



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0004733
(43) 공개일자 2018년01월12일

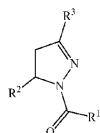
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 231/06* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7033029
- (22) 출원일자(국제) 2016년05월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년11월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/052948
- (87) 국제공개번호 WO 2016/185423
국제공개일자 2016년11월24일
- (30) 우선권주장
62/163,552 2015년05월19일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉츄얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980 (우: 티더블유8 9지에스)
- (72) 발명자
앤더슨, 니얼 앤드류
영국 에스쥐1 2엔와이 하트퍼드셔 스티브니지 거늘즈 우드 로드
반디오파디아이, 디파크
미국 19406 웨슬리나주 킹 오브 프러시아 스웨틀랜드 로드 709
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 26 항

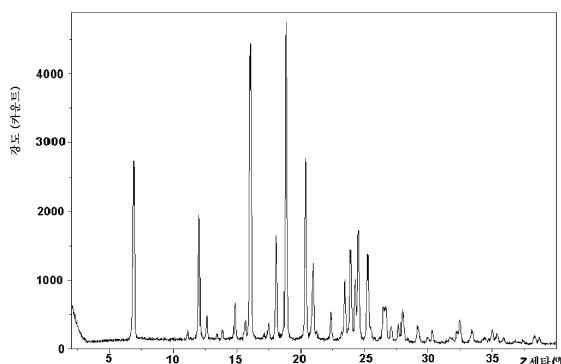
(54) 발명의 명칭 키나제 억제제로서의 헤테로시클릭 아미드

(57) 요 약

R^1 , R^2 , 및 R^3 이 본원에 정의된 바와 같은 화학식: (I)을 갖는 화합물, 및 그의 제조 및 사용 방법이 개시되어 있다.



대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)*A61P 29/00* (2018.01)*C07D 231/06* (2013.01)*C07D 405/14* (2013.01)*C07D 409/14* (2013.01)*C07D 413/14* (2013.01)*C07D 417/14* (2013.01)*C07D 487/04* (2013.01)

(72) 발명자

도강, 알랭 클로드-마리프랑스 91951 레 울리 세텍스 아브니 뒤 퀘벡
25-27**돈讪, 프레데릭 쥐.**프랑스 91951 레 울리 세텍스 아브니 뒤 퀘벡
25-27**에이담, 패트릭 엠.**미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709**파우셔, 니콜라스 에릭**프랑스 91951 레 울리 세텍스 아브니 뒤 퀘벡
25-27**조지, 니콜라스 에스.**프랑스 91951 레 울리 세텍스 아브니 뒤 퀘벡
25-27**하리스, 필립 안토니**미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250**정, 재 유.**미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250**킹, 브라이언 더블유.**미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250**세흔, 클라크 에이.**미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709**화이트, 젬마 빅토리아**영국 에스쥐1 2엔와이 하트퍼드셔 스티브니지 거늘
즈 우드 로드**위스노스키, 테이빗 더프**미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

(30) 우선권주장

62/167,359 2015년05월28일 미국(US)

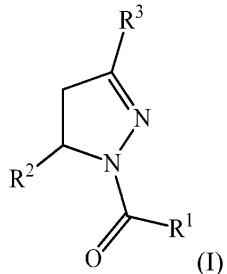
62/197,602 2015년07월28일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 염.



여기서:

R¹은 (C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 페닐(C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 또는 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬 , (C₂-C₄)알키닐 , (C₃-C₆)시클로알킬 , (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬- 기 , 또는 치환 또는 비치환되고 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 기이며,

여기서 상기 치환된 (C₂-C₆)알킬 , (C₃-C₆)시클로알킬 , (C₃-C₆)시클로알킬-알킬- , 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬 기는 독립적으로 히드록실 , (벤질옥시)카르보닐)아미노 , 시아노 , 할로겐 , (C₁-C₄)알킬 , 할로(C₁-C₄)알킬 , (C₁-C₄)알콕시 , (C₁-C₄)알킬-CO- , 시아노(C₁-C₄)알킬-CO- , (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO- , (C₁-C₄)알콕시-CO- , (C₁-C₄)알킬 NHCO- , ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)NCO- , 할로(C₁-C₄)알킬-CO- , 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO- , 임의로 치환된 페닐-CO- , 임의로 치환된 페닐-SO₂- , 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO- , 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO- , 및 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며 ,

여기서 상기 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO- , 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO- , 임의로 치환된 페닐-CO- , 임의로 치환된 페닐-SO₂- , 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO- , 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO- , 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐 , 시아노 , (C₁-C₄)알킬 , (C₁-C₄)알콕시 , (C₁-C₄)알킬-CO- , 할로(C₁-C₄)알킬 , 할로(C₁-C₄)알킬-CO- , (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나 ; 또는

상기 치환된 (C₂-C₄)알키닐 , (C₃-C₆)시클로알킬 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬 기는 임의로 치환된 페닐 , 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기로 치환되며 ,

여기서 상기 페닐 , 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 할로겐 , (C₁-C₄)알킬 , (C₁-C₄)알킬-CO- , 할로(C₁-C₄)알킬 , 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 ;

R²는 치환 또는 비치환된 페닐 , (C₃-C₆)시클로알킬 , 5-6원 산소-함유 헤�테로시클로알킬 , 5-6원 헤�테로아릴 , 9-원 헤�테로아릴 , 9-10원 카르보시클릭-아릴 , 또는 9-10원 헤테로시클릭-아릴 기이며 ,

여기서 상기 치환된 페닐 , (C₃-C₆)시클로알킬 , 5-6원 헤�테로시클로알킬 , 5-6원 헤�테로아릴 , 9-원 헤�테로아릴 , 9-10원 카르보시클릭-아릴 , 또는 9-10원 헤�테로시클릭-아릴 기는 독립적으로 할로겐 , (C₁-C₄)알킬 , 할로(C₁-C₄)알킬 , (C₁-C₄)알콕시 , 할로(C₁-C₄)알콕시 , 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고 ;

R^3 은 H 또는 할로겐이고;

단 화합물은 시클로헥실(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 치환 또는 비치환된 (C_2-C_6)알킬, (C_4-C_6)시클로알킬, (C_4-C_6)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬 기이며,

여기서 상기 치환된 (C_2-C_6)알킬, (C_4-C_6)시클로알킬, (C_4-C_6)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

상기 치환된 (C_4-C_6)시클로알킬 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기이며,

여기서 상기 치환된 페닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;

R^3 은 H인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 은 치환 또는 비치환된 (C_2-C_6)알킬, (C_4-C_6)시클로알킬, (C_4-C_6)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬 기이며,

여기서 상기 치환된 (C_2-C_6)알킬, (C_4-C_6)시클로알킬, (C_4-C_6)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

상기 치환된 (C_4-C_6)시클로알킬 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

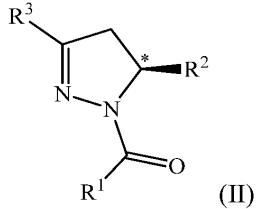
R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, 5-6원 산소-함유 헤�테로시클로알킬이며, 여기서 상기 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3

개의 치환기로 치환되고; R³은 H인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)를 갖는 화합물 또는 그의 염.



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 치환 또는 비치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 기인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이, 치환 또는 비치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬 기이며, 이는 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 치환된 피페리디닐 기이며, 여기서 치환된 피페리디닐 기는 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알킬-NHCO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 치환된 피페리디닐 기이며, 이는 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환되고, 여기서 치환된 피페리디닐 기는 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알킬-NHCO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환되고, 여기서 상기 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원

혜테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{CF}_3\text{CO}-$, 또는 1-메틸-1H-페롤-2-일-CO-로 치환된 피페리딘-4-일 기인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 치환된 피페리디닐 기이며, 여기서 치환된 피페리디닐기는 할로겐 또는 (C_1-C_4)알킬 치환기로 임의로 치환되고, 추가로 임의로 치환된 페닐, 5-6원 혜테로아릴 또는 9-원 혜테로아릴로 치환되며, 여기서 임의로 치환된 페닐, 6-원 혜테로아릴 또는 9-원 혜테로아릴기는 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_3)알킬, 및 할로(C_1-C_3)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 혜테로시클로알킬, 5-6원 혜테로아릴, 9-원 혜테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 혜테로시클릭-아릴 기이며,

여기서 상기 치환된 페닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-6원 혜테로시클로알킬, 5-6원 혜테로아릴, 9-원 혜테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 혜테로시클릭-아릴기는 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 비치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 1 또는 2개의 질소 혜테로원자를 함유하는 임의로 치환된 6-원 혜테로아릴이며, 여기서 혜테로아릴은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 염.

청구항 17

(S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

(S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 실질적으로 도 5에 따르는 PXRD 패턴을 제공하는 화합물.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 22

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염.

청구항 23

RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 24

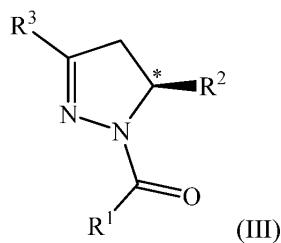
RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 25

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염.

청구항 26

요법에 사용하기 위한 화학식 (III)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

R^1 은 (C_1-C_4) 알콕시- CH_2- , 페닐(C_1-C_4)알콕시- CH_2- , 비치환된 인돌릴, 치환 또는 비치환된 (C_2-C_6)알킬, (C_2-C_4)알키닐, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_6)시클로알킬-알킬-, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴 기, 또는 치환 또는 비치환되고 추가로 할로겐 또는 (C_1-C_4)알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 기이며,

여기서 상기 치환된 (C_2-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_6)시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 시아노, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬- $CO-$, 시아노(C_1-C_4)알킬- $CO-$, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬- $CO-$, (C_1-C_4)알킬- $CO-$,

C_4)알콕시-CO-, (C_1-C_4)알킬NHCO-, ((C_1-C_4)알킬)((C_1-C_4)알킬)NCO-, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며,

여기서 상기 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, (C_3-C_6)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

상기 치환된 (C_2-C_4)알키닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 폐닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기는 임의로 치환된 폐닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기로 치환되며,

여기서 상기 폐닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 할로젠, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

R²는 치환 또는 비치환된 폐닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴, 9-원 헤�테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤�테로시클릭-아릴 기이며,

여기서 상기 치환된 폐닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴, 9-원 헤�테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤�테로시클릭-아릴 기는 독립적으로 할로젠, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;

R³은 H, 할로젠, 또는 메틸이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 RIP1 키나제를 억제하는 헤�테로시클릭 아미드 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

본래 RIP로서 지칭되는 수용체-상호작용 단백질-1 (RIP1) 키나제는 선천성 면역 신호전달에 관련된 TKL 패밀리 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. RIP1 키나제는 N-말단 키나제 도메인 및 C-말단 사멸 도메인을 갖는 RHIM 도메인 함유 단백질이다 ((2005) Trends Biochem. Sci. 30, 151-159). RIP1의 사멸 도메인은 Fas 및 TNFR-1 ((1995) Cell 81 513-523), TRAIL-R1 및 TRAIL-R2 ((1997) Immunity 7, 821-830) 및 TRADD ((1996) Immunity 4, 387-396)를 비롯한 다른 사멸 도메인 함유 단백질과의 상호작용을 매개하는 한편, RHIM 도메인은 다른 RHIM 도메인 함유 단백질, 예컨대 TRIF ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), DAI ((2009) EMBO Rep. 10, 916-922) 및 RIP3 ((1999) J. Biol. Chem. 274, 16871-16875); (1999) Curr. Biol. 9, 539-542)이 결합하는데 중요하며, 이를 상호작용을 통해 많은 그의 효과를 발휘한다. RIP1은 세포 신호전달의 중심 조절자이고, 하기 논의될 생존 촉진 및 프로그램화된 세포 사멸 경로 둘 다를 매개하는데 관련된다.

[0003]

세포 신호전달에서의 RIP1에 대한 역할이 다양한 조건 하에 평가되었지만 [TLR3 ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), TLR4 ((2005) J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL (Cell Signal. 2015 Feb;27(2):306-14), FAS ((2004) J. Biol. Chem. 279, 7925-7933) 포함], 사멸 수용체 TNFR1의 하류로 신호를 매개하는데 관련하여 가장 잘 이해된다 ((2003) Cell 114, 181-190). TNF에 의한 TNFR의 결합은 그의 올리고머화, 및 수용체의 세포 질 꼬리로의 선형 K63-연결된 폴리유비퀴틴화 RIP1 ((2006) Mol. Cell 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) J. Mol. Biol. 396, 528-539), TRADD ((2008) Nat. Immunol. 9, 1037-1046) 및 cIAPs ((2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783)를 비롯한 다중 단백질의 동원을 유도한다. 복합체 I로 지칭되는, 스캐폴딩 단백질로서 RIP1에 의존하는 (즉, 키나제 비의존성) 이 복합체는 NF_κB 및 MAP 키나제 경로의 활성화를 통해 생존촉진 신호

전달에 대한 플랫폼을 제공한다 ((2010) Sci. Signal. 115, re4). 대안적으로, RIP1의 탈유비퀴틴화를 (단백질, 예컨대 A20 및 CYLD 또는 cIAPs의 억제에 의해) 촉진하는 조건 하에 TNF의 그의 수용체에 대한 결합은 수용체 내재화 및 복합체 II 또는 DISC (사멸-유도 신호전달 복합체)의 형성을 유발한다 ((2011) Cell Death Dis. 2, e230). RIP1, TRADD, FADD 및 카스파제 8을 함유하는 DISC의 형성은 카스파제 8의 활성화 및 또한 RIP1 키나제 비의존성 방식으로 프로그램화된 아폽토시스 세포 사멸의 개시를 유발한다 ((2012) FEBS J 278, 877-887). 아폽토시스는 주로 세포 사멸의 정지 형태이고, 통상적인 과정, 예컨대 발달 및 세포 항상성에 관련된다.

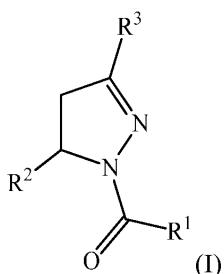
[0004] DISC가 형성되고 RIP3이 발현되지만 아폽토시스는 억제되는 (예컨대 FADD/카스파제 8 결합, 카스파제 억제 또는 바이러스 감염) 조건 하에, 제3 RIP1 키나제-의존성의 가능성이 존재한다. RIP3이 이제 이 복합체에 진입하고, RIP1에 의해 인산화되고, MLKL 및 PGAM5의 활성화를 통해 카스파제-비의존성 프로그램화된 괴사성 세포 사멸을 개시할 수 있다 ((2012) Cell 148, 213-227); ((2012) Cell 148, 228-243); ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327). 아폽토시스와는 대조적으로, 프로그램화된 괴사 (프로그램화되지 않은 것인 수동 괴사와 혼동하지 않아야 함)는 세포로부터 위험 연관 분자 패턴 (DAMP)의 방출을 유발한다. 이들 DAMP는 주위 세포 및 조직에 "위험 신호"를 제공하고, 인플라마솜 활성화, 시토카인 생산 및 세포 동원을 비롯한 염증유발 반응을 유도하는 것이 가능하다 ((2008) Nat. Rev. Immunol. 8, 279-289).

[0005] RIP1 키나제-매개 프로그램화된 세포 사멸의 조절이상은 RIP3 녹아웃 마우스 (RIP1-매개 프로그램화된 괴사가 완전히 차단됨) 및 네크로스타틴-1 (불량한 경구 생체이용률을 갖는 RIP1 키나제 활성의 도구 억제제)의 사용에 의해 증명된 바와 같이 다양한 염증성 질환과 관련되었다. RIP3 녹아웃 마우스는 염증성 장 질환 (궤양성 결장염 및 크론병 포함) ((2011) Nature 477, 330-334), 전선 ((2011) Immunity 35, 572-582), 망막-박리-유발 광수용체 괴사 ((2010) PNAS 107, 21695-21700), 색소성 망막염 ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598-14603), 세룰레인-유발 급성 체장염 ((2009) Cell 137, 1100-1111) 및 패혈증/전신 염증 반응 증후군 (SIRS) ((2011) Immunity 35, 908-918)에서 보호성인 것으로 제시된 바 있다. 네크로스타틴-1은 허혈성 뇌 손상 ((2005) Nat. Chem. Biol. 1, 112-119), 망막 허혈/재판류 손상 ((2010) J. Neurosci. Res. 88, 1569-1576), 헌팅턴병 ((2011) Cell Death Dis. 2 e115), 신허혈 재판류 손상 ((2012) Kidney Int. 81, 751-761), 시스플라틴 유발 신장 손상 ((2012) Ren. Fail. 34, 373-377) 및 외상성 뇌 손상 ((2012) Neurochem. Res. 37, 1849-1858)을 완화하는데 효과적인 것으로 제시된 바 있다. RIP1-의존성 아폽토시스, 괴사 또는 시토카인 생산에 의해 적어도 부분적으로 조절되는 다른 질환 또는 장애는 혈액 및 실질 기관 악성종양 ((2013) Genes Dev. 27: 1640-1649), 박테리아 감염 및 바이러스 감염 ((2014) Cell Host & Microbe 15, 23-35) (결핵 및 인플루엔자 ((2013) Cell 153, 1-14)를 포함하나, 이에 제한되지는 않음) 및 리소좀 축적 질환 (특히, 문헌 [Gaucher Disease, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449])을 포함한다.

[0006] RIP1 키나제 활성의 강력하고 선택적인 소분자 억제제는 RIP1-의존성 세포 괴사를 차단하고, 이에 따라 DAMP, 세포 사멸 및/또는 염증과 관련된 질환 또는 사례에서 치료 이익을 제공할 것이다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며:



[0008]

[0009] 여기서:

[0010] R¹은 (C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 페닐(C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 또는 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₄)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬- 기, 또는 치환 또는 비치환되고 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 기이며,

[0011] 여기서 상기 치환된 (C_2-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_6)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬 기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 시아노, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬-CO-, 시아노(C_1-C_4)알킬-CO-, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬-CO-, (C_1-C_4)알콕시-CO-, (C_1-C_4)알킬-NHCO-, ((C_1-C_4)알킬)((C_1-C_4)알킬)NCO-, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고,

[0012] 여기서 상기 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알킬-(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1-C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, (C_3-C_6)시클로알킬 및 5-6원 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0013] 상기 치환된 (C_2-C_4)알키닐, (C_3-C_6)시클로알킬 또는 5-6원 헤테로시클로알킬 기는 임의로 치환된 폐닐, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴 기로 치환되고,

[0014] 여기서 상기 폐닐, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0015] R²는 치환 또는 비치환된 폐닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤테로시클릭-아릴 기이고,

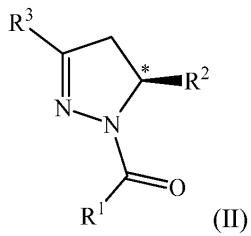
[0016] 여기서 상기 치환된 폐닐, (C_3-C_6)시클로알킬, 5-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤테로시클릭-아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;

[0017] R³은 H 또는 할로겐이고;

[0018] 단 화합물은 시클로헥실(5-폐닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논이 아니다.

[0019] 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염은 RIP1 키나제의 활성 및/또는 기능을 억제 한다. 따라서, 이들 화합물은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료에 특히 유용할 수 있다. 이러한 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 RIP1 키나제의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애이고, 이에 따라 RIP1 키나제의 억제가 이익을 제공할 질환 또는 장애이다.

[0020] 특히, RIP1 키나제의 활성 및/또는 기능을 억제하는 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)에 나타낸 바와 같은 입체화학을 갖는다:



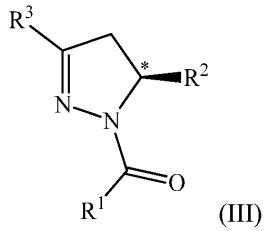
[0021]

[0022] 여기서 R¹, R², 및 R³은 화학식 (I)에 따라 정의된다. 일반적으로, 본원에 제공된 R² 및 R³의 정의에 기초하여, * 키랄 탄소 중심에서의 입체화학은 (S)이다.

[0023] * 키랄 탄소 중심에서 (R) 입체화학을 갖는 화학식 (I)의 화합물 (일반적으로, 본원에 제공된 R² 및 R³의 정의에

기초함)은 활성 (S) 거울상이성질체의 온-타겟 효과를 확인하는데 도움이 되는 음성 대조군으로서 유용한 도구 화합물일 수 있다.

[0024] 본 발명은 추가로 요법에 사용하기 위한 화학식 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



[0025]

[0026] 여기서:

[0027] R¹은 (C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 페닐(C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 비치환된 인돌릴, 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₄)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-알킬-, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴 기, 또는 치환 또는 비치환되고 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 기이며,

[0028] 여기서 상기 치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 시아노, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-CO-, (C₁-C₄)알킬NHCO-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)NCO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고,

[0029] 여기서 상기 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0030] 상기 치환된 (C₂-C₄)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기로 치환되고,

[0031] 여기서 상기 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0032] R²는 치환 또는 비치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴, 9-원 헤�테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤테로시클릭-아릴 기이고,

[0033] 여기서 상기 치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴, 9-원 헤�테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤�테로시클릭-아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;

[0034] R³은 H, 할로겐, 또는 메틸이다.

도면의 간단한 설명

[0035]

도 1A는 실시예 13의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF 및 zVAD를 동시에 i.v. 투여한 후, 마우스에서의 시간 경과에 따른 체온 손실을 나타낸다.

도 1B는 실시예 13의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF 및 zVAD를 동시에 i.v. 투여한지 2.5시간 후, 마우스에서의 체온 손실을 나타낸다.

도 2A는 실시예 193의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF 및 zVAD를 동시에 i.v. 투여한 후, 마우스에서의 시간 경과에 따른 체온 손실을 나타낸다.

도 2B는 실시예 193의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF 및 zVAD를 동시에 i.v. 투여한지 3시간 후, 마우스에서의 체온 손실을 나타낸다.

도 3A는 실시예 203의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF 및 zVAD를 동시에 i.v. 투여한 후, 마우스에서의 시간 경과에 따른 체온 손실을 나타낸다.

도 3B는 실시예 203의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF 및 zVAD를 동시에 i.v. 투여한지 2.5시간 후, 마우스에서의 체온 손실을 나타낸다.

도 4A는 실시예 203의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF를 i.v. 투여한 후, 마우스에서의 시간 경과에 따른 체온 손실을 나타낸다.

도 4B는 실시예 203의 화합물 또는 비히클을 경구로 예비-투여한 다음, 마우스 TNF를 i.v. 투여한지 7.5시간 후, 마우스에서의 체온 손실을 나타낸다.

도 5는 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논의 결정질 형태의 분말 X선 분말 회절 (PXRD) 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036]

한 실시양태에서, 본 발명은 또한 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서:

[0037]

R^1 은 치환 또는 비치환된 (C_2-C_6) 알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬 기이고,

[0038]

여기서 상기 치환된 (C_2-C_6) 알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬은 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0039]

상기 치환된 (C_4-C_6) 시클로알킬 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 임의로 치환된 폐닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0040]

R^2 는 치환 또는 비치환된 폐닐, (C_3-C_6) 시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기이고,

[0041]

여기서 상기 치환된 폐닐, (C_3-C_6) 시클로알킬, 5-원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;

[0042]

R^3 은 H이고;

[0043]

단 화합물은 시클로헥실(5-폐닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논이 아니다.

- [0044] 또 다른 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₄-C₆)시클로알킬, (C₄-C₆)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬 기이고,
- [0045] 여기서 상기 치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₄-C₆)시클로알킬, (C₄-C₆)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는
- [0046] 상기 치환된 (C₄-C₆)시클로알킬 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0047] R²는 치환 또는 비치환된 페닐, 5-6원 산소-함유 헤테로시클로알킬이고, 여기서 상기 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고; R³은 H인 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염이다.
- [0048] 본 발명은 추가로 화학식 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서:
- [0049] R¹은 비치환된 인돌릴 또는 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₄-C₆)시클로알킬, (C₄-C₆)시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기이고,
- [0050] 여기서 상기 치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₄-C₆)시클로알킬, (C₄-C₆)시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는
- [0051] 상기 치환된 (C₄-C₆)시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0052] R²는 치환 또는 비치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기이고,
- [0053] 여기서 상기 치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴기는 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;
- [0054] R³은 H 또는 메틸이다.
- [0055] 본 발명은 추가로 화학식 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서:
- [0056] R¹은 비치환된 인돌릴 또는 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₄-C₆)시클로알킬, (C₄-C₆)시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기이고,

- [0057] 여기서 상기 치환된 (C_2-C_6) 알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴 기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는
- [0058] 상기 치환된 (C_4-C_6) 시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0059] R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, 5-6원 산소-함유 헤테로시클로알킬이고, 여기서 상기 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬은 독립적으로 할로, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;
- [0060] R^3 은 H 또는 메틸이다.
- [0061] 본 발명은 추가로 화학식 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서:
- [0062] R^1 은 비치환된 인돌릴 또는 치환 또는 비치환된 (C_2-C_6) 알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기이고,
- [0063] 여기서 상기 치환된 (C_2-C_6) 알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬, (C_4-C_6) 시클로알킬-알킬-, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는
- [0064] 상기 치환된 (C_4-C_6) 시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴 기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬-CO-, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0065] R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, (C_3-C_6) 시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기이고,
- [0066] 여기서 상기 치환된 페닐, (C_3-C_6) 시클로알킬, 5-원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;
- [0067] R^3 은 H 또는 메틸이다.
- [0068] 한 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염은 시클로헥실(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페리디닐-1-일)메타논을 제외한다.
- [0069] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염은 하기 화합물을 제외한다:
- [0070] (4,5-디히드로-5-페닐-1H-페리디닐-1-일)-3-페리디닐-메타논,
- [0071] [4,5-디히드로-5-(2-메톡시페닐)-1H-페리디닐-1-일]-3-페리디닐-메타논,

- [0072] (4,5-디히드로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-푸라닐-메타논,
- [0073] [5-(2-푸라닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0074] (4,5-디히드로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-페닐-메타논,
- [0075] (4,5-디히드로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-4-피리디닐-메타논,
- [0076] (4,5-디히드로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-피리디닐-메타논,
- [0077] [4,5-디히드로-5-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0078] [4,5-디히드로-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0079] (4,5-디히드로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-피라지닐-메타논,
- [0080] [5-(2-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0081] [4,5-디히드로-5-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0082] [5-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0083] [4,5-디히드로-5-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0084] [4,5-디히드로-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0085] [5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0086] [4,5-디히드로-5-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0087] (4,5-디히드로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)[4-(트리플루오로메틸)페닐]-메타논, 및
(4,5-디히드로-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-티에닐-메타논.
- [0089] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 및 그의 염은 하기 화합물을 제외한다:
- [0090] [5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0091] [5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일](2-플루오로페닐)-메타논,
- [0092] [5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일][4-(트리플루오로메틸)페닐]-메타논,
- [0093] 1-[5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-1-헥사논,
- [0094] 1-[5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-1-부타논,
- [0095] 1-[5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-1-프로파논,
- [0096] [5-(2,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논,
- [0097] [5-(2,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일](2-플루오로페닐)-메타논,
- [0098] [5-(2,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일][4-(트리플루오로메틸)페닐]-메타논,
- [0099] 1-[5-(2,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-1-펜타논,
- [0100] 1-[5-(2,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-1-부타논,
- [0101] 1-[5-(2,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-1-프로파논,
- [0102] [4,5-디히드로-3-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]페닐-메타논,
- [0103] (4,5-디히드로-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-4-피리디닐-메타논, 및
- [0104] [5-(2-푸라닐)-4,5-디히드로-3-메틸-1H-피라졸-1-일]페닐-메타논.
- [0105] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염은 하기 화합물을 제외한다:
- [0106] (4,5-디히드로-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)페닐-메타논,
- [0107] 1-[(5S)-4,5-디히드로-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일]-3-페닐-1-프로파논,

- [0108] [4,5-디히드로-5-(2-히드록시-3-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]페닐-메타논,
- [0109] (2-클로로페닐)[4,5-디히드로-5-(2-히드록시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-메타논,
- [0110] [4,5-디히드로-5-(2-히드록시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일](2-메틸페닐)-메타논,
- [0111] [4,5-디히드로-5-(2-히드록시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일](4-메틸페닐)-메타논,
- [0112] [4,5-디히드로-5-(2-히드록시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]페닐-메타논,
- [0113] [2,5-디히드로-5-(1H-인돌-3-일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-4-피리디닐-메타논, 및
- [0114] [2,5-디히드로-5-(1H-인돌-3-일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-3-피리디닐-메타논.
- [0115] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기를 나타낸다. 용어 "(C₂-C₆)알킬"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, 및 t-부틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0116] 치환기 용어, 예컨대 "알킬"이, 예를 들어 "(C₄-C₆)시클로알킬-알킬-"에서와 같이 또 다른 치환기 용어와 조합하여 사용되는 경우, 연결 치환기 용어 (예를 들어, 알킬)는 다가 모이어티를 포함하도록 의도되며, 여기서 부착지점이 그 연결 치환기를 통해 이루어진다. 일반적으로, 연결 치환기는 2가이다. "(C₃-C₇)시클로알킬-알킬-" 기의 예는 시클로펜틸-메틸-을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0117] 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에 동일하거나 또는 상이한 것일 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 기를 나타낸다. "할로(C₁-C₄)알킬" 기의 예는 -CF₃ (트리플루오로메틸), -CCl₃ (트리클로로메틸), 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 및 헥사플루오로이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0118] "알케닐"은 적어도 1개 내지 3개 이하의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 예는 에테닐 및 프로페닐을 포함한다.
- [0119] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 모이어티를 함유하는 "알킬-옥시-" 기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "(C₁-C₄)알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 적어도 1 내지 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 예시적인 "(C₁-C₄)알콕시" 기는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, s-부톡시, 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0120] 용어 "할로(C₁-C₄)알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 "할로(C₁-C₄)알킬" 모이어티를 함유하는 "할로알킬-옥시-" 기를 지칭하며, 여기서 "할로(C₁-C₄)알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에 동일하거나 또는 상이한 것일 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 모이어티를 지칭한다. 예시적인 "할로(C₁-C₄)알콕시" 기는 -OCHF₂ (디플루오로메톡시), -OCF₃ (트리플루오로메톡시), -OCH₂CF₃ (트리플루오로에톡시), 및 -OCH(CF₃)₂ (헥사플루오로이소프로포시)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0121] 카르보시클릭 기는 모든 고리원이 포화, 부분 불포화 (비-방향족) 또는 완전 불포화 (방향족)일 수 있는 탄소 원자인 시클릭 기이다. 용어 "카르보시클릭"은 시클로알킬 및 아릴 기를 포함한다.
- [0122] "시클로알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 포화 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "(C₃-C₆)시클로알킬"은 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 예시적인 "(C₃-C₆)시클로알킬" 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0123] 용어 "시클로알킬옥시" 또는 "시클로알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 상기 본원에 정의된 시클로알킬 모이어티를 함유하는 기를 지칭한다. 예시적인 "(C₃-C₆)시클로알킬옥시" 기는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 및 시클로헥실옥시를 포함한다.
- [0124] "아릴"은 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 탄화수소 라디칼을 포함하고 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 기 또는 모이어티를 지칭한다. "아릴" 기의 예는 페닐, 나프тиル,

인데닐, 및 디히드로인데닐 (인다닐)이다. 일반적으로, 아릴은 페닐이다.

[0125] 용어 "9-10원 카르보시클릭-아릴"은 구체적으로 5-6원 포화 또는 부분 포화 카르보시클릭 모이어티에 융합된 페닐 모이어티를 포함하는 모이어티 또는 비시클릭 기를 지칭한다. "9-10원 카르보시클릭-아릴" 기의 예는 디히드로인데닐 (인다닐) 및 테트라히드로나프틸을 포함한다.

[0126] 헤테로시클릭 기는, 고리원으로서 포화, 부분 불포화 (비-방향족) 또는 완전 불포화 (방향족)일 수 있는 적어도 2개의 상이한 성분의 원자를 갖는 시클릭 기이다.

[0127] "헤테로시클로알킬"은 3-10개의 고리 원자를 함유하며, 포화이고, 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (일반적으로 1 또는 2개)의 고리 헤테로원자를 함유하는 비-방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 기를 지칭한다. "헤테로시클로알킬" 기의 예는 아지리디닐, 티이라닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,4-옥사티올라닐, 1,4-옥사티아닐, 1,4-디티아닐, 모르폴리닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0128] "4-원 헤테로시클로알킬" 기의 예는 옥세타닐, 티에타닐 및 아제티디닐을 포함한다.

[0129] 용어 "5-6-원 헤테로시클로알킬"은 독립적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 완전 포화 비 방향족 모노시클릭 기를 나타낸다. 5 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0130] "헤테로아릴"은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 이 용어는 또한 헤테로시클로알킬 고리 모이어티에 융합된 아릴 고리 모이어티 또는 시클로알킬 고리 모이어티에 융합된 헤테로아릴 고리 모이어티를 함유하는 비시클릭 헤테로시클릭-아릴 기를 포함한다.

[0131] 헤테로아릴의 예시적인 예는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐 (피리딜), 옥소-피리딜 (피리딜-N-옥시드), 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로벤조디옥시닐, 벤조티에닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 디히드로인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 디히드로벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 디히드로벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 디히드로벤조이소티아졸릴, 인다졸릴, 이미다조피리디닐, 피라졸로피리디닐, 벤조트리아졸릴, 트리아졸로피리디닐, 퓨리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 1,5-나프티리디닐, 1,6-나프티리디닐, 1,7-나프티리디닐, 1,8-나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0132] 용어 "9-10원 헤테로시클릭-아릴"은 구체적으로 5-6원 포화 또는 부분 포화 헤테로시클릭 모이어티에 융합된 페닐 모이어티를 포함하는 모이어티 또는 비시클릭 기를 지칭한다. "9-10원 헤테로시클릭-아릴" 기의 예는 2,3-디히드로벤조푸릴 (디히드로벤조푸라닐), 2,3-디히드로벤조티에닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로벤조디옥시닐 (디히드로-1,4-벤조디옥시닐), 디히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐을 포함한다.

[0133] 본원에 사용된 바와 같이, "5-6-원 헤테로아릴"은 적어도 1개의 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 기를 나타낸다. 선택된 5-원 헤테로아릴 기는 1개의 질소, 산소, 또는 황 고리 헤테로원자를 함유하며, 임의로 1, 2, 또는 3개의 추가의 질소 고리 원자를 함유한다. 선택된 6-원 헤테로아릴 기는 1, 2, 또는 3개의 질소 고리 헤테로원자를 함유한다. 5-원 헤테로아릴 기의 예는 푸릴 (푸라닐), 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 및 옥소-옥사디아졸릴을 포함한다. 선택된 6-원 헤테로아릴 기는 피리디닐, 옥소-피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아지닐을 포함한다.

[0134] 비시클릭 헤테로아릴 기는 6,5-융합된 헤테로아릴 (9-원 헤테로아릴) 및 6,6-융합된 헤테로아릴 (10-원 헤테로아릴) 기를 포함한다. 6,5-융합된 헤테로아릴 (9-원 헤테로아릴) 기의 예는 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 벤조-

1,3-디옥실, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 퓨리닐 및 이미다조피리디닐을 포함한다.

[0135] 달리 명시되지 않는 한, 모든 비시클릭 고리계는 고리 상의 임의의 적합한 위치에 부착될 수 있다.

[0136] 용어 "할로겐" 및 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도 치환기를 나타낸다. "옥소"는 이중-결합 산소 모이어티를 나타내며; 예를 들어, 탄소 원자에 직접적으로 부착되는 경우에 카르보닐 모이어티 ($C = O$)가 형성된다. "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 $-OH$ 를 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 기 $-CN$ 을 지칭한다.

[0137] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은 기 (예컨대 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기) 또는 고리 또는 모이어티 (예컨대 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 고리 또는 모이어티)가 비치환될 수 있거나, 또는 기, 고리 또는 모이어티가 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기(들)로 치환될 수 있음을 나타낸다. 기가 다수의 대안적 기로부터 선택될 수 있는 경우에, 선택된 기는 동일하거나 또는 상이한 것일 수 있다.

[0138] 용어 "독립적으로"는 1개 초과의 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택되는 경우에 이들 치환기가 동일하거나 또는 상이한 것일 수 있음을 의미한다.

[0139] 용어 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비에 상응하는 화합물, 물질, 조성물 및 투여 형태를 지칭한다.

[0140] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 (또한 키랄 중심으로서 지칭됨), 예컨대 키랄 탄소, 또는 키랄 $-SO-$ 모이어티를 함유한다. 본 발명의 화합물에 존재하는 키랄 탄소 중심의 입체화학은 일반적으로 본원에 예시된 화합물 명칭 및/또는 화학 구조에 나타나 있다. 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물, 부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물, 또는 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 개별 입체이성질체로서 존재할 수 있다.

[0141] 본 발명의 화합물에 존재하는 키랄 탄소 중심의 입체화학이 화합물 명칭에 또는 첨부 화학 구조에 나타나지 않는 경우, 화합물이 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재하는 것으로 이해될 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 기재된 분해 기술을 사용하여 또는 다른 통상적인 분해 기술을 사용하여 본원에 기재된 임의의 입체이성질체 화합물 혼합물의 (R) 또는 (S) 이성질체를 수득할 수 있다는 것이 이해된다.

[0142] 본원에 기재된 화합물의 개별 입체이성질체를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 분해 할 수 있다 (또는 입체이성질체의 혼합물을 풍부화할 수 있음). 예를 들어, 이러한 분해는 (1) 부분입체이성질체 염, 착물 또는 다른 유도체의 형성에 의해; (2) 입체이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응에 의해, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원에 의해; 또는 (3) 키랄 환경에서의, 예를 들어 키랄 지지체 예컨대 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카 상에서의 또는 키랄 용매의 존재 하에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 수행 할 수 있다. 통상의 기술자는 목적하는 입체이성질체가 상기 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또 다른 화학 물질로 전환되는 경우에, 목적하는 형태를 유리시키기 위해 추가의 단계가 요구된다는 것을 인지할 것이다. 대안적으로, 특정한 입체이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 1종의 거울상이성질체를 비대칭 변환에 의해 다른 것으로 전환시킴으로써 합성할 수 있다.

[0143] 명세서 전반에 걸쳐 제공된 화학식 (I), (II), 및/또는 (III)의 다양한 기 및 치환기에 대한 대안적 정의는 개별적으로 본원에 개시된 각각의 화합물 종, 뿐만 아니라 1종 이상의 화합물 종의 군을 특히 기재하는 것으로 의도된다. 본 발명의 범주는 이들 기 및 치환기 정의의 임의의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은 단지 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같은 "화학적으로 안정한" 것으로 고려되는 화합물이다.

[0144] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "본 발명의 화합물(들)" 또는 "이 발명의 화합물(들)"은 임의의 형태, 즉 임의의 염 또는 비-염 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서) 및 그의 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반-고체 형태), 및 고체 형태 (예를 들어, 무정형 또는 결정질 형태, 구체적 다형체 형태, 수화물 형태 (예를 들어, 모노-, 디- 및 반- 수화물)를 비롯한 용매화물 형태 포함), 및 다양한 형태의 혼합물인 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물(들)을 의미한다.

- [0145] 따라서, 임의의 염 또는 비-염 형태 및 그의 임의의 물리적 형태, 및 다양한 형태의 혼합물인 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물이 본 발명에 포함된다. 이러한 것은 본 발명 내에 포함되지만, 임의의 염 또는 비-염 형태의, 및 그의 임의의 물리적 형태의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물은 다양한 수준의 활성, 상이한 생체이용률 및 제제화 목적을 위한 상이한 취급 특성을 가질 수 있음이 이해될 것이다.
- [0146] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 페닐(C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 또는 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₄)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-기, 또는 치환 또는 비치환되고 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 기이며,
- [0147] 여기서 상기 치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤테로시클로알킬기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 시아노, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-CO-, (C₁-C₄)알킬-NHCO-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)NCO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고,
- [0148] 여기서 상기 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는
- [0149] 상기 치환된 (C₂-C₄)알키닐, (C₄-C₆)시클로알킬 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기로 치환되며, 여기서 상기 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴기는 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0150] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 페닐(C₁-C₄)알콕시-CH₂- , 또는 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₄)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-기, 또는 치환 또는 비치환되고 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬 기이며,
- [0151] 여기서 상기 치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 또는 (C₃-C₆)시클로알킬-알킬-기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 시아노, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나; 또는
- [0152] 여기서 상기 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 시아노, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-CO-, (C₁-C₄)알킬NHCO-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)NCO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고,
- [0153] 여기서 상기 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 페닐-CO-, 임의로 치환된 페닐-SO₂-, 임의로 치환된 페닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시,

(C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬 기는 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환되거나; 또는

[0154] 상기 치환된 (C₂-C₄)알키닐, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬 기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기로 치환되며, 여기서 상기 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬 기는 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환된다.

[0155] 또 다른 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₄-C₆)시클로알킬, (C₄-C₆)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬 기이고,

[0156] 여기서 상기 치환된 (C₂-C₆)알킬, (C₄-C₆)시클로알킬, (C₄-C₆)시클로알킬-알킬-, 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬기는 독립적으로 히드록실, (벤질옥시)카르보닐)아미노, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 및 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0157] 상기 치환된 (C₄-C₆)시클로알킬 또는 5-6원 헤�테로시클로알킬 기는 임의로 치환된 페닐, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환되며, 이들은 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 할로(C₁-C₄)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0158] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₄)알콕시-CH₂- 또는 페닐(C₁-C₄)알콕시-CH₂-이다. 구체적 실시양태에서, R¹은 메톡시메틸- 또는 벤질옥시메틸-이다.

[0159] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R¹은 비치환된 (C₃-C₆)알킬 기이다. 구체적 실시양태에서, R¹은 이소프로필, tert-부틸, 2-메틸-부탄-1-일, 또는 2,3-디메틸-부탄-1-일이다. 선택된 실시양태에서, R¹은 tert-부틸이다.

[0160] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 다른 실시양태에서, R¹은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시 또는 (벤질옥시)카르보닐)아미노 기로 치환된 (C₂-C₆)알킬 기이다. 다른 실시양태에서, R¹은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (벤질옥시)카르보닐)아미노 기로 치환된 (C₂-C₅)알킬 기이다. 구체적 실시양태에서, R¹은 1-시아노-1-메틸에틸, 1-메톡시-1-메틸에틸, ((벤질옥시)카르보닐)아미노-에틸- 또는 3-히드록시-2-메틸-프로판-2-일이다.

[0161] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 다른 실시양태에서, R¹은 히드록실 또는 (벤질옥시)카르보닐)아미노 기로 치환된 (C₂-C₆)알킬 기이다. 다른 실시양태에서, R¹은 히드록실 또는 (벤질옥시)카르보닐)아미노 기로 치환된 (C₂-C₅)알킬 기이다. 구체적 실시양태에서, R¹은 ((벤질옥시)카르보닐)아미노-에틸- 또는 3-히드록시-2-메틸-프로판-2-일이다.

[0162] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R¹은 페닐로 치환된 (C₂-C₄)알키닐이다. 구체적 실시양태에서, R¹은 페닐에티닐-이다.

[0163] 다른 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 (C₄-C₆)시클로알킬 또는 (C₄-C₆)시클로알킬-알킬- 기이다. 구체적

실시양태에서, R^1 은 비치환된 (C_4 - C_6)시클로알킬 또는 (C_4 - C_6)시클로알킬-알킬- 기이다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^1 은 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로펜틸메틸-이다.

[0164] 다른 실시양태에서, R^1 은 (C_1 - C_4)알킬, 할로(C_1 - C_4)알킬, 또는 시아노로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬 또는 (C_3 - C_6)시클로알킬-알킬- 기이다. 구체적 실시양태에서, R^1 은 1-(메틸)시클로프로프-1-일, 1-(트리플루오로메틸)시클로프로프-1-일, 1-(시아노)시클로프로프-1-일 또는 1-(시아노)시클로펜트-1-일이다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 5-6원 헤테로시클로알킬 기이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬 기이며, 이는 추가로 할로젠 또는 (C_1 - C_4)알킬로 임의로 치환된다.

[0166] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 5-6원 헤�테로시클로알킬 기이며, 여기서 헤�테로시클로알킬 기는 1개의 질소 원자를 함유한다. 구체적 실시양태에서, R^1 은 비치환된 테트라하이드로페라닐 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 보다 구체적으로, R^1 은 테트라하이드로페란-3-일 (테트라하이드로-2H-페란-3-일), 또는 테트라하이드로페란-4-일 (테트라하이드로-2H-페란-4-일)이다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 치환된 6-원 헤�테로시클로알킬 기이며, 여기서 헤�테로시클로알킬 기는 1개의 질소 원자를 함유한다. 이러한 실시양태에서, R^1 은 치환된 피페리디닐 기이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 은 치환된 피페리디닐 기이며, 이는 추가로 할로젠 또는 (C_1 - C_4)알킬로 임의로 치환된다.

[0168] 또 다른 실시양태에서, R^1 이 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤�테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)인 경우, 헤�테로시클로알킬 기는 (C_1 - C_4)알킬-CO-, 할로(C_1 - C_4)알킬-CO-, 시아노(C_1 - C_4)알킬-CO-, (C_1 - C_4)알콕시-(C_1 - C_4)알킬-CO-, (C_1 - C_4)알킬NHCO-, 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시, (C_1 - C_4)알킬-CO-, 할로(C_1 - C_4)알킬, 할로(C_1 - C_4)알킬-CO-, (C_3 - C_6)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0169] 또 다른 실시양태에서, R^1 이, 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤�테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)이며 추가로 할로젠 또는 (C_1 - C_4)알킬로 치환된 것인 경우, 헤�테로시클로알킬 기는 (C_1 - C_4)알킬-CO-, 할로(C_1 - C_4)알킬-CO-, 시아노(C_1 - C_4)알킬-CO-, (C_1 - C_4)알콕시-(C_1 - C_4)알킬-CO-, (C_1 - C_4)알킬NHCO-, 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 및 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-CO-, 임의로 치환된 (C_3 - C_6)시클로알킬-(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 임의로 치환된 폐닐-SO₂-, 임의로 치환된 폐닐(C_1 - C_4)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-, 또는 임의로 치환된 9-10원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시, (C_1 - C_4)알킬-CO-, 할로(C_1 - C_4)알킬, 할로(C_1 - C_4)알킬-CO-, (C_3 - C_6)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0170] 또 다른 실시양태에서, R^1 이 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤�테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)인 경우, 헤�테로시클로알킬 기는 (C_1 - C_4)알킬-CO-, 할로(C_1 - C_4)알킬-CO-, 및 치환된 5-원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환되며, 여기서 치환된 5-원 헤�테로아릴-CO-는 (C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬-CO-, 또는 할로

(C₁-C₂)알킬-CO-로 치환된다.

[0171] 또 다른 실시양태에서, R¹은 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐기)이고, 여기서 헤테로시클로알킬 기는 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알킬NHCO-, (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 폐닐-SO₂-, 폐닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴-CO- 및 9-원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 폐닐-CO- 또는 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0172] 또 다른 실시양태에서, R¹이, 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤�테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐기)이며 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 치환된 것이고, 여기서 헤�테로시클로알킬 기는 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알킬NHCO-, (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 폐닐-SO₂-, 폐닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO- 및 9-원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환되며, 여기서 상기 임의로 치환된 폐닐-CO- 또는 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, R¹은 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤�테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐기)이고, 여기서 헤�테로시클로알킬 기는 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 및 치환된 5-원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환되며, 여기서 치환된 5-원 헤�테로아릴-CO-는 (C₁-C₄)알킬로 치환된다.

[0174] 구체적 실시양태에서, R¹은 치환된 피페리딘-4-일 기이다. 이러한 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알킬NHCO-, (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 폐닐-SO₂-, 폐닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO- 및 9-원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환된 피페리딘-4-일이며, 여기서 상기 임의로 치환된 폐닐-CO- 또는 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0175] 구체적 실시양태에서, R¹은 치환된 피페리딘-4-일 기이며, 이는 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 치환된다. 이러한 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 시아노(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알콕시-(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₁-C₄)알킬NHCO-, (C₃-C₆)시클로알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 폐닐-CO-, 폐닐-SO₂-, 폐닐(C₁-C₄)알킬-CO-, 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO- 및 9-원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환된 피페리딘-4-일이며, 여기서 상기 임의로 치환된 폐닐-CO- 또는 임의로 치환된 5-6원 헤�테로아릴-CO-는 독립적으로 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, (C₃-C₆)시클로알킬 및 5-6원 헤�테로시클로알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0176] 여기서 치환된 피페리딘-4-일 기는 추가로 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬로 치환된다.

[0177] 구체적 실시양태에서, R¹은 치환된 피페리딘-4-일 기이다. 이러한 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 및 치환된 5-원 헤�테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환된 피페리딘-4-일이며, 여기서 상

기 치환된 5-원 헤테로아릴-CO-는 (C_1 - C_4)알킬로 치환된다.

[0178] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 추가 실시양태에서, R^1 은 CH_3CO- , CH_3CH_2CO- , $CH_3CH_2CH_2CO-$, $(CH_3)_2CHCO-$, $-COCH_2CN$, CH_3OCH_2CO- , CF_3CO- , CH_3CH_2NHCO- , 시클로프로필-CO-, 시클로부틸-CO-, 시클로펜틸-CO-, 시클로헥실-CO-, 시클로헥실-CH₂CO-, 피리미딘-2-일-CO-, 피리미딘-3-일-CO-, 피리미딘-4-일-CO-, 5-클로로-피리딘-2-일-CO-, 5-플루오로-피리딘-2-일-CO-, 6-클로로-피리딘-2-일-CO-, 6-클로로-피리딘-3-일-CO-, 4-메틸-피리딘-2-일-CO-, 6-메틸-피리딘-2-일-CO-, 피리미딘-2-일, 폐닐-CO-, 폐닐-SO₂-, 4-클로로폐닐-CO-, 4-플루오로폐닐-CO-, 4-메톡시폐닐-CO-, 4-시아노폐닐-CO-, 2,4-디플루오로폐닐-CO-, 3,5-디플루오로폐닐-CO-, 벤질-CO-, 티아졸-2-일-CO-, 티아졸-4-일-CO-, 티아졸-5-일-CO-, 이소티아졸-3-일-CO-, 이소티아졸-4-일-CO-, 이소티아졸-5-일-CO-, 옥사졸-2-일-CO-, 옥사졸-4-일-CO-, 옥사졸-5-일-CO-, 이소옥사졸-5-일-CO-, 1-메틸-1H-이미다졸-2-일-CO-, 1-메틸-1H-페롤-2-일-CO-, 1-메틸-1H-페라졸-3-일-CO-, 1-메틸-1H-페라졸-4-일-CO-, 1-메틸-1H-페라졸-5-일-CO-, 3-메틸-1H-페라졸-5-일-CO-, 2-메틸옥사졸-4-일-CO-, 2-메틸옥사졸-5-일-CO-, 5-메틸이속사졸-3-일-CO-, 5-메틸이속사졸-4-일-CO-, 5-메틸티엔-2-일-CO-(5-메틸-티오펜-2-일-CO-), 1-메틸-1H-이미다졸-4-일-CO-, 2-메틸티아졸-4-일-CO-, 2-메틸티아졸-5-일-CO-, 4-메틸티아졸-2-일-CO-, 5-메틸티아졸-2-일-CO-, 2,4-디메틸티아졸-5-일-CO-, 1H-페라졸-4-일-CO-, 1H-페라졸-3-일-CO-, 1H-1,2,3-티아졸-4-일-CO-, 1H-1,2,5-티아디아졸-3-일-CO-, 1H-1,2,3-티아디아졸-5-일-CO-, 벤조[d]티아졸-2-일-CO-, 벤조[d]이속사졸-3-일-CO-, 벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일-CO-, 1H-인돌-2-일-CO-, 1H-인돌-3-일-CO-, 1H-인다졸-6-일-CO-1H-인다졸-6-일-CO-, 이미다조[1,2-b]피리다진-2-일-CO-, 5-시클로프로필이속사졸-3-일 또는 4-모르폴리노페닐로 치환된 피페리딘-4-일 기이다.

[0179] 구체적으로, R^1 은 상기 언급된 치환기로 N 상에 치환된 피페리딘-4-일이다.

[0180] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 추가 실시양태에서, R^1 은 CH_3CO- , CF_3CO- , 또는 1-메틸-1H-페롤-2-일-CO-로 치환된 피페리딘-4-일 기이다. 구체적으로, R^1 은 CH_3CO- , CF_3CO- , 또는 1-메틸-1H-페롤-2-일-CO-로 N 상에 치환된 피페리딘-4-일이다. 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 CH_3CO- 로 치환된 피페리딘-4-일 기이다. 따라서, 구체적 실시양태에서, R^1 은 1-(아세틸)피페리딘-4-일-, 1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일- 또는 1-(1-메틸-1H-페롤릴-2-카르보닐)피페리딘-4-일-이다. 다른 구체적 실시양태에서, R^1 은 1-(아세틸)피페리딘-4-일-이다. 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 메틸 또는 플루오로로 치환되고, 추가로 CH_3CO- 또는 폐닐-CO-로 치환된 피페리딘-4-일 기이다.

[0181] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 이 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)인 경우, 헤테로시클로알킬은 할로겐 또는 (C_1 - C_4)알킬 치환기로 임의로 치환되고, 추가로 임의로 치환된 폐닐, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴로 치환되며, 여기서 임의로 치환된 폐닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬-CO-, 할로(C_1 - C_3)알킬, 및 할로(C_1 - C_3)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0182] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 이 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)인 경우, 헤테로시클로알킬 (치환된 피페리디닐 기)은 임의로 치환된 폐닐, 5-6원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴로 치환되며, 여기서 임의로 치환된 폐닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬-CO-, 할로(C_1 - C_3)알킬, 및 할로(C_1 - C_3)알킬-CO-로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0183] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)이며, 헤테로시클로알킬 기는 할로겐 또는 (C_1 - C_4)알킬 치환기로 임의로 치환되고, 추가로 임의로 치환된 폐닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴 기로 치환되며, 여기서 임

의로 치환된 페닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 임의로 치환된다.

[0184] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)이며, 헤테로시클로알킬 기는 임의로 치환된 페닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴 기로 치환되고, 여기서 임의로 치환된 페닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴 기는 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 임의로 치환된다.

[0185] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)이며, 헤테로시클로알킬 기는 할로겐 또는 (C_1-C_4)알킬 치환기로 임의로 치환되고, 추가로 비치환된 페닐, 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 6-원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9-원 헤테로아릴로 치환되며, 여기서 치환된 6-원 헤�테로아릴 기는 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 치환된다.

[0186] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 6-원 헤테로시클로알킬 기 (치환된 피페리디닐 기)이며, 헤테로시클로알킬 기는 비치환된 페닐, 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 6-원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9-원 헤테로아릴로 치환되고, 여기서 치환된 6-원 헤�테로아릴 기는 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 치환된다.

[0187] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 할로겐 또는 (C_1-C_4)알킬로 치환된 피페리딘-4-일이며, 추가로 비치환된 페닐, 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 6-원 헤�테로아릴, 또는 비치환된 9-원 헤�테로아릴로 치환되고, 여기서 치환된 6-원 헤�테로아릴 기는 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 치환된다.

[0188] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 비치환된 페닐, 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 6-원 헤�테로아릴, 또는 비치환된 9-원 헤테로아릴로 치환된 피페리딘-4-일이며, 여기서 치환된 6-원 헤�테로아릴 기는 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 치환된다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 비치환된 페닐 또는 9-원 헤�테로아릴로 치환된 피페리딘-4-일이다.

[0190] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 할로겐 또는 (C_1-C_4)알킬로 치환된 피페리딘-4-일이며, 추가로 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 6-원 헤�테로아릴로 치환되고, 여기서 상기 치환된 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 치환된다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 6-원 헤�테로아릴로 치환된 피페리딘-4-일이며, 여기서 상기 치환된 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬로 치환된다.

[0192] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R^1 은 할로겐 또는 (C_1-C_4)알킬로 치환된 피페리딘-4-일 기이며, 추가로 비치환된 페닐 또는 벤족사졸릴, 또는 임의로 치환된 피리딜 또는 피리미디닐 (할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬, 특히 플루오로, 메틸 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)로 치환된다.

[0193] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R^1 은 비치환된 페닐 또는 벤족사졸릴, 또는 임의로 치환된 피리딜 또는 피리미디닐 (할로겐, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬, 특히 플루오로, 메틸 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)로 치환된 피페리딘-4-일 기이다.

[0194] 보다 구체적인 실시양태에서, R^1 은 1-(5-메틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일, 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일, 1-(5-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-일, 1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일, 4-플루오로-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일, 4-메틸-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일 (또는 1-(5-플루오로피

리미딘-2-일)-4-메틸파페리딘-4-일), 1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일, 4-메틸-1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(페닐)파페리딘-4-일, 1-(파리딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(티아졸-2-일)파페리딘-4-일, 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)파페리딘-4-일, 또는 5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)파페리딘-4-일이다.

[0195] 다른 보다 구체적인 실시양태에서, R¹은 1-(5-메틸파리미딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(5-플루오로파리딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(5-메틸파리딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(5-플루오로파리미딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(페닐)파페리딘-4-일, 1-(파리딘-2-일)파페리딘-4-일, 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)파페리딘-4-일, 또는 5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)파페리딘-4-일이다.

[0196] 화학식 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R¹은 비치환된 인돌릴이고; 특히, R¹은 인돌릴-2-일이다.

[0197] 화학식 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R¹은 비치환된 페닐이다. 화학식 (III)의 화합물의 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 페닐이며, 여기서 페닐은 (C₁-C₄)알킬 기로 치환되고; 특히, R¹은 3-메틸-페닐 (m-톨릴) 또는 4-메틸-페닐 (p-톨릴)이다.

[0198] 화학식 (III)의 화합물의 다른 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₄)알킬 기로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 화학식 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R¹은 비치환된 5-원 헤�테로아릴이고, 특히, R¹은 티엔-2-일이다.

[0199] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R²는 치환 또는 비치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤테로시클릭-아릴 기이고,

[0200] 여기서 상기 치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-6원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤�테로시클릭-아릴 기는 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0201] 또 다른 실시양태에서, R²는 치환 또는 비치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기이고,

[0202] 여기서 상기 치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-원 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0203] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R²는 치환 또는 비치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기이고,

[0204] 여기서 상기 치환된 페닐, (C₃-C₆)시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기는 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0205] 또 다른 실시양태에서, R²는 비치환된 페닐, (C₅-C₆)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤�테로시클릭-아릴 기, 또는 치환된 페닐 또는 5-6원 헤�테로아릴이며, 여기서 상기 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0206] 또 다른 실시양태에서, R²는 비치환된 페닐, (C₅-C₆)시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 5-6원 헤�테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기; 또는 치환된 페닐 또는 5-6원 헤�테로아릴이며, 여기서 상기 치환된 페닐, 또는 5-6원 헤�테로아릴은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 및 시아노로부터 선택된

1 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0207] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 비치환된 페닐, (C_5-C_6)시클로알킬, 5-6원 산소-함유 헤테로시클로알킬, 6-원 헤테로아릴, 9-원 헤�테로아릴, 9-10원 카르보시클릭-아릴, 또는 9-10원 헤테로시클릭-아릴 기, 또는 치환된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이며, 여기서 치환된 페닐 또는 6-원 헤�테로아릴은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0208] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 비치환된 페닐, (C_5-C_6)시클로알킬, 5-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤�테로아릴 기, 또는 치환된 페닐 또는 6-원 헤�테로아릴이며, 여기서 치환된 페닐 또는 6-원 헤�테로아릴은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0209] 구체적 실시양태에서, R^2 가 치환 또는 비치환된 6-원 헤�테로아릴인 경우, 6-원 헤�테로아릴은 1 또는 2개의 질소원자를 함유한다.

[0210] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R^2 는 비치환된 페닐이다.

[0211] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다. 선택된 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 클로로, 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0212] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다. 선택된 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 클로로, 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 선택된 실시양태에서 R^2 는 치환된 페닐이며, 여기서 치환된 페닐은 1 또는 2개의 할로 치환기, 특히 1 또는 2개의 플루오로 기로 치환된다. 구체적 실시양태에서 R^2 는 2개의 플루오로 치환기로 치환된 페닐이다.

[0213] 구체적 실시양태에서, R^2 는 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-디플루오로메톡시페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 또는 4-클로로-3-플루오로페닐이다.

[0214] 구체적 실시양태에서, R^2 는 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 또는 3-플루오로-4-메틸페닐이다. 다른 구체적 실시양태에서, R^2 는 3,5-디플루오로페닐이다.

[0215] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R^2 는 비치환된 (C_5-C_6)시클로알킬, 특히 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다.

[0216] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 한 실시양태에서, R^2 는 비치환된 5-6원 산소-함유 헤�테로시클로알킬이고, 특히 R^2 는 비치환된 6-원 산소-함유 헤�테로시클로알킬, 특히 테트라하이드로피란-2-일 (테트라하이드로-2H-피란-2-일)이다.

[0217] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 비치환된 5-원 헤�테로아릴이다. 구체적 실시양태에서, R^2 는 비치환된 옥사졸릴, 특히 옥사졸-4-일이다.

[0218] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^2 는 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는

임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이며, 여기서 헤�테로아릴은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0219] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 피리디닐 또는 피라지닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 피리디닐이다.

[0220] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 클로로, 플루오로, 메틸, 및 메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 피리디닐 또는 피라지닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 클로로, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 피리디닐이다.

[0221] 구체적 실시양태에서, R^2 는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-2-일, 5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-클로로피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 6-메틸피리딘-3-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 또는 5-메틸피라진-2-일이다.

[0222] 선택된 실시양태에서 R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 피리딜이며, 여기서 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시, 구체적으로 클로로, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0223] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 9-원 헤테로아릴 기, 특히 비치환된 인돌릴 (1H인돌릴)이다. 구체적 실시양태에서, R^2 는 인돌-4-일, 인돌-5-일, 또는 인돌-6-일이다.

[0224] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 9-10원 카르보시클릭-아릴 기, 특히 비치환된 인다닐 (2,3-디히드로인데닐)이다. 구체적 실시양태에서, R^2 는 2,3-디히드로-1H-인덴-5-일이다.

[0225] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 9-10원 헤테로시클릭-아릴 기, 특히 비치환된 디히드로벤조푸라닐, 벤조-1,3-디옥솔릴 또는 디히드로벤조[1,4]디옥시닐이다. 구체적 실시양태에서, R^2 는 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일 또는 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일이다.

[0226] 화학식 (III)의 화합물의 선택된 실시양태에서, R^3 은 H이다. 화학식 (III)의 화합물의 다른 실시양태에서, R^3 은 메틸이다. 화학식 (III)의 화합물의 다른 실시양태에서, R^3 은 할로겐, 구체적으로 브로모이다.

[0227] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 은 비치환된 (C_3-C_6)알킬 기이고; R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 피리딜이며, 여기서 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; R^3 은 H이다. 구체적 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, R^1 은 tert-부틸이고; R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 피리딜이며, 여기서 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜은 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; R^3 은 H이다.

[0228] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 은 치환된 (C_2-C_5)알킬 기이고, 여기서 상기 치환된 (C_2-C_5)알킬은 히드록실 또는

(벤질옥시)카르보닐)아미노 기로 치환되며; R²는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 피리딜이고, 여기서 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되며; R³은 H이다.

[0229] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R¹은 비치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐이고; R²는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 피리딜이며, 여기서 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; R³은 H이다.

[0230] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R¹은 (C₁-C₄)알킬-CO-, 할로(C₁-C₄)알킬-CO-, 및 치환된 5-원 헤테로아릴-CO-로부터 선택된 치환기로 치환된 피페리딘-4-일이고, 여기서 상기 치환된 5-원 헤테로아릴-CO-는 (C₁-C₄)알킬로 치환되고; R²는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 피리딜이며, 여기서 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; R³은 H이다. 구체적 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R¹은 (C₁-C₄)알킬-CO-로 치환된 피페리딘-4-일이고; R²는 치환 또는 비치환된 페닐이며, 여기서 치환된 페닐은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; R³은 H이다.

[0231] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R¹은 비치환된 페닐 또는 벤족사졸릴, 또는 임의로 치환된 피리딜 또는 피리미디닐(할로겐, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬로 임의로 치환됨)로 치환된 피페리딘-4-일 기이고; R²는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 피리딜이며, 여기서 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜은 독립적으로 할로, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; R³은 H이다.

[0232] 본 발명이 유리 염기로서 및 그의 염으로서, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염으로서의 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물을 포괄함이 인지될 것이다. 한 실시양태에서 본 발명은 유리 염기 형태의 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서 본 발명은 염, 특히 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 유리 염기 형태인 실시예의 화합물에 관한 것임이 추가로 인지될 것이다. 또 다른 실시양태에서 본 발명은 염, 특히 제약상 허용되는 염 형태인 실시예의 화합물에 관한 것이다.

[0233] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 하기 화합물:

[0234] (5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(5-메틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메타논,

[0235] (1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,

[0236] (1-(5-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,

[0237] (1-(5-메틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,

[0238] (1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,

[0239] (5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메타논,

[0240] (5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메타논,

[0241] (S)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,

- [0242] 1-(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0243] (S)-1-(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0244] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-페닐페페리딘-4-일)메타논,
 [0245] (1-페닐페페리딘-4-일)(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
 [0246] 시클로헥실(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
 [0247] 시클로펜틸(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
 [0248] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(테트라하이드로-2H-페란-4-일)메타논,
 [0249] 2-시클로펜틸-1-(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
 [0250] 1-(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2-메틸프로판-1-온,
 [0251] 시클로헥실(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
 [0252] 1-(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,3-디메틸부탄-1-온,
 [0253] (5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
 [0254] (S)-(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
 [0255] 2-메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0256] 시클로부틸(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
 [0257] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(테트라하이드로-2H-페란-3-일)메타논,
 [0258] 2-메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)부탄-1-온,
 [0259] 2-시클로펜틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
 [0260] 2,3-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)부탄-1-온,
 [0261] 1-(5-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0262] (S)-1-(5-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0263] 2,2-디메틸-1-(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0264] (S)-2,2-디메틸-1-(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0265] 1-(5-(3-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0266] (S)-1-(5-(3-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0267] 1-(5-(6-메톡시페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0268] 2,2-디메틸-1-(5-(5-메틸페리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0269] 2,2-디메틸-1-(5-(페리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0270] (S)-2,2-디메틸-1-(5-(페리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0271] 2,2-디메틸-1-(5-(6-메틸페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0272] (S)-2,2-디메틸-1-(5-(6-메틸페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
 [0273] 1-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0274] 1-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0275] 1-(5-시클로헥실-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0276] (S)-1-(5-시클로헥실-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
 [0277] 1-(5-시클로펜틸-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,

- [0278] 2,2-디메틸-1-(5-(p-톨릴)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0279] 2,2-디메틸-1-(5-(옥사졸-4-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0280] 2,2-디메틸-1-(5-(o-톨릴)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0281] 2,2-디메틸-1-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0282] (S)-2,2-디메틸-1-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0283] 1-(5-(4-메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0284] 1-(5-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0285] (S)-1-(5-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0286] 1-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0287] (S)-1-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0288] (1-(파리딘-2-일)파페리딘-4-일)(5-(파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0289] 2,2-디메틸-1-(5-(5-메틸파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0290] 2,2-디메틸-1-(5-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0291] 2,2-디메틸-1-(5-(5-메틸파라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0292] 1-(5-(5-플루오로-6-메틸파리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0293] 1-(5-(5-클로로파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0294] 1-(5-(3-플루오로-5-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0295] 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0296] 4-(1-파발로일-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)벤조니트릴,
- [0297] 3-(1-파발로일-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)벤조니트릴,
- [0298] 1-(5-(1H-인돌-6-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0299] 1-(5-(1H-인돌-5-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0300] (S)-1-(5-(1H-인돌-5-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0301] 1-(5-(1H-인돌-4-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0302] (S)-1-(5-(1H-인돌-4-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0303] (1-(벤조[d]옥사졸-2-일)파페리딘-4-일)(5-(파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0304] 벤질 ((2R)-1-옥소-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)카르바메이트,
- [0305] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논,
- [0306] (S)-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논,
- [0307] 3-헵타록시-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0308] (1-메틸-1H-파롤-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논,
- [0309] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(파리딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논,
- [0310] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논,
- [0311] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논,
- [0312] (1-(벤조[d]옥사졸-2-일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0313] 1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논

- [0314] 을 그의 유리 염기로서, 또는 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서 포함한다.
- [0315] 본 발명의 대표적인 화합물은 또한 하기 화합물:
- [0316] (S)-(1-(5-플루오로페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0317] (1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0318] (S)-(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
- [0319] 1-(4-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0320] (S)-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-페닐페페리딘-4-일)메타논,
- [0321] (S)-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(테트라히드로-2H-페란-4-일)메타논,
- [0322] (5-(6-메틸페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
- [0323] (5-(6-메틸페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
- [0324] (S)-(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0325] (S)-4-(1-페발로일-4,5-디히드로-1H-페라졸-5-일)벤조니트릴,
- [0326] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메타논,
- [0327] 2,2-디메틸-3-옥소-3-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판니트릴,
- [0328] 2-메톡시-2-메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온,
- [0329] 1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)시클로펜탄카르보니트릴,
- [0330] (3-메틸-5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
- [0331] (1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(3-메틸-5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0332] (5-(5-메틸페라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
- [0333] (4-메틸-1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-(5-메틸페라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0334] (1-(시클로헥산카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0335] (1-(시클로부탄카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0336] 1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)프로판-1-온,
- [0337] 2-메틸-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)프로판-1-온,
- [0338] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-피콜리노일페페리딘-4-일)메타논,
- [0339] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논,
- [0340] (1-(4-모르폴리노벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0341] (1-(5-클로로페콜리노일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0342] (1-이소니코티노일페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0343] (1-(6-메틸페콜리노일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0344] (1-(6-클로로페콜리노일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0345] (1-(6-클로로니코티노일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0346] (1-니코티노일페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0347] (1-(5-플루오로페콜리노일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,

- [0348] (1-(4-클로로벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0349] 2-페닐-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논,
- [0350] (1-(4-메톡시벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0351] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(티아졸-2-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논,
- [0352] (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0353] 옥사졸-4-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0354] (1-메틸-1H-이미다졸-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0355] (1-메틸-1H-페라졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0356] (1-메틸-1H-페라졸-3-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0357] (2-메틸옥사졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0358] (1-메틸-1H-이미다졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0359] (2-메틸티아졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0360] (1-(4-메틸페콜리노일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0361] (5-메틸티오펜-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0362] (1-(1H-페라졸-4-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0363] (2-메틸티아졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0364] 이소티아졸-5-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0365] (2-메틸옥사졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0366] (1-메틸-1H-페라졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0367] (5-메틸이속사졸-3-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0368] 2-(벤질옥시)-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)에타논,
- [0369] (1-(4-플루오로벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0370] (1-(2,4-디플루오로벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0371] 4-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-카르보닐)벤조니트릴,
- [0372] (1-(1H-페라졸-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0373] 3-옥소-3-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)프로판니트릴,
- [0374] (2,4-디메틸티아졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0375] (1-(3,5-디플루오로벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0376] (1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0377] (1-(1,2,3-티아디아졸-5-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0378] 벤조[d]티아졸-2-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0379] (1-(1H-인다졸-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0380] (1-페닐-1H-이미다졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0381] (1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0382] (1-(1H-인다졸-6-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논,
- [0383] 이미다조[1,2-b]페리다진-2-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,

- [0384] 3-페닐-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온,
- [0385] 벤조[d]이속사졸-3-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0386] 옥사졸-5-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0387] 옥사졸-2-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0388] (3-메틸-1H-피라졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0389] (5-메틸티아졸-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0390] 이속사졸-5-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0391] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(티아졸-5-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논,
- [0392] 이속사졸-3-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0393] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(티아졸-4-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논,
- [0394] (1-(1,2,5-티아디아졸-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0395] 이소티아졸-4-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0396] (4-메틸티아졸-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0397] (5-메틸옥사졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논,
- [0398] (1-(시클로프로판카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0399] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(페닐술포닐)페페리딘-4-일)메타논,
- [0400] 2-메톡시-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논,
- [0401] (1-(시클로펜탄카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0402] 1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)부탄-1-온,
- [0403] (1-벤조일페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0404] 2-시클로헥실-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논,
- [0405] (1-벤조일-4-메틸페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0406] 1-(4-메틸-4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논,
- [0407] (1-(1H-인돌-2-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0408] (1-(1H-인돌-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0409] 1-(4-(5-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논,
- [0410] 1-(4-(5-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논,
- [0411] (5-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
- [0412] (5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논,
- [0413] (5-(6-메틸페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(옥사졸-5-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논,
- [0414] (1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-(6-메틸페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0415] 4-(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-카르보닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)벤조니트릴,
- [0416] (4-플루오로-1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0417] (1-(5-플루오로페리미딘-2-일)-4-메틸페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,

- [0418] N-에틸-4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복스아미드,
- [0419] 1-(3-브로모-5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온,
- [0420] 1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0421] 1-(4-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0422] 1-(4-(5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0423] (S)-1-(4-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0424] 1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0425] (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0426] 1-(4-(5-(2-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0427] (S)-1-(4-(5-(2-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0428] 1-(4-(5-(4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0429] (S)-1-(4-(5-(4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0430] ((1-메틸시클로프로필)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논,
- [0431] 1-(4-(5-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0432] (1-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논,
- [0433] 1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)시클로프로판카르보니트릴,
- [0434] (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(티아졸-2-일)피페리딘-4-일)메타논
을 그의 유리 염기로서, 또는 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서 포함한다.
- [0435] 한 실시양태에서, 본 발명은 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 도 5의 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태의 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논이다.
- [0436] 본 발명은 또한 화학식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물의 다양한 중수소화 형태를 포함한다. 탄소 원자에 부착된 각각의 이용가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물의 중수소화 형태를 합성하는 방법을 알 것이다. 예를 들어, 상업적으로 입수가능한 중수소화 출발 물질은 화학식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물의 중수소화 유사체의 제조에 사용할 수 있거나, 또는 그들은 중수소화 시약을 사용하는 통상적인 기술을 사용하여 (예를 들어, 중수소화알루미늄리튬 또는 중수소화붕소나트륨을 사용한 환원에 의해 또는 금속-할로겐 교환에 이어서 D₂O 또는 메탄올-d₃으로 켄칭함으로써) 합성할 수 있다.
- [0437] 통상의 기술자는 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물의 염의 용매화물을 포함한 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물의 용매화물 (특히, 수화물)이 용매 분자가 결정화 동안 결정질 격자 내로 혼입되는 경우에 형성될 수 있음을 인지할 것이다. 본 발명은 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 염 및/또는 수화물 형태를 그의 범주 내에 포함한다.
- [0438] 개시된 화합물 또는 그의 염이 명명되거나 또는 구조에 의해 도시되는 경우에, 그의 용매화물 (특히, 수화물)을 포함한 화합물 또는 염은 결정질 형태, 비-결정질 형태 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물 (특히, 수화물)은 또한 다형성 (즉, 상이한 결정질 형태로 발생하는 것에 대한 능력)을 나타낼 수 있다. 이를 상이한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로서 공지되어 있다. 명명되거나 또는 구조에 의해 도시되는 경우에, 개시된 화합물 또는 그의 용매화물 (특히, 수화물)은 그의 모든 다형체를 또한 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 패킹, 기하학적 배열, 및 결정질 고체 상태의 다른 서술적 특성에 있어서 상이하다. 따라서, 다형체는 상이한 물리적 특성, 예컨

대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성, 및 용해 특성을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 상이한 용점, IR 스펙트럼, 및 X선 분말 회절 패턴을 나타내며, 이는 확인에 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상이한 다형체가, 예를 들어 화합물을 결정화/재결정화하는데 사용되는 조건을 변화 또는 조정함으로써 제조할 수 있음을 인지할 것이다.

[0440] 사용되는 장치, 습도, 온도, 분말 결정의 배향, 및 분말 X선 회절 (PXRD) 패턴을 수득하는데 관련된 다른 파라미터가 회절 패턴에서 선의 모양, 강도, 및 위치에서 일부 변동성을 유발할 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 이해된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 그의 PXRD 패턴의 비교에 의해 결정질 화합물의 샘플이 공지된 형태와 동일한 형태, 또는 상이한 형태를 갖는지를 결정하는 것이 가능하다. 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 결정질 형태의 시험 샘플의 PXRD 패턴을 공지된 형태의 PXRD 패턴과 오버레이할 수 있고, 관련 기술분야의 경험 및 지식을 사용하여 샘플의 PXRD 패턴이 실질적으로 공지된 형태의 PXRD 패턴에 따르는지 여부를 용이하게 결정할 수 있다. PXRD 패턴이 실질적으로 공지된 형태에 따를 경우, 샘플 형태는 공지된 결정질 형태와 동일한 형태를 갖는 것으로 용이하고 정확하게 확인할 수 있다. 유사하게, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 PXRD 패턴으로부터 수득된 주어진 회절각 ($^{\circ} 2\theta$ 로 표현됨)이 열거된 값과 거의 동일한 위치에 존재하는지의 여부를 결정할 수 있다.

[0441] 예를 들어, PXRD 패턴은 도 5의 것과 동일할 수 있거나, 또는 더욱 가능하게는 다소 상이할 수 있다. 이러한 PXRD 패턴은 본원에 나타내어진 회절 패턴의 각각의 선을 나타낼 필요는 없을 수 있고/있거나, 데이터를 수득하는데 관련된 조건에서의 차이로부터 발생하는 상기 선들의 모양, 강도, 또는 위치 이동에서의 경미한 변화를 나타낼 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논의 결정질 형태의 샘플의 PXRD 패턴을 도 5의 PXRD 패턴과 오버레이할 수 있고, 관련 기술분야의 경험 및 지식을 사용하여 샘플의 PXRD 패턴이 실질적으로 도 5의 PXRD 패턴에 따르는지 여부를 용이하게 결정할 수 있다. PXRD 패턴이 실질적으로 도 5에 따르는 경우, 샘플 형태는 본원에 기재된 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논의 결정질 형태와 동일한 형태를 갖는 것으로 용이하고 정확하게 확인될 수 있다. 유사하게, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 PXRD 패턴으로부터 수득된 주어진 회절각 ($^{\circ} 2\theta$ 로 표현됨)이 열거된 값과 거의 동일한 위치에 존재하는지의 여부를 결정할 수 있다.

[0442] 본 발명의 한 실시양태는 실질적으로 도 5에 따르는 PXRD 패턴을 제공하는 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0443] 의약에서의 그의 잠재적인 용도로 인해, 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다. 적합한 제약상 허용되는 염은 산 또는 염기 부가염을 포함할 수 있다.

[0444] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는"은 제약 용도에 적합한 화합물을 의미한다. 의약에 사용하기에 적합한 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 염 및 용매화물 (예를 들어, 수화물 및 염의 수화물)은 반대이온 또는 회합된 용매가 제약상 허용되는 것들이다.

[0445] 비-제약상 허용되는 반대이온 또는 관련 용매를 갖는 염 및 용매화물은, 예를 들어 화학식 (I), (II), 및 (III)의 다른 화합물 및 그의 염 및 용매화물의 제조에서 중간체로서 사용하기 위해 본 발명의 범주 내에 있다.

[0446] 염은 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서 제조할 수 있다. 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 염기성 화합물이 염으로서 단리되는 경우에, 그 화합물의 상응하는 유리 염기 형태를 무기 또는 유기 염기, 적합하게는 화합물의 유리 염기 형태보다 더 높은 pK_a 를 갖는 무기 또는 유기 염기를 사용한 염의 처리를 비롯한 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조할 수 있다. 유사하게, 카르복실산 또는 다른 산성 관능기를 함유하는 개시된 화합물이 염으로서 단리되는 경우에, 상기 화합물의 상응하는 유리 산 형태를 무기 또는 유기 산, 적합하게는 화합물의 유리 산 형태보다 더 낮은 pK_a 를 갖는 무기 또는 유기 산을 사용한 염의 처리를 비롯한 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 하나의 염, 예를 들어 히드로클로라이드 염의, 본 발명의 화합물의 또 다른 염, 예를 들어 술페이트 염으로의 전환을 제공한다.

[0447] 염기성 아민 또는 다른 염기성 관능기를 함유하는 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 염은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 산을 사용한 유리 염기의 처리에 의해 제조할 수 있다. 이렇게 형성된 제약상 허용되는 염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠су포네이트, 벤조에이트, 캄포레이트, 캄포르-슬포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (데카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이

트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 카르보네이트, 비카르보네이트, 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 도데실슬레이트 (에스톨레이트), 에탄-1,2-디슬포네이트 (에디실레이트), 에탄슬포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (뮤케이트), 젠티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오사이드, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄슬포네이트 (메실레이트), 나프탈렌-1,5-디슬포네이트 (나파디실레이트), 나프탈렌-술포네이트 (나프실레이트), 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트, 프로프리오네이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔슬포네이트 (토실레이트), 운데실레이트, 1-히드록시-2-나프토에이트, 2-히드록시에탄슬포네이트 (이세티오네이트), 2-옥소글루타레이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 및 4-아미노살리실레이트를 포함한다.

[0448]

카르복실산 또는 다른 산성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 양이온을 제공하는 염기로 제조할 수 있고, 이는 알칼리 금속 염 (특히 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 염 (특히 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 뿐만 아니라 생리학상 허용되는 유기 염기, 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피콜린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스데히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 콜린, 퀴닌, 퀴놀린, 및 염기성 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0449]

화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물이 2개 이상의 염기성 모이어티를 함유하는 경우에, 염 형성의 화학량론은 1, 2 또는 그 이상의 당량의 산을 포함할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 이러한 염은 1, 2 또는 그 이상의 산 반대이온, 예를 들어 디아세테이트 또는 디히드로클로라이드 염을 함유할 것이다.

[0450]

화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제약 조성물에 사용하기 위해 의도되기 때문에, 이는 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 적어도 60% 순도, 더 적합하게는 적어도 75% 순도, 바람직하게는 적어도 85%, 특히 적어도 98% 순도 (%는 중량에 대한 중량 기준임)로 제공됨을 용이하게 이해할 것이다. 화합물의 불순한 제제는 제약 조성물에 사용되는 더 순수한 형태를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0451]

본 발명의 화합물은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료에 특히 유용할 수 있다. 이러한 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 RIP1 키나제의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애이고, 이에 따라 RIP1 키나제의 억제가 이익을 제공할 질환 또는 장애이다.

[0452]

본 발명에서, RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 RIP1 키나제의 활성화에 의해 매개되고, 이에 따라 RIP1 키나제의 억제가 이익을 제공할 질환 또는 장애이다. 이러한 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 프로그램화된 괴사, 아폽토시스 또는 염증성 시토카인의 생산에 의해 적어도 부분적으로 조절될 수 있는 질환/장애, 특히 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 결장염 포함), 건선, 망막 박리 (및 변성), 색소성 망막염, 황반 변성, 췌장염, 아토피성 피부염, 관절염 (류마티스 관절염, 척추관절염, 통풍, 소아 특발성 관절염 (전신 발병 소아 특발성 관절염 (SoJIA)), 건선성 관절염 포함), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그伦 증후군, 전신 경피증, 항-인지질 증후군 (APS), 혈관염, 골관절염, 간 상해/질환 (비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역 간염, 자가면역 간담도 질환, 원발성 경화성 담관염 (PSC), 아세트아미노펜 독성, 간독성), 신장 상해/손상 (신염, 신장 이식, 수술, 신독성 약물 예를 들어 시스플라틴의 투여, 급성 신장 손상(AKI)), 복강 질환, 자가면역 특발성 혈소판감소성 자반증 (자가면역 ITP), 이식 거부 (이식 기관, 조직 및 세포의 거부), 실질 기관의 허혈 재관류 손상, 패혈증, 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 뇌혈관 사고 (CVA, 출중), 심근경색 (MI), 아테롬성동맥경화증, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 신생아 저산소성 뇌 손상, 허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상 알레르기성 질환 (천식 및 아토피성 피부염 포함), 화상, 다발성 경화증, 제I형 당뇨병, 베게너 육아증증, 폐 사르코이드증, 베체트병, 인터류킨-1 전환 효소 (ICE, 또한 카스파제-1로서 공지됨) 연관 열 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 담배 연기-유발 상해, 낭성 섬유증, 종양 괴사 인자 수용체-연관 주기성 증후군 (TRAPS), 신생물성 종양, 치주염, NEMO-돌연변이 (NF-카파-B 필수 조정제 유전자 (또한 IKK 감마 또는 IKKG로서 공지됨)의 돌연변이), 특히, NEMO-결핍 증후군, HOIL-1 결핍 ((또한 RBCK1로서 공지됨) 헴-산화된 IRP2 유비퀴틴 리가제-1 결핍), 선형 유비퀴틴 쇄 어셈블리 복합적 (LUBAC) 결핍 증후군, 혈액 및 실질 기관 악성종양, 박테리아 감염 및 바이러스 감염 (예컨대 인플루엔자, 스타필로코쿠스, 및 미코박테리움 (결핵)), 및 리소솜 축

적 질환 (특히, 고서병, 및 GM2 강글리오시드증, 알파-만노시드축적증, 아스파르탈글루코사민뇨, 콜레스테릴 에스테르 축적 질환, 만성 혼소사미니다제 A 결핍, 시스틴축적증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알산증, GM1 강글리오시드증, 점액지질증, 영아 유리 시알산 축적 질환, 소아 혼소사미니다제 A 결핍, 크라베병, 리소솜 산 리파제 결핍, 이염성 백질이영양증, 뮤코폴리사카라이드증 장애, 다발성 술파테이스 결손증, 니만-푀병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 농축이콜증, 샌드호프병, 쉰들러병, 시알산 축적 질환, 테이-작스 및 월만병 포함), 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사용해, 녹내장, 척수 손상, 췌장관 선암종, 간세포성 암종, 중피종, 흑색종, 급성 간부전 및 방사선 방어/완화, 청각 장애 예컨대 소음난청 및 이독성과 관련된 약물 예컨대 시스플라틴이거나, 또는 활력도 및 기능을 보존하기 위한 생체외 세포의 치료를 위한 것이다.

[0453] 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애: 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 결장염 포함), 건선, 망막 박리 (및 변성), 색소성 망막염, 황반 변성, 췌장염, 아토피성 피부염, 관절염 (류마티스 관절염, 척추관절염, 통풍, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SoJIA), 건선성 관절염 포함), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그렌 증후군, 전신 경피증, 항-인지질 증후군 (APS), 혈관염, 골관절염, 간 상해/질환 (비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역 간염, 자가면역 간담도 질환, 원발성 경화성 담관염 (PSC), 아세트아미노펜 독성, 간독성), 신장 상해/손상 (신염, 신장 이식, 수술, 신독성 약물의 예를 들어 시스플라틴의 투여, 급성 신장 손상(AKI)) 복강 질환, 자가면역 특발성 혈소판감소성 자반증 (자가면역 ITP), 이식 거부 (이식 기관, 조직 및 세포의 거부), 실질 기관의 허혈 재판류 손상, 폐혈증, 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 뇌혈관 사고 (CVA, 출중), 심근경색 (MI), 아데롬성동맥경화증, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 신생아 저산소성 뇌 손상, 알레르기성 질환 (천식 및 아토피성 피부염 포함), 화상, 다발성 경화증, 제I형 당뇨병, 베게너 육아종증, 폐 사르코이드증, 베체트병, 인터류킨-1 전환 효소 (ICE, 또한 카스파제-1로서 공지됨) 연관 열 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 담배 연기-유발 상해, 낭성 섬유증, 종양 괴사 인자 수용체-연관 주기성 증후군 (TRAPS), 신생물성 종양, 치주염, NEMO-돌연변이 (NF-카파-B 필수 조정제 유전자 (또한 IKK 감마 또는 IKKG로서 공지됨)의 돌연변이), 특히, NEMO-결핍 증후군, HOIL-1 결핍 ((또한 RBCK1로서 공지됨) 힘-산화된 IRP2 유비퀴틴 리가제-1 결핍), 선형 유비퀴틴 쇄 어셈블리 복합체 (LUBAC) 결핍 증후군, 혈액 및 실질 기관 악성종양, 박테리아 감염 및 바이러스 감염 (예컨대 인플루엔자, 스타필로코쿠스, 및 미코박테리움 (결핵)), 및 리소솜 축적 질환 (특히, 고서병, 및 GM2 강글리오시드증, 알파-만노시드축적증, 아스파르탈글루코사민뇨, 콜레스테릴 에스테르 축적 질환, 만성 혼소사미니다제 A 결핍, 시스틴축적증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알산증, GM1 강글리오시드증, 점액지질증, 영아 유리 시알산 축적 질환, 소아 혼소사미니다제 A 결핍, 크라베병, 리소솜 산 리파제 결핍, 이염성 백질이영양증, 뮤코폴리사카라이드증 장애, 다중 술파타제 결핍, 니만-푀병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 농축이콜증, 샌드호프병, 쉰들러병, 시알산 축적 질환, 테이-작스 및 월만병 포함), 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사용해의 치료, 및/또는 활력도 및 기능을 보존하기 위한 생체외 세포의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0454] 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 즉 RIP1 키나제 활성에 의해 적어도 부분적으로 조절될 수 있는 질환/장애, 특히 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 결장염 포함), 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식, 담배 연기-유발 상해, 낭성 섬유증, 건선, 망막 박리 및 변성, 색소성 망막염, 황반 변성, 아토피성 피부염, 화상 손상, 치주염, 박테리아 또는 바이러스 감염 (인플루엔자, 스타필로코쿠스, 및/또는 미코박테리움 (결핵)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 병원체에 의한 감염), 전신 경피증 (특히, 굳어지고/굳어지거나 조여진 피부 부위의 국소 치료), 및/또는 실질 기관의 허혈 재판류 손상/이식 거부 (특히, 공여자 기관 (특히 신장, 간, 및 심장 및/또는 폐 이식)의 국소 치료, 기관 수용자의 주입), 및 장의 국소 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0455] 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 녹내장의 치료에 유용할 수 있다.

[0456] 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 췌장관 선암종, 간세포성 암종, 중피종, 또는 흑색종의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0457] 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애: 류마티스 관절염, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 결장염 포함), 및 건선의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0458] 상기 언급된 질환/장애의 치료는, 보다 구체적으로, 언급된 질환/장애의 결과로서 지속된 기관 손상 또는 상해

의 호전에 관한 것일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 허혈성 뇌 손상 또는 외상성 뇌 손상 후의 뇌 조직 손상 또는 상해의 호전, 또는 심근경색 후의 심장 조직 손상 또는 상해의 호전, 또는 헌팅턴병, 알츠하이머병 또는 파킨슨병과 관련된 뇌 조직 손상 또는 상해의 호전, 또는 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역 간염 자가면역 간담도 질환, 또는 원발성 경화성 담관염, 또는 아세트아미노펜의 과다복용과 관련된 간 조직 손상 또는 상해의 호전에 특히 유용할 수 있다.

[0459] 본 발명의 화합물은 방사선 요법의 결과로서 지속된 기관 손상 또는 상해의 호전, 또는 척추 손상 후의 척추 조직 손상 또는 상해의 호전 또는 급성 간부전과 관련된 간 조직 손상 또는 상해의 호전에 특히 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 청각 장애, 예컨대 소음난청 또는 이독성 약물 또는 물질, 예를 들어 시스플라틴의 투여 후의 청각 장애의 호전에 특히 유용할 수 있다.

[0460] 본 발명의 화합물은 특히, 신독성 약물 또는 물질, 예를 들어 시스플라틴의 이식 또는 투여 후의 실질 기관 조직 (특히 신장, 간, 및 심장 및/또는 폐) 손상 또는 상해의 호전에 유용할 수 있다. 이러한 조직 손상의 호전은 가능한 경우에, 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 전치료에 의해; 예를 들어, 시스플라틴의 투여 전에 환자의 전치료 또는 이식 수술 전에 기관 또는 기관 수용자의 전치료에 의해 달성될 수 있다. 이러한 조직 손상의 호전은 이식 수술 동안 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 치료에 의해 달성될 수 있다. 이러한 조직 손상의 호전은 또한 이식 수술 후에 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 환자의 단기 치료에 의해 달성될 수 있다.

[0461] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 망막 박리, 황반 변성, 및 색소성 망막염의 치료에 유용할 수 있다.

[0462] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 다발성 경화증의 치료에 유용할 수 있다.

[0463] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 외상성 뇌 손상의 치료에 유용할 수 있다.

[0464] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 헌팅تون병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 및 니만-핀병의 치료에 유용할 수 있다.

[0465] 망막 박리, 황반 변성, 색소성 망막염, 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 헌팅تون병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 및 니만-핀병의 치료는, 보다 구체적으로, 이를 질환/장애의 결과로서 지속된 기관 손상 또는 상해의 호전에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 외상성 뇌 손상 후의 뇌 조직 손상 또는 상해의 호전, 또는 헌팅تون병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 및 니만-핀병 연관 뇌 조직 손상 또는 상해의 호전에 특히 유용할 수 있다.

[0466] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 망막 박리, 황반 변성, 및 색소성 망막염의 치료, 및 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 헌팅تون병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 및 니만-핀병의 결과로서의 뇌 조직 손상 또는 상해의 호전에 유용할 수 있다.

[0467] RIP1-매개 질환 상태의 치료는 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 단독요법으로서, 또는 이중 또는 다중 조합 요법으로, 특히 불응성 사례의 치료에 대해, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 치료 유효량으로 투여될 수 있는 다른 항염증제 및/또는 항-TNF 작용제와 조합하여 사용함으로써 달성될 수 있다.

[0468] 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어 제약 활성 화합물 또는 생물학적 생성물 (예를 들어, 모노클로날 항체)과 조합하여 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 적어도 1종의 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제의 투여를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조합 요법은 적어도 1종의 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제의 투여를 포함한다.

[0469] 예를 들어, 조직 손상의 호전은 이식 수술 동안 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허

용되는 염, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제로의 치료에 의해 달성될 수 있다. 조직 손상의 호전은 또한 이식 수술 후에 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제로의 환자의 단기 치료에 의해 달성될 수 있다. 생체외 조직 손상의 호전, 즉 조직, 기관 및 세포의 생체외 보존은 또한 이식 수술 전에 또는 그 동안 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제로의 조직, 기관 및 세포의 단기 치료에 의해 달성될 수 있다.

[0470] 본 발명의 화합물(들), 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 치료제(들)는 단일 제약 조성물과 함께 또는 개별적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 투여 시 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물(들), 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 치료제(들)의 양, 및 상대적 투여 시점은 목적하는 조합 치료 효과를 달성하도록 선택될 것이다. 따라서 추가 측면에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 다른 치료제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제와 함께 포함하는 조합물이 제공된다. 한 측면에서, (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 다른 치료제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제와 함께 포함하는 조합물이 제공된다.

[0471] 따라서, 본 발명의 한 측면에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어 항염증제 및/또는 항-TNF 작용제와 조합하여 또는 이들을 포함하여 사용될 수 있다.

[0472] 본 발명의 제약 조성물은 전형적으로 본 발명의 1종의 화합물을 함유한다. 그러나, 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 1종 초과의 화합물을 함유한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제를 포함할 수 있다.

[0473] RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 임의의 상기 적응증, 예컨대 경구 또는 국소 코르티코스테로이드, 항-TNF 작용제, 5-아미노살리실산 및 메살라민 제제, 히드록시클로로퀸, 티오피린, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 칼시뉴린 억제제, 미코페놀산, mTOR 억제제, JAK 억제제, Syk 억제제, 항염증 생물학적 작용제, 예컨대 항-IL6 생물제제, 항-IL1 작용제, 항-IL17 생물제제, 항-CD22, 항-인테그린 작용제, 항-IFNa, 항-CD20 또는 CD4 생물제제 및 다른 시토카인 억제제 또는 T-세포 또는 B-세포 수용체 또는 인터류킨에 대한 생물제제를 위한 다른 항염증제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0474] CVA의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 혈전용해제 (예컨대 조직 플라스미노겐 활성화제 (TPA®), 악티바제(Activase)®, 라노테플라제(Lanoteplase)®, 레테플라제(Reteplase)®, 스타필로키나제(Staphylokinase)®, 스트렙토키나제 (Streptokinase)®, 테넥테플라제(Tenecteplase)®, 우로키나제(Urokinase)®, 항응고제 (예컨대 혜파린, 쿠마딘, 클로피드로겔 (플라비스(Plavix)®)), 및 혈소판 응집 억제제 (예컨대 디피리다몰 (페르산틴(Persantin e)®, 티클로피딘 HCL (티클리드(Ticlid)®, 엠티피비타드 (인테그릴린(Integriillin)®), 및/또는 아스피린)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0475] SIRS의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 광역 항생제 (예컨대 바코마이신) 또는 다른 항-MRSA 요법 (세페펩 (맥시펩(Maxipime)®, 피페라실린/타조박탐(조신(Zosyn)®, 카르바페넴 (이미페넴, 메로페넴, 도리페넴), 퀴놀론 (시프로플록사신, 레보플록사신, 오플록사신, 목시플록사신 등), 및 저용량 스테로이드 예컨대 히드로코르티손과 조합하여 투여될 수 있다

[0476] 염증성 장 질환 (특히, 크론병 및/또는 케양성 결장염)의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 베돌리주맙 (엔티비오(Entyvio)®, 알리카포르센, 또는 레메스템셀-L (프로키말(Prochymal)®)과 조합하여 투여될 수 있다.

[0477] 건선의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 익세키주맙, 텔드라키주맙 (MK-3222), 또는 세쿠키누맙 (AIN457)과 조합하여 투여될 수 있다.

[0478] 치주염의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염

은 항미생물제 (예컨대 클로르헥시딘 (페리덱스(Peridex)®, 페리오칩(PerioChip)®, 페리오가드(PerioGard)® 등) 또는 항생제 (예컨대 독시시클린 (비브록스(Vibrox)®, 페리오스타트(Periostat)®, 모노독스(Monodox)®, 오라세아(Oracea)®, 도릭스(Doryx)® 등) 또는 미노시클린 (디나신(Dynacin)®, 미노신(Minocin)®, 아레스틴(Arestin)®, 디나신(Dynacin)® 등)과 조합하여 투여될 수 있다.

[0479]

천식의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 예컨대 플루티카손 프로프리오네이트 (플로벤트(Flovent)®, 플루티카손 푸로에이트 (베라미스트(Veramyst)®/아바미스(Avamys)®, 베클로메타손 디프로피오네이트 (큐바르(QVAR)®, 부데소니드 (풀미코르트(Pulmicort)), 트립시놀론 아세토니드 (아즈마코르트(Azmacort)®, 플루니솔리드 (에어로비드(Aerobid)®, 모메타손 푸로에이트 (아스마넥스(Asmanex)® 트위스트할러(Twisthaler)®, 또는 시클레소니드 (알베스코(Alvesco)®), 장기 작용 베타 효능제 (LABA) 예컨대 포르모테롤 푸마레이트 (포라딜(Foradil)®, 살메테롤 크시나포에이트 (세레벤트(Serevent)®, 인다카테롤 (아르캡타(Arcapta)®네오 할러(Neohaler)®); ICS 및 LABA의 조합 (예컨대 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤 (브레오 엘립타(Breo Ellipta)®/렐바 엘립타(Relvar Ellipta)®, 포르모테롤/부데소니드 흡입 (심비코르트(Symbicort)®, 모메타손 푸로에이트/포르모테롤 푸마레이트 2수화물 (둘레라(Dulera)®, 베클로메타손 디프로피오네이트/포르모테롤 (이누베어(Inuvair)®), 플루티카손 프로피오네이트/살메테롤 (애드베어(Advair)®, 단기 작용 베타 효능제 ((SABA) 예컨대 살부타몰 건조-분말 흡입, 알부테롤 슬레이트 (프로에어(ProAir)®, 프로벤틸(Proventil) HFA®, 벤토린(Ventolin) HFA®, 아쿠넵(AccuNeb)® 흡입 용액), 레발부테롤 타르트레이트 (조페넥스(Xopenex)® HFA), 항무스카린제 예컨대 이프라트로피움 브로마이드 (아트로벤트(Atrovent)® HFA); 베타-효능제와 조합된 항무스카린 성 예컨대 이프라트로피움 브로마이드/알부테롤 (콤비벤트(Combivent)® 레스피맷(Respimat)®); 장기-작용 무스카린성 길항제 ((LAMA) 예컨대 우메클리디늄 브로마이드 (인크루스(Incruse)®) 또는 티오토트로피움 브로마이드 (스피리바(Spiriva)®핸디할러(HandiHaler)); LAMA 및 LABA의 조합, 예컨대 우메클리디늄 브로마이드 및 빌란테롤 (아노로(Anoro)®) 류코트리엔 조절제 (예컨대 몬테루카스트 소듐 (싱글레이어(Singulair)®, 자피르루카스트 (아콜레이트(Accolate)®, 또는 질류톤 (지플로(Zyflo)®), 및 항-IgE (예컨대 오말리주맙 (졸레어(Xolair)®)), 메틸크산틴 기관지확장제 (예컨대 테오필린 (아큐르브론(Accurbron)®, 에어롤레이트(Aerolate)®, 아쿠아필린(Aquaphyllin)®, 아스브론(Asbron)®, 브론코딜(Bronkodyl)®, 듀라필(Duraphyl)®, 엘릭시콘(Elixicon)®, 엘릭소민(Elixomin)®, 엘릭소필린(Elixophyllin)®, 라비드(Labid)®, 라노필린(Lanophyllin)®, 퀴브론-티(Quibron-T)®, 슬로-비드(Slo-Bid)®, 슬로-필린(Slo-Phyllin)®, 소모필린(Somophyllin)®, 수스테어(Sustaire)®, 시노필레이트(Synophylate)®, 티-필(T-Phyll)®, 테오(Theo)-24®, 테오-듀르(Theo-Dur)®, 테오비드(Theobid)®, 테오크론(Theochron)®, 테オ클리어(Theoclear)®, 테오레이(Theolair)®, 테올릭시르(Theolixir)®, 테오필(Theophyl)®, 테오벤트(Theovent)®, 유니-듀르(Uni-dur)®, 유니필(Uniphyll)®, 비만 세포 억제제 (예컨대 크로몰린 소듐 (나살크롬(Nasalcrom)®) 및 네도크로밀 소듐 (틸레이드(Tilade)®))과 조합하여 투여될 수 있다.

[0480]

천식의 치료에서 조합 요법에 사용하기에 적합할 수 있는 다른 작용제는 단백질 티로신 키나제 억제제 (마시티닙), CRTH2/D-프로스타노이드 수용체 길항제 (AMG 853), 에피네프린 흡입 에어로졸 (E004), 레슬리주맙, 백투라 VR506, 레브리키주맙 (RG3637), 조합 포스포디에스테라제 (PDE)-3 및 (PDE)-4 억제제 (RPL554)를 포함한다.

[0481]

COPD의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 LABA (예컨대 살메테롤 크시나포에이트 (세레벤트), 아르포르모테롤 타르트레이트 (브로바나(Brovana)®, 포르모테롤 푸마레이트 흡입 분말 (포라딜®), 인다카테롤 말레이트 (아르캡타® 네오 할러®), 장기-작용 흡입용 항콜린제 (또는 무스카린성 길항제, 예컨대 우메클리디늄 (인크루스 엘립타(Incruse Ellipta)®, 티오토트로피움 브로마이드 (스피리바®), 및 아클리디늄 브로마이드 (투도르자(Tudorza)® 프레세어(Pressair)®, 포스포디에스테라제 (PDE-r) 억제제 (예컨대 로플루밀라스트, 달리레스프(Daliresp)®, 조합 ICS/LABA (예컨대 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤 (브레오 엘립타®/렐바 엘립타®), 플루티카손 프로피오네이트/살메테롤 (애드베어®), 부데소니드/포르모테롤 (심비코르트®), 모메타손/포르모테롤 (둘레라®), 또는 플루티카손 프로피오네이트/에포르모테롤 푸마레이트 2수화물 (플루티포름®); 항무스카린성 예컨대 이프라트로피움 브로마이드 (아트로벤트®); 베타-효능제와 조합된 항무스카린성 예컨대 우메클리디늄 브로마이드 (인크루스®) 또는 티오토트로피움 브로마이드 (스피리바®); 우메클리디늄/빌란테롤 (아노로 엘립타®); LAMA 및 LABA의 조합, 예컨대 우메클리디늄 브로마이드 및 빌란테롤 (아노로®)과 조합하여 투여될 수 있다.

- [0482] COPD의 치료에서의 조합 요법에 사용하기에 적합할 수 있는 다른 작용제는 SCH527123 (CXCR2 길항제), 글리코피로늄 브로마이드 ((NVA237) 시브리(Seebri)® 브리즈할러(Breezhaler)®, 글리코피로늄 브로마이드 및 인다카테롤 말레이트 ((QVA149) 울티브로(Ultibro)® 브리즈할러®), 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트 (PT003), 인다카테롤 말레이트 (QVA149), 올로다테롤 (스트리베르디(Striverdi)® 레스피맷®), 티오토로파움 (스피리바®)/올로다테롤 (스트리베르디® 레스피맷®), 및 아클리디늄/포르모테롤 흡입을 포함한다.
- [0483] 미코박테리움 감염 (결핵)의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항미코박테리아제 (예컨대 이소니아지드 (INH), 에탐부톨 (미암부톨(Myambutol)®), 리팜핀 (리파дин(Rifadin®)), 및 피라진아미드 (PZA)), 살박테리아 항생제 (예컨대 리파부틴 (미코부틴(Mycobutin)®) 또는 리파펜틴 (프리프틴(Priftin)®)), 아미노글리코시드 (카프레오마이신 (Capreomycin)®), 플루오로퀴놀론 (레보플록사신, 목시플록사신, 오플록사신), 티오아미드 (에티온아미드), 시클로스포린 (산디뮨(Sandimmune)®), 파라-아미노살리실산 (페이서(Paser)®), 시클로세린 (세로마이신 (Seromycin)®), 카나마이신 (칸트렉스(Kantrex)®), 스트렙토마이신, 비오마이신, 카프레오마이신 (카파스타트 (Capastat)®)), 베다퀼린 푸마레이트 (시르투로(Sirturo)®), 옥사졸리디논 (수테졸리드(Sutezolid)®), 또는 델라마니드 (OPC-67683)와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0484] 전신 경피증의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구 코르티코스테로이드 (예컨대 프레드니솔론 (델타손(Deltasone)®, 오라프레드, 밀리프레드, 옴니프레드, 에코노프레드, 플로-프레드), 면역억제제 (예컨대 메토트렉세이트 (루에마트렉스(Rheumatex)®, 트렉살(Trexall)®), 시클로스포린 (산디뮨®), 항흉선세포 글로불린 (아트감(Atgam)®), 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CellCept)®), 시클로포스파미드 (시톡산(Cytoxan)®, FK506 (타크롤리무스), 탈리도미드 (탈로미드 (Thalomid)®), 클로람부실 (류케란(Leukeran)®), 아자티오프린 (이뮤란(Imuran)®, 아자산(Azasan)®)), 칼슘 채널 차단제 (예컨대 니페디핀 (프로카르디아(Procardia)®, 아달라트(Adalat)®) 또는 니카르디핀 (카르덴(Cardene)®), 국소 피부연화제 (니트로글리세린 연고), ACE 억제제 (예컨대 리시노프릴 (제스트릴(Zestril)®, 프리니빌(Prinivil)®), 딜티아젬 (카르디젬(Cardizem)®, 카르디젬 SR®, 카르디젬 CD®), 카르디아(Cardia)®, 딜라코르(Dilacor)®, 티아작(Tiazac)®), 세로토닌 재흡수 억제제 (예컨대 플루옥세틴 (프로작(Prozac)®), 엔도텔린-1 수용체 억제제 (예컨대 보센탄 (트라클리어(Tracleer)®) 또는 에포프로스테놀 (플로란(Flolan)®, 벨레트리(Veletri)®, 프로스타시클린(Prostacyclin)®)), 항섬유화제 (예컨대 콜키신 (콜크리스(Colcrys)®), 파라-아미노벤조산 (PABA), 디메틸 술록시드 (KMSO), 및 D-페니실라민 (큐프리민 (Cuprimine)®, 데펜(Depen)®), 인터페론 알파 및 인터페론 감마 (INF-g)), 양성자-펌프 억제제 (예컨대 오메프라졸 (프릴로섹(Prilosec)®), 메토클로프라미드 (레글란(Reglan)®), 란소프라졸 (프레바시드(Prevacid)®), 에소메프라졸 (넥시움(Nexium)®), 판토프라졸 (프로토닉스(Protonix)®), 라베프라졸 (아시펙스(Aciphex)®) 또는 이마티닙 (글리벡(Gleevec)®), ARG201 (아르젠티스 패마슈티칼(arGentis Pharmaceutical)), 벨리무맙 (벤리스타(Benlysta)®), 토실리주맙 (액테마(Actema)®)과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0485] 낭성 섬유증의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 낭성 섬유증 막횡단 전도도 조절자 (CFTR) 강화제 (이바카프토르 (칼리데코(Kalydeco)®)), 점액용해제 (예컨대 도르나제 알파 (풀모자임(Pulmozyme)®)), 체장 효소 (예컨대 판크레리파제 (크레온(Creon)®, 판크레아제(Pancreaze)®, 울트레사(Ultresa)®, 젠펩(Zenpep)®)), 기관지확장제 (예컨대 알부테롤 (아쿠냅®), 프로에어®, 프로벤틸 HFA®, 보스파이어(VoSpire) ER®, 벤토린 HFA®), 항생제 (예컨대 흡입용, 경구 또는 비경구, 예컨대 흡입용 토브라마이신 용액 (토비(TOBI)®, 베트키스(Bethkis)®, 토비 포드할러(TOBI Podhaler)®, 아즈트레오남 흡입 (아작탐(Azactam)®, 케이스톤(Cayston)®), 콜리스티메테이트 소듐 (콜리-마이신(Coly-Mycin)®), 세팔로스포린 (세파드록실 1수화물 (듀리세프(Duricef)®), 세파졸린 (케프졸(Kefzol)®), 세팔렉신 (케플렉스(Keflex)®), 세파졸린 (안세프(Ancef)® 등), 플루오로퀴놀론 (목시플록사신, 레보플록사신, 게미플록사신 등), 아지트로마이신 (지트로맥스(Zithromax)®), 젠타미신 (가라마이신(Garamycin)®), 피페라실린/타조바캄 (조신®), 세팔렉신 (케플렉스), 세프타지덤 (포르타즈, 타지세프), 시프로플록신 (시프로 XR, 프로퀸 XR), 트리메토프림/술파메톡사졸 (박트림 DS, 셉트라 DS, 클로람페니콜)), 또는 이바카프토르 (칼리데코®)/루마카프토르 (VX-809), 아탈루렌 (트랜스라르나(Translarna)®), 또는 표준 요법에 대해 첨가 시 티오토로파움 브로마이드 (스피리바® 핸디할러®)와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0486] 색소성 망막염의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 섬모 신경영양 성장 인자 (NT-501-CNTF) 또는 유전자 전달 작용제, 우스스타트(UshStat)®와 조합하여 투여될 수 있다.

- [0487] 황반 변성의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 안과 유리체내 주사 (아플리베르셉트 (아일리아(Eylea)®)) 또는 항-혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제 (예컨대 라니비주맙 (루센티스(Lucentis)®) 또는 폐갑타닙 소듐 (마쿠겐(Macugen)®)), 섬모 신경영양 성장 인자 작용제 (NT501), 아이소넵(iSONEP)®, 또는 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)®)과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0488] 인플루엔자의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3가 (IIV3) 불활성화 인플루엔자 백신 (예컨대 아플루리아(Afluria)®, 플루아릭스(Fluarix)®, 플루셀박스(Flucelvax)®, 플루라발(FluLaval)®, 플루비린(Fluvirin)®, 플루존(Fluzone)®), 4가 (IIV4) 불활성화 인플루엔자 백신 (예컨대 플루아릭스® 4가, 플루라발® 4가, 플루존® 4가), 3가 재조합 인플루엔자 백신 (예컨대 플루블록(FluBlok)®), 4가 생 약독화 인플루엔자 백신 (예컨대 플루미스트(FluMist)® 4가), 항바이러스제 (예컨대 오셀타미비르 (타미플루(Tamiflu)®), 자나미비르 (렐렌자(Releenza)®), 리만타딘 (플루마딘(Flumadine)®) 또는 아만타딘 (시메트렐(Symmetrel)®)), 또는 플루아드(Fluad)®, 플루다제(Fludase), 플루엔핸스(FluNhance)®, 프리플루셀(Preflucel), 또는 박시그립(VaxiGrip)®과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0489] 스타필로코쿠스 감염의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항생제 (예컨대 β -락탐 세팔로스포린 (듀리세프(R), 케프졸®, 안세프®, 바이오세프(Biocef)® 등), 나프실린 (유니펜(Unipen)®), 술폰아미드 (술파메톡사졸 및 트리메토프림 (바크림®), 셉트라®), 술파살라진 (아줄피딘(Azulfidine)®), 아세틸 술포이속사졸 (간트리신(Gantrisin)® 등), 또는 반코마이신 (반코신(Vancocin)®))과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0490] 이식 거부의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 고용량 코르티코스테로이드 (예컨대 프레드니손 (델타손®), 메틸프레드니솔론 (솔루메드롤(SoluMedrol)® 등), 칼시뉴린 억제제 (예컨대 시클로스포린 (산디뮨®, 네오랄(Neoral)®, 젠그라프(Gengraf)®), 타크롤리무스 (프로그라프(Prograf)®, 아스트라그라프(Astragraf) XL®)), mTor 억제제 (예컨대 시롤리무스 (라파뮨®) 또는 에베롤리무스 (아피니토르(Afinitor)®)), 항증식제 (예컨대 아자티오프린 (이뮤란®, 아자산®), 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트®), 또는 미코페놀레이트 소듐 (マイ포르ティック(Myfortic)®)), 모노클로날 항체 (예컨대 무로모닙-CD3 (오르토클론(Orthoclone) OKT3®)), 인터류킨-2 수용체 길항제 ((바실리시맙(Basiliximab)®, 시뮬렉트(Simulect)®), 다클리주맙 (제나팍스(Zenapax)®), 또는 리툭시맙 (리툭산(Rituxan)®)), 폴리클로날 항-T-세포 항체 (예컨대 항흉선세포 감마 글로불린-말 (아트감®), 또는 항흉선세포 글로불린-토끼 (티모글로불린(Thymoglobulin)®)), 항-CD40 길항제 (ASKP-1240), JAK 억제제 (ASP015K), 또는 항-TCR 뮤린 mAb (TOL101)와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0491] 아토피성 피부염의 치료에서, RIP1 키나제를 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 국소 면역조정제 또는 칼시뉴린 억제제 (예컨대 피메크롤리무스 (엘리델(Elidel)®) 또는 타크롤리무스 연고 (프로토픽(Protopic)®)), 국소 코르티코스테로이드 (예컨대 히드로코르티존 (시나코르트(Synacort)®, 웨스트코르트(Westcort)®), 베타메타손 (디프롤렌(Diprolene)®), 플루란드레놀리드 (코르단(Cordan)®), 플루티카손 (큐티베이트(Cutivate)®), 트리암시놀론 (케나로그(Kenalog)®), 플루오시노니드 (리덱스(Lidex)®), 및 클로베타솔 (테모베이트(Temovate)®)), 경구 코르티코스테로이드 (예컨대 히드로코르티손 (코르테프(Cortef)®, 메틸프레드니솔론 (메드롤(Medrol)®), 또는 프레드니솔론 (페디아프레드(Pediapred)®, 프렐론(Prelone)®), 면역억제제 (예컨대 시클로스포린 (네오랄®) 또는 인터페론 감마 (알페론(Alferon) N®, 인페젠(Infergen)®, 인트론(Intron) A, 로페론(Roferon)-A®)), 항히스타민제 (가려움증에 대해, 예컨대 아타락스(Atarax)®, 비스타릴(Vistaril)®, 베나드릴(Benadryl)®, 항생제 (예컨대 페니실린 유도체 폴루클록사실린(플록사펜(Floxapen)®) 또는 디클록사실린 (디나펜(Dynapen)®), 에리트로마이신 (에릭(Eryc)®, T-스타트(Stat)®, 에리트라-덤(Erythra-Derm)® 등)), 비-스테로이드성 면역억제제 (예컨대 아자티오프린 (이뮤란®, 아자산®), 메토트랙세이트 (루에마트렉스®, 트렉살®), 시클로스포린 (산디뮨®), 또는 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트®))와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0492] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 혈전용해제, 조직 플라스미노겐 활성화제, 항응고제, 및 혈소판 응집 억제제로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 해파린, 쿠마딘, 클로피도그렐, 디파리다몰, 티클로피딘 HCL, 엡티피바티드, 및 아스피린으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이를 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 뇌혈관 사고이다.
- [0493] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 광역 항생제, 항-MRSA 요법 및 저용량 스테로이드로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 바코마이신, 세페넴, 피페라실린

및 타조박탐의 조합, 이미페넴, 메로페넴, 도리페넴, 시프로플록사신, 레보플록사신, 오플록사신, 목시플록사신, 및 히드로코르티손으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 전신 염증 반응 증후군이다.

[0494] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 알리카포르센 또는 레메스템셀-L이다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 크론병 또는 궤양성 결장염이다.

[0495] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 익세키주맙, 또는 텔드라키주맙이다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 전선이다.

[0496] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 항미생물제 또는 항생제이다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 클로르헥시딘, 독시시클린 및 미노시클린으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 치주염이다.

[0497] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 하나 다른 치료 활성제는 흡입용 코르티코스테로이드, 장기 작용 베타 효능제, 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 작용 베타 효능제의 조합, 단기 작용 베타 효능제, 류코트리엔 조절제, 항-IgE, 메틸크산틴 기관지확장제, 비만 세포 억제제, 및 장기-작용 무스카린성 길항제로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 플루티카손 프로프리오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 트림시놀론 아세토니드, 플루니솔리드, 모메타손 푸로에이트 또는 시클레소니드, 포르모테롤 푸마레이트, 살메테롤 크시나포에이트, 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤의 조합, 포르모테롤 및 부데소니드 흡입의 조합, 베클로메타손 디프로피오네이트 및 포르모테롤의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤의 조합, 알부테롤 슬레이트, 레발부테롤 타르트레이트, 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤의 조합, 이프라트로피움 브로마이드, 몬테루카스트 나트륨, 자파르루카스트, 질류톤, 오말리주맙 테오필린, 크로몰린 소듐, 네도크로밀 소듐, 및 모메타손 푸로에이트 및 포르모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 단백질 티로신 키나제 억제제, CRTH2/D-프로스타노이드 수용체 길항제, 에피네프린 흡입 에어로졸, 및 포스포디에스테라제-3 억제제 및 포스포디에스테라제-4 억제제의 조합으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 마시티닙, AMG 853, 인다카테롤, E004, 플루티카손 푸로에이트 및 플루티카손 프로프리오네이트의 조합, 비난테롤 플루티카손 푸로에이트의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 에포르모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합, 레슬리주맙, 살부타몰, 티오토로피움 브로마이드, 포르모테롤 및 부데소니드의 조합, 플루티카손 푸로에이트, VR506, 레브리키주맙, 및 RPL554로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 천식이다.

[0498] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 장기 작용 베타 효능제, 장기-작용 흡입용 항콜린제 또는 무스카린성 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 조합 흡입용 코르티코스테로이드 장기 작용 베타 효능제, 단기 작용 베타 효능제, 및 흡입용 코르티코스테로이드로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 살메테롤 크시나포에이트, 우메클리디늄 및 빌란테롤의 조합, 우메클리디늄, 아르포르모테롤 타르트레이트, 포르모테롤 푸마레이트, 인다카테롤 말레에이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 에포르모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합, 티오토로피움 브로마이드, 아클리디늄 브로마이드, 로플루밀라스트, 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤의 조합, 부데소니드 및 포르모테롤의 조합, 모메타손 및 포르모테롤의 조합, 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤 슬레이트의 조합, 알부테롤 및 이프라트로피움의 조합, 이프라트로피움 브로마이드, 알부테롤 슬레이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 및 베클로메타손 디프로피오네이트로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 SCH527123, 글리코피로늄 브로마이드, 글리코피로늄 브로마이드 및 인다카테롤 말레에이트의 조합, 글리코피로레이트 및 포르모테롤 푸마레이트의 조합, 인다카테롤 말레에이트, 올로다테롤, 티오토로피움, 올로다테롤, 및 아클리디늄 및 포르모테롤의 조합으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 COPD이다.

[0499] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 항미코박테리아제 또는 살박테리아 항생제이다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 이소니아지드, 에탐부톨, 리팜핀, 피라진아미드, 리파부틴, 리파펜틴, 카프레오마이신, 레보플록사신, 목시플록사신, 오플록사신, 에티온아미드, 시클로세린, 카나마이신, 스트렙토마이신, 비오마이신, 베다킬린 푸마레이트, PNU-100480, 및 멜라마니드로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 미코박테리움 감염이다.

[0500] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 경구 코르티코스테로이드, 항흉선세포 글로불린,

탈리도미드, 클로람부실, 칼슘 채널 차단제, 국소 피부연화제, ACE 억제제, 세로토닌 재흡수 억제제, 엔도텔린-1 수용체 억제제, 항섬유화제, 양성자-펌프 억제제 또는 이마티닙, ARG201, 및 토실리주맙으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 프레드니솔론, 항흉선세포 글로불린, FK506 (타크롤리무스), 탈리도미드, 클로람부실, 니페디핀, 니카르디핀, 니트로글리세린 연고, 리시노프릴, 딜티아젬, 플루옥세틴, 보센탄, 에포프로스테놀, 콜키신, 파라-아미노벤조산, 디메틸 술폭시드, D-페니실라민, 인터페론 알파, 인터페론 감마 (INF-g), 오메프라졸, 메토클로프라미드, 란소프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 이마티닙, ARG201, 및 토실리주맙으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 전신 경피증이다.

[0501] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 낭성 섬유증 막횡단 전도도 조절자 강화제, 점액 용해제, 체장 효소, 기관지확장제, 항생제, 또는 이바카프토르/루마카프토르, 아탈루렌, 및 티오트로피움 브로마이드로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 이바카프토르, 도르나제 알파, 판크레리파제, 알부테롤, 토브라마이신, 아스트레오남, 콜리스티메테이트 소듐, 세파드록실 1수화물, 세파졸린, 세팔렉신, 세파졸린, 목시플록사신, 레보플록사신, 게미플록사신, 아지트로마이신, 젠타미신, 피페라실린/타조바캄, 세프타지딘, 시프로플록신, 트리메토프림/술파메톡사졸, 클로람페니콜, 또는 이바카프토르/루마카프토르, 아탈루렌, 및 티오트로피움 브로마이드로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 낭성 섬유증이다.

[0502] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 섬모 신경영양 성장 인자 또는 유전자 전달 작용제이다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 NT-501-CNTF 또는 미오신 VIIA 코딩 유전자 전달 작용제 (MY07A)이다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 색소성 망막염이다.

[0503] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 안과 유리체내 주사, 항-혈관 내피 성장 인자 억제제, 및 섬모 신경영양 성장 인자 작용제로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙 소듐, NT501, 인간화 스팽고맙, 및 베마시주맙으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 황반 변성이다.

[0504] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 3가 (IIV3) 불활성화 인플루엔자 백신, 4가 (IIV4) 불활성화 인플루엔자 백신, 3가 재조합 인플루엔자 백신, 4가 생 약독화 인플루엔자 백신, 항바이러스제, 또는 불활성화 인플루엔자 백신으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 오셀타미비르, 자나미비르, 리만타딘, 또는 아만타딘으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 인플루엔자이다.

[0505] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 β -락탐, 나프실린, 술파메톡사졸, 트리메토프림, 술파실라진, 아세틸 술프이속사졸, 및 반코마이신으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 스타필로코쿠스 감염이다.

[0506] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항-T-세포 항체, 항흉선세포 감마 글로불린-말 항체, 항흉선세포 글로불린-토끼 항체, 항-CD40 길항체, JAK 억제제, 및 항-TCR 뮤린 mAb로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 무로모냅-CD3, ASKP-1240, ASP015K, 및 TOL101로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 이식 거부이다.

[0507] 본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 국소 면역조정제 또는 칼시뉴린 억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 인터페론 감마, 항히스타민제, 또는 항생제로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 다른 치료 활성제는 피메크롤리무스, 타크롤리무스, 히드로코르티손, 베타메타손, 플루란드레놀리드, 플루티카손, 트리암시놀론, 플루오시노니드, 클로베타솔, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 인터페론 알파 단백질, 재조합 합성 제I형 인터페론, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 히드록시진, 디펜하드라민, 플루클록사실린, 디클록사실린, 및 에리트로마이신으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 이들 작용제로 치료된 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애는 아토피성 피부염이다.

[0508] 따라서, 본 발명의 한 실시양태는 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP1 키나제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 세포를 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP1 키나제를 억제하는 방법이다. 본 발명의

특정한 실시양태는 세포를 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP1 키나제를 억제하는 방법이다.

[0509] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애 (예를 들어, 본원에 열거된 질환 또는 장애)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애 (예를 들어, 본원에 열거된 질환 또는 장애)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 하나의 구체적 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애 (구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논을 투여하는 것을 포함하는, RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애 (구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애)를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0510] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애 (예를 들어, 본원에 열거된 질환 또는 장애)의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논을 제공한다.

[0511] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논을 제공한다.

[0512] 본 발명은 활성 치료 물질로서의 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 구체적으로 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료를 위한 본원에 기재된 화합물의 용도를 제공한다. 따라서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간의 치료에서 활성 치료 물질로서의 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료를 위한 활성 치료 물질로서의 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 구체적으로, 본원에 열거된 질환 또는 장애의 치료를 위한 활성 치료 물질로서의 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논의 용도를 제공한다.

[0513] 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 열거된 질환 및 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 추가로 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 또한 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 열거된 질환 및 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 열거된 질환 및 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시

양태에서, 본 발명은 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 열거된 질환 및 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논의 용도를 제공한다.

[0514] 치료 "유효량"은, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여 시, 본원에 정의된 바와 같은 치료를 실시하기에 충분한 화합물의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어, 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량은, 이를 필요로 하는 인간에게 투여시, RIP1 키나제의 활성을 조절하고/조절하거나 억제하여 상기 활성에 의해 매개되는 질환 상태를 감소, 완화 또는 예방하기에 충분한 본 발명의 작용제의 양이다. 이러한 양에 상응할 주어진 화합물의 양은 특정한 화합물 (예를 들어, 특정한 화합물의 효력 (pIC_{50}), 효능 (EC_{50}), 및 생물학적 반감기), 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 환자의 신원 (예를 들어, 연령, 크기 및 체중)과 같은 요인에 따라 달라질 것이나, 그럼에도 불구하고 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다. 마찬가지로, 치료 지속기간 및 화합물의 투여 기간 (투여 및 투여 사이의 기간, 예를 들어, 식전/식간/식후)은 치료를 필요로 하는 포유동물의 신원 (예를 들어, 체중), 특정한 화합물 및 그의 특성 (예를 들어, 약동학적 특성), 질환 또는 장애 및 그의 중증도 및 구체적 조성물 및 사용되는 방법에 따라 달라질 것이나, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0515] "치료하는" 또는 "치료"는 환자에서의 질환 또는 장애의 적어도 완화를 의미하는 것으로 의도된다. 질환 또는 장애의 완화를 위한 치료 방법은 본 발명 내의 화합물을 임의의 통상적으로 허용되는 방식으로, 예를 들어 상기 본원에 기재된 바와 같이 RIP1 키나제 매개 질환 또는 장애의 예방, 지연, 방지, 치료 또는 치유를 위해 사용하는 것을 포함한다.

[0516] 본 발명의 화합물은 전신 투여 및 국소 투여 둘 다를 포함하는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 투여는 경구 투여, 비경구 투여, 경피 투여, 직장 투여, 및 흡입에 의한 투여를 포함한다. 비경구 투여는 경장, 경피, 또는 흡입에 의한 것 이외의 투여 경로를 지칭하며, 전형적으로 주사 또는 주입에 의한 것이다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다. 흡입은 구강을 통한 흡입 또는 비도를 통한 흡입 여부에 관계없이 환자의 폐로의 투여를 지칭한다. 국소 투여는 피부에의 적용을 포함한다.

[0517] 본 발명의 화합물은 1회 또는 다수의 용량이 주어진 시간의 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여되는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일에 1, 2, 3, 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 목적하는 치료 효과가 달성될 때까지 또는 목적하는 치료 효과를 유지하기 위해 무기한으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법은 화합물의 약동학적 특성, 예컨대 흡수, 분포, 및 반감기에 따라 달라지며, 이는 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법 (이러한 요법이 투여되는 기간 포함)은 통상의 기술자의 지식 및 숙련도 내에서 치료될 질환 또는 장애, 치료될 질환 또는 장애의 중증도, 치료될 개별 환자의 연령 및 신체 상태, 치료될 개별 환자의 병력, 공동 요법의 특성, 목적하는 치료 효과, 및 기타 요인에 따라 달라진다. 적합한 투여 요법이 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응에 따라 또는 시간이 지나면서 개별 환자 요구가 변화함에 따라 주어진 조정을 필요로 할 수 있음이 추가로 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 총 1일 투여량은 1 mg 내지 2000 mg의 범위이다.

[0518] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물은 반드시는 아니지만 통상적으로 환자에게 투여하기 전에 제약 조성물로 제제화될 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 도 5의 PXRD 패턴을 갖는 결정질 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0519] 본 발명은 추가로 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 또는 제약상 그의 염, 1종 이

상의 제약상 허용되는 부형제, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 추가 실시양태에서, 도 5의 PXRD 패턴을 갖는 결정질 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 및 적어도 1종의 다른 치료 활성제, 구체적으로 1 또는 2종의 다른 치료 활성제, 보다 구체적으로 1종의 다른 치료 활성제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0520] 본 발명의 제약 조성물은 벌크 형태로 제조 및 포장할 수 있으며, 여기서 유효량의 본 발명의 화합물을 추출한 다음, 예컨대 분말, 시럽, 및 주사용 용액으로 환자에게 제공할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제약 조성물은 단위 투여 형태로 제조 및 포장할 수 있다. 제약 조성물의 용량은 적어도 치료 유효량의 본 발명의 화합물(즉, 화학식 (I), (II,) 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염)을 함유한다. 단위 투여 형태로 제조하는 경우에, 제약 조성물은 본 발명의 화합물 1 mg 내지 1000 mg을 함유할 수 있다.

[0521] 본원에 제공된 바와 같이, 본 발명의 화합물 1 mg 내지 1000 mg을 함유하는 단위 투여 형태(제약 조성물)는 RIP1 키나제-매개 질환 또는 장애를 치료하도록 하루에 1, 2, 3 또는 4회, 바람직하게는 하루에 1, 2 또는 3회, 보다 바람직하게는 하루에 1 또는 2회 투여될 수 있다.

[0522] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 부형제"는 조성물에 형태 또는 점조도를 부여하는데 관련되는 물질, 조성물 또는 비허클을 의미한다. 각각의 부형제는, 환자에게 투여 시 본 발명의 화합물의 효능을 실질적으로 감소시키는 상호작용 및 제약상 허용되지 않는 제약 조성을 생성하는 상호작용을 회피하도록, 혼합 시 제약 조성물의 다른 성분과 상용성이어야 한다. 또한, 각각의 부형제는 물론 이를 제약상 허용되도록 하기에 충분히 높은 순도를 가져야 한다.

[0523] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 전형적으로 목적하는 투여 경로에 의해 환자에게 투여하기에 적합한 투여 형태로 제제화될 것이다. 본 발명의 화합물을 사용하기에 적합한 통상적인 투여 형태는 (1) 경구 투여에 적합한 것, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 트로키, 분말, 시럽, 엘리시르, 혼탁액, 용액, 에멀젼, 사제, 및 카제; (2) 비경구 투여에 적합한 것, 예컨대 재구성용 멸균 용액, 혼탁액, 및 분말; (3) 경피 투여에 적합한 것, 예컨대 경피 패치; (4) 직장 투여에 적합한 것, 예컨대 좌제; (5) 흡입에 적합한 것, 예컨대 에어로졸 및 용액; 및 (6) 국소 투여에 적합한 것, 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 발포제, 및 젤을 포함한다.

[0524] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성을 중에서 제공할 수 있는 특정한 기능에 대해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균일한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 한 기관, 또는 신체 부분으로부터 또 다른 기관, 또는 신체 부분으로 운반 또는 수송하는 것을 용이하게 하는 그의 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력에 대해 선택될 수 있다.

[0525] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 혼탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 함습제, 퀄레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 1종 초과의 기능을 수행할 수 있고, 제제 중에 부형제가 얼마나 많이 존재하는지 및 제제 중에 존재하는 다른 성분이 무엇인지에 따라 대안적 기능을 수행할 수 있음을 인지할 것이다.

[0526] 통상의 기술자는 이들이 적합한 제약상 허용되는 부형제를 본 발명에 사용하기에 적절한 양으로 선택하는 것을 가능하게 하는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유하고 있다. 또한, 제약상 허용되는 부형제를 기재하고 있고 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 있어서 유용할 수 있는, 통상의 기술자에게 이용가능한 다수의 자료가 있다. 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.

- [0527] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조한다. 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는, 제약 조성물을 제조하는 방법이다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 도 5의 PXRD 패턴을 갖는 결정질 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는, 제약 조성물을 제조하는 방법이다.
- [0528] 한 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 국소 투여 형태, 예컨대 크림, 연고, 로션, 페이스트, 또는 겔에 관한 것이다. 친지성 제제, 예컨대 무수 크림 및 연고는 일반적으로 지방 알콜, 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 유도된 베이스를 가질 것이다. 추가의 첨가제는 알콜, 비-이온성 계면활성제, 및 항산화제를 포함한다. 연고에 대해, 베이스는 일반적으로 오일 또는 오일과 왁스의 혼합물, 예를 들어 페트롤라툼일 것이다. 또한, 항산화제는 일반적으로 미량으로 포함될 것이다. 조성물이 국소로 적용되며 유효 투여량은 적용된 전체 조성물에 의해 제어될 수 있기 때문에, 조성물 중 활성 성분의 백분율은 아주 다양할 수 있다. 편리한 농도는 0.5% 내지 20%의 범위이다.
- [0529] 국소로 적용된 겔은 또한 활성제로서 본 발명의 화합물, 1종 이상의 증점제, 및 임의로 분산/습윤제, pH-조절제, 계면활성제, 추진제, 항산화제, 추가의 밤포제, 킬레이트화/봉쇄제, 용매, 향료, 착색제, 보존제를 포함하는 밤포성 혼탁액 겔일 수 있으며, 여기서 겔은 수성이며 균질 밤포체를 형성한다.
- [0530] 한 측면에서, 본 발명은 흡입에 의해, 즉, 비강내 및 경구 흡입 투여에 의해 투여될 수 있는 국소 투여 형태에 관한 것이다. 이러한 투여를 위한 적절한 투여 형태, 예컨대 에어로졸 제제 또는 계량 용량 흡입기는 통상적인 기술에 의해 제조할 수 있다. 비강내 스프레이는 작용제, 예컨대 증점제, pH를 조정하기 위한 완충 염 또는 산 또는 알칼리, 등장성 조정제 또는 항산화제를 첨가하여 수성 또는 비-수성 비히클로 제제화할 수 있다. 연무화에 의한 흡입용 용액은 작용제, 예컨대 산 또는 알칼리, 완충 염, 등장성 조정제 또는 항미생물제를 첨가하여 수성 비히클로 제제화할 수 있다.
- [0531] 흡입 또는 밤포성 겔에 의한 투여를 위한 제제는 종종 적합한 추진제의 사용을 필요로 한다. 예를 들어 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분을 사용하여 제제화할 수 있다.
- [0532] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 및 희석제 또는 충전제를 포함하는 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비젤라틴화 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘, 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비젤라틴화 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검, 포비돈, 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 붕해제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 붕해제는 크로스포비돈, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 및 활석을 포함한다.
- [0533] 실시예:
- [0534] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이를 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않으나, 오히려 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법을 제조 및 사용하는 것에 대한 지침을 제공한다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되어 있지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0535] 본원에 기재된 반응은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 상이한 치환기 (예를 들어, R¹, R² 등)를 갖는 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물을 제조하는데 적용가능하다. 통상의 기술자는 특정한 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 상용성이 아닌 경우에, 치환기가 반응 조건에 대해 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있음을 인지할 것이다. 보호기는 반응 순서 중 적합한 지점에서 제거되어 목적 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 보호기 및 이러한 적합한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며; 그의 예는 문헌 [T. Greene and P. Wuts, Protecting

Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)]에서 찾아볼 수 있다.

- [0536] 본원에 기재된 중간체 및 최종 화합물에 대한 명칭은 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트, 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.) (캐나다 온타리오주 토론토 110 윤지 스트리트 14층, M5C 1T4) (<http://www.acdlabs.com/>)로부터 입수 가능한 소프트웨어 명명 프로그램 ACD/네임 프로(Name Pro) V6.02 또는 캠브리지소프트(CambridgeSoft) (미국 매사추세츠주 캠브리지 100 캠브리지파크 드라이브, 02140) (www.cambridgesoft.com)로부터 입수 가능한 챔바이오드로우 울트라(ChemBioDraw Ultra)의 일부로서의 챔드로우(ChemDraw), 스트럭트=네임 프로(Struct=Name Pro) 12.0에서의 명명 프로그램을 사용하여 생성하였다.
- [0537] 특정 경우에 이들 프로그램이 구조적으로 도시된 화합물을 상기 화합물의 호변이성질체로서 명명할 수 있다는 것을 관련 기술분야의 통상의 기술자는 인지할 것이다. 명명된 화합물 또는 구조적으로 도시된 화합물에 대한 언급은 이러한 화합물의 모든 호변이성질체 및 그의 호변이성질체의 임의의 혼합물을 포함하는 것으로 의도되는 것으로 이해해야 한다.
- [0538] ^1H NMR 스펙트럼을 모두 400 MHz에서 작동하는 브루커(Bruker) DPX 400, 브루커 아반스(Avance) DRX, 배리안 유니티(Varian Unity) 400 분광계 또는 제올 델타(JEOL Delta) 상에서 CDCl_3 또는 DMSO-d_6 중에서 기록하였다. 사용된 내부 표준은 CDCl_3 에 대해 7.25 ppm 또는 DMSO-d_6 에 대해 2.50 ppm에서의 테트라메틸실란 또는 잔류 양성화 용매였다.
- [0539] 질량 스펙트럼을 교대-스캔 양성 및 음성 모드 전기분무 이온화를 사용하는 워터스(Waters) ZQ 질량 분광계 상에 기록하였다. 콘 전압: 20 또는 5V.
- [0540] LC/MS 방법 1: HPLC를 X-셀렉트(Select) CSH C18 XP 칼럼 ($2.5 \mu\text{m}$ 30 x 4.6 mm id) 상에서 물 중 0.1% 포름산(용매 A) 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산(용매 B)으로 용리시키면서, 하기 용리 구배 0-3분: 5%에서 100% B, 3-4분 100% B를 사용하여, 1.8 mL/분의 유량으로 40°C에서 수행하였다.
- [0541] LC/MS 방법 2: UPLC 분석을 액퀴티(Acquity) UPLC CSH C18 칼럼 (50mm x 2.1mm , i.d. $1.7\mu\text{m}$ 팩킹 직경) 상에서 40°C에서 물 중 0.1% 포름산(용매 A) 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산(용매 B)으로 용리시키면서, 하기 용리 구배: 0분: 97%/3% (A/B), 1.5분 5%/95% (A/B), 1.9분 5%/95% (A/B), 2분 97%/3% (A/B)를 사용하여, 1 mL/분의 유량, 210 nm 내지 350 nm의 파장으로부터의 합산된 신호의 UV 검출을 사용하여 수행하였다.
- [0542] LC/MS 방법 3: UPLC를 액퀴티 UPLC BEH C18 칼럼 (50mm x 2.1mm ID, 1.7mm) 상에서 물 중 0.1% 포름산(용매 A) 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산(용매 B)으로 용리시키면서, 하기 용리 구배 0-3.8분: 3%에서 98% B, 3.8-4.5분 97% B를 사용하여, 0.6 내지 1 mL/분의 유량으로 35 내지 40°C의 온도에서 UV 검출 범위: 210 내지 350nm로 수행하였다.
- [0543] LC/MS 방법 4: HPLC를 X-브리지(Bridge) C-18($150\text{X}4.6\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$) 상에서 이동상: A: 10mM 아세트산암모늄, 및 B: 100% 아세토니트릴로 용리시키면서, 하기 용리 구배- 시간/%B: 0/5, 1.5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 15/95, 17/5, 20/5를 사용하여, 1.0 mL/분의 유량으로 40°C에서 수행하였다. 희석제 70:30 (아세토니트릴: H_2O).
- [0544] LC/MS 방법 5: 분석용 HPLC를 X-셀렉트 CSH C18 XP 칼럼 ($2.5\mu\text{m}$ 30 x 4.6 mm id) 상에서 물 중 0.1% 포름산(용매 A) 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산(용매 B)으로 용리시키면서, 하기 용리 구배 0-4분: 0%에서 50% B를 사용하여, 1.8 mL/분의 유량으로 40°C에서 수행하였다.
- [0545] 분석용 키랄 SFC를 키랄팩(Chiralpak) IC ($4.6 \times 250 \text{ mm}$) $5\mu\text{m}$ CO_2 상에서 메탄올 중 0.5% DEA의 40% 개질제로 용리시키면서, 3 mL/분의 유량으로 30°C 및 100 bar의 압력에서 수행하였다.
- [0546] 분석용 키랄 HPLC 방법 1: $4.6 \times 150 \text{ mm}$ 칼럼, 0.1% 이소프로필아민 함유 50:50 EtOH:헵탄을 사용하는 AD-H 상에서, 254 nm, 1 mL/분의 유량. 분석용 키랄 HPLC 방법 2: 키랄팩 IE $250 \times 4.6 \text{ mm}$, $5\mu\text{m}$, C7/EtOH 70/30+0.1%TFA+0.3%TEA, 1.5 mL/분, 40°C.

[0547]

하기 실험 설명에서, 하기 약어가 사용될 수 있다:

약어	의미
2-MeTHF	2-메틸테트라하이드로푸란
aq	수성
BINAP	2,2'-비스(디페닐포스파노)-1,1'-비나프탈렌
BOC, tBOC,Boc	<i>tert</i> -부록시카르보닐
br	넓음
염수	포화 수성 염화나트륨
CH ₂ Cl ₂ 또는 DCM	메틸렌 클로라이드 또는 1,2-디클로로메탄
CH ₃ CN 또는 MeCN	아세토니트릴
CPME	시클로-펜틸 메틸 에테르
CH ₃ NH ₂	메틸아민
Cs ₂ CO ₃	탄산제습
Cy 또는 CyH	시클로헥산
d	일
DCE	1,2-디클로로에탄
DIBAL 또는 DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 헤드라이드
DIEA 또는 DIPEA	디이소프로필 에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노파리딘
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸су勖시드
EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드
equiv	당량
Et	에틸
Et ₃ N 또는 TEA	트리에틸아민
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOH	에탄올
EtOAc	에틸 아세테이트
h, hr	시간
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HCl	염산
i-Pr ₂ NEt	N',N'-디이소프로필에틸아민
KOH	수산화칼륨
KOr-Bu	포타슘 <i>tert</i> -부록시드
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광분석법
LiHDMS	리튬 헥사메틸디실라지드

[0548]

LiOH	수산화리튬
Me	메틸
MeOH 또는 CH ₃ OH	메탄올
MgSO ₄	황산마그네슘
min	분
MnO ₂	이산화망가니즈
MS	질량 스펙트럼
μw	마이크로웨이브
NaBH ₄	수소화붕소나트륨
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
NaH	수소화나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
N ₂ H ₂	히드라진
NH ₄ Cl	염화암모늄
NH ₄ OH	수산화암모늄
NiCl ₂ •6H ₂ O	염화니켈(II)6수화물
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
o.n.	밤새
PCC	페리디늄 클로로크로메이트
PdOAc ₂	아세트산납
Ph	페닐
PPh ₃	트리페닐 포스핀
POCl ₃	포스포릴 클로라이드
Pr	프로필
PyBROP	보로모트리페롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
rbf	둥근 바닥 플라스크
rm 또는 rxn 혼합물	반응 혼합물
rt	실온
satd.	포화
sm 또는 SM	출발 물질
SOCl ₂	티오닐 클로라이드
T3P	프로필포스폰산 무수물
TBAF	테트라 n-부틸 암모늄 플루오라이드
t-BuOH	tert-부탄올
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산

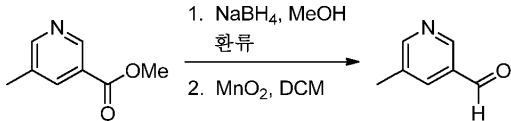
[0549]

THF	테트라하이드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
t _R 또는 r _f	체류 시간
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피
UV	자외선

[0550]

제조예 1

[0552] 5-메틸니코틴알데히드



[0553]

[0554] 단계 1: NaBH_4 (3.31 g, 87.5 mmol)를 MeOH (50 mL) 중 메틸 5-메틸니코티네이트 (2.37 g, 15.7 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 밤새 환류 하에 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 이것을 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 를 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 혼탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 녹이고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 (5-메틸피리딘-3-일)메탄올 1.85 g (97%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 124 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0555]

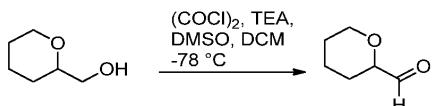
[0555] 단계 2: MnO_2 (46.2 g, 531 mmol)를 건조 DCM (75 mL) 중 (5-메틸피리딘-3-일)메탄올의 교반 용액에 첨가하였다. 혼탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 5-메틸피리딘-3-카르브알데히드 1.91 g (60%)을 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 122 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0556]

제조례 2

[0557]

테트라하이드로-2H-피란-2-카르브알데히드



[0558]

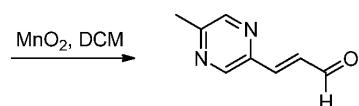
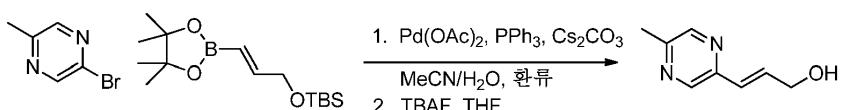
[0559] DMSO (690 μL , 9.71 mmol)를 건조 CH_2Cl_2 (22 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (410 μL , 4.85 mmol)의 차가운 (-78°C) 용액에 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 테트라하이드로피란-2-메탄올 (500 μL , 4.42 mmol)을 첨가하고, 반응물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. Et_3N (3.1 mL, 22.3 mmol)을 적가하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. TLC에 의해 관찰 시 알콜의 완전한 소모 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl (수성)로 켄칭하고, 5분 동안 교반하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 조 옥산-2-카르브알데히드의 용액을 생성물의 예상되는 휘발성으로 인한 손실을 피하기 위해 감압 하에 농축시키지 않고, 다음 단계에 용액으로서 사용하였다.

[0560]

제조례 3

[0561]

(E)-3-(5-메틸피라진-2-일)프로프-2-엔-1-올



[0562]

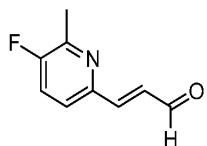
[0563] 단계 1: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 4/1 (40mL) 중 2-브로모-5-메틸피라진 (2 g, 11.6 mmol)에, tert-부틸디메틸[(2E)-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)프로프-2-엔-1-일]옥시}실란 (3.98 mL, 12.1 mmol), Cs_2CO_3 (7.53 g, 23.1 mmol), PPh_3 (0.76 g, 2.9 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.13 g, 0.58 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 환류 하에 가열 (~100°C 외부 온도)하였다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 유기 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배

하였다. 수성 상을 EtOAc로 역추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 수득한 조 갈색 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 340 스냅 카트리지, 100% Cy에서 Cy/EtOAc 60/40까지)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.57g, 84%)을 수득하였다. MS (m/z) 265 (M+H⁺).

[0564] 단계 2: THF 중 TBAF 1.0 M (12 mL, 12 mmol)을 건조 THF (24 mL) 중 2-[(1E)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]프로프-1-엔-1-일]-5-메틸파라진 (2.57 g, 9.72 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 2.63 g 고체 NaHCO₃을 첨가하여 켄칭하고, 혼탁액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 7.99 g을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피 (바이오타지(Biotage) SP, 100 g 카트리지, EtOAc /MeOH 100:0에서 90:10)에 의해 정제하여 (2E)-3-(5-메틸파라진-2-일)프로프-2-엔-1-올 1.40 g (96%)을 수득하였다. MS (m/z) 151 (M+H⁺).

[0565] 단계 3: MnO₂ (20.5 g, 236 mmol)를 건조 DCM (35 mL) 중 (2E)-3-(5-메틸파라진-2-일)프로프-2-엔-1-올의 교반용액에 첨가하였다. 혼탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (2E)-3-(5-메틸파라진-2-일)프로프-2-엔올 740 mg (54%)을 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 149 (M+H⁺).

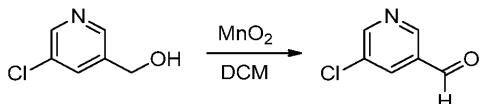
[0566] 표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.



[0567]

제조예 4

5-클로로니코틴알데히드

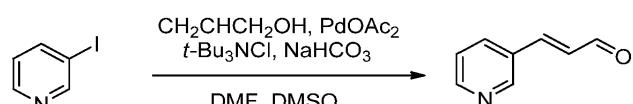


[0570]

[0571] 건조 DCM (10 mL) 중 (5-클로로파리딘-3-일)메탄올 (292 mg, 2.03 mmol)의 용액에, MnO₂ (3.54 g, 40.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과 (DCM으로 세척하면서)하고, 용액을 증발 건조시켜 표제 화합물 (128 mg, 0.9 mmol, NMR에 의한 순도: 85%, 회수율: 44%)을 수득하였다. MS (m/z) 142, 144 (M+H⁺).

[0572] 제조예 5

(E)-3-(파리딘-3-일)아크릴알데히드



[0574]

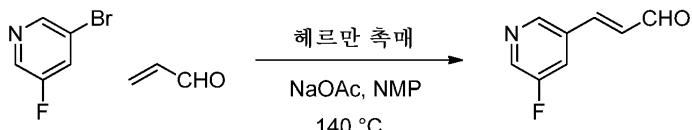
[0575] DMF (25 mL) 및 DMSO (25 mL) 중 3-아이오도파리딘 (5 g, 24.39 mmol)의 교반 용액에 알릴 알콜 (1.91mL, 29.3 mmol), Pd(OAc)₂ (1.095 g, 4.88 mmol), 테트라부틸암모늄 클로라이드 (7.22 g, 24.39 mmol) 및 NaHCO₃ (5.12 g, 61.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 산소 분위기 하에 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완결을 나타냈으며, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 EtOAc (100 mL)로 험구면서 여과하였다. 여과물을 물 (150 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 회석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1 g, 73% 순도, 22% 수율)을 수득하였다. MS (m/z) 134 (M+H⁺).

[0576]

제조예 6

[0577]

(E)-3-(5-플루오로피리딘-3-일)아크릴알데히드



[0578]

[0579]

밀봉된 튜브에서 질소 하에 실온에서 교반시킨 NMP (60 mL) 중 3-브로모-5-플루오로피리딘 (5.0 g, 28.4 mmol), 혜르만 촉매 (0.533 g, 0.568 mmol) 및 아세트산나트륨 (2.56 g, 31.3 mmol)의 용액에, 질소로 10분 동안 털기 시킨 후, 아크릴알데히드 (1.752 g, 31.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 출발 물질이 완결되었음을 나타낸 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (200 mL)을 첨가하고, DCM (100 mL)으로 추출하고, 유기 층을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 화합물을 실리카겔 칼럼에 의해 헥산 중 10-30% EtOAc를 사용하여 정제하여 (E)-3-(5-플루오로피리딘-3-일)아크릴알데히드 (2.0 g, 12.67 mmol, 44.6% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였으며, 이를 스펙트럼 분석에 의해 확인하였다. MS (m/z) 152 ($M+H^+$).

[0580]

제조예 7

[0581]

메틸 1-(5-플루오로피리딘-2-일)페페리딘-4-카르복실레이트



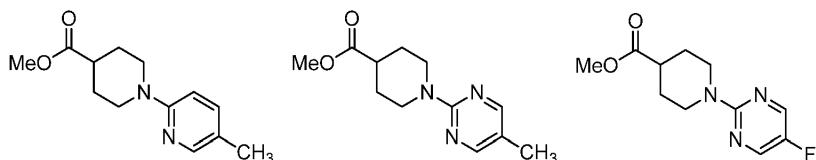
[0582]

[0583]

건조 툴루엔 (25 mL) 중 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (4.6 mL, 34.22 mmol) 및 2-클로로-5-플루오로피리딘 (1.5 g, 11.4 mmol)의 용액에, 소듐 tert-부톡시드 (1.37 g, 14.25 mmol), BINAP (212 mg, 0.34 mmol) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (104 mg, 0.114 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C로 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 물 (30mL) 및 EtOAc (20 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출 (2x)하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, Cy/EtOAc 1/0에서 8/2까지)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.8 g, 7.6 mmol, UV a/a에 의한 순도: 97%, 회수율: 66%)을 수득하였다. MS (m/z) 239 ($M+H^+$).

[0584]

표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.

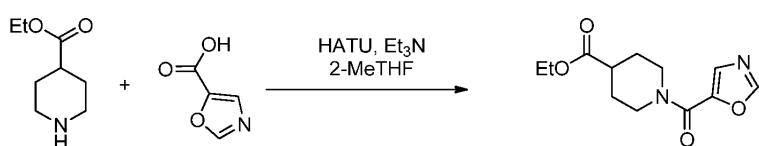


[0585]

제조예 8

[0587]

메틸 1-(옥사졸-5-카르보닐)페페리딘-4-카르복실레이트



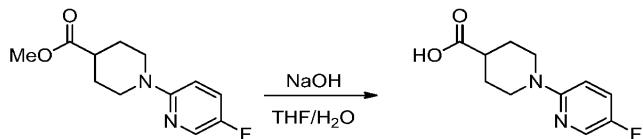
[0588]

실온에서 2-MeTHF (300 mL) 중 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (15.3 g, 97 mmol)의 용액에, 옥사졸-5-카르복실산 (11.00 g, 97 mmol), HATU (38.9 g, 102 mmol) 및 Et_3N (14.92 mL, 107 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하고, EtOAc (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유

기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [실리카, CyH/(EtOAc-EtOH 3:1) 100/0에서 75/25]에 의해 정제하여 표제 화합물 (23.6 g, LCMS에 의한 순도: >95%, 회수율: 96%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (m/z) 253 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 체류 시간: 1.68분, 방법 1 20V.

[0590] 제조예 9

[0591] 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실산

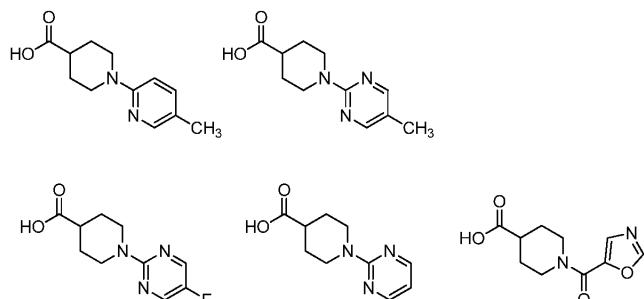


[0592]

물 중 2 M NaOH (9.5 ml, 19 mmol)를 THF (19 ml) 중 메틸 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (1.8 g, 7.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1,4-디옥산 중 HCl 4 M 용액 (4.75 ml, 19 mmol)을 첨가하여 켄칭하였다. 용매를 증발시키고, 수득한 조 물질을 DCM/MeOH (9/1, 15 ml) 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반 하에 두었다. 고체를 여과하고, 여과물을 증발 건조시켜 표제 화합물 (1.1 g, 4.78 mmol, UV a/a에 의한 순도: 100%, 회수율: 64%)을 백색-황색 분말로서 수득하였다. MS (m/z) 225 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0594]

표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.



[0595]

[0596] 제조예 10

[0597] 메틸 1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트



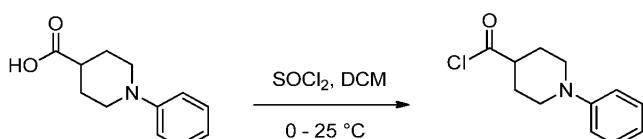
[0598]

건조 MeOH (20 ml) 중 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (0.8 g, 5.59 mmol)의 용액에, 2-클로로피리미딘 (0.7 g, 6.14 mmol) 및 DIPEA (2 ml, 11.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, Cy/EtOAC 1/0에서 0/1까지)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.25 g, 1.13 mmol, UV a/a에 의한 순도 > 97%, 회수율: 20%)을 수득하였다. MS (m/z) 222 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0600]

제조예 11

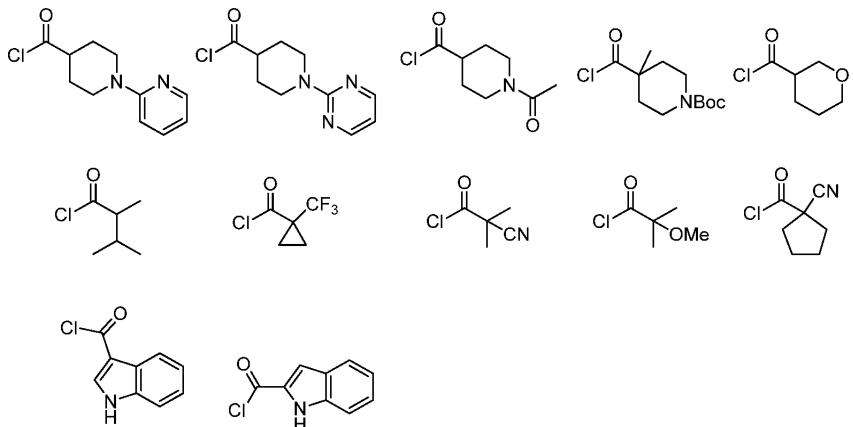
[0601] 1-페닐피페리딘-4-카르보닐 클로라이드



[0602]

[0603] 0°C에서 질소 하에 교반시킨 DCM (10 mL) 중 1-페닐피페리딘-4-카르복실산 (500 mg, 2.436 mmol)의 용액에 SOCl_2 (0.889 mL, 12.18 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0 - 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 나타냈으며, 혼합물을 진공 (질소 분위기 하에) 하에 농축시켜 1-페닐피페리딘-4-카르보닐 클로라이드 (520 mg, 2.325 mmol, 95% 수율)를 수득하였으며, 이를 TLC에 의해 확인하고, 후속 단계에 사용하였다.

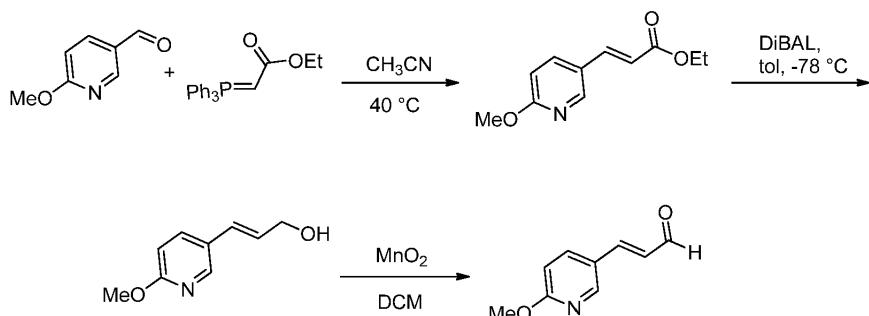
[0604] 표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 티오닐 클로라이드가 옥살릴 클로라이드 또는 고세즈 시약을 대체할 수 있다.



[0605]

[0606] 제조예 12

[0607] (E)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)아크릴알데히드



[0608]

[0609] 단계 1: 건조 CH_3CN (20 mL) 중 6-메톡시피리딘-3-카르보알데히드 (2 g, 14.6 mmol)의 용액에, (카르보에톡시메틸렌)트리페닐포스포란 (5.59 g, 16.06 mmol)을 첨가하고, 반응물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 수득한 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 Cy/EtOAc 9/1에서 0/1까지)에 의해 정제하여 목적 화합물 (3.01 g, 14.5 mmol, UV a/a에 의한 순도: 100%, 회수율: 99%)을 수득하였다. MS (m/z) 208 ($M+\text{H}^+$).

[0610]

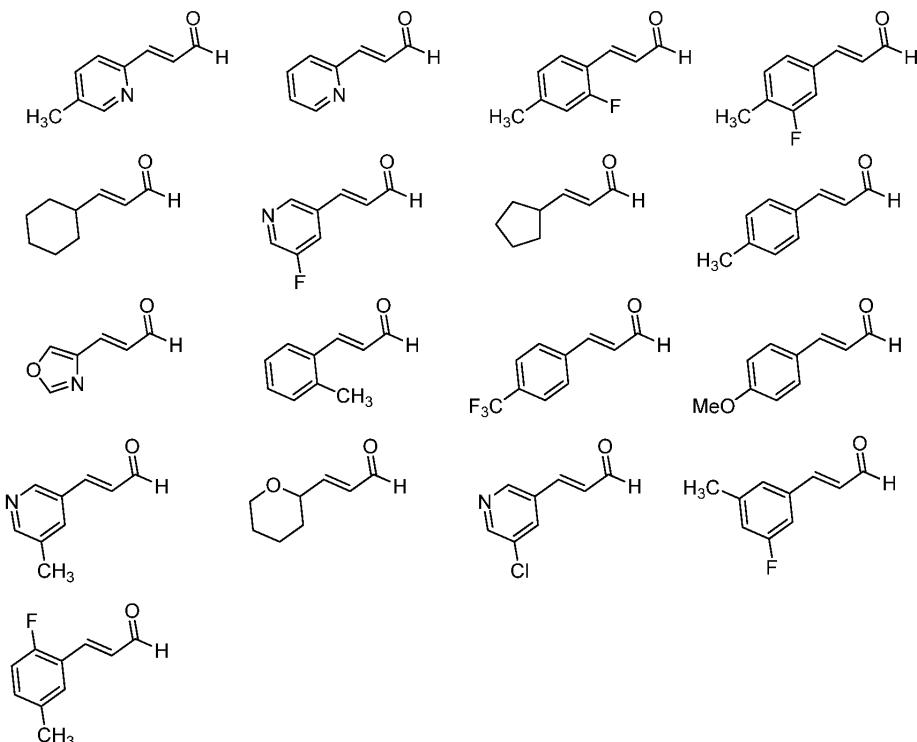
단계 2: -78°C에서 건조 톨루엔 (30 mL) 중 (E)-에틸 3-(6-메톡시피리딘-3-일)아크릴레이트 (3.01 g, 14.5 mmol)의 용액에, 톨루엔 중 1M DIBAL 용액 (31.9 mL)을 적가하고, 반응물을 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10\text{H}_2\text{O}$ 를 -78°C에서 조금씩 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 이것을 실온에 도달하도록 두었다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 (DCM로 세척하면서)하고, 용액을 농축시켰다. 수득한 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, Cy/EtOAc 8/2에서 4/6까지)에 의해 정제하여 (E)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-올 (2.09 g, 12.65 mmol, UV a/a에 의한 순도 > 99%, 회수율: 87%)을 수득하였다. MS (m/z) 166 ($M+\text{H}^+$).

[0611]

단계 3: 건조 DCM (25 mL) 중 (E)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-올 (2.09 g, 12.7 mmol)의 용액에, MnO_2 (16.55 g, 190.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 (DCM으로 세척하면서)에 의해 제거하고, 여과물을 증발 건조시켜 (E)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)아크릴알데히드 (1.9 g,

11.64 mmol, UV a/a에 의한 순도: >99%, 회수율: 92%)를 수득하였다. MS (*m/z*) 164 ($M+H^+$).

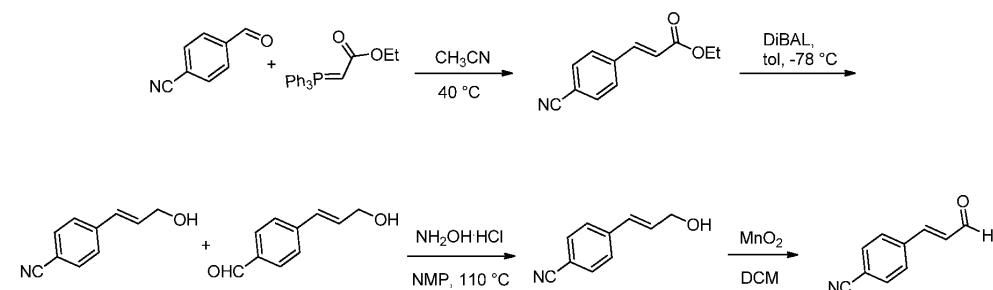
[0612] 표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.



[0613]

[0614] 제조예 13

[0615] (E)-4-(3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조니트릴



[0616]

[0617] 단계 1: 건조 CH_3CN (8 ml) 중 4-포르밀벤조니트릴 (1g, 7.63 mmol)에, (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란 (2.9 g, 8.39 mmol)을 첨가하고, 반응물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO_3 5%의 용액으로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질 3.9 g을 수득하였다. 조 물질을 바이오타지 시스템 플래쉬 (SNAP100, Cy 100%에서 Cy/EtOAc 7/3까지)에 의해 정제하고, 분획을 수집하여 목적 화합물 1.64 g (107%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 202 ($M+H^+$).

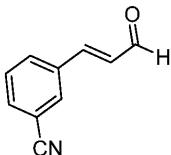
[0618]

단계 2: 에틸 (2E)-3-(4-시아노페닐)프로프-2-에노에이트 (1.6 g, 7.95 mmol)를 건조 톨루엔 15 ml 중에 용해시키고, 용액을 -78°C로 냉각시켰다. DIBAL 용액 (톨루엔 중 1M, 22.3 ml, 22.26 mmol)을 40분에 걸쳐 적가하고, 반응물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 -30/20°C로 가온하고, EtOAc (5 ml) 및 포화 수성 타르타르산칼륨나트륨 (로렐 염) (30ml)으로 켄칭하고, 이어서 30분 동안 격렬히 교반하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기부 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 612 mg을 알콜 및 상응하는 알데히드의 혼합물로서 수득하였다. 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, Cy/EtOAc 9/1에서 0/1까지)에 의해 정제하여 생성물을 혼합물 (419 mg, 2.63 mmol, 33%)로서 수득하였다. MS (*m/z*) 163 (알데히드) 및 160 (니트릴) ($M+H^+$).

[0619] 단계 3: NMP (6 mL) 중 상기 혼합물 (419 mg, 2.6 mmol)의 용액에, 히드록실아민 히드로클로라이드 (269 mg, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 110°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, Cy/EtOAc 8/2에서 2/8까지)에 의해 정제하여 목적 알콜 (238 mg, 1.5 mmol, UV a/a에 의한 순도: 73%, 회수율: 57%)을 수득하였다. MS (m/z) 160 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0620] 단계 4: 건조 DCM (10 mL) 중 알콜 (238 mg, 1.5 mmol)의 용액에, MnO_2 (1.95 g, 22.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 (DCM으로 세척하면서)에 의해 제거하고, 여과물을 증발 건조시켜 표제 화합물 (193 mg, UV a/a에 의한 순도: 92%, 회수율 82%)을 수득하였다.

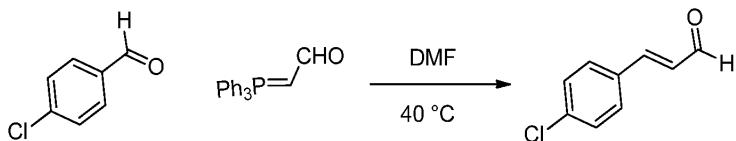
[0621] 표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.



[0622]

[0623] 제조예 14

[0624] (E)-3-(4-클로로페닐)아크릴알데히드

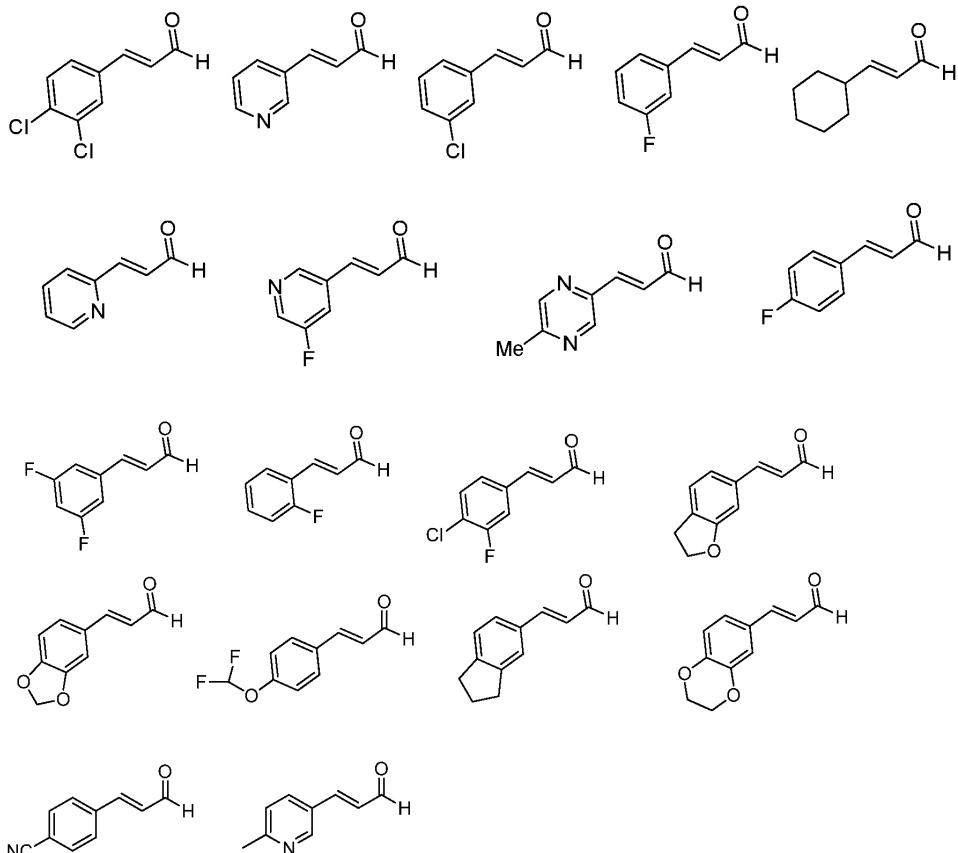


[0625]

[0626] 트리페닐포스포라닐리덴 아세트알데히드 (1.08 g, 3.55 mmol)를 DMF 건조 2.5 mL 중에 용해시키고, 4-클로로벤즈알데히드 (0.5 g, 3.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. UPLC는 불완전한 반응을 나타내었으며, 반응 혼합물을 40°C에서 8시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 두었다. 여전히 UPLC에 의해 불완전함에도 불구하고, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 5% NaHCO_3 의 차가운 용액 (25mL x4)으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 놓축시켰다. 조 물질 (1.2g)을 후속 단계에 다른 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 167 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0627]

표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. THF, 2-MeTHF 및 톨루엔을 DMF 대신에 사용할 수 있다. 온도를 80°C까지 상승시킬 수 있다.

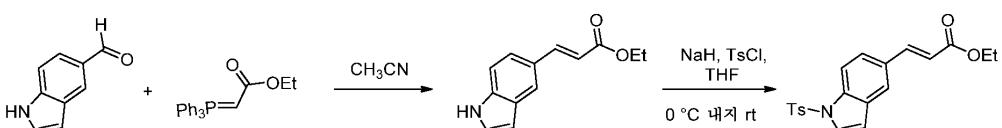


[0628]

제조예 15

[0630]

(E)-에틸 3-(1-토실-1H-인돌-5-일)아크릴레이트



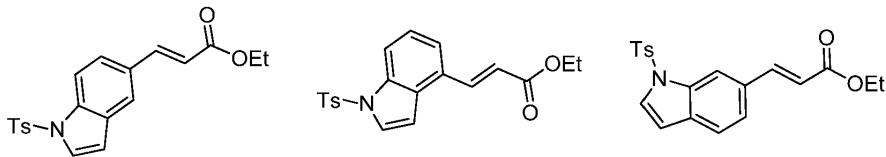
[0631]

단계 1: 건조 CH₃CN (15 ml) 중 1H-인돌-5-카르브알데히드 (1.5 g, 8.96 mmol)의 용액에, (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란 (3.43 g, 9.85 mmol)을 첨가하고, 반응물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 회석하고, NaHCO₃의 용액 (5%)으로 세척하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, Cy/EtOAc 95/5에서 7/3까지)에 의해 정제하여 목적 에스테르 (2.16 g, 10.03 mmol, 순도: 이성질체의 95% 혼합물, 회수율: 97%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 216 (M+H⁺).

[0632]

단계 2: THF (30 ml) 중 NaH (481 mg, 12.04 mmol)의 혼탁액에, 에스테르 (2.16 g, 10.03 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 4-메틸벤젠-1-솔포닐클로라이드 (2.87 g, 15.05 mmol)를 혼합물에 조금씩 첨가하고, 이것을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. UPLC는 생성물 및 출발 물질의 존재를 나타내었다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 추가의 NaH (80 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 4-메틸벤젠-1-솔포닐클로라이드 (382 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날 UPLC 체크는 여전히 출발 물질의 존재를 나타내었다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, NaH (80 mg)를 첨가한 다음, 이것을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. NH₄Cl 포화 용액 및 염수를 혼합물에 첨가하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, Cy/EtOAc 1/0에서 8/2까지)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.279 g, 8.88 mmol, UV a/a에 의한 순도 97%, 회수율: 88%)을 분홍색 밤포체로서 수득하였다. MS (m/z) 370 (M+H⁺).

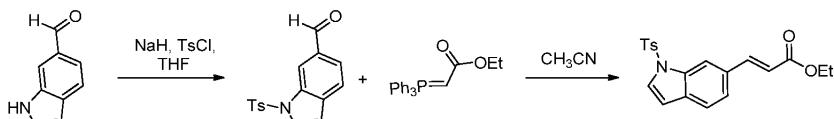
[0634] 표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.



[0635]

제조예 16

(E)-에틸 3-(1-토실-1H-인돌-6-일)아크릴레이트



[0638]

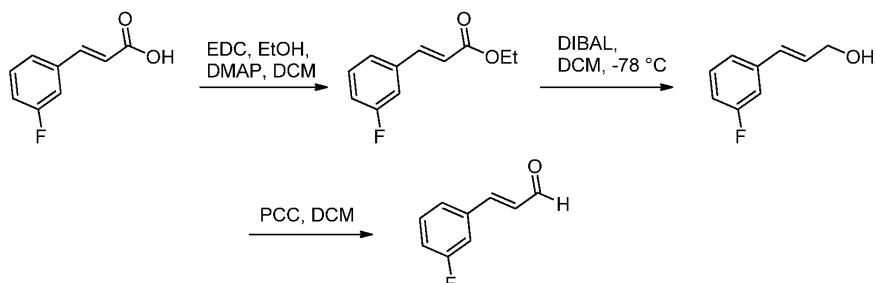
[0639] 단계 1: THF (25mL) 중 NaH (620mg, 15.5mmol)의 혼탁액에 실온에서 1H-인돌-6-카르브알데히드 (1.5g, 10.33mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 4-메틸벤젠-1-술포닐클로라이드 (2.95g, 15.5mmol)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하도록 두었다. UPLC는 생성물 및 출발 물질의 존재를 나타내었다. NH₄Cl 포화 용액을 혼합물에 첨가하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 5.47 g을 수득하였으며, 이를 바이오타지 Sp1 시스템 (SNAP340, Cy 100%에서 Cy/EtOAc 8/2까지)에 의해 정제하여 토실화 알데히드 1.48 g (48%)을 수득하였다. MS (m/z) 300 (M+H⁺).

[0640]

[0640] 단계 2: 건조 CH₃CN (16mL) 중 1-[(4-메틸벤젠)술포닐]-1H-인돌-6-카르브알데히드 (1.46g, 4.91 mmol)에, (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란 (1.88 g, 5.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃의 용액 (5%)으로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질 2.8g을 수득하였으며, 이를 바이오타지 Sp4 시스템 (SNAP100, Cy 100%에서 Cy/EtOAc 8/2까지)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.26 (69%)을 수득하였다. MS (m/z) 370 (M+H⁺).

제조예 17

(E)-3-(3-플루오로페닐)아크릴알데히드



[0643]

[0644] 단계 1: DCM (1 mL) 중 (E)-3-(3-플루오로페닐)아크릴산 (2.88 g, 17.33 mmol)의 용액에 EDC (3.49 g, 18.20 mmol) 및 DMAP (0.212 g, 1.733 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반한 다음, 에탄올 (10.12 mL, 173 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, DCM에 녹이고, 1N HCl, 물, 포화 중탄산나트륨에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켜 조 물질 3.06 g을 수득하였다. 샘플을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.60–7.71 (m, 1H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45 (td, J=8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.19–7.31 (m, 1H), 6.71 (d, J=16.2 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H)

[0645]

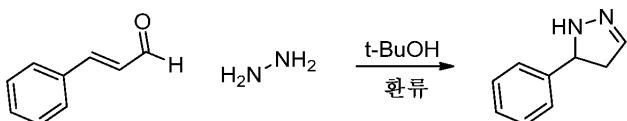
[0645] 단계 2: DCM (2mL DCM/mmol 에스테르) 중 (E)-에틸 3-(3-플루오로페닐)아크릴레이트 (3.06 g, 15.76 mmol)의 용액을 -78°C에서 DCM 중 DIBAL-H (33.1 mL, 33.1 mmol)의 적가함으로써 천천히 처리하였다. 생성된 혼합물을

-78°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 10% NaOH로 켄칭하고, 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온되도록 하였다. NaOH가 잔류 DIBAL을 분해하도록 반응물을 밤새 교반하였다. 유기 층을 물, 1N HCl, 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켜 조 물질 1.81 g을 수득하였다. 잔류물을 직접 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.36 (td, J=7.8, 6.3 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.53-6.61 (m, 1H), 6.42-6.51 (m, 1H), 4.94 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 2H)

[0646] 단계 3: DCM (24 mL) 중 (E)-3-(3-플루오로페닐)프로프-2-엔-1-올 (1.81 g, 11.89 mmol)의 용액에 셀라이트 8 g에 이어서 PCC (3.85 g, 17.84 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 LC/Ms에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 갈색 오일을 정상 정제 (10% EtOAc 및 헥산에서 60%)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 표제 화합물 1.12 g (63%)을 수득하였다. NMR은 구조와 일치한다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=15.92 Hz, 1 H) 7.67 (dt, J=10.23, 1.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.51 (td, J=7.89, 5.94 Hz, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 1 H) 6.94 (dd, J=16.04, 7.71 Hz, 1 H).

[0647] 제조예 18

[0648] 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸

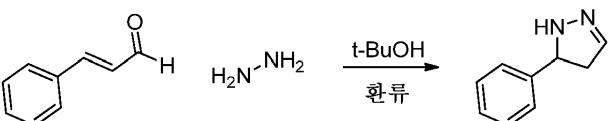


[0649]

[0650] 히드라진 (6.84 mL, 190 mmol)을 환류 하에 가열하였다. tert-부탄올 (20 mL) 중 신남알데히드 (10 g, 76 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 합한 유기 층을 물로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 오일 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (9.4 g, 64.3 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. 생성물을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 147 (M+H⁺).

[0651] 제조예 19

[0652] 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸

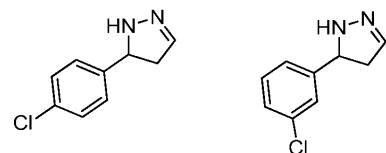


[0653]

[0654] 히드라진 (6.84 mL, 190 mmol)을 환류 하에 가열하였다. tert-부탄올 (20 mL) 중 신남알데히드 (10 g, 76 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 합한 유기 층을 물로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 오일 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (9.4 g, 64.3 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. 생성물을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 147 (M+H⁺).

[0655]

표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.

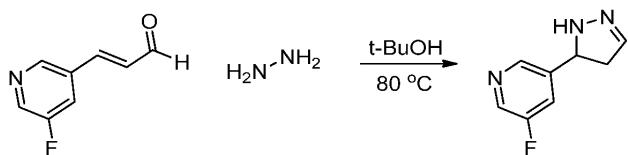


[0656]

[0657] 제조예 20

[0658]

3-(4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)-5-플루오로피리딘



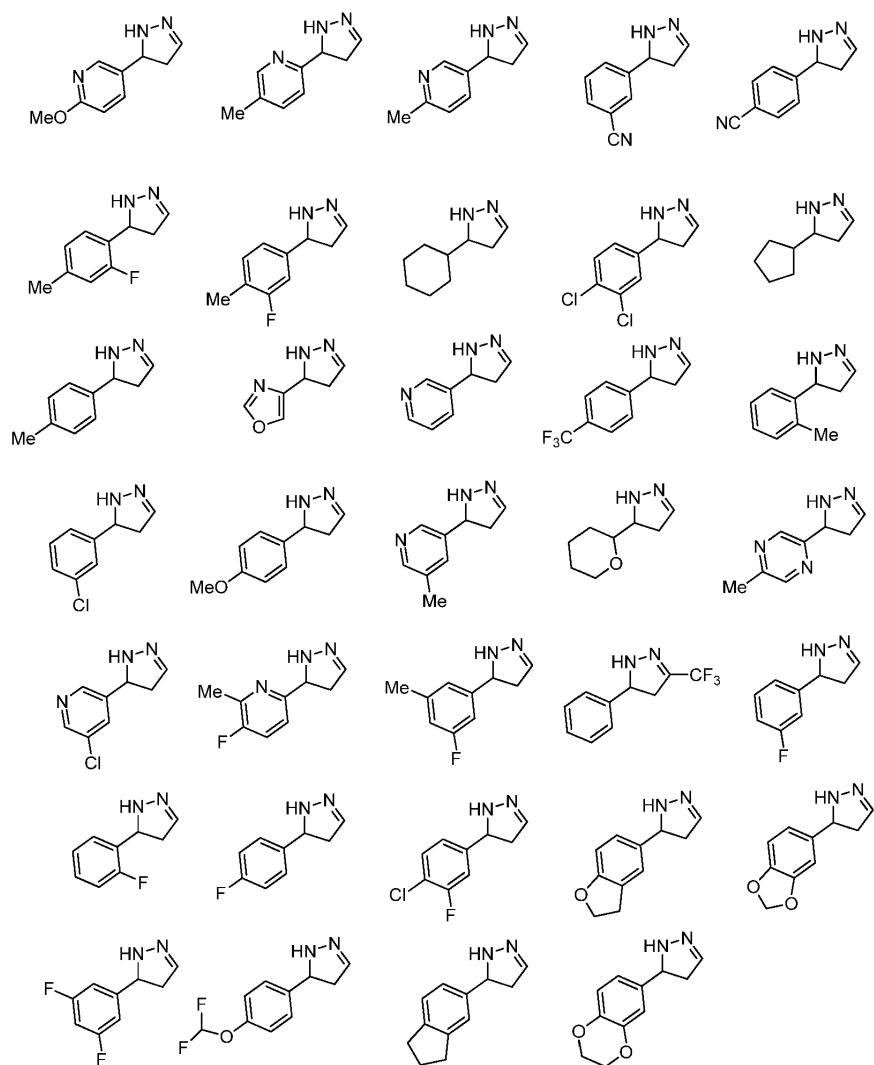
[0659]

[0660]

히드라진 1수화물 (물 중 65% w/w, 2.46 mL, 33.1 mmol)을 tert-부탄올 (25 mL) 중 3-(5-플루오로페리딘-3-일)프로프-2-엔알 (1g, 6.62 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 밤새 가열한 다음, 용매를 전공 하에 제거하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔; 용리액으로서 AcOEt 100%에서 AcOEt/MeOH 97/3)에 의해 정제하여 3-(4,5-디히드로-1H-페리졸-5-일)-5-플루오로페리딘을 오렌지색 오일(0.800g, 73.2% 회수율)로서 수득하였다. MS (m/z) 156 ($M+H^+$).

[0661]

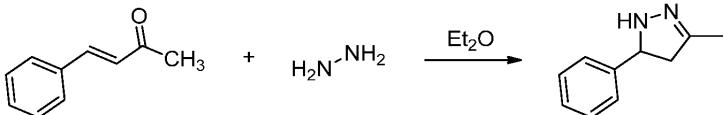
표제 실시에 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 80–95°C 사이의 반응 온도로 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 일부 경우에서 에탄올로 tert-부탄올을 대체하였다. 일부 경우에서 조 반응 혼합물을 유기 용매, 예컨대 DCM과 물 사이에 분배하였다; 유기 상을 건조하고, 농축시키고, 단리된 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.



[0662]

제조예 21

[0664] 3-메틸-5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸

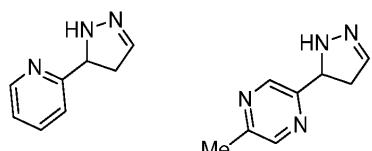


[0665]

[0666] 히드라진 수화물 (2.6 mL, 82.2 mmol)을 Et₂O (15 mL) 중에 용해시키고, 용액을 냉조에서 0°C로 냉각시켰다. Et₂O (10 mL) 중에 용해시킨 (E)-4-페닐부트-3-엔-2-온 (1 g, 6.85 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 그 시간 동안 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM (100 mL)과 물 (100 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 분리하고, 추가의 DCM (100 mL)으로 세척한 다음, 합한 유기 분획을 진공 하에 농축시켜 황색 오일, 1.153 g을 수득하였다. MS (m/z) 147 (M+H⁺) 161.1.

[0667]

표제 실시예 화합물의 제조에 사용된 하기 중간체를 상기 기재된 것들과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.

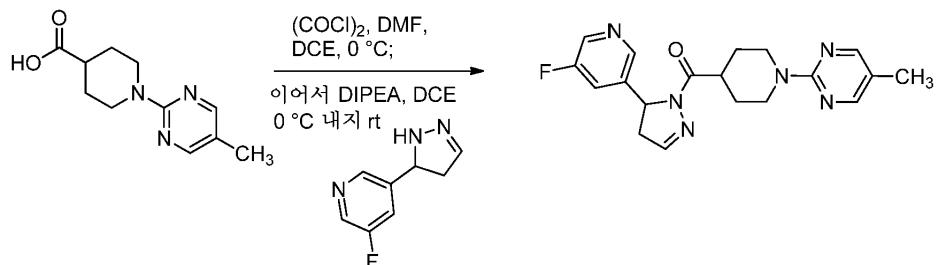


[0668]

[0669] 실시예 1

[0670]

(5-(5-플루오로파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(5-메틸파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논

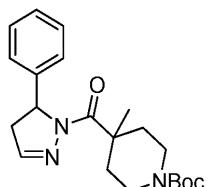


[0671]

[0672] 건조 DCE (1 mL) 중 옥살릴 클로라이드의 용액에, 한 방울의 DMF를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 건조 DCE (2 mL) 중 1-(5-메틸파리미딘-2-일)파페리딘-4-카르복실산 (135 mg, 0.52 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 건조 DCE (2 mL) 중 3-(4,5-디히드로-1H-파라졸-5-일)-5-플루오로파리딘 (86 mg, 0.52 mmol) 및 DIPEA (0.27 mL, 1.56 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에 도달하도록 두고, 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 역상 정제 (2x)하여 표제 화합물 (21 mg, 0.057 mmol, UV a/a에 의한 순도: 99%, 회수율: 11%)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.28 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=0.8 Hz, 2H), 7.46 (dt, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=1.6 Hz, 1H), 5.40 (dd, J=12.0, 5.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=13.1, 2.8 Hz, 2H), 3.52 (ddd, J=19.0, 12.1, 1.5 Hz, 1H), 3.29-3.39 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 2H), 2.84 (ddd, J=18.9, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.31-1.52 (m, 2H). MS (m/z) 369 (M+H⁺).

[0673]

하기 중간체를 유사한 방식으로 합성하였다.



[0674]

[0675] 하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다. 화합물을 라세미체로서 단리시켰다. 구조로 나타낸 바와 같이 단

일 활성 거울상이성질체를 단리시키기 위한 키랄 HPLC 분리를, 선택된 실시예에 대해 수행하였다. 활성 거울상 이성질체의 절대 배위는, 실시예 13에 기재된 바와 같이 활성 거울상이성질체로서 (S)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온의 할당을 기준으로 하여 각 경우에 (S)로서 할당하였다. 정제용 방법: 키랄셀(Chiralcel) OD-H 칼럼 30mm x 25cm; 30% EtOH / 헵탄, 유량 = 30 mL/분, 파장 215nm.

Ex	명칭	구조	¹ H NMR LC 채류 시간(분)	MS (M+H) ⁺
2	(1-(5-플루오로페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.07 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=9.2, 8.3, 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.87 (dd, J=9.3, 3.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J=12.9 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J=18.8, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.26-3.36 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.67 (ddd, J=18.8, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 1.68-1.90 (m, 2H), 1.41-1.62 (m, 2H)	353
3	(S)-(1-(5-플루오로페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 9.3, 8.3, 3.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.67 (ddd, J = 18.8, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 2H). LC 방법 3: 1.00 분	353
4	(1-(5-메틸페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.90-7.94 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=12.0, 4.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J=12.9 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J=18.8, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.26-3.36 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.67 (ddd, J=18.9, 4.5, 1.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.63-1.88 (m, 2H), 1.41-1.60 (m, 2H)	349
5	(1-(5-메틸페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.20 (d, J=0.8 Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 5.30 (dd, J=11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J=18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.30-3.41 (m, 1H), 2.94 (tdd, J=12.7, 7.6, 2.7 Hz, 2H), 2.67 (ddd, J=18.9, 4.5, 1.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.67-1.89 (m, 2H), 1.34-1.54 (m, 2H)	350

6	(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.43 (d, J=0.8 Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 5.31 (dd, J=11.7, 4.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.6 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J=18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.29-3.42 (m, 1H), 3.00 (tdd, J=12.7, 7.7, 2.8 Hz, 2H), 2.67 (ddd, J=18.8, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 1.88 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 1.35-1.56 (m, 2H)	354
7	(S)-(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.42 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 5.30 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 3.49 (ddd, J=18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.36 (tt, J=11.5, 3.8Hz, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.67 (ddd, J=19.0, 4.6, 1.8Hz, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 2H). LC 방법 3: 1.15 분	354
8	(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.34 - 8.50 (m, 2 H) 7.33 - 7.43 (m, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H) 5.63 (dd, J=12.3, 5.3 Hz, 1 H) 4.45 - 4.63 (m, 2 H) 3.82 (ddd, J=18.7, 12.5, 1.8 Hz, 1 H) 3.32 - 3.45 (m, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 2.85 - 2.99 (m, 1 H), 1.87 (d, J=11.1 Hz, 1 H) 1.77 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 1.31 - 1.61 (m, 2 H) LC 방법 2: 1.34 분	422
9	(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J=0.8 Hz, 2H), 8.28 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, J=9.9, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=1.6 Hz, 1H), 5.40 (dd, J=12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.52 (ddd, J=18.9, 12.1, 1.5 Hz, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.84 (ddd, J=19.1, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 1.71-1.91 (m, 2H), 1.34-1.54 (m, 2H)	373
10	(S)-(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.41 (dd, J=11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.52 (dd, J=18.8, 12.1 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.84 (dd, J=19.0, 4.2 Hz, 1H), 1.87 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.76	373

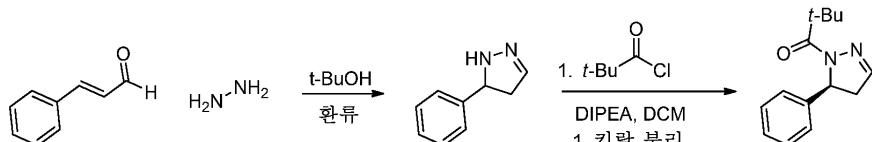
			(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.45 (m, 2H) LC 방법 3: 0.94 분	
11	(5-(5-플루오로페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)에타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.47 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (dt, $J=9.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.59 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J=12.0, 5.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.51 (ddd, $J=19.1, 12.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.83 (ddd, $J=19.0, 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 1.70-1.92 (m, 2H), 1.31-1.55 (m, 2H)	355
12	1-(4-(5-(벤조[d][1,3]다옥솔-5-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.21 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.22 (dd, $J=12, 4.6$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.82 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=18.5, 11.9$ Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.55-1.25 (m, 2H)	344 LC 방법 1: 1.85 분

[0678]

실시예 13

[0679]

(S)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온



[0680]

[0682] 단계 1: 히드라진 (6.84 mL, 190 mmol)을 환류 하에 가열하였다. *t*-BuOH (20 mL) 중 신남알데하드 (10 g, 76 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 합한 유기 층을 물로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 오일 5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸 (9.4 g, 64.3 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. 생성물을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (*m/z*) 147 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0683]

[0683] 단계 2: DCM (3 mL) 중 5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸 (150 mg, 1.026 mmol)의 용액에 DIPEA (0.376 mL, 2.155 mmol)에 이어서 피발로일 클로라이드 (0.153 mL, 1.129 mmol)를 첨가하였다. 반응은 매우 발열성이었다. 15분 후, LC/MS를 수행하였으며, 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 농축시킨 다음, DMSO에 녹이고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 순수한 라세미체를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.25 (s, 9 H), 2.55 (ddd, $J=18.7, 4.6, 1.8$ Hz, 1 H), 3.37 (ddd, $J=18.8, 11.9, 1.6$ Hz, 1 H), 5.31 (dd, $J=11.9, 4.6$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 7.18 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H). MS (*m/z*) 231 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0684]

[0684] 거울상이성질체를 키랄 크로마토그래피에 의해 역상 HPLC (IC 칼럼, 10:90 EtOH:헵탄) 상에서 분리하여 (S)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온 75 mg (30%)을 수득하였다. (R) 및 (S) 거울상이성질체의 절대 배위를 순이론적 VCD 분석에 의해 결정하였다. MS (*m/z*) 231 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (DMSO-*d*6) δ ppm: 7.28-7.36 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 5.32 (dd, $J=11.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.38

(ddd, $J=18.9, 11.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J=18.8, 4.5, 1.8$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

[0685]

하기 화합물을 단계 1에서 용매로서 t-BuOH 또는 EtOH 및 단계 2에서 용매로서 DCM 및 DMSO를 아민 염기로서 DIPEA 또는 TEA와 함께 사용하여 유사한 방식으로 합성하였다. 화합물을 라세미체로서 단리시켰다. 상기 실시예에서와 같이, 구조로 나타낸 바와 같이 단일 활성 거울상이성질체를 단리시키기 위한 키랄 HPLC 분리를, 선택된 실시예에 대해 수행하였다. 활성 거울상이성질체의 절대 배위는, 먼저 기재된 바와 같이 활성 거울상이성질체로서 (S)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온의 활당을 기준으로 하여 각 경우에 (S)로서 활당하였다. 중합체 결합 DIPEA를 실시예 68에 사용하였다 (표 참조).

Ex	명칭	구조	^1H NMR LC 체류 시간 (분)	MS (M+H) ⁺
14	1-(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.47 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.25 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J=9.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J=12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.26-3.47 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J=18.9, 5.1, 1.8$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	250
15	(S)-1-(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.48 (br. s., 1H), 8.26 (br. s., 1H), 7.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.41 (dd, $J=11.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=18.6, 12.5$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=18.9, 3.5$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	250
16	시클로헥실(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.29-7.38 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.19 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 5.31 (dd, $J=11.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J=18.9, 12.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J=11.0, 7.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J=18.8, 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 1.57-1.89 (m, 5H), 1.07-1.44 (m, 5H)	257
17	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(p-톨릴)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 6H), 5.55 (dd, $J=11.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J=18.9, 11.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.76 (ddd, $J=18.9, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)	265
18	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-페닐 피페리딘-4-일)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32-7.38 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 4H), 7.14 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.77 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J=11.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.52 (ddd, $J=18.9, 11.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 2.66-2.82 (m, 3H), 1.76-1.96 (m, 2H), 1.58-1.75 (m, 2H)	334

[0686]

19	(S)-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-페닐피페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.33 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 6.75 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.6 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.73 (m, 3H), 1.90 (d, <i>J</i> =12.0 Hz), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 2H). LC 방법 3: 1.23 분	334
20	(1-페닐피페리딘-4-일)(5-(파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.38-8.51 (m, 2H), 7.53 (dt, <i>J</i> =7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 6.76 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 2H), 3.54 (ddd, <i>J</i> =18.9, 12.1, 1.5 Hz, 1H), 3.24 (ddt, <i>J</i> =11.6, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.67-2.85 (m, 3H), 1.53-1.96 (m, 4H)	335
21	시클로헥실(5-(파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.36-8.50 (m, 2H), 7.50 (dt, <i>J</i> =7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.51 (ddd, <i>J</i> =18.9, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.06 (ddd, <i>J</i> =11.1, 7.9, 3.4 Hz, 1H), 2.77 (ddd, <i>J</i> =19.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 1.59-1.85 (m, 5H), 1.09-1.42 (m, 5H)	258
22	시클로펜틸(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.30-7.38 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.41-3.55 (m, 2H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 1.49-1.96 (m, 8H)	243
23	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(m-톨릴) 메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.52-7.58 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 8H), 5.55 (dd, <i>J</i> =11.7, 5.2 Hz, 1H), 3.56 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.8, 1.5 Hz, 1H), 2.76 (ddd, <i>J</i> =18.9, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)	265

24	(1H-인돌-2-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 11.49 (br. s., 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.07 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> =11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.60 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.8, 1.2 Hz, 1H), 2.81 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.5, 1.6 Hz, 1H)	290
25	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(테트라히드로-2H-파란-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.31-7.37 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 5.33 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.89 (dt, <i>J</i> =11.2, 3.3 Hz, 2H), 3.26-3.56 (m, 4H), 2.69 (ddd, <i>J</i> =19.0, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 1.48-1.78 (m, 4H)	259
26	(S)-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(테트라히드로-2H-파란-4-일)메타논		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ = 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 5.30 (dd, <i>J</i> =11.7, 4.6Hz, 1H), 3.86 (td, <i>J</i> =11.0, 3.4Hz, 2H), 3.47 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.5Hz, 1H), 3.41 - 3.24 (m, 3H), 2.66 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.6, 1.7Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 3H). LC 방법 3: 0.82 분	259
27	2-시클로펜틸-1-(5-(5-플루오로파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)에타논		¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 8.30-8.49 (m, 2H), 7.24 (dt, <i>J</i> =9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.47 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.52 (ddd, <i>J</i> =18.7, 12.2, 1.5 Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.34 (dt, <i>J</i> =15.5, 7.8 Hz, 1H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.50-1.74 (m, 4H), 1.14-1.35 (m, 2H)	276
28	1-(5-(5-플루오로파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2-메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.49 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.47 (dt, <i>J</i> =9.6, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.41 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.53 (ddd, <i>J</i> =19.0, 12.1, 1.4 Hz, 1H), 3.24-3.37 (m, 1H), 2.85 (ddd, <i>J</i> =19.0, 5.3, 1.6 Hz, 1H), 1.06 (dd, <i>J</i> =10.5, 6.8 Hz, 6H)	236

29	시클로헥실(5-(5-플루오로파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.49 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 (dt, J=9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.41 (dd, J=12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J=19.0, 12.1, 1.4 Hz, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 2.83 (ddd, J=19.0, 5.3, 1.6 Hz, 1H), 1.57-1.87 (m, 5H), 1.10-1.42 (m, 5H)	276
30	1-(5-(5-플루오로파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,3-디메틸부탄-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.50 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.29-8.37 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 5.37-5.50 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 1H), 2.79-2.94 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 1H), 0.96-1.06 (m, 3H), 0.89 (dd, J=9.9, 6.8 Hz, 4H), 0.81 (t, J=6.4 Hz, 2H)	264
31	(5-(파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.48 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.52 (dt, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.6, 4.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.61 (t, J=4.7 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 3.54 (ddd, J=19.0, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 3.34-3.45 (m, 1H), 2.93-3.06 (m, 2H), 2.80 (ddd, J=19.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.36-1.57 (m, 2H)	337
32	(S)-(5-(파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.37-8.49 (m, 2H), 8.33 (d, J=4.5 Hz, 2H), 7.50 (dt, J=7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J=1.5 Hz, 1H), 6.59 (t, J=4.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.57-4.69 (m, 2H), 3.52 (ddd, J=19.0, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.26-3.42 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.78 (ddd, J=19.0, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 1.68-1.92 (m, 2H), 1.32-1.55 (m, 2H)	337
33	2-메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.30-7.38 (m, 2H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 5.32 (dd, J=11.9, 4.7 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J=18.8, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H), 2.68 (ddd, J=18.9, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 1.06 (dd, J=15.3, 7.0 Hz, 6H)	217

34	시클로부틸(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.30-7.39 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 5.31 (dd, J=11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.76 (quin, J=8.5 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J=18.9, 11.8, 1.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J=18.9, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.04-2.22 (m, 4H), 1.87-2.02 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 1H)	229
35	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(테트라하이드로-2H-페란-3-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.30-7.37 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.12 (ddd, J=6.9, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.50 (ddt, J=18.9, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.23-3.39 (m, 3H), 2.69 (ddd, J=18.8, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 1.82-2.03 (m, 1H), 1.51-1.71 (m, 3H)	259
36	2-메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)부탄-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.31-7.38 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.37-5.45 (m, 1H), 3.44 (ddd, J=18.7, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.30 (dq, J=10.9, 7.0 Hz, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H), 1.76 (dtd, J=13.5, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 1.48 (td, J=14.5, 7.2 Hz, 1H), 1.12-1.21 (m, 3H), 0.85-0.98 (m, 3H)	
37	2-시클로펜틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.30-7.38 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 3H), 5.33 (dd, J=11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J=18.9, 12.1, 1.5 Hz, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.22 (dt, J=15.3, 7.7 Hz, 1H), 1.39-1.79 (m, 6H), 1.09-1.24 (m, 2H)	257
38	2,3-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)부탄-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.30-7.37 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 3H), 5.35 (dd, J=11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=18.9, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 1H), 0.95-1.03 (m, 3H), 0.77-0.94 (m, 6H)	245

[0690]

39	1-(5-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸 프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.60 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> =12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.37 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 2.63 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	299/ 301/ 303
40	(<i>S</i>)-1-(5-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.60 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.7 Hz, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 2.63 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	299/ 301/ 303
41	2,2-디메틸-1-(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.52 (dd, <i>J</i> =4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, <i>J</i> =8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> =8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.39 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 2.73 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)	232
42	(<i>S</i>)-2,2-디메틸-1-(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.45 (dd, <i>J</i> =4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, <i>J</i> =8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.41 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	232
43	1-(5-(3-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸 프로판-1-온		LC 방법 2: 1.16 분	265/ 267

[0691]

44	(S)-1-(5-(3-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸 프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 3.37 (ddd, <i>J</i> =18.9, 12.1, 1.6 Hz, 1H), 2.60 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)	265/ 267
45	1-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.94 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31-3.42 (m, 1H), 2.64 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H)	262
46	2,2-디 메틸-1-(5-(5-메틸피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.29-8.34 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.25-3.37 (m, 1H), 2.72 (ddd, <i>J</i> =18.6, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)	246
47	2,2-디 메틸-1-(5-(피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.60 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 7.96 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> =12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.39 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.1, 1.6 Hz, 1H), 2.81 (ddd, <i>J</i> =18.7, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	232
48	(S)-2,2-디 메틸-1-(5-(피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.49 (m, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> =7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (ddd, <i>J</i> =7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 5.35 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.74 (ddd, <i>J</i> =18.7, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	232

[0692]

49	2,2-디메틸-1-(5-(6-메틸파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		LC 방법 2: 0.54 분 246	
50	(S)-2,2-디메틸-1-(5-(6-메틸파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.22 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.7 Hz, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 2.63 (ddd, J=18.9, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.24 (s, 9H) 246	
51	(5-(6-메틸파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.34 (d, J=4.1 Hz, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.59 (br. s., 1H), 5.76 (s, 1H), 5.32 (dd, J=11.5, 4.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.72 (m, 2H), 3.50 (dd, J=18.8, 11.9 Hz, 1H), 2.89 - 3.11 (m, 2H), 2.75 (dd, J=18.9, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.83 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.75 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.33 - 1.57 (m, 2H) LC 방법 2: 0.39 분 351	
52	(5-(6-메틸파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(파리딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.59 (t, J=5.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.32 (dd, J=11.8, 4.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.50 (dd, J=18.8, 11.9 Hz, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 2.75 (dd, J=18.9, 4.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.82 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.78-1.28 (m, 2H) LC 방법 2: 0.17 분 350	
53	1-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.20 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.83-6.91 (m, 1H), 5.42 (dd, J=12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J=18.8, 12.1, 1.6 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J=18.7, 4.8, 1.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.24 (s, 9H) 263	

54	1-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.15-7.26 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 1H), 5.29 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 3.28-3.41 (m, 1H), 2.57 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 2.19 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)	263
55	1-(5-시클로헥실-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		LC 방법 2: 1.26 분	237
56	(S)-1-(5-시클로헥실-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.05 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> =12.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.03-1.21 (m, 4H), 0.89-1.02 (m, 1H), 0.75-0.87 (m, 1H)	237
57	1-(5-시클로펜틸-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.07 (s, 1H), 4.47 (dt, <i>J</i> =11.4, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.2, 1.5 Hz, 1H), 2.43-2.60 (m, 1H), 1.31-1.65 (m, 6H), 1.20-1.27 (m, 9H), 0.96-1.19 (m, 3H)	223
58	2,2-디메틸-1-(5-(p-톨릴)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.17 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 5.27 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)	245

59	2,2-디 메틸-1-(5-(옥사졸-4-일)-4,5-디 히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.19 (t, J=1.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J=18.5, 11.8, 1.5 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J=18.5, 4.6, 1.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H)	222
60	2,2-디 메틸-1-(5-(o-톨릴)-4,5-디 히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.07-7.20 (m, 1H), 6.79 (dd, J=5.3, 3.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J=18.7, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J=18.7, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)	245
61	2,2-디 메틸-1-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디 히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 7.61 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.96 (t, J=1.6 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=11.9, 4.5 Hz, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 1.3 (s, 9H)	299
62	(S)-2,2-디 메틸-1-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디 히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 7.59 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.44 (dd, J=12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=18.6, 12.0 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)	299
63	1-(5-(4-메톡시페닐)-4,5-디 히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디 메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.17 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 5.26 (dd, J=11.7, 4.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27-3.41 (m, 1H), 2.46-2.59 (m, 1H), 1.24 (s, 9H)	261

64	페닐(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 5.54 (dd, <i>J</i> =11.9, 5.1 Hz, 1 H), 7.20 - 7.55 (m, 9 H), 7.71 - 7.83 (m, 2 H)	251
65	1-(5-(4-클로로페닐)-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.24 (s, 9 H), 2.56 (ddd, <i>J</i> =19.0, 4.8, 1.8 Hz, 1 H), 3.37 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1 H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 2 H), 7.19 (t, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H)	265/ 267
66	(S)-1-(5-(4-클로로페닐)-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.24 (s, 9 H), 2.56 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 1 H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 2 H), 7.19 (t, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H)	265/ 267
67	1-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.26 (s, 9 H), 2.59 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.7, 1.9 Hz, 1 H), 3.38 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1 H), 5.34 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.7 Hz, 1 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.20 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H)	249
68	(S)-1-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.26 (s, 9 H), 2.59 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.7, 1.9 Hz, 1 H), 3.38 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1 H), 5.34 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.7 Hz, 1 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.20 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H)	249

[0696]

69	(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.37-8.53 (m, 2H), 8.07-8.14 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.37 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.55-6.65 (m, 1H), 5.38 (dd, J=12.1, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J=12.9 Hz, 2H), 3.54 (ddd, J=18.9, 12.1, 1.5 Hz, 1H), 3.26-3.40 (m, 1H), 2.90 (tdd, J=12.7, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 2.80 (ddd, J=19.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.39-1.65 (m, 2H)	336
70	(S)-(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ = 8.45 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.35 (dd, J=12.0, 4.9Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 3.51 (ddd, J=19.0, 12.0, 1.6Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.77 (ddd, J=19.0, 5.0, 1.7Hz, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.39 (m, 2H) LC 방법 3: 0.85 분	336
71	2,2-디메틸-1-(5-(5-메틸페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.29 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (t, J=1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J=18.9, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J=18.8, 4.8, 1.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)	246
72	2,2-디메틸-1-(5-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.10 (t, J=1.6 Hz, 0.25H), 7.03 (t, J=1.6 Hz, 0.75H), 4.44 (ddd, J=9.1, 7.1, 4.5 Hz, 0.25H), 4.21 (ddd, J=9.7, 7.0, 2.3 Hz, 0.75H), 3.68-3.90 (m, 2H), 3.17-3.38 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1.30-1.51 (m, 4H), 0.95-1.28 (m, 10H)	239
73	2,2-디메틸-1-(5-(5-메틸페라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.45 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=1.6 Hz, 1H), 5.40 (dd, J=12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.25-3.39 (m, 1H), 2.80 (ddd, J=18.7, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)	247

74	1-(5-(5-플루오로-6-메틸파리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.56 (dd, <i>J</i> =9.3, 8.6 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> =8.3, 3.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.26-3.38 (m, 1H), 2.70 (ddd, <i>J</i> =18.7, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)	264
75	1-(5-(5-클로로파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.52 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.40 (ddd, <i>J</i> =18.9, 12.1, 1.5 Hz, 1H), 2.74 (ddd, <i>J</i> =18.9, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H)	266/ 268
76	1-(5-(3-플루오로-5-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.18 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 5.29 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 3.31-3.41 (m, 1H), 2.57 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)	263
77	1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.21 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> =7.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, <i>J</i> =12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.39 (ddd, <i>J</i> =18.7, 12.1, 1.5 Hz, 1H), 2.58 (ddd, <i>J</i> =18.8, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)	263
78	4-(1-페발로일-4,5-디히드로-1H-파라졸-5-일)벤조니트릴		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.75 - 7.84 (m, 2 H) 7.25 - 7.33 (m, 2 H) 7.21 (t, <i>J</i> =1.64 Hz, 1 H) 5.39 (dd, <i>J</i> =12.13, 5.05 Hz, 1 H) 3.41 (ddd, <i>J</i> =18.95, 12.13, 1.52 Hz, 1 H) 2.59 (ddd, <i>J</i> =18.88, 4.99, 1.89 Hz, 1 H) 1.26 (s, 9 H)	256

[0698]

79	(S)-4-(1-페닐로일-4,5-디히드로-1H-페라졸-5-일)벤조니트릴		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (t, J=1.6 Hz, 1H), 5.39 (dd, J= 12.1, 5.0Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.25 (s, 9H). LC 방법 3: 1.06 분	256
80	3-(1-페닐로일-4,5-디히드로-1H-페라졸-5-일)벤조니트릴		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.68 - 7.77 (m, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 2 H) 7.42 (dt, J=8.27, 1.29 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=12.00, 4.93 Hz, 1 H) 3.40 (ddd, J=18.95, 12.00, 1.64 Hz, 1 H) 2.64 (ddd, J=18.95, 4.93, 1.89 Hz, 1 H) 1.25 (s, 9 H)	256
81	2,2-디메틸-1-(3-메틸-5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.33 (s, 9 H), 2.05 (s, 3 H), 2.49 - 2.58 (m, 1 H), 3.17 - 3.28 (m, 1 H), 5.43 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.18 - 7.33 (m, 3 H)	245
82	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.33 (m, 3H) 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.35 (dd, J=11., 4.7 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J=18.8, 11.6, 1.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J=18.9, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 1.31 (m, 4H) LC 방법 1: 2.47 분	283
83	2,2-디메틸-3-옥소-3-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판니트릴		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.42 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 5.38 (dd, J= 11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) LC 방법 1: 2.24 분	242

[0699]

84	2-메톡시-2-메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.33 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.35 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, 18.7, 11.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) LC 방법 1: 2.05 분	247
85	1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.40 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.37 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> =18.9, 11.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, <i>J</i> =19.1, 1.3 Hz, 1H), 2.28 (m, 4H), 1.71 (m, 4H) LC 방법 1: 2.46 분	268
86	(3-메틸-5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.19 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.41 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.67 (m, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> =11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 2H), 3.21 - 3.47 (m, 2H), 2.95 - 3.17 (m, 2H), 2.70 (dd, <i>J</i> =18.1, 4.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 1.68 - 1.96 (m, 3H). LC 방법 3: 0.57 분	349
87	(1-(5-플루오로페리딘-2-일)페페리딘-4-일)(3-메틸-5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.42 (s, 2H), 7.28 - 7.44 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.35 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.4 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> =18.4, 11.8 Hz, 1H), 3.18 (br, s, 1H), 2.89 - 3.12 (m, 2H), 2.62 (dd, <i>J</i> =18.4, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 1.35 - 1.57 (m, 2H). LC 방법 2: 1.15 분	368
88	(5-(5-메틸파라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(페리딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.33 - 8.52 (m, 2H), 7.98 - 8.13 (m, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> =8.7, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.51 - 6.64 (m, 1H), 5.41 (dd, <i>J</i> =12.0, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> =13.6 Hz, 2H), 3.44 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.28 (tt, <i>J</i> =11.5, 3.9 Hz, 1H), 2.77 - 3.03 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (d, <i>J</i> =11.1 Hz, 2H), 1.32 - 1.61 (m, 2H). LC 방법 2: 0.39 분	351

89	(4-메틸-1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)(5-(5-메틸파라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.45 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 6.56 (t, <i>J</i> =4.67 Hz, 1H), 5.48 (dd, <i>J</i> =11.9, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (td, <i>J</i> =9.1, 4.9 Hz, 2H), 3.13 - 3.28 (m, 1H), 2.82 (dd, <i>J</i> =18.7, 5.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> =13.7 Hz, 1H), 1.35 - 1.53 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (s, 2H). LC 방법 2: 0.76 분	366
----	---	--	--	-----

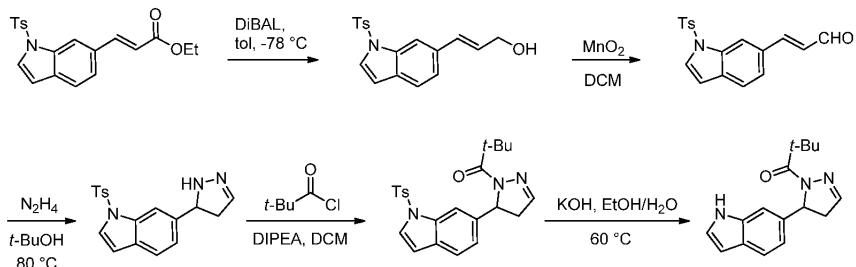
[0700]

[0701]

[0702]

실시예 90

[0703] 1-(5-(1H-인돌-6-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온



[0704]

[0705]

단계 1: 에틸 (2E)-3-{1-[4-메틸벤젠]술포닐}-1H-인돌-6-일)프로프-2-에노에이트 (3.08g, 8.34 mmol)를 틀루엔 건조 20 mL 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 용액에 틀루엔 중 DIBAL 용액 1M (23.4 mL, 23.35 mmol)을 40분에 걸쳐 적가하고, 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 -30/20°C로 가온하고, EtOAc (6mL) 및 포화 수성 타르타르산칼륨나트륨 (로렐 염) (50mL)으로 켄칭하고, 이어서 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기부 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 목적 알콜 2.6g (95%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 310 (M-OH)⁺.

[0706]

단계 2: DCM 건조 25mL 중 (2E)-3-{1-[4-메틸벤젠]술포닐}-1H-인돌-6-일)프로프-2-엔-1-올 (2.6g, 7.94 mmol)의 용액에, MnO₂ (13.8g, 158.83mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하면서 두었다. 혼합물을 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 목적 알데히드 2.36g (91%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 326 (M+H)⁺.

[0707]

단계 3: t-BuOH (20 mL) 중 (2E)-3-{1-[4-메틸벤젠]술포닐}-1H-인돌-6-일)프로프-2-엔알 (2.36g, 7.25mmol)의 교반 용액에, 히드라진 (물 중 65%, 2.7mL, 36.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DCM으로 희석하고, NaHCO₃ (5% 용액)로 세척하였다. 유기 층을 증발시키고, 바이오타지 Sp1 시스템 (SNAP340, Cy/EtOAc 8/2에서 1/1까지)에 의해 정제하여 목적 생성물 1.89g (77%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 340 (M+H)⁺.

[0708]

단계 4: 0°C에서 건조 DCM (5mL) 중 6-(4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)-1-[(4-메틸벤젠)술포닐]-1H-인돌 (0.67 g, 1.86 mmol)에, DIPEA (0.454mL, 2.6 mmol)를 첨가하고, 이어서 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (0.251mL, 2.04 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 1N HCl, 수성 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오타지 Sp1 시스템 (SNAP50, Cy 100%에서 Cy/EtOAc 70/30까지)에 의해 정제하여 목적 화합물 540mg (69%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 424 (M+H)⁺.

[0709]

단계 5: 건조 EtOH (4mL) 및 물 (2mL) 중 2,2-디메틸-1-(5-{1-[4-메틸벤젠]술포닐}-1H-인돌-6-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-온 (0.303 g, 0.72mmol)에, KOH (0.803mL에 14.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 빙수 및 1N HCl을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이것을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 농축시켜 1-(5-(1H-인돌-6-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 309mg을 수득하였으며, 이를 정제용 LC/MS하여 표제 화합물 58.4mg (30%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 270 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.02 (br. s., 1 H) 7.46 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.25 – 7.35 (m, 1 H) 7.20 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 6.75 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 6.31 – 6.41 (m, 1 H) 5.39 (dd, J=11.87, 4.29 Hz, 1 H) 3.40 (ddd, J=18.82, 11.87, 1.64 Hz, 1 H) 2.60 (ddd, J=18.76, 4.36, 1.89 Hz, 1 H) 1.15 – 1.35 (m, 9 H).

[0710]

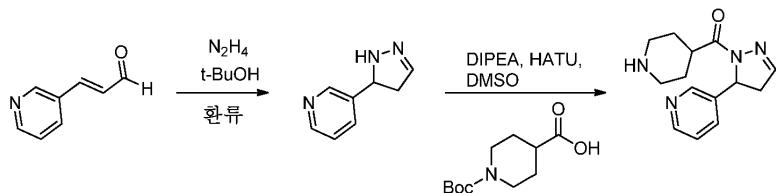
하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다. 실시예 92에서 LiOH로 KOH를 대체하였다.

Ex	명칭	구조	^1H NMR	MS (M+H) $^+$
91	(S)-1-(5-(1H-인돌-5-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 5.37 (dd, J=11.7, 4.2 Hz, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 2.60 (dt, J=18.7, 2.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)	270
92	1-(5-(1H-인돌-4-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 11.16 (br. s., 1H), 7.34 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.65 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.36 (dt, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, J=12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J=18.8, 12.1, 1.6 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J=18.8, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)	270
93	(S)-1-(5-(1H-인돌-4-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 11.16 (br. s., 1H), 7.34 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 5.61 (dd, J=12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=18.7, 12.1 Hz, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)	270

[0711]

[0712] 실시예 94

[0713] (1-(벤조[d]옥사졸-2-일)페리딘-4-일)(5-(페리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논



[0714]

[0715]

단계 1: 히드라진을 rbf에서 질소 분위기 하에 환류 하에 가열하였다. 환류하는 용액에 tert-부탄올 (20 mL) 중 (E)-3-(페리딘-3-일)아크릴알데히드 (2 g, 15.02 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 밤새 가열하였다. 다음 날 반응물을 농축시키고, 정상 HPLC에 의해 정제하였다. 10분에 걸쳐 DCM 중 10% MeOH / DCM 20%에서 80%까지의 구배의 조건을 사용하였다. 순수한 분획을 농축시켜 목적 생성물 1.08 g (49%)을 수득하였다. MS (m/z) 148 (M+H) $^+$.

[0716]

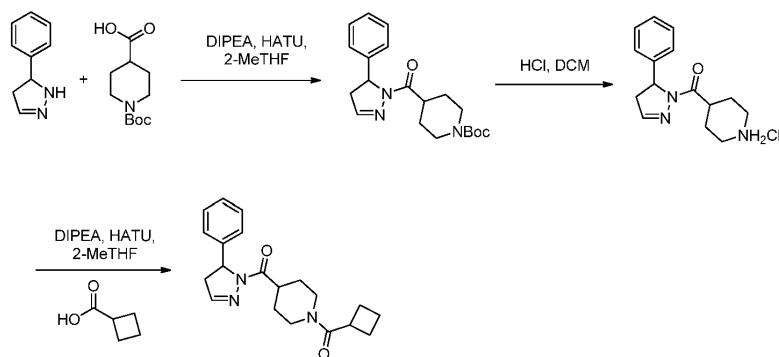
단계 2: DMSO (20 mL) 중 3-(4,5-디히드로-1H-페라졸-5-일)페리딘 (0.3 g, 2.038 mmol)의 용액에 DIPEA (0.712 mL, 4.08 mmol)에 이어서 1-(tert-부톡시카르보닐)페페리딘-4-카르복실산 (0.467 g, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 교반한 다음, HATU (1.163 g, 3.06 mmol)를 첨가하였다. 반응물은 황색으로 변화하였고, 이어서 25°C에서 밤새 교반하였다. 다음 날 LCMS는 생성물을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 즉시 정제용 HPLC 시스템에 주입하고, 산성 조건 하에 정제하였다. 순수한 분획을 약간의 가열 및 질소 스트림 하에 농축시켰다. Boc 기

를 이들 조건 하에 절단하고, 후속 반응을 수행하였다. MS (*m/z*) 259 ($M+H^+$).

[0717] 단계 3: DMSO (1 mL) 중 피페리딘-4-일(5-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논 (500 mg, 1.936 mmol)의 용액에 2-클로로벤조[d]옥사졸 (297 mg, 1.94 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 20분 동안 가열하였다. LCMS는 생성물을 나타내었다. 조 물질을 산성 조건 하에 정제하고, 여기서 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 표제 화합물 75 mg (8%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 376 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.52 – 1.69 (m, 2 H), 1.79 – 1.98 (m, 2 H), 2.83 – 2.94 (m, 1 H), 3.18 – 3.41 (m, 3 H), 3.55 (ddd, J=19.1, 12.1, 1.6 Hz, 1 H), 4.09 – 4.19 (m, 2 H), 5.42 – 5.54 (m, 1 H), 6.97 – 7.19 (m, 3 H), 7.24 – 7.44 (m, 4 H), 7.65 – 7.80 (m, 1 H), 7.91 – 8.05 (m, 1 H).

[0718] 실시예 95

[0719] (1-(시클로부탄카르보닐)피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논



[0720]

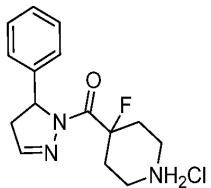
[0721] 단계 1: 2-MeTHF (50 mL) 중 Boc-Inp-OH (5.18 g, 22.57 mmol)의 용액에 DIPEA (7.17 mL, 41.0 mmol), HATU (10.92 g, 28.7 mmol)에 이어서 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (3 g, 20.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 녹이고, H₂O 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피 [실리카, CyH/(EtOAc-EtOH 3/1) 100/0에서 30/70]에 의해 정제하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 중에서 연화처리하여 tert-부틸 4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.5 g, 12.59 mmol, LCMS에 의한 순도: >95% 회수율: 61%)를 백색 분말로서 수득하였다. LCMS (*m/z*) 302 ($M+H^+$), 체류 시간: 2.68 분, 방법 1 20V.

[0722] 단계 2: 디클로로메탄 (200 mL) 중 tert-부틸 4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (16.7 g, 46.7 mmol)의 용액에 CPME 중 HCl 3M (62.3 mL, 187 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 디이소프로필 에테르로 세척하였다. 고체를 고진공 하에 45°C에서 건조시켜 (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(피페리딘-4-일)메타논, 히드로클로라이드 (13 g, 44.2 mmol, LCMS에 의한 순도: >95%, 회수율: 95%)를 크림 분말로서 수득하였다. 유리 아민에 상응하는 LCMS (*m/z*) 258 ($M+H^+$), 체류 시간: 1.00분, 방법 1 20V.

[0723] 단계 3: 2-MeTHF (5 mL) 중 시클로부탄카르복실산 (0.096 mL, 1.021 mmol)의 용액에 DIPEA (0.357 mL, 2.042 mmol), HATU (388 mg, 1.021 mmol)에 이어서 (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(피페리딘-4-일)메타논, 히드로클로라이드 (200 mg, 0.681 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 녹이고, H₂O, HCl 0.5 M 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [실리카, CyH/(EtOAc-EtOH 3/1) 100/0에서 50/50]에 의해 정제하여 순수한 목적 생성물을 검으로서 수득하였다. 디이소프로필 에테르 중에서 연화처리하여 (1-(시클로부탄카르보닐)피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논 (95 mg, 0.280 mmol, LCMS에 의한 순도: >95%, 회수율: 41% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS (*m/z*) 340 ($M+H^+$), 체류 시간: 2.26분, 방법 1 20V. 1H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ ppm 7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.99 (t, J= 1.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J= 11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.2 (br s, 1H), 3.44 (ddd, J= 18.8, 12.0, 1.5

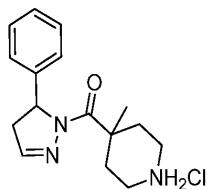
Hz, 1H), 3.33 (tt, J=11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (br s, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.91 (m, 5H), 1.65 (m, 2H).

[0724] 하기 중간체를 유사한 방식으로 합성하였다:



[0725]

[0726] 제2 단계를 이 중간체의 합성에 적용하였다:



[0727]

[0728] 하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다. 2-MeTHF가 DCM, THF 및 DMF를 대체할 수 있다. HATU가 T3P를 대체할 수 있다.

Ex	명칭	구조	¹ H NMR LC: 체류 시간(분)	MS (M+H) ⁺
96	(1-(시클로헥산 카르보닐) 피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.1 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 5.30 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> =13.3 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.67 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 6H), 1.1-1.5 (m, 6H) LC 방법: 2.52 분	368
97	1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.1 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.4, 12.5 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (t, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.30 (q, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 0.97 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H) LC 방법: 2.02 분	314
98	2-메틸-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)프로판-1-온		¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ - <i>d</i> 6) δ ppm, 7.3 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7 (s, 1H), 5.38 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.47 (dd, 18.8, 12.3 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 2.82 (m, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.13 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H) LC 방법 1: 2.16 분	328
99	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-피콜리노일피페리딘-4-일) 메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.58 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> =7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 5.32 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> =18.8 Hz, 1H), 1.5-2 (m, 4H) LC 방법 1: 1.97 분	363

100	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-카르보닐)파페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.88 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.1 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.7, 4.1 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> =19.0 Hz, 1H), 1.7-2 (m, 2H), 1.52 (m, 2H) LC 방법 1: 1.83 분	364
101	(1-(4-모르폴리노벤조일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.32 (m, 2H), 7.26 (dd, 10.1, 8.7 Hz, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.2 (br s, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 4H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.8, 12Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 4H), 3.0 (br s, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 1.48 (m, 2H) LC 방법 1: 2.26 분	447
102	(1-(5-클로로피콜리노일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.64 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.6 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.39 (tt, <i>J</i> =11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.4-2 (m, 4H) LC 방법 1: 2.29 분	397
103	(1-이소니코티노일파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.65 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.7, 3.9 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.68 (d, <i>J</i> =18.7 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (m, 2H) LC 방법 1: 1.65 분	363
104	(1-(6-메틸피콜리노일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.78 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.29 (m, 6H), 7.11 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.45-2 (m, 4H) LC 방법 1: 2.01 분	377

105	(1-(6-클로로파콜리노일) 피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.98 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.45-2 (m, 4H) LC 방법 1: 2.27 분	397
106	(1-(6-클로로나코티노일) 피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.45 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.9 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.6 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.32 (br s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.4 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.68 (dd, <i>J</i> =18.8, 3.2 Hz, 1H), 1.5-2 (m, 4H) LC 방법 1: 2.21 분	397
107	(1-나코티노일피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.64 (dd, <i>J</i> =4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.94 (d, <i>J</i> =10.2 Hz, 1H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =8.8, 4.5, 1.5 Hz, 1H), 1.5-2 (m, 4H) LC 방법 1: 1.77 분	363
108	(1-(5-플루오로파콜리노일) 피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.59 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> =8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 5.32 (m, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.39 (tt, <i>J</i> =11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.6-2 (m, 2H), 1.53 (m, 2H) LC 방법 1: 2.12 분	381

109	(1-(4-클로로벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.50 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.8, 12.1 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (dd, <i>J</i> =18.8, 3.2 Hz, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H) LC 방법 1: 2.54 분	396
110	2-페닐-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.31 (m, 4H), 7.22 (m, 5H), 7.09 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.29 (dd, <i>J</i> =11.9, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.48 (dd, <i>J</i> =18.2, 12.5 Hz, 1H), 3.28 (ddt, <i>J</i> =11.4, 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.31 (m, 2H) LC 방법 1: 2.39 분	376
111	(1-(4-메톡시벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.33 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.8 (br s, 1H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.9, 12.1, 1.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.67 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.6, 1.5 Hz, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.49 (2H) LC 방법 1: 2.34 분	392
112	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(티아졸-2-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.02 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.6 Hz, 1H), 5.19 (d, <i>J</i> =10.6 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 3.50 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.3 Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.6, 1.6 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (m, 2H) LC 방법 1: 2.23 분	369

[0732]

113	(5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.31 (dd, J=11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J=12 Hz, 1H), 3.49 (dd, 18.8, 12.0 Hz, 1H), 3.4 (ddd, J=11.2, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.99 (m, 5H) LC 방법 1: 2.43 분	393
114	옥사졸-4-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.55 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.49 (ddd, J=18.9, 12.0, 1.4 Hz, 1H), 3.41 (tt, J=11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.68 (ddd, J=18.9, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.5 (br s, 2H) LC 방법 1: 1.95 분	353
115	(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.29 (m, 5H), 7.11 (d, J=6.1 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=18.6, 14.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.5 (dd, J=18.6, 12.3 Hz, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.9 (d, J=12.0, 1H), 2.68 (dd, J=18.8, 4.4 Hz, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.53 (m, 2H) LC 방법 1: 1.59 분	366
116	(1-메틸-1H-파라졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.46 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.43 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.5 (ddd, J=18.9, 11.9, 1.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.22 (br s, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.68 (ddd, J=18.8, 4.6, 1.6 Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.51 (m, 2H) LC 방법 1: 2.01 분	366

117	(1-메틸-1H-파라졸-3-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.74 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 6.5 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> =10.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.3, 12.4 Hz, 1H), 3.38 (tt, <i>J</i> =11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.2 (br s, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.67 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.47 (m, 2H) LC 방법 1: 1.96 분	366
118	(2-메틸옥사졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.8, 12.0 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.21 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.88 (br s, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.47 (m, 2H) LC 방법 1: 2.02 분	367
119	(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.1 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.4 Hz, 1H), 5.2 (br s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.7, 12.1 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.83 (br s, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> =18.8, 3.2 Hz, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 1.46 (m, 2H) LC 방법 1: 1.49 분	366
120	(2-메틸티아졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.3, 12.6 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.9 (br s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.5 (m, 2H) LC 방법 1: 2.10 분	383

121	(1-(4-메틸파리노일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.42 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.6, 3.8 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (dt, <i>J</i> =18.8, 3.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.51 (m, 2H) LC 방법 1: 2.03 분	377
122	(5-메틸티오펜-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i> =18.3, 12.4 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> =10.1, 2H), 3.50 (dd, <i>J</i> =18.3, 12.4 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.10 (br s, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 1.77 (d, <i>J</i> =12.7 Hz, 1H), 1.52 (m, 2H) LC 방법 1: 2.43 분	382
123	(1-(1H-파라졸-4-카르보닐)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 13.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.8, 7.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 1.49 (m, 2H) LC 방법 1: 3.16 분	352
124	(2-메틸티아졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.2 (br s, 2H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (br s, 2H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.6, 1.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.9 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 1.52 (m, 2H) LC 방법 1: 2.07 분	383

125	이소티아졸-5-일(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.6 (d, <i>J</i> =1.74 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.8 (br s, 1H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.4 Hz, 1H), 3.39 (tt, <i>J</i> =11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 1.84 (m, 2H) 1.55 (m, 2H) LC 방법 1: 2.11 분	369
126	(2-메틸옥사졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.52 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.52 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.39 (tt, <i>J</i> =11.9, 3.9 Hz, 1H), 3-3.25 (br s, 2H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.6, 1.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 1.52 (m, 2H) LC 방법 1: 1.98 분	367
127	(1-메틸-1H-파라졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, 7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.67 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> =11.8 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 1.48 (m, 2H) LC 방법 1: 1.90 분	366
128	(5-메틸이속사졸-3-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.5 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) LC 방법 1: 2.20 분	412 (M+ HCO ₂ H ⁺)

129	2-(벤질옥시)-1-(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.35 (m, 6H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.34 (dd, J=11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J=3.6 Hz, 2H), 4.48 (syst AB, 2H), 3.47 (ddd, J= 18.9, 12.0, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J=18.9, 4.9, 1.9 Hz, 1H) LC 방법 1: 2.50 분	295
130	(1-(4-플루오로벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.45 (m, 2H), 7.32 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.49 (ddd, J= 18.8, 12.0, 1.3 Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) LC 방법 1: 2.38 분	380
131	(1-(2,4-디플루오로벤조일)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.47 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, J= 7.5Hz, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.48 (m, 2H) LC 방법 1: 2.44 분	398
132	4-(4-(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-카르보닐)벤조니트릴		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 br s, 2H), 5.31 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.51 (m, 2H) LC 방법 1: 2.28 분	387
133	(1-(1H-피라졸-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.49 (ddd, J=18.8, 11.8, 1.2 Hz, 1H), 3.39 (tt, J=11.4, 3.8Hz, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.67 (ddd, J=18.9, 4.5, 1.5 Hz, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) LC 방법 1: 1.84 분	352

134	3-옥소-3-(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)프로판니트릴		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (dd, <i>J</i> =7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.04 (Syst AB, <i>J</i> =18.9, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.9, 12.1 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 1.84 (t, <i>J</i> =14.4 Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.37 (m, 1H) LC 방법 1: 1.86 분	325
135	(2,4-디메틸티아졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.9, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.38 (tt, <i>J</i> =11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.07 (br s, 2H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 1.76 (d, <i>J</i> =12.7 Hz, 1H), 1.45 (m, 2H) LC 방법 1: 2.09 분	397
136	(1-(3,5-디플루오로벤조일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.34 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.21 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.9, 11.9 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.53 (m, 2H) LC 방법 1: 2.49 분	398
137	(1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보닐)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디하드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> =13.1 Hz, 1H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.8, 1.2 Hz, 1H), 3.41 (tt, <i>J</i> =11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.68 (ddd, 18.9, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.51 (m, 2H) LC 방법 1: 1.85 분	353

138	(1-(1,2,3-티아디아졸-5-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.32 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=12.0 Hz*2, 1H), 3.58 (br s, 1H), 18.8, 12.0, 1.1 Hz, 1H), 3.38 (tt, J=11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=11.3 Hz*2, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.58 (m, 2H) LC 방법 1: 2.11 분	370
139	벤조[d]티아졸-2-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.1 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52 (tdt, J=21.3, 6.6 및 0.6 Hz, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.40 (dd, J=12.0, 4.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.85 (ddd, J=18.8, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 1.75-2.15 (m, 4H) LC 방법 1: 2.68 분	419
140	(1-(1H-인다졸-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 13.47 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.68 (ddd, J=18.8, 4.4, 1.3 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.56 (m, 2H) LC 방법 1: 2.23 분	402
141	(1-페닐-1H-이미다졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.33 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.55 (dd, J= 8.4, 7.6 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.50 (ddd, J=18.8, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.41 (tt, J=11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.87 (br s, 1H), 2.68 (ddd, J=18.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.52 (m, 2H) LC 방법 1: 2.23 분	428

142	(1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.94 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.16 (br s, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.67 (ddd, <i>J</i> = 18.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 1.45-1.95 (m, 4H) LC 방법 1: 1.96 분	403
143	(1-(1H-인다졸-6-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 13.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H) 7.58 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.9, 7.6 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.8, 1.3 Hz, 1H), 3.38 (tt, <i>J</i> =11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.05 (br s, 2H), 2.67 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.6, 1.5 Hz, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.73 (br s, 1H), 1.53 (m, 2H) LC 방법 1: 2.03 분	402
144	이미다조[1,2-b]페리다진-2-일(4-(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.59 (dd, <i>J</i> =4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, 18.8, 11.96 Hz, 1H), 3.42 (tt, <i>J</i> =11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.5, 1.5 Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 2H) LC 방법 1: 1.98 분	403
145	3-페닐-1-(4-(5-페닐-4,5-디하이드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.63 (d, <i>J</i> =7Hz, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.50(dd, <i>J</i> =18.9, 12.0 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.69(dd, <i>J</i> = 18.8, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.47 (m, 2H) LC 방법 1: 2.61 분	386

146	벤조[d]이속사졸-3-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.77 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.75 d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, 9.11, 7.2, 0.8Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.33 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.67 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.60 (m, 2H) LC 방법 1: 2.48 분	403
147	옥사졸-5-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.5 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.8, 1.1, 1H), 3.4 (m, 1H), 3 (m, 1H), 2.70 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> =12 Hz, 1H), 1.5 (m, 2H) LC 방법 1: 1.90 분	353
148	옥사졸-2-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> =12 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (d, <i>J</i> =18 Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) LC 방법 1: 2.02 분	353
149	(3-메틸-1H-파라졸-5-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 12.79 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.4 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, <i>J</i> =18.6, 11.9 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> =18.8, 3.23 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.47 (m, 2H) LC 방법 1: 1.95 분	366
150	(5-메틸티아졸-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.7 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.50 (ddd, <i>J</i> =18.8, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.67 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 2.49 (d, <i>J</i> =1 Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.52 (m, 2H)	383

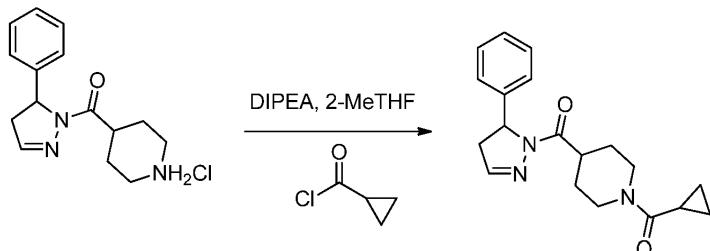
			LC 방법 1: 2.36 분	
151	이속사졸-5-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.73 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 5.32 (dd, 11.8, 4.5 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> =12.34 Hz, 1H), 3.50 (dd, <i>J</i> = 12.1, 18.6 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.68 (dd, <i>J</i> =3.1, 17.5 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)	353
152	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(티아졸-5-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.4 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.68 (dd, <i>J</i> =18.9, 3.3 Hz, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 1.55 (m, 2H)	369
153	이속사졸-3-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 9.07 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (brs, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> =12.6, 5.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.6, 3.8 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)	353
154	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(티아졸-4-카르보닐)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 9.16 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =14.2, 7.0 Hz 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =19, 12 Hz 1H), 3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)	369

155	(1-(1,2,5-티아디아졸-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 9.08 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> =13.6 6.8 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.7, 3.9 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.50 (m, 2H) LC 방법 1: 2.18 분	370
156	이소티아졸-4-일(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =14.8, 7.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =12, 4.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =19, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.55 (m, 2H) LC 방법 1: 2.02 분	369
157	(4-메틸티아졸-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =14.8, 7.2 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7 Hz, 2H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 18.4, 11.6 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (ddd, <i>J</i> =18.7, 4.5, 1.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2-1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H) LC 방법 1: 2.35 분	383
158	(5-메틸옥사졸-4-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =14.8, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.1 (d, 7.4 Hz, 2H), 5.31 (dd, 11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> =18.8, 3.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.49 (m, 2H) LC 방법 1: 2.02 분	367

[0743]

실시예 159

(1-(시클로프로판카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)메타논



[0746]

실온에서 질소 하에 교반시킨 2-MeTHF (8 mL) 중 (5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(페페리딘-4-일)메타논, 히드로클로라이드 (200 mg, 0.681 mmol)의 용액에 순수한 DIPEA (0.357 mL, 2.042 mmol)에 이어서 순수한 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (0.093 mL, 1.021 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc (25 mL)를 첨가하고, 0.5M HCl (25 mL), NaHCO₃ (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 무색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실

리카, EtOAc/CyH 0/100에서 100/0)에 의해 정제하여 순수한 목적 생성물을 오일로서 수득하였다. 이것을 디이 소프로필 에테르 내로 침전시켜 표제 화합물 (142 mg, 0.436 mmol, 64.1, LCMS에 의한 순도: >95%, 회수율: 64%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (*m/z*) 326 ($M+H^+$), 체류 시간: 2.09분, 방법 1 5V.

[0748]

하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다. 아실 클로라이드로 (5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(페닐술포닐)파페리딘-4-일)메타논에 대해 술포닐 클로라이드 및 1-(4-메틸-4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논에 대해 아세틸 무수물을 대체하였다.

Ex	명칭	구조	^1H NMR LC: 체류 시간 (분)	MS ($M+H^+$) ⁺
160	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(페닐술포닐)파페리딘-4-일)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.73 (m, 3H), 7.65 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.27 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.45 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.4 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.64 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 2.39 (tdd, <i>J</i> =11.6, 8.5, 2.7 Hz, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.54 (m, 2H) LC 방법 1: 2.57 분	398
161	2-메톡시-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> =16.3, 13.4 Hz, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> =13.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.4, 12.3 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.42 (m, 2H) LC 방법 1: 1.87 분	330
162	(1-(시클로펜탄카르보닐)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.8, 44.6 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> =13.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, 18.8, 11.9 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.2-1.9 (m, 12H) LC 방법 1: 2.41 분	354
163	1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)부탄-1-온		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.1 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.7 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> =13.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> =18.8, 12.9 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.49 (q, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.87 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)	328

[0749]

			LC 방법 1: 2.18 분	
164	(1-벤조일피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.43 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.4 Hz, 2H), 5.31 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 3.6 (br s, 1H), 3.49 (ddd, 18.8, 11.9, 1.3 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.67 (ddd, 18.8, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)	362
165	2-시클로헥실-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.32 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 2H), 5.30 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=18.8, 12.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.81 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.64 (m, 7H), 0.9-1.5 (m, 7H)	382
166	(1-벤조일-4-메틸피페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.43 (m, 3H), 7.34 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.36 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.58 (ddd, J=18.8, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (s, 3H)	376
167	1-(4-메틸-4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.33 (dd, J=7.6, 7.4 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.36 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (d, J= 7.4 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.33 (d, J=2.7 Hz, 3H)	314

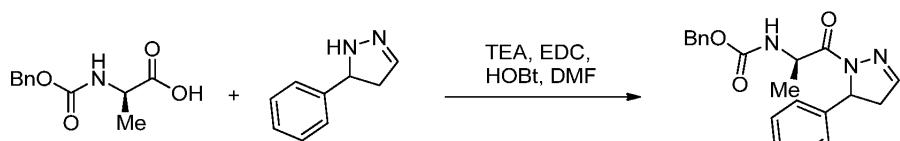
			LC 방법 1: 2.12 분	
168	(1-(1H-인돌-2-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.76 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.68 (ddd, J=19.0, 4.6, 1.5 Hz, 1H), 1.94 (d, J=12Hz, 1H), 1.81 (d, J=11.6 Hz, 1H), 1.56 (m, 2H)	401 LC 방법 1: 2.48 분
169	(1-(1H-인돌-3-카르보닐)페페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8 Hz, 1H), 7.32(t, J=7.4 Hz, 2H), 7.24(m, 2H), 7.11 (m, 4H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.49 (dd, J=18.3, 12.4 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.52 (m, 2H)	401 LC 방법 1: 2.29 분

[0751]

실시예 170

[0753]

벤질 ((2R)-1-옥소-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-2-일)카르바메이트



[0754]

[0755] 실온에서 DMF (10 mL) 중 5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸 (500 mg, 3.42 mmol)의 용액에 (R)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로판산 (763 mg, 3.42 mmol), EDC (983 mg, 5.13 mmol), 및 HOEt (786 mg, 5.13 mmol)를 첨가하고, 이어서 TEA (1.073 mL, 7.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC (DCM 중 5% MeOH 사용)에 의한 반응의 완결 시, 반응 혼합물을 냉수 (20mL)로 희석하고, DCM (2x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (10 mL)에 이어서 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조물질을 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔 (100-200 메쉬) 칼럼에 의해 Hex/EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 15-20%의 수집된 분획을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물 벤질 ((2R)-1-옥소-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)프로판-2-일)카르바메이트 (43 mg, 0.119 mmol, 3.48% 수율)를 황색 검으로서 수득하였다. MS (m/z) 352 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 7.45 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.17 – 7.40 (m, 9 H) 7.11 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 5.31 (dd, J=11.87, 4.80 Hz, 1 H) 5.00 (s, 2 H) 4.81 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, J=18.95, 12.00, 1.39 Hz, 1 H) 2.69 (ddd, J=18.95, 4.80, 1.52 Hz, 1 H) 1.29 (d, J=7.33 Hz, 3 H)

[0756]

실시예 171

[0757] (5-페닐-4,5-디하드로-1H-피라졸-1-일)(1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논



[0758]

[0759] 바이알에서, DMSO (1 mL) 중 1-(파리미딘-2-일)파페리딘-4-카르복실산 (312 mg, 1.51 mmol)의 용액에 DIPEA (0.478 mL, 2.74 mmol)를 첨가하고, 이어서 5-페닐-4,5-디하드로-1H-피라졸 (200 mg, 1.37 mmol)에 이어서 HATU (780 mg, 2.052 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 전조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축 혼합물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 단리시키고, 농축시켜 표제 화합물을 TFA 염 (65 mg, 9.6%)으로서 수득하였다. 이 반응의 핵심은 HATU를 마지막에 첨가하는 것이다. MS (m/z) 336 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 – 1.60 (m, 2 H), 1.72 – 1.96 (m, 2 H), 2.68 (ddd, J=19.0, 4.7, 1.6 Hz, 1 H), 2.99 – 3.14 (m, 2 H), 3.35 – 3.56 (m, 2 H), 4.56 – 4.68 (m, 2 H), 5.31 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1 H), 6.67 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 7.08 – 7.16 (m, 2 H), 7.22 – 7.36 (m, 4 H), 8.40 (d, J=4.8 Hz, 2 H)

[0760]

하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다. 일부 경우에서 LiOH로 KOH를 대체하였다. 일부 화합물을 역상 HPLC에 의해 키랄 분리하여 단일 거울상이성질체를 단리시켰다. 실시례 (5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,5-디하드로-1H-피라졸-1-일)(1-(5-플루오로파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논에 대해 HATU로 PyBOP를 대체하였다. DMSO를 DCM, 2-MeTHF 또는 DMF로 대체할 수 있다.

Ex	명칭	구조	^1H NMR LC 체류 시간(분)	MS (M+H) ₊
172	(S)-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.34 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.59 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> =13.1 Hz, 2H), 3.49 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> =11.1 Hz, 1H), 1.35-1.54 (m, 2H)	336
173	3-히드록시-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.17 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.98-4.03 (m, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 7.08-7.34 (m, 6H)	247
174	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(티오펜-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 2.77 (ddd, <i>J</i> =19.0, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 3.56 (ddd, <i>J</i> =19.0, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 5.52 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.7 Hz, 1H), 7.12-7.47 (m, 7H), 7.87 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> =3.8, 1.3 Hz, 1H)	257
175	(1-메틸-1H-페롤-2-일)(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.39-1.58 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.66 (ddd, <i>J</i> =19.0, 4.6, 1.5 Hz, 1H), 2.93-3.12 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.48 (ddd, <i>J</i> =18.9, 11.9, 1.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.23-4.37 (m, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.8 Hz, 1H), 6.01 (dd, <i>J</i> =3.7, 2.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> =3.7, 1.6 Hz, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 4H)	365
176	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.51-1.73 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.69 (ddd, <i>J</i> =19.0, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 3.19-3.34 (m, 2H), 3.39-3.57 (m, 2H), 4.14-4.27 (m, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.18-7.40 (m, 5H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> =5.9, 1.4 Hz, 1H)	335

[0761]

177	(S)-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(파리딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.51 - 1.73 (m, 2 H), 1.78 - 1.91 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 2.69 (ddd, J=19.0, 4.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.19 - 3.34 (m, 2 H), 3.39 - 3.57 (m, 2 H), 4.14 - 4.27 (m, 2 H), 5.31 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1 H), 6.84 - 6.91 (m, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 2 H), 7.18 - 7.40 (m, 5 H), 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 8.02 (dd, J=5.9, 1.4 Hz, 1 H) LC 방법 3: 0.53 분	335
178	2,2,2-트리플루오로-1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.37 - 1.63 (m, 2 H), 1.78 - 2.05 (m, 2 H), 2.68 (ddd, J=19.0, 4.6, 1.3 Hz, 1 H), 2.95 - 3.12 (m, 1 H), 3.30 - 3.56 (m, 3 H), 3.81 - 3.93 (m, 1 H), 4.20 - 4.34 (m, 1 H), 5.31 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.40 (m, 4 H)	354
179	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(1-(5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)파페리딘-4-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.39 - 1.65 (m, 2 H), 1.71 - 1.98 (m, 2 H), 2.68 (ddd, J=18.9, 4.6, 1.8 Hz, 1 H), 2.97 - 3.15 (m, 2 H), 3.35 - 3.59 (m, 2 H), 4.36 - 4.49 (m, 2 H), 5.31 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.06 - 7.16 (m, 2 H), 7.18 - 7.40 (m, 4 H), 7.77 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 8.34 - 8.45 (m, 1 H)	403
180	(1-(벤조[d]옥사졸-2-일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.52 - 1.72 (m, 2 H), 1.78 - 2.02 (m, 2 H), 2.69 (ddd, J=19.0, 4.8, 1.8 Hz, 1 H), 3.19 - 3.44 (m, 3 H), 3.50 (ddd, J=19.0, 12.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.09 - 4.23 (m, 2 H), 5.32 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1 H), 6.99 - 7.37 (m, 9 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H)	375
181	1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.21 - 1.58 (m, 2 H), 1.63 - 1.76 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 2.55 - 2.74 (m, 2 H), 3.03 - 3.16 (m, 1 H), 3.24 - 3.37 (m, 1 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 4.28 - 4.43 (m, 1 H), 5.30 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1 H), 7.06 - 7.16 (m, 2 H), 7.20 - 7.37 (m, 4 H)	300

182	1-(4-(5-(2,3-디히드로벤조-푸란-5-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 7.22 (s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> =13.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, <i>J</i> =18.6, 12.0 Hz, 1H), 3.27 (tt, <i>J</i> =11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.47 (m, 2H)	342
183	1-(4-(5-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.16 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.9 Hz, 1H), 4.56 t(<i>J</i> =13.5 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.87 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 4H)	340
184	(5-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> 3) δ ppm 8.20 (s, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.1 Hz, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.43 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.1, 1.7 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.81 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 2.06 (qt, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H)	394
185	(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(1-(5-플루오로페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.42 (s, 2H), 7.17 (m, 6H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 2H), 3.48 (dd, <i>J</i> =18.6, 12.1 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.68 (dd, <i>J</i> =18.4, 3.8 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 1.46 (m, 2H)	420

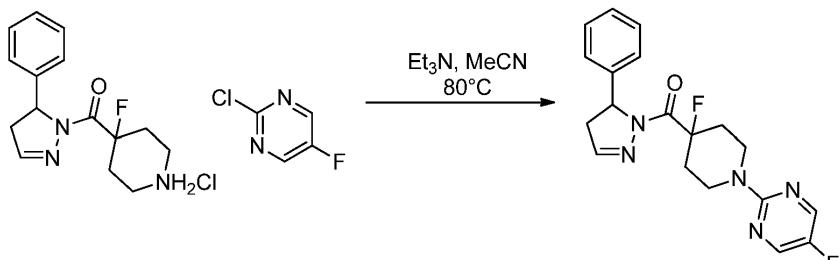
186	(5-(6-메틸피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(옥사졸-5-카르보닐)파페리딘-4-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.50 (dd, <i>J</i> =18.6, 12.1 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.76 (dd, <i>J</i> =18.8, 3.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.88 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 1.51 (br s, 1H) LC 방법 1: 0.77 분	368
187	(1-(5-플루오로파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)(5-(6-메틸파리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.43 (s, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.2 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.50 (ddd, <i>J</i> =18.9, 12.0, 1.3 Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.75 (ddd, <i>J</i> =18.9, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.84 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 1.44 (m, 2H) LC 방법 1: 1.49 분	369
188	4-(1-(5-플루오로파리미딘-2-일)파페리딘-4-카르보닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)벤조니트릴		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm, 8.43 (s, 2H), 7.8 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.39 (dd, <i>J</i> =12.0, 4.7 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> =13.1 Hz, 2H), 3.52 (dd, <i>J</i> =18.7, 12.4 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.72 (dd, <i>J</i> =18.9, 4.0 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 1.46 (m, 2H) LC 방법 1: 2.50 분	379

[0764]

실시예 189

[0765]

(4-플루오로-1-(5-플루오로파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논



[0766]

실온에서 질소 하에 교반시킨 아세토니트릴 (8mL) 중 (4-플루오로파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논, 히드로클로라이드 (250 mg, 0.802 mmol), 2-클로로-5-플루오로파리미딘 (0.198 mL, 1.604 mmol)의 혼탁액에 순수한 Et_3N (0.447 mL, 3.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 0.5M HCl (20 mL) 및 EtOAc (25 mL)를 첨가하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 무색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 EtOAc/CyH 0/100에서 50/50)에 의해 정제하여 표제 화합물 (198 mg, 0.533 mmol, LCMS에 의한 순도: >95%, 회수율: 66%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS

(m/z) 372 ($M+H^+$), 체류 시간: 2.67분, 방법 1 5V.

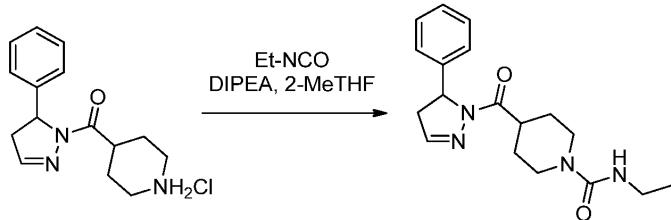
[0769] 하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다. TEA로 DIPEA를 대체하였다.

Ex	명칭	구조	^1H NMR 및 LC 체류 시간(분)	MS ($M+H^+$)
190	(1-(5-플루오로파리미딘-2-일)-4-메틸파페리딘-4-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8.41 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, 7.0 Hz, 2H), 5.37 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.4 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.8, 1.3 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.59 (ddd, <i>J</i> =18.8, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.36 (s, 3H) LC 방법 1: 2.93 분	368

[0770]

실시예 191

N-에틸-4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-카르복스아미드



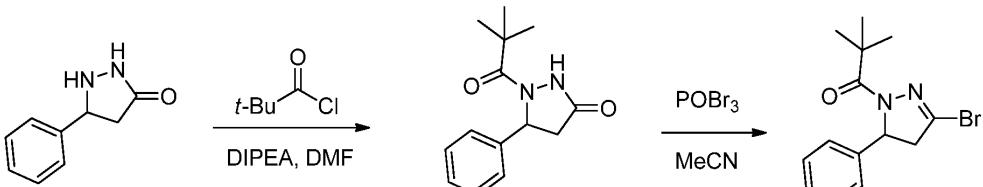
[0773]

[0774] 실온에서 질소 하에 교반시킨 2-MeTHF (8 mL) 중 (5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)(파페리딘-4-일)메타논, 히드로클로로라이드 (200 mg, 0.681 mmol) 및 DIPEA (0.178 mL, 1.021 mmol)의 혼탁액에 순수한 에틸 이소시아네이트 (0.108 mL, 1.362 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 0.5M HCl (25 mL) 및 EtOAc (30 mL)를 첨가하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 무색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 [실리카, (EtOH/EtOAc 1:4)/CyH 0/100에서 100/0]에 의해 정제하여 표제 화합물을 발포체로서 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르/디이소프로필 에테르 내로 침전시켜 백색 고체 (185 mg, 0.563 mmol, LCMS에 의한 순도: >95%, 회수율: 83%)로서 수득하였다. LCMS (m/z) 329 ($M+H^+$), 체류 시간: 1.92분, 방법 1 5V.

[0775]

실시예 192

1-(3-브로모-5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온



[0777]

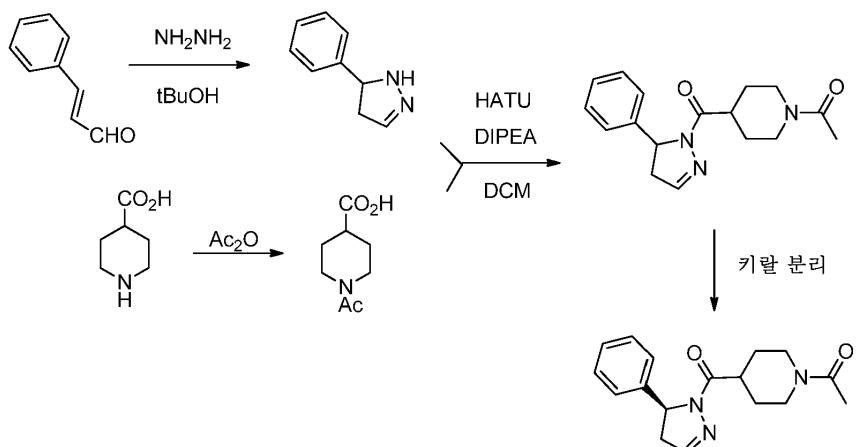
[0778] 5-페닐파라졸리딘-3-온 (434 mg, 2.68 mmol)을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 냉각시켰다. 여기에 DIPEA (0.935 mL, 5.35 mmol)를 첨가하고, 이어서 피발로일 클로라이드 (0.329 mL, 2.68 mmol)를 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이 시간 동안 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM (100 mL)과 물 (100 mL) 사이에 분배하고, 수성상을 분리하고, 추가의 DCM (100 mL)으로 세척하였다. 이어서, 합한 유기 분획을 진공 하에 농축시켜 오렌지/갈색 오일을 수득하였다. 이를 실리카 크로마토그래피에 의해 EtOAc:시클로헥산 (0-60% EtOAc)으로 용리시키면서 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 5-페닐-1-피발로일파라졸리딘-3-온 (84 mg, 13%), MS

(m/z) 247 ($M+H^+$)을 수득하였다. 또한 N'- 피발로일신나모히드라지드 (32 mg, 5%)를 부산물로서 단리시켰다.

[0779] 옥시브로민화인 (54 mg, 0.188 mmol)을 아세토니트릴 (2 mL) 중 5-페닐-1-피발로일파라졸리딘-3-온 (72 mg, 0.292 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소의 분위기 하에 환류 하에 1시간 50분 동안 가열 (85°C)하였다. LCMS는 생성물에 대한 주요 피크 및 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침입 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)와 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 건조 (소수성 프릿)시키고, 침입 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 질량-지정 자동 정제용 HP LC (선파이어 C18 칼럼)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 0.039 mmol, 13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 310/312 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32 – 7.41 (m, 2 H) 7.23 – 7.32 (m, 1 H) 7.13 – 7.23 (m, 2 H) 5.52 (dd, J=12.0, 5.1 Hz, 1 H) 3.61(dd, J=18.2, 11.9 Hz, 1 H) 2.93 (dd, J=18.2, 5.0 Hz, 1 H) 1.34 (s, 9 H).

[0780] 실시예 193

[0781] 1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논



[0782]

[0783] 순수한 히드라진 1수화물 (17.07 mL, 352 mmol)을 환류 하에 가열하였다. tert-부탄올 (40 mL) 중 신남알데히드 (19.05 mL, 141 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (AcOEt/CyH 0-50%)에 의해 정제하여 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (11.645 g, 80 mmol, 56.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (m/z) 147 ($M+H^+$).

[0784] 아세트산 무수물 (36.5 mL, 387 mmol) 중 피페리딘-4-카르복실산 (5 g, 38.7 mmol)의 혼탁액을 130°C에서 3시간 동안 가열하였다 (반응 혼합물은 균질해짐). 3시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였으며, 이를 야간 동안 결정화시켰다. 고체를 iPr₂O 중에서 연화처리하고, 여과시켜 1-아세틸피페리딘-4-카르복실산 (6.42 g, 30.8 mmol, 79% 수율)을 크림색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 172 ($M+H^+$).

[0785] 실온에서 질소 하에 교반시킨 DCM (30 mL) 중 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (1 g, 6.84 mmol), 1-아세틸피페리딘-4-카르복실산 (1.757 g, 10.26 mmol) 및 DIPEA (2.389 mL, 13.68 mmol)의 용액에 고체 HATU (3.90 g, 10.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 0.5 M HCl (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 첨가하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 암오렌지색 오일을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피 [(EtOAc/EtOH 4:1)/CyH 0-100%]는 순수한 목적 생성물을 수득하는데 실패하였다. 칼럼 크로마토그래피 (EtOH/DCM 0-5%)를 제2 시도하여 순수한 1-(4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논 (926 mg, 3.09 mmol, 45% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. MS (m/z) 300 ($M+H^+$).

[0786] 거울상이성질체를 키랄 크로마토그래피에 의해 역상 HPLC (키랄팩 AD-H, 5 μm, 1 mL/분; C7/EtOH 50/50) 상에서 분리하여 (S)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온 (Rt = 10.1분) 125 mg (25%) 및 (R)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온 (Rt = 16.3분) 125 mg (25%)을 백색 고체로서 수득하였다. 활성 거울상이성질체의 절대 배위는, 먼저 기재된 바와 같이 활성 거울상이성질체로서 (S)-

2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온의 할당을 기준으로 하여 (S)로서 할당하였다.
 MS (*m/z*) 300 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 – 1.58 (m, 2 H), 1.65–1.75 (m, 1 H), 1.78–1.87 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 2.56 – 2.71 (m, 2 H), 3.04 – 3.16 (m, 1 H), 3.25 – 3.32 (m, 1 H), 3.42 – 3.54 (m, 1 H), 3.82 (d, *J*=13.7 Hz, 1 H), 4.30 – 4.39 (m, 1 H), 5.31 (dd, *J*=11.9, 4.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J*=7.40 Hz, 2 H), 7.21 – 7.28 (m, 2 H), 7.29 – 7.36 (m, 2 H).

[0787]

하기 화합물을 커플링제로서 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU) 또는 브로모트리페릴리노우로포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBroP) 및 용매로서 DCM 또는 DMF를 사용하여 유사한 방식으로 합성하였다.

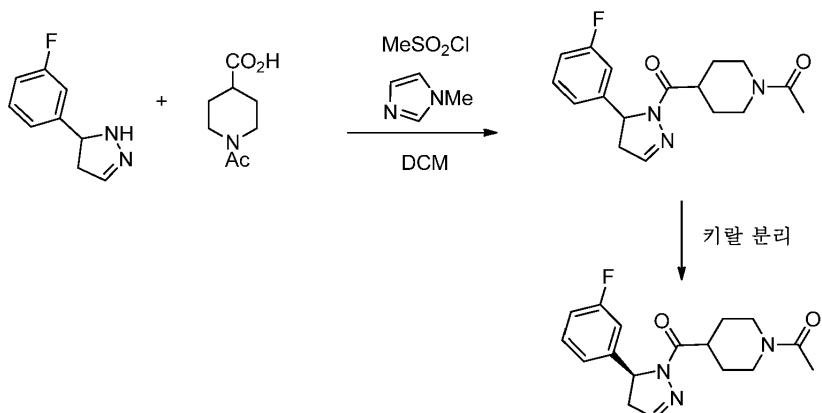
Ex	명칭	구조	^1H NMR LC 체류 시간(분)	MS ($M+H^+$)
194	1-(4-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페리딘-1-일)에타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.31–7.05 (m, 5H), 8.32 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.80 (br d, <i>J</i> =12 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39–3.22 (m, 1H), 3.17–2.99 (m, 1H), 2.75–2.56 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.89–1.64 (m, 2H), 1.58–1.23 (m, 2H). LC 방법 1 2.93 분	366
195	1-(4-(5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]다옥신-6-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페리딘-1-일)에타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.20 (s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 6.57 (m, 2H), 5.20 (dd, <i>J</i> =11.7, 4.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.82 (m, 1H), 3.42 (dd, <i>J</i> =18.7, 12.1 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.47 (m, 2H) LC 방법 1 1.85 분	358

[0788]

실시예 196

[0789]

(S)-1-(4-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페리딘-1-일)에타논



[0791]

[0792]

DCM (15 mL) 중 1-메틸이미다졸 (3.88 mL, 48.7 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 메탄술포닐 클로라이드 (0.95 mL, 12.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 1-아세틸페리딘-4-카르복실산 (2.1 g, 12.2 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM (15.00 mL) 중 5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 (2 g, 12.18 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 내용물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 중탄산나트륨 용액 (30mL)을 첨가하고, DCM (2 X 30mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (2.5 g)을 수득하였다.

[0793]

조 생성물을 실리카겔 (100–200 메쉬) 칼럼에 의해 DCM 중 0.5–1% MeOH를 사용하여 정제하여 목적 화합물 1.1g 을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸

-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논 (800 mg, 2.5 mmol, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (*m/z*) 318 ($M+H^+$). 라세미체 (714mg)를 키랄 크로마토그래피에 의해 역상 HP LC (키랄팩 AD-H, 4.6x150mm 칼럼, 254nm에 서 0.1% 이소프로필아민 함유 60:40 EtOH:헵탄, 1mL/분) 상에서 2종의 거울상이성질체로 분리하여 (S)-1-(4-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논 316 mg (44%) 및 (R)-1-(4-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논 309 mg (43%)을 백색 고체로서 수득하였다. 활성 거울상이성질체의 절대 배위는, 먼저 기재된 바와 같이 활성 거울상이성질체로서 (S)-2,2-디메틸-1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)프로판-1-온의 할당을 기준으로 하여 (S)로서 할당하였다. MS (*m/z*) 318 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 - 1.56 (m, 2 H), 1.62 - 1.77 (m, 1 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H), 1.98 (s, 3H), 2.54 - 2.84 (m, 2 H), 3.00 - 3.20 (m, 1 H), 3.20 - 3.38 (m, 1 H), 3.40 - 3.56 (m, 1 H), 3.82 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 4.24 - 4.48 (m, 1 H), 5.33 (dd, *J*=11.9, 4.8 Hz, 1 H), 6.82 - 7.02 (m, 2 H), 7.02 - 7.16 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.37 (td, *J*=8.0, 6.1 Hz, 1 H).

[0794]

하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다.

Ex	명칭	구조	¹ H NMR LC, 키랄 HPLC 또는 키랄 SFC 체류 시간(분)	MS (M+H) ₊
197	1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 (s, 1 H), 7.12 (t, <i>J</i> =9.3 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H), 5.34 (dd, <i>J</i> =12.0, 5.1 Hz, 1 H), 4.26 - 4.48 (m, 1 H), 3.69 - 3.97 (m, 1 H), 3.48 (dd, <i>J</i> =18.6, 12.5 Hz, 1 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 2.97 - 3.20 (m, 1 H), 2.54 - 2.84 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.84 (d, <i>J</i> =13.1 Hz, 1 H), 1.61 - 1.77 (m, 1 H), 1.41 - 1.61 (m, 1 H), 1.17 - 1.41 (m, 1 H). 키랄 SFC 4.31 및 4.86 분	336
198	1-(4-(5-(2-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.35 (m, 2 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 6.98 - 7.08 (m, 1 H), 5.44 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.0 Hz, 1 H), 4.25 - 4.40 (m, 1 H), 3.81 (br d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H), 3.51 (ddd, <i>J</i> =18.8, 12.1, 1.3 Hz, 1 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.01 - 3.16 (m, 1 H), 2.55 - 2.77 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.75 - 1.88 (m, 1 H), 1.70 (br t, <i>J</i> =11.4 Hz, 1 H), 1.26 - 1.56 (m, 2 H). 키랄 SFC 5.8 및 8.13 분	318
199	(S)-1-(4-(5-(2-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.23 - 7.39 (m, 2 H), 7.09 - 7.23 (m, 2 H), 6.95 - 7.09 (m, 1 H), 5.45 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.1 Hz, 1 H), 4.24 - 4.43 (m, 1 H), 3.81 (d, <i>J</i> =12.6 Hz, 1 H), 3.51 (ddd, <i>J</i> =9.0, 12.1, 1.5 Hz, 1 H), 3.22 - 3.31 (m, 1 H), 3.00 - 3.20 (m, 1 H), 2.55 - 2.83 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.82 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H), 1.63 - 1.76 (m, 1 H), 1.24 - 1.53 (m, 2 H). 키랄 HP: LC 5.85 분	318
200	1-(4-(5-(4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.22 (s, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 4 H), 5.31 (dd, <i>J</i> =11.8, 4.60 Hz, 1 H), 3.80 (br d, <i>J</i> =12.9 Hz, 1 H), 3.40 - 3.59 (m, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 2.97 - 3.13 (m, 1 H), 2.56 - 2.77 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.80 (br d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1 H), 1.69 (br t, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H), 1.22 - 1.54 (m, 2 H). 키랄 SFC 3.37 및 5.01 분	318

[0795]

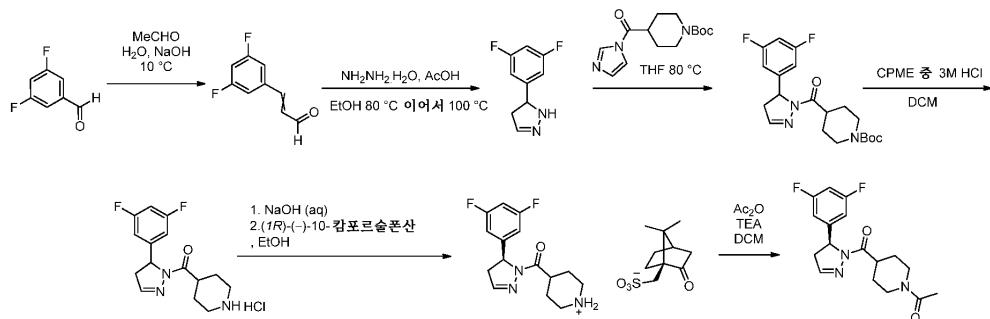
201	(S)-1-(4-(5-(4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.23 (s, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 4H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.34 (td, <i>J</i> =8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> =12.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> =18.4, 12.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.31 (m, 1H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 2.54 - 2.76 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> =12.6 Hz, 1H), 1.70 (t, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 1.39 - 1.60 (m, 1H), 1.18 - 1.39 (m, 1H). LC 방법 1, 키랄 HP: 7.80 분	318
202	((1-메틸-시클로프로필)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-일)메타논		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.15 - 7.26 (m, 2H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 5.27 (dd, <i>J</i> =11.95, 4.93 Hz, 1H), 3.41 (ddd, <i>J</i> =18.80, 11.89, 1.53 Hz, 1H), 2.60 (ddd, <i>J</i> =18.74, 4.93, 1.75 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.01 (ddd, <i>J</i> =9.54, 5.92, 3.62 Hz, 1H), 0.83 - 0.92 (m, 1H), 0.41 - 0.62 (m, 2H). 키랄 SFC: 2.50 및 3.13 분	229

[0796]

실시예 203

[0798]

(S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸-1-카르보닐)파페리딘-1-일)에타논



[0799]

[0800]

단계 1: 기계식 교반기로 10°C에서 교반시킨 H₂O (1.6L) 중 3,5-디플루오로벤즈알데히드 (200 g, 1.407 mol)의 혼탁액에 순수한 아세트알데히드 (87 mL, 1.548 mol)를 첨가하였다. 1 M 용액 NaOH (1548 mL, 1.548 mol)를 50분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (3 x 450 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 오렌지색 오일을 수득하고, 이를 고체화시켰다. iPr₂O 중에서 연화처리하여 3-(3,5-디플루오로페닐)아크릴알데히드 (58 g, 345 mmol, 순도: 95%, 회수율: 24.5%)를 담황색 분말로서 수득하였다. LCMS (m/z) 169 (M+H⁺), 체류 시간: 2.31분, 방법 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 9.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (tt, *J*=9.3 및 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=15.9 및 7.6 Hz, 1H).

[0801]

단계 2: 0°C에서 교반시킨 EtOH (2.2 L) 중 히드라진 1수화물 (118 mL, 2427 mmol)의 용액에 순수한 아세트산 (150 mL, 2.629 mol)을 첨가하였다. 첨가의 종료 후, 고체 3-(3,5-디플루오로페닐)아크릴알데히드 (340 g, 2.022 mol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-파라졸 (365 g, 2.004 mol, 순도: 51%, 회수율: 99%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 이 오일을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z) 183 (M+H⁺), 체류 시간: 1.93분, 방법 1 20 V.

[0802]

단계 3A: tert-부틸 4-(1H-이미다졸-1 카르보닐)파페리딘-1-카르복실레이트의 합성:

[0803]

1-(tert-부톡시카르보닐)파페리딘-4-카르복실산 (512 g, 2233 mmol)을 0°C에서 DCM (2 L) 중에 용해시켰다.

1,1'-카르보닐디이미다졸 (380 g, 2345 mmol)을 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. H₂O (1.5 L) 및 DCM을 첨가하였다. 분리한 후, 유기 상을 물 (2 x 800mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 iPr₂O 중에서 연화처리하고; 고체를 여과하고, iPr₂O (2 x 800 mL)로 세척하여 tert-부틸 4-(1H-이미다졸-1 카르보닐)페페리딘-1-카르복실레이트 (621g, 2223 mmol, 순도: > 95%, 회수율: 100%)를 백색 분말로서 수득하였다. LC 칼럼 상에서 이미다졸릴 아미드의 가수분해로부터 나온 산에 상응하는 LCMS (m/z) 228 (M-H⁻), 체류 시간: 2.07분, 방법 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.53 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.98 (d, J=11.9 및 2.0 Hz, 2H), 3.46 (tt, J=11.2 및 3.4 Hz, 1H), 2.90 (br s, 2H), 1.87 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0804] 단계 3B: 실온에서 교반시킨 THF (1.5 L) 중 5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸 (365 g, 2.004 mol)의 용액에 고체 tert-부틸 4-(1H-이미다졸-1 카르보닐)페페리딘-1-카르복실레이트 (560 g, 2.004 mol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켰다. DCM (1.5 L)을 첨가하고, H₂O (2 x 1 L)로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 tert-부틸 4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-카르복실레이트 (858 g, 2.181 mol, 순도: 82%, 회수율: 109%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다. 이 오일을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z) 394 (M+H⁺), 체류 시간: 2.75분, 방법 1 20 V.

[0805] 단계 4: 실온에서 교반시킨 DCM (1.5 L) 중 tert-부틸 4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-카르복실레이트 (858 g, 2.181 mol)의 용액에 CPME 중 HCl의 3M 용액 (1.454 L, 4.362 mol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, iPr₂O (2 x 1 L)에 이어서 Et₂O (2 x 1 L)로 세척하여 (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(페페리딘-4-일)메타논, 히드로클로라이드를 황색 분말 (460 g, 1.395 mol, 순도: 68%, 회수율: 64.0%)로서 수득하였다. 이 분말을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z) 294 (M+H⁺), 체류 시간: 1.19분, 방법 1 20 V. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.27 (s, 1H), 7.14 (tt, J=9.3 및 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.34 (dd, J=12.0 및 4.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, J=19.1 및 12.0, 1H), 3.29 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.75 (ddd, J=19.1 및 5.0 및 1.4 Hz, 1H), 1.85 (m, 5H)

[0806] 단계 5: H₂O (1 L) 중 (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(페페리딘-4-일)메타논, 히드로클로라이드 (460 g, 1.395 mol)의 용액에 NaOH의 1 M 용액 (2.092 L, 2.092 mol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (3 x 850 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 유리 염기를 연갈색 오일 (400 g)로서 수득하였다. 유리 염기를 실온에서 EtOH (800 mL) 중에 용해시키고, 이 용액을 2개의 동일한 배치로 분리하였다. 고체 (1R)-(-)-10-캄포르술폰산 (각각의 배치에 대하여 39.5 g, 170 mmol)을 첨가하고, 혼탁액을 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 용액을 진공 하에 증발시켜 암갈색 유성 고체를 수득하였다. 최소량의 EtOH를 양쪽 배치에 첨가하여 고체를 혼탁시킨 다음, 환류 하에 가열하고, EtOH (각각의 배치에 대하여 총 3.55 L)를 고체가 완전히 가용화될 때까지 첨가하였다. 생성된 혼합물을 합하고 (총 7.9 L), 실온으로 냉각되도록 하였다. 생성된 고체를 여과하고, 차가운 에탄올 (300 mL) 및 iPr₂O (2 x 400 mL)로 세척하여 (S)-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(페페리딘-4-일)메타논, 1R-(-)-캄포르-10-술폰산 염 (182 g, 346 mmol, 순도: >95%, 회수율: 24.8%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS (m/z) 294.2 (M+H⁺), 체류 시간: 1.21분, 방법 1 20 V. 키랄 HPLC 방법 1: 2.60 및 3.32분, ee=98.5%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.62 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=6.3 Hz, 2H), 5.34 (dd, J=11.8 및 5.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=18.9 및 12.1 Hz, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.90 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J=19.0, 4.7 및 1.1 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.40 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.24 (dt, J=18.0 및 3.7 Hz, 1H), 2.01 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.94 (t, J=4.4 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.29 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

[0807] 단계 6: 0℃에서 DCM (1.3 L) 중 (S)-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-페라졸-1-일)(페페리딘-4-일)

메타논, 1R-(-)-캄포르-10-술폰산 염 (182 g, 346 mmol)의 혼탁액에 TEA (121 mL, 866 mmol)를 적가하였다. 순수한 Ac₂O (32.7 mL, 346 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 25분 동안 교반하였다. H₂O를 첨가하고, pH 을 NaHCO₃을 사용하여 8로 조정하였다. 유기 층을 0.5 M HCl 용액 (2 x 1.2 L)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 이 용액을 식물성 목탄 (25 g)으로 처리하였다. 용액을 환류 하에 25분 동안 가열하고, 셀리아트 상에서 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 뜨거운 Et₂O (1.2 L) 중에서 1시간 동안 연화처리하였다; 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논 (111 g, 331 mmol, 순도: 100%, 회수율: 96%)을 백색 분말로서 수득하였다. 이 생성물을 고진공 하에 6시간 동안 건조시켰다. LCMS (m/z) 336.1 (M+H⁺), 체류 시간: 2.00분, 방법 1 20 V. 키랄 HPLC 방법 1: 6.04 및 3.32분, ee=99.9%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.24 (s, 1H), 7.12 (tt, J=9.3 및 1.9 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.34 (dd, J=12.0 및 4.9 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.48 (ddd, J=19.0, 12.1 및 1.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.74 (ddd, J=19.1, 5.0 및 1.5 Hz, 1H), 2.62 (qd, J=12.8 및 2.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.71 (t, J=11.5 Hz, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

[0808] 도 5의 PXRD 패턴을 하기와 같이 리가쿠 미니플렉스(Rigaku Miniflex) II 테스크톱 X선 회절을 사용하여, 뜨거운 디에틸 에테르 중에서 연화처리하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 여과함으로써 제조된 (S)-1-(4-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논의 샘플로부터 수득하였다. 물질을 제로 배경 슬라이드 홀더 상에 로딩하고, 파라미터에 따라 스캐닝하였다:

[0809] 출발 각 = 2 정지 각 = 40

[0810] 스텝 폭 = 0.02

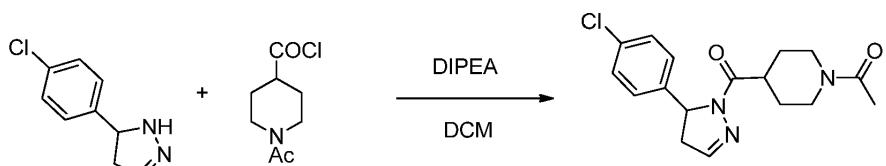
[0811] 카운트 시간 = 1.0

[0812] kV = 30 mA = 15

[0813] 스캔 축 = 2 세타/세타.

[0814] 실시예 204

[0815] 1-(4-(5-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에타논

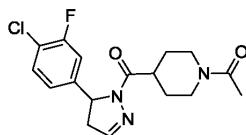
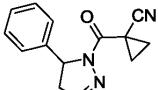


[0816]

[0817] 0°C에서 질소 하에 교반시킨 DCM (20 mL) 중 1-아세틸피페리딘-4-카르보닐 클로라이드 (1.05 g, 5.54 mmol)의 용액에 DIPEA (2.4 mL, 13.8 mmol)에 이어서 5-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 (0.5 g, 2.77 mmol)을 1분 동안 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 TLC에 의해 모니터링하였다. TLC 이동상: 헥산 중 40% EtOAc, Rf 값: 0.2. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 회석하고, DCM (3x30 mL)으로 추출하고, 유기 층을 분리하고, 포화 중탄산염 용액 (25mL) 및 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬)에 의해 헥산 중 10-30% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 수집된 분획을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (292 mg, 0.83 mmol, 30% 수율)을 수득하였다. LC 방법 4 체류 시간 8.81분. MS (m/z) 334/336 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.29-7.43 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (dd, J=8.6, 2.9 Hz, 2H), 5.30 (dd, J=11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (br.s, 1H), 3.72-3.88 (m, 1H), 3.40-3.56 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.01 - 3.16 (m, 1H), 2.52 - 2.74 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.80 (br. d., J=11.6 Hz, 1H), 1.69 (br. t., J=11.2 Hz, 1H), 1.21 - 1.55 (m, 2H).

[0818]

하기 화합물을 염기로서 DIPEA 또는 TEA를 사용하여 유사한 방식으로 합성하였다.

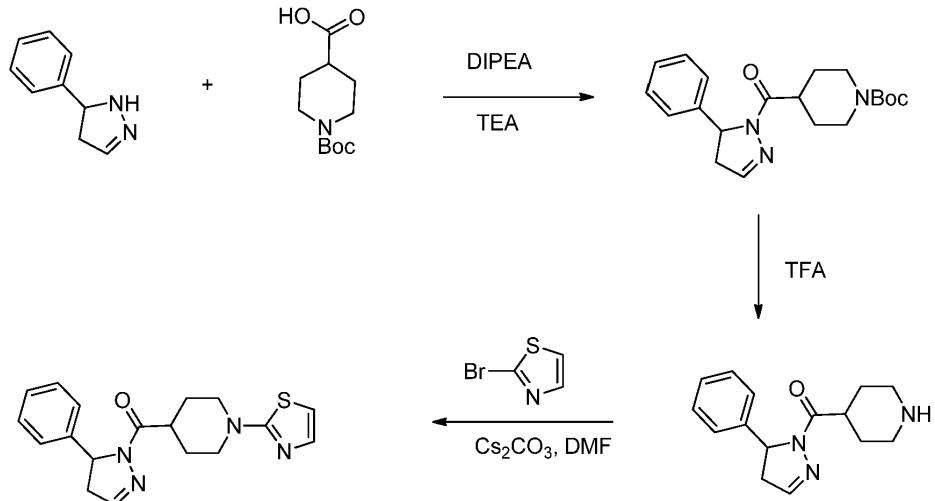
Ex	명칭	구조	^1H NMR 키랄 SFC 체류 시간(분)	MS (M+H) ₊
205	(1-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-일)에타논		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.18 - 1.54 (m, 2 H), 1.63 - 1.72 (m, 1 H), 1.81 (br d, <i>J</i> =12.72 Hz, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 2.55 - 2.83 (m, 2 H), 3.00 - 3.14 (m, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.39 - 3.55 (m, 1 H), 3.81 (br d, <i>J</i> =13.59 Hz, 1 H), 4.33 (br d, <i>J</i> =9.21 Hz, 1 H), 5.32 (dd, <i>J</i> =11.95, 4.93 Hz, 1 H), 6.98 (br t, <i>J</i> =6.47 Hz, 1 H), 7.15 (br d, <i>J</i> =10.30 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.46 - 7.59 (m, 1 H) 키랄 SFC: 3.77 및 4.29 분	352 / 354
206	1-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)시클로프로판 카르보니트릴		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.41 - 0.62 (m, 2 H), 0.83 - 0.92 (m, 1 H), 1.01 (ddd, <i>J</i> =9.54, 5.92, 3.62 Hz, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 2.60 (ddd, <i>J</i> =18.74, 4.93, 1.75 Hz, 1 H), 3.41 (ddd, <i>J</i> =18.80, 11.89, 1.53 Hz, 1 H), 5.27 (dd, <i>J</i> =11.95, 4.93 Hz, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 키랄 SFC: 2.80 및 2.99 분	240

[0819]

실시예 207

[0820]

(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(1-(티아졸-2-일)페페리딘-4-일)메타논



[0822]

[0823]

DCM (100 mL) 중 tert-부틸 4-(클로로카르보닐)페페리딘-1-카르복실레이트 (10.2 g, 41 mmol)의 용액에 0°C에서 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (15 g, 103 mmol) 및 DIPEA (54 mL, 308 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 tert-부틸 4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-카르복실레이트 (2.7g, 7.5 mmol, 7% 수율)를 황색 반고체로서 수득하였다. MS (m/z) 380 (M+Na⁺).

[0824]

DCM (40 mL) 중 tert-부틸 4-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)페페리딘-1-카르복실레이트 (2.7 g, 7.55 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (2.9 mL, 37.8 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 수득한 조 생성물을 MeOH (50 mL) 중

에 용해시키고, 앰버리스트 A-21 이온 교환 수지를 pH~8 이하로 첨가하고, 수지를 여과하고, 여과물을 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(페리딘-4-일)메타논 (1.5 g, 5.78 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 258 ($M+H^+$).

[0825] 건조 DMF (10 mL) 중 (5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(페리딘-4-일)메타논 (1g, 3.89 mmol) 및 2-브로모티아졸 (0.765 g, 4.66 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (50 mL)로 세척하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (30mL)로 추가로 추출하고, 합한 유기부를 물 (50 mL)로 세척하고, 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 DCM (10mL) 중에 용해시키고, 실리카 겔 상에 예비-흡착시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 (100-200 메쉬) 칼럼을 사용하여 정제하고, 헥산/EtOAc (60/40)로 용리시켰다. 수집된 분획을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (130 mg, 0.363 mmol, 9% 수율)을 오렌지색 검으로서 수득하였다. MS (m/z) 341 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 7.27-7.38 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.03-7.18 (m, 3H), 6.80 (d, J =3.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, J =11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.83-3.95 (m, 2H), 3.49 (ddd, J =19.0, 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 2.59-2.74 (m, 1H), 1.90 (br. d., J =11.4 Hz, 1H), 1.78 (br. d., J =11.4 Hz, 1H), 1.50-1.70 (m, 2H).

[0826] 또한 실시예 90의 방법에 의해 제조하였다:

Ex	명칭	구조	1H NMR	MS ($M+H^+$)
208	1-(5-(1H-인돌-5-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.03 (br. s., 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (t, J =1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.36 (ddd, J =3.0, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J =11.7, 4.4 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J =18.8, 11.8, 1.5 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J =18.8, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)	270

[0827]

[0828] 또한 실시예 171의 방법에 의해 제조하였다:

Ex	명칭	구조	1H NMR	MS ($M+H^+$)
209	(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(페리딘-3-일)메타논 트리플루오로아세테이트		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 - 2.99 (m, 1 H), 3.58 (ddd, J =19.01, 11.68, 1.39 Hz, 1 H), 5.56 (dd, J =11.75, 4.93 Hz, 1 H), 7.57 - 7.85 (m, 1 H) 7.22 - 7.51 (m, 7 H), 8.37 (d, J =6.82 Hz, 1 H), 8.80 (br. s., 1 H), 9.06 (br. s., 1 H)	252

[0829]

[0830] 제약 조성물

[0831] 실시예 A - 실시예 8의 화합물 20% (w/w) 및 페트롤라툼 80% (w/w)를 혼합함으로써 연고를 제조하였다. 혼합물을 균일한 점조도가 수득될 때까지 롤러 밀을 통과시켰다.

[0832] 실시예 B - 에어로졸 스프레이: 용액을 하기 성분: [성분 (양 (w/w))]: 화합물 8 (1.00), 프로필렌 글리콜 (5.00), 폴리소르베이트 80 (1.00), 에탄올 (78.00), 정제수 (15.00)로부터 제조하였다. 용액을 통상적인 에어로졸 용기에 놓고, 벨브 메커니즘을 부착하고, 용기를 질소로 100 psig까지 채웠다.

[0833] 실시예 C - 정제를 통상적인 방법을 사용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화하였다: [성분 (정제 당 양)]: 화합물 (5mg), 미세결정질 셀룰로스 (100mg), 락토스 (100mg), 소듐 전분 글리콜레이트 (30mg), 스테아르산마그네슘 (2mg).

- [0834] 실시예 D - 캡슐을 통상적인 방법을 사용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화하였다: [성분 (정제 당 양)]: 화합물 (15mg), 건조 전분 (178mg), 스테아르산마그네슘 (2mg).
- [0835] 생물학적 검정:
- [0836] 생물학적 시험관내 검정
- [0837] 형광 편광 기반 결합 검정을 사용하여 본 발명의 화합물의 활성을 평가하였으며, 그 세부사항은 국제 특허 출원 번호 PCT/IB2014/059004, 현재 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014/125444에 개시되어 있다.
- [0838] 최소 2회의 실험에 대해 pIC_{50} 을 평균하여 평균 값을 결정하였다.
- [0839] 상기 방법을 사용하여 결정된 바와 같이, 실시예 1-209의 화합물은 대략 5.0 내지 9.0의 pIC_{50} 을 나타냈다.
- [0840] 예를 들어, 실시예 1, 2, 4-6, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 20-22, 25, 27-50, 53-63, 65-69, 71-77, 80, 81, 90-94, 170-173, 175, 176, 178-181 및 208의 화합물은 대략 6.0 내지 9.0의 pIC_{50} 을 나타냈다.
- [0841] 실시예 2, 3, 5-7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 21, 22, 26, 29, 32, 33, 36-38, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 70, 75, 76, 79, 80, 83, 85, 87, 93, 95, 102, 105, 109, 112-114, 116, 122-125, 130, 131, 133, 136-140, 143, 145-149, 151-159, 164, 168, 169, 171, 172, 175-180, 183-185, 187-190, 193, 196-199, 203, 205 및 207의 화합물은 대략 7.0 내지 9.0의 pIC_{50} 을 나타냈다. 또한, 실시예 3, 7, 68 및 189의 화합물은 대략 8.0 내지 9.0의 pIC_{50} 을 나타냈다.
- [0842] 예를 들어, 실시예 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66, 68, 91, 93 및 172의 화합물은 각각 대략 7.4, 7.7, 7.1, 7.5, 7.3, 6.7, 7.8, 6.4, 6.2, 7.2, 7.1, 7.5, 8.1, 6.6, 7.0 및 7.8의 평균 pIC_{50} 으로 상기 방법에서 RIP1 키나제를 억제하였다. 또한, 실시예 11, 12, 17, 55, 70, 81, 203 및 209의 화합물은 각각 대략 7.5, 6.3, 6.9, 6.6, 6.4, 6.5, 7.5 및 5.6의 평균 pIC_{50} 으로 상기 방법에서 RIP1 키나제를 억제하였다.
- [0843] 생물학적 생체내 검정
- [0844] RIP1 억제제의 효능을 TNF + 카스파제 억제제 zVAD를 사용하는 TNF-유도된 전신 염증 반응 증후군 모델을 사용하여 마우스 생체내에서 시험할 수 있다 (Duprez, L., et al. 2011. *Immunity* 35(6):908-918). 모델은 ~3시간에 종결된다 (체온 손실에 대한 IACUC 가이드라인 하에). TNF (또는 TNF/zVAD) 유발 징후는 체온 손실, 말초부에서의 다수의 시토카인의 생산 (IL-6, IL-1 β , MIP1 β 및 MIP2 포함), 간 및 장 염증 및 혈청에서의 세포 (LDH 및 CK) 및 간 손상 (AST 및 ALT)의 마커의 증가를 포함한다. 이를 TNF/zVAD 유발 징후의 억제는 선택된 화합물을 IP로 예비-투여함으로써 나타낼 수 있다. 예를 들어, 마우스 (군당 8마리의 마우스)에 비히클 또는 화합물을 IP로 예비-투여한지 15분 후에 마우스에 TNF (30 μ g/마우스) 및 zVAD (0.4mg/마우스)를 동시에 i.v. 투여하였다. 마우스에서의 체온 손실을 직장 프로브에 의해 측정하였다. 대조군이 IACUC 프로토콜에 따라 7도를 상실했을 때 연구를 종결하였다. 모든 데이터를 평균 ± 평균의 표준 오차로서 나타내었다. 각각 시간에 따라 및 2.5, 3 및 2.5시간 시점에서 나타낸 실시예 13, 193, 및 203의 화합물에 대한 대표적인 데이터가 도 1A-3B에 제공되어 있다. 이 모델에서 시험된 실시예 13, 48, 66, 155, 158, 193 및 203의 화합물에 대한 데이터가 표 1에 제공되어 있다.

[0845]

표 1.

<u>실시예 번호</u>	<u>용량 (mg/kg)</u>	<u>% 억제</u>	<u>경로</u>
13	20	80	IP
48	0.5	17	IP
48	5	52	IP
48	50	91	IP
66	0.1	52	IP
155	10	49	PO
158	10	77	PO
193	140	94	PO
203	1	9%	PO
203	10	46%	PO
203	100	88%	PO

[0846]

[0847] 모델을 ~8시간 내에 연구를 종결하는 (체온 손실에 대한 IACUC 가이드라인 하에) 장기 양식 (TNF 단독으로 i.v. 사용함)으로 수행할 수 있다. TNF (단독) 버전의 모델에 대해, 마우스 (군당 8마리의 마우스)에 비히클 또는 시험 화합물을 100 mg/kg에서 경구로 예비-투여한지 15분 후에 마우스에 TNF (30 µg/마우스)를 i.v. 투여하였다. 모든 데이터를 평균 ± 평균의 표준 오차로서 나타내었다. 이 모델에서 시험한 화합물에 대한 데이터가 표 2에 제공되어 있다. 각각 시간에 따라 및 7.5시간 시점에서 나타낸 실시예 203의 화합물에 대한 대표적인 데이터가 도 4A 및 4B에 제공되어 있다.

[0848]

표 2.

<u>실시예 번호</u>	<u>용량 (mg/kg)</u>	<u>% 억제</u>
203	1	-14
203	10	45
203	100	86

[0849]

생물학적 시험관내 세포 검정

[0850]

[0851] RIP1 억제제의 효능을 네크롭토시스 검정에서 인간 단핵구성 백혈병 U937 또는 마우스 L929 섬유육종 세포를 사용하여 마우스 시험관내 시험할 수 있다. 문헌 [He, S. et al. 2009. Cell 137(6):1100-1111] 및 국제 특허 출원 번호 PCT/IB2014/059004, 현재 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014/125444에 기재된 방법을 사용하여 결정된 바와 같이, 실시예 1-209의 화합물은 대략 5.0 내지 9.0의 pIC₅₀을 나타냈다.

[0852]

[0852] 예를 들어, 실시예 2, 3, 6, 7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 22, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 76, 79, 80, 87, 105, 108, 112, 114, 122, 124, 125, 130, 131, 139, 140, 146-148, 151, 153-155, 158, 164, 171, 172, 175-177, 179, 180, 184, 185, 187-190의 화합물은 대략 7.0 내지 9.0의 평균 pIC₅₀으로 상기 방법에서 U937 세포에서의 괴사를 억제하였다.

[0853]

[0853] 예를 들어, 실시예 3, 7, 13, 15, 40, 44, 50, 53, 56, 60, 65, 66, 68, 76, 79, 93 및 190의 화합물은 대략 7.0 내지 9.0의 평균 pIC₅₀으로 상기 방법에서 U937 세포에서의 괴사를 억제하였다.

[0854]

[0854] 예를 들어, 실시예 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66, 68, 91, 93 및 172의 화합물은 각각 대략 7.8, 8.3, 7.2, 6.8, 7.5, 6.6, 7.8, 6.4, 6.8, 7.5, 7.2, 8.0, 8.6, 7.0, 7.0 및 8.0의 평균 pIC₅₀으로 상기 방법에서 U937 세포에서의 괴사를 억제하였다.

[0855]

[0855] 또한, 실시예 16, 17, 23, 64, 81, 174 및 209의 화합물은 각각 대략 7.9, 6.2, 6.3, 6.5, 6.2, 6.3 및 5.7의

평균 pIC_{50} 으로 상기 방법에서 U937 세포에서의 괴사를 억제하였다.

[0856] 예를 들어, 실시예 2, 13, 15, 40, 44, 48, 50, 56, 66, 68, 91, 93 및 172의 화합물은 각각 대략 6.7, 8.3, 7.7, 7.8, 7.4, 6.7, 7.7, 7.3, 11.8, 8.3, 6.6, 7.1 및 6.2의 평균 pIC_{50} 으로 상기 방법에서 L929 세포에서의 괴사를 억제하였다. 생존율을 셀-타이터 글로(Cell Titer-Glo) 키트를 사용하여 세포 ATP 수준을 정량화함으로써 측정하였다. 모든 데이터는 평균 ± 평균의 표준 편차이다.

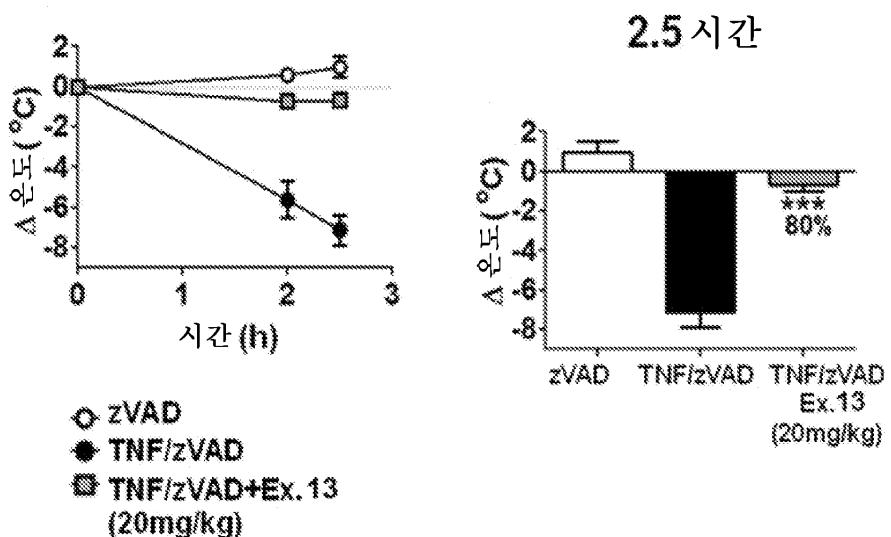
[0857] 참고문헌: WO2010075561A; EP295695 (US4,839,376; US4,990,529); EP322691 (US4,895,947); WO2009086303 (US20090163545); Postovskii, I. Y.; Vereshchagina, N. N., Doklady Akademii Nauk SSSR, 110, 802-804 (1956); Liu, X.-H., Hecheng Huaxue, 15 (2), 212-215 (2007); Santos, J. M.; Lopez, Y.; Aparicio, D.; Palacios, F., J. Org. Chem., 73(2), 550-557 (2008); Liu, X.-H.; Zhu, J.; Pan, C. -X.; Song, B.-A., Yingyong Huaxue, 24 (10), 1162-1166 (2007).

도면

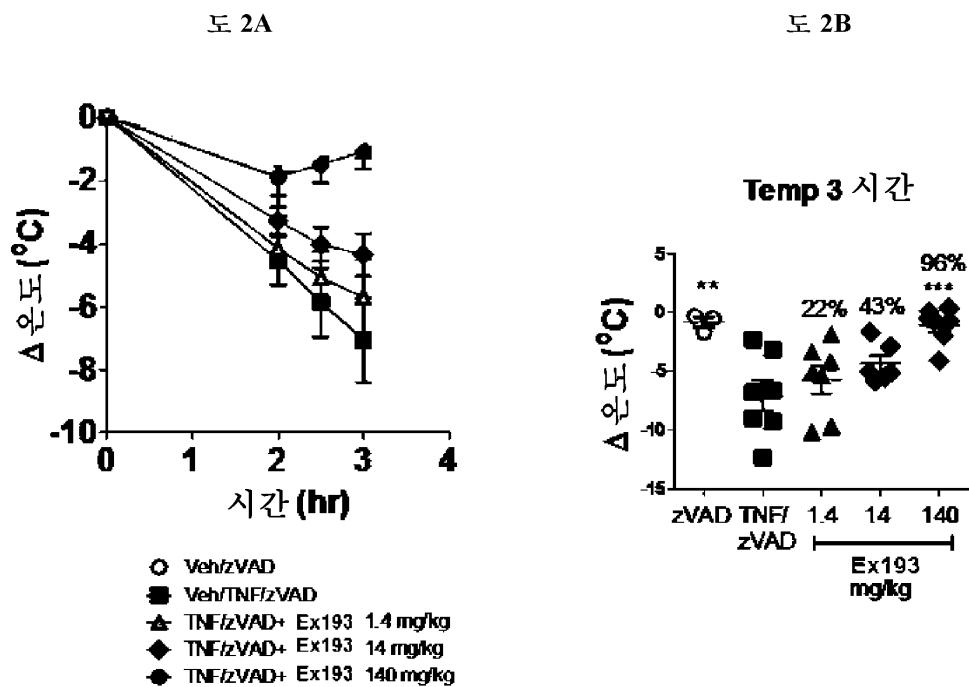
도면1

도 1A

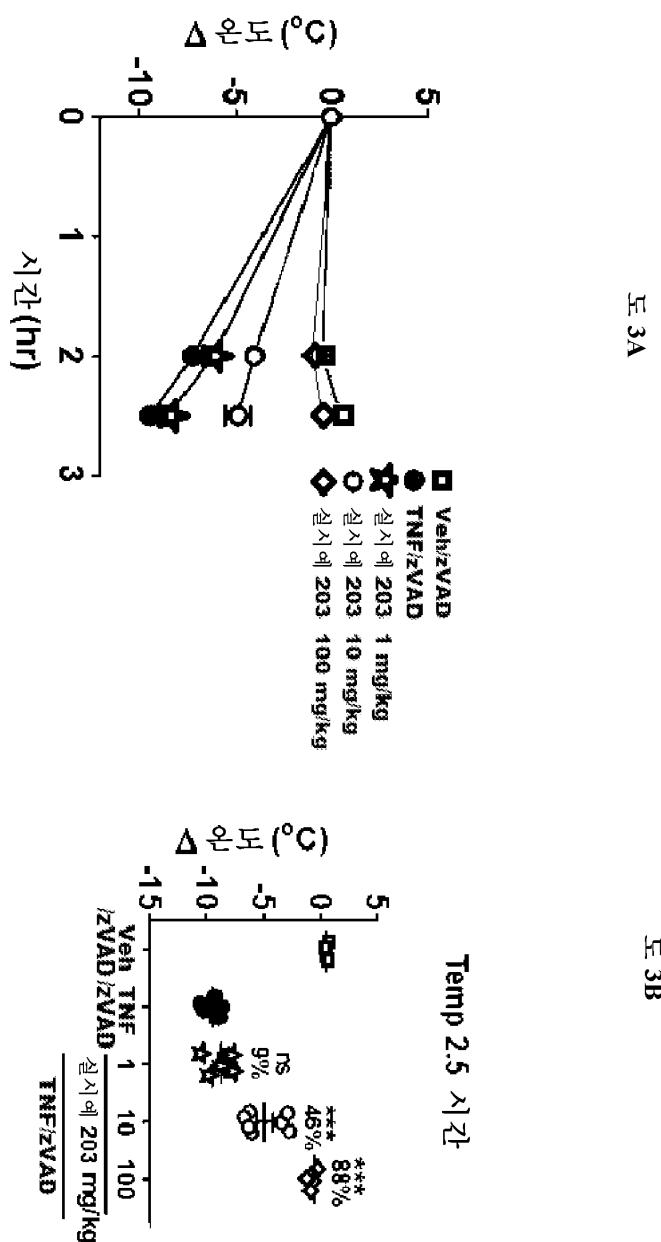
도 1B



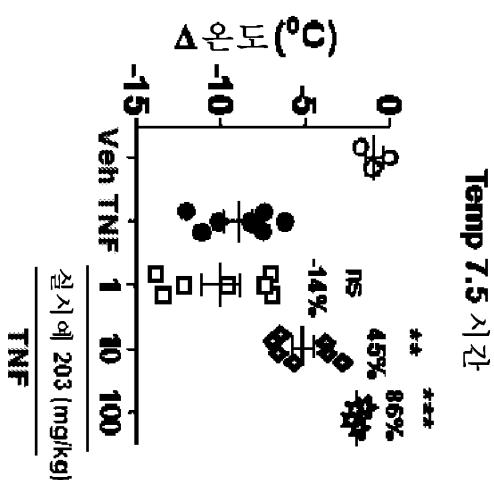
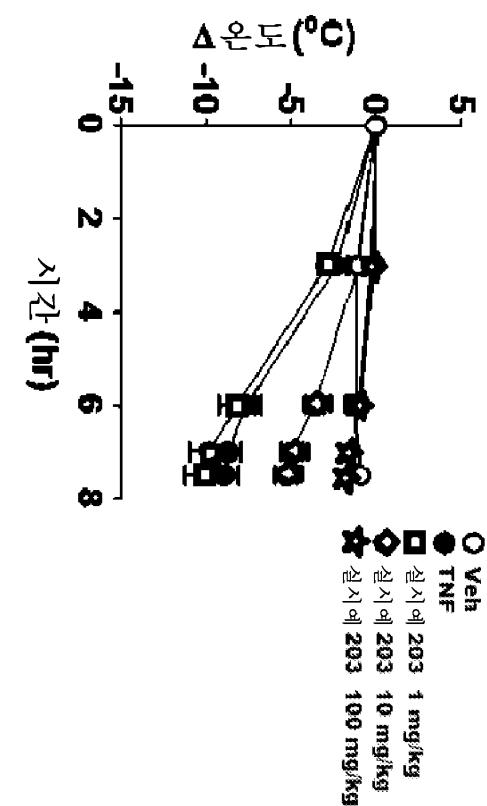
도면2



도면3



도면4



도면5

