는 IA의 화합물)을 투여함으로써 CRAC 통로들의 조절을 통하여 질환 혹은 장애를 치료하는 방법이다.

[0282]

본 발명의 또 다른 실시형태는 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물(예컨대, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, IA, IA-I 및/또는 IA-III의 화합물)을, 적어도 1종의 다른 항염증제와 조합하여(동시 혹은 순차적으로) 투여함으로써 CRAC 통로들의 조절을 통해서 질환 혹은 장애를 치료하는 방법이다.

[0283]

본 발명의 화합물은 저장 작용 칼슘 도입을 억제하고, SOCE(store operated calcium entry) 유닛들의 조립체를 차단하며, 저장 작용 칼슘 통로 복합체를 형성하는 단백질의 기능적 상호작용을 변경시키고, Orai 1에서의 STIM1의 기능적 상호작용을 변경시킬 수 있다. 이들 화합물은 SOC 통로 기공 차단제(pore blocker)들이며 또한 CRAC 통로 기공 차단제들이다.

[0284]

본 명세서에 기재된 화합물은 세포내 칼슘을 조정하여, 세포내 칼슘의 조정이 유리한 효과를 지니는 질환, 장애 혹은 병태(condition)의 치료에 유용하다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 저장 작용 칼슘 도입을 억제한다. 일 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 발명의 화합물은 SOCE 유닛들의 조립을 차단한다. 다른 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 발명의 화합물은 저장 작용 칼슘 통로 복합체를 형성하는 단백질의 기능적 상호작용을 변경시킨다. 일 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 발명의 화합물은 Orai1에서의 STIM1의 기능적 상호작용을 변경시킨다. 다른 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 발명의 화합물은 SOC 통로 기공 차단제이다. 다른 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 발명의 화합물은 CRAC 통로 기공 차단제이다.

[0285]

일 양상에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 발명의 화합물은 활성화된 SOC 통로들과 직접 연관된 전기생리학적 전류(electrophysiological current)(I_{SOC})를 억제한다. 일 양상에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 화합물은 활성화된 CRAC 통로들과 직접 연관된 전기생리학적 전류(I_{CRAC})를 억제한다.

[0286]

본 발명의 화합물은, 이하에 열거하는 것들로 제한되지는 않지만, 면역계 관련 질환(예컨대, 자가면역 질환),

염증을 포함하는 질환 혹은 장애(예컨대, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염, 신경염증성 질환, 다발 경화증, 포도막염 및 면역계의 장애), 암 혹은 기타 증식성 질환, 간 질환 혹은 장애, 및 신장 질환 혹은 장애를 비롯한, 세포내 칼슘의 조정로부터 이득을 얻는 질환, 병태 혹은 장애의 치료에 유용하다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 이식편 거부, 동종 혹은 이종 이식 거부(기관, 골수, 줄기세포, 기타 세포 및 조직), 및/또는 이식편-대-숙주 질환을 예방(혹은 억제)하는 면역억제제로서 이용된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 조직 혹은 기관 이식에 기인하는 이식편 거부를 예방(혹은 억제)하는데 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 골수 혹은 줄기세포 이식에 기인하는 이식편-대-숙주 질환을 예방(혹은 억제)하는데 이용될 수 있다.

[0287] 특히, 화학식 I, IA, IA-I 및/또는 IA-III의 화합물은, 이하에 열거되는 것들로 제한되지 않지만, 염증, 사구체신염, 포도막염, 간 질환 혹은 장애, 신장 질환 혹은 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 혈관염, 피부염, 골관절염, 염증성 근육 질환, 알레르기 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부경화증, 골다공증, 습진, 동종 혹은 이종 이식, 이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 홍반 루푸스, 제1형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근육염, 갑상선염, 중증근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 남성 섬유증, 만성 재발 간염, 원발성 담즙성 간경변, 알레르기 결막염, 간염 및 아토피 피부염, 천식 및 쇼그렌 증후군을 포함하는, 각종 염증성 질환의 치료에 유용하다.

[0288] 본 명세서에 기재된 화합물은 저장 작용 칼슘 통로 복합체 내에서 단백질의 적어도 일부분의 활성을 조정하거나, 상기 일부분의 상호작용을 조정하거나, 상기 일부분과 결합하거나, 또는 상기 일부분과 상호작용한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 칼슘 방출 활성화된 칼슘 통로 복합체 내에서 단백질의 적어도 일부분의 활성을 조정하거나, 상기 일부분의 상호작용을 조정하거나, 상기 일부분과 결합하거나, 또는 상기 일부분과 상호작용한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 기능적 저장 작용 칼슘 통로 복합체들의 레벨을 저감시킨다. 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 활성화된 저장 작용 칼슘 통로 복합체들의 레벨을 저감시킨다. 추가의 실시형태에서, 저장 작용 칼슘 통로 복합체는 칼슘 방출 활성화된 칼슘 통로 복합체이다.

[0289] 질환 혹은 장애의 치료를 위한 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 발명의 화합물은, 질환 혹은 병태를 지닌 대상체에게 투여될 경우, 해당 질환, 병태 혹은 장애의 증상 혹은 소견을 효율적으로 저감시키거나, 개선시키거나 혹은 제거시킨다. 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 질환, 병태 혹은 장애의 증상을 아직 보이지 않는 해당 질환, 병태 혹은 장애에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여되어, 해당 증상의 발병을 예방 혹은 지연시킨다. 추가의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 단독으로 혹은 기타 제제와 조합하여 이러한 효과를 지니거나 또는 다른 제제의 치료 효과를 증강시키는 기능을 한다.

[0290] 일반적인 세포 증식의 조정에 있어서의 칼슘의 주된 역할로 인해, 칼슘 통로 억제제들은 이상 세포 증식, 예컨대, 양성 전립선 비대증, 가족성 샘종 폴립증, 신경섬유종증, 족상 경화증, 폐섬유증, 관절염, 건선, 사구체신염, 혈관성형 혹은 혈관 수술 후의 재협착, 비후성 반흔 형성, 염증성 장 질환, 이식 거부반응, 내독소성 속(endotoxic shock) 및 진균 감염을 특징으로 하는 소정의 질환 과정의 치료에 있어서 유용할 수 있는 가역적인 세포증식 억제제들로서 작용할 수 있었다.

[0291] 본 발명의 화합물은, 세포자멸사의 조정자로서, 암(본 명세서의 위에서 언급된 유형들을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님), 바이러스 감염(포진성 바이러스, 폭스바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님), HIV-감염 개체에서의 AIDS 발병의 예방, 자가면역 질환(전신 홍반 루푸스, 자가면역 매개 사구체신염, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환 및 자가면역 당뇨병을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님), 신경퇴행성 장애(알츠하이머병, AIDS-관련 치매, 파킨슨병, 근위축 측삭 경화증, 망막 색소변성, 척수근육 위축증 및 소뇌 변성을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님), 골수형성이상증후군, 재생불량성 빈혈, 심근경색증, 뇌졸중 및 재관류 손상과 연관된 허혈 손상, 부정맥, 족상 경화증, 독소-유래 혹은 알코올 관련 간 질환, 혈액성 질환(만성 빈혈 및 재생불량성 빈혈을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님), 근골격계의 퇴행성 질환(골다공증 및 관절염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님), 아스피린-감수성 비부비동염, 남성 섬유증, 다발 경화증, 신장 질환 및 암 통증의 치료에 유용하다.

[0292] 본 발명의 화합물은 세포의 RNA 및 DNA 합성 레벨을 조정할 수 있다. 이들 제제는 따라서 바이러스 감염(HIV, 인간 유두종 바이러스, 포진성 바이러스, 폭스바이러스, 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus), 신드비스 바이러스(Sindbis virus) 및 아데노바이러스를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님)의 치료에 유용하다.

[0293] 본 발명의 화합물은 암의 화학예방에 유용하다. 화학예방은 초기 돌연변이유발 사례를 차단하거나 또는 이미

발작을 겪은 전암(premalignant) 세포의 진행을 차단함으로써 침습성 암의 발달을 억제하거나, 또는 종양 재발을 억제하는 것으로서 정의된다. 상기 화합물은 또한 종양 혈관신생 및 전이를 억제하는데 유용하다.

[0294] 본 발명의 화합물은 또한 방사선 요법 등과 같은 공지된 항암치료와 조합하여, 또는 세포증식 억제제 혹은 세포 독성제 혹은 항암제, 예를 들어, 이들로 제한되지 않는, 시스플라틴 혹은 독소루비신 등과 같은 DNA 상호작용제; 에토포사이드 등과 같은 국소이성화 효소 II 억제제; CPT-11 혹은 토포테칸 등과 같은 국소이성화 효소 I 억제제; 천연형이거나 합성형인 파클리탁셀, 도세탁셀 혹은 에포틸론(예를 들어, 이자베필론(ixabepilone)) 등과 같은 튜블린 상호작용제; 타목시펜 등과 같은 호르몬제; 5-플루오로유라실 등과 같은 티미딜레이트 합성효소억제제; 및 메토트렉세이트 등과 같은 항대사물, 이레사(Iressa) 및 OSI-774 등과 같은 기타 티로신 키나제 억제제; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; 에르비투스(EGF) 및 허셉틴(Her2) 등과 같은 성장 인자 수용체에 대한 Her1/2 억제제 및 모노클로날 항체, 그리고 기타 단백질 키나제 조절제 등과 조합하여(함께 혹은 순차로 투여) 이용될 수 있다.

[0295] 본 발명은 또한 1종 이상의 화학식 I, IA, IA-I 및/또는 IA-III의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0296] 본 발명의 또 다른 실시형태는, 임의선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 본 발명의 1종 이상의 화합물을 포함하는 제형이다. 해당 제형은 예를 들어 고형 경구 제형, 예컨대, 정제(태블릿) 혹은 캡슐일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0297] 달리 규정된 경우를 제외하고, 본 명세서에서 이용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 청구된 주제가 속하는 분야에서 통상적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 지닌다. 본 명세서에서 용어에 대해서 복수개의 정의가 있는 경우에는, 이 부분에서의 것들이 우선한다.

[0298] 이하의 일반적인 설명 및 이하의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명을 위한 것일 뿐, 결코 청구된 어떠한 주제도 제한하기 위한 것이 아님을 이해할 필요가 있다. 본 출원에 있어서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 기술된 경우를 제외하고 복수도 포함한다. 단, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 이용되는 바와 같이, 단수 형태는 본문에 달리 명확하게 기술된 경우를 제외하고 복수의 지시대상물을 포함한다. 본 출원에 있어서, "또는"의 사용은 달리 기술된 경우를 제외하고 "및/또는"을 의미한다. 또한, "포함하는"이라는 용어뿐만 아니라 "포함하다", "포함하여" 및 "포함된" 등과 같은 기타 형태의 사용은 제한적인 것은 아니다.

[0299] 표준 화학 및 분자 생물학 용어의 정의는 문헌들[Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th edition" Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York 및 "MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 5th edition" (2007), Garland Science, New York]을 비롯한, 참고서적 등에서 발견되지만, 이들 문헌은 열거된 것들로 제한되는 것은 아니다. 달리 표시되어 있는 경우를 제외하고, 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 수법 및 약리학의 통상의 방법이 본 명세서에 개시된 실시형태들의 범주 내로 상정된다.

[0300] 구체적인 정의가 제공된 경우를 제외하고, 본 명세서에 기재된 분석 화학, 및 의학 및 제약 화학과 관련해서 이용된 명명법, 그리고 이들의 실험실 절차 및 수법은 일반적으로 이용되는 것들이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 표준 수법은 화학 분석, 약제학적 제제, 제형, 및 전달, 그리고 환자의 치료를 위하여 이용된다. 다른 실시형태에 있어서, 표준 수법은 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예컨대, 전기천공, 리포펙션(lipofection))을 위하여 이용된다. 보다 정교한 실시형태에 있어서, 반응 및 정제(purification) 수법은, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같이 혹은 제조사의 설명서의 키트를 이용해서 수행된다. 상기 수법 및 절차는 일반적으로 종래의 방법에 의해 그리고 본 명세서를 통해 인용되고 논의된 각종 일반적이고 더욱 구체적인 문헌에 기재된 바와 같이 또한 종래의 방법에 의해 일반적으로 수행된다.

[0301] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 이하의 정의는 달리 표시되어 있는 경우를 제외하고 적용되어야 한다. 또, 본 명세서에서 정의된 기들의 다수는 임의선택적으로 치환될 수 있다. 상기 정의에 있어서의 치환기들의 일람은 예시적인 것이며, 본 명세서의 어디에선가 규정된 치환기들을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0302] '알킬'이란 용어는 탄소원자 1 내지 8개를 지니는 불포화기를 포함하지 않고 오로지 탄소원자와 수소원자만으로 이루어지고, 또한 분자의 나머지에 단일 결합에 의해 부착된, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(아이소프로필), n-부틸, n-펜틸 및 1,1-다이메틸에틸(t-부틸) 등과 같은 직쇄 혹은 분지쇄의 탄화수소 사슬 라디칼

을 의미한다.

- [0303] 치환 혹은 비치환된 (C_{1-6}) 알킬이란 용어는 탄소원자 6개까지의 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.
- [0304] "알케닐"이란 용어는 탄소-탄소 이중 결합을 포함하며 탄소원자 약 2 내지 약 10개의 직쇄 혹은 분기 혹은 분지쇄일 수 있고, 예컨대, 에텐일, 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 아이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-뷰테닐 및 2-뷰테닐일 수 있는, 지방족 탄화수소기를 의미한다.
- [0305] 치환 혹은 비치환된 (C_{1-6})알케닐이란 용어는 탄소원자 6개까지의 상기 정의된 바와 같은 알케닐기를 의미한다.
- [0306] "알킬닐"이란 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 지니고, 또한, 탄소원자 약 2에서 12개까지의 범위를 지니는(현재는 탄소원자 약 2 내지 10개의 범위를 지니는 라디칼이 바람직함), 예컨대, 에티닐, 프로피닐 및 뷰티닐 등과 같은, 직쇄 혹은 분지쇄의 하이드로카빌 라디칼을 의미한다.
- [0307] 치환 혹은 비치환된 (C_{1-6}) 알킬닐이란 용어는 탄소원자 6개까지의 상기 정의된 바와 같은 알킬닐기를 의미한다.
- [0308] "알콕시"란 용어는 분자의 나머지에 산소 결합을 통해서 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 규정한다. 이들 기의 대표적인 예는 $-OCH_3$ 및 $-OC_2H_5$ 이다.
- [0309] "사이클로알킬"이란 용어는, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실 등과 같은, 탄소원자 약 3 내지 12개의 비방향족 탄환식 혹은 다환식 고리계를 의미한다. 다환식 사이클로알킬기의 비제한적인 예로는 퍼하이드로나프틸기, 아다만틸기, 노보닐기(가교된 환식기), 또는 스피로환식기, 예컨대, 스피로 (4,4)논-2-일을 들 수 있다.
- [0310] "사이클로알킬알킬"이란 용어는, 알킬기에 직접 부착되고 나서, 해당 알킬기 내의 임의의 탄소에서 주된 구조에 부착되어, 사이클로프로필메틸, 사이클로뷰틸메틸 및 사이클로펜틸메틸 등과 같은 안정한 구조를 형성하게 되는, 탄소원자 약 3에서 8개까지의 범위의 환식 고리-함유 라디칼을 의미한다.
- [0311] "사이클로알케닐"이란 용어는 사이클로프로페닐, 사이클로뷰테닐 및 사이클로펜테닐 등과 같은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 지니는, 탄소원자 약 3 내지 8개까지의 범위의 환식 고리-함유 라디칼을 의미한다.
- [0312] "아릴"이란 용어는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐 및 바이페닐 등과 같은 탄소원자 6에서 20개까지의 범위의 방향족 라디칼을 의미한다.
- [0313] "아릴알킬"란 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬기에 직접 결합된 상기 정의된 바와 같은 아릴기를 의미하며, 예컨대, $-CH_2C_6H_5$, 및 $-C_2H_5C_6H_5$ 이다
- [0314] "복소환 고리"(혹은 헤테로사이클릭 고리)란 용어는 탄소원자와, 질소, 인, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 이루어진 비방향족 3 내지 15원 고리 라디칼을 의미한다. 본 발명의 목적을 위하여, 복소환 고리 라디칼은 단환식-, 이환식-, 삼환식- 혹은 사환식 고리계일 수 있고, 이들은 융합, 가교 혹은 스피로 고리계를 포함할 수 있으며, 복소환 고리 라디칼 중의 질소, 인, 탄소, 산소 혹은 황 원자는 임의선택적으로 각종 산화상태로 산화될 수 있다. 또한, 질소 원자는 임의선택적으로 4차화(quaternized)되어 있을 수 있다. 복소환 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 혹은 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다.
- [0315] "헤테로아릴"이란 용어는 고리 원자로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 지니는 임의선택적으로 치환된 5 내지 14원 방향족 고리를 의미한다. 헤테로아릴은 단환식, 이환식 혹은 삼환식 고리계일 수 있다. 이러한 헤테로아릴 고리 라디칼의 예로는 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 퓨라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 카바졸릴, 퀴나졸릴 및 아이소퀴나졸릴을 들 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로아릴 고리 라디칼은 헤테로원자 혹은 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다.
- [0316] 이러한 "복소환 고리" 라디칼 혹은 "헤테로아릴" 라디칼의 예로는 아제티디닐, 아크리디닐, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥사닐, 벤조퓨라닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 다이옥솔라닐, 인돌리디닐, 나프티리디닐, 퍼하이드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피리디, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라조일, 이미다졸릴, 테트라하이드로아이소우이놀릴(tetrahydroisouinolyl), 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥

사줄리닐, 옥사줄리디닐, 트라이아줄릴, 인다닐, 아이소옥사줄릴, 아이소옥사줄리디닐, 몰폴리닐, 티아줄릴, 티아줄리닐, 티아줄리디닐, 아이소티아줄릴, 퀴누클리디닐, 아이소티아줄리디닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 퀴나줄릴, 아이소퀴나줄릴, 데카하이드로아이소퀴나줄릴, 벤즈이미다줄릴, 티아다리아줄릴, 벤조피라닐, 벤조티아줄릴, 벤조옥사줄릴, 퓨릴, 테트라하이드로피릴, 테트라하이드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아몰폴리닐, 티아몰폴리닐 설펍사이드, 티아몰폴리닐 설펍, 다이옥사포스폴라닐, 옥사다리아줄릴, 크로마닐, 아이소크로마닐 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0317] "헤테로아릴알킬"이란 용어는 알킬기에 직접 결합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴알킬 라디칼은 상기 알킬기로부터의 임의의 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다.

[0318] "헤테로사이클릴알킬"이란 용어는 알킬기에 직접 결합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼은 상기 알킬기 내의 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다.

[0319] "치환된"이란 용어는, 달리 규정된 경우를 제외하고, 이하의 치환기들의 임의의 하나 혹은 임의의 조합에 의한 치환을 의미한다: 수소, 하이드록시, 할로젠, 카복실, 사이아노, 나이트로, 옥소(=O), 티오(=S), 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로사이클릴알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 복소환 고리, 치환 혹은 비치환된 구아니딘, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^x C(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^x C(O)R^y$, $-NR^x C(S)R^y$, $-NR^x C(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^x C(O)NR^yR^z$, $-OR^x C(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^y C(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^x C(O)OR^y$, $-R^x C(O)NR^yR^z$, $-R^x C(O)R^x$, $-R^x OC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ 및 $-ONO_2$, 상기 기들의 각각에서의 R^x , R^y 및 R^z 는 수소 원자, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 아미노, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로사이클릴알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 복소환 고리일 수 있거나, 또는 R^x , R^y 및 R^z 의 임의의 2개는, 동일 또는 상이할 수 있고 0, NR^x 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있다. 상기 "치환된" 기들 중 치환기들은 더 치환될 수 없다. 예를 들어, "치환된 알킬" 상의 치환기가 "치환된 아릴"일 경우, "치환된 아릴" 상의 치환기는 "치환된 알케닐"일 수 없다. 본 발명에 의해 상정되는 치환기 혹은 치환기들의 조합은 바람직하게는 안정한 화합물의 형성을 가져오는 것들이다.

[0320] "할로젠" 혹은 "할로"란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드의 라디칼을 의미한다.

[0321] "보호기" 혹은 "PG"란 용어는 특정 작용기를 차단하거나 보호하는데 이용되는 치환기를 의미한다. 화합물 상의 기타 작용기는 반응성인 채로 있을 수 있다. 예를 들어, "아미노-보호기"는 화합물 중의 아미노 작용기를 차단하거나 보호하는 아미노기에 부착된 치환기이다. 적절한 아미노-보호기로는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, tert-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐(Fmoc)을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 마찬가지로, "하이드록시-보호기"란 하이드록시 작용기를 차단하거나 보호하는 하이드록시의 치환기를 의미한다. 적절한 하이드록시-보호기로는 아세틸 및 실릴을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. "카복시-보호기"란 카복시 작용기를 차단하거나 보호하는 카복시기의 치환기를 의미한다. 적절한 카복시-보호기로는 $-CH_2CH_2SO_2Ph$, 사이아노에틸, 2-(트라이메틸실릴)에틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸, 2-톨루엔설포닐)에틸, 2-(p-나이트로페닐설포닐)에틸, 2-다이페닐-1-포스피노)-에틸 및 나이트로에틸을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 보호기 및 그들의 용도의 일반적인 설명에 대해서는, 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조할 수 있다.

[0322] "입체이성질체"란 용어는 동일한 화학적 조성을 지니지만 공간 내에서의 원자들 및 기들의 배열에 관하여 상이

한 화합물을 의미한다. 이들은 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체, 회전장애 이성질체(atropisomer) 또는 형태 이성질체를 포함한다.

[0323] 본 명세서에 기재된 화합물들의 입체이성질체 모두는 본 발명의 범위 내이다. 라세미 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 따라서, 단일의 입체이성질체뿐만 아니라 본 발명의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하(혹은 형태) 이성질체의 혼합물도 본 발명의 범위 내이다.

[0324] "호변이성질체"란 용어는 평형 상태에서의 이성질 형태의 비교적 용이한 상호전환을 특징으로 한다. 이들 이성질체는 본 발명에 의해 커버되도록 의도되어 있다.

[0325] "전구체"란 용어는 통상의 대사 과정에 의해 신체에서 그의 활성 형태로 전환된 화합물의 비활성 전구체인 화합물을 의미한다.

[0326] "에스터"란 용어는 산과 알코올과의 반응으로 물의 제거에 의해 형성된 화합물을 의미한다. 에스터는 식 $RCOOR'$ 로 표현될 수 있다(식 중, R은 기본적인 화합물이고 R'는 에스터 부분(예컨대, 에틸기)이다).

[0327] 부가적으로, 본 발명은 또한, 예를 들어, 수소가 듀테리움 등으로 대체된 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함한다.

[0328] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염 형성 부분은 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn 및 Mn 등과 같은 유기 염기로부터 유래된 염류; N,N'-다이아세틸에틸렌 다이아민, 글루카민, 트라이에틸아민, 콜린, 하이드록사이드, 다이사이클로헥실아민, 메트포민, 벤질아민, 트라이알킬아민 및 티아민 등과 같은 유기 염기의 염류; 알킬페닐아민, 글라이시놀 및 페닐 글라이시놀 등과 같은 카이럴 염기류; 글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 노르류신, 티로신, 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 프롤린, 하이드록시 프롤린, 히스티딘, 오르니틴, 리신, 아르기닌 및 세린 등과 같은 천연 아미노산의 염류; MeI 및 $(Me)_2SO_4$ 등과 같은 알킬 할라이드류 혹은 알킬 설페이트류를 지니는 본 발명의 화합물의 4차 암모늄염; D-이성질체류 혹은 치환된 아미노산류 등과 같은 비천연 아미노산류; 구아니딘 혹은 치환된 구아니딘(여기서 치환기는 나이트로, 아미노, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 암모늄 혹은 치환된 암모늄염류 및 알루미늄염류로부터 선택됨)을 포함한다. 염은, 적절하게는, 설페이트류, 나이트레이트류, 포스페이트류, 퍼클로레이트류, 보레이트류, 하이드로할라이드류, 아세테이트류, 타트레이트류, 말레이트류, 시트레이트류, 푸마레이트류, 숙시네이트류, 팔모에이트류, 메탄설포네이트류, 벤조에이트류, 살리실레이트류, 벤젠설포네이트류, 아스코르베이트류, 글라이세로포스페이트류 및 케토글루타레이트류인 산부가염류를 포함할 수 있다.

[0329] "대상체" 혹은 "환자"란 용어는 포유동물 및 비-포유동물을 포함한다. 포유동물의 예로는, 포유류의 임의의 일원, 즉, 인간, 침팬치, 그리고 기타 유인원 및 원숭이 중 등의 비-인간 영장류; 소, 말, 양, 염소 및 돼지 등의 농장 동물; 토끼, 개 및 고양이 등의 가축; 및 래트, 마우스 및 기니 피그 등의 설치류를 비롯한 실험실 동물을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 비-포유동물의 예로는, 조류 및 어류를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물의 일 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.

[0330] "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"란 용어는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 질환, 장애 혹은 병태 증상을 완화, 약화 혹은 개선시키거나, 부가적인 증상을 예방하거나, 증상의 기저 원인을 개선 혹은 예방하거나, 질환, 장애 혹은 병태를 억제, 예컨대, 질환, 장애 혹은 병태의 발병을 저지하거나, 질환, 장애 혹은 병태를 경감시키거나, 질환, 장애 혹은 병태의 퇴행을 유발하거나, 질환, 장애 혹은 병태에 의해 초래된 상태를 경감시키거나, 또는 질환, 장애 혹은 병태의 증상을 예방적 및/또는 치료적으로 중단시키는 것을 포함한다.

[0331] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "표적 단백질"이란 용어는, STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질을 조절할 수 있는 화합물 등과 같이, 본 명세서에 기재된 화합물에 의해 결합하거나 해당 화합물과 상호작용하는 능력을 지니는 단백질 혹은 단백질의 일부를 의미한다. 소정의 실시형태에서, 표적 단백질은 STIM 단백질이다. 다른 실시형태에 있어서, 표적 단백질은 Orai 단백질이고, 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 STIM 단백질과 Orai 단백질의 양쪽 모두를 표적화한다.

[0332] "STIM 단백질"이란 용어는, CRAC 통로에 의해 세포 내로의 칼슘 흐름 속도의 증가를 활성화하는 세포질 그물 혹은 형질막 내에 위치한 소정의 단백질을 의미한다. (STIM이란 간질 상호작용 분자(stromal interaction molecule)를 의미한다.) 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "STIM 단백질"은, 인간 등과 같은 포유류 STIM-1 및 설치류(예컨대, 마우스) STIM-1, 노랑초파리(*Drosophila melanogaster*) D-STIM, 예쁜 꼬마선충(*C. elegans*) C-STIM, 말라리아 모기(*Anopheles gambiae*) STIM, 및 예컨대 인간 등과 같은 포유류 STIM-2, 및

설치류(예컨대, 마우스) STIM-2 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 이러한 단백질은, 세포내 칼슘 저장소(예컨대, 세포질 세망) 내로, 내에 혹은 로부터의 칼슘의 이동 혹은 칼슘 레벨의 조정, 세포질 칼슘 완충, 및/또는 저장-작용 칼슘 도입 혹은 그의 조정을 위해 제공 및/또는 관여하는 것을 포함하는 바와 같이 동정된 바 있다.

[0333] "활성화시키다" 혹은 "활성화"란, CRAC 통로에 의해 세포 내로 칼슘 흐름을 상향 조절하거나, 자극시키거나, 증강시키거나 다르게는 용이하게 하기 위한 STIM 단백질의 능력을 의미하는 것으로 이해할 수 있을 것이다. STIM 단백질과 CRAC 통로 간의 크로스-토크(cross-talk)가 직접 혹은 간접 분자 상호작용에 의해 일어날 수 있는 것이 상정된다. 적절하게는, STIM 단백질은 CRAC 통로와 연관되거나 해당 통로와 근접한 막관통 단백질이다.

[0334] "단편" 혹은 "유도체"란 용어는, 단백질(STIM, Orai)을 지칭할 경우, 적어도 하나의 검정(assay)에 있어서 실질적으로 천연 단백질(들)과 동일한 생물학적 기능 혹은 활성을 유지하는 단백질 혹은 폴리펩타이드를 의미한다. 예를 들어, 보강된 단백질의 단편 혹은 유도체는 바람직하게는 예컨대 칼슘 유입 검정에 의해 측정된 바와 같이, 천연 단백질의 활성의 적어도 약 50%, 적어도 약 75% 혹은 천연 단백질의 활성의 적어도 약 95%를 유지한다.

[0335] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "개선"이란 질환 혹은 병태의 향상 혹은 질환 혹은 병태와 연관된 증상의 적어도 부분적인 완화를 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 특정 화합물 혹은 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정 질환, 장애 혹은 병태의 증상의 개선은, 화합물 혹은 조성물의 투여에 기인되거나 투여와 연관된, 영구적이든 일시적이든 간에, 지속되거나 과도적인 기간의 단축, 진행의 지연, 발병의 지연, 혹은 중증도의 감소의 어느 것을 의미한다.

[0336] "조정하다"란 용어는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 단지 예로서, 표적 단백질의 활성을 억제하거나, 표적 단백질의 활성을 제한 혹은 저감시키는 것을 비롯하여, 표적 단백질의 활성을 변경하도록 직접 혹은 간접적으로 표적 단백질과 상호작용하는 것을 의미한다.

[0337] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "조정자"란 용어는 표적(예컨대, 표적 단백질)의 활성을 변경하는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 조정자는 해당 조정자의 부재 시의 표적의 활성의 크기에 비해서 당해 표적의 소정의 활성의 크기의 증감을 유발한다. 소정의 실시형태에 있어서, 조정자는, 표적의 하나 이상의 활성의 크기를 저감시키는 억제제이다. 소정의 실시형태에 있어서, 억제제는 표적의 하나 이상의 활성을 완전히 예방한다.

[0338] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 세포내 칼슘과 관련하여 "조정"이란 세포질 및/또는 세포내 칼슘 저장 소기관, 예컨대, 세포질 세망에서의 칼슘 농도의 변경, 또는 세포 내로, 세포 밖으로 및 세포 내에서 칼슘 플럭스의 동력학의 변경을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 세포내 칼슘의 임의의 변경 혹은 조정을 의미한다, 일 양상에 있어서, 조정은 저감을 의미한다.

[0339] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, SOC 통로 활성 혹은 CRAC 통로 활성의 "억제하다", "억제하는" 혹은 "억제제"란 용어는, 저장 작용된 칼슘 통로 활성 혹은 칼슘 방출 활성화된 칼슘 통로 활성의 억제를 의미한다.

[0340] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 제형, 조성물 혹은 성분에 관하여 "허용가능한"이란 용어는, 치료 중인 대상체의 일반적인 건강에 대한 지속적인 불리한 효과가 없는 것을 의미한다.

[0341] "약제학적으로 허용가능한" 분자 화합물 및 조성물이란 용어는, 인간에게 투여된 경우, 생리학적으로 관용되고 전형적으로 알레르기 혹은 유사한 나쁜 반응, 예컨대, 급성위연동이상향진(gastric upset) 및 어지럼증 등을 일으키지 않는 것을 의미한다. 바람직하게는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, "약제학적으로 허용가능한"이란 용어는, 동물, 특히 인간에 있어서 이용하기 위하여 미국 약전 혹은 기타 일반적으로 인정된 약전에 일람되거나 연방 혹은 주 정부의 감독기관에 의해 승인된 것을 의미한다.

[0342] "약제학적 조성물"이란 용어는 본 발명의 화합물과, 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 및/또는 부형제 등과 같은, 기타 화학적 성분과의 혼합물을 의미한다.

[0343] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안내, 폐 및 국소 투여를 비롯한 각종 투여 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0344] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "유효량" 혹은 "치료상 유효량"이란 용어는, 치료 중인 질환 혹은 병태의 증상의 하나 이상을 어느 정도까지 경감시키는, 투여 중인 제제 혹은 화합물의 충분한 양을 의미한다. 그 결과는 징후, 증상 혹은 질환의 원인의 저감 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 기타 목적으로 하는 변경이

다. 예를 들어, 치료적 이용을 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 충분한 저감을 제공하는데 필요한 본 발명의 화합물의 양이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 임의의 개별적인 사례에서의 적절한 "유효한" 양은 용량 단계적 확대 연구 등과 같은 수법을 이용해서 결정된다.

[0345] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "증강하다" 혹은 "증강하는"이란 용어는, 목적으로 하는 효과를 잠재적으로 혹은 소정 기간 동안 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. "증강하는"이란 용어는 기타 치료제 혹은 시스템의 효과를 잠재적으로 혹은 소정 기간 증가시키거나 연장시키는 능력을 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "증강하는-유효량"이란 목적으로 하는 시스템에서 다른 치료제의 효과를 증강시키는데 적합한 양을 의미한다.

[0346] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "담체"란 용어는, 세포 혹은 조직 속으로의 화합물의 혼입을 용이하게 하는 비교적 비독성의 화학적 화합물 혹은 제제를 의미한다.

[0347] "희석제"란 용어는 전달 전에 대상 화합물을 희석하는데 이용되는 화학적 화합물을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 희석제는, 더욱 안정적인 환경을 제공하기 때문에, 화합물을 안정화시키는 데 이용된다. 인산염 완충된 식염수를 포함하지만 이로써 제한되지 않는, 완충된 용액 중에 용해된 염(또한 pH 제어 혹은 유지를 제공함)은, 희석제로서 이용된다.

[0348] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "세포내 칼슘"이란 특정 세포 위치의 특정 없이 세포 내에 위치한 칼슘을 의미한다. 이에 대해서, 칼슘과 관련하여 "사이토졸" 혹은 "세포질"이란 세포의 세포질 내에 위치한 칼슘을 의미한다.

[0349] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 세포내 칼슘에 대한 효과는, 세포내 칼슘의 임의의 양상의 임의의 변경이며, 이는 세포내 칼슘 레벨과 장소의 변경, 그리고 세포 혹은 세포내 칼슘 저장소 혹은 속기관 내로의, 으로부터의 혹은 내에서의 칼슘의 이동을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘에 대한 효과는, 예를 들어, 세포 혹은 그의 일부에서 일어나는 칼슘 플럭스 혹은 이동의 동력학, 감도, 속도, 진폭 및 전기 생리학적 특징 등과 같은 특성의 변경이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘에 대한 효과는 저장-작용 칼슘 도입, 사이토졸 칼슘 완충, 및 세포내 칼슘 저장소 내로의, 으로부터의 혹은 내의 칼슘의 이동 또는 칼슘 레벨을 비롯한, 임의의 세포내 칼슘-조정 과정의 변경이다. 이들 양상의 어느 것이라도, 칼슘 혹은 기타 이온(특히 양이온) 레벨의 평가, 칼슘 혹은 기타 이온(특히 양이온)의 이동, 칼슘 혹은 기타 이온(특히 양이온) 레벨의 변동, 칼슘 혹은 기타 이온(특히 양이온) 플럭스의 동력학(kinetics) 및/또는 칼슘 혹은 기타 이온(특히 양이온)의 막을 통한 수송을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 다양한 방법으로 검정된다. 변경은 통계학적으로 충분한 임의의 이러한 변화이다. 따라서, 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 테스트 세포 및 대조군 세포에서의 세포내 칼슘이 상이하다고 하면, 이러한 차이는 통계학적으로 충분한 차이이다.

[0350] 세포내 칼슘의 조정은, 세포질 및/또는 세포내 칼슘 저장 소기관, 예컨대, 세포질 세망에서의 칼슘 농도 혹은 레벨의 변경, 세포 혹은 세포내 칼슘 저장소 혹은 소기관 내로의, 으로부터의 또는 내에서의 칼슘의 이동의 변경, 세포 내의 칼슘 위치의 변경, 및 세포 내로의, 으로부터의 혹은 내의 칼슘 플럭스의 동력학 혹은 기타 특성의 변경을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는, 세포내 칼슘의 임의의 변경 혹은 조절이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 조정은, 세포내 칼슘 저장소 혹은 소기관 내로의, 으로부터의 혹은 내에서의 저장-작용 칼슘 도입, 사이토졸 칼슘 완충, 칼슘 레벨 또는 칼슘의 이동, 및/또는 기본 혹은 휴지 중인 사이토졸 칼슘 레벨의 저감 혹은 억제를 내포한다. 세포내 칼슘의 조정은 수용체-매개 이온(예컨대, 칼슘) 이동, 제2전령물질-작용 이온(예컨대, 칼슘) 이동, 세포 내로의 칼슘 유입 혹은 세포로부터의 칼슘 유출, 및/또는 예를 들어, 엔도솜 및 라이소솜을 비롯한 세포내 칸막이로부터의 방출의 변경 혹은 조절을 내포한다.

[0351] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 단백질과 세포내 칼슘 혹은 세포내 칼슘 조정의 측면 간의 관계에 관하여 "내포되는"(involved in)이란 세포 내 단백질의 발현 혹은 활성이 저감되거나, 변경되거나 혹은 제거될 경우, 세포내 칼슘 혹은 세포내 칼슘 조정의 하나 이상의 양상의 동시 혹은 연관된 저감, 변경 혹은 제거가 있음을 의미한다. 발현 혹은 활성의 이러한 변경 혹은 저감은 단백질을 코딩하는 유전자의 발현의 변경에 의해서 혹은 단백질의 레벨을 변경함으로써 일어난다. 따라서, 예를 들어, 저장-작용 칼슘 도입 등과 같은 세포내 칼슘의 양상에 내포된 단백질은 세포내 칼슘의 양상 혹은 세포내 칼슘 조정을 제공하거나 그에 관여하는 것이다. 예를 들어, 저장-작용 칼슘 도입을 제공하는 단백질은 STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질이다.

[0352] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 칼슘 통로의 성분인 단백질은 해당 통로를 형성하는 다수-단백질 복합체에

관여하는 단백질이다.

- [0353] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 세포 내로의 "양이온 도입" 혹은 "칼슘 도입"은 세포내 장소, 예컨대, 세포의 세포질 내로 혹은 세포내 소기관 혹은 저장 부위의 내장 내로의 칼슘 등과 같은 양이온의 도입을 의미한다. 이와 같이 해서, 몇몇 실시형태에 있어서, 양이온 도입은, 예를 들어, 세포의 매체로부터 또는 세포내 소기관 혹은 저장 부위로부터 세포질 내로의 양이온의 이동, 또는 세포질 혹은 세포의 매체로부터 세포내 소기관 혹은 저장 부위 내로의 양이온의 이동이다. 세포내 소기관 혹은 저장 부위로부터 세포질 내로의 칼슘의 이동은 또한 소기관 혹은 저장 부위로부터의 "칼슘 방출"이라 지칭된다.
- [0354] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "세포 반응"이란 세포 내로 혹은 세포 밖으로 혹은 세포 내에 이온 이동을 초래하는 임의의 세포성 반응을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세포 반응은 예를 들어 칼슘 등과 같은 이온에 적어도 부분적으로 의존하는 임의의 세포 활성화와 연관된다. 이러한 활성화는 임의선택적으로, 예를 들어, 세포 활성화, 유전자 발현, 세포내이입, 세포의 유출, 세포 트래킹(cellular trafficking) 및 세포자멸사를 포함한다.
- [0355] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "면역 세포"는 면역 반응의 기능 혹은 활성을 수행하는 세포 및 면역계의 세포를 포함하며, 예컨대, T-세포, B-세포, 림프구, 대식세포, 수지상 세포, 중성구, 호산구, 호염기(basophil), 비만 세포, 형질 세포, 백혈구, 항원 제시 세포 및 자연 살해 세포를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0356] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "사이토카인" 혹은 "사이토카인류"란 몇몇 실시형태에 있어서, 분비 세포 혹은 다른 세포의 거동이나 특성을 변경하는 세포에 의해 분비된 작은 가용성 단백질을 의미한다. 사이토카인류는 세포 내의 거동 혹은 특성, 예컨대, 세포 증식, 사멸 혹은 분화를 개시시키는 사이토카인 수용체에 결합한다. 예시적인 사이토카인류로는 인터루킨류(예컨대, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1알파, IL-1베타 및 IL-1 RA), 과립구집락자극인자(granulocyte colony stimulating factor: G-CSF), 과립구 대식세포 집락자극 인자(granulocyte-macrophage colony stimulating factor: GM-CSF), 온코스타틴(oncostatin) M, 에리트로포에틴(erythropoietin), 백혈병 억제 인자(LIF), 인터페론류, B7.1(CD80이라고도 공지됨), B7.2(B70, CD86이라고도 공지됨), TNF 계열(TNF-알파 TNF-베타, LT-베타, CD40 리간드, Fas 리간드, CD27 리간드, CD30 리간드, 4-1BBL, Trail) 및 MIF를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0357] "저장 작용 칼슘 도입" 혹은 "SOCE"는 세포내 저장소로부터의 칼슘 이온의 방출이 형질막에 대한 유입과 조화를 이루는 기전을 의미한다.
- [0358] 세포 칼슘 항상성은 세포내 칼슘 레벨 및 이동의 제어에 내포된 조절계들의 합산의 결과이다. 세포 칼슘 항상성은, 예컨대, 세포질 세망, 근육 세포질 세망(sarcoplasmic reticulum), 미토콘드리아, 및 엔도솜 및 라이소솜을 포함하는 세포내 소기관을 비롯한 세포 소기관의 막에 대한 칼슘의 이동에 의해 세포 내로 그리고 형질막에 대한 세포 내외로의 칼슘의 이동에 의해, 또한 칼슘 결합에 의해 적어도 부분적으로 달성된다.
- [0359] 세포막에 대한 칼슘의 이동은 특수화된 단백질에 의해 수행된다. 예를 들어, 세포의 공간으로부터의 칼슘은, 각종 칼슘 통로들 및 나트륨/칼슘 교환기를 통해 세포에 도입되어, 칼슘 펌프 및 나트륨/칼슘 교환기에 의해 세포로부터 활발하게 배출된다. 칼슘은 또한 내부 저장소로부터 이노시톨 트리스포스페이트 혹은 리아노딘 수용체를 통해서 방출되고, 칼슘 펌프에 의해 이들 소기관에 의해 흡수되기 쉽다.
- [0360] 칼슘은, 예를 들어, 전압-작용 칼슘(VOC) 통로들, 저장-작용 칼슘(SOC) 통로들, 및 역전 모드에서 작동하는 나트륨/칼슘 교환기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는 수개의 일반적인 부류의 통로들의 어느 하나에 의해 세포 내로 도입된다. VOC 통로들은 막 탈분극화에 의해 활성화되고, 신경 및 근육과 같은 흥분성 세포(excitable cell)에서 발견되며, 대부분은 비흥분성 세포에서 발견되지 않는다. 몇몇 조건 하에서, Ca^{2+} 는 또한 역전 모드에서 작동하는 $Na^+ - Ca^{2+}$ 를 통해서 세포에 도입된다.
- [0361] 세포내이입은, 세포가 세포외 매체로부터 엔도솜을 통해 칼슘을 흡장하는 다른 과정을 제공한다. 또한, 몇몇 세포, 예컨대, 외분비 세포는 세포의 유출을 통해 칼슘을 방출한다.
- [0362] 사이토졸 칼슘 농도는 포유류 세포 내에서 대략 $0.1\mu M$ 에서 통상 추정되는 휴지 레벨로 타이틀하게 조정되는 반면, 세포외 칼슘 농도는 전형적으로 약 $2mM$ 이다. 이 타이틀한 조정은 세포내 소기관의 막 및 형질막에 대한 과도 칼슘 플럭스를 통하여 세포 내로 및 세포 내에 신호의 전달을 용이하게 한다. 세포내 칼슘 신호를 정형화하

고 낮은 휴지 세포질 칼슘 농도를 유지하는 역할을 하는 세포 내의 다수의 세포내 칼슘 이송 및 완충계가 있다. 휴지 중인 세포에서, 기본적인 칼슘 레벨을 유지하는 데 관여되는 주된 구성요소는 칼슘 펌프이고 세포질 세망 및 형질막에 누설된다. 휴지 중인 사이토졸 칼슘 레벨의 교란은 이러한 신호의 전송에 영향을 미치고, 다수의 세포 과정에서 결함을 일으킨다. 예를 들어, 세포 증식은 연장된 칼슘 신호 수순을 수반한다. 기타 세포 과정은 분비, 신호화 및 수정을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니고, 칼슘 신호화를 수반한다.

[0363] 포스포리파제 C(phospholipase C: PLC)를 활성화시키는 세포-표면 수용체는 세포 내 및 세포의 공급원으로부터 사이토졸 Ca^{2+} 신호를 생성한다. $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (세포내 칼슘 농도)의 초기 과도 상승은 세포질 세망(ER)으로부터의 Ca^{2+} 의 방출에 기인하며, 이는 PLC 생성물인, 이노시톨-1,4,5-트리스포스페이트(IP_3)에 의해 개시되어, ER 내의 IP_3 수용체를 개방시킨다(Streb et al. Nature, 306, 67-69, 1983). 형질막에 대한 지속된 Ca^{2+} 도입의 후속상은 이어서 형질막 내의 특수화된 저장 작용 칼슘(SOC) 통로들(SOC 통로들이 칼슘 방출-활성화 칼슘(CRAC) 통로들인 면역 세포의 경우)을 통해 계속된다. 저장-작용 Ca^{2+} 도입(SOCE)은, Ca^{2+} 저장소 자체가 비는 것에 의해 형질막 내의 Ca^{2+} 통로들을 활성화시켜서 해당 저장소를 다시 채우는 것을 돕는 과정이다(Putney, Cell Calcium, 7, 1-12, 1986; Parekh et al., Physiol. Rev. 757-810; 2005). SOCE는 저장소를 다시 채우기 위하여 단순히 Ca^{2+} 를 제공하는 것에 지나지 않지만, 그 자체는 지속된 Ca^{2+} 신호를 발생하여 유전자 발현, 세포 대사 및 세포의 유출로서의 이러한 주된 기능을 제어한다(Parekh and Putney, Physiol. Rev. 85, 757-810 (2005)).

[0364] 림프구 및 비만 세포에 있어서, 항원 혹은 Fc 수용체의 활성화는 세포내 저장소로부터 Ca^{2+} 의 방출을 유발하고, 이어서 형질막 내의 CRAC 통로들을 통한 Ca^{2+} 유입을 초래한다. 세포내 Ca^{2+} 의 후속의 상승은 칼시뉴린을 활성화시키고, 포스파타제는 전사 인자 NFAT를 조정한다. 휴지 중인 세포에 있어서, NFAT는 세포질 내에서 인산화되어 잔류하지만, 칼시뉴린에 의해 탈인산화되면, NFAT는 핵으로 이동하여, 자극 조건 및 세포 유형에 따라서 상이한 유전자 프로그램을 활성화시킨다. 감염에 반응하면서 이식 거부 동안, NFAT는 "효과기"(effector) T 세포의 핵 내에 있는 전사 인자 AP-1(Fos-Jun)과 짝을 이루으로써, 사이토카인 유전자, T 세포 증식을 조정하는 유전자 및 활성 면역 반응을 통제하는 기타 유전자의 전사를 촉진시킨다(Rao et al., Annu Rev Immunol, 1997; 15:707-47). 이에 대해서, 자체 항원을 인식하는 T 세포에 있어서, NFAT는 AP-1의 부제 중에 활성화되고, 다른 계는 자가면역 반응을 억제하는 "아네르기"(anergy)로서 공지된 전사 프로그램을 활성화시킨다(Macian et al., Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell. 2002 Jun. 14; 109(6):719-31). 자체 반응성 효과기 T 세포에 의해 매개된 자가면역을 억제하는 조절성 T 세포라 공지된 T 세포의 하위부류에 있어서, NFAT는 전사 인자 FOXP3와 짝을 이루어 억제인자 기능을 담당하는 유전자를 활성화시킨다(Wu et al., Cell, 2006 Jul. 28; 126(2):375-87; Rudensky A Y, Gavin M, Zheng Y. Cell. 2006 Jul. 28; 126(2):253-256).

[0365] 세포질 세망(ER)은 각종 과정을 수행한다. ER은 작용제-감수성 Ca^{2+} 저장소와 싱크 양쪽 모두로서 역할하고, 단백질 접기(protein folding)/처리하는 그의 내강 내에서 일어난다. 여기서, 수많은 Ca^{2+} -의존성 샤페론 단백질(chaperone protein)은 새롭게 합성된 단백질이 정확하게 접혀서 적절한 목적지에 대해서 발송되는 것을 확실하게 한다. ER은 또한 소포 수송(vesicle trafficking), 응력 신호의 방출, 콜레스테롤 대사의 조절 및 세포자멸사에 관여한다. 이들 과정의 다수는 관내 Ca^{2+} 를 필요로 하고, 단백질 접기불량(misfolding), ER 응력 반응, 및 세포자멸사는 모두 연장된 기간 동안 Ca^{2+} 의 ER을 공핍화함으로써 유도되기 쉽다. Ca^{2+} 의 공급원으로서의 그의 역할 때문에, ER Ca^{2+} 함량은 자극 후에 떨어져야만 하는 것은 분명하다. 그러나, ER의 기능 무결성을 보존하기 위하여, Ca^{2+} 함량이 너무 낮게 떨어지지 않거나 또는 낮은 레벨에서 유지되는 것이 불가결하다. ER의 Ca^{2+} 에 의한 보충은 따라서 모든 진핵 세포에 대한 집중 처리이다. ER Ca^{2+} 함량의 하락은 형질막 내의 저장-작용 Ca 통로들을 활성화시키기 때문에, Ca^{2+} 도입 경로의 주된 기능은 적절한 단백질 합성 및 접기를 필요로 하는 ER Ca^{2+} 레벨의 유지인 것으로 여겨진다. 그러나, 저장-작용 Ca + 통로들은 다른 중요한 역할을 지닌다.

[0366] 저장 작용 칼슘 도입의 이해는, 저장소를 비우는 과정이 Ca^{2+} 방출-활성화된 Ca^{2+} 전류라고 불리는 비만 세포에서

의 Ca^{2+} 전류 또는 I_{CRAC} 를 활성화시켰음을 확립시키는 전기 생리학 연구에 의해 제공되었다. I_{CRAC} 는 비전압 활성화되고, 내부적으로 정류되며, Ca^{2+} 에 대해서 현저하게 선택적이다. 이는 주로 조혈제 기원의 수개의 세포 유형에서 발견된다. I_{CRAC} 는 단지 저장-작용 전류가 아니라, 저장-작용 유입이 Ca^{2+} -침투성 통로들의 패밀리를 망라하여, 상이한 세포 유형에서 상이한 특성을 지니는 것은 이제 명백하다. I_{CRAC} 는 설명되는 제1저장-작용 Ca^{2+} 전류였고, 이는 여전히 저장-작용 유입을 연구하기 위한 가장 대중적인 모델이다.

[0367] 세포내 칼슘에 대한 화합물 혹은 제제의 효과는 세포, 소기관, 칼슘 저장소 혹은 그의 일부(예컨대, 막) 내로, 내에 혹은 밖으로의 이온의 이동 및/또는 세포(사이토졸 및 세포내 소기관 혹은 격막을 포함함) 칼슘의 직접 혹은 간접 평가 또는 측정을 위해 제공되는 각종 스크리닝/동정 방법을 이용해서 모니터링될 수 있다. 다양한 방법이 칼슘 레벨 및 이온 이동 혹은 플럭스를 위하여 이용될 수 있다. 이용되는 특정 방법 및 이용되는 조건은 세포내 칼슘의 특정 양상이 모니터링되는지 혹은 평가되는지에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 몇몇 양상에서, 시약 및 조건은 저장-작용 칼슘 도입, 휴지 중인 사이토졸 칼슘 레벨, 칼슘 완충 및 칼슘 레벨, 및 세포내 소기관 및 칼슘 저장소에 의한 흡수 및 이들로부터의 방출을 구체적으로 평가하는데 이용될 수 있다. 대안적으로, 세포내 칼슘에 대한 화합물 혹은 제제의 효과는, 예를 들어, 세포, 세포내 소기관 혹은 칼슘 저장 격막, 막(예컨대, 탈착된 막 패치 혹은 지질 이중층을 포함함) 또는 무세포 검정 시스템(예컨대, 외측-막외 소포(outside-out membrane vesicle))을 이용하여 모니터링 혹은 평가될 수 있다. 일반적으로, 세포내 칼슘의 몇몇 양상은 테스트 제제의 존재하에 모니터링되거나 평가되고, 또한 테스트 제제의 부재 하에 대조군, 예컨대, 세포내 칼슘과 비교된다.

[0368] **질환, 장애 혹은 병태**

[0369] 임상 연구는 CRAC 통로가 항원에 대한 T 세포 반응을 기반으로 하는 유전자의 활성화를 절대적으로 필요로 하는 것을 입증한다. 지속된 칼슘 도입은 림프구 활성화 및 적응성 면역 반응을 위해 필요로 된다. 림프구 내로의 칼슘 도입은 주로 CRAC 통로들을 통해서 일어난다. 증가된 칼슘은 면역 반응을 위해 요구되는 사이토카인의 NFAT 활성화 및 발현을 초래한다. 저장 작용 칼슘 도입을 억제하는 것은 예방 T 세포 활성화를 예방하는 효과적인 방식이다.

[0370] 세포내 칼슘 레벨을 조정하는 화합물에 의한 CRAC 통로 활성화의 억제는 중증 복합 면역결핍증(severe-combined immunodeficiency: SCID) 환자에서 나타나는 저장-작용 칼슘 도입의 제거에 의해 입증된 바와 같이 면역억제 요법을 제공하는 수단을 제공한다. T 세포 활성화의 주된 결함을 지니는 T 세포 면역결핍증 혹은 SCID을 지니는 환자로부터의, T 세포, 섬유모세포, 및 몇몇 경우에 B 세포는 장-작용 칼슘 도입의 강력한 결함을 나타낸다. SCID 환자는 적응성 면역 반응이 부족하지만, 주 기관에서의 어떠한 손상이나 독성도 없다. SCID 환자 표현형은 CRAC 통로들의 억제가 면역억제를 위한 효과적인 전략인 것을 나타낸다.

[0371] **면역계와 관련된 염증 및 질환/장애를 수반하는 질환/장애**

[0372] 몇몇 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정하는 것이 가능한 본 명세서에 개시된 화합물, 그의 조성물 및 세포내 칼슘 레벨을 조정하는 능력을 지닌 화합물을 확인하기 위하여 본 명세서에서 제공된 방법을 이용해서 치료 혹은 예방된 질환, 장애 혹은 병태는, 염증 및/또는 면역계와 관련된 것을 수반하는 질환, 병태 혹은 장애를 포함한다. 이들 질환으로는 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염, 다발 경화증 등과 같은 신경염증성 질환, 및 면역계의 장애를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0373] 염증성 매개체에 의한 중성구(PMN)의 활성화는 사이토졸 칼슘 농도를 증가시킴으로써 부분적으로 달성된다. 특히 저장-작용 칼슘 유입은 PMN 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 외상은 PMN 저장-작용 칼슘 유입을 증가시키고, 증가된 저장-작용 칼슘 유입으로 인한 사이토졸 칼슘 농도의 연장된 상승은 케모탁신(chemotaxin)에 결합하는 자극-반응을 변경시켜 상처 후 PMN 기능장애에 기여하는 것으로 나타났다. 저장-작용 칼슘 통로들을 통한 PMN 사이토졸 칼슘 농도의 조정은 따라서 상처, 쇼크 혹은 패혈증 후의 빈약한 심혈관 기능 및 PMN-매개 염증의 조절에 유용할 수 있다.

[0374] 칼슘은 림프구 활성화에 결정적인 역할을 한다. 예컨대, 항원 자극에 의한 림프구의 활성화는, 활성화된 T 세포의 핵 인자(nuclear factor of activated T cells: NFAT), NF-카파B, JNK1, MEF2 및 CREB를 비롯한, 세포내 유리 칼슘 농도 및 전사인자의 활성화의 신속한 증가를 초래한다. NFAT는 IL-2(및 기타 사이토카인) 유전자의 주된 전사 조절자이다. 세포내 칼슘 레벨의 지속된 상승은 전사 활성 상태에서 NFAT를 유지할 것을 요구하고,

저장-작용 칼슘 도입에 의존한다. 림프구 내의 저장-작용 칼슘 도입의 저감 혹은 차단은 칼슘-의존 림프구 활성화를 차단한다. 따라서, 몇몇 실시형태에 있어서, 림프구 내의 STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질의 조정, 특히 저장-작용 칼슘 도입(예컨대, 저장-작용 칼슘 도입의 저감 혹은 제거)은, 예를 들어, 만성 면역 질환/장애, 급성 면역 질환/장애, 자가면역 및 면역결핍 질환/장애, 염증, 장기 이식의 이식편 거부 및 이식편-대-숙주 질환 및 변경된(예컨대, 과민성) 면역 반응과 관련된 질환/장애를 비롯한, 면역 및 면역-관련 장애를 치료하는 방법이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 자가면역 질환/장애의 치료는 림프구에서의 저장-작용 칼슘 도입을 저감시키거나, 차단하거나 혹은 제거하는 것을 포함한다.

[0375] 면역 장애의 예로는, 예를 들어, 건선, 류마티스 관절염, 혈관염, 염증성 장 질환, 피부염, 골관절염, 천식, 염증성 근육 질환, 알레르기 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부경화증, 골다공증, 습진, 동종 혹은 이종 이식(기관, 골수, 줄기 세포 및 기타 세포 그리고 조직)의 이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 홍반 루푸스, 염증성 질환, 제1형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근육염, 쇼그렌 증후군, 갑상선염(예컨대, 하시모토 갑상선염 및 자가면역 갑상선염), 중증근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 다발 경화증, 낭성 섬유증, 만성 재발 간염, 원발성 담즙성 간경변, 알레르기 결막염 및 아토피 피부염을 들 수 있다.

[0376] 다른 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 명세서에 개시된 화합물, 그의 조성물, 및 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 화합물을 동정하기 위하여 본 명세서에서 제공되는 방법은, 악성종양의 치료와 관련하여 이용되며, 여기서 악성 종양으로는 림프세망 기원의 악성종양, 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 난소암, 전립선 암 및 직장암을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 저장-작용 칼슘 도입은 암 세포에서의 세포 증식에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[0377] SOCE의 억제제는 종양 세포 증식을 예방하는데 충분하다. 직접 I_{CRAC} 차단제인 피라졸 유도체 BTP-2는 주르카트 세포(Jurkat cell) 및 대장암 세포에서의 증식 및 SOCE를 억제한다. 또한, 지속된 SOCE는 미토콘드리아 Ca²⁺ 흡수를 필요로 하고, 미토콘드리아 Ca²⁺ 흡수의 그 방지는 SOCE 억제를 유발한다. 주르카트 세포의 자극은 NFAT를 탈인산화하는 Ca²⁺-의존 포스포타제 칼시뉴린의 활성화 및 지속된 SOCE를 유발하여 인터루킨-2의 발현과 증식을 촉진시킨다. 다른 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 화합물은 SOCE를 억제하여 암 혹은 기타 증식성 질환 또는 병태의 치료에 이용된다.

[0378] 몇몇 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 명세서에 개시된 화합물, 그의 조성물, 및 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 화합물을 동정하기 위하여 본 명세서에서 제공되는 방법을 이용해서 치료 혹은 예방되는 질환, 장애 혹은 병태로는, 예를 들어, 간성(hepatic) 혹은 간 질환 및 장애를 들 수 있다. 이들 질환, 병태 혹은 장애로는, 예를 들어 이식, 간염 및 간경화로 인한 간 손상을 들 수 있지만, 이것으로 제한되는 것은 아니다.

[0379] 저장-작용 칼슘 도입은 냉기 보존-온기 탈산소화 후의 이식 상처뿐만 아니라 만성 간 질환에 연루되어 있다.

[0380] 몇몇 실시형태에 있어서, 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 본 명세서에 개시된 화합물, 그의 조성물, 및 세포내 칼슘 레벨을 조정할 수 있는 화합물을 동정하기 위하여 본 명세서에서 제공되는 방법을 이용해서 치료 혹은 예방되는 질환, 병태 혹은 장애로는, 콩팥 혹은 신장 질환 및 장애를 들 수 있다. 혈관사이 세포 과다형성은 종종 이러한 질환 및 장애의 주된 특성이다. 다른 실시형태에 있어서, 이러한 질환 및 장애는, IgAN, 막증식성 사구체신염 혹은 루푸스 신장염을 비롯한, 상해의 면역학적 혹은 기타 기전에 의해 초래된다. 혈관사이 세포 복제의 제어의 불균형은 또한 점진적인 신부전의 발병기전에 주된 역할을 하는 것 같다. 정상 성인의 콩팥의 혈관사이 세포의 전환은 1% 미만의 갱신율로 매우 낮다. 사구체/콩팥 질환의 현저한 특성은 혈관사이 세포의 상승된 증식률 혹은 감소된 세포 손실로 인한 혈관사이질 과다형성이다. 혈관사이 세포 증식이 예를 들어 분열 자극으로 인해, 세포 손실 없이 유지될 경우, 혈관 사이질 증식성 사구체신염이 일어난다. 데이터는 혈관사이 세포 성장의 조절자, 특히 성장 인자가 저장-작용 칼슘 통로들을 조절함으로써 작용하는 것으로 여겨지는 것을 나타내고 있다. 또 다른 실시형태에서, 저장-작용 칼슘 유입의 조정자는 혈관사이 세포 증식을 억제함으로써 사구체 질환의 치료를 돕는다.

[0381] 일 양상에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 이로써 제한되지는 않지만, 면역계 세포(예컨대, 림프구, 백혈구, T 세포, B 세포), 섬유모세포(또는 섬유모세포로부터 유래된 세포), 또는 표피, 진피 혹은 피부 세포(예컨대, 각질세포)에서의 SOC 통로 활성의 조정(예컨대, 저감 혹은 억제)의 조정(예컨대, 저감 혹은 억제), 예를 들어, CRAC 통로 활성의 억제(예컨대, I_{CRAC}의 억제, SOCE의 억제)를 들 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세

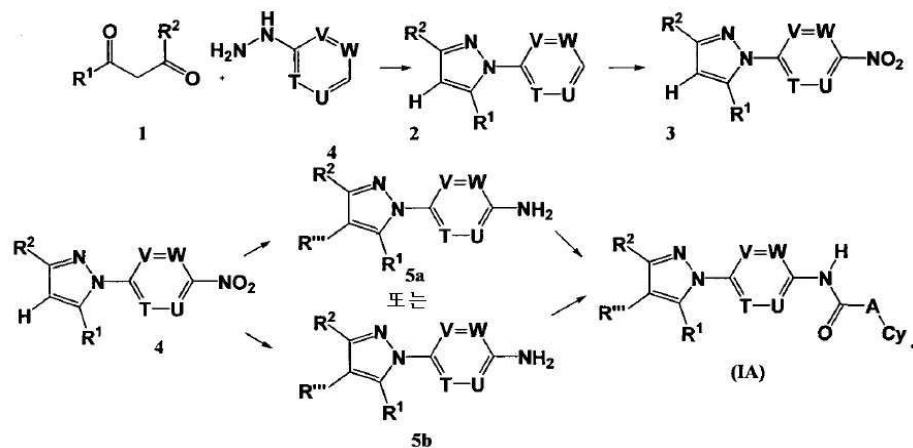
포내 칼슘을 조정하는데 관여하는 1종 이상의 단백질(예컨대, STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질)을 조정하는 단계는, 예를 들어, 단백질의 레벨, 발현, 활성, 기능, 및/또는 분자 상호작용을 저감시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 세포가 세포내 칼슘 조정, 예컨대, 저장-작용 칼슘 도입의 일 양상의 조절의 결여 혹은 칼슘 레벨의 증가를 나타내면, 다른 실시형태에 있어서, 상기 조정하는 단계는 단백질, 예컨대, STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질의 발현, 활성 혹은 기능, 또는 분자 상호작용을 저감시키는 것을 포함한다.

[0382] 본 명세서에 기재된 이하의 일반적인 방법은 본 발명의 화합물을 제조 및 이용하는 방식 및 과정을 제공하며, 이는 제한적이기보다는 예시적인 것이다. 본 발명의 목적을 달성하여 제공하기 위하여 제공된 방법 및 추가의 새로운 방법의 더 한층의 변경도 강구될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 의해 규정된 바와 같은 본 발명의 정신과 범위 내에 들어가는 기타 실시형태도 가능하다는 것을 이해할 필요가 있다.

[0383] 화학식 I의 화합물의 제조의 일반적인 방법

[0384] 본 발명의 화합물은 이하의 방법에 의해 제조될 수 있다. 달리 나타난 경우를 제외하고, 이하의 식들에서 이용될 경우의 모든 변수들은 화학식 IA와 관련하여 상기 설명된 기들을 제시하는 것임을 이해할 필요가 있다. 이들 방법은 마찬가지로 화학식 I(예컨대, I, IA, IA-I 및/또는 IA-III)의 다른 화합물들에도 적용될 수 있다.

[0385] 반응식 1은 L₁과 L₂가 함께 -NH-CO-이고, R'''가 수소 또는 할로젠이며, 기타 모든 변수 R, R¹, R², T, U, V, W, A 및 Cy가 화학식 IA와 관련하여 위에 설명된 바와 같은 것인 화학식 IA의 화합물의 합성을 위한 일반적인 방법을 제공한다:

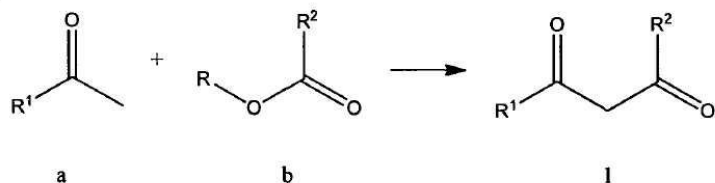


[0386]

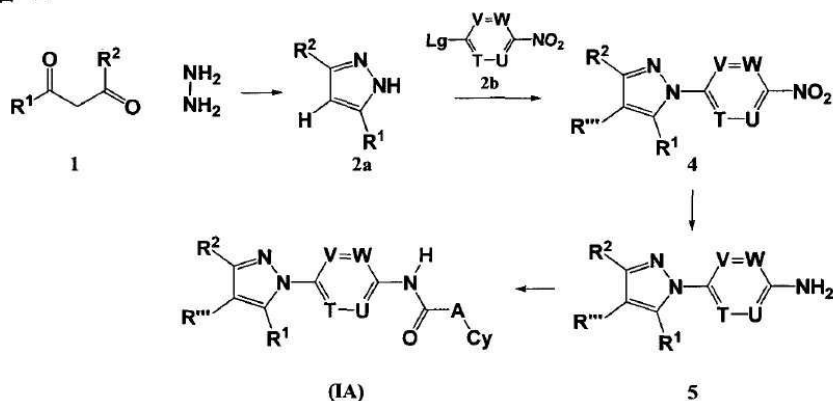
[0387] 화학식 I의 화합물은 화학식 2의 화합물(예컨대, 페닐 하이드라진)과 반응하여 화학식 3의 화합물을 형성할 수 있다. 화학식 3의 화합물은 이어서 예컨대 진한 H₂SO₄와 진한 HNO₃의 혼합물을 이용해서 질산염화되어, 화학식 4의 화합물을 형성한다. 활성탄의 존재 하에 FeCl₃ 및 하이드라진 등에 의한 화학식 4의 화합물의 환원은 R'''가 수소인 화학식 5a의 아민 화합물을 생성한다. 대안적으로, 화학식 4의 화합물의 환원 후 할로겐화는, R'''가 할로젠인 대응하는 화학식 5b의 아민 화합물을 생성한다. 화학식 5a 혹은 5b의 화합물은 적절한 결합 시약의 존재 하에 각종 다른 중간체와 결합되어 화학식 IA의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 5a 혹은 5b의 화합물은, i). (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노) 포스포늄헥사플루오로 포스페이트(BOP 시약) 또는 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC) 등과 같은 1종 이상의 아마이드 결합 시약을 이용해서 Cy-A-COOH와; ii). 식 Cy-A-COCl의 산 염화물과; 또는 iii). A가 NH인 Cy-NCO의 화학식의 아이소사이아네이트류와 결합될 수 있다.

[0388] 반응식 2는 L₁과 L₂가 함께 -NH-CO-이고, R'''가 수소 또는 할로젠이며, 기타 모든 변수 R, R¹, R², T, U, V, W, A 및 Cy가 화학식 IA와 관련하여 위에 설명된 바와 같은 것인 화학식 IA의 화합물의 합성을 위한 일반적인 방법을 제공한다:

스텝-1



스텝-2



[0389]

[0390]

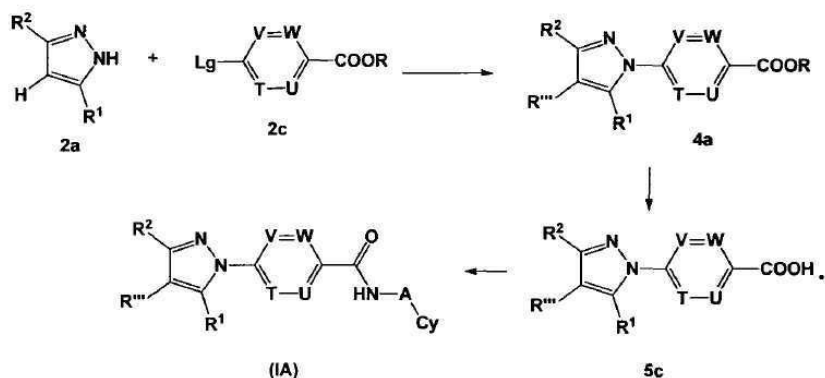
스텝-1: 식 a의 케톤은 금속 알콕사이드, 예컨대, 나트륨 에톡사이드 등과 같은 염기의 존재 하에 식 b의 에스터와 축합되어, 화학식 1의 다이케톤을 얻을 수 있다.

[0391]

스텝-2: 화학식 1의 화합물은 하이드라진과 반응함으로써 화학식 2a의 피라졸 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 2a의 화합물은, 알칼리 금속 탄산염, 예컨대, Cs_2CO_3 등과 같은 적절한 염기의 존재 하에, Lg 가 이탈기(예컨대, 할로젠)인 화학식 2b의 화합물과 반응하여, 화학식 4의 화합물을 얻을 수 있고, 이는 반응식 1에서 위에서 설명된 바와 같은 유사한 변환 수준이 실시되어 화학식 IA의 화합물을 얻을 수 있게 된다.

[0392]

반응식 2A는, L_1 과 L_2 가 함께 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 이고, R''' 가 수소 또는 할로젠이며, 기타 모든 변수 R , R^1 , R^2 , T , U , V , W , A 및 Cy 가 화학식 IA와 관련하여 위에 설명된 바와 같은 것인 화학식 IA의 화합물의 합성을 위한 일반적인 방법을 제공한다:



[0393]

[0394]

화학식 2a의 화합물은, 알칼리 금속 탄산염, 예컨대, Cs_2CO_3 등과 같은 적절한 염기의 존재 하에, Lg 가 이탈기(예컨대, 할로젠)인 화학식 2c의 화합물과 반응하여, 화학식 4a의 화합물을 얻을 수 있고, 이는 이어서 가수분해되어 화학식 5c의 화합물이 수득될 수 있다. 화학식 5c의 화합물은 (벤조트리아아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노) 포스포늄헥사플루오로 포스페이트(BOP 시약) 혹은 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC) 등과 같은 1종 이상의 아마이드 결합 시약을 이용해서 $\text{Cy}-\text{A}-\text{NH}_2$ 와 결합될 수 있다.

[0395]

당업자에게 공지된 바와 같은 소정의 변형을 지니는 마찬가지의 방법들은, 변수들이 적절한 중간체 및 시약들을 이용해서 화학식 I, IA, IA-I 및/또는 IA-III과 관련하여 위에서 설명된 기들을 제시하는 것으로 이해할 필요가

있는 화학식 I, IA, IA-I 및/또는 IA-III의 화합물을 합성하는 데 이용될 수 있다.

[0396]

실험

[0397]

이하의 약어들이 본 발명의 개시를 통해서 이용되었다: EDC.HCl[N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드], HOBt[하이드록시벤조트리아아졸], TEA(트라이에틸아민), DMF(다이메틸포름아마이드), AcOEt(에틸 아세테이트), DCM(다이클로로메탄), DMSO(다이메틸 설펝사이드), THF(테트라하이드로퓨란). 달리 언급되어 있는 경우를 제외하고, 마무리 처리(work-up)는 괄호 안에 표시된 수 층과 유기층 간에 반응 혼합물의 분배, 분리 및 유기층의 Na₂SO₄ 상에서의 건조, 그리고 용매의 증발에 의한 잔사의 수득을 의미한다. 달리 기술되어 있는 경우를 제외하고, 정제는 정지상으로서의 실리카겔과, 이동상으로서 적절한 극성을 지니는 석유 에터(60 내지 80℃에서 비등)와 에틸 아세테이트 혹은 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물을 이용한 칼럼 크로마토그래피를 의미한다. RT(혹은 rt)는 주위 온도(~25 내지 28℃)를 의미한다.

[0398]

중간체 1: 1,3-다이사이클로프로필프로판-1,3-다이온: 나트륨 에톡사이드(8g, 117.64 mmol)를 사이클로프로필 메틸 케톤(5g, 59.4 mmol) 및 메틸 사이클로프로판 카복실레이트(12mL, 118.9 mmol)의 DMSO(30mL) 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 가열하고 나서 0℃로 냉각시켰다. 반응을 6N HCl로 반응 정지시킨 후, 마무리 처리(H₂O/AcOEt)하여 표제 화합물을 갈색 액체로서 수득하였고, 이는 어떠한 정제 없이도 이용되었다.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 16.05 (bs, 0.6H), 5.72 (s, 0.6H) 3.78 (s, 0.8H), 2.08-2.0 (m, 0.8H), 1.62-1.53 (m, 1.2H), 1.12-1.05 (m, 4H), 0.97-0.83 (m, 4H). MS (m/z): 153.2 [M+H]⁺.

[0399]

중간체 2: 1-사이클로프로필-4,4,4-트라이플루오로부탄-1,3-다이온: 중간체 1에 대해서 설명한 것과 마찬가지로 절차를 수행하였다. 사이클로프로필 메틸 케톤(10g, 119 mmol), 에틸 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(29mL, 237 mmol), DMSO(60mL) 및 나트륨 에톡사이드(16.1g, 237 mmol)로부터, 표제 화합물(15g)을 갈색 액체로서 수득하였고, 이는 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 5.65 (s, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H).

[0400]

중간체 3: 4,4,4-트라이플루오로-1-(퓨란-2-일)부탄-1,3-다이온: 중간체 1에 대해서 설명한 것과 마찬가지로 절차를 수행하였다. 1-(퓨란-2-일)에탄논(5g, 45.4 mmol), 에틸 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(12.9g, 90.8 mmol), DMSO(30mL) 및 나트륨 에톡사이드(6.2g, 90.8 mmol)로부터, 표제 화합물을 갈색 액체로서 정량적으로 수득하였고, 이는 정제 없이 이용되었다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.10 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J₁, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.70 (s, 1H).

[0401]

중간체 4: 3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸: 에탄올(20mL) 중의 중간체 1(5.3g, 35 mmol) 및 하이드라진 수화물(1.8mL, 38.3 mmol)을 하룻밤 환류시켰다. 해당 혼합물을 분위기 온도까지 냉각시킨 후 마무리 처리(H₂O/AcOEt)하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. M.P.: 161-164℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 15.2 (bs, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H), 0.98-0.94 (m, 4H). MS (m/z): 149.04 [M+H]⁺.

[0402]

중간체 5: 5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸: 중간체 2 (0.120g, 0.66 mmol) 및 하이드라진 수화물(0.04mL, 0.72 mmol)을 에탄올(6mL) 중에 용해시키고 하룻밤 환류시켰다. 이 혼합물을 RT로 냉각시킨 후 마무리 처리(H₂O/AcOEt)하여 표제 화합물을 갈색 고체(0.114g)로서 수득하였다.

[0403]

중간체 6: 5-(퓨란-2-일)-1-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸: 중간체 4에 대해서 설명한 것과 마찬가지로 절차를 수행하였다. 중간체 3(4g, 19.4 mmol) 및 페닐 하이드라진(2.31g, 21.3 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.52-7.48 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.36-6.33 (m, 1H), 5.96 (d, J_{7.4}, 1H).

[0404]

중간체 7: 1-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카복실산: 중간체 6(2.84g, 10.2 mmol)을 아세트(120mL) 중에 용해시키고, 여기에 KMnO₄(물 135mL 중 11.2g, 71.45 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 3시간 가열하고 나서 rt로 냉각시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물에 아이소프로필 알코올을 첨가하고 rt에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과시키고, 얻어진 여과액을 고진공에서 증발시켰다.

잔사를 1N NaOH 중에 용해시키고 페트에터(petether)로 세척하였다. 수 층을 2N HCl 용액으로 산성화시켜 고체를 얻었다. 이 고체를 여과시키고 고진공 상에서 건조시켜 표제 화합물(2.3g)을 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7.57-7.42 (m, 5H), 7.30 (s, 1H).

[0405] **중간체 8: 메틸 1-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트:** 중간체 7(1.55g, 6.0 mmol)을 MeOH(15mℓ) 중에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서 염화티오닐(1.3mℓ, 18.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 하룻밤 가열하였다. 마무리 처리($\text{AcOEt}:\text{H}_2\text{O}$)에 이어서 고진공에서의 증발에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7.51-7.47 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

[0406] **중간체 9: 3,5-다이사이클로프로필-1-(4-나이트로페닐)-1H-피라졸:** 중간체 4(2.0g, 13.5 mmol) 및 Cs_2CO_3 (5.51g, 40.5 mmol)의 DMSO(15mℓ) 용액을 질소 하 160℃에서 0.5시간 가열하였다. 이 혼합물에, 4-클로로-1-나이트로 벤젠(6.38g, 40.5 mmol)을 첨가하고 동일 온도에서 4시간 교반하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) 및 정제에 의해 표제 화합물(0.8g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.32 (d, J9.0, 2H), 7.92 (d, J9.0, 2H), 5.76 (s, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 4H).

[0407] **중간체 10: 3,5-다이사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-1H-피라졸:** 중간체 4(2.0g, 13.5 mmol) 및 K_2CO_3 (5.5g, 40.6 mmol)의 DMSO(20mℓ) 용액을 질소 하에 120℃에서 0.5시간 가열하였다. 이 혼합물에, 3,4-다이플루오로-1-나이트로벤젠(2.15g, 13.5 mmol)을 첨가하고 동일 온도에서 2시간 교반하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) 및 정제에 의해 표제 화합물을 황색 고체(3.16g)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.19-8.12 (m, 2H), 7.78 (t, J7.9, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H).

[0408] **중간체 11: 2-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-5-나이트로피리딘:** 중간체 4(8.0g, 54.05 mmol) 및 K_2CO_3 (27.96g, 202.6 mmol)의 DMSO(60mℓ) 용액을 질소 하에 110℃에서 0.5시간 가열하였다. 이 혼합물에, 2-클로로-5-나이트로 피리딘(12.8g, 80.75 mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 2시간 교반하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) 및 정제에 의해 표제 화합물(3.03g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 9.24 (d, J2.6, 1H), 8.51 (dd, J2.6, 9.9, 1H), 8.10 (d, J9.2, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 4H), 0.82-0.64 (m, 4H).

[0409] **중간체 12: 에틸 6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)니코티네이트:** 중간체 4(2.0g, 13.5 mmol) 및 K_2CO_3 (5.6g, 40.5 mmol)의 DMSO(15mℓ) 용액을 질소 하에 120℃에서 0.5시간 가열하였다. 이 혼합물에, 에틸-6-클로로니코티네이트(3.8g, 20.3 mmol)를 첨가하고 160℃에서 4시간 교반하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) 및 정제에 의해 표제 화합물(0.26g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.95-8.90 (m, 1H), 8.38 (dd, J2.2, 8.7, 1H), 7.91 (d, J8.7, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.35 (q, J4.12, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.33 (t, J7.1, 3H), 0.99-0.85 (m, 4H), 0.62-0.55 (m, 4H). MS (m/z): 298.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0410] **중간체 13: 5-사이클로프로필-1-(4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 중간체 9에 대해서 수행된 것과 마찬가지로의 절차를 이용하였다. 중간체 5(1.0g, 5.67 mmol), Cs_2CO_3 (5.5g, 16.9 mmol), DMSO(4mℓ) 및 4-클로로-1-나이트로 벤젠(1.93g, 14.1 mmol)으로부터 표제 화합물(0.7g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.38 (d, J7.08, 2H), 7.92 (d, J7.08, 2H), 6.32 (s, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), MS (m/s): 298.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0411] **중간체 14: 5-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 중간체 5(6.3g, 35 mmol) 및 K_2CO_3 (14.6g, 105 mmol)의 DMSO(20mℓ) 용액을 질소 하에 120℃까지 30분간 가열하였다. 이 혼합물에, 1,2-다이플루오로 나이트로벤젠(5.68g, 35 mmol)을 첨가하고 동일 온도에서 2시간 교반하였다. 마무리

리 처리($H_2O/AcOEt$) 및 정제에 의해 표제 화합물(7.52g)을 수득하였다. ^1H-NMR (δ ppm, $DMSO-d_6$, 400 MHz): 8.49 (dd, J2.4, 9.9, 1H), 8.47-8.27 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.84-0.74 (m, 2H).

[0412] **중간체 15: 5-사이클로프로필-1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 중간체 5(1g, 5.7 mmol) 및 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(1g, 5.7 mmol)을 THF 중에 용해시키고 수소화나트륨(274mg, 11.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 물로 반응정지시켰다. 마무리 처리($H_2O/AcOEt$)에 의해 목적으로 하는 생성물을 황색 고무질 액체로서 수득하였다. ^1H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 8.05-8.01 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.80-0.71 (m, 2H).

[0413] **중간체 16: 2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-5-나이트로피리딘:** 중간체 5(1.0g, 5.67 mmol) 및 K_2CO_3 (2.35g, 17.03 mmol)의 $DMSO$ (10ml) 용액을 질소 하에 $90^\circ C$ 에서 30분간 가열하였다. 이 혼합물에, 2-클로로-5-나이트로 피리딘(1.35g, 8.5 mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 2시간 교반하였다. 마무리 처리($H_2O/AcOEt$) 및 정제에 의해 표제 화합물(0.30g)을 수득하였다. ^1H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 9.33 (d, J2.5, 1H), 8.62 (dd, J2.8, 9.0, 1H), 8.19 (d, J9.0, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H).

[0414] **중간체 17: 2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-5-나이트로피리미딘:** 중간체 5(500mg, 2.84 mmol) 및 2-클로로-4-나이트로피리미딘(452mg, 2.84 mmol)을 THF 중에 용해시키고 $0^\circ C$ 까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 수소화나트륨(136mg, 5.7 mmol)을 서서히 첨가하고 반응 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고 물로 반응을 중지시켰다. 마무리 처리($H_2O/AcOEt$) 및 정제를 실시하여 목적으로 하는 생성물(455mg)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 9.58 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H).

[0415] **중간체 18: 메틸 1-(4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트:** 중간체 8(2g, 7.4 mmol)을 아세트산(15ml) 중에 용해시키고, $0^\circ C$ 까지 냉각시키고 나서, 질화 혼합물(6ml HNO_3 및 6ml H_2SO_4)을 적가하였다. 반응 혼합물을 $60^\circ C$ 까지 하룻밤 가열하였다. 마무리 처리($AcOEt:H_2O$) 및 EA와 페트 에터(3:97)를 용리액으로서 이용하는 실리카겔(60-120 메시 실리카겔) 상에서의 정제를 실시하여 표제 화합물(850mg)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 8.37 (d, J9, 2H), 7.68 (d, J9, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0416] **중간체 19: [1-(4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일] 메탄올:** 중간체 18(0.662g, 2.1 mmol)을 THF(5ml)와 MeOH(5ml)의 혼합물 중에 용해시키고 수소화붕소나트륨(79mg, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물의 색이 핑크로 변화되었고, 이어서 여기에 물 2방울을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 1시간 교반한 바, 이 단계에서 핑크색에서 담황색으로 색 변화가 있었다. 상기 반응 혼합물을 더욱 하룻밤 교반하였다. 마무리 처리($AcOEt/H_2O$) 및 유기층의 진공 증발을 실시하여 표제 화합물(558mg)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H-NMR (δ ppm, $DMSO-d_6$, 400 MHz): 8.42 (d, J8.9, 2H), 8.01 (d, J8.9, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.77 (t, J5.4, 1H), 4.63 (d, J5.4, 2H).

[0417] **중간체 20: 1-(4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카브알데하이드:** 옥살릴 클로라이드(0.32 ml, 3.8 mmol)를 DCM 중에 용해시키고, $-78^\circ C$ 까지 냉각시키고 나서 $DMSO$ (0.5ml 7.6 mmol)를 첨가하고 30분간 교반하였다. 이것에 중간체 19(550mg, 1.9 mmol)를 첨가하고, $-78^\circ C$ 에서 20분간 교반하고 나서 트라이에틸 아민(1.06ml, 7.6 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 $0^\circ C$ 까지 가온하고 나서 서서히 rt까지 가열하였다. 마무리 처리($H_2O/AcOEt$)를 실시하여 표제 화합물(375mg)을 수득하였다. 9.85 (s, 1H), 8.41 (d, J8.6, 2H), 7.99 (d, J8.5, 2H), 7.84 (s, 1H).

[0418] **중간체 21: 5-(플루오로메틸)-1-(4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 중간체 19(0.5g, 1.75 mmol)를 DCM(10ml) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 $0^\circ C$ 까지 냉각시켰다. 이것에 (다이에틸아미노) 삼불화황

(0.46mL, 3.5 mmol)을 적가하고, 이 반응 혼합물을 rt에서 30분간 교반하였다. 반응의 완결 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. DCM을 회전증발농축기(rotavapour) 상에서 제거하여 미정제물(crude)을 얻었다. 이 미정제물을 EA와 페트에터(7:97)를 용리액으로서 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(0.41g)을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.42 (d, J9, 2H), 7.86 (d, J9, 2H), 6.94 (d, J3.4, 1H), 5.42 (d, J48.4, 2H).

[0419] **중간체 22: 5-(다이플루오로메틸)-1-(4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 중간체 20(500mg, 1.75 mmol)을 DCM 중에 용해시키고, 0°C까지 냉각시키고 나서 (다이에틸아미노) 삼불화황(0.46mL, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 분리된 DCM 층에 첨가된 물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, DCM을 회전증발농축기 상에서 제거하여 미정제물을 얻었다. 정제 (60-120 메시 실리카겔)[EA:페트에터(60:40)]를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.42 (d, J9.1, 2H), 7.79 (d, J9.1, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (t, J5.3, 1H).

[0420] **중간체 23: 4-클로로-3,5-다이사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-1H-피라졸:** 중간체 10(1.15g, 3.40 mmol)을 DMF 중에 용해시키고, 이것에 0°C에서 N-클로로숙신이미드(0.64g, 4.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, rt에서 2시간 교반하여 반응을 허용하였다. 반응의 완결 후, 마무리 처리(EtOAc) 및 정제를 실시하여 표제 화합물(0.575g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.18-8.09 (m, 2H), 7.64 (t, J8.3, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 4H), 0.68-0.60 (m, 4H).

[0421] **중간체 24: 4-클로로-5-사이클로프로필-1-(4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 중간체 13(1g, 3.36 mmol)를 DMF 중에 용해시키고, 이것에 0°C에서 N-클로로숙신이미드(0.54g, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, rt에서 2시간 교반하여 반응을 허용하였다. 반응의 완결 후, 마무리 처리(EtOAc)를 실시하여 표제 화합물(0.802mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.39 (d, J9, 2H), 7.82 (d, J9, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H).

[0422] **중간체 25: 5-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 중간체 14(1.05g, 3.40 mmol)를 DMF 중에 용해시키고, N-클로로숙신이미드(0.545g, 4.08 mmol)에 0°C에서 첨가하였다. 이어서, 실온에서 2시간 교반하여 반응을 허용시켰다. 반응 완결 후, 마무리 처리(EtOAc) 및 정제를 실시하여 표제 화합물(1g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.23-8.16 (m, 2H), 7.72 (t, J7.5, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 2H).

[0423] **중간체 26: 2-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-5-나이트로피리딘:** 중간체 16(1.5g, 5.0 mmol)을 DMF 중에 용해시키고, 이것에 N-클로로숙신이미드(0.8g, 6 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이어서, rt에서 2시간 교반하여 이 반응을 허용시켰다. 반응 완결 후, 마무리 처리(EtOAc) 및 정제를 실시하여 표제 화합물(0.802g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 9.34 (d, J2.5, 1H), 8.65 (dd, J2.5, 9, 1H), 8.09 (d, J9, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 2H).

[0424] **중간체 27: 4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)아닐린:** 철 분말(0.88g, 15.8 mmol) 및 염화암모늄(17mg, 0.3 mmol)을 중간체 9(0.85g, 3.15 mmol)의 EtOH/ H_2O (2:1, 15mL)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 30분간 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 농축 후 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체(0.68g)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 7.11 (d, J8.6, 2H), 6.61 (d, J8.6, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 4H), 0.61-0.56 (m, 4H). MS (m/z): 240.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0425] **중간체 28: 4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로아닐린:** 철 분말(1.86g, 34.8 mmol) 및 염화암모늄(30mg, 0.7 mmol)을 중간체 10(2g, 7.0 mmol)의 EtOH/ H_2O (2:1, 30mL)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) 및 농축을 실시하여 표제 화합물을 황색 고체(1.34g)로서 수득하였다.

- [0426] **중간체 29: 4-(4-클로로-3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로아닐린:** 철 분말(0.48g, 8.9 mmol) 및 염화암모늄(9mg, 0.17 mmol)을 중간체 23(0.57g, 1.8 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 7.5mℓ)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 농축 후 마무리 처리(H₂O/AcOEt)를 실시하여 중간체 29를 황색 고체(0.46g)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.02 (t, J8.6, 1H), 6.45-6.38 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 4H), 0.69-0.60 (m, 2H). MS (m/z): 291.98 [M+H]⁺.
- [0427] **중간체 30: 6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-아민:** 철 분말(0.79g, 14.17 mmol) 및 염화암모늄(15mg, 0.28 mmol)을 중간체 11(0.77g, 2.86 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 15mℓ)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 농축 후 마무리 처리(H₂O/AcOEt)를 실시하여 중간체 30을 황색 고체(0.570g)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.75 (d, J2.5, 1H), 7.27 (d, J8.6, 1H), 7.06 (dd, J2.7, 8.6, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 0.90-0.72 (m, 4H), 0.69-0.50 (m, 4H).
- [0428] **중간체 31: 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]아닐린:** 중간체 27에 대해서 이용된 것과 마찬가지로 절차를 수행하였다. 중간체 13(0.69g, 2.32 mmol), EtOH-H₂O(2:1, 12mℓ), Fe(0.64g, 15.8 mmol) 및 NH₄Cl(0.012mg, 0.22 mmol)로부터, 표제 화합물을 황색 고체(0.49g)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.19 (d, J8.64, 2H), 6.65 (d, J8.64, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H). MS (m/z): 268.1 [M+H]⁺.
- [0429] **중간체 32: 4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]아닐린:** 철 분말(0.67g, 12.05 mmol) 및 염화암모늄(25mg, 4.8 mmol)을 중간체 24(0.800g, 2.41 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 15mℓ)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 농축을 실시하여 중간체 32를 황색 고체(0.720g)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.19 (d, J8.6, 2H), 6.63 (d, J8.6, 2H), 5.51 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H).
- [0430] **중간체 33: 4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로아닐린:** 철 분말(4.75g, 85.1 mmol) 및 염화암모늄(90mg, 1.7 mmol)을 중간체 14(5g, 17.00 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 45mℓ)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 농축 후 마무리 처리(H₂O/AcOEt)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체(4.3g)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.16 (t, J8.5, 1H), 6.50-6.45 (m, 3H), 5.86 (s, 2H), 1.60-1.51 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H).
- [0431] **중간체 34: 4-(4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로아닐린:** 철 분말(0.8g, 56 mmol) 및 염화암모늄(300mg, 5.8 mmol)을 중간체 26(1.0g, 2.88 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 15mℓ)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 농축을 실시하여 중간체 34를 담황색 고체(0.87g)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.19 (t, J8.6, 1H), 6.50-6.45 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H).
- [0432] **중간체 35: 4-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3,5-다이플루오로아닐린:** 철 분말(1.14g, 20.5 mmol) 및 염화암모늄(21mg, 0.41 mmol)을 중간체 15(1.36g, 4.1 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 30mℓ)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 농축을 실시하여 표제 화합물(680mg)을 황색 고

체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 6.54 (s, 1H), 6.37 (d, J10.6, 2H), 6.24 (s, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H). MS (m/z): 304.06 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0433] **중간체 36: 6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일] 피리딘-3-아민:** 철 분말(0.279g, 5.00 mmol) 및 염화암모늄(5mg, 0.09 mmol)을 중간체 16(0.77g, 2.86 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 9mL)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 농축 후 마무리 처리(H₂O/AcOEt)를 실시하여 중간체 36을 황색 고체(0.239g)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 7.84 (d, J2.6, 1H), 7.33 (d, J8.6, 1H), 7.12 (dd, J2.6, 8.6, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 2H). MS (m/z): 269.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0434] **중간체 37: 6-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일] 피리딘-3-아민:** 철 분말(1.56g, 28.0 mmol) 및 염화암모늄(600mg, 11.2 mmol)을 중간체 26(1.7g, 5.60 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 15mL)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 농축을 실시하여 중간체 37을 황색 고체(1.1g)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.04 (s, 1H), 7.39 (d, J8.2, 1H), 7.20 (d, J8, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H).

[0435] **중간체 38: 2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일] 피리미딘-5-아민:** 철 분말(466mg, 1.67 mmol) 및 염화암모늄(8mg, 0.17 mmol)을 중간체 17(0.41g, 1.41 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 7.5mL)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 농축을 실시하여 중간체 38(0.35g)을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.20 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.80-0.68 (m, 2H). MS (m/z): 267.73 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

[0436] **중간체 39: 4-[5-(플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]아닐린:** 철 분말(434mg, 7.78 mmol) 및 염화암모늄(8mg, 0.15 mmol)을 중간체 21(450mg, 1.56 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 15mL)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 농축을 실시하여 표제 화합물(335mg)을 황색 고체(460mg)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 7.16 (d, J8.6, 2H), 7.12 (d, J2.8, 1H), 6.65 (d, J8.6, 2H), 5.5 (s, 2H), 5.4 (d, J48.3, 2H).

[0437] **중간체 40: 4-[5-(다이플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]아닐린:** 철 분말(0.39g, 7.78 mmol) 및 염화암모늄(90mg, 1.7 mmol)을 중간체 22(0.41g, 1.41 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 7.5mL)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 합한 층들의 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 농축을 실시하여 중간체 40(0.35g)을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J8.7, 2H), 7.10 (t, J53, 1H), 6.64 (d, J8.7, 2H), 5.60 (s, 2H).

[0438] **중간체 41: 2-클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]아세트아마이드:** 클로로아세틸 클로라이드(0.2mL, 2.39 mmol)를 0°C에서 중간체 27(600mg, 2.24 mmol)의 다이클로로메탄(DCM)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 15분간 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/DCM)를 실시하여 중간체 41을 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0439] **중간체 42: 2-클로로-N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]아세트아마이드:** 클로로아세틸 클로라이드(0.05mL, 0.62 mmol)를 0°C에서 중간체 31(150mg, 0.561 mmol)의 다이클로로메탄(DCM)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 15분간 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/DCM)를 실시하여 표제 화합물을 수득하였

고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0440] **중간체 43: 2-클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아세트아마이드:** 클로로아세트 클로라이드(0.16mL, 2.00 mmol)를 0℃에서 중간체 36(500mg, 1.86 mmol)의 다이클로로메탄(DCM)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 15분간 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/DCM)를 실시하여 중간체 43을 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0441] **중간체 44: 5-사이클로프로필-1-(4-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 5mL 물 중의 중간체 31(2g, 7.49 mmol)에 진한 HCl(5mL)을 가하고, 0℃까지 냉각시켰다. 이것에 아질산나트륨 용액(1g, 15 mmol)을 서서히 첨가하고 0℃에서 5분간 교반하였다. 이 혼합물에 요오드화칼륨 용액(2.5g, 15 mmol)을 동일 온도에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 정제를 실시하여 목적으로 하는 생성물을 황색 액체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.92 (d, J8.6, 2H), 7.47 (d, J8.6, 2H), 6.65 (s, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H).

[0442] **중간체 45: 5-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸:** 5mL 물 중의 중간체 33(1.9g, 7.20 mmol)에 진한 HCl(5mL)을 가하고 0℃까지 냉각시켰다. 이것에 아질산나트륨 용액(1g, 15 mmol)을 서서히 첨가하고, 0℃에서 15분간 교반하였다. 이 혼합물에 요오드화칼륨 용액(2.5g, 15 mmol)을 동일 온도에서 첨가하고 이 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 정제를 실시하여 목적으로 하는 생성물을 황색 액체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.01 (dd, J1.7, 9.5, 1H), 7.79 (dd, J1.7, 8.4, 1H), 7.45 (t, J8.1, 1H), 6.63 (s, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 2H).

[0443] **중간체 46: 6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)니코틴산:** 중간체 12(300mg, 1 mmol)의 THF:H₂O(1:1) 용액에 수산화칼륨(83mg, 1.5 mmol)을 첨가하고 5시간 동안 환류시켰다. 반응의 완결 후, 반응 혼합물을 2N HCl로 산성화시키고, (H₂O/AcOEt)로 마무리 처리하여 표제 화합물(240mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.3 (bs, 1H), 8.90 (d, J2.0, 1H), 8.35 (dd, J2.2, 8.6, 1H), 7.89 (d, J8.6, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.00-0.82 (m, 4H), 0.75-0.62 (m, 4H).

[0444] **중간체 47: 4-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조산:** 마그네슘(32mg, 1.32 mmol) 및 약간의 요오드를 불활성 분위기 하에 에터 중에 현탁시켰다. 이것에 소량의 요오드화메틸을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 환류시켜 그리그나드 형성을 개시시켰다. 이 단계에서, 중간체 44(500mg, 1.32 mmol)를 첨가하고 환류 조건 하에 반응을 계속 행하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고 드라이 아이스 조각을 첨가하고 나서 진한 HCl을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과시키고 고진공에서 건조시켜 표제 화합물(100mg)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.2 (bs, 1H), 8.11 (d, J8.6, 2H), 7.82 (d, J8.6, 2H), 6.7 (s, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H).

[0445] **중간체 48: 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로벤조산:** 마그네슘(143mg, 6 mmol) 및 약간의 요오드를 불활성 분위기 하에 에터 중에 현탁시켰다. 이것에 소량의 요오드화메틸을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 환류시켜 그리그나드 형성을 개시시켰다. 이 단계에서, 중간체 45(790mg, 2 mmol)를 첨가하고 환류 조건 하에 반응을 계속 행하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고 드라이 아이스 조각을 첨가하고 나서 2N HCl을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과시키고 고진공에서 건조시켜 표제 화합물(160mg)을 회백색(off-white) 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.6 (bs, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H).

[0446] **중간체 49: 에틸 6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일] 니코티네이트:**

[0447] 중간체 5(0.84g, 4.7 mmol) 및 K₂CO₃(1.9g, 14.1 mmol)의 DMSO(10mL) 용액을 질소 하 80℃에서 0.5시간 가열하였다. 이 혼합물에, 에틸-6-클로로니코티네이트 (3.8g, 20.3 mmol)를 첨가하고, 80℃에서 4시간 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 정제에 의해 표제 화합물(0.26g)을 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz):

9.11 (d, J1, 1H), 8.44 (d, J2.2, 8.6, 1H), 8.00 (d, J8.6, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.45 (q, J7.1, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 1.43 (t, J7.1, 3H), 1.11-1.01 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H).

중간체 50: 6-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)니코틴산: 중간체 49(600mg, 1.8 mmol)의 MeOH:H₂O(2:1) 용액에 수산화나트륨(221mg, 5.4 mmol)을 첨가하고 2시간 동안 환류시켰다. 반응의 완결 후, 반응 혼합물을 2N HCl로 산성화시키고 마무리 처리(H₂O/AcOEt)하여 순수한 화합물(452mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.18 (d, J2.0, 1H), 8.50 (dd, J2.2, 8.6, 1H), 8.07 (d, J8.6, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 2H), 0.78-0.71 (m, 2H).

중간체 51: 에틸 2-[(다이메틸아미노)메틸렌]-3-옥소뷰타노에이트: 에틸 아세토아세테이트(15g, 115 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸 아세탈(13.7g, 115 mmol)을 rt에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 완결 후, 반응 혼합물을 회전증발농축기 상에서 증류시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 EtOAc와 페트에터(10:90)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제 화합물(20g)을 수득하였다.

중간체 52: 에틸 4-메틸피리미딘-5-카복실레이트: 중간체 51(9.7g, 52.4 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(5.4g, 52.4 mmol)를 EtOH 중에 용해시키고, NaOEt(3.6g, 52.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 6시간 환류시켰다. 그 후, 에탄올을 회전증발농축기 상에서 제거하고 나서 마무리 처리(AcOEt/H₂O)하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을, 60-120 메시 실리카겔 및 용리액으로서 AcOEt와 페테터(25:75)를 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제 화합물(2.7g)을 수득하였다.

중간체: 53: 4-메틸피리미딘-5-카복실산: 중간체 52(2.6g, 15.64 mmol)를 수산화나트륨 용액(1.88g, 물 4mL 중 47 mmol) 중에 용해시키고 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 진한 HCl로 산성화시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(1.5g)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.5 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 2.71 (s, 3H).

중간체 54: 에틸 2,4-다이메틸피리미딘-5-카복실레이트: 중간체 51(17.6g, 95 mmol) 및 아세트아미딘 하이드로클로라이드(17.6g, 95 mmol)를 EtOH 중에 용해시키고 NaOEt(6.5g, 95 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 그 후, 에탄올을 회전증발농축기 상에서 제거하고 나서 마무리 처리(AcOEt/H₂O)하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을, 60-120 메시 실리카겔을 이용하고 AcOEt와 페트에터(25:75)를 용리액으로서 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(7.3g)을 수득하였다.

중간체 55: 2,4-다이메틸피리미딘-5-카복실산: 중간체 54(7.3g, 40.5 mmol)를 수산화나트륨 용액(4.86g, 물 10mL 중 121.6 mmol) 중에 용해시키고 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고 진한 HCl로 산성화시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물을 정량적이고 황색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.5 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

중간체 56: 에틸 4-메틸티아졸-5-카복실레이트: 4-메틸티아졸-5-카복실산을 DCM 중에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 염화옥살릴(7.6ml, 88 mmol) 및 DMF(2방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 교반하고 DCM을 회전증발농축기상에서 제거하였다. 잔사를 0℃에서 MeOH 중에 용해시키고 rt에서 30분간 교반하였다. MeOH를 회전증발농축기 상에서 제거하여 미정제물을 마무리 처리(AcOEt/H₂O)하여 표제 화합물(4.1g)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.83 (s, 1H), 4.35 (q, J7.2, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.37 (t, J7.2, 3H).

중간체 57: (4-메틸티아졸-5-일) 메탄올: 중간체 56(262mg, 1.6 mmol)을 MeOH 중에 용해시키고 수소화붕소나트륨 (126mg, 3.2 mmol)을 첨가하고 나서 이 반응 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반하였다. MeOH를 회전증발농축기 상에서 제거하고 잔사를 마무리 처리(AcOEt/H₂O)하여 표제 화합물(183mg)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.67 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

중간체 58: 4-메틸티아졸-5-카르보알데하이드: 옥살릴 클로라이드(0.8ml, 9.8 mmol)를 DCM 중에 용해시키고, -78℃ 까지 냉각시키고 나서 DMSO(1.39ml 19.6 mmol)를 첨가하고 30분간 교반하였다. 이것에 중간체 57(630mg, 4.9 m

mol)을 첨가하고, -78°C 에서 20분간 교반하고 나서 트라이에틸 아민(2.7ml, 7.6 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C 까지 가온하고 나서 서서히 rt까지 가열하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$)를 실시하여 표제 화합물(408mg)을 황색 고체로서 수득하였다. $^{10}\text{H-NMR}$ (δ , 1H), 9.37 (s, 1H), 2.71 (s, 3H).

[0457] **중간체 59: 4-메틸티아졸-5-아민:** 4-메틸티아졸-5-카복실산(1g, 7 mmol)을 아세톤(50ml) 중에 용해시키고 0°C 까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 트라이에틸 아민(0.84g, 8.3 mmol)을 첨가하고, 5분 후, 에틸클로로포르메이트(0.9g, 8.3 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 rt에서 1시간 교반하고 나서, 이것에 0°C 에서 소듐 아자이드 용액(0.9g, H_2O 5ml 중 13.8 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 rt에서 30분간 교반하고, 아세톤을 제거하고, 잔사를 에터로 추출하였다. 에터를 회전증발농축기 상에서 제거하여 미정제물을 얻었다. 이 미정제물을 1,4-다이옥산 중에 용해시키고, 진한 H_2SO_4 를 가하고 1시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, NaOH 수용액으로 pH를 9로 조정하고 나서 EtOAc를 이용해서 추출하여 표제 화합물(0.24g)을 갈색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 7.98 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).

[0458] **중간체 60: 1-페닐사이클로뷰탄카보나이트릴:** 수소화나트륨(1.54g, 64.1 mmol)을 DMF(15ml) 중에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켰다. 페닐 아세토나이트릴(3g, 25.6 mmol) 및 1,3-다이브로모프로판(5.2g, 25.6 mmol)을 DMF(15ml) 중에 용해시키고, 상기 혼합물에 0°C 에서 적가시켰다. 이 혼합물을 rt로 가온시키고 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{톨루엔}$)를 실시하여 표제 화합물(2.61g)을 미정제물로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 다음에 이용되었다.

[0459] **중간체 61: 1-페닐사이클로뷰탄카복실산:** 중간체 60(2.6g, 16.54 mmol)를 에틸렌글라이콜 중에 용해시키고, 수산화칼륨(5.6g, 99.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 160°C 까지 2시간 동안 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고 톨루엔과 물을 첨가하였다. 수 층을 분리하고, HCl로 산성화시켜, pH를 4로 조절하였다. 수 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 에틸 아세테이트층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 에틸 아세테이트를 회전증발농축기 상에서 제거하여 표제 화합물(930mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0460] **중간체 62: (Z)-1-사이클로프로필-4,4-다이플루오로-3-하이드록시뷰트-2-엔-1-온:** 헥사메틸다이실라잔(1g, 6.2 mmol) 및 다이에틸에터를 RBF 중에 넣고, 질소 분위기 하에 -78°C 까지 냉각시켰다. n-BuLi(7.7ml)을 첨가하고 15분간 교반하였다. 사이클로프로필 메틸 케톤(0.66ml, 6.8 mmol)을 첨가하고 -78°C 에서 45분간 교반하였다. 이 단계에서, 메틸 2,2-다이플루오로아세테이트(1.62ml, 18.58 mmol)를 첨가하고 나서, 이 반응 혼합물을 rt로 하고 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고 에터층을 분리해내고 수층을 1N HCl로 산성화시켰다. 다이에틸 에터 및 에터로 추출한 수층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 다이에틸 에터를 회전증발농축기 상에서 제거하여 표제 화합물(390mg)을 수득하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 6.08 (s, 1H), 5.95 (t, J54.2, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H).

[0461] **중간체 63: 5-사이클로프로필-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸:**

[0462] 중간체 62(390mg, 2.4 mmol)를 에탄올(2ml) 중에 용해시키고, 하이드라진 수화물(0.13ml, 2.65 mmol) 및 HCl(0.18ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 에탄올을 회전증발농축기 상에서 제거하고 나서, 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$)하여 표제 화합물(290mg)을 수득하였다. 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 6.84 (t, J54.8, 1H), 6.15 (s, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H).

[0463] **중간체 64: 3-사이클로프로필-5-(다이플루오로메틸)-1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-1H-피라졸과 5-사이클로프로필-3-(다이플루오로메틸)-1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-1H-피라졸의 혼합물:** 중간체 63(100mg, 0.63 mmol), Cs_2CO_3 (622mg, 1.9 mmol) 및 아세톤(5ml)을 혼합하고 가열·환류시켰다. 30분 후, 1,2-다이플루오로-4-벤젠(253mg, 1.59 mmol)을 첨가하고 1시간 동안 반응을 계속시켰다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$)에 이어서 60-120 메시 실리카겔 및 용리액으로서의 EtOAc와 페트에터(3:97)를 사용하는 정제를 실시하여 표제 화합물(65mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.23-8.10 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 1H), 6.71 (t, J54.8, 0.37H), 6.66 (t, J54.8, 0.63H), 6.43 (s, 0.37 H), 6.25 (s, 0.63H), 2.05-1.95 (m, 0.37H), 1.70-1.61 (m, 0.63H), 1.04-

0.94 (m, 2H), 0.86-0.80(m, 0.74H), 0.77-0.71 (m, 1.26H).

[0464] **중간체 65: 4-(3-사이클로프로필-5-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로아닐린과 4-(5-사이클로프로필-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로아닐린의 혼합물:** 철 분말(120mg, 2.31 mmol) 및 염화암모늄(2mg, 0.046 mmol)을 중간체 64(130mg, 0.46 mmol)의 EtOH/H₂O(2:1, 1.65mℓ) 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 30 분간 환류시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 해당 셀라이트를 에탄올로 세척하였다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 합해진 층들의 농축을 실시하여 표제 화합물을 황색 고체(90mg)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.12 (t, J8.5, 0.63 H), 7.08-7.03 (m, 0.37H), 6.90 (t, J54.8, 0.63H), 6.84 (t, J54.8, 0.37H), 6.50-6.38 (m, 2.37H), 6.25 (s, 0.63H), 5.81 (s, 2H), 1.95-1.86 (m, 0.37H), 1.57-1.48 (m, 0.63H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H).

[0465] **아마이드 형성에 대한 일반적인 절차:**

[0466] **절차-1:** 적절한 아닐린(1eq.), 필수 산(1.1eq.), EDC.HCl(1.2 eq.), HOBT(0.5eq.) 및 TEA(3 eq.)의 DMF 용액을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 정제를 실시하여 목적으로 하는 생성물을 수득하였다.

[0467] **절차-2:** 산(1eq.)을 DCM 중에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서 염화옥살릴(3eq.) 및 DMF 3방울을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 DCM을 회전증발농축기 상에서 제거하여 산 염화물을 수득하였다. N₂ 분위기 하에 DCM 중에 아민을 용해시키고 피리딘(1.3eq)을 첨가하였다. 이 혼합물에 DCM 중 산 염화물을 첨가하고, 아민이 완전히 소비될 때까지 실온에서 교반하였다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 정제를 실시하여 목적으로 하는 생성물을 수득하였다.

[0468] 이들 절차를 이용해서 이하의 화합물들을 제조하였다:

[0469] **실시예 1**

[0470] **N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드:**

[0471] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(60mg)을 4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복실산(86mg, 0.60 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.50 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 117-120℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.86 (s, 1H), 7.79 (d, J8.8, 2H), 7.59 (d, J8.8, 2H), 5.81 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 2H), 0.92-0.90 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 363.96 [M-H]⁻.

[0472] **실시예 2**

[0473] **N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드**

[0474] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(102mg)을 4-메틸티아졸-5-카복실산(78mg, 0.54 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.50 mmol)로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P. 110-114℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.37 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.78 (d, J8.7, 2H), 7.55 (d, J8.7, 2H), 5.79 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.89-1.71 (m, 2H), 0.94-0.80 (m, 4H), 0.69-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 363.11 [M-H]⁻.

[0475] **실시예 3**

[0476] **N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드:**

[0477] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(87mg)을 2,4-다이메틸티아졸-5-카복실산(94mg, 0.59 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.50 mmol)로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P. 98-114℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.22 (s, 1H), 7.76 (d, J8.4, 2H), 7.52 (d, J8.4, 2H), 5.79 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.88-1.73 (m, 2H), 0.95-0.82 (m, 4H), 0.69-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 379.20 [M+H]⁺.

[0478] **실시예 4**

[0479] **N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드**

[0480] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(55mg)을 5-메틸아이소옥사졸-4-카보닐 클로라이드(79mg) 및 중간체 27로부터

터 백색 고체로서 제조하였다. M.P. 153-158°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.17 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.79 (d, J7.6, 2H), 7.56 (d, J7.6, 2H), 5.80 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H), 0.91-0.70 (m, 4H), 0.69-0.55 (m, 4H). MS (m/z): 347.08 [M-H] $^-$.

[0481] 실시예 5

[0482] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드:

[0483] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(147mg)을 3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복실산(155mg, 1 mmol) 및 중간체 27(150mg, 0.62 mmol)로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 115-119°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.18 (s, 1H), 7.76 (d, J8.7, 2H), 7.55 (d, J8.7, 2H), 5.79 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.73 (m, 2H), 0.94-0.80 (m, 4H), 0.70-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 363.27 [M+H] $^+$.

[0484] 실시예 6

[0485] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]벤즈아마이드:

[0486] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(90mg)을 벤질 클로라이드(64mg, 0.45 mmol) 및 중간체 27(100mg, 0.41 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 133-138.5°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.39 (s, 1H), 7.96 (d, J7.1, 2H), 7.91 (d, J9.0, 2H), 7.61-7.51 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 4H), 0.68-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 341.9 [M-H] $^-$.

[0487] 실시예 7

[0488] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-메틸벤즈아마이드:

[0489] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(130mg)을 중간체 27(200mg, 0.84 mmol) 및 p-톨루엔산(182mg, 1.34 mmol)로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 127.5-129.8°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.44 (s, 1H), 7.85 (d, J8.8, 2H), 7.57 (d, J8.7, 1H), 7.53 (d, J8.8, 2H), 7.47 (d, J7.5, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 0.93-0.80 (m, 4H), 0.69-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 358.03 [M+H] $^+$.

[0490] 실시예 8

[0491] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드:

[0492] 표제 화합물(77mg)을 2,6-다이플루오로벤조산 및 중간체 27(120mg, 0.50 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P. 158-163°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.93 (s, 1H), 7.79 (d, J8.8, 2H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.25 (t, J8.0, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 378.4 [M-H] $^-$.

[0493] 실시예 9

[0494] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드:

[0495] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(120mg)을 2,3-다이플루오로벤조산 및 중간체 27(95mg, 0.60 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P. 135-142°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.69 (s, 1H), 7.81 (d, J8.8, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.57 (d, J8.8, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 380.26 [M+H] $^+$.

[0496] 실시예 10

[0497] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3-(메틸설포닐)벤즈아마이드

[0498] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(63mg)을 3-(메틸설포닐)벤질 클로라이드(100mg, 0.45 mmol) 및 중간체

27(120mg, 0.50 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 203-208°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J7.5, 1H), 8.14 (d, J7.5, 1H), 7.89 (d, J8.8, 2H), 7.83 (t, J7.8, 1H), 7.59 (d, J8.8, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 0.96-0.81 (m, 4H), 0.69-0.60 (m, 4H). MS(m/z): 422.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0499] 실시예 11

[0500] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-(메틸설포닐)벤즈아마이드

[0501] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(97mg)을 4-(메틸설포닐)벤질 클로라이드(100mg, 0.46 mmol) 및 중간체 27(110mg, 0.45 mmol)로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P. 171-176°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.64 (s, 1H), 8.18 (d, J8.3, 2H), 8.09 (d, J8.3, 2H), 7.89 (d, J8.8, 2H), 7.58 (d, J8.8, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 4H), 0.68-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 422.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0502] 실시예 12

[0503] 2-클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-(메틸티오)벤즈아마이드:

[0504] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(24mg)을 2-클로로-5-(메틸티오)벤조산(109mg, 0.54 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.45 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 168-173°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.66 (s, 1H), 7.82 (d, J8.8, 2H), 7.55 (d, J8.8, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 4H). MS (m/z): 422.03 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0505] 실시예 13

[0506] 2-클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-(메틸설포닐)벤즈아마이드

[0507] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(58mg)을 2-클로로-5-(메틸설포닐)벤질 클로라이드(120mg, 0.47 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.45 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 60-65°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.85 (s, 1H), 8.16 (d, J2.1, 1H), 8.03 (dd, J2.0, 8.4, 1H), 7.88 (d, J8.4, 1H), 7.81 (d, J8.8, 2H), 7.58 (d, J8.8, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 2H), 0.95-0.82 (m, 4H), 0.70-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 454.07 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0508] 실시예 14

[0509] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0510] 일반 절차-1에 따라서, N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐] 니코틴아마이드(220mg)를 중간체 27(200mg, 0.84 mmol) 및 아이소니코틴산(164mg, 1.34 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(190mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 230.2-232.9°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.97 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.94 (d, J3.6, 1H), 8.74 (bs, 1H), 7.93 (d, J8.8, 3H), 7.60 (d, J8.8, 2H), 5.82 (s, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 4H), 0.70-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 345.15 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0511] 실시예 15

[0512] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드

[0513] 일반 절차-1에 따라서, N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]아이소니코틴아마이드(40mg)를 아이소니코틴산(74mg, 0.60 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.50 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과

시키고 건조시켜 표제 화합물(47mg)을 황색 고체로서 수득하였다. M.P. 232-238℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.08 (s, 1H), 9.01 (d, J6.0, 2H), 8.30 (d, J6.0, 2H), 7.94 (d, J8.8, 2H), 7.61 (d, J8.8, 2H), 5.83 (s, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 4H), 0.70-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 345.22 [M- HCl] $^-$.

[0514] 실시예 16

[0515] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-3-플루오로아이소니코틴아마이드:

[0516] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(60mg)을 중간체 27(200mg, 0.84 mmol) 및 3-플루오로아이소니코틴산(188mg, 1.3 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 135.2-139.3℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, J4.7, 1H), 7.81 (d, J8.9, 2H), 7.71 (t, J5.4, 1H), 7.59 (d, J8.9, 2H), 5.80 (s, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 0.95-0.79 (m, 4H), 0.69-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 363.14 [M+H] $^+$.

[0517] 실시예 17

[0518] 3,5-다이클로로-N-(4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐)아이소니코틴아마이드:

[0519] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(168mg)을 중간체 27(200mg, 0.84 mmol) 및 3,6-다이클로로피리딘-4카복실산(211mg, 1 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 159-164℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.09 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.76 (d, J8.9, 2H), 7.60 (d, J8.9, 2H), 5.80 (s, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H), 0.71-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 413.30 [M+H] $^+$.

[0520] 실시예 18

[0521] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-4-메틸피리미딘-5-카복사아마이드:

[0522] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(129mg)을 중간체 27(200mg, 0.87 mmol) 및 4-메틸피리미딘-5-카복실산(360mg, 2.63 mmol)으로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 89-95℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.75 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.83 (d, J8.8, 2H), 7.58 (d, J8.8, 2H), 5.80 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H), 0.99-0.82 (m, 4H), 0.70-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 359.99 [M+H] $^+$.

[0523] 실시예 19

[0524] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-페닐아세트아마이드:

[0525] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(100mg)을 2-페닐아세트산(68mg, 0.501 mmol) 및 중간체 27(100mg, 0.41 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 133-138.5℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.30 (s, 1H), 7.69 (d, J8.8, 2H), 7.48 (d, J8.8, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 4H), 0.65-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 358.29 [M+H] $^+$.

[0526] 실시예 20

[0527] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드:

[0528] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(120mg)을 2-(4-플루오로페닐)아세트산(92mg, 0.60 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.60 mmol)로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P. 141-148℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.30 (s, 1H), 7.68 (d, J8.8, 2H), 7.48 (d, J8.8, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.14 (t, J8.9, 2H), 5.77 (s, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 4H), 0.65-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 374.1 [M-H] $^-$.

[0529] 실시예 21

[0530] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-1-페닐사이클로프로판카복스아마이드:

[0531] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(40mg)을 1-페닐사이클로프로판카보닐 클로라이드(82mg, 0.45 mmol) 및 중간체 27(100mg, 0.42 mmol)로부터 갈색 점성 액체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.24 (s, 1H), 7.65 (d, J8.9, 2H), 7.45 (d, J8.9, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.28 (d, J7.0, 1H), 5.76 (s, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.31-1.10 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 4H), 0.65-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 384.27 [M+H] $^+$.

[0532] 실시예 22

[0533] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드

[0534] 일반 절차-1에 따라서, N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드(85 mg)를 2-피리딜아세트산(139mg, 0.8 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.5 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(75mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P. 157-162°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.90 (s, 1H), 8.89 (d, J5.1, 1H), 8.53 (t, J8.0, 1H), 8.05 (d, J8.0, 1H), 7.95 (t, J6.5, 1H), 7.72 (d, J8.8, 2H), 7.52 (d, J8.8, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 0.95-0.81 (m, 4H), 0.67-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 359.29 [M+HCl] $^+$.

[0535] 실시예 23

[0536] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-3-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드

[0537] 일반 절차-1에 따라서, N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-3-일)아세트아마이드(86 mg)를 3-피리딜아세트산(139mg, 0.8 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.5 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(75mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P. 103-108°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (d, J5.1, 1H), 8.55 (d, J7.8, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.72 (d, J8.8, 2H), 7.51 (d, J8.8, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H), 0.91-0.79 (m, 4H), 0.68-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 393.05 [M-H] $^-$.

[0538] 실시예 24

[0539] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드:

[0540] 일반 절차-1에 따라서, N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드(89 mg)를 2-(피리딘-4-일)아세트산(104mg, 0.60 mmol) 및 중간체 27(120mg, 0.50 mmol)로부터 회백색 고체로서 제조하였다. 이 아마이드를 다이에틸 에터 중에 포화된 HCl 중에 0°C에서 용해시키고 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(12mg)을 수득하였다. M.P. 175-181°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.75 (s, 1H), 8.86 (d, J6.2, 2H), 8.04 (d, J5.8, 2H), 7.71 (d, J8.8, 2H), 7.51 (d, J8.8, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 0.91-0.80 (m, 4H), 0.66-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 393.09 [M-H] $^-$.

[0541] 실시예 25

[0542] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드:

[0543] 중간체 41(150mg, 0.475 mmol) 및 피페라진(40mg, 0.464 mmol)을 0°C에서 DMF(3ml) 중에 용해시키고, 이 혼합물에 수소화나트륨(30mg, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 이어서 주위 온도에서 하룻밤 교반하여 반응을 허용하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}:\text{AcOEt}$)에 이어서 칼럼 상에서의 정제를 실시하여 일치한 및 이치환된 피페라진의 양쪽 모두를 수득하였다. 이들은 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리되었다. 일치한된 피페라진은 DCM 중의 트라이에틸 아민(0.11ml, 0.82 mmol)의 존재 하에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(100mg, 0.46 mmol)로 보호되었다. 마무리 처리에 이어서 정제를 실시하여 tert-부틸 4-(2-(4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐아미노)-2-옥소에

틸)피페라진-1-카복실레이트(98mg)를 수득하였다. 이것에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(40mg)을 희백색 고체로서 수득하였다. M.P. 218-226℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.99 (bs, 1H), 9.69 (bs, 2H), 7.74 (d, J8.7, 2H), 7.56 (d, J8.7, 2H), 4.20 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.41 (bs, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 0.97-0.80 (m, 4H), 0.69-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 393.05 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0544] 실시예 26

[0545] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]-2-몰폴리노아세트아마이드

[0546] 중간체 41(150mg, 0.475 mmol) 및 몰폴린(40mg, 0.475 mmol)을 0℃에서 DMF(3ml) 중에 용해시키고, 이 반응 혼합물에 수소화나트륨(30mg, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 하룻밤 교반하면서 반응을 허용하였다. 마무리 처리($\text{H}_2\text{O}:\text{AcOEt}$)에 이어서 칼럼 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. M.P. 178-184℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.87 (s, 1H), 7.74 (d, J8.7, 2H), 7.49 (d, J8.7, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.63 (t, J4.2, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.48-2.45 (m, 4H), 1.89-1.69 (m, 2H), 0.92-0.81 (m, 4H), 0.69-0.60 (m, 4H). MS (m/z): 367.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0547] 실시예 27

[0548] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)페닐]벤젠설포나마이드:

[0549] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(90mg)을 벤젠 설포닐 클로라이드(81mg, 0.458 mmol) 및 중간체 27(100mg, 0.42 mmol)로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P. 180-184.5℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.43 (s, 1H), 7.77 (d, J7.2, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.43 (d, J8.7, 2H), 7.17 (d, J8.7, 2H), 5.75 (s, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.16-0.78 (m, 4H), 0.62-0.57 (m, 4H). MS (m/z): 378.05 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0550] 실시예 28

[0551] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카복스아마이드:

[0552] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(34mg)을 4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카보닐 클로라이드(90mg, 0.56 mmol) 및 중간체 28(120mg, 0.47 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 148-152℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.07 (s, 1H), 7.83 (d, J10.8, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 0.89-0.77 (m, 4H), 0.66-0.54 (m, 4H). MS (m/z): 384.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0553] 실시예 29

[0554] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드:

[0555] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(48mg)을 4-메틸티아졸-5-카복실산(106mg, 0.75 mmol) 및 중간체 28(120mg, 0.47 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 102-106℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.58 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.83 (dd, J2.2, 12.6, 1H), 7.57 (dd, J1.9, 8.8, 1H), 7.48 (t, J8.6, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 0.90-0.77 (m, 4H), 0.68-0.55 (m, 4H). MS (m/z): 383.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0556] 실시예 30

[0557] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드:

[0558] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(70mg)을 중간체 28(200mg, 0.78 mmol) 및 3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복실산(150mg, 0.95 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 166-168℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.40 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.64-0.55 (m, 4H). MS (m/z): 381.32

$[M+H]^+$.

[0559] 실시예 31

[0560] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2-메틸 벤즈아마이드:

[0561] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(25mg)을 중간체 28(200mg, 0.78 mmol) 및 o-톨루엔산(143mg, 0.93 mmol)으로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 105-107°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.67 (s, 1H), 7.92 (d, J11.4, 1H), 7.59 (d, J8, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J7.4, 2H), 5.74 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.68-0.54 (m, 4H). MS (m/z): 375.86 $[M+H]^+$.

[0562] 실시예 32

[0563] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드:

[0564] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(50mg)을 중간체 28(200mg, 0.77 mmol) 및 2,3-다이플루오로벤조산(196mg, 1.24 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 132-135°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.93 (s, 1H), 7.87 (d, J10.8, 1H), 7.65 (q, J8.3, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.56-1.48 ((m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.65-0.55 (m, 4H). MS (m/z): 396.16 $[M-H]^-$.

[0565] 실시예 33

[0566] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드:

[0567] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(50mg)을 중간체 28(200mg, 0.78 mmol) 및 2,6-다이플루오로벤조산(196mg, 1.2 mmol)으로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 182.2-185.7°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.20 (s, 1H), 7.84 (d, J11.4, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.28 (t, J8, 2H), 5.75 (s, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.66-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 398.07 $[M+H]^+$.

[0568] 실시예 34

[0569] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0570] 일반 절차-1에 따라서, N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]니코틴아마이드(130mg)를 중간체 28(200mg, 0.78 mmol) 및 니코틴산(153mg, 1.2 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(70mg)을 백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 201.2-203.4°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.04 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.87 (d, J4.8, 1H), 8.58 (d, J4.8, 1H), 7.97 (d, J12.8, 1H), 7.81 (d, J5, 1H), 7.71 (d, J8.6, 1H), 7.52 (t, J8.7, 1H), 5.76 (s, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.65-0.55 (m, 4H). MS (m/z): 363.14 $[M+H-Cl]^+$.

[0571] 실시예 35

[0572] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0573] 일반 절차-1에 따라서, N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]아이소니코틴아마이드(107mg)를 중간체 28(200mg, 0.78 mmol) 및 아이소니코틴산(153mg, 1.2 mmol)으로부터 황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(70mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 201.2-203.4°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.83 (s, 1H), 8.81 (d, J5.9, 2H), 7.94 (dd, J1.9, 12.6, 1H), 7.87 (d, J5.9, 2H), 7.67 (dd, J1.4, 8.6, 1H), 7.51 (t, J8.7, 1H), 5.76 (s, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 4H), 0.62-0.50 (m, 4H). MS (m/z): 363.14 $[M+H-Cl]^+$.

- [0574] 실시예 36
- [0575] N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드:
- [0576] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(44mg)을 4-메틸피리미딘-5-카복실산(144mg, 0.75 mmol) 및 중간체 28(120mg, 0.47 mmol)로부터 담갈색 고체로서 제조하였다. M.P.: 123-125°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H) 5.75 (s, 1H), 2.6 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.67-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 377.86 [M+H]⁺.
- [0577] 실시예 37
- [0578] N-[4-(4-클로로-3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]-4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카복스아마이드:
- [0579] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(43mg)을 4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카보닐 클로라이드(80mg, 0.49 mmol) 및 중간체 29(120mg, 0.41 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 153-156°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.09 (s, 1H), 7.84 (d, J12, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.82-0.72 (m, 4H), 0.64-0.55 (m, 2H). MS (m/z): 415.57 [M-H]⁻.
- [0580] 실시예 38
- [0581] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카복스아마이드 하이드로클로라이드:
- [0582] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(32mg)을 4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카복실산(80mg, 0.47 mmol) 및 중간체 30(120mg, 0.40 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 215-219°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.09 (s, 1H), 8.74 (d, J2.2, 1H), 8.24 (dd, J2.4, 8.8, 1H), 7.77 (d, J8.8, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 4H), 0.70-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 365.03 [M-H-Cl]⁻.
- [0583] 실시예 39
- [0584] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드 하이드로클로라이드
- [0585] 일반 절차-1에 따라서, N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드(55mg)를 4-메틸티아졸-5-카복실산(130mg, 0.83 mmol) 및 중간체 30(200mg, 0.83 mmol)으로부터 갈색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(50mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. M.P. 93-98°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.57 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.23 (dd, J2.4, 8.9, 1H), 7.73 (d, J8.9, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 1H), 0.93-0.81 (m, 4H), 0.69-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 366.36 [M+H-Cl]⁺.
- [0586] 실시예 40
- [0587] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,4-다이메틸티아졸-5-카복스아마이드:
- [0588] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(48mg)을 2,4-다이메틸티아졸-5-카복실산(94mg, 0.59 mmol) 및 중간체 30(120mg, 0.49 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 108-113°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.38 (s, 1H), 8.71 (d, J2.0, 1H), 8.20 (dd, J2.0, 8.8, 1H), 7.71 (d, J8.8, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 4H), 0.67-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 380.23 [M+H-Cl]⁺.
- [0589] 실시예 41

- [0590] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복시아마이드:
- [0591] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(68mg)을 3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복실산(112mg, 0.8 mmol) 및 중간체 30(120mg, 0.5 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 208-210°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.32 (s, 1H), 8.70 (d, J2.5, 8.8, 1H), 8.20 (dd, J2.5, 8.8, 1H), 7.73 (d, J8.8, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 4H), 0.69-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 361.74 [M-H]⁻.
- [0592] 실시예 42
- [0593] 6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-N-o-톨릴니코틴아마이드:
- [0594] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(10mg)을 o-톨루이딘(60mg, 0.56 mmol) 및 중간체 30(177mg, 0.62 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 123-126°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (d, J8.2, 1H), 7.92 (d, J8.6, 1H), 7.36 (d, J7.6, 2H), 7.28 (d, J7.5, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.00-0.87 (m, 4H), 0.74-0.62 (m, 4H). MS (m/z): 357.02 [M-H]⁻.
- [0595] 실시예 43
- [0596] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드:
- [0597] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(121mg)을 2-플루오로벤조산(111mg, 0.8 mmol) 및 중간체 30(120mg, 0.5 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 121-126°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.75 (s, 1H), 8.76 (d, J2.4, 1H), 8.28 (dd, J2.6, 8.9, 1H), 7.79 -7.70 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 0.94-0.80 (m, 4H), 0.72-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 362.95 [M+H]⁺.
- [0598] 실시예 44
- [0599] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,3-다이플루오로벤즈아마이드 하이드로클로라이드:
- [0600] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(68mg)을 2,3-다이플루오로벤조산(126mg, 0.5 mmol) 및 중간체 30(120mg, 0.5 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 172-177°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-cfe, 400 MHz): 10.84 (s, 1H), 8.75 (d, J1, 1H), 8.26 (dd, J1, 8.8, 1H), 7.75 (d, J8.8, 1H), 7.64 (q, J8.3, 1H), 7.53 (t, J6.6, 1H), 7.35 (q, J7.5, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 0.99-0.81 (m, 4H), 0.69-0.52 (m, 4H). MS (m/z): 378.88 [M-H-Cl]⁻.
- [0601] 실시예 45
- [0602] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드 하이드로클로라이드:
- [0603] 일반 절차-1에 따라서, N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-2,6-다이플루오로벤즈아마이드(71mg)를 2,6-다이플루오로벤조산(126mg, 0.799 mmol) 및 중간체 30(120mg, 0.5 mmol)으로부터 갈색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(69mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. M.P. 196-201°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.16 (s, 1H), 8.72 (d, J2.3, 1H), 8.26 (dd, J2.5, 8.9, 1H), 7.75 (d, J8.8, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.27 (t, J8.0, 2H), 5.82 (s, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 4H), 0.70-0.59 (m, 4H). MS (m/z): [M+H-Cl]⁺.
- [0604] 실시예 46

[0605] **N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]니코틴아마이드 다이하이드로클로라이드:**

[0606] 일반 절차-1에 따라서, N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]니코틴아마이드(82mg)를 중간체 30(120mg, 0.5 mmol) 및 니코틴산(98mg, 0.65 mmol)으로부터 황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(80mg)을 황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 164.6-169.5°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.19 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.95 (d, J5.2, 1H), 8.88 (d, J2.5, 1H), 8.75 (d, J8, 1H), 8.36 (dd, J2.5, 8.9, 1H), 7.92 (dd, J5.3, 8, 1H), 7.77 (d, J8.9, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 4H), 0.70-0.55 (m, 4H). MS (m/z): 346.27 [M-2HCl]⁻.

[0607] **실시예 47**

[0608] **N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드 다이하이드로클로라이드:**

[0609] 일반 절차-1에 따라서, N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드(220mg)를 중간체 30(200mg, 0.83 mmol) 및 아이소니코틴산(163mg, 1.3 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(190mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 200.3-202.4°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.26 (s, 1H), 8.99 (t, J5.4, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (dd, J2.6, 6.3, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 7.78 (d, J8.9, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 4H), 0.70-0.59 (m, 4H). MS (m/z): 346.13 [M+H-2HCl]⁺.

[0610] **실시예 48**

[0611] **N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-3-플루오로아이소니코틴아마이드:**

[0612] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(97mg)을 중간체 30(120mg, 0.5 mmol) 및 3-플루오로아이소니코틴산(112mg, 0.8 mmol)로부터 갈색 고체로서 제조하였다. M.P.: 192.3-195.4°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.00 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (d, J2.5, 1H), 8.61 (d, J4.8, 1H), 8.26 (dd, J2.8, 8.9, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 4H), 0.70-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 364.19 [M+H]⁺.

[0613] **실시예 49**

[0614] **3,5-다이클로로-N-[4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]아이소니코틴아마이드:**

[0615] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(60mg)을 3,5-다이클로로아이소니코티노일 클로라이드(313mg, 1.5 mmol) 및 중간체 31(200mg, 0.75 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 182-184°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.21 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.85 (d, J8.8, 2H), 7.65 (d, J8.8, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 2H). MS (m/z): 371.76 [M-H-2Cl]⁻.

[0616] **실시예 50**

[0617] **3,5-다이클로로-N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드:**

[0618] 일반 절차-2에 따라서, 3,5-다이클로로아이소니코티노일 클로라이드(313mg, 1.5 mmol) 및 중간체 30(200mg, 0.75 mmol)으로부터 3,5-다이클로로-N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]아이소니코틴아마이드(24mg)를 백색 고체로서 제조하고, THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(7mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 193-195°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.34 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.69 (d, J2.4, 1H), 8.24 (dd, J2.6, 8.9, 1H), 7.78 (d, J8.9, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.80-1.70

(m, 1H), 0.92-0.82 (m, 4H), 0.70-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 413.40 [M-H-Cl]⁺.

[0619] 실시예 51

[0620] N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸피리미딘-5-카복사마이드 하이드로클로라이드:

[0621] 일반 절차-1에 따라서, 중간체 30(200mg, 0.83 mmol) 및 중간체 53(350mg, 2.49 mmol)으로부터 N-[6-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]-4-메틸피리미딘-5-카복사마이드(230mg)를 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(120mg) 황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 192-197℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, J2.5, 1H), 8.27 (dd, J2.6, 8.8, 1H), 7.76 (d, J8.8, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 4H), 0.70-0.58 (m, 4H). MS (m/z): 360.97 [M+H-Cl]⁺.

[0622] 실시예 52

[0623] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카복사마이드:

[0624] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(15mg)을 4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카보닐 클로라이드(80mg, 0.49 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P. 84-89℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.95 (s, 1H), 7.87 (d, J8.8, 2H), 7.66 (d, J8.8, 2H), 6.62 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 392.08 [M-H]⁻.

[0625] 실시예 53

[0626] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복사마이드:

[0627] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(20mg)을 4-메틸티아졸-5-카보닐 클로라이드(78mg) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 갈색 고체로서 제조하였다. M.P. 137-141℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.47 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.87 (d, J8.8, 2H), 7.62 (d, J8.8, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H). MS (m/z): 391.15 [M-H]⁻.

[0628] 실시예 54

[0629] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-N,4-다이메틸티아졸-5-카복사마이드:

[0630] N-{4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복사마이드(500mg, 1.27 mmol)를 THF 중에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서 수소화나트륨(61mg, 2.54 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 요오드화메틸(210mg, 1.52 mmol)을 첨가하고 이 반응 혼합물을 rt 까지 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시켰다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 정제에 의해 표제 화합물(150mg)을 고무질 액체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.59 (s, 1H), 7.63 (d, J8.6, 2H), 7.27 (d, J8.6, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H). MS (m/z): 406.96 [M+H]⁺.

[0631] 실시예 55

[0632] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,4-다이메틸티아졸-5-카복사마이드:

[0633] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(58mg)을 2,4-다이메틸티아졸-5-카복실산(77mg, 0.49 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P. 117-122℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.32 (s, 1H), 7.85 (d, J8.8, 2H), 7.61 (d, J8.8, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 405.17 [M-H]⁻.

- [0634] 실시예 56
- [0635] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-메틸아이소옥사졸-4-카복사마이드:
- [0636] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(50mg)을 5-메틸아이소옥사졸-4-카보닐 클로라이드(71mg, 0.489 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 갈색 고체로서 제조하였다. M.P. 90-95°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.88 (d, J8.8, 2H), 7.63 (d, J9.5, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 375.10 [M-H]⁻.
- [0637] 실시예 57
- [0638] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복사마이드:
- [0639] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(130mg)을 3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카보닐 클로라이드(85mg, 0.54 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 170-172°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.29 (s, 1H), 7.85 (d, J8.9, 2H), 7.62 (d, J8.9, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H). MS (m/z): 388.61 [M-H]⁻.
- [0640] 실시예 58
- [0641] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복사마이드:
- [0642] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(25mg)을 중간체 31(220mg, 0.79 mmol) 및 1-메틸-1H-이미다졸-2-카복실산(100mg, 0.79 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 132.1-134.5°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.63 (s, 1H), 8.03 (d, J8.9, 2H), 7.59 (d, J8.9, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H). MS (m/z): 376.09 [M+H]⁺.
- [0643] 실시예 59
- [0644] N-{4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸-1H-이미다졸-5-카복사마이드:
- [0645] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(150mg)을 중간체 31(150mg, 0.56 mmol) 및 4-메틸-1H-이미다졸-5-카복실산(85mg, 0.67 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 245-250°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12.46 (bs, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.02 (d, J8.9, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J8.9, 2H), 6.59 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.82-0.74(m, 2H). MS (m/z): 374.04 [M-H]⁻.
- [0646] 실시예 60
- [0647] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-메틸벤즈아마이드:
- [0648] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(80mg)을 중간체 31(200mg, 0.75 mmol) 및 o-톨루엔산(163mg, 1.2 mmol) 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 143.2-145.8°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.56 (s, 1H), 7.93 (d, J8.8, 2H), 7.60 (d, J8.8, 2H), 7.48 (d, J7.6, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 2H). MS (m/z): 383.62 [M-H]⁻.
- [0649] 실시예 61
- [0650] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드:
- [0651] 표제 화합물(28mg)을 2,3-다이플루오로벤조산(71mg, 0.45 mmol) 및 중간체 31(100mg, 0.374 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P. 147-152°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.80 (s, 1H), 7.90 (d, J8.7, 2H), 7.64 (d, J8.7, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.83-1.82 (m, 1H), 0.83-0.79 (m, 2H)', 0.99-0.94 (m, 2H). MS (m/z): 406.05 [M-H]⁻.

- [0652] 실시예 62
- [0653] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드:
- [0654] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(20mg)을 2,6-다이플루오로벤조산(142mg, 0.89 mmol) 및 중간체 31(100mg, 0.374 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 188-191°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, J8.8, 2H), 7.64 (d, J8.8, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 406.05 [M-H]⁻.
- [0655] 실시예 63
- [0656] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(메틸설포닐)벤즈아마이드
- [0657] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(43mg)을 3-(메틸설포닐)벤질 클로라이드(108mg, 0.49 mmol) 및 중간체 31(100mg, 0.45 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P. 178-184°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.76 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J7.5, 1H), 8.15 (d, J7.5, 1H), 7.98 (d, J8.6, 2H), 7.84 (t, J7.8, 1H), 7.66 (d, J8.6, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H). MS (m/z): 448.22 [M-H]⁻.
- [0658] 실시예 64
- [0659] 2-클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-(메틸티오)벤즈아마이드:
- [0660] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(63mg)을 2-클로로-5-(메틸티오)벤조산(100mg, 0.49 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 172-177°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.78 (s, 1H), 7.90 (d, J8.8, 2H), 7.63 (d, J8.8, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, J2.4, 8.4, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 449.96 [M-H]⁻.
- [0661] 실시예 65
- [0662] 2-클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-(메틸설포닐)벤즈아마이드:
- [0663] 2-클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-5-(메틸티오)벤즈아마이드(40mg, 0.08 mmol)를 0°C에서 H₂O와 아세톤의 혼합물(1:1) 5ml 중에 용해시키고, 옥손(Oxone)(108mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 옥손을 제거하고 여과액을 마무리 처리(AcOEt:H₂O)하였다. 표제 화합물(38mg)이 백색 고체로서 수득되었다. M.P. 132-135°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.97 (s, 1H), 8.19 (d, J2.2, 1H), 8.04 (dd, J8.4, 2.2, 1H), 7.89 (d, J8.6, 3H), 7.65 (d, J8.8, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.97-1.81 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 481.85 [M-H]⁻.
- [0664] 실시예 66
- [0665] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}피리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드:
- [0666] 일반 절차-1에 따라서, N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}피리딘-4-카복스아마이드(120mg)를 피리딘-4-카복실산(66mg, 0.54 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이것에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(70mg)을 황색 고체로서 수득하였다. M.P. 210-215°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.90 (s, 1H), 8.90 (d, J5.40, 2H), 8.07 (d, J5.40, 2H), 7.99 (d, J8.8, 2H), 7.66 (d, J8.8, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 406.89 [M-H]⁻.
- [0667] 실시예 67

- [0668] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-플루오로아이소니코틴아마이드:
- [0669] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(160mg)을 중간체 31(200mg, 0.75 mmol) 및 3-플루오로아이소니코틴산(168mg, 1.2 mmol)으로부터 갈색 고체로서 제조하였다. M.P.: 143.2-145.9°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.95 (s, 1H), 8.78 (d, J1, 1H), 8.60 (dd, J1, 4.8, 1H), 7.89 (d, J8.9, 2H), 7.73 (d, J5.3, 1H), 7.66 (d, J8.9, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H). MS (m/z): 391.14 [M+H]⁺.
- [0670] 실시예 68
- [0671] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복시아마이드:
- [0672] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(17mg)을 중간체 31(200mg, 0.75 mmol) 및 중간체 53(123mg, 0.89 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 163.4-165.5°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.87 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, J8.8, 2H), 7.65 (d, J8.8, 2H), 6.62 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H). MS (m/z): 387.36 [M+H]⁺.
- [0673] 실시예 69
- [0674] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2,4-다이메틸피리미딘-5-카복시아마이드:
- [0675] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(150mg)을 중간체 31(150mg, 0.56 mmol) 및 중간체 55(170mg, 1.12 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 144.8-146.8°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, J8, 2H), 7.64 (d, J8, 2H), 6.63 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 402.06 [M+H]⁺.
- [0676] 실시예 70
- [0677] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드:
- [0678] 표제 화합물(14mg)을 2-(4-플루오로페닐)아세트산(83mg, 0.54 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 135-140°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.42 (s, 1H), 7.77 (d, J8.8, 2H), 7.56 (d, J8.8, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.12 (t, J8.8, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H). MS (m/z): 402.01 [M-H]⁻.
- [0679] 실시예 71
- [0680] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0681] 일반 절차-1에 따라서, N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드(107mg)를 2-피리딜아세트산(124mg, 0.71 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15 분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(90mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P. 210-215°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.80 (s, 1H), 8.79 (d, J4.8, 1H), 8.31 (t, J7.2, 1H), 7.86 (d, J7.4, 1H), 7.84-7.79 (m, 4H), 7.59 (d, J8.8, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.82 -0.75 (m, 2H). MS (m/z): 420.89 [M-H]⁻.
- [0682] 실시예 72
- [0683] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-3-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드
- [0684] 일반 절차-1에 따라서, N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-3-

일)아세트아마이드(140mg)를 3-피리딜아세트산(124mg, 0.714 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(101mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P. 196-201℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.81 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (d, J5.4, 1H), 8.48 (d, J7.4, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H), 7.80 (d, J8.7, 2H), 7.58 (d, J8.7, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H). MS (m/z): 423.2 [M+H] $^+$.

[0685] 실시예 73

[0686] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드:

[0687] 일반 절차-1에 따라서, N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드(38mg)를 2-(피리딘-4-일)아세트산(94mg, 0.54 mmol) 및 중간체 31(120mg, 0.45 mmol)로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(30mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. M.P. 135-139℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.93 (s, 1H), 8.85 (d, J5.8, 2H), 8.01 (d, J5.8, 2H), 7.81 (d, J8.6, 2H), 7.58 (d, J8.6, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H). MS (m/z): 387.27 [M+H-Cl] $^+$.

[0688] 실시예 74

[0689] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]아닐린:

[0690] 중간체 31(600mg, 2.24 mmol)을 THF 중에 용해시키고, 중간체 58(338mg, 2.7 mmol), 트라이아세톡시붕소수화나트륨(710mg, 3.4 mmol) 및 AcOH(0.12mL, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 rt에서 48시간 교반하였다. 반응의 완결 후, THF를 회전증발농축기 상에서 제거하여 잔사를 얻었다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 EA와 페트에터(25:75)를 용리액으로서 이용하는 실리카겔(60-120 메시) 상에서의 정제를 실시하여 표제 화합물(31mg)을 백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 59.2-61.2℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.84 (s, 1H), 7.28 (d, J8.8, 2H), 6.71 (d, J8.8, 2H), 6.66 (t, J5.7, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.45 (d, J5.7, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 376.98 [M-H] $^-$.

[0691] 실시예 75

[0692] 1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-일)유레아:

[0693] 4-메틸티아다리아졸-5-카복실산(300mg, 1.92 mmol)을 아세톤과 물 혼합물(15mL 및 1.5mL) 중에 용해시키고, -5℃까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 에틸 클로로포르메이트(0.32mL, 2.3 mmol)를 서서히 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 단계에서 소듐 아자이드(250mg, 3.84 mmol)를 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고 Et₂O로 추출하여 에터를 제거해서 미정제물을 얻었다. 이 미정제물을 다이옥산 중에 용해시키고, 중간체 31(90mg, 0.33mmol)을 첨가하여 30분간 환류시켰다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 EA와 페트에터(45:50)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 표제 화합물(150mg)을 백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 124-128℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.27 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.68 (d, J8.9, 2H), 7.60 (d, J8.9, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 2H). MS (m/z): 394. [M-H] $^-$. MS (m/z): 407.01 [M-H] $^-$.

[0694] 실시예 76

[0695] 1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(4-메틸티아졸-5-일)유레아:

[0696] 4-메틸티아졸-5-카복실산(1g, 6.99 mmol)을 아세톤과 물 혼합물(50mL 및 5mL) 중에 용해시키고, -5℃까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 에틸 클로로포르메이트를 서서히 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 단계에서

소듐 아자이드(0.9g, 13.8 mmol)를 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고 Et₂O로 추출하여 에터를 제거해서 미정제물을 얻었다. 이 미정제물을 다이옥산 중에 용해시키고, 중간체 31을 첨가하여 30분간 환류시켰다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 EA와 페트에터(45:50)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 표제 화합물(2.1g)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 124-126°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.17 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.64 (d, J8.9, 2H), 7.55 (d, J8.9, 2H), 6.59 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 405.49 [M-H]⁻.

실시예 77

1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-(4-메틸피리미딘-5-일)우레아:

4-메틸피리미딘-5-카보닐 아자이드(450mg, 2.43 mmol) 및 중간체 31(649mg, 2.43 mmol)을 다이옥산 중에 용해시키고, 30분 동안 환류시켰다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 EA와 페트에터(10:90)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 표제 화합물(200mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 190-192°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.23 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (dd, J2, 6.9, 4H), 6.10 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H). MS (m/z): 401.27 [M-H]⁻.

실시예 78

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(4-메틸티아졸-5-일)벤즈아마이드:

일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(40mg)을 중간체 47(98mg, 0.86 mmol) 및 중간체 59(170mg, 0.57 mmol)로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 125-128°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, J8.4, 2H), 7.86 (d, J8.4, 2H), 6.72 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 2H). MS (m/z): 392.84 [M+H]⁺.

실시예 79

4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)벤즈아마이드:

일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(8mg)을 중간체 47(150mg, 0.53 mmol) 및 2,6-다이플루오로아닐린(194mg, 0.63 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 145.2-147.3°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.33 (s, 1H), 8.18 (d, J8.6, 2H), 7.86 (d, J8.6, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.23 (t, J8.1, 2H), 6.72 (s, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 2H). MS (m/z): 405.70 [M-H]⁻.

실시예 80

N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복사마이드:

일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(71mg)을 4-메틸티아졸-5-카보닐 클로라이드(70mg, 0.44 mmol) 및 중간체 32(120mg, 0.4 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 161-164°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.47 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.86 (d, J8.7, 2H), 7.63 (d, J8.7, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H). MS (m/z): 425.08 [M-H]⁻.

실시예 81

N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드

일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(32mg)을 2-(피리딘-2-일)아세트산(80mg, 0.47 mmol) 및 중간체 32 (120mg,

0.40 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 215-219°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.82 (s, 1H), 8.78 (d, J5, 2H), 8.31 (t, J7, 1H), 7.86 (d, J7.8, 1H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.59 (d, J8.7, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.63-0.54 (m, 2H). MS (m/z): 421.23 $[\text{M}+\text{H}-\text{Cl}]^+$.

[0712] 실시예 82

[0713] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카복스아마이드:

[0714] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(33mg)을 4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카보닐 클로라이드(147mg, 0.76 mmol) 및 중간체 33(200mg, 0.76 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 105-112°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.17 (s, 1H), 7.93 (d, J12.2, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.8-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 410.09 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0715] 실시예 83

[0716] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드:

[0717] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(37mg)을 4-메틸티아졸-5-카보닐 클로라이드(60mg, 0.37 mmol) 및 중간체 33(100mg, 0.37 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 95-97.6°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.66 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.92 (d, J12.5, 1H), 7.64 (d, J2.4, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 408.98 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0718] 실시예 84

[0719] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-5-메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드:

[0720] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(37mg)을 5-메틸아이소옥사졸-4-카보닐 클로라이드(73mg, 0.50 mmol) 및 중간체 33(120mg, 0.42 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 125-128°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.47 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.95 (dd, J2, 12.9, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 392.61 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0721] 실시예 85

[0722] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드:

[0723] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(54mg)을 중간체 33(200mg, 0.70 mmol) 및 3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복실산(120mg, 0.85 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 163-165°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.50 (s, 1H), 7.91 (dd, J2, 12.6, 1H), 7.65 (t, J8.6, 1H), 7.57 (dd, J2, 8.8, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 409.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0724] 실시예 86

[0725] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2-메틸벤즈아마이드:

[0726] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(24mg)을 중간체 33(200mg, 0.7 mmol) 및 o-톨루엔산(153mg, 1.1 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 141.6-143.7°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.78 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J7.6, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J7.5, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 401.54 $[\text{M}-$

H]⁻.

[0727] 실시예 87

[0728] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드:

[0729] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(156mg)을 중간체 33(200mg, 0.70 mmol) 및 2,3-다이플루오로벤조산(150mg, 0.95 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 132-135°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.03 (s, 1H), 7.96 (dd, J1.9, 12.7, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 424.02 [M-H]⁻.

[0730] 실시예 88

[0731] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드:

[0732] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(195mg)을 중간체 33(200mg, 0.75 mmol) 및 2,6-다이플루오로벤조산(189mg, 1.2 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 193.1-196.4°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.30 (s, 1H), 7.92 (dd, J2, 12.3, 1H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.29 (t, J8.1, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 423.51 [M-H]⁻.

[0733] 실시예 89

[0734] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0735] 일반 절차-1에 따라서, N-{4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}니코틴아마이드(30mg)를 중간체 33(200mg, 0.7 mmol) 및 니코틴산(138mg, 1.12 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(68mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 170-172°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.98 (s, 1H), 9.18 (d, J1.4, 1H), 8.84 (d, J3.7, 1H), 8.42 (d, J8, 1H), 8.04 (dd, J2.1, 12.6, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.76-0.70 (m, 2H). MS (m/z): 390.93 [M-H-HCl]⁺.

[0736] 실시예 90

[0737] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0738] 일반 절차-1에 따라서, N-{4-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}아이소니코틴아마이드(60mg)를 중간체 33(200mg, 0.7 mmol) 및 아이소니코틴산(138mg, 1.12 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(53mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 148-153°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.12 (s, 1H), 8.90 (d, J1.9, 2H), 8.07-8.03 (m, 3H), 7.77 (dd, J1.9, 8.8, 1H), 7.68 (t, J8.6, 1H), 6.63 (s, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H). MS (m/z): 390.93 [M-H-HCl]⁻.

[0739] 실시예 91

[0740] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3-플루오로아이소니코틴아마이드:

[0741] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(25mg)을 중간체 33(200mg, 0.7 mmol) 및 3-플루오로니코틴산(158mg, 1.1

mmol)으로부터 흑색 고체로서 제조하였다. M.P.: 161-165°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, J4.8, 1H), 7.94 (d, J11.8, 1H), 7.75 (t, J5.2, 1H), 7.68 (t, J8.2, 1H), 7.62 (d, J9.1, 1H), 6.62 (s, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 408.32 [M+H]⁺.

[0742] 실시예 92

[0743] 3,5-다이클로로-N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}아이소니코틴아마이드:

[0744] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(86mg)을 중간체 33(150mg, 0.55 mmol) 및 3,5-다이클로로아이소니코티노일 클로라이드(132mg, 0.63 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 218-223°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.48 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.89 (dd, J2.2, 12.04, 1H), 7.70 (t, J8.6, 1H), 7.56 (dd, J1.6, 8.6, 1H), 6.63 (s, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 458.33 [M-H]⁻.

[0745] 실시예 93

[0746] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복사마이드:

[0747] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(150mg)을 중간체 53(130mg, 0.67 mmol) 및 중간체 33(150mg, 0.57 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 101-103°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.97 (d, J12.2, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 403.71 [M-H]⁻.

[0748] 실시예 94

[0749] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-N,4-다이메틸피리미딘-5-카복사마이드:

[0750] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복사마이드(300mg, 0.74 mmol)를 THF 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켜서, 수소화나트륨(35mg, 1.48 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 요오드화메틸(120mg, 0.84 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 rt로 가온시켰다. 3시간 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시켰다. 마무리 처리(H₂O/AcOEt) 및 정제를 실시하여 표제 화합물(120mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.46 (t, J8.1, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H). MS (m/z): 418.35 [M-H]⁻.

[0751] 실시예 95

[0752] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카복사마이드:

[0753] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(120mg)을 4-메틸-1,2,3-티아다리아졸-5-카보닐 클로라이드(150mg, 0.94 mmol) 및 중간체 34(150g, 0.47 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 143-147°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.18 (s, 1H), 7.93 (dd, J1.8, 12.5, 1H), 7.72 (t, J8.6, 1H), 7.62 (d, J9, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.72-0.64 (m, 2H). MS (m/z): 444.04 [M-H]⁻.

[0754] 실시예 96

[0755] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2-(피리딘-2-yl)아세트아마이드 하이드로클로라이드:

[0756] 일반 절차-1에 따라서, N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드(150mg)를 2-(피리딘-2-일)아세트산(97mg, 0.56 mmol) 및 중간체 34(150mg, 0.47 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(25mg)을 백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 169-171℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.03 (s, 1H), 8.75 (d, J3.9, 1H), 8.29-8.20 (m, 1H), 8.88 (d, J12.6, 1H), 7.79 (d, J7.4, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.67 (t, J8.7, 1H), 7.51 (d, J8.6, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H). MS (m/z): 439.15 [M+HCl]⁺.

[0757] 실시예 97

[0758] 1-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-3-(4-메틸피리미딘-5-일)유레아:

[0759] 4-메틸피리미딘-5-카복실산(500mg, 3.62 mmol)을 아세톤과 물 혼합물(20ml 및 2ml) 중에 용해시키고, -5℃까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 에틸 클로로포르메이트(0.47ml, 4.34 mmol)를 서서히 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 단계에서 소듐 아자이드(470mg, 7.24 mmol)를 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고 Et₂O로 추출하여 에터를 제거해서 미정제물을 얻었다. 이 미정제물을 다이옥산 중에 용해시키고, 중간체 33(764mg, 2.68 mmol)을 첨가하여 30분간 환류시켰다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 EA와 페트에터(10:90)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 표제 화합물(403mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 197.8-202.4℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.63 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76 (dd, J2.2, 12.8, 1H), 7.56 (t, J8.7, 1H), 7.33 (dd, J1.8, 8.7, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 419.26 [M-H]⁻.

[0760] 실시예 98

[0761] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]3-플루오로페닐}-2,6-다이클로로벤즈아마이드:

[0762] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(15mg)을 중간체 48(220mg, 0.74 mmol) 및 2,6-다이클로로아닐린(100mg, 0.62 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 175-180℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.63 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 2H), 7.91 (t, J7.8, 1H), 7.62 (d, J8.2, 2H), 7.41 (t, J8, 1H), 6.70 (s, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H). MS (m/z): 455.94 [M-H]⁻.

[0763] 실시예 99

[0764] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,3-다이플루오로페닐)-3-플루오로벤즈아마이드:

[0765] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(100mg)을 중간체 48(200mg, 0.67 mmol) 및 2,3-다이플루오로아닐린(216mg, 0.65 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 175-180℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.6 (s, 1H), 8.09 (d J9.3, 1H), 8.01 (d, J8.5, 1H), 7.88 (t, J7.8, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 424.23 [M-H]⁻.

[0766] 실시예 100

[0767] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)-3-플루오로벤즈아마이드:

[0768] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(15mg)을 중간체 48(150mg, 0.55 mmol) 및 2,6-다이플루오로아닐린(69mg,

0.54 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 168.2-170.2°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.46 (s, 1H), 8.09 (d, J8, 1H), 8.03 (d, J8.3, 1H), 7.89 (t, J7.9, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.24 (t, J8.2, 2H), 6.70 (s, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 425.79 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0769] 실시예 101

[0770] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복스아마이드

[0771] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(18mg)을 4-메틸-1,2,3-티아다이하졸-5-카복실산(102mg, 0.71 mmol) 및 중간체 36(120mg, 0.45 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 170-172°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.15 (s, 1H), 8.86 (d, J2.2, 1H), 8.36 (dd, J2.4, 8.8, 1H), 7.85 (d, J8.8, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 392.79 $[\text{M}-\text{H}-\text{HCl}]^-$.

[0772] 실시예 102

[0773] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드 하이드로클로라이드:

[0774] 일반 절차-2에 따라서, N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드(45mg)를 4-메틸티아졸-5-카보닐 클로라이드(132mg, 0.82 mmol) 및 중간체 36(200mg, 0.75 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(69mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P. 180-183°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.68 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.85 (d, J2.4, 1H), 8.35 (dd, J2.5, 8.8, 1H), 7.79 (d, J8.8, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 394.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0775] 실시예 103

[0776] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복스아마이드:

[0777] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(34mg)을 3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-카복실산(101mg, 0.71 mmol) 및 중간체 36(120mg, 0.45 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 139-142°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.47 (s, 1H), 8.82 (d, J2.5, 1H), 8.33 (dd, J2.5, 8.8, 1H), 7.80 (d, J8.8, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 389.67 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0778] 실시예 104

[0779] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-메틸벤즈아마이드:

[0780] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(19mg)을 o-톨루엔산(58mg, 0.43 mmol) 및 중간체 36(80mg, 0.26 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 134-138°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.76 (s, 1H), 8.88 (d, J2.4, 1H), 8.43 (dd, J2.4, 8.9, 1H), 7.79 (d, J8.8, 1H), 7.53 (d, J7.3, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.81-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 384.63 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0781] 실시예 105

[0782] 2-클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}벤즈아마이드 하이드로클로라이드

- [0783] 일반 절차-2에 따라서, 2-클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}벤즈아마이드(65mg)를 2-클로로벤질 클로라이드(107mg, 0.61 mmol) 및 중간체 36(150mg, 0.56 mmol)으로부터 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(52mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P. 145-148℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.99 (s, 1H), 8.86 (d, J2, 1H), 8.41 (dd, J2, 8.7, 1H), 7.81 (d, J8.8, 1H), 7.66 (d, J7, 1H), 7.60 (d, J7.8, 1H), 7.54 (t, J7.3, 1H), 7.48 (t, J7.3, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 1.04-0.92 (m, 2H), 0.82-0.70 (m, 2H). MS (m/z): 405.13 [M-H-Cl]⁻.
- [0784] 실시예 106
- [0785] N-{6-(5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-yl)피리딘-3-일}-2-플루오로벤즈아마이드:
- [0786] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(110mg)을 2-플루오로벤조산(112mg, 0.80 mmol) 및 중간체 36(150mg, 0.50 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 102-106℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.89 (s, 1H), 8.87 (d, J2.4, 1H), 8.40 (dd, J2.5, 8.8, 1H), 7.81 (d, J8.8, 1H), 7.73 (dt, J1.6, 7.5, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 389.09 [M-H]⁻.
- [0787] 실시예 107
- [0788] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2,3-다이플루오로벤즈아마이드:
- [0789] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(22mg)을 2,3-다이플루오로벤조산(113mg, 0.70 mmol) 및 중간체 36(120mg, 0.45 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 151-156℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, J8.7, 1H), 7.82 (d, J8.7, 1H), 7.65 (q, J8.6, 1H), 7.55 (t, J6.4, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 406.94 [M-H]⁻.
- [0790] 실시예 108
- [0791] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드:
- [0792] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물을 2,6-다이플루오로벤조산(113mg, 70 mmol) 및 중간체 36(120mg, 0.45 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P. 157-162℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.30 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (d, J8.8, 1H), 7.83 (d, J8.8, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.29 (t, J8, 2H), 6.64 (s, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H). MS (m/z): 406.87 [M-H]⁻.
- [0793] 실시예 109
- [0794] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-yl}피콜린아마이드:
- [0795] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(200mg)을 피콜린산(146mg, 1.2 mmol) 및 중간체 36(200mg, 0.75 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 159-162℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.19 (s, 1H), 9.09 (d, J2.4, 1H), 8.78 (d, J4, 1H), 8.62 (dd, J2.6, 8.8, 1H), 8.19 (d, J7.8, 1H), 8.10 (td, J1.7, 7.7, 1H), 7.80 (d, J8.8, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 2H). MS (m/z): 372.09 [M-H]⁻.
- [0796] 실시예 110
- [0797] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-메틸피콜린아마이드:
- [0798] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(140mg)을 3-메틸피콜린산(163mg, 1.2 mmol) 및 중간체 36(200mg, 0.75 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 197-199℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.05 (s, 1H), 9.00 (d, J2.5, 1H), 8.58-8.53 (m, 2H), 7.84 (d, J7.8, 1H), 7.79 (d, J8.8, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H),

6.63 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 385.53 [M-H]⁻.

[0799] 실시예 111

[0800] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0801] 일반 절차-1에 따라서, N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}니코틴아마이드(200mg)를 니코틴산(132mg, 1.2 mmol) 및 중간체 36(290mg, 0.67 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(192mg)을 백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 211-213℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.11 (s, 1H), 9.27 (d, J2, 1H), 8.98 (d, J2, 1H), 8.89-8.86 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.83 (d, J8.8, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 371.90 [M-H]⁻.

[0802] 실시예 112

[0803] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-메틸 니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0804] 일반 절차-1에 따라서, N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-메틸니코틴아마이드(35mg)를 2-메틸니코틴산(110mg, 0.80 mmol) 및 중간체 36(150mg, 0.5 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(20mg)을 백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 241-245℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.15 (s, 1H), 8.89 (d, J2.5, 1H), 8.74 (d, J4.1, 1H), 8.42 (dd, J2.6, 8.8, 1H), 8.32 (d, J7.7, 1H), 7.83 (d, J8.8, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H). MS (m/z): 385.64 [M-H-HCl]⁻.

[0805] 실시예 113

[0806] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아이소니코틴아마이드 하이드로클로라이드:

[0807] 일반 절차-1에 따라서, N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아이소니코틴아마이드(160mg)를 아이소니코틴산(132mg, 1.2 mmol) 및 중간체 36(290mg, 0.67 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(137mg)을 황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 186-188℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.23 (s, 1H), 8.99 (d, J2.5, 1H), 8.94 (d, J6.2, 2H), 8.47 (dd, J2.5, 8.8, 1H), 8.14 (d, J6.2, 2H), 7.85 (d, J8.8, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H). MS (m/z): 371.65 [M-H]⁻.

[0808] 실시예 114

[0809] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-플루오로아이소니코틴아마이드:

[0810] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(90mg)을 3-플루오로아이소니코틴산(113mg, 0.80 mmol) 및 중간체 36(150mg, 0.5 mmol)으로부터 갈색 고체로서 제조하였다. M.P.: 162-164℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.16 (s, 1H), 8.86 (d, J2.5, 1H), 8.80 (d, J1, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.39 (dd, J2.6, 8.8, 1H), 7.84 (d, J8.8, 1H), 7.76 (t, J5.4, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 389.60 [M-H]⁻.

[0811] 실시예 115

- [0812] 3,5-다이클로로-N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}아이소니코틴아마이드:
- [0813] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(45mg)을 중간체 36(200mg, 0.75 mmol) 및 3,5-다이클로로아이소니코틴산(390 mg, 1.56 mmol)으로부터 담황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 223-225°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.49 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.80 (d, J2.6, 1H), 8.37 (dd, J2.6, 8.8, 1H), 7.86 (d, J8.8, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 441.94 [M-H]⁻.
- [0814] 실시예 116
- [0815] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸피리미딘-5-카복사마이드:
- [0816] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(17mg)을 중간체 36(200mg, 0.75 mmol) 및 중간체 53(123mg, 0.89 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 159.2-160.3°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 7.83 (d, J6.9, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.86-0.70 (m, 2H). MS (m/z): 386.77 [M-H]⁻.
- [0817] 실시예 117
- [0818] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드:
- [0819] 일반 절차-1에 따라서, N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-2-일)아세트아마이드(200mg)를 2-(피리딘-2-일)아세트산(207mg, 1.2 mmol) 및 중간체 36(200mg, 0.75 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(210mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 179-181°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.38 (s, 1H), 8.90 (dd, J0.8, 5.7, 1H), 8.82 (d, J2.5, 1H), 8.54 (t, J6.7, 1H), 8.30 (dd, J2.6, 8.8, 1H), 8.06 (d, J8, 1H), 7.96 (t, J6.7, 1H), 7.77 (d, J8.8, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 385.60 [M-H-HCl]⁻.
- [0820] 실시예 118
- [0821] N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드:
- [0822] 일반 절차-1에 따라서, N-{6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-2-(피리딘-4-일)아세트아마이드(280mg)를 4-(피리딘-4-일)아세트산(310mg, 1.78 mmol) 및 중간체 36(300mg, 1.12 mmol)으로부터 회백색 고체로서 제조하고 THF 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이에틸 에터 중에서 포화된 HCl을 0°C에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 표제 화합물(68mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. M.P.: 185.2-188°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.26 (s, 1H), 8.87 (d, J6.6, 2H), 8.81 (d, J2.5, 1H), 8.30 (dd, J2.6, 8.8, 1H), 8.06 (d, J6.6, 2H), 7.76 (d, J8.8, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.52-2.42 (s, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 385.53 [M-H-HCl]⁻.
- [0823] 실시예 119
- [0824] N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복사마이드:
- [0825] 스텝-1: 중간체 34(1.83g, 5.72 mmol) 및 t-부틸아세트아세테이트(1.9mℓ, 11.4 mmol)를 자일렌(5mℓ) 중에 용해시키고 145°C까지 90분간 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켜 고체를 얻었다. 형성된 고체를 여과시키고 나서, 페트테터로 세척하고 건조시켜 N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-옥소뷰탄아마이드(1.6g)를 수득하였다.

[0826] **스텝-2:** N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3-옥소뷰탄아마이드 (1.6g, 3.98 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈(2.6g, 21.9 mmol)을 혼합하여 rt에서 하룻밤 교반하였다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 AcOEt와 페트에터(1:1)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-[(다이메틸아미노)메틸렌]-3-옥소뷰탄아마이드(1.3g)를 수득하였다.

[0827] **스텝-3:** N-{4-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-2-[(다이메틸아미노)메틸렌]-3-옥소뷰탄아마이드(1.3g, 2.8 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(354mg, 3.4 mmol)를 에탄올 중에 용해시키고 NaOEt(202mg, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 에탄올을 회전증발농축기 상에서 제거하고 마무리 처리(H₂O/AcOEt)하여 미정제물을 얻었다. 이 미정제물을 AcOEt와 페트에터(35:65)를 용리액으로 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상의 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물(150mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 183-185°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.11 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.99 (dd, J1.8, 12.4, 1H), 7.71 (t, J8.7, 1H), 7.62 (d, J8.7, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 2H). MS (m/z): 405.89 [M+H-C1]⁺.

[0828] **실시예 120**

[0829] **1-{6-[3-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-3-(4-메틸티아졸-5-일)유레아:**

[0830] 4-메틸티아졸-5-카복실산(300mg, 2.09 mmol)을 아세톤과 물 혼합물(15ml 및 1.5ml) 중에 용해시키고, -5°C까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 에틸 클로로포르메이트(270mg, 2.5 mmol)를 서서히 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 단계에서 소듐 아자이드(270mg, 4.2 mmol)를 첨가하고 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고 Et₂O로 추출하여 에터를 제거해서 미정제물을 얻었다. 이 미정제물을 다이옥산 중에 용해시키고, 중간체 36(240mg, 0.89 mmol)을 첨가하여 30분간 환류시켰다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 EA와 페트에터(45:50)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 표제 화합물(200mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 244-247°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.49 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.82-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 409.06 [M+H]⁺.

[0831] **실시예 121**

[0832] **6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,3-다이플루오로페닐)니코틴아마이드:**

[0833] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(100mg)을 중간체 50(220mg, 0.74 mmol) 및 2,3-다이플루오로아닐린(100mg, 0.77 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 155-160°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.66 (s, 1H), 9.10 (d, J2.2, 1H), 8.6 (dd, J2.3, 8.6, 1H), 8.00 (d J8.6, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.90-2.72 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 2H). MS (m/z): 407.22[M-H]⁻.

[0834] **실시예 122**

[0835] **6-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-N-(2,6-다이플루오로페닐)니코틴아마이드:**

[0836] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(36mg)을 중간체 50(150mg, 0.46 mmol) 및 2,6-다이플루오로아닐린(61mg, 0.46 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 192-194°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.52 (s, 1H), 9.11 (d, J2.1, 1H), 8.58 (dd, J2.1, 8.6, 1H), 8.02 (d, J8.4, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.24 (t, J8.12, 2H), 6.75 (s, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H).

[0837] **실시예 123**

[0838] **N-{6-[4-클로로-5-사이클로프로필-3-트라이플루오로메틸-1H-피라졸-1-일]피리딘-3-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드:**

- [0839] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(21mg)을 4-메틸티아졸-5-카보닐 클로라이드(52mg, 0.36 mmol) 및 중간체 37(100mg, 0.36 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 144-149°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.68 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (d, J7.32, 1H), 7.77 (d, J8.2, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H). MS (m/z): 425.95[M-H]⁻.
- [0840] 실시예 124
- [0841] N-(2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일)-2,6-다이플루오로벤즈아마이드:
- [0842] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(31mg)을 중간체 38(150mg, 0.55 mmol) 및 2,6-다이플루오로아닐린(98mg, 0.46 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 279.7-281.2°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.54 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.31 (t, J8.1, 2H), 6.67 (s, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 409.90 [M+H]⁺.
- [0843] 실시예 125
- [0844] N-{4-[5-(플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸티아졸-5-카복사마이드:
- [0845] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(110mg)을 4-메틸티아졸-5-카복실산(165mg, 1.15 mmol) 및 중간체 39(150mg, 0.58 mmol)로부터 회백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 123.9-125.3°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.51 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 (d, J8.9, 2H), 7.57 (d, J8.9, 2H), 7.23 (d, J2.6, 1H), 5.53 (d, J48.04, 2H), 2.62 (s, 3H). MS (m/z): 382.86 [M-H]⁻.
- [0846] 실시예 126
- [0847] N-{4-[5-(다이플루오로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-메틸 티아졸-5-카복사마이드:
- [0848] 일반 절차-1에 따라서, 표제 화합물(70mg)을 4-메틸티아졸-5-카복실산(132mg, 0.9 mmol) 및 중간체 40(150mg, 0.58 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 124-126°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.53 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 (d, J8.8, 2H), 7.59 (d, J8.8, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, J52.9, 1H), 2.62 (s, 3H). MS (m/z): 400.58 [M-H]⁻.
- [0849] 실시예 127
- [0850] 3,5-다이클로로-N-[4-(3,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐]아이소니코틴아마이드:
- [0851] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(21mg)을 중간체 28(500mg, 1.94 mmol) 및 2,6-다이클로로아이소니코틴산(380 mg, 1.97 mmol)으로부터 황색 고체로서 제조하였다. M.P.: 279.7-281.2°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.37 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.81 (dd, J2, 12.1, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.66-0.54 (m, 4H). MS (m/z): 431.02 [M-H]⁻.
- [0852] 실시예 128
- [0853] N-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로벤즈아마이드:
- [0854] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(21mg)을 중간체 48(500mg, 1.94 mmol) 및 2-클로로-6-플루오로아닐린(380mg, 1.97 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 148-152°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.51 (s, 1H), 8.09 (d, J10.7, 1H), 8.04 (d, J8.1, 1H), 7.90 (t, J7.8, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H). MS (m/z): 442.08 [M+H]⁺.
- [0855] 실시예 129

- [0856] N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-4-메틸티아졸-5-카복스아마이드:
- [0857] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(86mg)을 중간체 38(100mg, 0.37 mmol) 및 4-메틸티아졸-5-카보닐 클로라이드(72mg, 0.45 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 148-152°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.81 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS (m/z): 395.04 [M+H]⁺.
- [0858] 실시예 130
- [0859] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3,5-다이플루오로페닐}-4-메틸피리미딘-5-카복스아마이드
- [0860] 스텝-1: 중간체 35(1g, 3.3 mmol) 및 t-부틸아세트아세테이트(782mg, 4.94 mmol)를 자일렌(3mℓ) 중에 용해시키고 145°C까지 90분간 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켜 고체를 얻었다. 형성된 고체를 여과시키고 나서, 펠트에터로 세척하고 건조시켜 N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3,5-다이플루오로페닐}-3-옥소부탄아마이드(1.0g)를 수득하였다.
- [0861] 스텝-2: N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3,5-다이플루오로페닐}-3-옥소부탄아마이드(1g, 2.6 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈(1.7g, 14.2 mmol)을 혼합하여 rt에서 하룻밤 교반하였다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 AcOEt와 펠트에터(1:1)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3,5-다이플루오로페닐}-2-[(다이메틸아미노)메틸렌]-3-옥소부탄아마이드(0.7g)를 수득하였다.
- [0862] 스텝-3: N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3,5-다이플루오로페닐}-2-[(다이메틸아미노)메틸렌]-3-옥소부탄아마이드(700mg, 1.6 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(282mg, 2.7 mmol)를 에탄올 중에 용해시키고, NaOEt(120mg, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 에탄올을 회전증발 농축기 상에서 제거하고 마무리 처리(H₂O/AcOEt)하여 미정제물을 얻었다. 이 미정제물을, AcOEt와 펠트에터(35:65)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상의 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물(34mg)을 담황색 고체로서 수득하였다. M.P.: 147-150°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.25 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, J9.9, 2H), 6.69 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H). MS (m/z): 424.09 [M+H]⁺.
- [0863] 실시예 131
- [0864] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-1-페닐사이클로부탄카복스아마이드:
- [0865] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(26mg)을 중간체 33(100mg, 0.37 mmol) 및 중간체 61(72mg, 0.45 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 72-76°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.85 (s, 1H), 7.89 (d, J11.4, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.36 (t, J7.8, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.79-0.68 (m, 2H). 444.18 [M+H]⁺.
- [0866] 실시예 132
- [0867] N-{4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-4-메틸옥사졸-5-카복스아마이드:
- [0868] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(26mg)을 중간체 33(100mg, 0.37 mmol) 및 4-메틸옥사졸-5-카복실산(70mg, 0.55 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 148-150°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.0 (d, J12.6, 1H), 7.77 (d, J8.4, 1H), 7.63 (t, J8.8, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.80-0.71 (m, 2H). MS (m/z): 395.04 [M+H]⁺.

- [0869] 실시예 133
- [0870] N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-4-메틸피리미딘-5-카복사마이드:
- [0871] **스텝-1:** 중간체 38(1.1g, 4.08 mmol) 및 t-부틸아세트아세테이트(1.29g, 8.17 mmol)를 자일렌(2.9ml) 중에 용해시키고, 145℃까지 90분간 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켜, 고체를 얻었다. 형성된 고체를 여과시키고 나서, 페트에터로 세척하고 건조시켜 N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-3-옥소뷰탄아마이드(445mg)를 수득하였다.
- [0872] **스텝-2:** N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-3-옥소뷰탄아마이드(445mg, 1.3 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈(859mg, 7.2 mmol)을 혼합하여 rt에서 하룻밤 교반하였다. 마무리 처리(AcOEt:H₂O)에 이어서 AcOEt와 페트에터(1:1)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상에서의 정제를 실시하여 N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-2-[(다이메틸아미노)메틸렌]-3-옥소뷰탄아마이드(0.3g)를 수득하였다.
- [0873] **스텝-3:** N-{2-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-5-일}-2-[(다이메틸아미노)메틸렌]-3-옥소뷰탄아마이드(0.3g, 0.78 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(98mg, 0.94 mmol)를 에탄올 중에 용해시키고 NaOEt(60mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 에탄올을 회전증발농축기 상에서 제거하고 마무리 처리(H₂O/AcOEt)하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을, AcOEt와 페트에터(1:1)를 용리액으로서 이용하는 60-120 메시 실리카겔 상의 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물(12mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. M.P.: 201-203℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.29 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 2H). MS (m/z): 389.93 [M+H]⁺.
- [0874] 실시예 134
- [0875] 4-[5-사이클로프로필-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로-N-(4-메틸피리미딘-5-일)벤즈아마이드:
- [0876] 일반 절차-2에 따라서, 표제 화합물(17mg)을 중간체 48(120mg, 0.41 mmol) 및 4-메틸피리미딘-5-아민(50mg, 0.46 mmol)으로부터 백색 고체로서 제조하였다. M.P.: 150-152℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.52 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (dd, J1.6, 10.7, 1H), 8.04 (d, J8.1, 1H), 7.91 (t, J7.7, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H). MS (m/z): 406.03 [M+H]⁺.
- [0877] 실시예 135
- [0878] N-{4-[3-사이클로프로필-5-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드 및 N-{4-[5-사이클로프로필-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐}-2,6-다이플루오로벤즈아마이드:
- [0879] 일반 절차-2에 따라서, 중간체 65(90mg, 0.36 mmol) 및 2,6-다이플루오로벤조산(120mg, 0.76 mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물(60mg)을 제조하였다. M.P.: 168-171℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.28 (s, 0.64H), 11.26 (s, 0.36H), 7.92 (d, J12.4, 0.64H), 7.85 (d, J12.4, 0.36H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.29 (t, J8.2, 1.28H), 7.19 (t, J8.2, 0.72H), 7.00 (t, J53.3, 0.36H), 6.97 (t, J53.3, 0.64H), 6.57 (s, 0.36H), 6.38 (s, 0.64H), 2.0-1.94 (m, 0.36H), 1.64-1.56 (m, 0.64H), 0.96-0.86 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H). MS (m/z): 408.20 [M+H]⁺.
- [0880] 생물학적 검정(biological assay)
- [0881] 본 발명의 화합물들의 특성은 다수의 생물학적/약리학적 검정에 의해 확인될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 및/또는 그들의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용해서 수행될 수 있는 생물학적/약리학적 검정은 이하에 예시되어 있다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물들은 인간 PBMC뿐만 아니라 주르카트에서의 사이토카인(IL-2, IL-4,

IL-5, IL-10, IL-12, TNF 알파, 인터페론 감마 등) 평가 등과 같은 기타 검정을 이용해서 테스트될 수도 있다. 본 발명의 화합물은 해당 본 발명의 화합물의 각종 치료적 잠재성을 확립하기 위하여 각종 동물 모델에서 테스트될 수도 있다.

[0882]

1. 생체내 CRAC 통로 억제 검정

[0883]

1A. 주르카트 세포에서의 시험관내 CRAC 통로 억제 검정

[0884]

CRAC 통로들의 억제는 주르카트 세포들에서 이하의 타프시가긴(thapsigargin)(Sigma, Cat # T9033) 유래 세포질 칼슘 방출에 의해 결정되었다(Yasurio Yonetoky et.al Bio. & Med Chem. 14 (2006) 4750-4760 참조). 세포들을 원심분리하고, 96-웰 흑색 플레이트 내에 2×10^5 세포/100 μ l/웰로 동일 체적의 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 유리 헵크스 버퍼(free Hanks buffer)와 Fluo-8 NW 염료(ABD Bioquest, Inc., 캘리포니아주의 서니베일 소재) 장입 용액에 재현탁시켰다. 플레이트는 37°C/5% CO₂에서 30분간 배양하고 나서 실온에서 더욱 15분간 배양하였다. 목적으로 하는 농도에서의 테스트 화합물(Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 유리 헵크스 버퍼에 희석된 DMSO 원액)을 상기 웰들에 가하였고, 15분간 배양하였다. 타프시가긴(1 μ M 최종 농도)을 상기 웰들에 첨가하고, 15분간 배양하여, SERCA(Sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase) 펌프를 억제시킴으로써 세포질 칼슘을 공핍화시키고 사이토솔 칼슘 농도를 상승시켰다. 저장-작용 칼슘 도입은 세포의 Ca^{2+} 를 1.8mM의 최종 농도로 첨가함으로써 개시되었다. 형광은 485nm에서의 여기 및 520nm에서의 방출 파장에서 플레이트 리더(plate reader)(BMG Labtech., 독일) 상에서 5분에 걸쳐 모니터링하였다. 데이터는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 이용해서 분석되었다. 각 화합물의 IC₅₀은 셀 내로 타프시가긴-유래 칼슘 유입의 억제 퍼센트에 의거해서 결정되었다. 그 결과는 표 1A에 제공된 바와 같다.

[0885]

[표 1A]

화합물	억제% (1 μ M)	IC ₅₀ (nM)	화합물	억제% (1 μ M)	IC ₅₀ (nM)
실 시 예 1	99	62.44	실 시 예 69	74.57	-
실 시 예 2	100	206.7	실 시 예 70	68.9	-
실 시 예 3	72.16	-	실 시 예 71	100	604.3
실 시 예 4	100	256.1	실 시 예 72	100	48.22
실 시 예 5	48.52	-	실 시 예 73	67.98	-
실 시 예 6	41.31	-	실 시 예 74	100	48.02
실 시 예 7	98.98	36.35	실 시 예 75	0	-
실 시 예 8	100	-	실 시 예 76	92.31	269.0
실 시 예 9	98.6	-	실 시 예 77	44.02	-
실 시 예 10	49.47	-	실 시 예 78	100	34.11
실 시 예 11	71.86	-	실 시 예 79	100	123.8
실 시 예 12	90.8	-	실 시 예 80	81.63	194
실 시 예 13	37.20	-	실 시 예 81	56.06	-
실 시 예 14	25.94	-	실 시 예 82	100	35.72
실 시 예 15	94.00	141.3	실 시 예 83	100	48.17
실 시 예 16	92.85	243.9	실 시 예 84	100	20.79
실 시 예 17	87.50	129.6	실 시 예 85	76.61	-
실 시 예 18	82.81	-	실 시 예 86	86.64	147.2
실 시 예 19	73.52	456.6	실 시 예 87	91.57	32.59

[0886]

화합물	억제% (1 μ M)	IC50 (nM)	화합물	억제% (1 μ M)	IC50 (nM)
실 시 예 20	70.2	-	실 시 예 88	100	98.58
실 시 예 21	78.41	-	실 시 예 89	100	205.7
실 시 예 22	73.44	968.1	실 시 예 90	100	232.0
실 시 예 23	53.75	-	실 시 예 91	100	159.1
실 시 예 24	38.0	-	실 시 예 92	95.79	159.3
실 시 예 25	28.97	-	실 시 예 93	90	81.25
실 시 예 26	42.97	-	실 시 예 94	45.44	-
실 시 예 27	91.16	-	실 시 예 95	100	-
실 시 예 28	100	60.31	실 시 예 96	18	-
실 시 예 29	100	-	실 시 예 97	97.01	600.3
실 시 예 30	35.12	-	실 시 예 98	85.63	-
실 시 예 31	76.97	-	실 시 예 99	56.18	-
실 시 예 32	63.62	-	실 시 예 100	86.73	99.71
실 시 예 33	93.11	145.1	실 시 예 101	93.01	149.6
실 시 예 34	21.51	-	실 시 예 102	34.90	-
실 시 예 35	100	184.6	실 시 예 103	19.35	-
실 시 예 36	68.18	223.5	실 시 예 104	100	22.96
실 시 예 37	82.24	181.1	실 시 예 105	71.23	
실 시 예 38	52.71		실 시 예 106	100	60.0
실 시 예 39	41.26	851.4	실 시 예 107	96.96	70.32
실 시 예 40	12.62	-	실 시 예 108	96.16	50.58
실 시 예 41	0	-	실 시 예 109	6.18	-
실 시 예 42	26.19	-	실 시 예 110	78.40	-
실 시 예 43	9.34	-	실 시 예 111	100	47.21
실 시 예 44	63.44	-	실 시 예 112	36.44	-
실 시 예 45	72.26	436.1	실 시 예 113	100	62.56
실 시 예 46	0.26	-	실 시 예 114	88.65	37.58
실 시 예 47	10.38	-	실 시 예 115	51.28	-
실 시 예 48	12.34	-	실 시 예 116	15.37	-
실 시 예 49	100	65.49	실 시 예 117	0	-
실 시 예 50	29.77	-	실 시 예 118	20.95	-
실 시 예 51	0	-	실 시 예 119	40.49	-
실 시 예 52	100	183.6	실 시 예 120	0	-

[0887]

화합물	억제% (1 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	화합물	억제% (1 μ M)	IC ₅₀ (nM)
실 시 예 53	99.42	72.03	실 시 예 121	23.12	-
실 시 예 54	0	-	실 시 예 122	100	72.11
실 시 예 55	100	-	실 시 예 123	31.0	-
실 시 예 56	100	63.17	실 시 예 124	86.16	295.4
실 시 예 57	83.77	124.5	실 시 예 125	100	373.4
실 시 예 58	40.53	-	실 시 예 126	100	52.62
실 시 예 59	0.57	-	실 시 예 127	66.27	-
실 시 예 60	83.73	119.7	실 시 예 128	100	-
실 시 예 61	100	-	실 시 예 129	28.28	-
실 시 예 62	100	-	실 시 예 130	5.31	-
실 시 예 63	39.07	-	실 시 예 131	0	-
실 시 예 64	100	-	실 시 예 132	85.15	-
실 시 예 65	97.89	-	실 시 예 133	5.62	-
실 시 예 66	100	254.7	실 시 예 134	18.59	-
실 시 예 67	100	20.37	실 시 예 135	100	-
실 시 예 68	61.47	-			

[0888]

[0889]

1B. NCI-H460 암 세포주에서의 시험관내 CRAC 통로 억제

[0890]

CRAC 통로들의 억제는 NCI-H460 세포들에서의 이하의 타프시가긴(Sigma, Cat # T9033) 유래 세포질 칼슘 방출에 의해 결정되었다(National Centre For Cell Science (NCCS), Pune).

[0891]

세포(웰당 30,000개)를 완전 RPMI 배지에서 하룻밤 평판 배양하였다. 배지는 96-웰 흑색 플레이트 내 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 유리 헵크스 버퍼와 Fluo-8 NW 염료(ABD Bioquest, Inc., 캘리포니아주의 서니베일 소재) 장입 용액으로 대체하였다. 플레이트는 37°C/5% CO_2 에서 30분간 배양하고 나서 실온에서 더욱 15분간 배양하였다. 목적으로 하는 농도에서의 테스트 화합물(Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 유리 헵크스 버퍼에 희석된 DMSO 원액)을 상기 웰들에 가하고, 15분간 배양하였다. 타프시가긴(1 μ M 최종 농도)을 상기 웰들에 가하고, 15분간 배양하여, SERCA 펌프를 억제시킴으로써 세포질 칼슘을 공핍화시키고 사이토졸 칼슘 농도를 상승시켰다. 저장-작용 칼슘 도입은 세포의 Ca^{2+} 를 2.5mM의 최종 농도로 첨가함으로써 개시되었다. 형광은 485nm에서의 여기 및 520nm에서의 방출 파장에서 플레이트 리더(BMG Labtech., 독일) 상에서 30분에 걸쳐 모니터링되었다. 데이터는 그래프패드 프리즘을 이용해서 분석되었다. 각 화합물의 IC₅₀은 셀 내로 타프시가긴-유래 칼슘 유입의 억제 퍼센트에 의거해서 결정되었다. 그 결과는 표 2에 제공된 바와 같다.

[0892]

1C. NCI-H460 암 세포주에서의 시험관내 세포 증식 검정(항암 활성)

[0893]

성장 억제 검정은 10% FBS 보충 배지를 이용해서 수행되었다. 세포를 96-웰 플레이트에 5000 세포/웰의 농도로 파종하였다. 0.01 내지 10000nM 범위의 농도의 테스트 화합물을 24시간 후 가하였다. 성장은 0시간(테스트 화합물의 첨가 전) 그리고 테스트 화합물의 첨가 후 48시간째에 3-[4,5-다이메틸티아졸-2-일]-2,5-다이페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT) 염료 환원 시험을 이용해서 평가되었다. 흡광도는 450nm의 파장에서 플루오스타 옵티마(Fluostar Optima)(BMG Labtech, 독일) 상에서 판독되었다. 데이터는 그래프패드 프리즘을 이용해서 분석되었다. 각 화합물의 IC₅₀은 대조군에 비해서 테스트 화합물로 인한 억제%에 의거해서 결정되었다. 그 결과는 표 2에 제공된 바와 같다.

[0894]

세포 증식 검정 방법에 대해서는, 예를 들어, 문헌[Mosmann. T., *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63, (1983)]을 참조할 수 있다.

표 2

화합물	NCI-H460 세포 Ca 검정		NCI-H460 세포주 검정	
	억제% @ 1 μ M	IC 50 nM	억제% @ 10 μ M	G1 50 nM
실시예 1	93.18	-	31	-
실시예 2	100	-	-	197.3
실시예 6	85.96	-	35	-
실시예 9	86.85	-	14	-
실시예 21	-	-	41	-
실시예 52	78.23	-	34	-
실시예 53	84.58	-	22	-
실시예 55	100	-	-	613.4
실시예 90	-	-	90.73	304.9
실시예 91	-	-	92.71	1365
실시예 92	-	-	100	-

[0895]

[0896]

2. 주르카트 세포, 인간 전혈 및 말초혈액 단핵세포(Peripheral Blood Mononuclear Cell: PBMC)에서의 사이토카인 방출의 시험관내 억제

[0897]

사이토카인 IL-2, IL-4, IL-5 및 TNF의 억제는 이하에 기재된 바와 같이 측정되었다.

[0898]

a. 주르카트 세포 내 IL-2의 억제: 세포를 15분간 목적으로 하는 농도의 억제제를 이용해서 배양하였다. 사이토카인 방출은, IL-2 및 TNF α 에 대해서는 콘카나발린 A(Concanavalin A)(25 μ g/ml) + 포볼 미리스테이트 아세테이트(Phorbol Myristate acetate)(50 ng/ml)의 첨가에 의해 혹은 IL-4 및 IL-5에 대해서는 식물적혈구 응집소(Phytohemagglutinin)(5 μ g/ml)의 첨가에 의해 유도되었고, 95% CO₂를 포함하는 대기 중 37°C에서 배양되었다. 상청액은 ELISA에 의한 사이토카인의 추정을 위하여 20시간(IL-2 및 TNF α) 혹은 48시간(IL-4 및 IL-5) 후에 회수하였다. 데이터는 그래프패드 프리즘을 이용해서 분석되었다. 각 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 대조군과 비교해서 테스트 화합물에 의한 억제 퍼센트에 의거해서 결정되었다.

[0899]

b. 인간 전혈(Human Whole Blood: HWB) 내 사이토카인 방출의 억제: 새롭게 회수된 HWB를 RPMI 배지(1:4.5)로 희석하고, 96-웰 플레이트에 가하였다. 웰들을 목적으로 하는 농도의 상기 억제제를 이용해서 15분간 배양하였다. 사이토카인 방출은, IL-2 및 TNF α 에 대해서는 콘카나발린 A(25 μ g/ml) + 포볼 미리스테이트 아세테이트(50 ng/ml)의 첨가에 의해 혹은 IL-4 및 IL-5에 대해서는 식물적혈구 응집소(5 μ g/ml)의 첨가에 의해 유도되었고, 95% CO₂를 포함하는 대기 중 37°C에서 배양되었다. 상청액은 ELISA에 의한 사이토카인의 추정을 위하여 20시간(IL-2 및 TNF α) 혹은 48시간(IL-4 및 IL-5) 후에 회수하였다. 데이터는 그래프패드 프리즘을 이용해서 분석되었다. 각 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 대조군과 비교해서 테스트 화합물에 의한 억제 퍼센트에 의거해서 결정되었다.

[0900]

c. PBMC 내 사이토카인 방출의 억제: 새롭게 회수된 HWB로부터의 PBMC를 히스토페이크(Histopaque)를 이용한 밀도 구배에 의해 분리하고 96-웰 플레이트에 과중하였다. 세포들을 목적으로 하는 농도의 상기 억제제를 이용해서 15분간 배양하였다. 사이토카인 방출은, IL-2 및 TNF α 에 대해서는 콘카나발린 A(25 μ g/ml) + 포볼 미리스테이트 아세테이트(50 ng/ml)의 첨가에 의해 혹은 IL-4 및 IL-5에 대해서는 식물적혈구 응집소(5 μ g/ml)의 첨가에 의해 유도되었고, 95% CO₂를 포함하는 대기 중 37°C에서 배양되었다. 상청액은 ELISA에 의한 사이토카인의 추정을 위하여 20시간(IL-2 및 TNF α) 혹은 48시간(IL-4 및 IL-5) 후에 회수하였다. 데이터는 그래프패드 프리즘을 이용해서 분석되었다. 각 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 대조군과 비교해서 테스트 화합물에 의한 억제 퍼센트에 의거해서 결정되었다. 이들 결과는 표 3에 제공된 바와 같다.

표 3

화합물	IC ₅₀ 값 (nM)								
	주르카트	인간 전혈				PBMC			
	IL-2	IL-2	TNFα	IL-5	IL-4	IL-2	TNFα	IL-5	IL-4
프레드니솔론	35.48	77.25	-	-	-	3.72	-	-	-
실시예 1	-	338.5	1078	-	-	-	-	-	-
실시예 28	-	600.4		46.28		54.27		197.5	
실시예 49	-	198.6	-	-	-	-	-	-	-
실시예 53	-	273.7	125.4	61.83		21.33	121.1	146.2	79.92
실시예 56	-	78.44	-	-	-	-	-	-	-
실시예 78	-	34.71	-	-	-	148.7	-	-	-
실시예 82	-	38.25	-	-	-	24.61	-	-	-
실시예 83	57.90	132.4	546.1	-	-	15.69	86.82		352.5
실시예 88	-	229.3	-	-	260.2	-	-	-	-
실시예 93	140.40	65.10	147.9	172.9	141.8	52.90	66.80	139.6	264.2
실시예 100	-	77.81	-	56.42	256	31.42	-	-	-
실시예 104	57.46	96.09	581.8	-	-	66.66	21.08	-	-
실시예 106	60.47	83.59	-	-	-	11.50	104.6	-	-
실시예 108	-	138	38.41	19.79	142.7	17.5	16.5	20.65	55.83
실시예 111	-	82.76	-	-	-	-	-	-	-
실시예 143	-	480.4	-	-	-	-	-	-	-
실시예 144	60.80	243.4	338.4	-	654.6	141.6	53.23	-	2338
실시예 156		131.1	-	-	-	39.0	-	-	-

[0901]

[0902]

실시예 I: 생체 내 동물 모델들을 이용한 각종 항염증성 및 자가면역 장애에서의 CRAC 통로 조정자들의 유용성의 평가

[0903]

i. 암컷 Balb/C 마우스에서의 콘카나발린(Con) A 유래 간염: Con A는 높은 수준의 세포독성 T-림프구를 지니는 실험 동물들을 제작하기 위하여 종종 이용되는데, 그 이유는 이들 세포가 인간에서의 바이러스 감염의 전개에 연루되기 때문이다. 이 모델에 있어서, 동물들에는 Con A의 정맥 내 투여 전 1시간째에 테스트 화합물을 경구로 투여하였다. 혈청 내 혈청 글루탐산 옥살아세트산 아미노전이효소(Serum glutamic oxaloacetic transaminase: SGOT) 및 혈청 글루탐산 피루브산 아미노전이효소(Serum glutamic pyruvic transaminase: SGP T)의 결정을 위하여 24시간 후에 혈액 샘플을 회수하였다.

[0904]

결과는 테스트 화합물(실시예 69) 10mg/kg b.wt의 투여 시 혈청 SGOT 및 SGPT의 85%를 넘는 저감을 나타내었다.

[0905]

ii. 암컷 Balb/c 마우스에서의 TNCB 유래 접촉 과민반응: 접촉 과민반응은 세포-매개 면역 기능의 간단한 생체 내 검정이다. 이 절차에 있어서, 표피 세포의 외인성 합텐(exogenous haptens)에 대한 노출 결과 측정 및 정량화될 수 있는 지연된 유형의 과민반응을 초래한다. 요약하면, 7% TNCB 용액을 8주령의 Balb/c 마우스의 복강 영역에 가하였다. TNCB 감각 후 7주째에 귀 두께를 측정하였다. 화합물들을 경구 투여한 후 귓바퀴(ear pinnae)의 내외부에 1% TNCB를 가하였다. TNCB 접촉 후 귀 두께를 측정하였다.

[0906]

테이터는 테스트 화합물(실시예 69) 10mg/kg b.wt의 투여 시 귀 염증의 70%를 넘는 저감을 입증하였다.

[0907]

iii. 수컷 Balb/c 마우스에서의 앞발 지연형 과민반응: 생체내 면역억제 분자 및/또는 억제자 T 세포의 활성을 전개시키기 위하여 DTH 팽창 반응이 이용될 수 있다. 0일 및 7일째에 마우스에(꼬리의 맨 아래 부분에) 진피내 항원(메틸화 BSA)을 주입하였다. 0일에서 10일까지 하루에 한번씩 화합물을 투여하였다. 10일째에 동물의 우측 뒷다리 부분에 메틸화 BSA를 주입하였다. 항원에 의해 유래된 체중차이는 메틸화 BSA의 주입 후(11일) 24시

간체에 우측 뒷다리 및 좌측 뒷다리의 중량을 측정함으로써 결정되었다.

- [0908] 테스트 화합물(실시예 69) 10mg/kg에서의 매일 치료는 마우스에서의 항원-유래 발 염증에 있어서 40%를 넘는 저감을 가져왔다.
- [0909] **iv. 기니 피크(Guinea Pig)에서의 OVA-유래 천식:** 기도 톤(airway tone) 및 기도 상피 박리의 변형된 중립 제어와 관련된 폐 호산구증가증 및 기도 리모델링은 천식에서의 기도 과민성(Airway Hyper-responsiveness: AHR)에 기여한다. 호산구 저감의 결정을 위하여, 동물을 d0, d7 및 d14째에 OVA로 감작시키고 나서 d19 및 d20째에 흡입을 통하여 다른 라운드(0.1% w/v)를 행하였다. 백혈구 백분율수(differential count) 및 사이토카인 추정치를 위하여 BAL 체액을 d22째에 회수하였다. 호흡 파라미터의 변화를 결정하기 위하여, 동물에 난자 투여 직후 전신 혈량측정을 실시하였다. 그 결과는 테스트 화합물(실시예 69) 10mg/kg b.wt 용량의 투여 시 호흡의 동시 향상과 함께 혈액 호산구의 70%를 넘는 저감을 나타내었다.
- [0910] **v. 수컷 DBA/1 01a HSD 마우스에서의 콜라겐-유래 관절염:** 설치류 모델에서의 콜라겐 유래 관절염은 인간 류마티스 관절염에 대한 치료적 표적의 확인을 위한 대용품으로서 작용하는 외에도 질환의 전개를 설명하고 예시하는데 광범위하게 이용되어 왔다. 마우스를 아이소플루란으로 마취시키고, 프로인트의 완전 보조제 주사제(Freund's complete adjuvant injections) 중의 소 제2형 콜라겐 150 μ l를 공급하였다(0일째 및 21일째). 치료는 0일째에 연구를 개시하여 하루에 한번씩 매일(po, qd) 지속하였다. 18일째에 시작하여, 임상적 점수를 각 발(우측 앞발, 좌측 앞발, 우측 뒷발 및 좌측 뒷발)에 대해 매일 부여하고 희생일(34일)까지 지속하였다. 테스트 화합물(실시예 69) 10mg/kg b.wt의 매일 투여는 관절염 증상, 질환 진행 및 발병을 대조 동물들에 비해서 30%만큼 완화시켰다.
- [0911] 각종 항염증성 및 자가면역 장애에서의 CRAC 통로 조정자들의 효과가 시험될 수 있는 기타 생체 내 모델들로는 **C57/B16J 마우스에서의 만성 실험적 자가면역 뇌수막염(Experimental Autoimmune 뇌척수염)**을 포함하며, 즉, 실험적 자가면역 뇌수막염(Experimental Autoimmune 뇌척수염: EAE)은 중추신경계의 염증성 질환이며 다발 경화증의 동물 모델로서 광범위하게 이용된다. 동물들에는 0일째에 백일해 독소를 정맥내로 그리고 미엘린 올리고덴드로사이트 당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein: MOG)을 경피적으로 투여한다. 치료는 0일째에 개시하여 희생될 때까지 계속된다. EAE의 발병은 9일에서 42일 사이에 관찰된다. 치료 기간의 말기에, 혈장에서 사이토카인 추정뿐만 아니라 조직병리학적 분석을 위하여 동물들을 희생시킨다.
- [0912] 본 명세서에서는 특정 실시형태들을 참조하여 본 발명을 설명하였지만, 이들 실시형태는 본 발명의 원리와 응용을 단지 예시하는 것이다. 따라서, 이러한 예시적인 실시형태들에 많은 변형이 실시될 수 있고, 본 명세서 및 특허청구범위에 기재된 바와 같은 본 발명의 정신과 범위로부터 벗어나는 일없이 기타 구성도 고안될 수 있음을 이해할 필요가 있다.
- [0913] 본 출원에 인용된 모든 간행물 및 특허 및/또는 특허출원은, 각 개별적인 공보 혹은 특허 출원이 구체적으로 또한 개별적으로 참조로 본 명세서에 포함되도록 표시되어 있는 것과 동일한 정도로 참조로 본 명세서에 포함된다.