



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0056233  
(43) 공개일자 2025년04월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 29/00 (2023.01) A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 487/04 (2022.08)  
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7009740
- (22) 출원일자(국제) 2023년08월28일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2025년03월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2023/030980
- (87) 국제공개번호 WO 2024/048519  
국제공개일자 2024년03월07일
- (30) 우선권주장  
JP-P-2022-135949 2022년08월29일 일본(JP)  
JP-P-2023-027426 2023년02월24일 일본(JP)

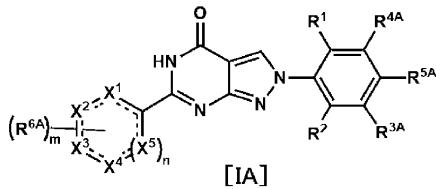
- (71) 출원인  
니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤  
일본국 도쿄도 미나토쿠 토라노몽 4초메 1방 1고
- (72) 발명자  
오바, 유스케  
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1  
반 1고 니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠  
소고갱큐쇼 내  
아다치, 가오루  
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1  
반 1고 니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠  
소고갱큐쇼 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 피라졸로피리미딘 화합물 및 그의 의약 용도

(57) 요약

NLRP3 인플라마솜 저해 활성을 갖는 피라졸로피리미딘 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물, 및 그 의약 용도 등이 제공된다. 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(식 중 각 기호는 명세서 중에서 정의한 바와 같다).



(52) CPC특허분류

*A61P 1/00* (2018.01)  
*A61P 25/28* (2018.01)  
*A61P 29/00* (2023.02)  
*A61P 9/10* (2018.01)

(72) 발명자

**사쿠라이, 겐타로**

일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1반  
1고 니뿐 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠소고  
갱큐쇼 내

**사토, 심페이**

일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1반  
1고 니뿐 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠소고  
갱큐쇼 내

**이토, 순야**

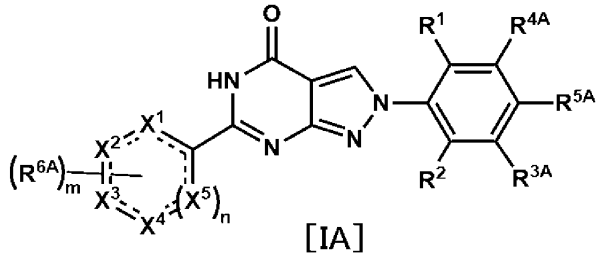
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1반  
1고 니뿐 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠소고  
갱큐쇼 내

명세서

청구범위

청구항 1

식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[식 중, 결합:



은 단결합 또는 이중 결합이고,

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,

- (1) 수소,
- (2) 히드록시,
- (3) 시아노,
- (4)  $C_{1-6}$ 알킬{여기서, 해당 알킬은,
  - (a) 히드록시,
  - (b)  $C_{1-4}$ 알콕시 및
  - (c)  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},
- (5)  $C_{1-6}$ 알콕시{여기서, 해당 알콕시는,  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 치환되어도 된다),
- (6) 할로젠,
- (7)  $C_{1-4}$ 할로알킬,
- (8) -CHO,
- (9) -O- $C_{1-4}$ 할로알킬,
- (10) -O- $C_{3-6}$ 시클로알킬,
- (11) -CO- $C_{1-4}$ 알킬,
- (12) -CO- $C_{3-6}$ 시클로알킬,
- (13) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>{여기서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로, 수소 또는 2,4-디메톡시벤질이거나, 혹은 R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>이, 이들이 결합하는 질소 원자와 함께, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>기가 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 6원의 헤테로시클로알킬을 형성해도 된다), 또는
- (14)  $C_{3-6}$ 시클로알킬이고,

$R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 각각 독립적으로,

- (1) 수소,
- (2)  $C_{1-4}$ 알킬, 또는
- (3)  $C_{1-4}$ 할로알킬이고,

$R^{5A}$ 는,

- (1) 수소,
- (2) 시아노,
- (3)  $C_{1-6}$ 알킬,
- (4)  $C_{2-6}$ 알케닐,
- (5)  $C_{2-5}$ 알키닐,
- (6)  $C_{1-4}$ 알콕시,
- (7) 할로젠,
- (8)  $C_{1-6}$ 할로알킬,
- (9)  $C_{2-6}$ 할로알케닐,
- (10)  $-O-C_{1-4}$ 할로알킬,
- (11)  $C_{3-6}$ 시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
  - (a) 히드록시,
  - (b) 할로젠 및
  - (c)  $C_{1-4}$ 할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},
- (12)  $C_{5-6}$ 시클로알케닐, 또는
- (13) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이거나, 혹은

$R^{5A}$ 는  $R^{3A}$  또는  $R^{4A}$ , 및 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께,

- (1)  $C_{5-6}$ 시클로알켄, 또는
- (2) 산소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄을 형성해도 되고,

$R^{6A}$ 는, 독립적으로

- (1)  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),
- (2)  $C_{1-4}$ 알콕시,
- (3) 할로젠,
- (4)  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는
- (5) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고,

m은 0, 1, 또는 2이고,

m이 2일 때,

인접하는 2개의 R<sup>6A</sup>는, 이들이 결합하는 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup> 중 인접하는 2개와 함께, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알칸 또는 헤테로시클로알켄을 형성해도 되고,

n은 0 또는 1이고,

n이 0일 때,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 또는 X<sup>4</sup>로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 1, 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하고,

n이 1일 때,

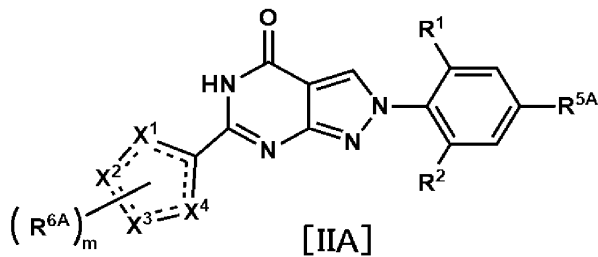
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 또는 X<sup>5</sup>로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다]

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>가 수소인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 식 [IIA]로 표시되는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 m은 제1항과 동의이다)

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 트리아졸릴을 형성하는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

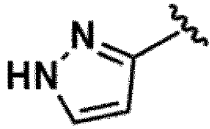
**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피라졸릴, 이미다졸릴, 또는 티아졸릴을 형성하는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

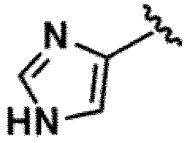
**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께,

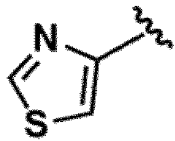
식 (1):



, 식 (2):



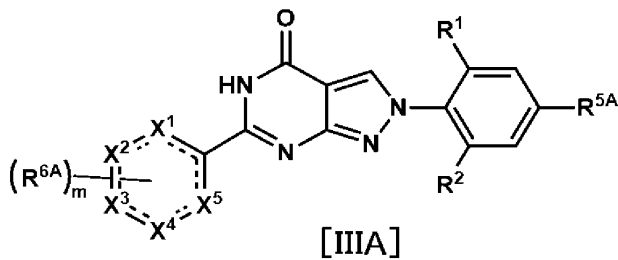
, 또는 식 (3):



을 형성하는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 7**

제1항 또는 제2항에 있어서, 식 [IIIA]로 표시되는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> 및 m은 제1항과 동의이다)

**청구항 8**

제1항, 제2항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜 또는 피라지닐을 형성하는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

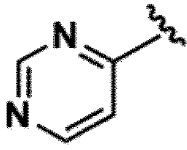
**청구항 9**

제1항, 제2항, 제7항 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피리다지닐 또는 피리미딜을 형성하는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

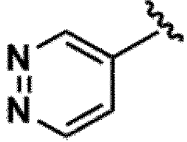
**청구항 10**

제1항, 제2항, 제7항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께,

식 (1'):



, 또는 식 (2'):



를 형성하는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0 또는 1인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 적어도 하나가

C<sub>1-6</sub>알킬{여기서, 해당 알킬은,

(a) 히드록시,

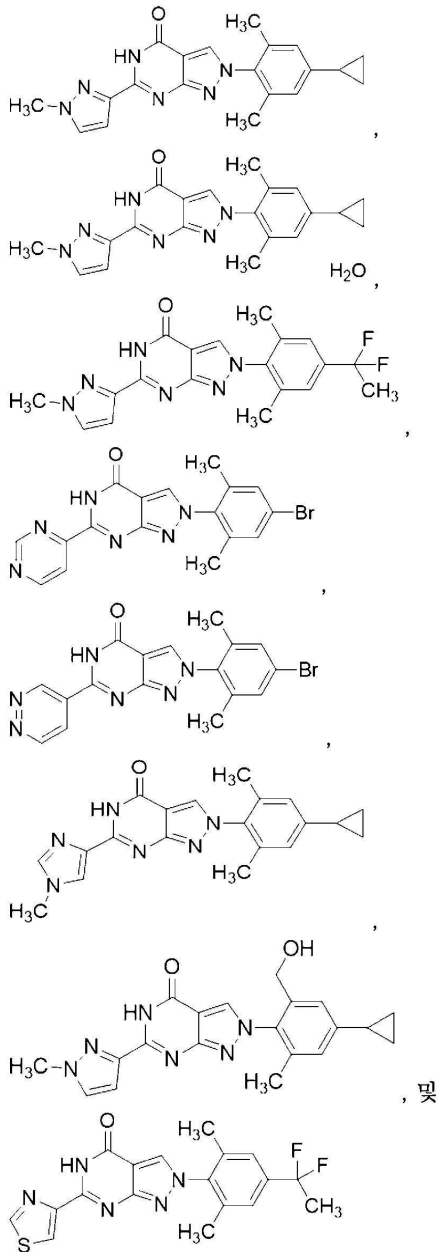
(b) C<sub>1-4</sub>알콕시 및

(c) C<sub>3-6</sub>시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다}, 또는

할로겐인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 13**

하기 구조식:



으로 이루어지는 군에서 선택되는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과, 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, NLRP3 인플라마솜 저해제.

**청구항 16**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군, 비알콜성 지방간염, 통풍, 허혈성 심질환, 알츠

하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 치료제 또는 예방제.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 치료제 또는 예방제.

**청구항 19**

제16항에 있어서, 질환이 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는, 치료제 또는 예방제.

**청구항 20**

치료 상 유효량의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유 동물에 투여하는 것을 포함하는, NLRP3 인플라마솜을 저해하는 방법.

**청구항 21**

치료 상 유효량의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유 동물에 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군, 비알콜성 지방간염, 통풍, 허혈성 심질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 방법.

**청구항 23**

제21항에 있어서, 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 방법.

**청구항 24**

제21항에 있어서, 질환이 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는, 방법.

**청구항 25**

NLRP3 인플라마솜 저해제를 제조하기 위한 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.

**청구항 26**

다발성 경화증, 염증성 장질환, 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군, 비알콜성 지방간염, 통풍, 허혈성 심질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 사용.

**청구항 28**

제26항에 있어서, 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 사용.

**청구항 29**

제26항에 있어서, 질환이 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는, 사용.

**청구항 30**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, NLRP3 인플라마솜의 저해에 사용하기 위한, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 31**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군, 비알콜성 지방간염, 통풍, 허혈성 심질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 34**

제31항에 있어서, 질환이 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증 및 외상성 뇌손상으로 이루어지는 군에서 선택되는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은, NLRP3 인플라마솜 저해 활성을 갖는 피라졸로피리미딘 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물, 및 그의 의약 용도 등에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] NLRP3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3)은, NLR(NOD-like receptors) 패밀리에 속하는 패턴 인식 수용체이며, 마크로파지, 마이크로글리아 등의 탐식계 세포뿐만 아니라 사구체 상피 세포나 요세관 상피 세포 등의 비면역 세포에도 발현한다.

[0003] NLRP3은 세포 장애 인자(ATP, HMGB1, S100, 요산 결정, 실리카 등) 특이적인 분자 패턴인 DAMPs(Danger Associated Molecular Patterns)나, 병원 미생물(바이러스, 세균, 진균 등) 특이적인 분자 패턴인 PAMPs(Pathogen Associated Molecular Patterns)를 인식하고, 이들의 분자와 결합해서 활성화된다.

[0004] 활성화한 NLRP3은, 어댑터 단백질인 ASC(Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) 및 시스테인 프로테아제인 카스파아제 1과 단백질-단백 상호 작용에 의해 회합하고, 세포 내 단백질 복합체인 NLRP3 인플라마솜을 형성한다. NLRP3 인플라마솜 형성에 의해, 복합체 내의 카스파아제 1은 활성화형으로 변환되고, 활성화형 카스파아제 1은 염증 유발성 사이토카인인 IL-1β의 전구체인 proIL-1β를 활성화형 IL-1β에, IL-18의 전구체인 proIL-18을 활성화형 IL-18에 각각 변환한다. 세포외에 분비된 활성화형 IL-1β는 주위의 세포에 의한 염증성 사이토카인·케모카인 산생 유도나 T 세포 등의 면역 세포 활성화를 개재해서 염증 반응을 야기한다.

- [0005] 다발성 경화증 환자의 뇌 및 뇌 척수액에서는 DAMPs양의 증가(비특허문헌 1)나, 병소부의 카스파아제 1 발현량, 뇌 척수액 중의 IL-1 $\beta$  양의 증가가 확인되었다(비특허문헌 2). 또한, 본 질환의 만성 진행기의 병소에는 활성화된 마이크로글리아가 존재하고(비특허문헌 3), DAMPs의 자극을 받은 활성화된 마이크로글리아는 IL-1 $\beta$  등의 염증성 사이토카인을 생성해서 신경 염증이거나 신경 장애를 유발한다(비특허문헌 4). 따라서, NLRP3 인플라마솜은 다발성 경화증의 병태 발현에 관여한다고 생각된다.
- [0006] 미엘린 올리고 덴드로사이트 당단백질(MOG; Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein)을 마우스에 감염해서 제작한 MOG<sub>35-55</sub>EAE 모델 마우스에서는, 다발성 경화증에 유사한 운동 기능 장애가 발현한다. 그러나, NLRP3 녹아웃 마우스에서는 MOG<sub>35-55</sub>EAE 모델에 있어서 운동 기능 장애의 발증이 억제된다(비특허문헌 5). 또한, 구리 킬레이트 화합물인 쿠프리존을 마우스에 투여해서 제작한 쿠프리존 모델 마우스에서는, 다발성 경화증에 유사한 중추 신경의 탈수가 발현하지만, NLRP3 녹아웃 마우스에서는 쿠프리존 모델에 있어서 탈수 진행이 지연한다(비특허문헌 6). NLRP3 인플라마솜 저해약인 JC-171은 MOG<sub>35-55</sub>EAE 모델에 있어서, 발증 후 투여에 있어서 운동 기능 장애를 억제했다(비특허문헌 7). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 다발성 경화증의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0007] 만성 신장병 환자의 신장에 있어서 NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 8, 9). 또한, 비임상 만성 신장병 모델인 5/6 신장 적출 모델에 있어서, NLRP3 녹아웃에 의한 단백뇨 및 요세관 간질 섬유화의 억제 효과가 보고되고 있다(비특허문헌 10). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 만성 신장병의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0008] 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병) 환자의 장에 있어서, NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 11). NLRP3의 활성화에 의해 생성되는 IL-1 $\beta$ 는 IBD 환자의 장 점막에 있어서 증가하고 있고, 대장 부위로부터의 IL-1 $\beta$  분비량 증가는, 병태의 악화와 정의 상관이 확인되어 있는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 11). 또한, 인플라마솜 활성을 부로 제어하는 CARD8의 기능 부전에 의해, 크론병에의 감수성이 높아지는 것, NLRP3 인플라마솜이 활성화하고 단구로부터의 IL-1 $\beta$  생성이 항진하는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 12). 대장염 모델인 TNBS 유발 대장염 모델에 있어서, NLRP3 결손은, 장 병태를 억제하는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 13). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 염증성 장질환의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0009] 심근경색 환자의 관상 동맥 동맥 경화 부위에 있어서 NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 14). 또한, 동맥 경화증 모델인 고지방식 부하 low-density lipoprotein receptor(LDL) 수용체 결손 마우스에 있어서, NLRP3 녹아웃에 의한 병변 형성의 억제 효과가 보고되고 있다(비특허문헌 15). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 동맥 경화증의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0010] 크리오피린 관련 주기열 증후군(CAPS: Cryopyrin-associated periodic syndrome)은, NLRP3 유전자의 활성화 변이에 의해 일어나는 자기 염증성 질환의 총칭이며, 경증형의 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군(FCAS: Familial cold autoinflammatory syndrome), 중증증의 머클 웰스 증후군(Muckle-Wells Syndrome MWS), 중증형의 만성 유아 신경 피부 관절 증후군(CINCA: Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환(NOMID: Neonatal onset multisystem inflammatory disease)의 3병형으로 분류된다(비특허문헌 16). CAPS에 있어서는, NLRP3 유전자의 200 이상의 돌연변이가 보고되고 있다(비특허문헌 17). 이들의 NLRP3 유전자 변이는, 활성화 시그널이 존재하지 않는 상태에서도 NLRP3 인플라마솜의 형성과 활성화가 일어난다. CAPS 관련 NLRP3 변이를 발현하는 마우스에서는, NLRP3 인플라마솜 및 하류 시그널 전달 분자인 IL-1 $\beta$  및 IL-18에 의존한 전신성의 치사적인 염증을 나타낸다(비특허문헌 18). CAPS 관련 NLRP3 변이 발현 마우스 계통에 있어서, NLRP3 인플라마솜 저해약인 CY-09는 전신성의 치사적 염증을 억제하고 생존율을 개선했다(비특허문헌 19). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 CAPS의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0011] 비알콜성 지방간염(NASH: nonalcoholic steato-hepatitis) 환자의 간장 조직 중에 있어서 NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 20). 또한, NASH 모델인 콜린 결핍 아미노산 치환식 부하 모델에 있어서, NLRP3 녹아웃에 의해 간 섬유화의 억제 효과가 보고되고 있다(비특허문헌 20). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 NASH의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0012] 통풍·통풍성 관절염에 있어서는, 관절 및 관절 주위 조직에 침착한 요산 결정이 염증을 야기한다(비특허문헌 21). 요산 결정은, 마크로파지의 NLRP3를 활성화해서 IL-1 $\beta$  및 IL-18을 생성시킨다(비특허문헌 22). 관절 내 요산 주입 관절염 모델에 있어서 NLRP3 인플라마솜 저해약인 OLT1177은 관절염을 억제했다(비특허문헌 23). 이

상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 통풍·통풍성 관절염의 치료약이 될 것으로 생각된다.

- [0013] 관절 류머티즘 환자의 관절 활막, 말초혈 단핵 세포에 있어서 NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 24). 또한, 관절 류머티즘 모델인 콜라겐 유발성 관절염에 있어서도, 활막에 있어서의 NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 25). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 관절 류머티즘의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0014] 접촉성 피부염을 유발하는 트리니트로 클로로벤젠은, NLRP3 활성화를 개재해서 인간 피부 케라티노사이트로부터의 IL-1 $\beta$  산생을 증가시켜서, 접촉성 피부염 모델인 트리니트로 클로로벤젠 유발 피부염 모델에 있어서도, NLRP3 녹아웃에 의해 피부염의 발증이 억제되는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 26). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 접촉성 피부염의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0015] 드라이아이 환자의 눈물이나 눈 표면에 있어서 NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 27, 28). 또한, 배양 인간 각막 상피 세포에 고침투압 스트레스를 부하하고 드라이아이 상태를 유발하면, NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승과 IL-1 $\beta$  산생 증가가 확인되고, NLRP3 유전자의 녹다운에 의해 IL-1 $\beta$  산생이 억제되는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 28). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 드라이아이의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0016] 급성 심근경색 환자의 심근 조직에 침윤한 마크로파지, 호중구에 있어서 NLRP3 인플라마솜의 ASC 도메인의 발현 상승이 보고되고 있다(비특허문헌 29). 또한, 심근경색 모델인 허혈 재관류 모델에 있어서, 경색 부위에 있어서의 NLRP3 인플라마솜 관련 유전자의 발현 상승이 확인되고, NLRP3 유전자의 녹다운에 의해 경색 면적의 감소와 심근수축력 저하가 억제되는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 30). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 급성 심근경색 등 허혈성 심질환의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0017] 전신성 에리테마토데스(SLE: systemic lupus erythematosus) 환자의 혈청이나 사구체에 있어서, IL-1 $\beta$ , 또는 IL-18의 발현이 증가하고(비특허문헌 31, 32), 마크로파지에 있어서는 NLRP3 유전자의 발현과 IL-1 $\beta$ 의 산생이 증가하는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 33). 또한, NLRP3 유전자의 활성화 변이를 갖는 Nlrp3-R258W 마우스에서는, 프리스탄의 투여에서 발현하는 루푸스 신염 유사 증상이 증악한다(비특허문헌 34). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 SLE 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0018] 상기 질환 외에도, NLRP3 인플라마솜 저해약에 의해 유효성이 기대되는 질환으로서, 전신형 연소성 특발성 관절염(비특허문헌 35), 재발성 심막염(비특허문헌 36), 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군)(비특허문헌 37), 슈넛트라 증후군(비특허문헌 38), IL-1 수용체 길항 분자 결손증(비특허문헌 39), 가족성 지중해열(비특허문헌 40), 메발론산 키나아제 결손증(비특허문헌 40), 고IgD 증후군(비특허문헌 40), TNF 수용체 관련 주기성 증후군(비특허문헌 40), 베체트병(비특허문헌 41), 폐암(비특허문헌 42) 등을 들 수 있다. 이들 질환은, 카나키누맙 등의 항IL-1 $\beta$  항체나 릴로나셉트 등의 IL-1 저해약에 의한 치료 효과가 보고되고 있다. NLRP3 인플라마솜은 IL-1 $\beta$  등의 염증성 사이토카인의 산생에 관여하는 점에서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 이들 질환의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0019] NLRP3 rs10733113 유전자형은, 건선 환자에게 유의미하게 증가하고 있고, 건선에의 감수성이 높아지고 있는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 43). 또한, 건선 모델인 IL-23 유발 건선 모델에 있어서, NLRP3 결손은 건선 증상을 억제하는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 44). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 건선의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0020] NLRP3 인플라마솜 활성화와 관련된 통풍이나 아테롬성 경화증(동맥 경화증) 및 만성 신장병에 있어서, 고혈압을 수반한다. NLRP3 결손은, 마우스 좌신동맥 협착 모델에 있어서의 고혈압을 억제하는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 45). 또한, NLRP3 인플라마솜 저해약인 MCC950은, 데속시코르티코스테론 아세테이트 식염 마우스 모델에 있어서의 고혈압을 억제하는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 46). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 고혈압의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0021] 당뇨병성 망막증 환자의 증식막에 있어서 NLRP3의 발현이 항진되고 있는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 47). 또한, 당뇨병성 망막증 모델인 STZ 유발 망막증 모델에 있어서, NLRP3의 발현이 항진되고 있다(비특허문헌 48). 본 모델에 있어서, NLRP3 shRNA에 의한 NLRP3 발현 저하는, IL-1 $\beta$  및 VEGF 분비 감소, 신경절 세포량 증가 및 망막 장애 회복을 나타내는 것이 보고되고 있다(비특허문헌 49). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 당뇨병성 망막증의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0022] 알츠하이머병 환자, MCI(경증 인지 장애) 환자 및 알츠하이머병 모델 마우스인 APP/PS1 마우스에서는, 뇌에 있

어서의 NLRP3 인플라마솜 활성화가 발생하고, APP/PS1 마우스에 있어서의 NLRP3 결손에 의해, 공간 기억 장애의 발현이 억제된다(비특허문헌 50). NLRP3 저해약인 MCC950은, APP/PS1 마우스에 있어서, 마이크로글리아에 있어서의 NLRP3 활성화를 억제하고, 인지 기능 장애를 개선한다(비특허문헌 51). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 알츠하이머병 및 MCI 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0023] 파킨슨병 환자 및 파킨슨병 병태 모델인  $\alpha$ -시누클레인 PFF(pre-formed fibril) 주입 마우스의 흑질에 있어서는, 마이크로글리아에 있어서의 NLRP3 인플라마솜 관련 분자의 발현 증가와 NLRP3 인플라마솜 활성화가 발생한다(비특허문헌 52). NLRP3 저해약인 MCC950은,  $\alpha$ -시누클레인 PFF 주입 마우스에 있어서, 흑질에 있어서의 NLRP3 활성화를 억제하고, 흑질의 도파민 뉴런의 신경 세포사를 억제한다(비특허문헌 52). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 파킨슨병 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0024] 헌팅턴병 환자에서는, NLRP3 인플라마솜 관련 사이토카인인 IL-1 $\beta$ 의 뇌 척수액 중 농도가 증가한다(비특허문헌 53). 헌팅턴병의 병태 모델인 R6/2 마우스에 있어서, 선조체에서의 NLRP3 인플라마솜 발현량은 증가한다(비특허문헌 54). NLRP3 저해약인 MCC950은 R6/2 마우스의 선조체에 있어서의 NLRP3 인플라마솜 활성화를 억제하고, 선조체에 있어서의 신경 세포사를 억제하고, 증상 진행을 억제한다(비특허문헌 55). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 헌팅턴병 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0025] 근위축성 측삭 경화증(ALS: Amyotrophic lateral sclerosis) 환자의 척수에서는, NLRP3 인플라마솜, IL-18 및 활성화형 카스파아제 1의 발현이 증가한다(비특허문헌 56). ALS 모델 마우스인 SOD1G93A 마우스 및 TDP-43Q331K 마우스의 척수에서는, IL-1 $\beta$ , Nlrp3, Pycard 및 Casp1의 mRNA 발현이 증가한다(비특허문헌 57). NLRP3 저해약인 MCC950은, SOD1G93A 및 TDP-43 단백질이 유도하는 마이크로글리아에 있어서의 NLRP3 활성화를 억제하고, IL-1 $\beta$  생성을 저하시킨다(비특허문헌 57). SOD1G93A 마우스에 있어서, IL-1 $\beta$  혹은 카스파아제 1을 결손시키면 생존 기간이 연장되고, IL-1 $\beta$  수용체 항체를 투여하면 병태 진행이 억제되어, 생존 기간이 연장된다(비특허문헌 58). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 ALS 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0026] 외상성 뇌손상(TBI; traumatic brain injury) 환자의 뇌 조직이나 뇌 척수액 중에서는, NLRP3 인플라마솜의 발현량이 증가한다(비특허문헌 59, 60). TBI 모델 래트의 뇌 조직에서는, NLRP3 인플라마솜의 발현량이 증가하고, IL-1 $\beta$  나 IL-18의 발현량도 증가한다(비특허문헌 61). NLRP3 저해약인 MCC950은 TBI 모델 마우스에 있어서의 IL-1 $\beta$  생성을 억제하고, 뇌 외상 후의 신경 증상 발현을 억제한다(비특허문헌 62). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 TBI 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0027] 뇌경색 환자, 뇌경색 모델인 중대뇌 동맥 폐색(MCAO; middle cerebral artery occlusion (MCAO)) 마우스 및 뇌내 출혈 모델 래트의 뇌 조직에 있어서는, NLRP3 인플라마솜, IL-1 $\beta$  및 IL-18의 발현이 증가한다(비특허문헌 63, 64). 또한, NLRP3 저해약인 MCC950은, MCAO 모델, 뇌내 출혈 모델 래트에 있어서 신경 보호 작용을 나타냈다. 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 뇌경색 치료약 및 뇌출혈 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0028] 측두엽 간질 환자의 뇌 조직, 및 필로카르핀 유발 간질 모델 마우스에서는, NLRP3 인플라마솜의 발현이 증가한다(비특허문헌 65, 66). 또한, 필로카르핀 유발 간질 모델 마우스에 있어서, NLRP3 인플라마솜의 결손 및 NLRP3 저해약인 MCC950 투여는, 간질 발현의 원인이 되는 해마 신경 세포의 아포토시스를 억제한다(비특허문헌 66). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 간질 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0029] 우울증 환자의 말초 혈중에서는, NLRP3 인플라마솜 발현량, IL-1 $\beta$  농도 및 IL-18 농도가 증가하고, IL-1 $\beta$  농도와 우울증 증상 스코어는 상관을 나타낸다(비특허문헌 67). 우울증의 병태 모델인 LPS 유발 모델, 만성 스트레스 유발 모델, 또는 사회 패배 모델에 있어서, 뇌 조직 중의 NLRP3 인플라마솜, IL-1 $\beta$ , 또는 IL-18의 발현량의 증가나 NLRP3 인플라마솜 활성화가 발생한다(비특허문헌 68, 69, 70). 또한, 병태 모델에 있어서, NLRP3 저해약인 MCC950의 투여나 NLRP3 결손은, 치는 증상의 개선 작용을 나타낸다(비특허문헌 69, 70). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 우울증 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0030] 자폐 스펙트럼장애(ASD; Autism Spectrum Disorder) 환자의 말초혈에서는, NLRP3 인플라마솜 발현량이나 IL-1 $\beta$  및 IL-18 농도가 증가한다(비특허문헌 71). Maternal immune activation(MIA) 모델에서는 임신 동물에 대한 PolyIC 투여에 의해 자에게 ASD 증상이 발현하지만, 본 모델의 태아뇌에 있어서 IL-1 $\beta$  발현이 증가하고, NLRP3 저해약인 MCC950을 모체에 투여하면, 자의 ASD 증상 발현이 억제된다(비특허문헌 72). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, ASD 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0031] 척수를 손상시킨 마우스의 척수에서는, NLRP3 인플라마솜, 또는 IL-1 $\beta$  발현이 증가하고, NLRP3 활성화가 확인된다(비특허문헌 73, 74). 또한, NLRP3 저해약인 MCC950 투여를 척수 손상 후의 마우스에 투여하면, 척수에 있

어서의 NLRP3 활성화나 IL-1 $\beta$  발현을 억제하고, 운동 기능의 회복이 촉진된다(비특허문헌 73). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 척수 손상의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0032] 패혈증 모델 동물인 장관 천공 모델에서는, 뇌내에 있어서의 NLRP3 인플라마솜, 또는 IL-1 $\beta$ 의 발현 증가와 활성화가 일어나고, 해마 신경 세포의 장애나, 패혈증성 뇌증의 증상인 기억 장애를 나타낸다(비특허문헌 75, 76). NLRP3 저해약인 MCC950을 장관 천공 모델에 투여하면, NLRP3 인플라마솜 활성화가 억제되어, 기억 장애가 개선한다(비특허문헌 76). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 패혈증성 뇌증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0033] 신경 장애성 동통 모델 동물인 만성 협착 손상(CCI) 모델에서는, 척수 내 글리아 세포나 뉴런에 있어서 IL-1 $\beta$ 나 NLRP3 인플라마솜 관련 분자의 발현량이 증가한다(비특허문헌 77). 또한, 항암제 유발 신경 장애에 있어서의 신경 장애성 동통 모델인 파클리탁셀 유발 동통 모델에 있어서, 척수 후근 신경절이나 좌골 신경에 있어서, NLRP3 인플라마솜 관련 분자의 발현량이 증가한다(비특허문헌 78). 또한, 삼차 신경통 모델 동물에 있어서, 척수 후각에 있어서의 NLRP3 인플라마솜 발현량이 증가하고, 척수 내 NLRP3을 결손시킴으로써, 척수 내 NLRP3 인플라마솜 활성화 및 기계적 자극에 대한 알로디니아가 억제된다(비특허문헌 79). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 신경 장애성 동통의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0034] SARS-CoV-2를 감염시킨 마우스에서는, 폐 조직에 있어서 IL-1 $\beta$ 나 NLRP3 인플라마솜 관련 분자의 발현량의 증가가 확인된다. 그 한편, NLRP3 녹아웃 마우스에서는 그들 발현량의 증가는 확인되지 않고, SARS-CoV-2에 기인한 위중한 호흡기 염증은 억제된다. 또한, SARS-CoV-2를 감염시킨 마우스에 NLRP3 저해약인 MCC950을 투여하면, 폐에 있어서의 NLRP3 인플라마솜의 활성화나 과잉의 면역 반응이 억제된다(비특허문헌 80). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은, SARS-CoV-2에 기인한 COVID-19의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0035] 타우 단백질 변이를 갖는 전두측 두형 인지증 환자의 대뇌 피질에 있어서, NLRP3 인플라마솜의 ASC 도메인 및 성숙 IL-1 $\beta$  단백질의 증가가 보고되고 있다(비특허문헌 81). 또한, 전두측 두형 인지증 모델인 Tau22 마우스(인간 변이 타우 단백질 발현 마우스)의 대뇌 피질에 있어서도, NLRP3 인플라마솜의 ASC 도메인 및 절단 후 카스파아제 1의 증가가 보고되고, NLRP3 녹아웃에 의해 타우 병변 형성의 억제 효과 및 인지 기능 저하의 억제 작용도 보고되고 있다(비특허문헌 81). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은 전두측 두형 인지증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0036] NLRP3 유전자의 활성화 변이에 의해 일어나는 NLRP3 관련 자기 염증성 질환(NLRP3-AID)의 환자에 있어서, 가령 황반 변성증(AMD)의 발증 원인 물질이라 생각되는 드루젠의 형성이 확인되었다(비특허문헌 82). 또한, 가령 황반 변성증 모델 중 하나인 Alu RNA 유발 망막 색소 상피 세포 변성 모델에 있어서, NLRP3 저해제는 망막 색소 상피 세포의 변성을 억제했다(비특허문헌 83). 가령 황반 변성증의 별도 모델인 레이저 유발 맥락막 혈관 신생 모델에 있어서, NLRP3 저해제는 혈관 신생을 억제했다(비특허문헌 83). 이상의 결과로부터, NLRP3 인플라마솜 저해약은, 가령 황반 변성증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0037] 당뇨병 황반 부종의 환자에서는, 당뇨병에 의해 망막 혈관 투과성이 항진하고, 혈액의 성분이 망막 내로 누출된다(비특허문헌 84). NLRP3 저해약인 MCC950은, STZ 유발 당뇨병 마우스에 있어서, 항진한 망막 혈관 투과성을 개선했다(비특허문헌 85). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 당뇨병 황반 부종의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0038] 유전성 일과성 각막 내피염은, NLRP3 유전자의 활성화 변이에 의해 일어나는 크리오피린 관련 주기열 증후군 중 하나이다(비특허문헌 86). 따라서, NLRP3 인플라마솜 저해약은 유전성 일과성 각막 내피염의 치료약이 될 것으로 생각된다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

[0039] (비특허문헌 0001) Andersson, A et al., Pivotal advance: HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. J Leukoc Biol., 2008, Vol 84 (5), p.1248-55

(비특허문헌 0002) Voet, S et al., A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation. Nat Commun., 2018, Vol 9(1), p2036.

(비특허문헌 0003) Politis, M et al., Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS

correlates with disability. *Neurology*, 2012, Vol 79(6), p523-30.

(비특허문헌 0004) Hernandez-Pedro, N et al., PAMP-DAMPs interactions mediates development and progression of multiple sclerosis. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2016, Vol 8, p13-28.

(비특허문헌 0005) Denis, G et al., NLRP3 Plays a Critical Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Mediating Th1 and Th17 Responses. *J Immunol.*, 2010, Vol 185 (2) p974-981

(비특허문헌 0006) Jha, S et al., The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. *J Neurosci.*, 2010 Vol 30(47), p15811-20

(비특허문헌 0007) Guo, C et al., Development and Characterization of a Hydroxyl-Sulfonamide Analogue, 5-Chloro-N-[2-(4-hydroxysulfamoyl-phenyl)-ethyl]-2-methoxy-benzamide, as a Novel NLRP3 Inflammasome Inhibitor for Potential Treatment of Multiple Sclerosis. *ACS Chem Neurosci.* , 2017, Vol 8(10), p2194-2201

(비특허문헌 0008) Akosua Vilaysane et al., The NLRP3 Inflammasome Promotes Renal Inflammation and Contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct; 21(10): 1732-1744.

(비특허문헌 0009) Shahzad K et al., Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015 Jan;87(1):74-84.

(비특허문헌 0010) Gong W et al., NLRP3 deletion protects against renal fibrosis and attenuates mitochondrial abnormality in mouse with 5/6 nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 May 15;310(10):F1081-8

(비특허문헌 0011) Ranson N et al., NLRP3-dependent and -independent processing Interleukin-1 $\beta$  in active Ulcerative colitis. *Int J mol Sci* 2018; 20pii:E57.

(비특허문헌 0012) Mao L et al., Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn' s disease. *J Clin Invest* 2018; vol 128:1793-1806.

(비특허문헌 0013) Bauer c. et al., Protective and aggravating effects of NLRP3 inflammasome activation in IBD models : influence of genetic and environmental factors. *Dig.Dis* 2012 vol 30 suppl 1 82-90.

(비특허문헌 0014) Paramel V G et al., NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e003031.

(비특허문헌 0015) Duester P et al., NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010 Apr 29;464(7293):1357-61.

(비특허문헌 0016) Broderick L et al., The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:395-424.

(비특허문헌 0017) Sarrauste M C et al., INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res.* 2003 Jan 1;31(1):282-5.

(비특허문헌 0018) Brydges SD et al., Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest.* 2013 Nov;123(11):4695-705.

(비특허문헌 0019) Jiang H et al., Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med.* 2017 Nov 6;214(11):3219-3238.

(비특허문헌 0020) Wree A et al., NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl).* 2014 Oct;92(10):1069-82.

(비특허문헌 0021) So AK et al., Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Nov;13(11):639-647.

(비특허문헌 0022) Martinon F et al., Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006 Mar 9;440(7081):237-41.

- (비특허문헌 0023) Marchetti C et al., NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018 Aug 3;20(1):169.
- (비특허문헌 0024) Mathews RJ et al., Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1202-10.
- (비특허문헌 0025) Zhang Y et al., NLRP3 Inflammasome Plays an Important Role in the Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9656270.
- (비특허문헌 0026) Watanabe H et al., Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 2007 Aug;127(8):1956-63.
- (비특허문헌 0027) Niu L et al., Upregulation of NLRP3 Inflammasome in the Tears and Ocular Surface of Dry Eye Patients. *PLoS One.* 2015 May 11;10(5):e0126277.
- (비특허문헌 0028) Zheng Q et al., Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. *Exp Eye Res.* 2015 May;134:133-40.
- (비특허문헌 0029) Kawaguchi M et al., Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2011 Feb 15;123(6):594-604.
- (비특허문헌 0030) Sandanger O et al., The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2013 Jul 1;99(1):164-74.
- (비특허문헌 0031) Dellalibera-Joviliano R et al., Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):485-92.
- (비특허문헌 0032) Tucci M et al., Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):251-62.
- (비특허문헌 0033) Yang CA et al., Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in SLE macrophages. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Feb;54(2):324-31.
- (비특허문헌 0034) Lu A et al., Hyperactivation of the NLRP3 Inflammasome in Myeloid Cells Leads to Severe Organ Damage in Experimental Lupus. *J Immunol.* 2017 Feb 1;198(3):1119-1129.
- (비특허문헌 0035) Ruperto N et al., Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2396-406.
- (비특허문헌 0036) Klein AL et al., Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7; 384(1):31-41.
- (비특허문헌 0037) Junge G et al., Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Seminars in Arthritis Rheumatism* 2017 Oct; 47(2):295-302.
- (비특허문헌 0038) Krause K et al., Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4):1311-1320.
- (비특허문헌 0039) Garg M et al., Rilonacept maintains long-term inflammatory remission in patients with deficiency of the IL-1 receptor antagonist. *JCI Insight.* 2017 Aug 17;2(16).
- (비특허문헌 0040) De Benedetti F et al., Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-1919.
- (비특허문헌 0041) Emmi G et al., Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin. Rheumatol.*, 35 (2016), pp. 1281-1286.
- (비특허문헌 0042) Ridker P.M. et al., Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic

Disease. *Lancet* (2017) 390 1833-42.

(비특허문헌 0043) M Carlstrom et al., Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol.* (2012) 21:932-7.

(비특허문헌 0044) J. A Diaz-Perez et al., Extracellular ATP and IL-23 Form a Local Inflammatory Circuit Leading to the Development of a Neutrophil-Dependent Psoriasiform Dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2018) 138:2595-605.

(비특허문헌 0045) Wang Q et al., Renin-Dependent Hypertension in Mice Requires the NLRP3-Inflammasome. *J. Hypertens* (2014) 3:187.

(비특허문헌 0046) Krishnan S M et al., Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovasc. Res.* (2019) 115 4: 776-787.

(비특허문헌 0047) Zhang Y et al., Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis.* 2017 Jul 20; 8(7):e2941.

(비특허문헌 0048) Sheng Li et al., Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation. *Exp Anim.* 2019 May 8;68(2):221-231.

(비특허문헌 0049) Guangrui Chai et al., NLRP3 Blockade Suppresses Pro-Inflammatory and Pro-Angiogenic Cytokine Secretion in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Aug 25;13:3047-3058.

(비특허문헌 0050) Heneka MT et al., NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013 Jan 31;493(7434):674-8.

(비특허문헌 0051) Dempsey C et al., . Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- $\beta$  and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun.* 2017 Mar; 61:306-316.

(비특허문헌 0052) Gordon R et al., Inflammasome inhibition prevents  $\alpha$ -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med.* 2018 Oct 31;10(465):eaah4066.

(비특허문헌 0053) Rodrigues FB et al., Cerebrospinal Fluid Inflammatory Biomarkers Reflect Clinical Severity in Huntington's Disease. *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9):e0163479.

(비특허문헌 0054) Paldino E et al., Pyroptotic cell death in the R6/2 mouse model of Huntington's disease: new insight on the inflammasome. *Cell Death Discov.* 2020 Jul 31;6:69.

(비특허문헌 0055) Chen KP et al., A selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic approach for neuroprotection in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neuroinflammation.* 2022 Feb 26;19(1):56.

(비특허문헌 0056) Johann S et al., NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia.* 2015 Dec;63(12):2260-73.

(비특허문헌 0057) Deora V et al., The microglial NLRP3 inflammasome is activated by amyotrophic lateral sclerosis proteins. *Glia.* 2020 Feb;68(2):407-421.

(비특허문헌 0058) Meissner F et al., A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1 $\beta$  accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jul 20;107(29):13046-50.

(비특허문헌 0059) Lin C et al., Omega-3 fatty acids regulate NLRP3 inflammasome activation and prevent behavior deficits after traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2017 Apr;290:115-122.

(비특허문헌 0060) Wallisch JS et al., Cerebrospinal Fluid NLRP3 is Increased After Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children. *Neurocrit Care.* 2017 Aug;27(1):44-50.

(비특허문헌 0061) Liu HD et al., Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after

traumatic brain injury in a rat model. *Neurochem Res.* 2013 Oct;38(10):2072-83.

(비특허문헌 0062) Ismael S et al., MCC950, the Selective Inhibitor of Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor Protein-3 Inflammasome, Protects Mice against Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2018 Jun 1;35(11):1294-1303.

(비특허문헌 0063) Fann DY et al., Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2013 Sep 5;4(9):e790.

(비특허문헌 0064) Feng L et al., P2X7R blockade prevents NLRP3 inflammasome activation and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage: involvement of peroxynitrite. *J Neuroinflammation.* 2015 Oct 17;12:190.

(비특허문헌 0065) Yue J et al., NLRP3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress in the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsy: molecular insights into their interdependence. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020 Dec;46(7):770-785.

(비특허문헌 0066) Wu C et al., The Role of NLRP3 and IL-1 $\beta$  in Refractory Epilepsy Brain Injury. *Front Neurol.* 2020 Feb 7;10:1418.

(비특허문헌 0067) Alcocer-Gomez E et al., NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2014 Feb;36:111-7.

(비특허문헌 0068) Zhang Y et al., Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Feb;20(2):119-24.

(비특허문헌 0069) Iwata M et al., Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry.* 2016 Jul 1;80(1):12-22.

(비특허문헌 0070) Li W et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome with MCC950 prevents chronic social isolation-induced depression-like behavior in male mice. *Neurosci Lett.* 2021 Nov 20;765:136290.

(비특허문헌 0071) Saresella M et al., Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2016 Oct;57:125-133.

(비특허문헌 0072) Szabo D et al., Maternal P2X7 receptor inhibition prevents autism-like phenotype in male mouse offspring through the NLRP3-IL-1 $\beta$  pathway. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar;101:318-332.

(비특허문헌 0073) Amo-Aparicio J et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome by OLT1177 induces functional protection and myelin preservation after spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2022 Jan;347:113889.

(비특허문헌 0074) Jiao J et al., MCC950, a Selective Inhibitor of NLRP3 Inflammasome, Reduces the Inflammatory Response and Improves Neurological Outcomes in Mice Model of Spinal Cord Injury. *Front Mol Biosci.* 2020 Mar 3;7:37.

(비특허문헌 0075) Ding H et al., Fisetin ameliorates cognitive impairment by activating mitophagy and suppressing neuroinflammation in rats with sepsis-associated encephalopathy. *CNS Neurosci Ther.* 2022 Feb;28(2):247-258.

(비특허문헌 0076) Fu Q et al., NLRP3/Caspase-1 Pathway-Induced Pyroptosis Mediated Cognitive Deficits in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Inflammation.* 2019 Feb;42(1):306-318.

(비특허문헌 0077) Xu L et al., MiR-34c Ameliorates Neuropathic Pain by Targeting NLRP3 in a Mouse Model of Chronic Constriction Injury. *Neuroscience.* 2019 Feb 10;399:125-134.

(비특허문헌 0078) Jia M et al., Activation of NLRP3 inflammasome in peripheral nerve contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain. *Mol Pain.* 2017 Jan-Dec;13:1744806917719804.

(비특허문헌 0079) Sun X et al., The NLRP3-related inflammasome modulates pain behavior in a rat model

of trigeminal neuropathic pain. Life Sci. 2021 Jul 15;277:119489.

(비특허문헌 0080) Zeng J et al., Specific inhibition of the NLRP3 inflammasome suppresses immune overactivation and alleviates COVID-19 like pathology in mice. EBioMedicine. 2022 Jan;75:103803.

(비특허문헌 0081) Ising C, et al., NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. Nature. 2019 Nov; 575(7784): 669-673.

(비특허문헌 0082) Bing Li, et al., Early onset drusen and RPE dysfunction in a patient with NLRP3-AID, Ocul Immunol Inflamm. 2022 Nov 17;1-4.

(비특허문헌 0083) Benjamin J Fowler, et al., Nucleoside reverse transcriptase inhibitors possess intrinsic anti-inflammatory activity, Science. 2014 Nov 21;346(6212):1000-3.

(비특허문헌 0084) 후나즈 히데하루, 황반 부종의 치료의 진보, 당뇨병 48(10):721-723, 2005.

(비특허문헌 0085) Keke Ge, et al., Down-expression of the NLRP3 inflammasome delays the progression of diabetic retinopathy, Microvasc Res. 2022 Jan;139:104265.

(비특허문헌 0086) Joni A Turunen, et al., Keratoendotheliitis Fugax Hereditaria: A Novel Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Caused by a Mutation in the Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich Repeat Family, Pyrin Domain-Containing 3 (NLRP3) Gene, Am J Ophthalmol. 2018 Apr;188:41-50.

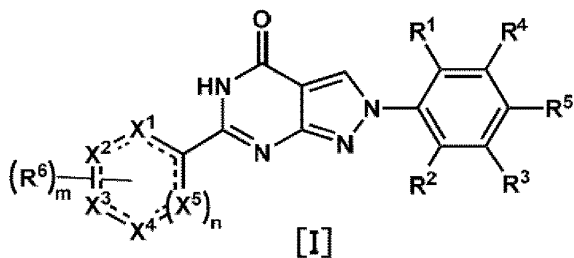
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0040] 본 발명은 NLRP3 인플라마솜 저해 활성을 갖는 피라졸로피리미딘 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물, 및 그 의약 용도 등을 제공한다. 즉, 본 발명은, 이하에 예시하는 양태를 포함한다.

[0041] [항 1]

[0042] 식 [I]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(이하, 본 명세서에 있어서 「식 [I]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염」을 「화합물 [I]」이라고도 한다).



[0043] [식 중,



[0045] 은 단결합 또는 이중 결합이고,

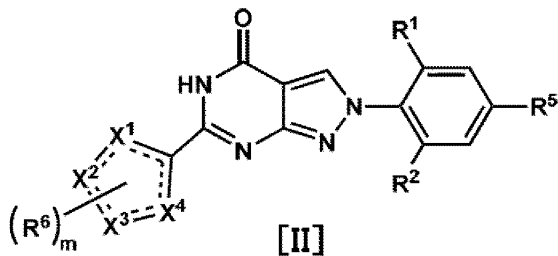
[0046] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로,

- [0047] (1) 수소,
- [0048] (2) 히드록시,
- [0049] (3) 시아노,

- [0050] (4) C<sub>1-6</sub>알킬{여기서, 해당 알킬은,

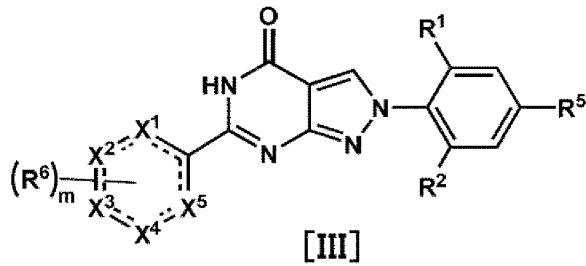
- [0052] (a) 히드록시,
- [0053] (b) C<sub>1-4</sub>알콕시 및
- [0054] (c) C<sub>3-6</sub>시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},
- [0055] (5) C<sub>1-6</sub>알콕시(여기서, 해당 알콕시는, C<sub>3-6</sub>시클로알킬로 치환되어도 된다),
- [0056] (6) 할로젠,
- [0057] (7) C<sub>1-4</sub>할로알킬,
- [0058] (8) -CHO,
- [0059] (9) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬,
- [0060] (10) -O-C<sub>3-6</sub>시클로알킬,
- [0061] (11) -CO-C<sub>1-4</sub>알킬,
- [0062] (12) -CO-C<sub>3-6</sub>시클로알킬,
- [0063] (13) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>(여기서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로, 수소 또는 2,4-디메톡시벤질이거나, 혹은 R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>이, 이들이 결합하는 질소 원자와 함께, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>기가, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 6원의 헤테로시클로알킬을 형성해도 된다), 또는
- [0064] (14) C<sub>3-6</sub>시클로알킬이고,
- [0065] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로,
- [0066] (1) 수소,
- [0067] (2) C<sub>1-4</sub>알킬, 또는
- [0068] (3) C<sub>1-4</sub>할로알킬이고,
- [0069] R<sup>5</sup>는,
- [0070] (1) 수소,
- [0071] (2) 시아노,
- [0072] (3) C<sub>1-6</sub>알킬,
- [0073] (4) C<sub>2-6</sub>알케닐,
- [0074] (5) C<sub>2-5</sub>알키닐,
- [0075] (6) C<sub>1-4</sub>알콕시,
- [0076] (7) 할로젠,
- [0077] (8) C<sub>1-6</sub>할로알킬,
- [0078] (9) C<sub>2-6</sub>할로알케닐,
- [0079] (10) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬,
- [0080] (11) C<sub>3-6</sub>시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은, 1 내지 3개의 할로젠 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬로 치환되어도 된다),

- [0081] (12) C<sub>5-6</sub>시클로알케닐, 또는
- [0082] (13) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고,
- [0083] R<sup>6</sup>은,
- [0084] (1) C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),
- [0085] (2) C<sub>1-4</sub>알콕시,
- [0086] (3) 할로겐,
- [0087] (4) C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는
- [0088] (5) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고,
- [0089] m은 0, 1, 또는 2이고,
- [0090] n은 0 또는 1이고,
- [0091] n이 0일 때,
- [0092] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 또는 X<sup>4</sup>로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 1, 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하고,
- [0093] n이 1일 때,
- [0094] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 또는 X<sup>5</sup>로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다]
- [0095] [항 2]
- [0096] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 수소인, 항 1에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0097] [항 3]
- [0098] 식 [II]로 표시되는, 항 1 또는 2에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



- [0099]
- [0100] (식 중, 각 기호는 항 1과 동의이다)
- [0101] [항 4]

[0102] 식 [III]으로 표시되는, 항 1 또는 2에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0103]

[0104] (식 중, 각 기호는 항 1과 동의이다)

[0105] [항 5]

[0106] 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과, 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

[0107] [항 6]

[0108] 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, NLRP3 인플라마솜 저해제.

[0109] [항 7]

[0110] 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제.

[0111] [항 8]

[0112] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 7에 기재된 치료제 또는 예방제.

[0113] [항 9]

[0114] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 7에 기재된 치료제 또는 예방제.

[0115] [항 10]

[0116] 치료 상 유효량의 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는, NLRP3 인플라마솜을 저해하는 방법.

[0117] [항 11]

[0118] 치료 상 유효량의 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산

키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼 증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

- [0119] [항 12]
- [0120] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 11에 기재된 방법.
- [0121] [항 13]
- [0122] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 11에 기재된 방법.
- [0123] [항 14]
- [0124] NLRP3 인플라마솜 저해제를 제조하기 위한 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.
- [0125] [항 15]
- [0126] 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토크스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.
- [0127] [항 16]
- [0128] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 15에 기재된 사용.
- [0129] [항 17]
- [0130] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 15에 기재된 사용.
- [0131] [항 18]
- [0132] NLRP3 인플라마솜의 저해에 사용하기 위한, 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0133] [항 19]
- [0134] 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토크스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0135] [항 20]

[0136] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 19에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0137] [항 21]

[0138] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 19에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0139] [항 22]

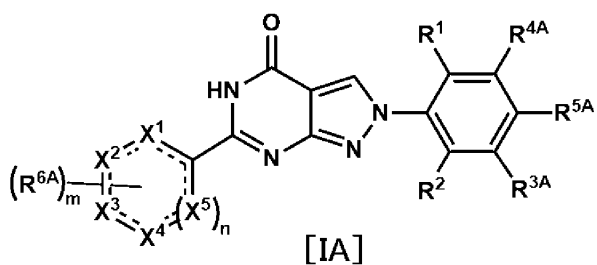
[0140] 항 5에 기재된 의약 조성물과, 당해 의약 조성물을 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 것을 기재한 당해 의약 조성물에 관한 기재물을 포함하는, 상업용 패키지.

[0141] [항 23]

[0142] 항 5에 기재된 의약 조성물과, 당해 의약 조성물을 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 것을 기재한 당해 의약 조성물에 관한 기재물을 포함하는, 상업용 키트.

[0143] [항 1A]

[0144] 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(이하, 본 명세서에 있어서 「식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염」을 「화합물 [IA]」라고도 한다).



[0145] [식 중, 결합:

[0146] **—**

[0147] **...**

[0148] 은 단결합 또는 이중 결합이고,

- [0149]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,
- [0150] (1) 수소,
- [0151] (2) 히드록시,
- [0152] (3) 시아노,
- [0153] (4)  $C_{1-6}$ 알킬{여기서, 해당 알킬은,
- [0154] (a) 히드록시,
- [0155] (b)  $C_{1-4}$ 알콕시 및
- [0156] (c)  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},
- [0157] (5)  $C_{1-6}$ 알콕시(여기서, 해당 알콕시는,  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 치환되어도 된다),
- [0158] (6) 할로젠,
- [0159] (7)  $C_{1-4}$ 할로알킬,
- [0160] (8) -CHO,
- [0161] (9) -O- $C_{1-4}$ 할로알킬,
- [0162] (10) -O- $C_{3-6}$ 시클로알킬,
- [0163] (11) -CO- $C_{1-4}$ 알킬,
- [0164] (12) -CO- $C_{3-6}$ 시클로알킬,
- [0165] (13) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>(여기서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로, 수소 또는 2,4-디메톡시벤질이거나, 혹은 R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>이, 이들이 결합하는 질소 원자와 함께, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>기가, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 6원의 헤테로시클로알킬을 형성해도 된다), 또는
- [0166] (14)  $C_{3-6}$ 시클로알킬이고,
- [0167]  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 각각 독립적으로,
- [0168] (1) 수소,
- [0169] (2)  $C_{1-4}$ 알킬, 또는
- [0170] (3)  $C_{1-4}$ 할로알킬이고,
- [0171]  $R^{5A}$ 는,
- [0172] (1) 수소,
- [0173] (2) 시아노,
- [0174] (3)  $C_{1-6}$ 알킬,
- [0175] (4)  $C_{2-6}$ 알케닐,
- [0176] (5)  $C_{2-5}$ 알키닐,
- [0177] (6)  $C_{1-4}$ 알콕시,
- [0178] (7) 할로젠,

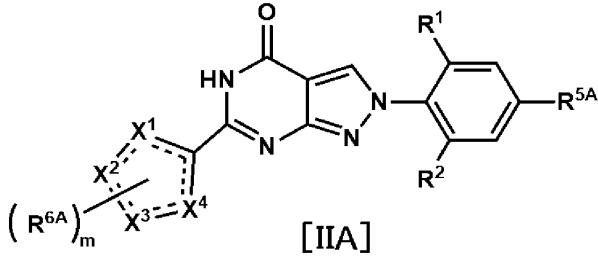
- [0179] (8) C<sub>1-6</sub>할로알킬,
- [0180] (9) C<sub>2-6</sub>할로알케닐,
- [0181] (10) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬,
- [0182] (11) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0183] (a) 히드록시,
- [0184] (b) 할로젠 및
- [0185] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},
- [0186] (12) C<sub>5-6</sub>시클로알케닐, 또는
- [0187] (13) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이거나, 혹은
- [0188] R<sup>5A</sup>는 R<sup>3A</sup> 또는 R<sup>4A</sup>, 및 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께,
- [0189] (1) C<sub>5-6</sub>시클로알켄, 또는
- [0190] (2) 산소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄을 형성해도 되고,
- [0191] R<sup>6A</sup>는, 독립적으로
- [0192] (1) C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),
- [0193] (2) C<sub>1-4</sub>알콕시,
- [0194] (3) 할로젠,
- [0195] (4) C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는
- [0196] (5) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고,
- [0197] m은 0, 1, 또는 2이고,
- [0198] m이 2일 때,
- [0199] 인접하는 2개의 R<sup>6A</sup>는, 이들이 결합하는 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup> 중 인접하는 2개와 함께, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알칸 또는 헤테로시클로알켄을 형성해도 되고,
- [0200] n은 0 또는 1이고,
- [0201] n이 0일 때,
- [0202] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 또는 X<sup>4</sup>로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 1, 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하고,
- [0203] n이 1일 때,
- [0204] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 또는 X<sup>5</sup>로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는, X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다]

[0205] [항 2A]

[0206]  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 가 수소인, 항 1A에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0207] [항 3A]

[0208] 식 [IIA]로 표시되는, 항 1A 또는 2A에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0209] (식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{6A}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $m$ 은 항 1A와 동의이다)

[0211] [항 4A]

[0212]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 가  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 트리아졸릴을 형성하는, 항 1A 내지 3A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

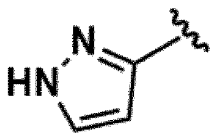
[0213] [항 5A]

[0214]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 가  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피라졸릴, 이미다졸릴, 또는 티아졸릴을 형성하는, 항 1A 내지 4A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

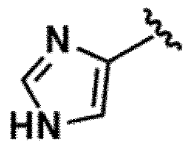
[0215] [항 6A]

[0216]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 가  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께,

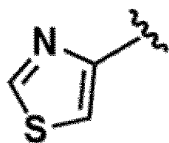
[0217] 식 (1):



[0218] , 식 (2):



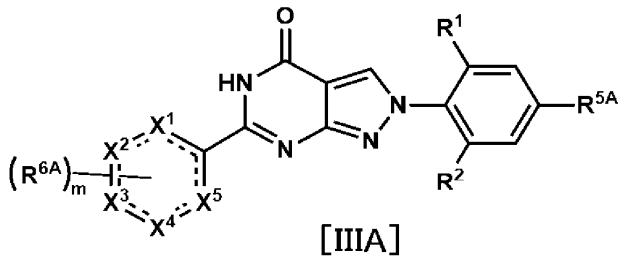
[0220] , 또는 식 (3):



[0222] 을 형성하는, 항 1A 내지 5A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0224] [항 7A]

[0225] 식 [IIIA]로 표시되는, 항 1A 또는 2A에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0226] (식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> 및 m은 항 1A와 동의이다)

[0228] [항 8A]

[0229] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜 또는 피라지닐을 형성하는, 항 1A, 2A 또는 7A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

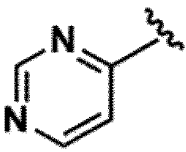
[0230] [항 9A]

[0231] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피리다지닐 또는 피리미딜을 형성하는, 항 1A, 2A, 7A 또는 8A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

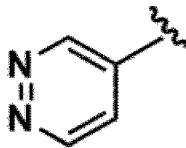
[0232] [항 10A]

[0233] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께,

[0234] 식 (1'):



[0235] , 또는 식 (2'):



[0237] 를 형성하는, 항 1A, 2A, 7A, 8A 또는 9A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0239] [항 11A]

[0240] m이 0 또는 1인, 항 1A 내지 10A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0241] [항 12A]

[0242] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 적어도 하나가

[0243] C<sub>1-6</sub>알킬{여기서, 해당 알킬은,

[0244] (a) 히드록시,

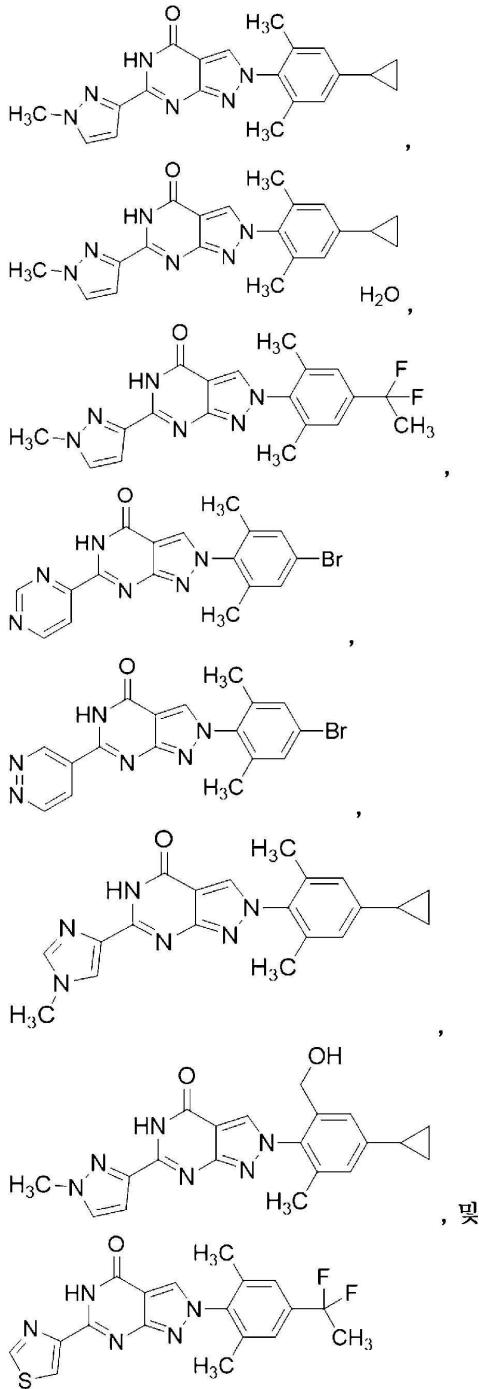
[0245] (b) C<sub>1-4</sub>알콕시 및

[0246] (c) C<sub>3-6</sub>시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다}, 또는

[0247] 할로겐인, 항 1A 내지 11A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0248] [항 13A]

[0249] 하기 구조식:



[0250] 로 이루어지는 군에서 선택되는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0252] [항 14A]

[0253] 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과, 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

[0254] [항 15A]

[0255] 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, NLRP3 인플라마솜

저해제.

- [0256] [항 16A]
- [0257] 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드 라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈닛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제.
- [0258] [항 17A]
- [0259] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 16A에 기재된 치료제 또는 예방제.
- [0260] [항 18A]
- [0261] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 16A에 기재된 치료제 또는 예방제.
- [0262] [항 19A]
- [0263] 질환이 다발성 경화증, 드 라이아이, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근 위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌 증, 신경 장애성 동통, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종 및 유전성 일과성 각막 내피 염으로 이루어지는 군에서 선택되는, 항 16A에 기재된 치료제 또는 예방제.
- [0264] [항 20A]
- [0265] 치료 상 유효량의 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유 동물에 투여하는 것을 포함하는, NLRP3 인플라마솜을 저해하는 방법.
- [0266] [항 21A]
- [0267] 치료 상 유효량의 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유 동물에 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동 맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드 라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테 마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구 증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈닛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론 산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트 럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0268] [항 22A]
- [0269] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 21A에 기재된 방법.
- [0270] [항 23A]
- [0271] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 21A에 기재된 방법.

- [0272] [항 24A]
- [0273] 질환이 다발성 경화증, 드라이아이, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종 및 유전성 일과성 각막 내피염으로 이루어지는 군에서 선택되는, 항 21A에 기재된 방법.
- [0274] [항 25A]
- [0275] NLRP3 인플라마솜 저해제를 제조하기 위한 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.
- [0276] [항 26A]
- [0277] 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 점측성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.
- [0278] [항 27A]
- [0279] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 26A에 기재된 사용.
- [0280] [항 28A]
- [0281] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 26A에 기재된 사용.
- [0282] [항 29A]
- [0283] 질환이 다발성 경화증, 드라이아이, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종 및 유전성 일과성 각막 내피염으로 이루어지는 군에서 선택되는, 항 26A에 기재된 사용.
- [0284] [항 30A]
- [0285] NLRP3 인플라마솜의 저해에 사용하기 위한, 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0286] [항 31A]
- [0287] 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 점측성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용

하기 위한, 항 1A 내지 13A 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0288] [항 32A]
- [0289] 염증성 장질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인, 항 31A에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0290] [항 33A]
- [0291] 크리오피린 관련 주기열 증후군이 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 또는 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환인, 항 31A에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0292] [항 34A]
- [0293] 질환이 다발성 경화증, 드라이아이, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종 및 유전성 일과성 각막 내피염으로 이루어지는 군에서 선택되는, 항 31A에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0294] [항 35A]
- [0295] 항 14A에 기재된 의약 조성물과, 당해 의약 조성물을 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 것을 기재한 당해 의약 조성물에 관한 기재물을 포함하는, 상업용 패키지.
- [0296] [항 36A]
- [0297] 항 14A에 기재된 의약 조성물과, 당해 의약 조성물을 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 것을 기재한 당해 의약 조성물에 관한 기재물을 포함하는, 상업용 키트.
- [0298] **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**  
본 명세서에 있어서의 용어의 정의는 이하와 같다.

[0299] 화학식에 있어서의 이하:



[0300]

[0301] 의 파선은, 당해 화학식으로 표시되는 구조 또는 기의 결합 부위를 나타낸다.

[0302] 「C<sub>1-4</sub>알킬」이란, 탄소수 1 내지 4의 직쇄상 또는 분지쇄상의 포화 탄화수소기를 의미한다. 「C<sub>1-4</sub>알킬」에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이 포함된다. 바람직하게는, 메틸 및 에틸이다. 보다 바람직하게는, 메틸이다.

[0303] 「C<sub>1-6</sub>알킬」이란, 탄소수 1 내지 6의 직쇄상 또는 분지쇄상의 포화 탄화수소기를 의미한다. 「C<sub>1-6</sub>알킬」에는, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 2-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1-에틸프로필, n-헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸이 포함된다. 바람직하게는, 메틸 및 에틸이다. 보다 바람직하게는, 메틸이다.

[0304] 「C<sub>2-6</sub>알케닐」이란, 탄소 원자를 2 내지 6개 함유하고, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는, 직쇄상 또는 분지쇄상의 불포화탄화수소기를 의미한다. 「C<sub>2-6</sub>알케닐」에는, 예를 들어 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 1,3-부타디에닐, 3-메틸-2-부테닐, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 4-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐 및 1-메틸-2-부테닐이 포함된다.

[0305] 「C<sub>2-5</sub>알키닐」이란, 탄소 원자를 2 내지 5개 함유하고, 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는, 직쇄상 또는 분지쇄상의 불포화탄화수소기를 의미한다. 「C<sub>2-5</sub>알키닐」에는, 예를 들어 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐 및 2-펜티닐이 포함된다.

[0306] 「C<sub>1-4</sub>알콕시」란, 상기 「C<sub>1-4</sub>알킬」이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 「C<sub>1-4</sub>알콕시」에는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소 부톡시 및 tert-부톡시가 포함된다. 바람직하게는, 메톡시이다.

[0307] 「C<sub>1-6</sub>알콕시」란, 상기 「C<sub>1-6</sub>알킬」이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 「C<sub>1-6</sub>알콕시」에는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, 2-메틸부톡시, 1,1-디메틸프로폭시, 1-에틸프로폭시, 헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부톡시, 2,2-디메틸부톡시, 3,3-디메틸부톡시 및 2-에틸부톡시가 포함된다.

[0308] 「할로젠」에는, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함된다. 바람직하게는, 불소, 염소 및 브롬이다.

[0309] 「C<sub>1-4</sub>할로알킬」이란, 상기 「할로젠」의 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 7개의 할로젠으로 치환된 상기 「C<sub>1-4</sub>알킬」을 의미한다. 「C<sub>1-4</sub>할로알킬」에는, 예를 들어 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1-플루오로-1-메틸에틸, 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3-클로로프로필, 1,1-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 4,4,4-트리플루오로부틸이 포함된다. 바람직하게는, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸이다.

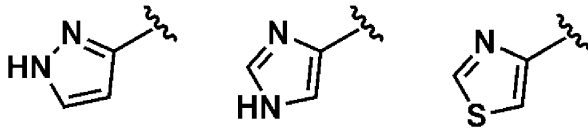
[0310] 「C<sub>1-6</sub>할로알킬」이란, 상기 「할로젠」의 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 9개의 할로젠으로 치환된 상기 「C<sub>1-6</sub>알킬」을 의미한다. 「C<sub>1-6</sub>할로알킬」에는, 예를 들어 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1-플루오로-1-메틸에틸, 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3-클로로프로필, 1,1-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 5,5,5-트리플루오로 펜틸 및 6,6,6-트리플루오로 헥실이 포함된다. 바람직하게는, 트리플루오로

메틸 및 1,1-디플루오로에틸이다.

- [0311] 「C<sub>2-6</sub>할로알케닐」이란, 상기 「할로겐」의 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 9개의 할로겐으로 치환된 상기 「C<sub>2-6</sub>알케닐」을 의미한다. 「C<sub>2-6</sub>할로알케닐」에는, 예를 들어 2-플루오로에테닐, 3-클로로프로페닐, 2-플루오로프로페닐, 1-트리플루오로메틸에테닐 및 4,4,4-트리플루오로-2-부테닐이 포함된다.
- [0312] 「C<sub>3-6</sub>시클로알킬」이란, 탄소수 3 내지 6개를 갖는 단환식 포화 탄화수소환기를 의미한다. 「C<sub>3-6</sub>시클로알킬」에는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함된다. 바람직하게는, 시클로프로필이다.
- [0313] 「C<sub>5-6</sub>시클로알켄」이란, 탄소수 5 내지 6개를 갖고, 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 단환식 부분 불포화탄화수소환을 의미한다. 「C<sub>5-6</sub>시클로알켄」에는, 예를 들어 시클로펜텐, 시클로펜타디엔, 시클로헥센 및 시클로헥사디엔이 포함된다. 바람직하게는, 시클로펜텐이다.
- [0314] 「C<sub>5-6</sub>시클로알케닐」이란, 탄소수 5 내지 6개를 갖고, 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 단환식 부분 불포화탄화수소환기를 의미한다. 「C<sub>5-6</sub>시클로알케닐」에는, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐 및 시클로헥사디에닐이 포함된다.
- [0315] 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬」이란, 환구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 단환식 포화 헤테로환기를 의미한다. 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬」에는, 예를 들어 아제티디닐, 옥세타닐, 디아제티디닐, 디옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 디옥솔라닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 1,3-디아자시클로헥사닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,2-옥사디닐 및 디옥사닐이 포함된다. 바람직하게는, 옥세타닐이다.
- [0316] 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 6원의 헤테로시클로알킬」이란, 환구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 6원의 단환식 포화 헤테로환기를 의미한다. 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 6원의 헤테로시클로알킬」에는, 예를 들어 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 디옥솔라닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 1,3-디아자시클로헥사닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,2-옥사디닐 및 디옥사닐이 포함된다.
- [0317] 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알칸」이란, 환구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 단환식 포화 헤테로환을 의미한다. 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알칸」에는, 예를 들어 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 디옥솔란, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 피페리딘, 테트라히드로피란, 1,2-디아자시클로헥산, 1,3-디아자시클로헥산, 피페라진, 디옥산, 모르폴린, 테트라히드로-1,2-옥사진, 테트라히드로-1,3-옥사진, 아제판, 옥세판, 디아제판(예를 들어 1,4-디아제판), 디옥세판(예를 들어 1,4-디옥세판) 및 옥사제판(예를 들어 1,4-옥사제판 및 1,2-옥사제판)이 포함된다. 바람직하게는, 피롤리딘, 모르폴린 및 테트라히드로-1,3-옥사진이다.
- [0318] 「산소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄」이란, 환구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 산소 원자를 1 또는 2개 함유하고, 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는, 5 내지 7원의 단환식 부분 불포화 헤테로환을 의미한다. 「산소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄」에는, 예를 들어 디히드로푸란, 디옥솔, 디히드로피란, 디히드로디옥신, 피란, 테트라히드로옥세핀, 디히드로디옥세핀, 디히드로옥세핀 및 디옥세핀이 포함된다. 바람직하게는, 디히드로피란이다.
- [0319] 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄」이란, 환구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하고, 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는, 5 내지 7원의 단

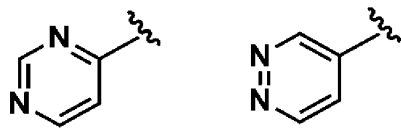
환식 부분 불포화 헤테로환을 의미한다. 「질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄」에는, 예를 들어 피롤린, 피라졸린, 이미다졸린, 디히드로푸란, 디옥솔, 옥사졸린, 이속사졸린, 테트라히드로피리딘, 테트라히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 테트라히드로피라진, 디히드로피리딘, 디히드로피란, 디히드로디옥신, 피란, 디히드로옥사진, 테트라히드로아제핀, 테트라히드로디아제핀, 디히드로아제핀, 디히드로디아제핀, 테트라히드로옥세핀, 디히드로디옥세핀, 디히드로옥세핀, 디옥세핀, 테트라히드로옥사제핀 및 디히드로옥사제핀이 포함된다. 바람직하게는, 피롤린 및 디히드로옥사진이다.

[0320] 본 발명의 일 실시 형태에서는, 식 [I] 및 식 [IA] 중 n은 0이고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는 각각 독립적으로, 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 1, 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다). 즉, 해당 헤테로아릴은, 환구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 3개 함유하고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수가 0 또는 1개인, 5원의 단환식 방향족 헤테로환기를 의미한다. 이러한 헤테로아릴에는, 예를 들어 피롤린, 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴(예를 들어 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴), 티아디아졸릴(예를 들어 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴 및 1,3,4-티아디아졸릴) 및 트리아졸릴(예를 들어 1,2,3-트리아졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴)이 포함된다. 바람직하게는, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴이다. 보다 바람직하게는, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 티아졸릴이다. 더욱 바람직하게는, 이하의 기:



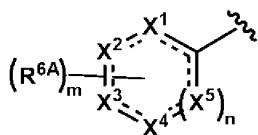
[0321]  
[0322] 이다.

[0323] 본 발명의 다른 실시 형태에서는, 식 [I] 및 식 [IA] 중 n은 1이고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는,  $X^1$  및  $X^5$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  또는  $X^5$ 로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다). 즉, 해당 헤테로아릴은, 환구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 6원의 단환식 방향족 헤테로환기를 의미한다. 이러한 헤테로아릴에는, 예를 들어 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐 및 피라지닐이 포함된다. 바람직하게는, 피리미딜 및 피리다지닐이다. 보다 바람직하게는, 이하의 기:

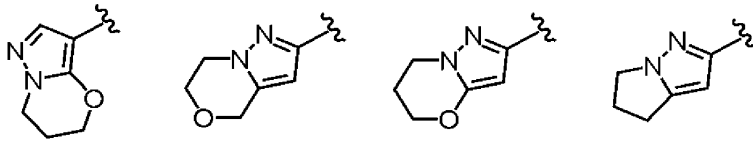


[0324]  
[0325] 이다.

[0326] 본 발명의 몇 가지의 실시 양태에서는, 식 [IA]의 부분 구조:



[0327]  
[0328] 는 인접하는 2개의  $R^{6A}$ 가, 이들이 결합하는  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$  중 인접하는 2개와 함께, 환 구조를 형성하는 경우, 전체로서, 질소, 산소 및 황 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 5개 함유하는, 8 내지 11원의 부분 불포화 축합환기를 형성한다. 당해 축합환기로서는, 예를 들어 이하의 기:



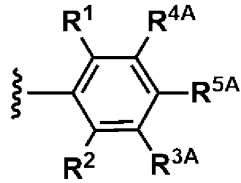
[0329]

[0330]

를 들 수 있다.

[0331]

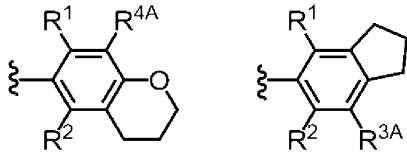
본 발명의 몇 가지의 실시 양태에서는, 식 [IA]의 부분 구조:



[0332]

[0333]

는 R<sup>5A</sup>가 R<sup>3A</sup> 또는 R<sup>4A</sup>, 및 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께, 환 구조를 형성하는 경우, 전체로서, 산소 원자를 1 또는 2개 함유해도 되는, 9 내지 11원의 부분 불포화 축합환기이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>과 R<sup>3A</sup> 또는 R<sup>4A</sup>로 치환된 축합환기를 형성한다. 당해 축합환기로서는, 예를 들어 이하의 기:



[0334]

[0335]

를 들 수 있다.

[0336]

α가 β로 「치환되어도 된다」란, α가 비치환이거나, 또는 α의 치환 가능한 임의의 수소가 β로 치환되는 것을 의미한다. 예를 들어 「히드록시로 치환되어도 되는 C<sub>1-6</sub>알킬」이란, C<sub>1-6</sub>알킬이 비치환이거나, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬에 있어서의 임의의 수소가 히드록시로 치환되는 것을 의미한다.

[0337]

식 [I] 및 식 [IA]의 화합물의 각 치환기의 구체적 양태를 이하에 예시하지만, 식 [I] 및 식 [IA]의 화합물의 각 치환기는 그 구체적 양태에 한정되는 것이 아니고, 또한 식 [I] 및 식 [IA]의 화합물은 각 치환기에 있어서의 구체적 양태가 임의의 2 이상을 조합한 양태도 포함한다.

[0338]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 바람직하게는 각각 독립적으로,

[0339]

(1) 수소,

[0340]

(2) C<sub>1-6</sub>알킬{여기서, 해당 알킬은,

[0341]

(a) 히드록시,

[0342]

(b) C<sub>1-4</sub>알콕시 및

[0343]

(c) C<sub>3-6</sub>시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},

[0344]

(3) C<sub>1-6</sub>알콕시(여기서, 해당 알콕시는, C<sub>3-6</sub>시클로알킬로 치환되어도 된다),

[0345]

(4) 할로젠,

[0346]

(5) C<sub>1-4</sub>할로알킬,

[0347]

(6) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는

[0348]

(7) C<sub>3-6</sub>시클로알킬이다.

[0349]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 바람직하게는 각각 독립적으로,

[0350] (1) 수소,

[0351] (2)  $C_{1-6}$ 알킬{여기서, 해당 알킬은,

[0352] (a) 히드록시,

[0353] (b)  $C_{1-4}$ 알콕시 및

[0354] (c)  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다}, 또는

[0355] (3) 할로겐이다.

[0356]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 보다 바람직하게는 각각 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이다.

[0357]  $R^3$  및  $R^4$ 는, 바람직하게는 수소이다.

[0358]  $R^5$ 는, 바람직하게는

[0359] (1) 수소,

[0360] (2)  $C_{1-6}$ 알킬,

[0361] (3)  $C_{1-4}$ 알콕시,

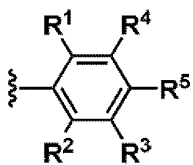
[0362] (4) 할로겐,

[0363] (5)  $C_{1-6}$ 할로알킬,

[0364] (6)  $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는

[0365] (7)  $C_{3-6}$ 시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은, 1 내지 3개의 할로겐 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬로 치환되어도 된다),이다.

[0366] 부분 구조:



[0367]

[0368] 는, 바람직하게는,

[0369]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 각각 독립적으로

[0370] (1) 수소,

[0371] (2)  $C_{1-6}$ 알킬{여기서, 해당 알킬은,

[0372] (a) 히드록시,

[0373] (b)  $C_{1-4}$ 알콕시 및

[0374] (c)  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},

[0375] (3)  $C_{1-6}$ 알콕시(여기서, 해당 알콕시는,  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 치환되어도 된다),

[0376] (4) 할로겐,

- [0377] (5) C<sub>1-4</sub>할로알킬,
- [0378] (6) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는
- [0379] (7) C<sub>3-6</sub>시클로알킬이고;
- [0380] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 바람직하게는 수소이고;
- [0381] R<sup>5</sup>는,
- [0382] (1) 수소,
- [0383] (2) C<sub>1-6</sub>알킬,
- [0384] (3) C<sub>1-4</sub>알콕시,
- [0385] (4) 할로젠,
- [0386] (5) C<sub>1-6</sub>할로알킬,
- [0387] (6) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는
- [0388] (7) C<sub>3-6</sub>시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은, 1 내지 3개의 할로젠 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬로 치환되어도 된다),이다.
- [0389] R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>는, 바람직하게는 각각 독립적으로, 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다.
- [0390] R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>는, 보다 바람직하게는 수소이다.
- [0391] R<sup>5A</sup>는, 바람직하게는,
- [0392] (1) 수소,
- [0393] (2) C<sub>1-6</sub>알킬,
- [0394] (3) C<sub>1-4</sub>알콕시,
- [0395] (4) 할로젠,
- [0396] (5) C<sub>1-6</sub>할로알킬,
- [0397] (6) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는
- [0398] (7) C<sub>3-6</sub>시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0399] (a) 히드록시,
- [0400] (b) 할로젠 및
- [0401] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이거나, 혹은
- [0402] R<sup>5A</sup>는 R<sup>3A</sup> 또는 R<sup>4A</sup>, 및 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께,
- [0403] (1) C<sub>5-6</sub>시클로알켄, 또는
- [0404] (2) 산소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄을 형성한다.
- [0405] R<sup>5A</sup>는, 보다 바람직하게는,

- [0406] (1) 할로겐,  
 [0407] (2) C<sub>1-6</sub>할로알킬, 또는  
 [0408] (3) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,  
 [0409] (a) 히드록시,  
 [0410] (b) 할로겐 및  
 [0411] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

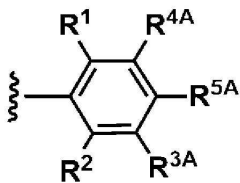
[0412] R<sup>5A</sup>는, 더욱 바람직하게는,

- [0413] (1) 할로겐, 또는  
 [0414] (2) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,  
 [0415] (a) 히드록시,  
 [0416] (b) 할로겐 및  
 [0417] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

[0418] R<sup>5A</sup>는, 더욱 보다 바람직하게는, C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,

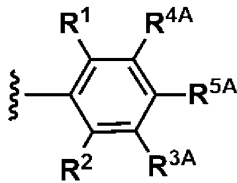
- [0419] (a) 히드록시,  
 [0420] (b) 할로겐 및  
 [0421] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

[0422] 부분 구조:



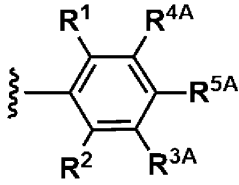
- [0423] 는, 바람직하게는,  
 [0424] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 각각 독립적으로,  
 [0425] (1) 수소,  
 [0426] (2) C<sub>1-6</sub>알킬{여기서, 해당 알킬은,  
 [0427] (a) 히드록시,  
 [0428] (b) C<sub>1-4</sub>알콕시 및  
 [0429] (c) C<sub>3-6</sub>시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다}, 또는  
 [0430] (3) 할로겐,이고;  
 [0431] R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>는, 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이고;  
 [0432] R<sup>5A</sup>는,  
 [0433] (1) 수소,

- [0435] (2) C<sub>1-6</sub>알킬,  
 [0436] (3) C<sub>1-4</sub>알콕시,  
 [0437] (4) 할로겐,  
 [0438] (5) C<sub>1-6</sub>할로알킬,  
 [0439] (6) -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는  
 [0440] (7) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,  
 [0441] (a) 히드록시,  
 [0442] (b) 할로겐 및  
 [0443] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이거나,  
 혹은  
 [0444] R<sup>5A</sup>는 R<sup>3A</sup> 또는 R<sup>4A</sup>, 및 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께,  
 [0445] (1) C<sub>5-6</sub>시클로알켄, 또는  
 [0446] (2) 산소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄을 형성한다.  
 [0447] 부분 구조:



- [0448]  
 [0449] 는, 보다 바람직하게는,  
 [0450] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),이고;  
 [0451] R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>는 수소이고;  
 [0452] R<sup>5A</sup>는,  
 [0453] (1) 할로겐,  
 [0454] (2) C<sub>1-6</sub>할로알킬, 또는  
 [0455] (3) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,  
 [0456] (a) 히드록시,  
 [0457] (b) 할로겐 및  
 [0458] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

[0459] 부분 구조:



[0460]

[0461] 는, 더욱 바람직하게는,

[0462] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),이고;

[0463] R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>는, 수소이고;

[0464] R<sup>5A</sup>는,

[0465] (1) 할로겐, 또는

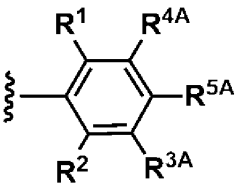
[0466] (2) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,

[0467] (a) 히드록시,

[0468] (b) 할로겐 및

[0469] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

[0470] 부분 구조:



[0471]

[0472] 는, 더욱 보다 바람직하게는,

[0473] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),이고;

[0474] R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>는 수소이고;

[0475] R<sup>5A</sup>는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,

[0476] (a) 히드록시,

[0477] (b) 할로겐 및

[0478] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

[0479] R<sup>6</sup>은, 바람직하게는,

[0480] (1) C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),

[0481] (2) C<sub>1-4</sub>알콕시,

[0482] (3) 할로겐, 또는

[0483] (4) C<sub>1-4</sub>할로알킬이다.

- [0484]  $R^{6A}$ 는, 바람직하게는 독립적으로,  
 [0485] (1)  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),  
 [0486] (2)  $C_{1-4}$ 알콕시,  
 [0487] (3) 할로겐, 또는  
 [0488] (4)  $C_{1-4}$ 할로알킬이다.

[0489]  $R^{6A}$ 는, 보다 바람직하게는 독립적으로,  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이다.

[0490] m은, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0491]  $X^1$ 은, 바람직하게는 탄소, 질소, 또는 산소 원자이다.

[0492]  $X^1$ 은, 보다 바람직하게는 탄소, 또는 질소 원자이다.

[0493]  $X^2$ 는, 바람직하게는 탄소, 또는 질소 원자이다.

[0494]  $X^3$ 은, 바람직하게는 탄소, 질소, 또는 황 원자이다.

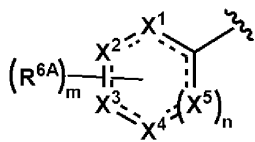
[0495]  $X^4$ 는, 바람직하게는 탄소, 질소, 또는 황 원자이다.

[0496]  $X^4$ 는, 보다 바람직하게는 탄소 원자이다.

[0497]  $X^5$ 는, 바람직하게는 탄소 원자이다.

[0498] n은, 바람직하게는 0이다.

[0499] 부분 구조:



- [0500]  
 [0501] 는 n이 0일 때, 바람직하게는,  
 [0502] m은 0 또는 1이고;  
 [0503]  $R^{6A}$ 는,  
 [0504] (1)  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),

[0505] (2)  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는

[0506] (3) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고;

[0507]  $X^1$ 은 탄소, 질소 또는 산소 원자이고;

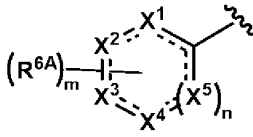
[0508]  $X^2$ 는 탄소 또는 질소 원자이고;

[0509]  $X^3$ 은 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고;

[0510]  $X^4$ 는 탄소, 질소 또는 황 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 1, 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다);

[0511]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

[0512] 부분 구조:



[0513]

[0514] 는 n이 0일 때, 보다 바람직하게는,

[0515] m은 0 또는 1이고;

[0516]  $R^{6A}$ 는,

[0517] (1)  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),

[0518] (2)  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는

[0519] (3) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고;

[0520]  $X^1$ 은 탄소, 질소 또는 산소 원자이고;

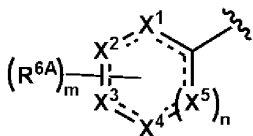
[0521]  $X^2$ 는 탄소 또는 질소 원자이고;

[0522]  $X^3$ 은 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고;

[0523]  $X^4$ 는 탄소, 질소 또는 황 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다);

[0524]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

[0525] 부분 구조:



[0526]

[0527] 는 n이 0일 때, 더욱 바람직하게는,

[0528] m은 0 또는 1이고;

[0529]  $R^{6A}$ 는  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다), 이고;

[0530]  $X^1$ 은 질소 원자이고;

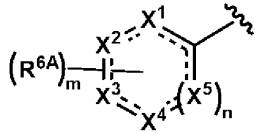
[0531]  $X^2$ 는 탄소 또는 질소 원자이고;

[0532]  $X^3$ 은 탄소, 질소, 또는 황 원자이고;

[0533]  $X^4$ 는 탄소 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$  또는  $X^3$ 로서의 질소 및 황 원자의 총 수는 2이다);

[0534]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

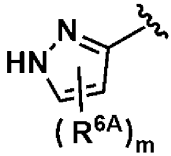
[0535] 부분 구조:



[0536]

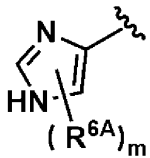
[0537] 는 n이 0일 때, 더욱 보다 바람직하게는,

[0538] , 식:



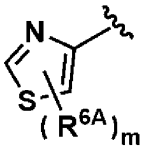
[0539]

[0540] , 식:



[0541]

[0542] , 또는 식:



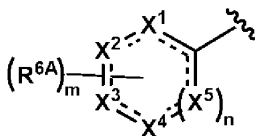
[0543]

[0544] , 이고,

[0545] m은 0 또는 1이고;

[0546] R<sup>6A</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다), 이다.

[0547] 부분 구조:



[0548]

[0549] 는 n이 1일 때, 바람직하게는,

[0550] m은 0 또는 1이고;

[0551] R<sup>6A</sup>는,

[0552] (1) C<sub>1-4</sub>알콕시,

[0553] (2) 할로겐, 또는

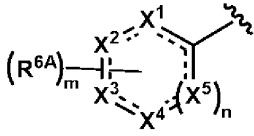
[0554] (3) C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0555] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 또는 X<sup>4</sup>로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다);

[0556]  $X^5$ 는 탄소 원자이고;

[0557]  $X^1, X^2, X^3, X^4$  및  $X^5$ 는  $X^1$  및  $X^5$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

[0558] 부분 구조:



[0559]

[0560] 는  $n$ 이 1일 때, 보다 바람직하게는,

[0561]  $m$ 은 0이고;

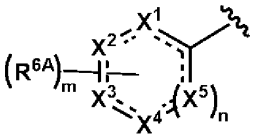
[0562]  $X^1$ , 및  $X^2$ 는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고;

[0563]  $X^3$ 은 질소 원자이고(여기서,  $X^1, X^2$  또는  $X^3$ 로서의 질소 원자의 총 수는 2이다);

[0564]  $X^4$ , 및  $X^5$ 는 탄소 원자이고;

[0565]  $X^1, X^2, X^3, X^4$  및  $X^5$ 는,  $X^1$  및  $X^5$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

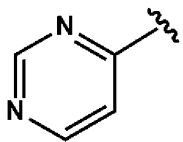
[0566] 부분 구조:



[0567]

[0568] 는  $n$ 이 1일 때, 더욱 바람직하게는,

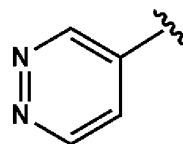
[0569] 식:



[0570]

[0571] , 또는

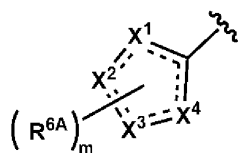
[0572] 식:



[0573]

[0574] ,이다.

[0575] 부분 구조:



[0576]

[0577] 는, 바람직하게는,

[0578] m은 0 또는 1이고;

[0579]  $R^{6A}$ 는,

[0580] (1)  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),

[0581] (2)  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는

[0582] (3) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고;

[0583]  $X^1$ 은 탄소, 질소 또는 산소 원자이고;

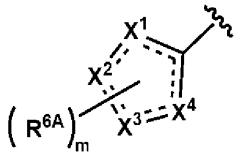
[0584]  $X^2$ 는 탄소 또는 질소 원자이고;

[0585]  $X^3$ 은 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고;

[0586]  $X^4$ 는 탄소, 질소 또는 황 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다);

[0587]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

[0588] 부분 구조:



[0589]

[0590] 는, 보다 바람직하게는,

[0591] m은 0 또는 1이고;

[0592]  $R^{6A}$ 는  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다)이고;

[0593]  $X^1$ 은 탄소, 질소 또는 산소 원자이고;

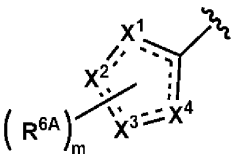
[0594]  $X^2$ 는 탄소 또는 질소 원자이고;

[0595]  $X^3$ 은 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고;

[0596]  $X^4$ 는 탄소, 질소 또는 황 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다);

[0597]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

[0598] 부분 구조:



[0599]

[0600] 는, 더욱 바람직하게는,

[0601] m은 0 또는 1이고;

[0602] R<sup>6A</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다), 이고;

[0603] X<sup>1</sup>은 질소 원자이고;

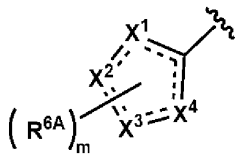
[0604] X<sup>2</sup>는 탄소 또는 질소 원자이고;

[0605] X<sup>3</sup>은 탄소, 질소, 또는 황 원자이고;

[0606] X<sup>4</sup>는 탄소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> 또는 X<sup>3</sup>로서의 질소 및 황 원자의 총 수는 2이다);

[0607] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

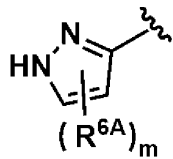
[0608] 부분 구조:



[0609]

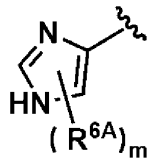
[0610] 는, 더욱 보다 바람직하게는,

[0611] 식:



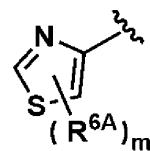
[0612]

[0613] , 식:



[0614]

[0615] , 또는 식:



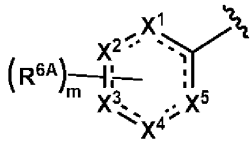
[0616]

[0617] , 이고,

[0618] m은 0 또는 1이고;

[0619] R<sup>6A</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다), 이다.

[0620] 부분 구조:



[0621]

[0622] 는, 바람직하게는,

[0623] m은 0 또는 1이고;

[0624] R<sup>6A</sup>는,

[0625] (1) C<sub>1-4</sub>알콕시,

[0626] (2) 할로젠, 또는

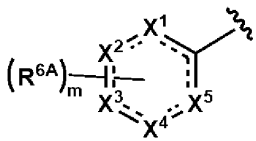
[0627] (3) C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0628] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 또는 X<sup>4</sup>로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다);

[0629] X<sup>5</sup>는 탄소 원자이고;

[0630] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는, X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

[0631] 부분 구조:



[0632]

[0633] 는, 보다 바람직하게는,

[0634] m은 0이고;

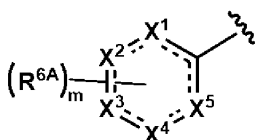
[0635] X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고;

[0636] X<sup>3</sup>은 질소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> 또는 X<sup>3</sup>로서의 질소 원자의 총 수는 2이다);

[0637] X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 탄소 원자이고;

[0638] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는, X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.

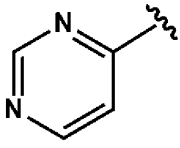
[0639] 부분 구조:



[0640]

[0641] 는, 더욱 바람직하게는,

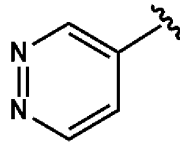
[0642] 식:



[0643]

[0644] , 또는

[0645] 식:



[0646]

[0647] ,이다.

[0648] 식 [I]의 화합물의 바람직한 형태 중 하나는,

[0649]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 각각 독립적으로,

[0650] (1) 수소,

[0651] (2)  $C_{1-6}$ 알킬{여기서, 해당 알킬은,

[0652] (a) 히드록시,

[0653] (b)  $C_{1-4}$ 알콕시 및

[0654] (c)  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},

[0655] (3)  $C_{1-6}$ 알콕시(여기서, 해당 알콕시는,  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 치환되어도 된다),

[0656] (4) 할로겐,

[0657] (5)  $C_{1-4}$ 할로알킬,

[0658] (6)  $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는

[0659] (7)  $C_{3-6}$ 시클로알킬이고;

[0660]  $R^3$  및  $R^4$ 는, 바람직하게는 수소이고;

[0661]  $R^5$ 는,

[0662] (1) 수소,

[0663] (2)  $C_{1-6}$ 알킬,

[0664] (3)  $C_{1-4}$ 알콕시,

[0665] (4) 할로겐,

[0666] (5)  $C_{1-6}$ 할로알킬,

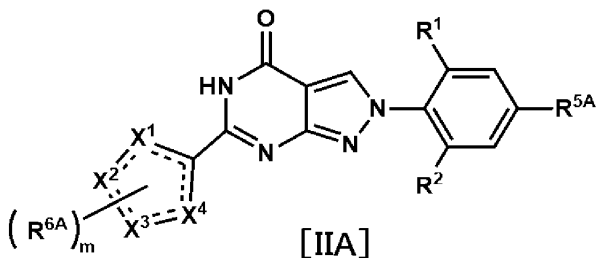
[0667] (6)  $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는

[0668] (7)  $C_{3-6}$ 시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은, 1 내지 3개의 할로겐 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬로 치환되어도 된다),이  
고;

- [0669]  $R^6$ 은,
- [0670] (1)  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),
- [0671] (2)  $C_{1-4}$ 알콕시,
- [0672] (3) 할로젠, 또는
- [0673] (4)  $C_{1-4}$ 할로알킬이고;
- [0674]  $m$ 은 0, 1, 또는 2이고;
- [0675]  $n$ 은 0 또는 1이고;
- [0676]  $n$ 이 0일 때,
- [0677]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는 각각 독립적으로, 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 1, 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하고;
- [0678]  $n$ 이 1일 때,
- [0679]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  또는  $X^5$ 로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는  $X^1$  및  $X^5$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하는, 식 [I]의 화합물이다.
- [0680] 식 [IA]의 화합물의 바람직한 형태 중 하나는,
- [0681]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,
- [0682] (1) 수소,
- [0683] (2)  $C_{1-6}$ 알킬{여기서, 해당 알킬은,
- [0684] (a) 히드록시,
- [0685] (b)  $C_{1-4}$ 알콕시 및
- [0686] (c)  $C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},
- [0687] (3) 할로젠, 이고;
- [0688]  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 각각 독립적으로,
- [0689] (1) 수소, 또는
- [0690] (2)  $C_{1-4}$ 알킬이고;
- [0691]  $R^{5A}$ 는,
- [0692] (1) 수소,
- [0693] (2)  $C_{1-6}$ 알킬,
- [0694] (3)  $C_{1-4}$ 알콕시,
- [0695] (4) 할로젠,
- [0696] (5)  $C_{1-6}$ 할로알킬,

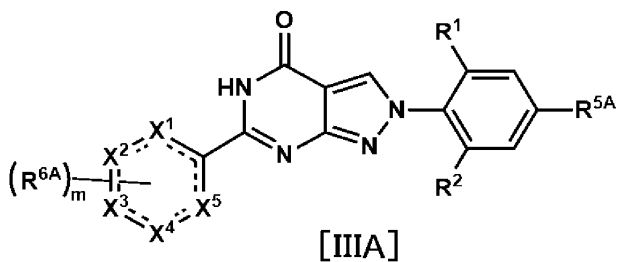
- [0697] (6)  $-O-C_{1-4}$  할로알킬,
- [0698] (7)  $C_{3-6}$  시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0699] (a) 히드록시,
- [0700] (b) 할로젠 및
- [0701] (c)  $C_{1-4}$  할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다), 이거나, 혹은
- [0702]  $R^{5A}$ 는  $R^{3A}$  또는  $R^{4A}$ , 및 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께,
- [0703] (1)  $C_{5-6}$  시클로알켄, 또는
- [0704] (2) 산소 원자를 1 또는 2개 함유하는, 5 내지 7원의 헤테로시클로알켄을 형성하고;
- [0705] m은 0, 또는 1이고;
- [0706]  $R^{6A}$ 는,
- [0707] (1)  $C_{1-4}$  알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$  알콕시로 치환되어도 된다),
- [0708] (2)  $C_{1-4}$  알콕시,
- [0709] (3) 할로젠, 또는
- [0710] (4)  $C_{1-4}$  할로알킬이고;
- [0711] n은 0 또는 1이고;
- [0712] n이 0일 때,
- [0713]  $X^1$ 은 탄소, 질소 또는 산소 원자이고;
- [0714]  $X^2$ 는 탄소 또는 질소 원자이고;
- [0715]  $X^3$ 은 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고;
- [0716]  $X^4$ 는 탄소, 질소 또는 황 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다);
- [0717]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하고;
- [0718] n이 1일 때,
- [0719]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  또는  $X^4$ 로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다);
- [0720]  $X^5$ 는 탄소 원자이고;
- [0721]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는  $X^1$  및  $X^5$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하는, 식 [IA]의 화합물이다.
- [0722] 식 [IA]의 화합물의 다른 바람직한 형태 중 하나는,
- [0723]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-6}$  알킬(여기서, 해당 알킬은 히드록시 또는  $C_{1-4}$  알콕시로 치환되어도 된다), 이고;
- [0724]  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 수소, 이고;

- [0725]  $R^{5A}$ 는,
- [0726] (1) 할로겐,
- [0727] (2)  $C_{1-6}$ 할로알킬, 또는
- [0728] (3)  $C_{3-6}$ 시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0729] (a) 히드록시,
- [0730] (b) 할로겐 및
- [0731] (c)  $C_{1-4}$ 할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이고;
- [0732]  $m$ 은 0 또는 1이고;
- [0733]  $R^{6A}$ 는  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이고;
- [0734]  $n$ 은 0 또는 1이고;
- [0735]  $n$ 이 0일 때,
- [0736]  $X^1$ 은 질소 원자이고;
- [0737]  $X^2$ 는 탄소 또는 질소 원자이고;
- [0738]  $X^3$ 은 탄소, 질소, 또는 황 원자이고;
- [0739]  $X^4$ 는 탄소 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$  또는  $X^3$ 로서의 질소 및 황 원자의 총 수는 2이다);
- [0740]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 는  $X^1$  및  $X^4$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하고;
- [0741]  $n$ 이 1일 때,
- [0742]  $X^1$ , 및  $X^2$ 는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고;
- [0743]  $X^3$ 은 질소 원자이고(여기서,  $X^1$ ,  $X^2$  또는  $X^3$ 로서의 질소 원자의 총 수는 2이다);
- [0744]  $X^4$ , 및  $X^5$ 는 탄소 원자이고;
- [0745]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는  $X^1$  및  $X^5$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성하는, 식 [IA]의 화합물이다.
- [0746] 식 [IA]의 화합물의 또 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IIA]:



- [0747] 로 표시되는 화합물이고;
- [0748]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-6}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이고;
- [0750]  $R^{5A}$ 는,

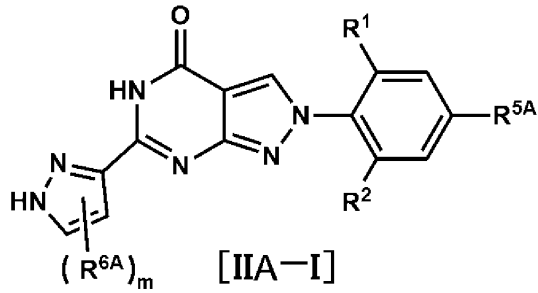
- [0751] (1) 할로겐,
- [0752] (2) C<sub>1-6</sub>할로알킬, 또는
- [0753] (3) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0754] (a) 히드록시,
- [0755] (b) 할로겐 및
- [0756] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이고;
- [0757] m은 0 또는 1이고;
- [0758] R<sup>6A</sup>는,
- [0759] (1) C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),
- [0760] (2) C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는
- [0761] (3) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고;
- [0762] X<sup>1</sup>은 탄소, 질소 또는 산소 원자이고;
- [0763] X<sup>2</sup>는 탄소 또는 질소 원자이고;
- [0764] X<sup>3</sup>은 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고;
- [0765] X<sup>4</sup>는 탄소, 질소 또는 황 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 또는 X<sup>4</sup>로서의 질소, 산소 및 황 원자의 총 수는 2, 또는 3이고, 또한 산소 및 황 원자의 총 수는 0 또는 1이다);
- [0766] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는, X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.
- [0767] 식 [IA]의 화합물의 또 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IIIA]:



- [0768] 로 표시되는 화합물이고;
- [0769] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, C<sub>1-6</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),이고;
- [0771] R<sup>5A</sup>는,
- [0772] (1) 할로겐,
- [0773] (2) C<sub>1-6</sub>할로알킬, 또는
- [0774] (3) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0775] (a) 히드록시,
- [0776] (b) 할로겐 및

- [0777] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이고;
- [0778] m은 0 또는 1이고;
- [0779] R<sup>6A</sup>는,
- [0780] (1) C<sub>1-4</sub>알콕시,
- [0781] (2) 할로겐, 또는
- [0782] (3) C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;
- [0783] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 탄소 또는 질소 원자이고(여기서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 또는 X<sup>4</sup>로서의 질소 원자의 총 수는 1 또는 2이다);
- [0784] X<sup>5</sup>는 탄소 원자이고;
- [0785] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>5</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 헤테로아릴을 형성한다.
- [0786] 식 [IIA]의 화합물의 바람직한 형태 중 하나는,
- [0787] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, C<sub>1-6</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),이고;
- [0788] R<sup>5A</sup>는,
- [0789] (1) 할로겐,
- [0790] (2) C<sub>1-6</sub>할로알킬, 또는
- [0791] (3) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0792] (a) 히드록시,
- [0793] (b) 할로겐 및
- [0794] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이고;
- [0795] m은 0 또는 1이고;
- [0796] R<sup>6A</sup>는,
- [0797] (1) C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다),
- [0798] (2) C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는
- [0799] (3) 질소 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유하는, 4 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고;
- [0800] X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>가 X<sup>1</sup> 및 X<sup>4</sup>와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피라졸릴, 이미다졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다.

[0801] 식 [IIA]의 화합물의 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IIA-I]:



[0802]

[0803] 로 표시되는 화합물이고;

[0804]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-6}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이고;

[0805]  $R^{5A}$ 는,

[0806] (1) 할로젠,

[0807] (2)  $C_{1-6}$ 할로알킬, 또는

[0808] (3)  $C_{3-6}$ 시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,

[0809] (a) 히드록시,

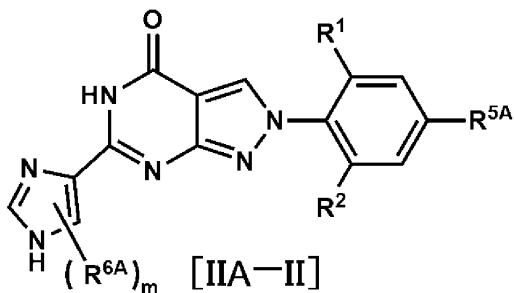
[0810] (b) 할로젠 및

[0811] (c)  $C_{1-4}$ 할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이고;

[0812]  $m$ 은 0 또는 1이고;

[0813]  $R^{6A}$ 는  $C_{1-4}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은,  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다)이다.

[0814] 식 [IIA]의 화합물의 또 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IIA-II]:



[0815]

[0816] 로 표시되는 화합물이고;

[0817]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-6}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이고;

[0818]  $R^{5A}$ 는,

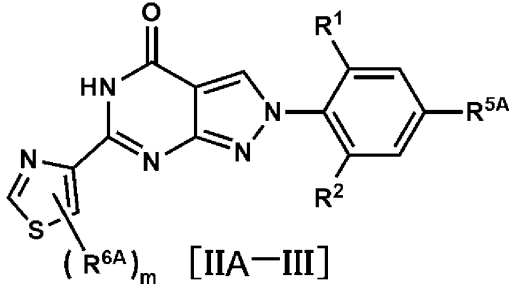
[0819] (1) 할로젠,

[0820] (2)  $C_{1-6}$ 할로알킬, 또는

[0821] (3)  $C_{3-6}$ 시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,

[0822] (a) 히드록시,

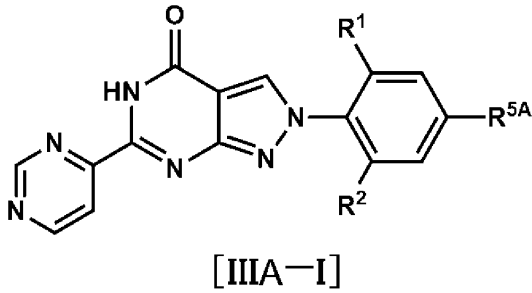
- [0823] (b) 할로겐 및
- [0824] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다}, 이고;
- [0825] m은 0 또는 1이고;
- [0826] R<sup>6A</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다)이다.
- [0827] 식 [IIA]의 화합물의 또 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IIA-III]:



- [0828] 으로 표시되는 화합물이고;
- [0829] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, C<sub>1-6</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다), 이고;
- [0831] R<sup>5A</sup>는,
- [0832] (1) 할로겐,
- [0833] (2) C<sub>1-6</sub>할로알킬, 또는
- [0834] (3) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0835] (a) 히드록시,
- [0836] (b) 할로겐 및
- [0837] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다}, 이고;
- [0838] m은 0 또는 1이고;
- [0839] R<sup>6A</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다)이다.
- [0840] 식 [IIIA]의 화합물의 바람직한 형태 중 하나는,
- [0841] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, C<sub>1-6</sub>알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시로 치환되어도 된다), 이고;
- [0842] R<sup>5A</sup>는,
- [0843] (1) 할로겐,
- [0844] (2) C<sub>1-6</sub>할로알킬, 또는
- [0845] (3) C<sub>3-6</sub>시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,
- [0846] (a) 히드록시,
- [0847] (b) 할로겐 및
- [0848] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다}, 이고;
- [0849] m은 0이고;

[0850]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는,  $X^1$  및  $X^5$ 와 서로 인접하는 탄소 원자와 함께 피리다지닐 또는 피리미딜을 형성한다.

[0851] 식 [IIIA]의 화합물의 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IIIA-I]:



[0852]

[0853] 로 표시되는 화합물이고;

[0854]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-6}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은, 히드록시 또는  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이고;

[0855]  $R^{5A}$ 는,

[0856] (1) 할로젠,

[0857] (2)  $C_{1-6}$ 할로알킬, 또는

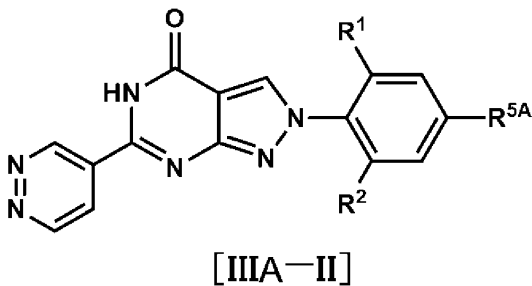
[0858] (3)  $C_{3-6}$ 시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,

[0859] (a) 히드록시,

[0860] (b) 할로젠 및

[0861] (c)  $C_{1-4}$ 할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

[0862] 식 [IIIA]의 화합물의 또 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IIIA-II]:



[0863]

[0864] 로 표시되는 화합물이고;

[0865]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-6}$ 알킬(여기서, 해당 알킬은 히드록시 또는  $C_{1-4}$ 알콕시로 치환되어도 된다),이고;

[0866]  $R^{5A}$ 는,

[0867] (1) 할로젠,

[0868] (2)  $C_{1-6}$ 할로알킬, 또는

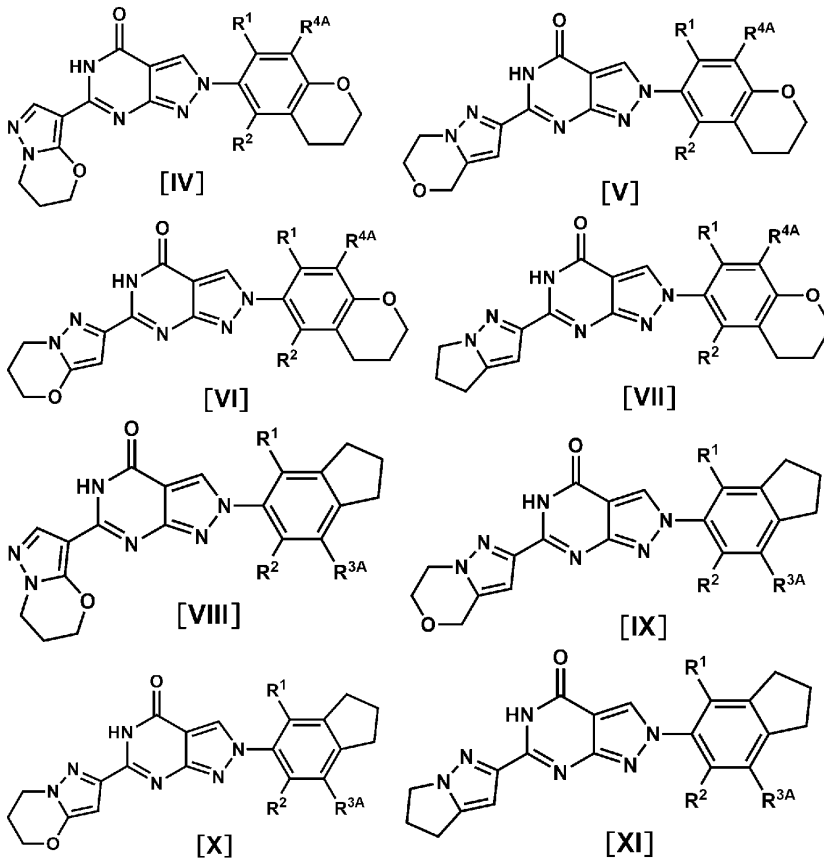
[0869] (3)  $C_{3-6}$ 시클로알킬{여기서, 해당 시클로알킬은,

[0870] (a) 히드록시,

[0871] (b) 할로젠 및

[0872] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다},이다.

[0873] 식 [IA]의 화합물의 다른 바람직한 형태 중 하나는, 식 [IV], [V], [VI], [VII], [VIII], [IX], [X], 또는 [XI]:



[0874] [식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup> 및 R<sup>4A</sup>는 항 1A에 있어서의 정의와 동의이다]

[0875] 로 표시되는 화합물이다.

[0876] 본 명세서에 있어서 제약상 허용되는 염이란, 당기술 분야에서 알려져 있는, 과도한 독성을 수반하지 않는 염이면 어떠한 염이어도 된다. 구체적으로는, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염 및 유기 염기와의 염 등을 들 수 있다. 다양한 형태의 제약상 허용되는 염이 당분야에서 주지이며, 예를 들어 이하의 참고 문헌에 기재되어 있다:

[0877] (a) Berge 등, J.Pharm.Sci., 66, p1-19(1977),

[0878] (b) Stahl 등, 「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),

[0879] (c) Paulekuhn 등, J.Med.Chem., 50, p6665-6672(2007).

[0880] 자체 공지된 방법에 따라, 식 [I] 또는 식 [IA]의 화합물과, 무기산, 유기산, 무기 염기 또는 유기 염기를 반응시킴으로써, 그의 제약상 허용되는 염을 각각 얻을 수 있다.

[0881] 무기산과의 염으로서, 불화수소산, 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화 수소산, 질산, 인산 또는 황산과의 염이 예시된다. 바람직하게는, 염화수소산, 질산, 황산, 인산 또는 브롬화수소산과의 염을 들 수 있다.

[0882] 유기산과의 염으로서, 아세트산, 아디프산, 알긴산, 4-아미노살리실산, 안히드로메틸렌시트르산, 벤조산, 벤젠술폰산, 에테트산칼슘, 캄포산, 콘퍼런스-10-술폰산, 탄산, 시트르산, 에테트산, 에탄-1,2-디술폰산, 도데실 황산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루코헵톤산, 글리콜릴아르사닐산, 핵실레 소르신산, 히드록시-나프토산, 2-히드록시-1-에탄술폰산, 락트산, 락토비온산, 말산, 말레산, 만델산, 메탄술폰산, 메틸황산, 메틸질산, 메틸렌비스(살리실산), 갈락타르산, 나프탈렌-2-술폰산, 2-나프토산, 1,5-나프탈렌디

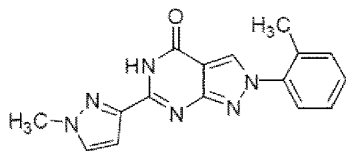
술폰산, 올레산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 펙틴산, 피크르산, 프로피온산, 폴리갈락투론산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 테오클산, 티오시안산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산, 운데칸산, 아스파르트산 또는 글루탐산과의 염이 예시된다. 바람직하게는, 옥살산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 글루쿠론산, 올레산, 파모산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 또는 2-히드록시-1-에탄술폰산과의 염을 들 수 있다.

[0884] 무기 염기와의 염으로서, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 바륨, 알루미늄, 아연, 비스무트 또는 암모늄 클로라이드와의 염이 예시된다. 바람직하게는, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 아연과의 염을 들 수 있다.

[0885] 유기 염기와의 염으로서, 아레콜린, 베타인, 콜린, 클레미줄, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, N-벤질페네틸아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 아르기닌 또는 리신의 염이 예시된다. 바람직하게는, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, N-메틸글루카민 또는 리신의 염을 들 수 있다.

[0886] 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 용매화물로서 존재하는 경우가 있다. 용매화물이란, 예를 들어 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]에, 용매의 분자가 배위한 것이다. 용매화물은, 제약상 허용되는 용매화물이면 되고, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]의 수화물, 아세트산화물, 아세톤화물, 에탄올화물 및 디메틸설폭사이드 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 식 [I] 또는 식 [IA]의 화합물의 반수화물, 1수화물, 2수화물, 1아세트산화물, 1아세톤화물 또는 1에탄올화물, 혹은 식 [I] 또는 식 [IA]의 화합물의 나트륨염의 1수화물, 1아세톤화물 또는 2염산염의 2/3 에탄올화물 등을 들 수 있다. 이들의 용매화물은, 공지된 방법에 따라서 얻을 수 있다.

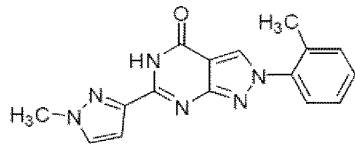
[0887] 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 호변 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 개개의 호변 이성체 또는 호변 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 이하의 식:



[0888]

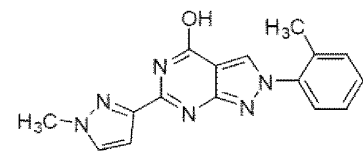
으로 표기한 구조는, 이외에 주석 등의 언급이 없는 한,

(1)



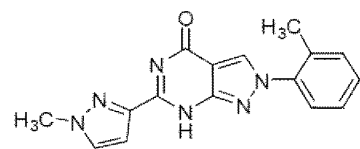
[0891]

(2)



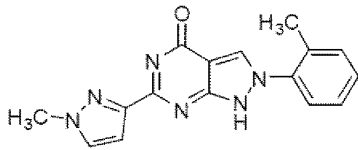
[0893]

(3)



[0895]

[0896] (4)



[0897]

[0898]

[0899]

[0900]

[0901]

[0902]

[0903]

[0904]

[0905]

[0906]

[0907]

[0908]

[0909]

, 또는

(5) 이들의 혼합물,로서 존재하는 것, 및/또는 표기 할 수 있는 것을 의미한다.

화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 탄소 탄소 이중 결합을 갖는 경우가 있다. 그 경우, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 E체, Z체, 또는 E체와 Z체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 시스/트랜스 이성체로서 인식해야 할 입체 이성체가 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 시스체, 트랜스체, 또는 시스체와 트랜스체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 1 또는 그 이상의 비대칭 탄소를 갖는 경우가 있다. 그 경우, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 단일의 에난티오머, 단일의 디아스테레오머, 에난티오머의 혼합물 또는 디아스테레오머의 혼합물로서 존재하는 경우가 있다.

화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 아트로프 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 개개의 아트로프 이성체 또는 아트로프 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 상기의 이성체를 발생시키는 구조 상의 특징을 동시에 복수 포함할 것이 있다. 또한, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 상기의 이성체를 모든 비율로 포함할 수 있다.

본 명세서에 입체 화학을 특정하지 않고 표기한 식, 화학 구조 혹은 화합물명은, 이외에 주석 등의 언급이 없는 한, 존재할 수 있는 상기의 이성체 모두를 포함한다.

디아스테레오머 혼합물은, 크로마토그래피나 결정화 등의 관용되어 있는 방법에 의해, 각각의 디아스테레오머에 분리할 수 있다. 또한, 입체 화학적으로 단일의 출발 물질을 사용함으로써, 또는 입체 선택적인 반응을 사용하는 합성 방법에 의해 각각의 디아스테레오머를 만들 수도 있다.

에난티오머의 혼합물로부터의 각각의 단일의 에난티오머에의 분리는, 당분야에서 잘 알려진 방법으로 행할 수 있다. 예를 들어, 에난티오머의 혼합물과, 실질적으로 순수한 에난티오머이며 키랄 보조제(chiral auxiliary)로서 알려져 있는 화합물을 반응시켜서 형성시킨 디아스테레오머 혼합물로부터, 분별 결정화나 크로마토그래피와 같은 표준적인 방법으로, 이성체 비율을 높이거나 혹은 실질적으로 순수한 단일의 디아스테레오머를 분리할 수 있다. 분리된 디아스테레오머를, 부가된 키랄 보조제를 개열로 제거함으로써, 목적의 에난티오머로 변환할 수 있다. 또한, 당분야에서 잘 알려진, 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피법에 의해, 에난티오머의 혼합물을 직접 분리할 수도 있다. 혹은, 어느 한쪽의 에난티오머를, 실질적으로 순수한 광학 활성 출발 원료를 사용함으로써, 또는, 프로키랄(prochiral)의 중간체에 대하여 키랄 보조제나 비대칭 촉매를 사용한 입체 선택적 합성(비대칭 유도)을 행함으로써 얻을 수도 있다.

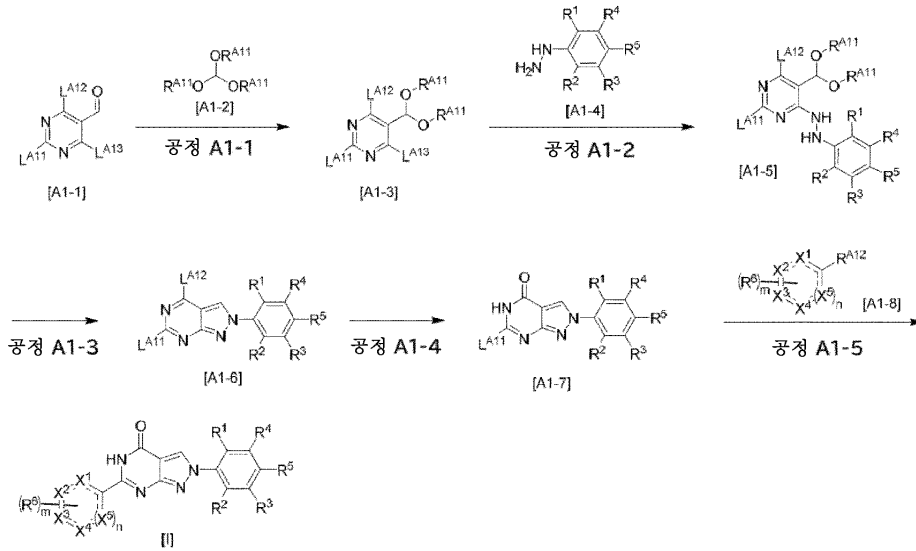
절대 입체 배치는 결정성의 생성물 또는 중간체의 X선 결정 해석에 의해 결정할 수 있다. 그 때, 필요에 따라서는 입체 배치가 기지인 비대칭 중심을 갖는 시약으로 유도화된 결정성의 생성물 또는 중간체를 사용해도 된다.

화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 동위체 원소(<sup>2</sup>H(D), <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>123</sup>I 등)로 표지되어 있어도 된다. 예를 들어, 식 [I] 또는 식 [IA]의 화합물이 메틸기를 갖는 경우, 당해 메틸기는 -CD<sub>3</sub> 기로 치환될 수 있고, 이와 같이 해서 얻어진 화합물도 본 발명에 포함된다. 동위 원소로 표지된 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 의약, 약물 동태 시험, 시험관 내 및/혹은 인 비보 어세이, 그리고/또는 진단약(양전자 방출 단층 촬영(PET), 단일 광자 방출 컴퓨터 촬영(SPECT) 등)에 유용할 수 있다. 동위 원소로 표지된 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 공지된 방법 또는 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 비동위체 표지 화합물 대신에 동위체 표지 화합물을 사용해서 제조할 수 있다.

- [0910] 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, 실질적으로 정제된 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]가 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 80% 이상의 순도에 정제된 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]이다.
- [0911] 본 발명의 의약 조성물은, 의약 제제의 기술 분야에 있어서 공지된 방법에 따라, 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]를, 적어도 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 등과, 적절히, 적량 혼합하거나 함으로써 제조해도 된다. 해당 의약 조성물 중의 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]의 함량은, 제형, 투여량 등에 따라 다르지만, 예를 들어 조성물 전체의 0.1 내지 100중량%이다.
- [0912] 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]의 제형에는, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 트로키제, 시럽제, 유제, 현탁제 등의 경구제, 혹은 외용제, 좌제, 주사 제조, 점안제, 경비제, 경폐제 등의 비경구제를 들 수 있다.
- [0913] 「제약상 허용되는 담체」로서는 제제 소재로서 관용의 각종 유기 또는 무기 담체 물질을 들 수 있고, 고품제제에 있어서의 부형제, 붕괴제, 결합제, 유통화제, 활택제 등, 액상 제제에 있어서의 용제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 무통화제 등 및 반고형제제에 있어서의 기제, 유화제, 습윤제, 안정제, 안정화제, 분산제, 가소제, pH 조절제, 흡수 촉진제, 겔화제, 방부제, 충전제, 용해제, 용해 보조제, 현탁화제 등을 들 수 있다. 또한 필요에 따라, 보존제, 향산화제, 착색제, 감미제 등의 첨가물을 사용해도 된다.
- [0914] 「부형제」로서는 유당, 백당, D-만니톨, D-소르비톨, 옥수수 전분, 텍스트린, 미결정 셀룰로오스, 결정 셀룰로오스, 카르멜로오스, 카르멜로오스갈습, 카르복시메틸스타치나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.
- [0915] 「붕괴제」로서는 카르멜로오스, 카르멜로오스갈습, 카르멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 결정 셀룰로오스 등을 들 수 있다.
- [0916] 「결합제」로서는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈, 결정 셀룰로오스, 백당, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 카르멜로오스나트륨, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.
- [0917] 「유통화제」로서는 경질 무수 규산, 스테아르산마그네슘 등을 들 수 있다.
- [0918] 「활택제」로서는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크 등을 들 수 있다.
- [0919] 「용제」로서는 정제수, 에탄올, 프로필렌글리콜, 마크로골, 참기름, 옥수수유, 올리브유 등을 들 수 있다.
- [0920] 「용해 보조제」로서는, 프로필렌글리콜, D-만니톨, 벤조산벤질, 에탄올, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0921] 「현탁화제」로서는, 염화벤잘코늄, 카르멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 모노스테아르산 글리세린 등을 들 수 있다.
- [0922] 「등장화제」로서는, 포도당, D-소르비톨, 염화나트륨, D-만니톨 등을 들 수 있다.
- [0923] 「완충제」로서는, 인산 수소나트륨, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0924] 「무통화제」로서는, 벤질알코올 등을 들 수 있다.
- [0925] 「기제」로서는, 물, 동식물유(올리브유, 옥수수유, 땅콩유, 참기름, 피마자유 등), 저급 알코올류(에탄올, 프로판올, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 페놀 등), 고급 지방산 및 그 에스테르, 왁스류, 고급 알코올, 다가 알코올, 탄화수소류(백색 바셀린, 유동 파라핀, 파라핀 등), 친수 바셀린, 정제 라놀린, 흡수 연고, 가수 라놀린, 친수 연고, 전분, 폴루란, 아라비아 검, 트라가칸트 검, 젤라틴, 텍스트란, 셀룰로오스 유도체(메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등), 합성 고분자(카르복시비닐 폴리머, 폴리아크릴산나트륨, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등), 프로필렌글리콜, 마크로골(마크로골 200 내지 600 등) 및 그들 2종 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0926] 「보존제」로서는 파라옥시벤조산에틸, 클로로부탄올, 벤질알코올, 데히드로아세트산나트륨, 소르브산 등을 들 수 있다.
- [0927] 「향산화제」로서는 아황산나트륨, 아스코르브산 등을 들 수 있다.
- [0928] 「착색제」로서는 식용 색소(식용 적색 2호 또는 3호, 식용 황색 4호 또는 5호 등), β-카로틴 등을 들 수 있다.

- [0929] 「감미제」로서는 사카린나트륨, 글리시리진산이칼륨, 아스파탐 등을 들 수 있다.
- [0930] 본 발명의 의약 조성물은, 인간 이외의 포유 동물(마우스, 래트, 햄스터, 모르모트, 토끼, 고양이, 개, 돼지, 소, 말, 양, 원숭이 등) 및 인간에 대해서도, 경구적 또는 비경구적(국소, 직장, 정맥내, 근육내, 피하 등)으로 투여할 수 있다. 투여량(본 명세서에 있어서, 「치료 상 유효량」이라고도 한다)은 투여 대상, 질환, 증상, 제형, 투여 루트 등에 따라 다르지만, 예를 들어 성인 환자에 경구 투여하는 경우의 투여량은 유효 성분인 식 [I] 또는 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 1일 당, 통상 약 0.01mg 내지 1g의 범위이다. 이들의 양을 1회 내지 수회로 나누어서 투여할 수 있다.
- [0931] 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는 NLRP3 인플라마솜 저해 작용을 갖는 점에서, NLRP3 인플라마솜 활성의 조절에 의해 개선이 기대될 수 있는 각종 질환 또는 상태의 치료 및/또는 예방에 유용하다. NLRP3 인플라마솜 활성의 조절에 의해 개선이 기대될 수 있는 각종 질환 또는 상태로서는, 예를 들어 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈니트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 폐혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증, 가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 들 수 있다.
- [0932] 「NLRP3 인플라마솜을 저해한다」란, NLRP3 인플라마솜의 기능을 저해해서 그 활성을 소실 또는 감약하는 것을 의미하고, 예를 들어 후술하는 시험에 1의 조건에 기초하여, NLRP3 인플라마솜의 기능을 저해하는 것을 의미한다. NLRP3 인플라마솜의 기능을 저해함으로써, IL-1 $\beta$  및/또는 IL-18의 산생량이 억제되고, 바람직하게는 IL-1 $\beta$  및 IL-18의 산생량이 억제된다. 「NLRP3 인플라마솜을 저해한다」란, 바람직하게는 「인간 NLRP3 인플라마솜을 저해한다」이다.
- [0933] 화합물 [I] 또는 화합물 [IA]는, NLRP3 인플라마솜 저해 활성을 가지므로, 화합물 [I] 혹은 화합물 [IA] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 그대로, 또는 적절히 제제화해서 NLRP3 인플라마솜 저해제로서 사용할 수 있다.
- [0934] 본 명세서에 있어서 「치료」란, 증상의 개선, 중증화의 방지, 관해의 유지, 재연의 방지, 나아가 재발의 방지도 포함한다.
- [0935] 본 명세서에 있어서 「예방」이란, 증상의 발증을 억제 및 지연하는 것을 포함한다.
- [0936] 본 명세서의 어느 개소에 있어서 개시되는 하나의 양태와 다른 개소에서 개시되는 양태가 모순이 없는 한, 이들의 임의의 2 이상의 조합도, 본 발명에 포함되는 것을 의도한다.
- [0937] [일반 제법]
- [0938] 식 [I]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 혹은 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 일반 제법을 이하에 예시한다. 그러나, 식 [I]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 혹은 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은, 이들의 제조법에 한정되는 것은 아니다.
- [0939] 각 공정에서 얻어지는 화합물은, 필요에 따라, 증류, 재결정, 칼럼 크로마토그래피 등의 공지된 방법으로 단리 및/또는 정제할 수 있지만, 경우에 따라서는, 단리 및/또는 정제하지 않고 다음 공정에 진행할 수 있다.
- [0940] 본 명세서에 있어서, 실온과는 온도를 제어하지 않고 있는 상태의 온도를 가리키고, 하나의 양태로서 1 $^{\circ}$ C 내지 40 $^{\circ}$ C를 들 수 있다.
- [0941] 약효는 이하와 같다.
- [0942] HATU: 0-(7-아자 벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸유로늄헥사플루오로인산염
- [0943] WSC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염
- [0944] 제조 방법 A1: 화합물 [I] 또는 그의 염의 제조 방법

[0945] 화합물 [I] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A1에 의해 제조할 수 있다.



[0946]

[0947] {식 중,  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, m$  및  $n$ 은 상기에 있어서의 정의와 동의이고,

[0948]  $R^{A11}$ 은 각각 독립적으로,  $C_{1-4}$ 알킬이고,

[0949]  $R^{A12}$ 는 보론산, 보론산에스테르(예를 들어, 보론산피나콜에스테르), 트리플루오로보레이트, 또는 트리부틸주석이 고,

[0950]  $L^{A11}, L^{A12}$  및  $L^{A13}$ 은 각각 독립적으로, 탈리기(예를 들어, 할로겐, 메탄술폰닐옥시 및 p-톨루엔술폰닐옥시)이다)

[0951] (공정 A1-1)

[0952] 화합물 [A1-3] 또는 그의 염은, 화합물 [A1-1] 또는 그의 염과 화합물 [A1-2]를, 용매 중, 산의 존재 하, 반응 시킴으로써 제조할 수 있다.

[0953] 산으로서는, 예를 들어 황산, 염산, 포름산, 과염소산, 메탄술폰산 및 p-톨루엔술폰산을 들 수 있다. 바람직한 산은 황산 또는 p-톨루엔술폰산이다.

[0954] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는 톨루엔이다.

[0955] 반응 온도는, 예를 들어  $0^{\circ}C$  내지  $150^{\circ}C$ 이고, 바람직하게는  $5^{\circ}C$  내지  $40^{\circ}C$ 이다.

[0956] 화합물 [A1-1] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0957] 화합물 [A1-2]는 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0958] (공정 A1-2)

[0959] 화합물 [A1-5] 또는 그의 염은, 화합물 [A1-3] 또는 그의 염과 화합물 [A1-4] 또는 그의 염을, 용매 중, 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0960] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센 및 N,N-디이소프로필에틸아민을 들 수 있다. 바람직한 염기는 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이다.

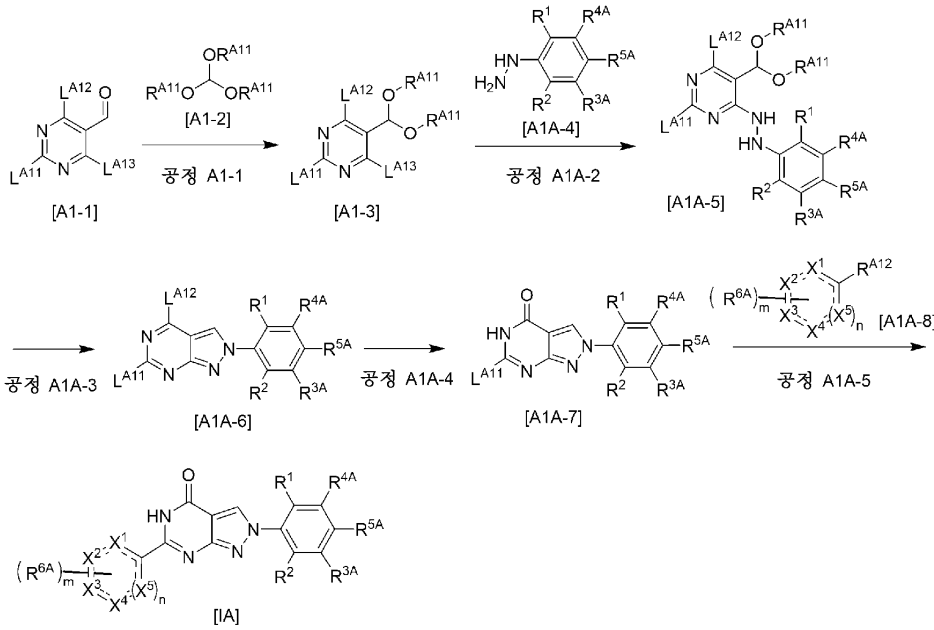
[0961] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 톨루엔 또는 메탄올이다.

[0962] 반응 온도는, 예를 들어  $-78^{\circ}C$  내지  $100^{\circ}C$ 이고, 바람직하게는  $0^{\circ}C$  내지  $40^{\circ}C$ 이다.

[0963] 화합물 [A1-4] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

- [0964] (공정 A1-3)
- [0965] 화합물 [A1-6] 또는 그의 염은, 화합물 [A1-5] 또는 그의 염을, 용매 중, 산의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0966] 산으로서는, 예를 들어 트리플루오로아세트산, 황산, 염산 및 트리플루오로메탄술폰산트리에틸실릴을 들 수 있다. 바람직한 산은, 트리플루오로아세트산이다.
- [0967] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 시클로펜틸메틸에테르, 디클로로메탄 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 톨루엔이다.
- [0968] 반응 온도는, 예를 들어 -78℃ 내지 60℃이고, 바람직하게는 0℃ 내지 40℃이다.
- [0969] (공정 A1-4)
- [0970] 화합물 [A1-7] 또는 그의 염은, 화합물 [A1-6] 또는 그의 염을, 용매 중, 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0971] 염기로서는, 예를 들어 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 들 수 있다. 바람직한 염기는 수산화나트륨이다.
- [0972] 용매로서는, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 클로로포름 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 테트라히드로푸란이다.
- [0973] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 150℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 100℃이다.
- [0974] (공정 A1-5)
- [0975] 화합물 [I] 또는 그의 염은, 화합물 [A1-7] 또는 그의 염과 화합물 [A1-8] 또는 그의 염을, 용매 중, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0976] 촉매로서는, 예를 들어 [1,1'-비스(디-페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 및 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)를 들 수 있다. 바람직한 촉매는, [1,1'-비스(디-페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물이다.
- [0977] 염기로서는, 예를 들어 인산삼칼륨, 탄산세슘, 탄산칼륨 및 염화리튬을 들 수 있다. 바람직한 염기는 인산삼칼륨이다.
- [0978] R<sup>A12</sup>가 예를 들어 보론산, 보론산에스테르(보론산피나콜에스테르 등), 트리플루오로보레이트의 경우, 용매로서는, 예를 들어 물, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, N,N-디메틸아세트아미드 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 톨루엔 및 물의 혼합 용매이다.
- [0979] R<sup>A12</sup>가 예를 들어 트리부틸주석의 경우, 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드 및 디메틸술폭시드를 들 수 있다. 바람직한 용매는, N,N-디메틸아세트아미드이다.
- [0980] 반응 온도는, 예를 들어 10℃ 내지 200℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 150℃이다.
- [0981] 화합물 [A1-8] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.
- [0982] 본 제조 방법에 있어서, 화합물 [A1-4] 또는 그의 염 대신에, 공지된 반응으로 벤젠환 상의 각종 치환기로 변환할 수 있는 관능기 또는 보호된 치환기를 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [I]에 상당하는 화합물 또는 그의 염을 얻은 후, 그 관능기 또는 보호된 치환기를 당해 각종 치환기로 변환함으로써 화합물 [I] 또는 그의 염을 제조해도 된다. 예를 들어, 화합물 [A1-4] 또는 그의 염 대신에, 후술하는 L<sup>A41</sup>을 갖는 페닐기가 치환한 히드라진 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [I]에 상당하는 화합물, 즉 화합물 [I-A] 또는 그의 염을 얻은 후, 제조 방법 A4에 의해 L<sup>A41</sup>을 환 Cy<sup>A41</sup>로 변환함으로써 화합물 [I-B] 또는 그의 염을 제조해도 된다.
- [0983] 제조 방법 A1A: 화합물 [IA] 또는 그의 염의 제조 방법
- [0984] 화합물 [A1-4] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A1A-4] 또는 그의 염, 및 화합물 [A1-8] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A1A-8] 또는 그의 염을 사용함으로써, 제조 방법 A1과 마찬가지로 하여, 화합물 [IA] 또는 그

의 염을 제조할 수 있다.



[0985]

[0986] (식 중, 각 기호는 상기에 있어서의 정의와 동의이다)

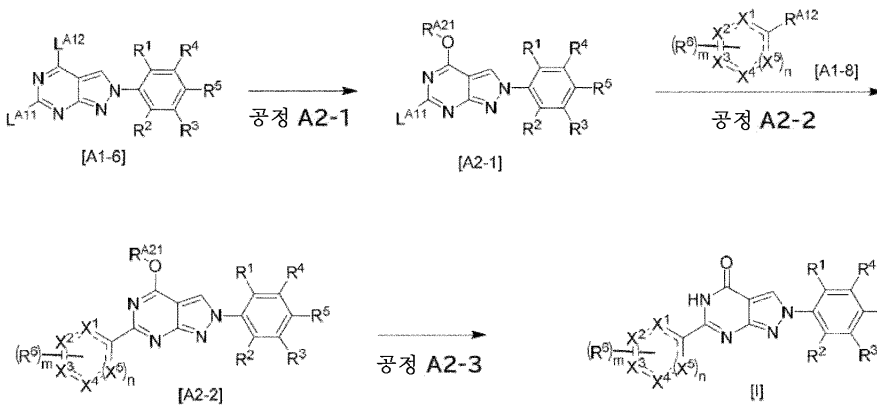
[0987] 화합물 [A1A-4] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0988] 화합물 [A1A-8] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0989] 본 제조 방법에 있어서, 화합물 [A1A-4] 또는 그의 염 대신에, 공지된 반응으로 벤젠환 상의 각종 치환기로 변환할 수 있는 관능기 또는 보호된 치환기를 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [IA]에 상당하는 화합물 또는 그의 염을 얻은 후, 그 관능기 또는 보호된 치환기를 당해 각종 치환기로 변환함으로써 화합물 [IA] 또는 그의 염을 제조해도 된다. 예를 들어, 화합물 [A1A-4] 또는 그의 염 대신에, 후술하는 L<sup>A11</sup>을 갖는 페닐기가 치환한 히드라진 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [IA]에 상당하는 화합물, 즉 화합물 [IA-A] 또는 그의 염을 얻은 후, 제조 방법 A4A에 의해 L<sup>A11</sup>을 환 Cy<sup>A1A</sup>로 변환함으로써 화합물 [IA-B] 또는 그의 염을 제조해도 된다.

[0990] 제조 방법 A2: 화합물 [I] 또는 그의 염의 제조 방법

[0991] 화합물 [I] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A2에 의해 제조할 수도 있다.



[0992]

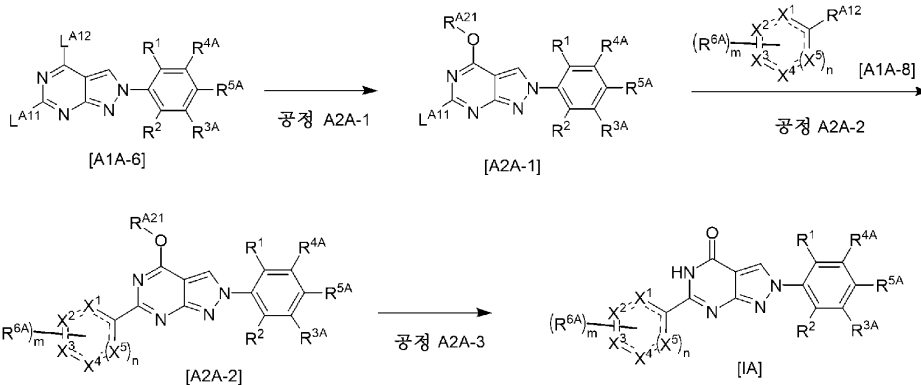
[0993] {식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, m, n, L<sup>A11</sup>, L<sup>A12</sup>, 및 R<sup>A12</sup>는, 상기에 있어서의 정의와 동의이고,

[0994] R<sup>A21</sup>은 히드록시기의 보호기(예를 들어, 벤질, 4-메톡시벤질 및 2-메톡시벤질)이며, R<sup>A21</sup>로서 바람직하게는 벤질

이다}

- [0995] (공정 A2-1)
- [0996] 화합물 [A2-1] 또는 그의 염은 화합물 [A1-6] 또는 그의 염을, 용매 중, 알코올 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0997] 알코올로서는, 예를 들어 벤질알코올, 4-메톡시벤질알코올 및 2-메톡시벤질알코올을 들 수 있다. 바람직한 알코올은 벤질알코올이다.
- [0998] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, tert-부톡시칼륨 및 tert-부톡시나트륨을 들 수 있다. 바람직한 염기는 수소화 나트륨이다.
- [0999] 용매로서는, 예를 들어 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 테트라히드로푸란이다.
- [1000] 반응 온도는, 예를 들어 -20℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이다.
- [1001] (공정 A2-2)
- [1002] 화합물 [A2-2] 또는 그의 염은, 화합물 [A2-1] 또는 그의 염과 화합물 [A1-8] 또는 그의 염을, 용매 중, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1003] 촉매로서는, 예를 들어 [1,1'-비스(디-페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 및 비스(디-tert-부틸 (4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)를 들 수 있다. 바람직한 촉매는, [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 및 비스(디-tert-부틸 (4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)이다.
- [1004] 염기로서는, 예를 들어 인산삼칼륨, 탄산세슘, 탄산칼륨 및 염화리튬을 들 수 있다. 바람직한 염기는 인산삼칼륨 또는 염화리튬이다.
- [1005] R<sup>A12</sup>가 예를 들어 보론산, 보론산에스테르(보론산피나콜에스테르 등), 트리플루오로보레이트의 경우, 용매로서는, 예를 들어 물, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, N,N-디메틸아세트아미드 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 톨루엔 및 물의 혼합 용매이다.
- [1006] R<sup>A12</sup>가 예를 들어 트리부틸주석의 경우, 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드 및 디메틸술폭시드를 들 수 있다. 바람직한 용매는, N,N-디메틸아세트아미드이다.
- [1007] 반응 온도는, 예를 들어 10℃ 내지 200℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 150℃이다.
- [1008] (공정 A2-3)
- [1009] 화합물 [I] 또는 그의 염은, 화합물 [A2-2] 또는 그의 염을, 산의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1010] 산으로서는, 예를 들어 포름산, 트리플루오로아세트산 및 염산을 들 수 있다. 바람직한 산은, 포름산이다.
- [1011] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 120℃이고, 바람직하게는 10℃ 내지 100℃이다.
- [1012] 제조 방법 A2A: 화합물 [IA] 또는 그의 염의 제조 방법

[1013] 화합물 [IA] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A2A에 의해 제조할 수도 있다.



[1014]

[1015] (식 중, 각 기호는 상기에 있어서의 정의와 동의이다)

[1016] (공정 A2A-1)

[1017] 화합물 [A1-6] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A1A-6] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A2-1과 마찬가지로 하여, 화합물 [A2A-1] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.

[1018] (공정 A2A-2)

[1019] 화합물 [A1-8] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A1A-8] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A2-2와 마찬가지로 하여, 화합물 [A2A-2] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.

[1020] (공정 A2A-3)

[1021] 화합물 [IA] 또는 그의 염은, 화합물 [A2A-2] 또는 그의 염의 R<sup>A21</sup>을 탈보호 반응으로 제거함으로써 제조할 수 있다. 탈보호 반응은 R<sup>A21</sup>의 종류에 따라 적합한 조건에서 실시하면 된다.

[1022] 예를 들어, R<sup>A21</sup>이 벤질인 경우, 화합물 [IA] 또는 그의 염은, 화합물 [A2A-2] 또는 그의 염을, 산의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 필요에 따라 용매를 더해도 된다.

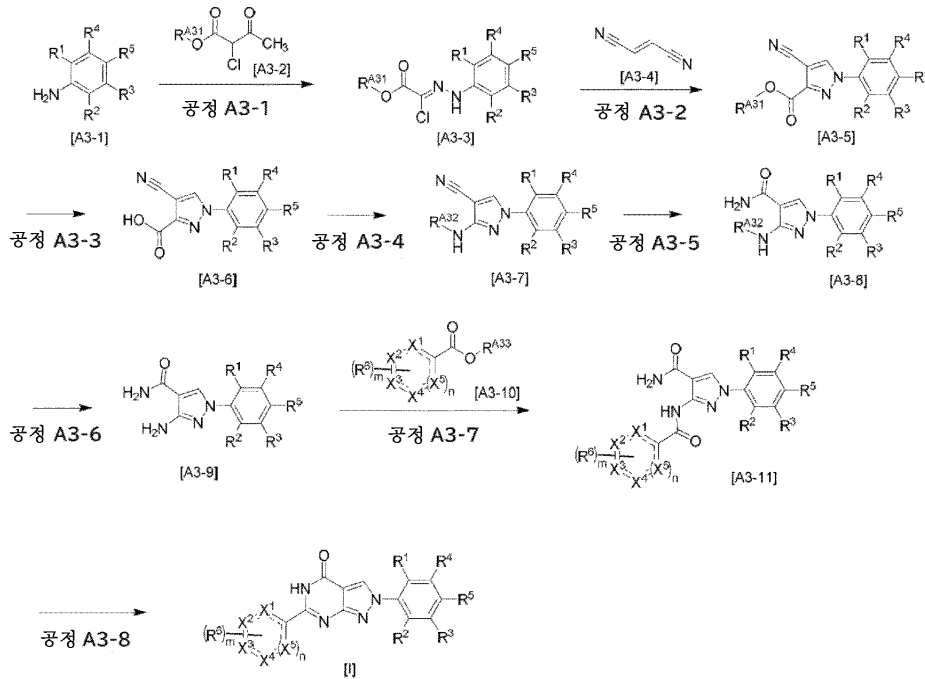
[1023] 산으로서, 예를 들어 포름산, 트리플루오로아세트산 및 염산을 들 수 있다. 바람직한 산은, 포름산이다.

[1024] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산을 들 수 있다.

[1025] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 120℃이고, 바람직하게는 10℃ 내지 100℃이다.

[1026] 제조 방법 A3: 화합물 [I] 또는 그의 염의 제조 방법

[1027] 화합물 [I] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A3에 의해 제조할 수도 있다.



[1028]

[1029] {식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, m 및 n은 상기에 있어서의 정의와 동의이고,

[1030] R<sup>A31</sup>은 C<sub>1-4</sub>알킬이고,

[1031] R<sup>A32</sup>는 아미노기의 보호기(예를 들어, tert-부톡시카르보닐)이고,

[1032] R<sup>A33</sup>은 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다}

[1033] (공정 A3-1)

[1034] 화합물 [A3-3] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-1] 또는 그의 염과 화합물 [A3-2] 또는 그의 염을, 용매 중, 산화제, 산 및 첨가제의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1035] 산화제로서는, 예를 들어 아질산나트륨, 아질산부틸 및 아질산이소아밀을 들 수 있다. 바람직한 산화제는, 아질산나트륨이다.

[1036] 산으로서는, 예를 들어 농염산, 농황산 및 질산을 들 수 있다. 바람직한 산은, 농염산이다.

[1037] 첨가제로서는, 예를 들어 아세트산나트륨 및 아세트산칼륨을 들 수 있다. 바람직한 첨가제는, 아세트산나트륨이다.

[1038] 용매로서는, 예를 들어 에탄올, 메탄올, 부탄올, 물 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 에탄올 및 물의 혼합 용매이다.

[1039] 반응 온도는, 예를 들어 -40℃ 내지 50℃이고, 바람직하게는 -10℃ 내지 40℃이다.

[1040] 화합물 [A3-1] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[1041] 화합물 [A3-2] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[1042] (공정 A3-2)

[1043] 화합물 [A3-5] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-3] 또는 그의 염과 화합물 [A3-4]을, 용매 중, 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

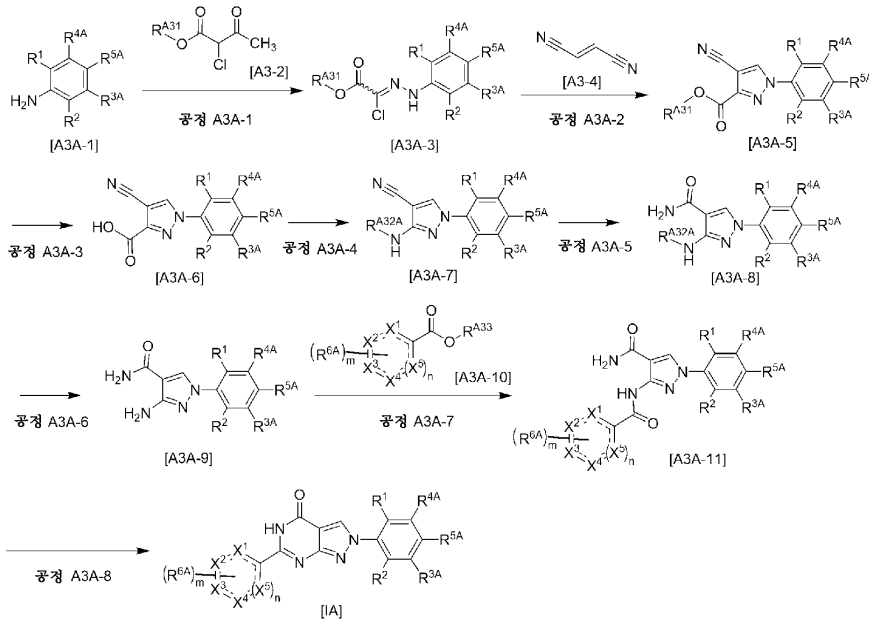
[1044] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센을 들 수 있다. 바람직한 염기는 트리에틸아민이다.

- [1045] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 클로로포름이다.
- [1046] 반응 온도는, 예를 들어 20℃ 내지 120℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 100℃이다.
- [1047] 화합물 [A3-4]는 시판품이다.
- [1048] (공정 A3-3)
- [1049] 화합물 [A3-6] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-5] 또는 그의 염을, 용매 중, 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1050] 염기로서는, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 및 수산화칼슘을 들 수 있다. 바람직한 염기는 수산화나트륨이다.
- [1051] 용매로서는, 예를 들어 에탄올, 메탄올, 부탄올, 테트라히드로푸란, 물 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 에탄올 및 물의 혼합 용매이다.
- [1052] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 5℃ 내지 50℃이다.
- [1053] (공정 A3-4)
- [1054] 화합물 [A3-7] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-6] 또는 그의 염을, 용매 중, 반응제 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1055] 반응제로서는, 예를 들어 아지드화나트륨 및 디페닐포스포릴아지드를 들 수 있다. 바람직한 반응제는, 디페닐포스포릴아지드이다.
- [1056] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센을 들 수 있다. 바람직한 염기는 트리에틸아민이다.
- [1057] 용매로서는, 예를 들어 tert-부탄올, 벤질알코올, 테트라히드로푸란 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, tert-부탄올이다.
- [1058] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 150℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 120℃이다.
- [1059] (공정 A3-5)
- [1060] 화합물 [A3-8] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-7] 또는 그의 염을, 용매 중, 산화제 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1061] 산화제로서는, 예를 들어 과산화수소수, 사산화삼철 및 이산화망간을 들 수 있다. 바람직한 산화제는 과산화수소수이다.
- [1062] 염기로서는, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화바륨을 들 수 있다. 바람직한 염기는 수산화나트륨이다.
- [1063] 용매로서는, 예를 들어 에탄올, 디메틸술폭시드, 물 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는 에탄올, 디메틸술폭시드 및 물의 혼합 용매이다.
- [1064] 반응 온도는, 예를 들어 -20℃ 내지 50℃이고, 바람직하게는 10℃ 내지 40℃이다.
- [1065] (공정 A3-6)
- [1066] 화합물 [A3-9] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-8] 또는 그의 염의 R<sup>A32</sup>를 탈보호 반응으로 제거함으로써 제조할 수 있다. 탈보호 반응은 R<sup>A32</sup>의 종류에 따라 적합한 조건에서 실시하면 된다.
- [1067] 예를 들어, R<sup>A32</sup>가 tert-부톡시카르보닐의 경우, 화합물 [A3-9] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-8] 또는 그의 염을, 용매 중, 산의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1068] 산으로서는, 예를 들어 염화수소, 트리플루오로아세트산 및 황산을 들 수 있다. 바람직한 산은 염화수소수이다.
- [1069] 용매로서는, 예를 들어 아세트산에틸, 시클로펜틸메틸에테르 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용

매는 아세트산에틸이다.

- [1070] 반응 온도는, 예를 들어 0°C 내지 80°C이고, 바람직하게는 10°C 내지 50°C이다.
- [1071] 화합물 [A3-9] 또는 그의 염은 공정 A3-5 및 A3-6의 수순을 반대로 해서 제조해도 된다.
- [1072] (공정 A3-7)
- [1073] 화합물 [A3-11] 또는 그의 염은 화합물 [A3-9] 또는 그의 염과 화합물 [A3-10] 또는 그의 염을, 용매 중, 축합제 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1074] 축합제로서는, 예를 들어 HATU, WSC 및 프로필포스포산 무수물을 들 수 있다. 바람직한 축합제는 HATU이다.
- [1075] 염기로서는, 예를 들어 나트륨메톡시드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, tert-부톡시칼륨 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센을 들 수 있다. 바람직한 염기는 N,N-디이소프로필에틸아민이다.
- [1076] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, N-메틸피롤리돈이다.
- [1077] 반응 온도는, 예를 들어 0°C 내지 120°C이고, 바람직하게는 50°C 내지 100°C이다.
- [1078] 화합물 [A3-10] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.
- [1079] (공정 A3-8)
- [1080] 화합물 [I] 또는 그의 염은 화합물 [A3-11] 또는 그의 염을, 용매 중, 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1081] 염기로서는, 예를 들어 나트륨메톡시드, 나트륨-tert-부톡시드 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센을 들 수 있다. 바람직한 염기는 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센이다.
- [1082] 용매로서는, 예를 들어 에탄올, 메탄올, 부탄올, 물 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 에탄올 및 물의 혼합 용매이다.
- [1083] 반응 온도는, 예를 들어 0°C 내지 180°C이고, 바람직하게는 50°C 내지 150°C이다.
- [1084] 본 제조 방법에 있어서, 화합물 [A3-1] 또는 그의 염 대신에, 공지된 반응으로 벤젠환 상의 각종 치환기로 변환할 수 있는 관능기 또는 보호된 치환기를 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [I]에 상당하는 화합물 또는 그의 염을 얻은 후, 그 관능기 또는 보호된 치환기를 당해 각종 치환기로 변환함으로써 화합물 [I] 또는 그의 염을 제조해도 된다. 예를 들어, 화합물 [A3-1] 또는 그의 염 대신에, 벤젠환 상에 아미노기와 후술하는 L<sup>A41</sup>을 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [I]에 상당하는 화합물, 즉 화합물 [I-A] 또는 그의 염을 얻은 후, 제조 방법 A4에 의해 L<sup>A41</sup>을 환 Cy<sup>A41</sup>로 변환함으로써 화합물 [I-B] 또는 그의 염을 제조해도 된다.
- [1085] 본 제조 방법에 있어서, 화합물 [A3-1] 또는 그의 염 대신에, 공지된 반응으로 벤젠환 상의 각종 치환기로 변환할 수 있는 관능기 또는 보호된 치환기를 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [A3-9]에 상당하는 화합물 또는 그의 염을 얻은 후, 그 관능기 또는 보호된 치환기를 당해 각종 치환기로 변환함으로써 화합물 [A3-9] 또는 그의 염을 제조해도 된다. 예를 들어, 화합물 [A3-1] 또는 그의 염 대신에, 벤젠환 상에 아미노기와 후술하는 L<sup>A41</sup>을 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [A3-9]에 상당하는 화합물, 즉 화합물 [A3-9-A] 또는 그의 염을 얻은 후, 제조 방법 A5에 의해 L<sup>A41</sup>을 환 Cy<sup>A41</sup>로 변환함으로써 화합물 [A3-9-B] 또는 그의 염을 제조해도 된다.
- [1086] 제조 방법 A3A: 화합물 [IA] 또는 그의 염의 제조 방법

[1087] 화합물 [IA] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A3A에 의해 제조할 수도 있다.



[1088]

[1089] {식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{A31}$ ,  $R^{A33}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $m$  및  $n$ 은, 상기에 있어서의 정의와 동의이고,

[1090]  $R^{A32A}$ 는 수소 또는 아미노기의 보호기(예를 들어, tert-부톡시카르보닐)이다}

[1091] (공정 A3A-1)

[1092] 화합물 [A3-1] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-1] 또는 그의 염을 사용함으로써, 공정 A3-1과 마찬가지로 하여, 화합물 [A3A-3] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.

[1093] 화합물 [A3A-1] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[1094] (공정 A3A-2)

[1095] 화합물 [A3-3] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-3] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A3-2와 마찬가지로 하여, 화합물 [A3A-5] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.

[1096] (공정 A3A-3)

[1097] 화합물 [A3-5] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-5] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A3-3과 마찬가지로 하여, 화합물 [A3A-6] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.

[1098] (공정 A3A-4)

[1099] 화합물 [A3-6] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-6] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A3-4와 마찬가지로 하여, 화합물 [A3A-7] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.

[1100] (공정 A3A-5)

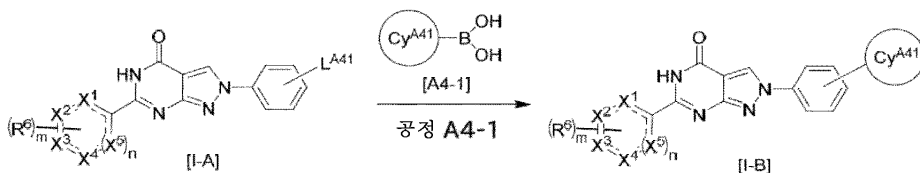
[1101] 화합물 [A3-7] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-7] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A3-5와 마찬가지로 하여, 화합물 [A3A-8] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.

[1102] (공정 A3A-6)

[1103] 화합물 [A3A-9] 또는 그의 염은, 화합물 [A3A-8] 또는 그의 염의  $R^{A32A}$ 를 탈보호 반응으로 제거함으로써 제조할 수 있다. 탈보호 반응은  $R^{A32A}$ 의 종류에 따라 적합한 조건에서 실시하면 된다.

[1104] 예를 들어,  $R^{A32A}$ 가 tert-부톡시카르보닐인 경우, 화합물 [A3A-9] 또는 그의 염은, 화합물 [A3A-8] 또는 그의 염을, 용매 중, 산의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

- [1105] 산으로서, 예를 들어 염화수소, 트리플루오로아세트산 및 황산을 들 수 있다. 바람직한 산은, 염화수소이다.
- [1106] 용매로서는, 예를 들어 아세트산에틸, 시클로펜틸메틸에테르 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 아세트산에틸이다.
- [1107] 반응 온도는, 예를 들어 0°C 내지 80°C이고, 바람직하게는 10°C 내지 50°C이다.
- [1108] 화합물 [A3A-9] 또는 그의 염은, 화합물 [A3A-7] 또는 그의 염에 대하여 공정 A3A-6의 후, 공정 A3A-5의 반응을 행함으로써 제조해도 된다.
- [1109] (공정 A3A-7)
- [1110] 화합물 [A3-9] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-9] 또는 그의 염 및 화합물 [A3-10] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-10] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A3-7과 마찬가지로 하여, 화합물 [A3A-11] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.
- [1111] 화합물 [A3A-10] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.
- [1112] (공정 A3A-8)
- [1113] 화합물 [A3-11] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A3A-11] 또는 그의 염을 사용함으로써 공정 A3-8과 마찬가지로 하여, 화합물 [IA] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.
- [1114] 본 제조 방법에 있어서, 화합물 [A3A-1] 또는 그의 염 대신에, 공지된 반응으로 벤젠환 상의 각종 치환기로 변환할 수 있는 관능기 또는 보호된 치환기를 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [IA]에 상당하는 화합물 또는 그의 염을 얻은 후, 그 관능기 또는 보호된 치환기를 당해 각종 치환기로 변환함으로써 화합물 [IA] 또는 그의 염을 제조해도 된다. 예를 들어, 화합물 [A3A-1] 또는 그의 염 대신에, 벤젠환 상에 아미노기와 후술하는  $L^{A41}$ 을 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [IA]에 상당하는 화합물, 즉 화합물 [IA-A] 또는 그의 염을 얻은 후, 제조 방법 A4A에 의해  $L^{A41}$ 을 환  $Cy^{A41A}$ 로 변환함으로써 화합물 [IA-B] 또는 그의 염을 제조해도 된다.
- [1115] 본 제조 방법에 있어서, 화합물 [A3A-1] 또는 그의 염 대신에, 공지된 반응으로 벤젠환 상의 각종 치환기로 변환할 수 있는 관능기 또는 보호된 치환기를 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [A3A-8]에 상당하는 화합물 또는 그의 염을 얻은 후, 그 관능기 또는 보호된 치환기를 당해 각종 치환기로 변환함으로써 화합물 [A3A-8] 또는 그의 염을 제조해도 된다. 예를 들어, 화합물 [A3A-1] 또는 그의 염 대신에, 벤젠환 상에 아미노기와 후술하는  $L^{A41}$ 을 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [A3A-8]에 상당하는 화합물, 즉 화합물 [A3A-8-A] 또는 그의 염을 얻은 후, 제조 방법 A5A에 의해  $L^{A41}$ 을 환  $Cy^{A41A}$ 로 변환함으로써 화합물 [A3A-8-B] 또는 그의 염을 제조해도 된다.
- [1116] 제조 방법 A4: 화합물 [I-B] 또는 그의 염의 제조 방법
- [1117] 화합물 [I-B] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A4에 의해 제조할 수 있다.

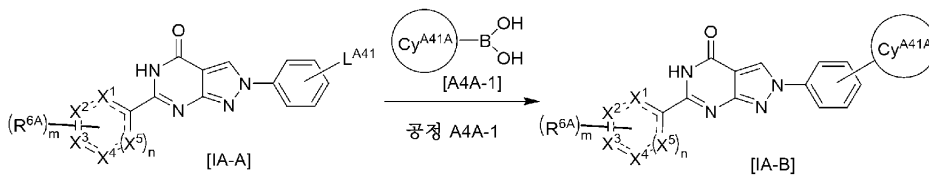


- [1118]
- [1119] {식 중,  $R^6$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ , m 및 n은, 상기에 있어서의 정의와 동의이고,
- [1120]  $Cy^{A41}$ 은  $C_{3-6}$ 시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은, 1 내지 3개의 할로겐 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬로 치환되어도 된다)이고,
- [1121]  $L^{A41}$ 은 탈리기(예를 들어, 할로겐, 메탄술폰닐옥시 및 트리플루오로메탄술폰닐옥시)이다. 단, 해당 탈리기는, 벤젠환의 오르토 또는 파라 위치에 결합한다}

- [1122] (공정 A4-1)
- [1123] 화합물 [I-B] 또는 그의 염은, 화합물 [I-A] 또는 그의 염과 화합물 [A4-1] 또는 그의 유도체(예를 들어, 시클로프로필보론산피나콜에스테르 및 칼륨 시클로프로필트리플루오로보레이트)를, 용매 중, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1124] 촉매로서는, 예를 들어 [1,1'-비스(디-페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드를 들 수 있다. 바람직한 촉매는, [1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드이다.
- [1125] 염기로서는, 예를 들어 인산삼칼륨, 탄산세슘 및 탄산칼륨을 들 수 있다. 바람직한 염기는 인산삼칼륨이다.
- [1126] 용매로서는, 예를 들어 물, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 톨루엔 및 물의 혼합 용매이다.
- [1127] 반응 온도는, 예를 들어 10°C 내지 200°C이고, 바람직하게는 50°C 내지 150°C이다.
- [1128] 화합물 [I-A] 또는 그의 염은 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다. 화합물 [I-A] 또는 그의 염은, 예를 들어 전술의 제조 방법으로 제조해도 된다.
- [1129] 화합물 [A4-1] 또는 그의 유도체는, 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[1130] 제조 방법 A4A: 화합물 [IA-B] 또는 그의 염의 제조 방법

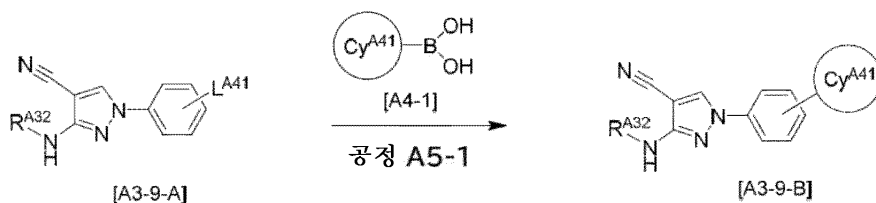
[1131] 화합물 [I-A] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [IA-A] 또는 그의 염 및 화합물 [A4-1] 또는 그의 염으로 바꾸어서 화합물 [A4A-1] 또는 그의 염을 사용함으로써 제조 방법 A4와 마찬가지로 하여, 화합물 [IA-B] 또는 그의 염을 제조할 수 있다.



- [1132]
- [1133] [식 중, R<sup>6A</sup>, L<sup>A41</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, m 및 n은, 상기에 있어서의 정의와 동의이고,
- [1134] Cy<sup>A41A</sup>는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬(여기서, 해당 시클로알킬은,
- [1135] (a) 히드록시,
- [1136] (b) 할로젠 및
- [1137] (c) C<sub>1-4</sub>할로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되어도 된다)이다]
- [1138] 화합물 [IA-A] 또는 그의 염은 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다. 화합물 [IA-A] 또는 그의 염은, 예를 들어 전술의 제조 방법으로 제조해도 된다.
- [1139] 화합물 [A4A-1] 또는 그의 유도체는, 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

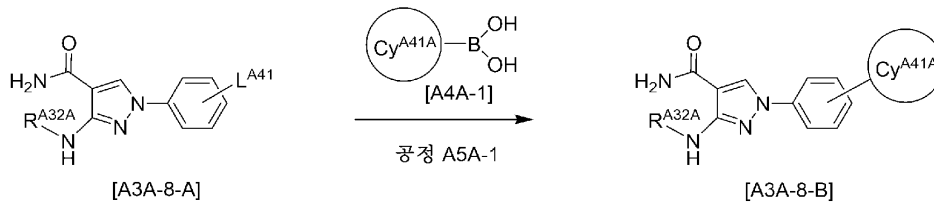
[1140] 제조 방법 A5: 화합물 [A3-9-B] 또는 그의 염의 제조 방법

[1141] 화합물 [A3-9-B] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A5에 의해 제조할 수 있다.



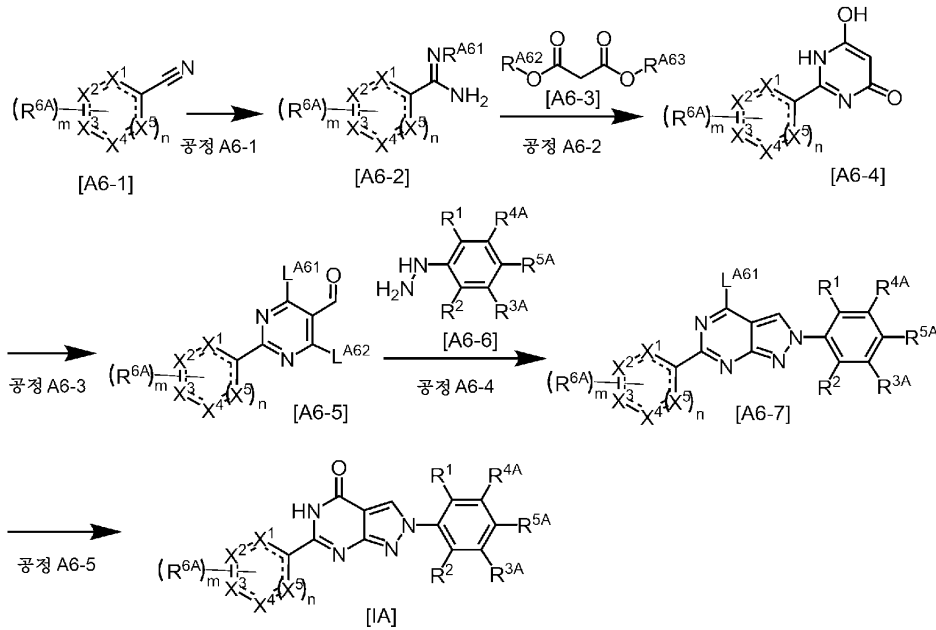
- [1142]
- [1143] (식 중, 각 기호는 상기에 있어서의 정의와 동의이다)

- [1144] (공정 A5-1)
- [1145] 화합물 [A3-9-B] 또는 그의 염은, 화합물 [A3-9-A] 또는 그의 염과 화합물 [A4-1] 또는 그의 유도체(예를 들어, 시클로프로필보론산피나콜에스테르 및 칼륨 시클로프로필트리플루오로보레이트)를, 용매 중, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1146] 촉매로서는, 예를 들어 [1,1'-비스(디-페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드를 들 수 있다. 바람직한 촉매는, [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드이다.
- [1147] 염기로서는, 예를 들어 인산삼칼륨, 탄산세슘 및 탄산칼륨을 들 수 있다. 바람직한 염기는 인산삼칼륨이다.
- [1148] 용매로서는, 예를 들어 물, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 톨루엔 및 물의 혼합 용매이다.
- [1149] 반응 온도는, 예를 들어 10℃ 내지 200℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 150℃이다.
- [1150] 화합물 [A3-9-A] 또는 그의 염은 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다. 화합물 [A3-9-A] 또는 그의 염은, 예를 들어 전술의 제조 방법으로 제조해도 된다.
- [1151] 제조 방법 A5A: 화합물 [A3A-8-B] 또는 그의 염의 제조 방법
- [1152] 화합물 [A3A-8-B] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A5A에 의해 제조할 수 있다.



- [1153] (식 중, 각 기호는 상기에 있어서의 정의와 동의이다)
- [1154] (공정 A5A-1)
- [1155] 화합물 [A3A-8-B] 또는 그의 염은, 화합물 [A3A-8-A] 또는 그의 염과 화합물 [A4A-1] 또는 그의 유도체(예를 들어, 시클로프로필보론산피나콜에스테르 및 칼륨 시클로프로필트리플루오로보레이트)를, 용매 중, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1156] 촉매로서는, 예를 들어 [1,1'-비스(디-페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드를 들 수 있다. 바람직한 촉매는, [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드이다.
- [1157] 염기로서는, 예를 들어 인산삼칼륨, 탄산세슘 및 탄산칼륨을 들 수 있다. 바람직한 염기는 인산삼칼륨이다.
- [1158] 용매로서는, 예를 들어 물, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 톨루엔 및 물의 혼합 용매이다.
- [1159] 반응 온도는, 예를 들어 10℃ 내지 200℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 150℃이다.
- [1160] 화합물 [A3A-8-A] 또는 그의 염은 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다. 화합물 [A3A-8-A] 또는 그의 염은, 예를 들어 전술의 제조 방법으로 제조해도 된다.
- [1161] 제조 방법 A6: 화합물 [IA] 또는 그의 염의 제조 방법
- [1162]

[1163] 화합물 [IA] 또는 그의 염은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조 방법 A6에 의해 제조할 수 있다.



[1164]

[1165] {식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, m 및 n은 상기에 있어서의 정의와 동의이고,

[1166] R<sup>A61</sup>은 수소, 또는 아미노기의 보호기(예를 들어, 트리메틸실릴)이고,

[1167] R<sup>A62</sup>, 및 R<sup>A63</sup>은 각각 독립적으로, C<sub>1-4</sub>알킬이고,

[1168] L<sup>A61</sup>, 및 L<sup>A62</sup>는 각각 독립적으로, 탈리기(예를 들어, 할로겐, 메탄술폰닐옥시 및 p-톨루엔술폰닐옥시)이다}

[1169] (공정 A6-1)

[1170] 화합물 [A6-2] 또는 그의 염은, 화합물 [A6-1] 또는 그의 염을, 용매 중, 반응제의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 필요에 따라 산을 더해도 된다.

[1171] 반응제로서는, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드, 암모니아 및 염화암모늄을 들 수 있다. 바람직한 반응제는, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드이다.

[1172] 산으로서는, 예를 들어 염화수소, 황산을 들 수 있다.

[1173] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 테트라히드로푸란이다.

[1174] 반응 온도는, 예를 들어 -78℃ 내지 40℃이고, 바람직하게는 -10℃ 내지 10℃이다.

[1175] 화합물 [A6-1] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[1176] (공정 A6-2)

[1177] 화합물 [A6-4] 또는 그의 염은, 화합물 [A6-2] 또는 그의 염과 화합물 [A6-3] 또는 그의 염을, 용매 중, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

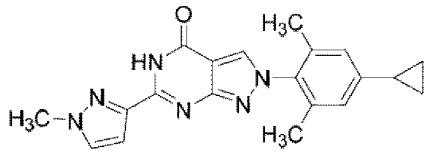
[1178] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 테트라히드로푸란과 메탄올의 혼합 용매이다.

[1179] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 120℃이고, 바람직하게는 60℃ 내지 100℃이다.

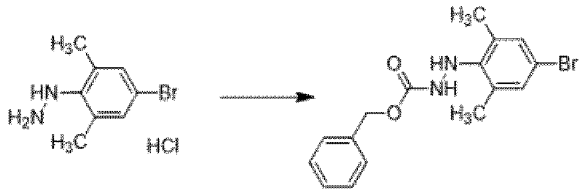
[1180] 화합물 [A6-3] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[1181] (공정 A6-3)

- [1182] 화합물 [A6-5] 또는 그의 염은, 화합물 [A6-4] 또는 그의 염을, 용매 중, 빌스마이어 시약의 존재 하, 반응시킨 후, 옥시염화인을 더하여 가열(반응 온도는, 예를 들어 80°C)함으로써 제조할 수 있다.
- [1183] 용매로서는, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 톨루엔, 벤젠 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, N,N-디메틸포름아미드와 톨루엔의 혼합 용매이다.
- [1184] 반응 온도는, 예를 들어 -20°C 내지 100°C이고, 바람직하게는 -10°C 내지 90°C이다.
- [1185] 빌스마이어 시약은, 예를 들어 옥시염화인 및 N,N-디메틸포름아미드로 제조된다.
- [1186] (공정 A6-4)
- [1187] 화합물 [A6-7] 또는 그의 염은, 화합물 [A6-5] 또는 그의 염과 화합물 [A6-6] 또는 그의 염을, 용매 중, 염기의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1188] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센을 들 수 있다. 바람직한 염기는 트리에틸아민이다.
- [1189] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 시클로펜틸메틸에테르, 아세토니트릴, 물, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 테트라히드로푸란과 물의 혼합 용매이다.
- [1190] 반응 온도는, 예를 들어 -20°C 내지 80°C이고, 바람직하게는 0°C 내지 실온이다.
- [1191] 화합물 [A6-6] 또는 그의 염은 시판품이거나, 시판품으로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.
- [1192] (공정 A6-5)
- [1193] 화합물 [IA] 또는 그의 염은, 화합물 [A6-7] 또는 그의 염을, 용매 중, 산의 존재 하, 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1194] 산으로서, 예를 들어 포름산, 트리플루오로아세트산 및 염산을 들 수 있다. 바람직한 산은, 트리플루오로아세트산이다.
- [1195] 용매로서는, 예를 들어 물, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직한 용매는, 아세토니트릴과 물의 혼합 용매의 혼합 용매이다.
- [1196] 반응 온도는, 예를 들어 0°C 내지 100°C이고, 바람직하게는 50°C 내지 70°C이다.
- [1197] 본 제조 방법에 있어서, 화합물 [A6-6] 또는 그의 염 대신에, 공지된 반응으로 벤젠환 상의 각종 치환기로 변환할 수 있는 관능기 또는 보호된 치환기를 갖는 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [IA]에 상당하는 화합물 또는 그의 염을 얻은 후, 그 관능기 또는 보호된 치환기를 당해 각종 치환기로 변환함으로써 화합물 [IA] 또는 그의 염을 제조해도 된다. 예를 들어, 화합물 [A6-6] 또는 그의 염 대신에, L<sup>A41</sup>을 갖는 페닐기가 치환한 히드라진 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 본 제조 방법을 실시하고, 화합물 [IA]에 상당하는 화합물, 즉 화합물 [IA-A] 또는 그의 염을 얻은 후, 제조 방법 A4A에 의해 L<sup>A41</sup>을 환 Cy<sup>A41A</sup>로 변환함으로써 화합물 [IA-B] 또는 그의 염을 제조해도 된다.
- [1198] 실시예
- [1199] 이어서, 식 [I]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 혹은 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 제조예에 의해, 구체적으로 설명한다. 그러나, 식 [I]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 혹은 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은, 이들의 제조예에 한정되는 것은 아니다.
- [1200] %는, 특별히 언급이 없는 한 중량%를 나타낸다. 혼합 용매에 있어서 나타낸 비는, 특별히 언급이 없는 한 용량 비를 나타낸다.
- [1201] NMR은 400MHz로 측정했다.
- [1202] [제조예 1]: 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 4)의 합성



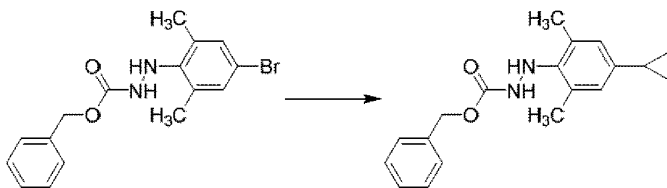
- [1203]
- [1204] 공정 1-1: 벤질 2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트



- [1205]
- [1206] 질소 분위기 하 0℃에서, (4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라진 염산염(147g)과 테트라히드로푸란(1000mL)의 혼합물에, N,N-디이소프로필에틸아민(224mL) 및 클로로포름산벤질(83mL)을 더하고, 실온에서 40분간 교반했다. 반응 혼합물에 톨루엔(441mL)과 물(441mL)을 더하고, 실온에서 20분간 교반했다. 분액 후, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 1L 정도 감압 증류 제거했다. 잔사에 헥산(294mL)을 더하고, 1시간 교반 후, 추가로 헥산(294mL)을 더하고, 15분간 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출한 후, 헥산/톨루엔 혼합액 (v/v=2/1)으로 세정하고, 표제 화합물(179g)을 얻었다.

- [1207] <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 7.32(5H, br s), 7.09(2H, s), 6.52(1H, br s), 5.67(1H, br s), 5.06(2H, s), 2.33(6H, br s).

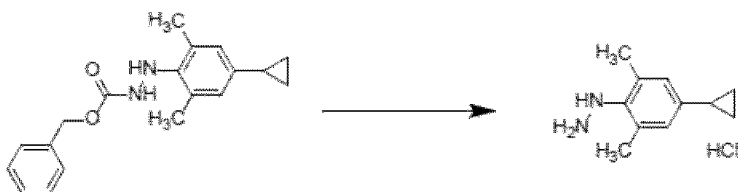
- [1208] 공정 1-2: 벤질 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트



- [1209]
- [1210] 아르곤 분위기 하에서, 인산삼칼륨(190g)을 물(357mL)에 용해 후, 톨루엔(715mL), 벤질 2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트(89.3g), 시클로프로필보론산(61.7g) 및 [1,1'-비스(디-페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물(4.18g)을 더하고, 105℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭 후, 6M 염산(298mL)을 더하여 분액했다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사에 헥산(450mL)을 더하여 교반 후, 얻어진 고체를 여과취출하고, 표제 화합물(64.2g)을 얻었다.

- [1211] <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 7.31(5H, br s), 6.68(2H, s), 6.48(1H, br s), 5.65(1H, br s), 5.06(2H, s), 2.32(6H, br s), 1.80-1.73(1H, m), 0.87-0.84(2H, m), 0.61-0.59(2H, m).

- [1212] 공정 1-3: (4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진 염산염

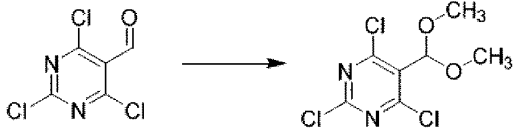


- [1213]
- [1214] 질소 분위기 하에서, 공정 1-2와 마찬가지로 합성한 벤질 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트(133g)와 에탄올(798mL)의 혼합물로 4M 수산화나트륨 수용액(536mL)을 더하고, 80℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 방랭하고, 아세트산(73.6mL)을 더한 후, 톨루엔(1L)으로 추출했다. 얻어진 유기층을 무수

황산마그네슘으로 건조 후, 액량이 약 1/4가 될 때까지 농축했다. 얻어진 혼합물에 톨루엔(500mL)을 더하고, 빙랭 교반 하, 4M 염화수소의 디옥산(102mL) 용액을 천천히 더했다. 헥산(50mL)을 더하고, 실온에서 10분간 교반 후, 생성한 고체를 여과취출하고, 헥산으로 세정한 후, 표제 화합물(83g)을 얻었다.

[1215]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 9.50(3H, br s), 6.79(2H, s), 6.66(1H, br s), 2.33(6H, s), 1.83-1.81(1H, m), 0.97-0.84(2H, m), 0.65-0.62(2H, m).

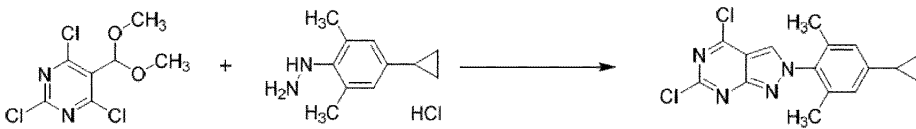
[1216] 공정 1-4: 2,4,6-트리클로로-5-(디메톡시메틸)피리미딘



[1217] 질소 분위기 하에서, 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카르발데히드(250g)와 톨루엔(1.5L)의 혼합물에, 오르토포름산트리메틸(750mL)과 황산(1.6mL)을 더하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 염기성 실리카겔(후지 실리시아, 500g)을 더하고, 2시간 교반 후, 더한 실리카겔을 여과 제거했다. 실리카겔을 아세트산에틸(1.0L)로 세정 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물(268g)을 얻었다.

[1219]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 5.70(1H, s), 3.50(6H, s).

[1220] 공정 1-5: 4,6-디클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘



[1221] 질소 분위기 하 빙랭으로, 2,4,6-트리클로로-5-(디메톡시메틸)피리미딘(94g)과 톨루엔(1160mL)의 혼합물에, (4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진 염산염(83g) 및 트리에틸아민(102mL)을 더하고, 동온에서 40분 교반했다. 반응 혼합물에 트리플루오로아세트산(98mL)을 천천히 적하 후, 실온에서 2시간 교반했다. 빙욕 하, 반응 혼합물을 인산삼칼륨(310g)의 수용액(776mL)에, 천천히 적하 후, 실온에서 10분간 교반했다. 분출 후, 수층을 톨루엔으로 추출했다. 모든 유기층을 합하여 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물의 조생성물(162g)을 얻었다.

[1223]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 8.17(1H, s), 6.89(2H, s), 1.98(6H, s), 1.94-1.87(1H, m), 1.07-1.01(2H, m), 0.77-0.72(2H, m).

[1224] 공정 1-6: 6-클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온

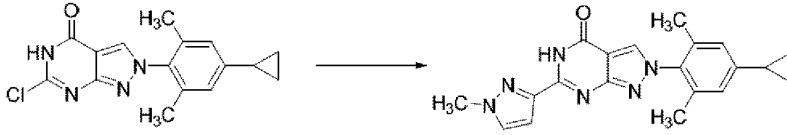


[1225] 질소 분위기 하에서, 4,6-디클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 조생성물(162g)과 테트라히드로푸란(970mL)의 혼합물에, 2M 수산화나트륨 수용액(913mL)을 더하고, 75°C에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙랭후, 6M 염산(243mL)을 더했다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 더하여 분출한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 모든 유기층을 합하여 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 고체에 아세트산에틸을 더하여 10분간 실온에서 교반 후, 고체를 여과취출하고, 아세트산에틸로 세정했다. 얻어진 고체를 감압 하 건조하고, 표제 화합물(74g)을 얻었다.

[1227]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$  : 12.89(1H, br s), 8.80(1H, s), 7.00(2H, s), 2.03-1.95(7H, m), 1.03-1.01(2H, m), 0.78-0.76(2H, m).

[1228] 공정 1-7: 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피

리미딘-4-온



[1229]

[1230]

아르곤 분위기 하에서, 인산삼칼륨(148g)을 물(510mL)에 용해 후, 톨루엔(880mL), 6-클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온(73g), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(57.9g) 및 [1,1'-비스(디-페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물(4.73g)을 더했다. 반응 혼합물을 110℃에서 3시간 교반 후, 60℃까지 방랭했다. 테트라히드로푸란(290mL)을 더하고, 병욕에서 15℃까지 냉각 후, 6M 염산(193mL)을 교반 아래 천천히 적하하고, 20분 교반했다. 반응 혼합물에 테트라히드로푸란(150mL)을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사에 톨루엔(500mL) 및 아세트산에틸(500mL)을 더하고, 실온에서 30분 교반 후, 얻어진 고체를 여과취출하고, 톨루엔으로 세정했다. 얻어진 고체를 테트라히드로푸란(800mL)에 용해 후, ISOLUTE Si-TMT(금속 스카벤지 실리카겔, Biotage사 제조, 0.47mmol TMT/g, 49g)을 더하고, 실온에서 2시간 교반했다. 더한 ISOLUTE Si-TMT를 여과 분별하고, 아세트산에틸(700mL)으로 세정했다. 얻어진 용액에 실리카겔(70g) 및 염기성 실리카겔(후지 실리시아, 70g)을 더하고, 실온에서 3시간 교반했다. 더한 실리카겔을 여과 분별하고, 아세트산에틸/테트라히드로푸란 혼합(v/v=1/1, 300mL) 액 및 아세트산에틸(700mL)로 순차 세정 후, 용매를 감압 증류 제거했다.

[1231]

얻어진 고체에 아세톤(180mL)을 더하고, 병랭 하 30분 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출하고, 냉아세톤(180mL)으로 세정 후, 감압 건조하고, 표제 화합물의 결정(α정, 49.7g)을 얻었다.

[1232]

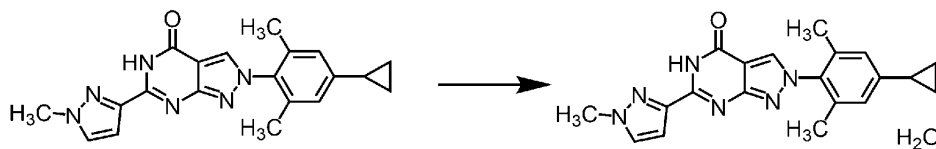
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 11.21(1H, s), 8.70(1H, s), 7.90(1H, d, J=2.3 Hz), 6.97(2H, s), 6.96(1H, d, J=2.3 Hz), 3.98(3H, s), 1.96-1.94(7H, m), 1.01-0.97(2H, m), 0.75-0.73(2H, m).

[1233]

LC-MS(MH<sup>+</sup>): 361.

[1234]

공정 1-8: 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 1수화물



[1235]

[1236]

2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 결정(α정, 16.0g)을 메탄올(100mL)에 80℃에서 가열 하 용해했다. 동온에서, 물(100mL)을 더하여 1시간 교반 후, 추가로 물(200mL)을 추가했다. 실온으로 방랭하고, 또한 2시간 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출한 후, 감압 하 건조하고 표제 화합물의 결정(β정, 16.2g)을 얻었다.

[1237]

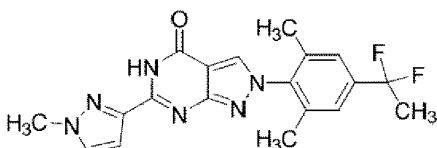
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.19(1H, s), 8.69(1H, s), 7.90(1H, d, J=2.3 Hz), 6.97(2H, s), 6.95(1H, d, J=2.3 Hz), 3.97(3H, s), 1.98-1.91(7H, m), 1.00-0.98(2H, m), 0.76-0.72(2H, m).

[1238]

LC-MS(MH<sup>+</sup>): 361

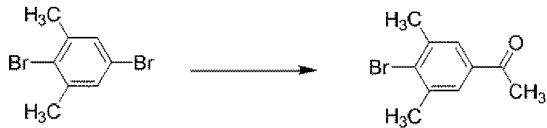
[1239]

[제조예 2]: 2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 8)의 합성



[1240]

[1241] 공정 2-1: 1-(4-브로모-3,5-디메틸페닐)에탄-1-온

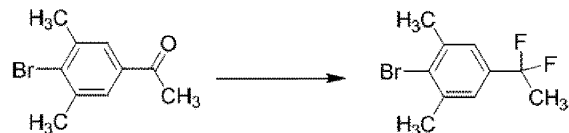


[1242]

[1243] 아르곤 분위기 하  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서, 2,5-디브로모-1,3-디메틸벤젠(11.6g)과 테트라히드로푸란(170mL)의 혼합물에, n-부틸리튬의 n-헥산 용액(1.59M, 25.2mL)을 천천히 적하 후, 동온에서 20분 교반했다. 반응 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(5.61mL)을 더한 후, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 표제 화합물(5.79g)을 얻었다.

[1244]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.64(2H, s), 2.57(3H, s), 2.47(6H, s).

[1245] 공정 2-2: 2-브로모-5-(1,1-디플루오로에틸)-1,3-디메틸벤젠

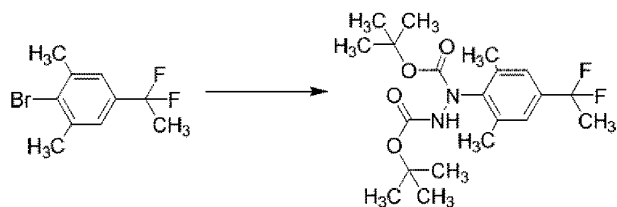


[1246]

[1247] 아르곤 분위기 하  $0^{\circ}\text{C}$ 에서, 1-(4-브로모-3,5-디메틸페닐)에탄-1-온(5.0g)에 50% 비스(2-메톡시에틸)아미노술퍼 트리플루오라이드의 테트라히드로푸란 용액(48.7mL) 및 메탄올(0.089mL)을 더하고,  $80^{\circ}\text{C}$ 에서 7시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 적하 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 표제 화합물(3.58g)을 얻었다.

[1248]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.20(2H, s), 2.44(6H, s), 1.88(3H, t,  $J=18.1\text{Hz}$ ).

[1249] 공정 2-3: 디-tert-부틸 1-(4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐)히드라진-1,2-디카르복실레이트

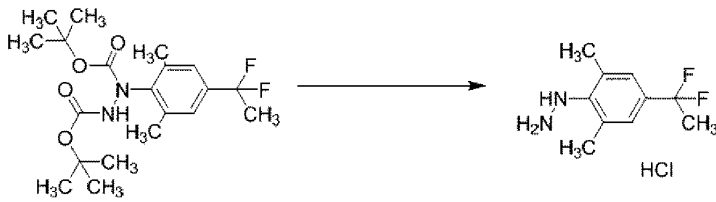


[1250]

[1251] 아르곤 분위기 하  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서, 2-브로모-5-(1,1-디플루오로에틸)-1,3-디메틸벤젠(3.58g)과 테트라히드로푸란(72mL)의 혼합물에, n-부틸리튬의 n-헥산 용액(1.56M, 11mL)을 더하고, 동온에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에, 아조디카르복실산 디-tert-부틸(4.96g)을 더하고, 또한 30분 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 표제 화합물(3.38g)을 얻었다.

[1252]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.19-7.18(2H, m), 6.60(1H, br s), 2.38(6H, s), 1.94-1.82(3H, m), 1.55-1.37(18H, m).

[1253] 공정 2-4: {4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라진 염산염

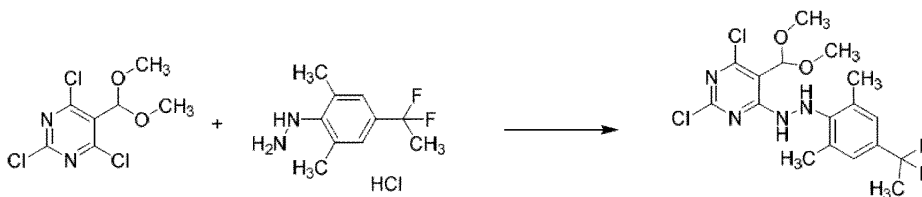


[1254]

[1255] 디-tert-부틸 1-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라진-1,2-디카복실레이트(3.38g)에 4M 염화수소의 아세트산에틸(34mL) 용액을 더하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물(2.0g)을 얻었다.

[1256] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ : 9.61(3H, br s), 7.29(2H, s), 6.85(1H, br s), 2.42(6H, s), 1.93(3H, t, J=18.8Hz).

[1257] 공정 2-5: 2,4-디클로로-6-[2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라지닐]-5-(디메톡시메틸)피리미딘

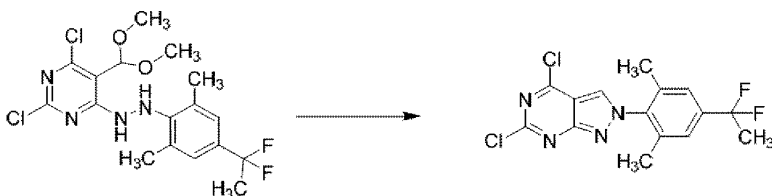


[1258]

[1259] 아르곤 분위기 하 0℃에서, {4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라진 염산염(2.0g), 트리에틸아민(3.53mL) 및 메탄올(40mL)의 혼합물에, 제조예 1의 공정 1-4와 마찬가지로 합성한 2,4,6-트리클로로-5-(디메톡시메틸)피리미딘(2.18g)을 더했다. 실온에서 1시간 교반 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 아세트산에틸을 더하고, 생성한 고체를 여과 제거한 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물의 조생성물(3.56g)을 얻었다.

[1260] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 421.

[1261] 공정 2-6: 4,6-디클로로-2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

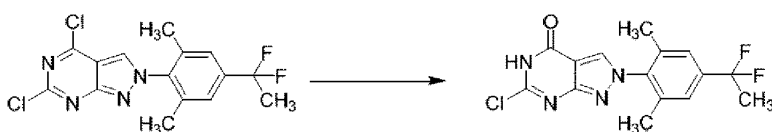


[1262]

[1263] 아르곤 분위기 하에서, 2,4-디클로로-6-[2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라지닐]-5-(디메톡시메틸)피리미딘의 조생성물(3.56g)과 톨루엔(36mL)의 혼합물에 트리플루오로아세트산(1.62mL)을 천천히 적하 후, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 2M 인산삼칼륨 수용액에 천천히 적하 후, 아세트산에틸을 사용해서 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 표제 화합물(1.89g)을 얻었다.

[1264] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 357.

[1265] 공정 2-7: 6-클로로-2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



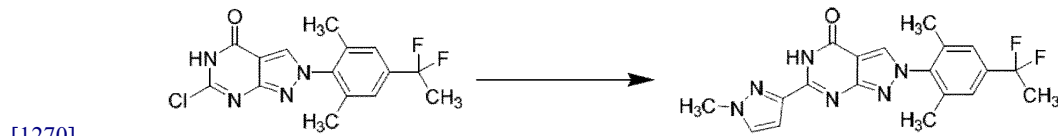
[1266]

[1267] 4,6-디클로로-2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(1.89g)과 테트라히드로

푸란(19mL)의 혼합물에, 2M 수산화나트륨 수용액(5.29mL)을 더하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 2M 염산을 사용해서 중화한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제후, 얻어진 고체를 아세트산에틸/디이소프로필에테르 혼합액 중에서 교반했다. 고체를 여과취출 후, 감압 하 건조하고, 표제 화합물(1.03g)을 얻었다.

[1268]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6) \delta$ : 12.90(1H, br s), 8.85(1H, s), 7.49(2H, s), 2.03-1.98(9H, m).

[1269] 공정 2-8: 2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



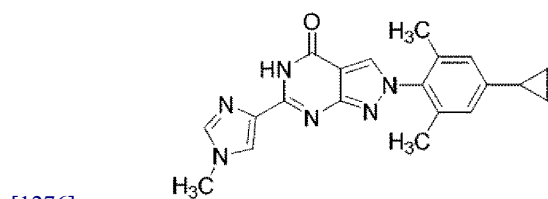
[1271] 아르곤 분위기 하에서, 6-클로로-2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온(1.03g)과 톨루엔/물(v/v=5/1, 12.9mL)의 혼합물에, 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.949g), [1,1'-비스(디-페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물(0.198g) 및 인산삼칼륨(1.94g)을 더하고, 105°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭하고, 2M 염산을 천천히 적하한 후, 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다.

[1272] 잔사를 테트라히드로푸란/아세트산에틸 혼합액에 용해 후, ISOLUTE Si-TMT(금속 스카벤지 실리카겔, Biotage사 제조, 0.47mmol TMT/g, 3g)를 더하고, 실온에서 1시간 교반했다. 더한 ISOLUTE Si-TMT를 여과 분별하고, 아세트산에틸로 세정 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제했다. 얻어진 고체를 아세트산에틸/디이소프로필에테르 혼합액 중에서 교반 후, 고체를 여과취출하고, 표제 화합물(1.02g)을 얻었다.

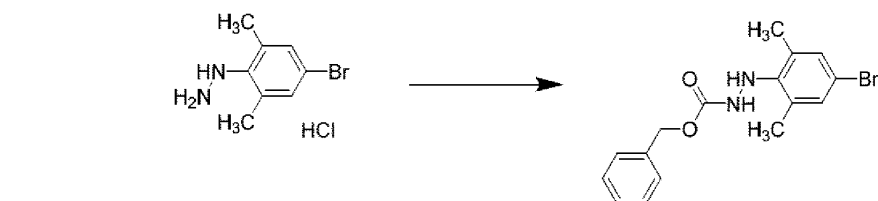
[1273]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6) \delta$ : 11.28(1H, s), 8.80(1H, s), 7.90(1H, d, J=2.2 Hz), 7.50(2H, s), 6.96(1H, d, J=2.2 Hz), 3.98(3H, s), 2.05-1.98(9H, m).

[1274] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 385.

[1275] [제조예 3]: 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 39)의 합성



[1277] 공정 3-1: 벤질 2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트

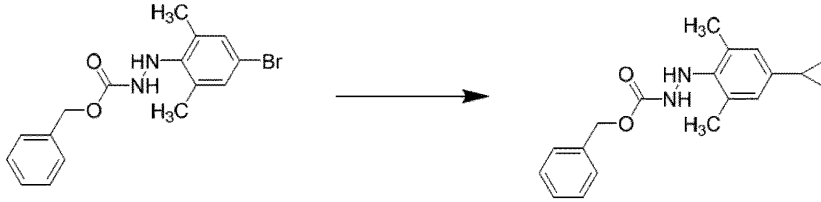


[1279] 질소 분위기 하 0°C에서, (4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라진 염산염(150g)과 테트라히드로푸란(1.0L)의 혼합물에, N,N-디이소프로필에틸아민(220mL) 및 클로로포름산벤질(82mL)을 더하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 톨루엔(500mL)과 물(500mL)을 더하고, 실온에서 20분간 교반했다. 분층 후, 얻어진 유기층을 무수 황

산나트륨 및 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사에 톨루엔(200mL) 및 헥산(600mL)을 더하여 교반 후, 얻어진 고체를 여과취출하고, 표제 화합물(180g)을 얻었다.

[1280]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 7.32(5H, br s), 7.09(2H, s), 6.52(1H, br s), 5.67(1H, br s), 5.06(2H, s), 2.33(6H, br s).

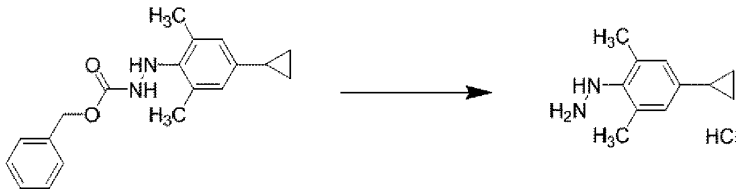
[1281] 공정 3-2: 벤질 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트



[1282] 질소 분위기 하에서, 인산삼칼륨(380g)을 물(710mL)에 용해 후, 톨루엔(1400mL), 벤질2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트(180g), 시클로프로필보론산(110g) 및 [1,1'-비스(디-페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물(8.3g)을 더하고, 110°C에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭 후, 6M 염산(600mL)을 더하여 10분 교반했다. 수층을 분액 조작에 의해 제거하고, 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사에 톨루엔/헥산 혼합 용액(v/v=1/1, 360mL)을 더하여 2시간 교반 후, 헥산(360mL)을 더하고, 추가로 1시간 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출하고, 톨루엔/헥산 혼합액(v/v=1/10, 550mL) 및 헥산(300mL)에서 순차 세정하고, 표제 화합물(100g)을 얻었다.

[1284]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 7.31(5H, br s), 6.68(2H, s), 6.48(1H, br s), 5.65(1H, br s), 5.06(2H, s), 2.32(6H, br s), 1.80-1.73(1H, m), 0.87-0.84(2H, m), 0.61-0.59(2H, m).

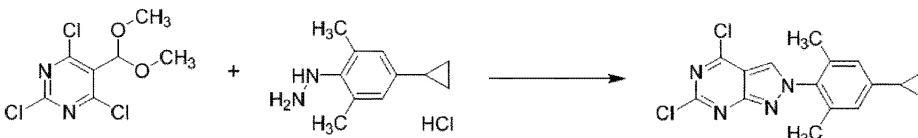
[1285] 공정 3-3: (4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진 염산염



[1286] 질소 분위기 하에서, 벤질 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진-1-카르복실레이트(100g)과 에탄올(600mL)의 혼합물로 4M 수산화나트륨 수용액(400mL)을 더하고, 80°C에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 방랭 후, 아세트산(55mL)을 더한 후, 톨루엔으로 추출했다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 액량이 약 1/4가 될 때까지 농축했다. 얻어진 혼합물에 톨루엔(400mL)을 추가하고, 빙랭 교반 하, 4M 염화수소에 1,4-디옥산(77mL) 용액을 천천히 더했다. 실온에서 30분 교반 후, 헥산(40mL)을 더하고, 또한 5분 교반했다. 생성한 고체를 여과취출 후, 톨루엔/헥산 혼합액(v/v=1/1) 및 헥산으로 순차 세정하고, 표제 화합물(54g)을 얻었다.

[1288]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 9.50(3H, br s), 6.79(2H, s), 6.66(1H, br s), 2.33(6H, s), 1.83-1.81(1H, m), 0.97-0.84(2H, m), 0.65-0.62(2H, m).

[1289] 공정 3-4: 4,6-디클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

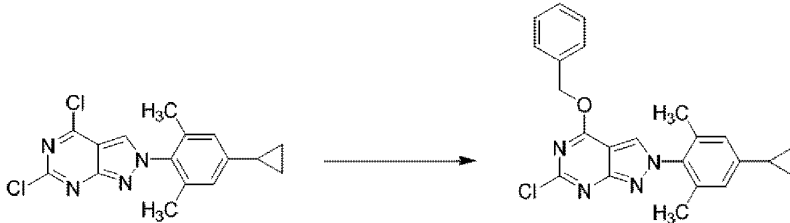


[1290] 질소 분위기 하 빙랭으로, 제조예 1의 공정 1-4와 마찬가지로 합성한 2,4,6-트리클로로-5-(디메톡시메틸)피리미딘(63g)과 톨루엔(780mL)의 혼합물에, (4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)히드라진 염산염(54g) 및 트리에틸아민

(68mL)을 더하고, 동온에서 40분 교반했다. 반응 혼합물에 트리플루오로아세트산(66mL)을 천천히 적하 후, 실온에서 2시간 교반했다. 빙욕 하, 반응 혼합물을 인산삼칼륨(210g)의 물(470mL) 용액에 천천히 적하 후, 실온에서 10분간 교반했다. 유기층을 분출 후, 수층을 톨루엔으로 추출했다. 모든 유기층을 합하여 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물의 조생성물(102g)을 얻었다. 얻어진 조생성물의 일부를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 표제 화합물(1.6g)을 얻었다.

[1292] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 333.

[1293] 공정 3-5: 4-(벤질옥시)-6-클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘



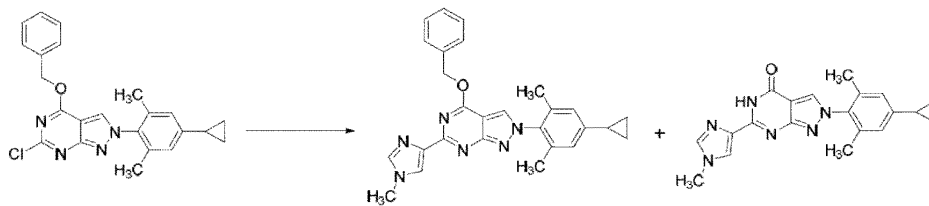
[1294]

[1295] 아르곤 분위기 하에서, 수소화 나트륨(60% in oil, 200mg)과 테트라히드로푸란(24mL)의 혼합물에, 벤질알코올(630mg)을 더하고, 50℃에서 30분 교반했다. 반응 혼합물을 빙욕 하 냉각 후, 4,6-디클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(1.6g)을 더하고, 동온에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에 2M 염산(0.73mL)을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 헥산/아세트산에틸 혼합액(v/v=4/1)에 더하고 교반 후, 고체를 여과취출하고, 표제 화합물(1.8g)을 얻었다.

[1296] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.00(1H, s), 7.55-7.52(2H, m), 7.43-7.41(3H, m), 6.85(2H, s), 5.64(2H, s), 1.95(6H, s), 1.91-1.86(1H, m), 1.02-0.99(2H, m), 0.73-0.71(2H, m).

[1297] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 405.

[1298] 공정 3-6: 4-(벤질옥시)-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘과 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 혼합물



[1299]

[1300] 아르곤 분위기 하에서, 4-(벤질옥시)-6-클로로-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(70mg)과 N,N-디메틸아세트아미드(1.0mL)의 혼합물에, 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(12mg), 염화리튬(7.3mg) 및 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸(0.11mL)을 더하고, 120℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 메탄올/아세트산에틸)로 정제하고, 4-(벤질옥시)-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘과 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 혼합물(110mg)을 얻었다.

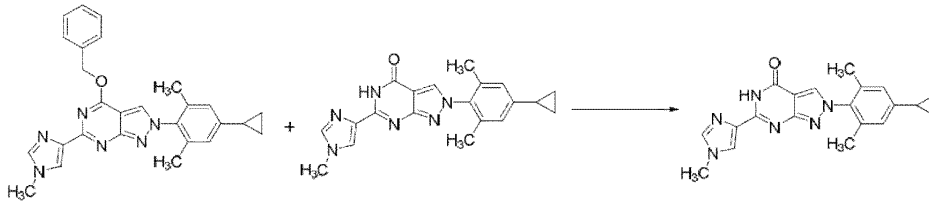
[1301] 4-(벤질옥시)-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

[1302] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 451.

[1303] 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 LC-MS(MH<sup>+</sup>): 361.

[1304] 공정 3-7: 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-

d] 피리미딘-4-온



[1305]

[1306]

아르곤 분위기 하에서, 4-(벤질옥시)-2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘과 2-(4-시클로프로필-2,6-디메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 혼합물(110mg)에 포름산(1.0mL)을 더하고, 90℃에서 1시간 교반 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 아세토니트릴/수)에서 정제후, 헥산/아세트산에틸로 고체화하고, 표제 화합물(23mg)을 얻었다.

[1307]

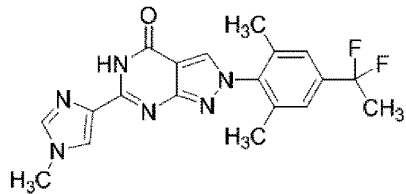
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10.77(1H, br s), 8.70(1H, s), 8.06(1H, d, J=1.3 Hz), 7.87(1H, d, J=1.3 Hz), 7.00(2H, s), 3.80(3H, s), 2.02-1.94(7H, m), 1.04-1.01(2H, m), 0.79-0.76(2H, m).

[1308]

LC-MS(MH<sup>+</sup>): 361.

[1309]

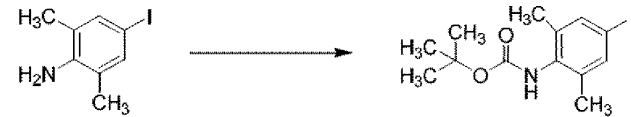
[제조예 4]: 2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 41)의 합성



[1310]

[1311]

공정 4-1: tert-부틸(4-요오도-2,6-디메틸페닐)카르바메이트



[1312]

[1313]

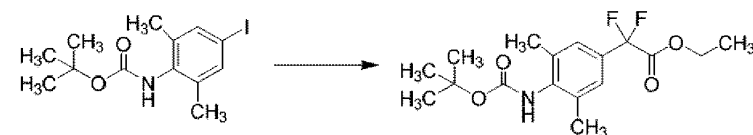
4-요오도-2,6-디메틸아닐린(24g)과 에탄올(73mL)의 혼합물에, 이탄산디-tert-부틸(40mL)을 더하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 더한 후, 얻어진 고체를 여과취출하고, 물 및 헥산을 사용해서 세정했다. 얻어진 고체를 아세트산에틸(150mL)에 용해 후, 실리카겔(24g)을 더하여 15분 교반 후, 더한 실리카겔을 여과 제거했다. 헥산/아세트산에틸 혼합액(v/v=1/1)으로 실리카겔을 세정 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 고체를 헥산으로 교반 세정 후, 여과취출하고, 표제 화합물(29g)을 얻었다.

[1314]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.43(1H, br s), 7.43(2H, s), 2.11(6H, s), 1.44(9H, s).

[1315]

공정 4-2: 에틸2-[4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)]-3,5-디메틸페닐]-2,2-디플루오로아세테이트



[1316]

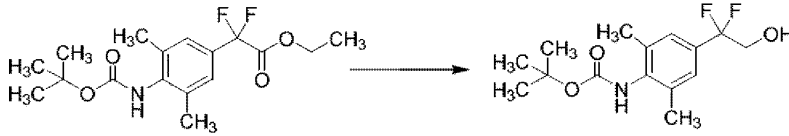
[1317]

질소 분위기 하, tert-부틸(4-요오도-2,6-디메틸페닐)카르바메이트(29g)와 디메틸숏시드(230mL)의 혼합물에, 2-브로모-2,2-디플루오로아세트산에틸(21mL) 및 구리(16g)을 더하고, 70℃에서 4시간 교반했다. 고체를 여과 제거 후, 포화 염화암모늄 수용액을 더하고, 아세트산에틸을 사용해서 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 염화암모늄 수용액, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨과 실리카겔을 더하여 교반했다. 고체를 여

과 제거하고, 아세트산에틸로 세정 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물(18g)을 얻었다.

[1318]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.63(1H, br s), 7.27(2H, s), 4.31(2H, q, J=7.0 Hz), 2.21(6H, s), 1.45(9H, s), 1.23(3H, t, J=7.0Hz).

[1319] 공정 4-3: tert-부틸{4-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)-2,6-디메틸페닐}카르바메이트

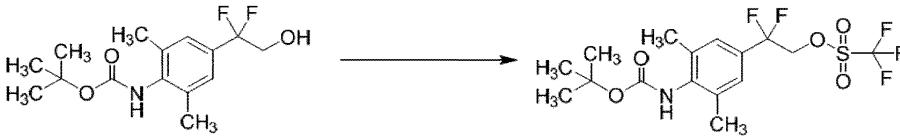


[1320]

[1321] 질소 분위기 하에서, 공정 4-2와 마찬가지로 합성한 에틸-2-[4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3,5-디메틸페닐]-2,2-디플루오로아세테이트(30g)와 에탄올(240mL)의 혼합물에, 수소화 붕소나트륨(2.7g)을 16분에 걸쳐 천천히 더했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 교반 후, 빙욕 하 냉각했다. 동온에서 1M 염산을 천천히 더한 후, 아세트산에틸, 헥산 및 물을 사용해서 회석했다. 얻어진 혼합물을 분층 후, 수층을 아세트산에틸/헥산 혼합액(v/v=1/1)으로 추출했다. 모든 유기층을 합한 후, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 헥산/아세트산에틸 혼합액(180mL/9mL) 중에서 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출 후, 헥산으로 세정하고, 표제 화합물(25g)을 얻었다.

[1322]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.53(1H, br s), 7.19(2H, s), 5.58(1H, t, J=6.2 Hz), 3.81(2H, td, J=14.1, 6.2 Hz), 2.19(6H, s), 1.45(9H, s).

[1323] 공정 4-4: 2-[4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3,5-디메틸페닐]-2,2-디플루오로에틸트리플루오로메탄술포네이트



[1324]

[1325] 질소 분위기 하 빙랭으로, tert-부틸{4-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)-2,6-디메틸페닐}카르바메이트(16g), 피리딘(5.6mL) 및 톨루엔(130mL)의 혼합물에, 트리플루오로메탄술포산 무수물(9.4mL)을 천천히 적하 후, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 1 M 염산, 물 및 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 순차 세정 후, 무수 황산나트륨과 실리카겔을 더하고, 실온에서 15분 교반했다. 고체를 여과 제거 후, 아세트산에틸/톨루엔 혼합액(v/v=1/2)으로 세정하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사에 헥산/아세트산에틸 혼합액(v/v=30/1, 50mL)을 더하고, 실온에서 1.5시간 교반 후, 빙랭 하 15분간 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출 후, 헥산으로 세정하고, 표제 화합물(21g)을 얻었다.

[1326]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.63(1H, br s), 7.33(2H, s), 5.33(2H, t, J=13.9 Hz), 2.22(6H, s), 1.45(9H, s).

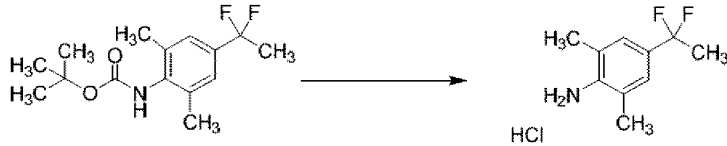
[1327] 공정 4-5: tert-부틸{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}카르바메이트



[1328]

[1329] 질소 분위기 하에서, 2-[4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3,5-디메틸페닐]-2,2-디플루오로에틸트리플루오로메탄술포네이트(21g)와 디메틸설폭시드(150mL)의 혼합물에, 수소화 붕소나트륨(2.7g)을 천천히 더했다. 반응 혼합물을 실온에서 철야 교반 후, 수욕 하 1 M 염산(60mL) 및 물(140mL)을 더했다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸/헥산(v/v=6/5)에서 추출한 후, 물 및 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물의 조생성물(14g)을 얻었다.

[1330] 공정 4-6: 4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸아닐린 염산염



[1331]

[1332] tert-부틸{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}카르바메이트의 조생성물(14g)과 아세트산에틸(68mL)의 혼합물로 4M 염화수소의 아세트산에틸용액(140mL)을 더하고, 실온에서 2시간 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출 후, 아세트산에틸으로 세정하고, 표제 화합물(11g)을 얻었다.

[1333]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.15(2H, s), 7.10(3H, br s), 2.24(6H, s), 1.90(3H, t, J=19.1Hz).

[1334] 공정 4-7: {4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라진 염산염

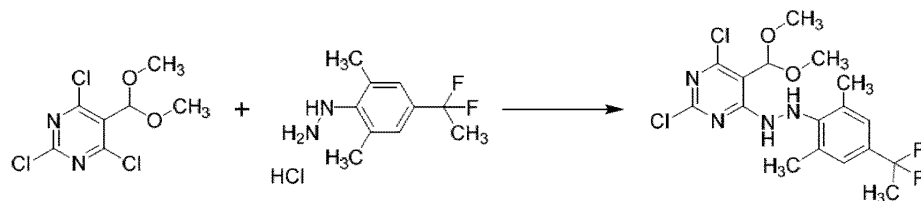


[1335]

[1336] 4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸아닐린 염산염(2.0g)에 농염산(9.0mL) 및 6M 염산(15mL)을 더한 후,  $-20^\circ\text{C}$ 로 냉각했다. 반응 혼합물에 아질산나트륨(690mg)의 물(3.0mL) 용액을 천천히 적하 후,  $0^\circ\text{C}$ 에서 40분 교반했다.  $-20^\circ\text{C}$  하, 염화주석(II)이수화물(6.1g)의 농황산(9.0mL) 용액을 5분에 걸쳐 천천히 적하 후,  $0^\circ\text{C}$ 에서 5시간 교반했다. 얻어진 고체를 여과취출한 후, 빙랭한 2M 염산 및 헥산/아세트산에틸 혼합액(v/v=4/1)에서 순차 세정하고, 표제 화합물(1.8g)을 얻었다.

[1337]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 9.68(3H, br s), 7.29(2H, s), 6.84(1H, s), 2.42(6H, s), 1.93(3H, t, J=18.9Hz).

[1338] 공정 4-8: 2,4-디클로로-6-[2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라지닐]-5-(디메톡시메틸)피리미딘

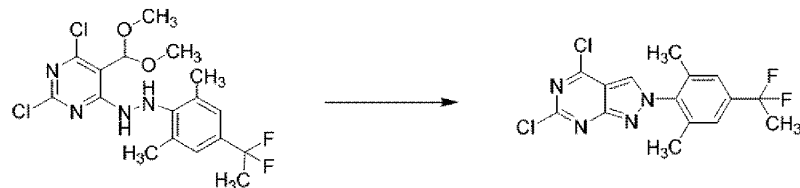


[1339]

[1340] 아르곤 분위기 하  $0^\circ\text{C}$ 에서, {4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라진 염산염(500mg), 트리에틸아민(0.88mL) 및 메탄올(10mL)의 혼합물에, 제조예 1의 공정 1-4와 마찬가지로 합성한 2,4,6-트리클로로-5-(디메톡시메틸)피리미딘(540mg)을 더하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 용매를 감압 증류 제거 후, 아세트산에틸을 더하고, 고체를 여과 제거했다. 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물의 조생성물(890mg)을 얻었다.

[1341] LC-MS(MH $^+$ ): 421.

[1342] 공정 4-9: 4,6-디클로로-2-[4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐]-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘



[1343]

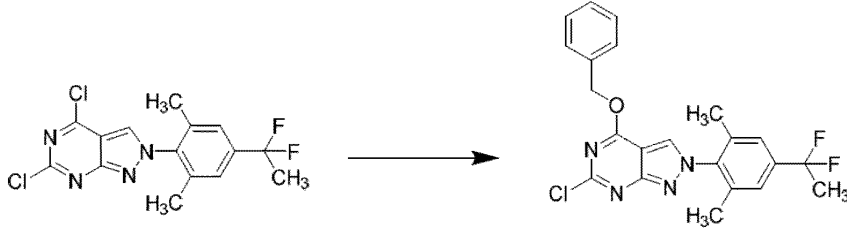
[1344] 아르곤 분위기 하에서, 2,4-디클로로-6-[2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}히드라지닐]-5-(디메톡시메틸)피리미딘의 조생성물(890mg)과 톨루엔(8.9mL)의 혼합물에, 트리플루오로아세트산(0.40mL)을 더하고, 실온에서 1시간 교반 후, 2M 인산삼칼륨 수용액에 적하했다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 포

화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 표제 화합물(520mg)을 얻었다.

[1345]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6) \delta$ : 9.36(1H, s), 7.55(2H, s), 2.05-2.00(9H, m).

[1346] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 357.

[1347] 공정 4-10: 4-(벤질옥시)-6-클로로-2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

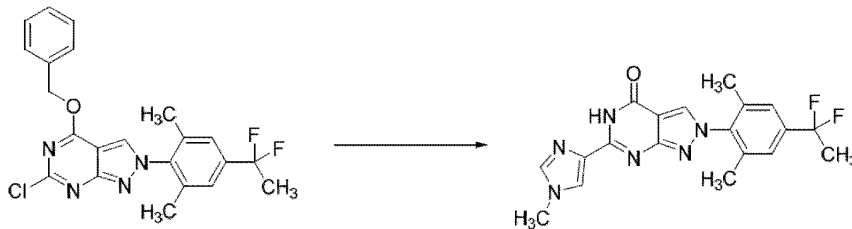


[1348]

[1349] 아르곤 분위기 하에서, 벤질알코올(0.18mL)과 테트라히드로푸란(10mL)의 혼합물에, 수소화 나트륨(60% in oil, 61mg)을 더하고, 50°C에서 30분 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 후, 4,6-디클로로-2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(520mg)을 더하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석후, 2M 염산(1.0mL)을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 헥산/디이소프로필에테르 혼합액(v/v=1/1)을 사용해서 교반 후, 고체를 여과취출하고, 표제 화합물(430mg)을 얻었다.

[1350]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6) \delta$ : 9.05(1H, s), 7.59-7.57(2H, m), 7.51(2H, s), 7.45-7.41(3H, m), 5.65(2H, s), 2.04-1.98(9H, m).

[1351] 공정 4-11: 2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



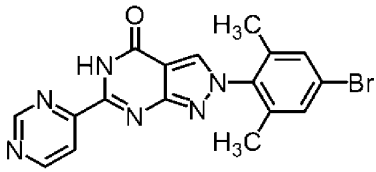
[1352]

[1353] 아르곤 분위기 하에서, 4-(벤질옥시)-6-클로로-2-{4-(1,1-디플루오로에틸)-2,6-디메틸페닐}-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(80mg)과 N,N-디메틸아세트아미드(1.0mL)의 혼합물에, 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(13mg), 염화리튬(7.9mg) 및 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸(0.12mL)을 더하고, 120°C에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(전개 용매:메탄올/아세트산에틸) 및 역상 칼럼 크로마토그래피(전개 용매:아세토니트릴/수)에서 정제하고, 표제 화합물(8.2mg)을 얻었다.

[1354]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6) \delta$ : 10.78(1H, s), 8.77(1H, s), 8.04(1H, d, J=1.3 Hz), 7.84(1H, d, J=1.3 Hz), 7.49(2H, s), 3.77(3H, s), 2.05-1.98(9H, m).

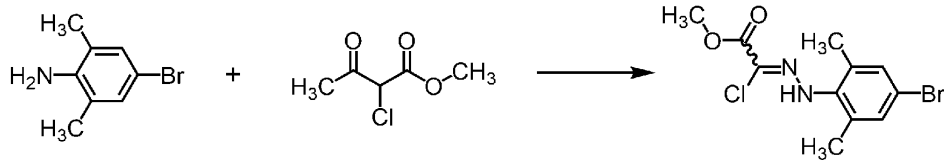
[1355] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 385.

[1356] [제조예 5]: 2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-6-(피리미딘-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온(실시예 12)의 합성



[1357]

[1358] 공정 5-1: 메틸 2-{2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라지닐리덴}-2-클로로아세테이트

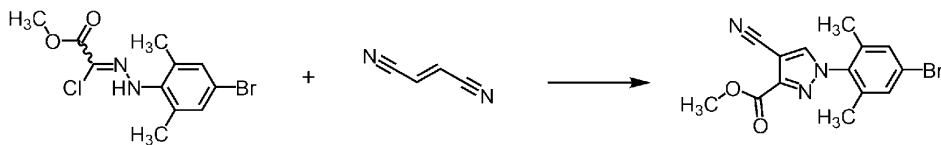


[1359]

[1360] 4-브로모-2,6-디메틸아닐린(45g), 에탄올(72mL), 물(25mL) 및 농염산(47mL)의 혼합물을 -10℃로 냉각 후, 아질산나트륨(17g)의 수용액(54mL)을 30분에 걸쳐 천천히 적하했다. 동온에서 30분 교반 후, 메틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(27mL) 및 아세트산나트륨(55g)을 순차 더하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물의 조생성물(81g)을 얻었다.

[1361] <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 7.28(2H, t, J=0.6 Hz), 7.19(1H, br s), 3.90(3H, s), 2.34(6H, s).

[1362] 공정 5-2: 메틸 1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-4-시아노-1H-피라졸-3-카르복실레이트

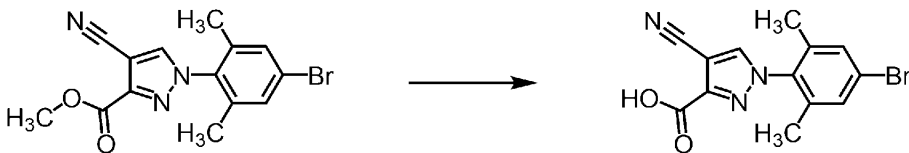


[1363]

[1364] 아르곤 분위기 하에서, 메틸 2-{2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)히드라지닐리덴}-2-클로로아세테이트의 조생성물(81g)과 클로로포름(580mL)의 혼합물에 트리에틸아민(36mL) 및 푸마로니트릴(20g)을 더하고, 80℃에서 40분 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭 후, 실리카겔(250g)을 더하고, 실온에서 30분 교반했다. 셀라이트를 사용해서 실리카겔을 여과 제거 후, 아세트산에틸로 실리카겔을 세정했다. 얻어진 모든 유기층으로부터 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 표제 화합물(37g)을 얻었다.

[1365] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.01(1H, s), 7.57(2H, s), 3.90(3H, s), 1.98(6H, s).

[1366] 공정 5-3: 1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-4-시아노-1H-피라졸-3-카르복실산

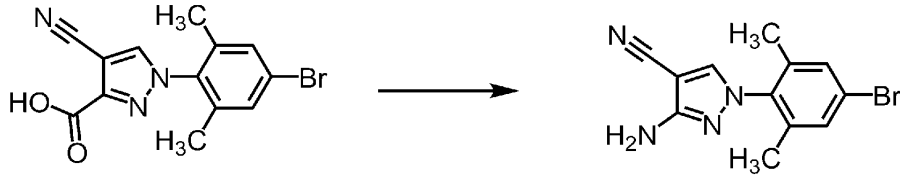


[1367]

[1368] 메틸 1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-4-시아노-1H-피라졸-3-카르복실레이트(36g)과 메탄올(360mL)의 혼합물에, 2M 수산화나트륨 수용액(110mL)을 더하고, 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 6M 염산을 더하고, 액성을 pH=1에 조정후, 아세트산에틸을 사용해서 추출했다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 고체에 아세트산에틸/디이소프로필에테르 혼합액(v/v=1/1, 200mL)을 더하여 5분 교반 후, 고체가 석출하지 않게 될 때까지 헹산을 더했다. 얻어진 고체를 여과추출하고, 표제 화합물(30g)을 얻었다.

[1369] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 13.86(1H, br s), 8.96(1H, s), 7.56(2H, s), 1.97(6H, s).

[1370] 공정 5-4: 3-아미노-1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르보니트릴



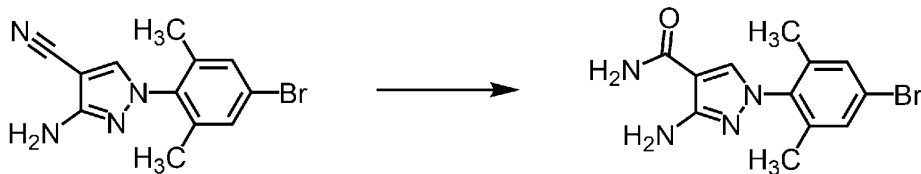
[1371]

[1372] 아르곤 분위기 하 실온에서, 1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-4-시아노-1H-피라졸-3-카르복실산(30g)과 t-부탄올(450mL)의 혼합물에, 트리에틸아민(26mL) 및 디페닐포스포릴아지드(30mL)를 첨가한 후, 90℃에서 3시간 교반했다. 용매를 감압 증류 제거 후, 잔사에 클로로포름(180mL) 및 트리플루오로아세트산(22mL)을 첨가하고, 80℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 사용해서 중화했다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 15vo1% 내지 60vo1%의 아세트산에틸/헥산)로 정제 후, 얻어진 고체를 디이소프로필에테르/아세트산에틸 혼합액(v/v=1/1)으로 세정하고, 표제 화합물(11g)을 얻었다.

[1373] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) δ : 8.31(1H, s), 7.46(2H, s), 5.76(2H, s), 2.01(6H, s).

[1374] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 291.

[1375] 공정 5-5: 3-아미노-1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복사미드



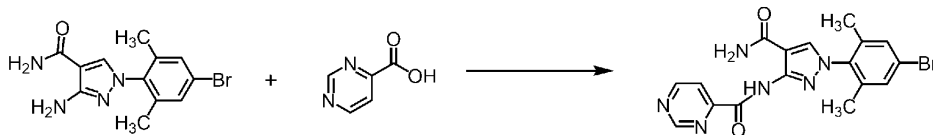
[1376]

[1377] 아르곤 분위기 하 0℃에서, 3-아미노-1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(11g), 디메틸술폭시드(17mL) 및 에탄올(66mL)의 혼합물에, 수산화나트륨(4.5g) 및 30% 과산화수소수(15mL)를 더하고, 실온에서 40분 교반했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각 후, 포화 아황산나트륨 수용액을 더했다. 반응 혼합물에 12 M 염산을 첨가하고, 액성을 pH=2로 조정 후, 아세트산에틸을 사용해서 추출했다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 고체를 디이소프로필에테르/아세트산에틸 혼합액(v/v=1/1)으로 세정하고, 표제 화합물(10g)을 얻었다.

[1378] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) δ : 7.97(1H, s), 7.45(2H, s), 7.31(1H, br s), 6.91(1H, br s), 5.53(2H, s), 2.02(6H, s).

[1379] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 309.

[1380] 공정 5-6: N-(1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-4-카르바모일-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복사미드

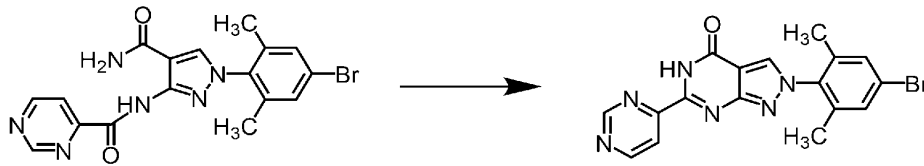


[1381]

[1382] 피리미딘-4-카르복실산(60mg)과 N,N-디메틸포름아미드(1.5mL)의 혼합물에, HATU(180mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(160mg)을 첨가하고, 실온에서 5분 교반했다. 이어서, 3-아미노-1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복사미드(75mg)을 첨가하고, 50℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭하고, 아세트산에틸을 사용해서 회색후, 물 및 포화 식염수로 순차 세정했다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 표제 화합물의 조생성물(100mg)을 얻었다.

[1383] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 415.

[1384] 공정 5-7: 2-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-6-(피리미딘-4-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



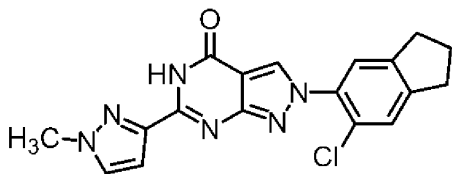
[1385]

[1386] 아르곤 분위기 하에서, N-(1-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-4-카르바모일-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복사미드의 조생성물(100mg), 에탄올(1.0mL) 및 물(1.0mL)의 혼합물에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(1.0mL)을 더하고, 110℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭하고, 물을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 50vol% 내지 100vol%의 아세트산에틸/헥산)로 정제하고, 표제 화합물(47mg)을 얻었다.

[1387] <sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ: 10.62(1H, br s), 9.36(1H, d, J=1.4 Hz), 9.03(1H, d, J=5.3 Hz), 8.54(1H, dd, J=5.2, 1.5 Hz), 8.18(1H, s), 7.38(2H, s), 2.06(6H, s).

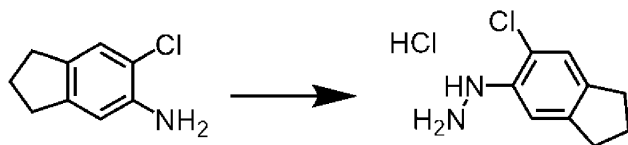
[1388] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 397.

[1389] [제조예 6]: 2-(6-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 59)의 합성



[1390]

[1391] 공정 6-1: (6-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)히드라진 염산염

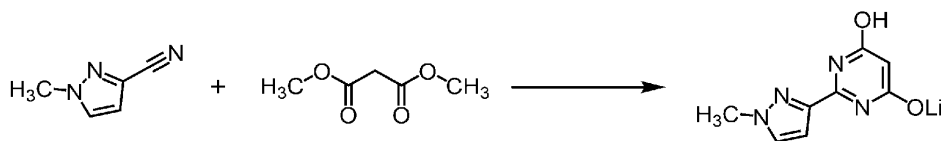


[1392]

[1393] 6-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-5-아민(1.0g)과 6M 염산(5.0mL)의 혼합물에 농염산(3.0mL)을 더한 후, 0℃로 냉각했다. 반응 혼합물에 아질산나트륨(0.43g)의 수용액(1.0mL) 3분에 걸쳐 천천히 적하한 후, 동온에서 70분 교반했다. 반응 혼합물에 염화 주석(II)·2수화물(2.8g)과 농염산(2.3mL)의 혼합물을 5분에 걸쳐 천천히 적하하고, 동온에서 1시간 교반 후, 실온에서 2시간 교반했다. 생성한 고체를 여과취출 후, 2M 염산 및 디이소프로필에테르에서 순차 세정하고, 표제 화합물(1.2g)을 얻었다.

[1394] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10.12(3H, br s), 7.86(1H, br s), 7.28(1H, s), 7.00(1H, s), 2.83-2.81(4H, m), 2.06-1.99(2H, m).

[1395] 공정 6-2: 리튬6-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올레이트



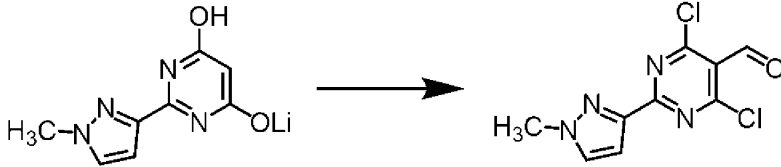
[1396]

[1397] 아르곤 분위기 하 0℃에서, 1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴(53g)과 테트라히드로푸란(11mL)의 혼합물에, 1.2M 리튬비스(트리메틸실릴)아미드의 테트라히드로푸란 용액(500mL)을 더하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 5℃로 냉각 후, 말론산 디메틸(110mL) 및 메탄올(320mL)을 더하고, 80℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼

합물을 실온으로 방랭 후, 테트라히드로푸란(320mL)을 더하고, 실온에서 1시간 교반했다. 생성한 고체를 여과 취출한 후, 메탄올/테트라히드로푸란 혼합액(v/v=1/2, 150mL) 및 테트라히드로푸란(200mL)에서 순차 세정하고, 표제 화합물(100g)을 얻었다.

[1398]  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$  : 7.64(1H, d, J=2.2 Hz), 6.91(1H, d, J=2.2 Hz), 5.11(1H, s), 3.97(3H, s).

[1399] 공정 6-3: 4,6-디클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-5-카르발데히드

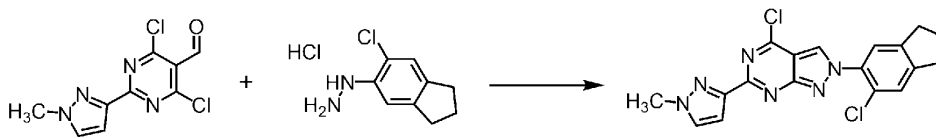


[1400]

[1401] 질소 분위기 하 0°C에서, 옥시염화인(64mL)을 N,N-디메틸포름아미드(270mL)에 더한 후, 실온에서 1시간 교반했다. 조제한 혼합물을 0°C로 냉각한 후, 0°C로 냉각한 리튬6-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올레이트(90g) 및 톨루엔(270mL)의 혼합물에 천천히 적하했다. 반응 혼합물을 실온에서 철야 교반 후, 다시 0°C로 냉각했다. 반응 혼합물에 옥시염화인(380mL)을 천천히 적하 후, 80°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭 후, 10°C 이하에 냉각한 인산수소이소나트륨(770g)과 물(3.0L)의 혼합물에 천천히 적하했다. 혼합물을 동온에서 30분 교반 후, 실온에서 1시간 교반했다. 생성한 고체를 여과 취출한 후, 물로 세정하고, 표제 화합물(79g)을 얻었다.

[1402]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$  : 10.28(1H, s), 7.92(1H, d, J=2.5 Hz), 7.03(1H, d, J=2.5 Hz), 4.00(3H, s).

[1403] 공정 6-4: 4-클로로-2-(6-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

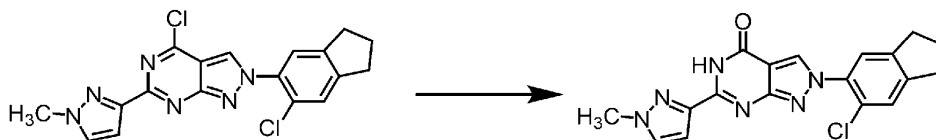


[1404]

[1405] (6-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)히드라진 염산염(100mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.40mL), 테트라히드로푸란(1.5mL) 및 물(0.50mL)의 혼합물에, 4,6-디클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-5-카르발데히드(120mg)을 더하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매:1vol% 내지 100vol%의 아세트산에틸/헥산)로 정제하고, 표제 화합물(55mg)을 얻었다.

[1406]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$  : 9.25(1H, s), 7.85(1H, d, J=2.2 Hz), 7.66-7.64(2H, m), 6.99(1H, d, J=2.2 Hz), 3.98(3H, s), 3.02-2.93(4H, m), 2.15-2.10(2H, m).

[1407] 공정 6-5: 2-(6-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[1408]

[1409] 아르곤 분위기 하에서, 4-클로로-2-(6-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(55mg), 아세트니트릴(0.55mL) 및 물(0.28mL)의 혼합물에, 트리플루오로아세트산(0.033mL)을 더하고, 60°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 더한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(전개 용매:1vol% 내지 100vol%의 아세트산에틸/헥산)로 정제 후, 아세트산에틸/헥산 혼합액(v/v=1/5,

12mL)을 사용해서 고체화하고, 표제 화합물(44mg)을 얻었다.

[1410]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$ : 11.28(1H, br s), 8.85(1H, s), 7.90(1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.57(2H, d,  $J=11.5$  Hz), 6.96(1H, d,  $J=2.5$  Hz), 3.98(3H, s), 2.98-2.91(4H, m), 2.14-2.07(2H, m).

[1411] LC-MS(MH<sup>+</sup>): 367.

[1412] 상기 제조 방법 및 제조예와 마찬가지로 방법에 의해, 또 필요에 따라 공지된 방법을 사용함으로써, 기타의 실시예의 화합물을 얻었다. 각 실시예 화합물의 구조식 및 물성 데이터를 이하의 표에 나타낸다.

표 1

실시예 No.	구조	$^1\text{H-NMR}(400 \text{ MHz})$	MS (M+H)
1		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 9.78 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 3.99 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).	307
2		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$ : 11.20 (1H, br s), 8.67 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.84 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.81 (3H, s), 1.96 (6H, s).	351
3		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$ : 11.85 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 6.83 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.81 (3H, s), 1.96 (6H, s).	351
4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 9.79 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 6.86 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).	361
5		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$ : 12.03 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.98 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).	361
6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 9.86 (br s, 1H), 8.09-8.07 (br m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H).	375
7		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$ : 11.16 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.55 (2H, s), 2.76 (3H, s), 1.99 (6H, s).	399
8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 9.81 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.33 (s, 2H), 7.10 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 4.00 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.95 (t, 3H, $J = 18.1$ Hz).	385

[1413]

표 2

실시예 No.	구조	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
9		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.81 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.56 (t, 1H, J = 73.5 Hz), 3.99 (s, 3H), 2.08 (s, 6H).	387
10		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.79 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.35 (s, 2H), 7.09 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 3.99 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).	399
11		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 10.78 (br s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).	399
12		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 10.62 (br s, 1H), 9.36 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.03 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.54 (dd, 1H, J = 5.2, 1.5 Hz), 8.18 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 2.06 (s, 6H).	397
13		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 10.14 (br s, 1H), 8.60 (dd, 1H, J = 2.8, 0.5 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.57-6.55 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).	347
14		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.75 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).	401
15		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 11.44 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 9.53-9.46 (m, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 2.08 (s, 6H).	397
16		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.29 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.55 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.26 (3H, s), 2.00 (6H, s).	443
17		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.08 (1H, s), 8.82 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.56 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.87 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.74 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.18 (3H, s), 2.00 (6H, s).	443

[1414]

표 3

실시예 No.	구조	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
18		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 11.70 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.93 (1H, t, J = 58.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.98 (2H, s), 1.95 (6H, s), 1.00-0.98 (2H, m), 0.76-0.74 (2H, m).	397
19		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 11.50 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.97 (2H, s), 5.73-5.66 (1H, m), 5.07 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.95 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.95 (6H, s), 1.00-0.98 (2H, m), 0.76-0.74 (2H, m).	403
20		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 11.24 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.97 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.26 (3H, s), 1.95 (6H, s), 1.00-0.98 (2H, m), 0.75-0.74 (2H, m).	405
21		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.97 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).	400
22		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 11.75 (1H, s), 9.55 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.87 (1H, s), 8.83 (1H, dd, J = 2.5, 1.6 Hz), 7.57 (2H, s), 2.01 (6H, s).	397
23		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 12.01 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.88 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.1, 5.4 Hz), 7.57 (2H, s), 2.01 (6H, s).	397
24		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 12.24 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.55 (2H, s), 2.54 (3H, s), 1.99 (6H, s).	400
25		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 12.18 (1H, s), 8.82 (1H, s), 7.56 (2H, s), 6.84 (1H, s), 2.53 (3H, s), 1.99 (6H, s).	400

[1415]

표 4

실시예 No.	구조	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
26		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.81 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 2H).	362
27		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.57 (1H, s), 9.84 (1H, s), 9.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.88 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.44-7.25 (3H, m), 2.01 (6H, s).	385
28		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.53 (s, 1H), 9.85-9.82 (m, 1H), 9.50-9.47 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 2.01-1.91 (m, 7H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H).	359
29		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.32 (1H, s), 8.84 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.72 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.98 (3H, s), 2.09 (6H, s).	389
30		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.27 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.00 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz).	413
31		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.10 (1H, s), 9.68 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.58 (2H, s), 2.00 (6H, s).	465
32		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.96 (1H, s), 9.33 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.93 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.58 (2H, s), 2.01 (6H, s).	465
33		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.44 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.63 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.84 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.74 (2H, s), 2.10 (6H, s).	404
34		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.70 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.57 (2H, s), 4.12 (3H, s), 2.00 (6H, s).	427

[1416]

표 5

실시예 No.	구조	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
35		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.40 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.63 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 6.2, 4.9 Hz), 7.57 (2H, s), 2.00 (6H, s).	414
36		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.36 (1H, s), 8.81-8.80 (2H, m), 8.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.85-7.83 (1H, m), 6.98 (2H, s), 1.96-1.94 (7H, m), 1.02-0.97 (2H, m), 0.76-0.73 (2H, m).	376
37		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.34 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.55 (2H, s), 3.91 (3H, s), 1.99 (6H, s).	417
38		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.28 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.97 (2H, s), 3.90 (3H, s), 1.95-1.93 (7H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	379
39		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.77 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.02-1.94 (7H, m), 1.04-1.01 (2H, m), 0.79-0.76 (2H, m).	361
40		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.22 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.07 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.06-1.94 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.06-0.98 (2H, m), 0.79-0.72 (2H, m).	391
41		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.78 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.05-1.98 (9H, m).	385
42		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 10.63 (1H, br s), 9.37 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.03 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 5.1, 1.4 Hz), 8.20 (1H, s), 7.36 (2H, s), 2.12 (6H, s), 1.96 (3H, t, J = 18.1 Hz).	383

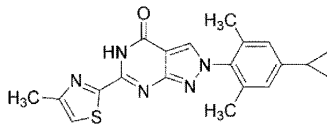
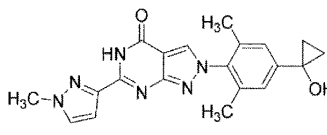
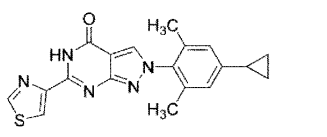
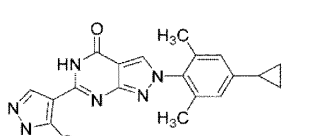
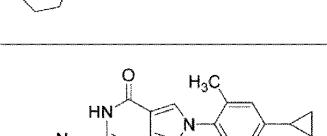
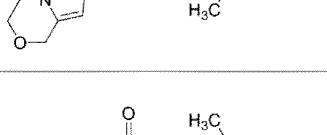
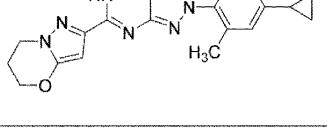
[1417]

표 6

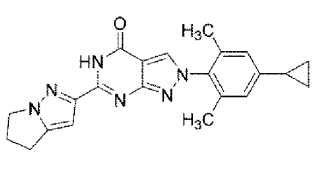
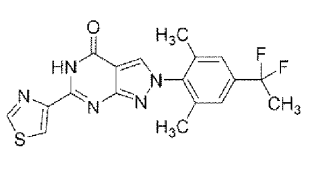
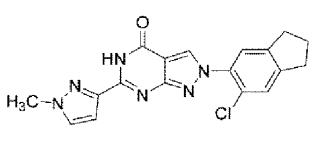
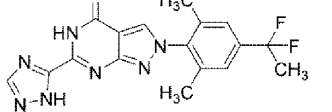
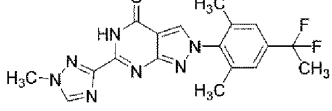
실시예 No.	구조		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
43			<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 10.60 (1H, br s), 9.35 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 5.1, 1.4 Hz), 8.17 (1H, s), 6.88 (2H, s), 2.03 (6H, s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.06-1.00 (2H, m), 0.78-0.73 (2H, m).	359
44			<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.22 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 3.98 (3H, s), 2.00 (6H, s).	321
45		라세미체	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.81 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.29 (2H, s), 7.10 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.00 (3H, s), 2.35-2.19 (2H, m), 2.13 (6H, s).	447
46			<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.79 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.06 (2H, s), 3.99 (3H, s), 2.08 (6H, s), 1.58-1.49 (2H, m), 1.16-1.08 (2H, m).	379
47			<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 10.72 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, s), 6.87 (2H, s), 4.00 (3H, s), 2.04 (6H, s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.05-0.98 (2H, m), 0.77-0.72 (2H, m).	361
48			<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.80 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.56 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 3.99 (3H, s), 2.03 (6H, s).	447
49			<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.22 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.13 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.13 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.97 (3H, s), 2.04-1.99 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.04-0.99 (2H, m), 0.75-0.74 (2H, m).	377

[1418]

표 7

실시예 No.	구조	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
50		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.80 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 7.67 (1H, s), 6.97 (2H, s), 2.50 (3H, s), 1.97-1.93 (7H, m), 1.00-0.98 (2H, m), 0.76-0.75 (2H, m).	378
51		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.80 (1H, br s), 8.11-8.10 (1H, m), 7.47-7.45 (1H, m), 7.11-7.09 (3H, m), 3.99 (3H, s), 2.46 (1H, s), 2.07 (6H, s), 1.35-1.32 (2H, m), 1.12-1.10 (2H, m).	377
52		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.44 (1H, br s), 9.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.74 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.97 (2H, s), 1.97-1.92 (7H, m), 1.02-0.99 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	364
53		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.82 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.04 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.49 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.28-2.22 (2H, m), 1.97-1.90 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.74-0.73 (2H, m).	403
54		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.25 (1H, br s), 8.69 (1H, s), 6.97 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.88 (2H, s), 4.24 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.1 Hz), 1.97-1.92 (7H, m), 1.00-0.98 (2H, m), 0.76-0.72 (2H, m).	403
55		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.07 (1H, br s), 8.69 (1H, s), 6.96 (2H, s), 6.17 (1H, s), 4.36 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.28-2.22 (2H, m), 1.97-1.92 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	403
56		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.26 (1H, br s), 8.80 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.45 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.97 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 1.96-1.94 (2H, m).	383

[1419]

57		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.14 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 6.97 (2H, s), 6.71 (1H, s), 4.20 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.63-2.56 (2H, m), 1.96-1.92 (7H, m), 1.00-0.98 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	387
58		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.26 (1H, br s), 8.80 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.45 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.97 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 1.96-1.94 (2H, m).	388
59		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.28 (1H, br s), 8.85 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 11.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.98 (3H, s), 2.98-2.91 (4H, m), 2.14-2.07 (2H, m).	367
60		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.66 (1H, br s), 8.88 (1H, s), 8.86 (1H, br s), 7.51 (2H, s), 2.06 (6H, s), 2.02 (3H, t, J = 18.2 Hz)(-NH).	372
61		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 11.62 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.01 (3H, s), 2.06 (6H, s), 2.02 (3H, t, J = 18.4 Hz).	386

[1420]

[1421]

시험예 1: NLRP3 인플라마솜 저해 작용의 평가

[1422]

시험 물질의 NLRP3 인플라마솜 저해 작용은, THP1-Null 세포(품번 thp-null, InvivoGen)에 있어서의 IL-1β 산생량의 억제 작용을 지표로 평가했다. 세포는, 10% (v/v) 소태아 혈청, 25mmol/L HEPES, 100U/mL 페니실린, 100 μg/mL 스트렙토마이신, 100 μg/mL 노루모신, 200 μg/mL 하이그로마이신 B를 함유하는 RPMI-1640 배지로 유지 배양했다(37℃ 설정, 5% CO<sub>2</sub>/95% 공기).

[1423]

0.5 μmol/L PMA를 함유하는 어세이용 배지(10% (v/v) 소태아 혈청, 100U/mL 페니실린, 100 μg/mL 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지)로 현탁한 세포를 Corning(등록상표) 384-well Flat Clear Bottom Black Polystyrene TC-treated Microplates에 과중(25000 cells/25 μL/well)하여 밤새 배양(37℃ 설정, 5% CO<sub>2</sub>/95% 공기)했다. 배양 상청을 제외하고, 1 μg/mL Lipopolysaccharides(품번 L2654, Sigma-Aldrich(등록상표))를 함유하는 어세이용 배지를 첨가(25 μL/well)하고 3시간 배양(37℃ 설정, 5% CO<sub>2</sub>/95% 공기)했다. 배양 상청을 제외하고, Opti-MEM(상표) 배지(품번 31985-070, Invitrogen)로 조제한 매체 용액을 블랭크 설정 웰 및 컨트롤 설정 웰에 첨가(20 μL/well)하고 15분간 배양(37℃ 설정, 5% CO<sub>2</sub>/95% 공기)했다. 또한, 시험 물질 설정 웰에는, 시험 물질 용액을 첨가(20 μL/well)했다. 또한, Nigericin(품번 N7143, Sigma-Aldrich(등록상표))을 함유하는 Opti-MEM(상표) 배지를 컨트롤 설정 웰 및 시험 물질 설정 웰에 첨가(5 μL/well)하고 1.5시간 배양(37℃ 설정, 5% CO<sub>2</sub>/95% 공기)했다. 니제리신 최종 농도는 7.5 μmol/L로 하였다. 블랭크 설정 웰에는, Opti-MEM(상표) 배지를 첨가(5 μL/well)했다. 배양 상청은, IL-1β를 측정할 때까지 냉동 보관했다(-20℃ 설정).

[1424]

배양 상청 중 IL-1β의 정량은, AlphaLISA(등록상표) Human IL-1β Detection Kit(품번 AL220C, Perkin Elmer)를 사용했다. 방법은, 첨부의 취급 수순서에 따라, 마이크로플레이트 리더 EnSpier(형번 2300-00J, Perkin Elmer) 또는 EnSight(형번 HH34000000, Perkin Elmer)로 형광 강도를 측정했다. 블랭크 설정 웰을 100%, 컨트롤 설정 웰을 0%로 해서 시험 물질 설정 웰의 저해율을 산출했다. 시험 물질의 IC<sub>50</sub>값(50% 저해 농도)은, 로지스틱 회귀 분석에 의해 산출했다. 각 실시예 화합물의 결과를 이하의 표에 나타낸다.

표 8

실시예 No.	IC <sub>50</sub> (μM)
1	3.8
2	0.064
3	0.11
4	0.015
5	0.023
6	0.05
7	0.11
8	0.033
9	0.049
10	0.02
11	0.018
12	0.0078
13	0.029
14	0.39
15	0.015
16	0.047
17	0.22
18	0.055
19	0.062
20	0.023
21	0.013
22	0.068
23	0.022
24	0.053
25	0.015
26	0.012
27	0.062
28	0.011
29	0.069
30	0.04
31	0.94
32	0.077
33	0.022
34	0.027
35	0.024
36	0.016
37	0.036
38	0.015
39	0.023
40	0.0063
41	0.04
42	0.014
43	0.0043
44	0.88
45	2.4μM에서의 저해율 34%
46	0.0031
47	0.0067
48	0.0025
49	0.037

[1425]

표 9

실시예 No.	IC <sub>50</sub> (μM)
50	0.006
51	0.3 μM에서의 저해율 35%
52	0.002
53	0.24
54	0.009
55	0.024
56	0.084
57	0.009
58	0.003
59	0.034
60	0.39
61	0.49

[1426]

[1427] 본 발명의 제제예로서, 하기의 제제를 들 수 있다. 그러나, 본 발명은 이들 제제 어느 때처럼 한정되는 것은 아니다.

[1428] 제제예 1(캡슐의 제조)

[1429] (1) 실시예 1의 화합물 30mg

[1430] (2) 미결정 셀룰로오스 10mg

[1431] (3) 유당 19mg

[1432] (4) 스테아르산마그네슘 1mg

[1433] (1), (2), (3) 및 (4)를 혼합하고, 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[1434] 제제예 2(정제의 제조)

[1435] (1) 실시예 1의 화합물 10g

[1436] (2) 유당 50g

[1437] (3) 옥수수 전분 15g

[1438] (4) 카르멜로오스칼슘 44g

[1439] (5) 스테아르산마그네슘 1g

[1440] (1), (2) 및 (3)의 전량 및 30g의 (4)을 물로 반죽하고, 진공 건조 후, 정립을 행한다. 이 정립말에 14g의 (4) 및 1g의 (5)을 혼합하고, 타정기에 의해 타정한다. 이와 같이 해서, 1정당 실시예 1의 화합물을 10mg 함유하는 정제 1000정을 얻는다.

산업상 이용가능성

[1441] 식 [I]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 혹은 식 [IA]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, NLRP3 인플라마솜 저해 작용을 가짐으로써, 다발성 경화증, 만성 신장병, 염증성 장질환(예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 동맥 경화증, 크리오피린 관련 주기열 증후군(예를 들어 가족성 한랭성 자기 염증성 증후군, 머클 웰스 증후군, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군 및 신생아기 발증 다장기계 염증성 질환), 비알콜성 지방간염, 통풍, 통풍성 관절염, 관절 류머티즘, 접촉성 피부염, 드라이아이, 허혈성 심질환(예를 들어 급성 심근경색), 전신성 에리테마토데스, 전신형 연소성 특발성 관절염, 재발성 심막염, 성인 발증 스틸병(예를 들어 혈구 탐식성 림프 조직구증 및 마크로파지 활성화 증후군), 슈넛트라 증후군, IL-1 수용체 길항 분자 결손증, 가족성 지중해열, 메발론산 키나아제 결손증, 고IgD 증후군, 베체트병, 폐암, 건선, 고혈압, 당뇨병성 망막증, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 뇌경색, 뇌출혈, 간질, 우울증, 자폐 스펙트럼증, 척수 손상, 패혈증성 뇌증, 신경 장애성 동통, COVID-19, 전두측 두형 인지증,

가령 황반 변성증, 당뇨병 황반 부종, 유전성 일과성 각막 내피염 및 TNF 수용체 관련 주기성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료제 또는 예방제로서 유용한 것이 기대된다.