



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0025149
(43) 공개일자 2011년03월09일

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0086158

(22) 출원일자 2010년09월02일

심사청구일자 2010년09월02일

(30) 우선권주장

1020090082517 2009년09월02일 대한민국(KR)

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울 서대문구 대현동 11-1 이화여자대학교내

(72) 발명자

배윤수

경기도 성남시 분당구 분당동 셋별마을 102동 501호

이지현

서울특별시 송파구 신천동 장미아파트 18동 206호
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

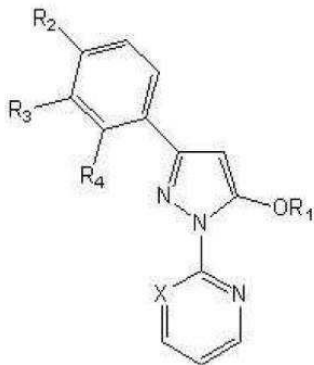
안소영

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 피라졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 골다공증 예방 및 치료용 조성물

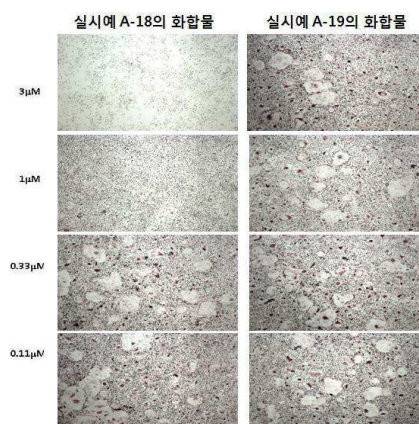
(57) 요약

본 발명은 피라졸 유도체인 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 본 발명의 화합물은 우수한 골다공증 예방 및 치료효과가 있다.



(상기에서, X, R₁ 내지 R₄는 상세한 설명에서 정의한 바와 같다)

대표도 - 도1



(72) 발명자

서미선

서울특별시 성동구 사근동 291-7 302호

이수영

서울특별시 강남구 대치2동 은마아파트 5동 1111호

최선

서울특별시 용산구 효창동 베네스빌아파트 101동
805호

이기인

대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 113동 305호

빈혜린

부산광역시 사하구 다대1동 몰운대아파트 117동
303호

이도민

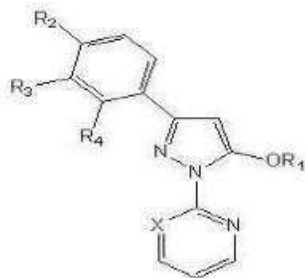
대전광역시 서구 둔산2동 936번지 시그마빌 602호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 할로(C1-C3)알킬기, (C2-C6)알콕시기, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 치환되거나 비치환된 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된(C6-C10)아릴기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시기, 벤질옥시기, 포르밀기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이나, R₂, R₃ 및 R₄은 모두 수소원자가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 -CH- 이고; R₁은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며; R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 치환되거나 비치환된 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된 페닐기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자 또는 펜옥시기이나, R₂, R₃ 및 R₄은 모두 수소원자가 아닌 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, X는 -CH-이고, R₁은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기 또는 디페닐보란일기이며; R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된 페닐기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자 또는 펜옥시기이나, R₂, R₃ 및 R₄은 모두 수소원자가 아닌 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염;

1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,

1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,

3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-올,

3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(2'-헥소시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,

3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보틸옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.

청구항 5

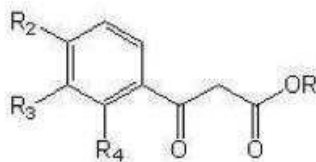
제4항에 있어서, 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 2-(3-(4-요오드페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.

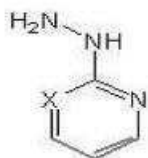
청구항 6

하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III 화합물을 극성 유기용매에 넣고 가열시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 제조하는 방법:

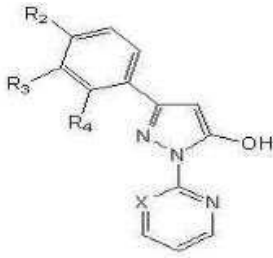
[화학식 II]



[화학식 III]



[화학식 I-1]



상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

R은 (C1-C4)알킬기이며;

R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 할로(C1-C3)알킬기 또는 (C2-C6)알콕시기이나, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자가 아니다.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 극성유기용매가 C1-C4 알콜, 아세트산 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 것인 화학식 I-1의 화합물 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 극성유기용매가 에탄올 또는 아세트산인 화학식 I-1의 화합물 제조방법.

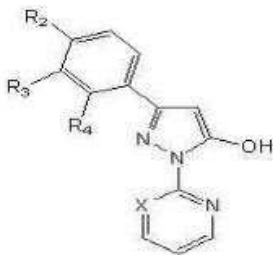
청구항 9

제6항에 있어서, 상기 가열이 100 내지 130℃에서 수행되는 화학식 I-1의 화합물 제조방법.

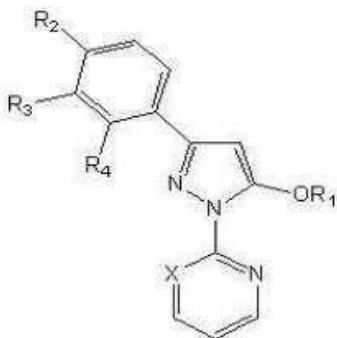
청구항 10

하기 화학식 I-1의 화합물을 염기 존재하에 아세틸클로라이드, 트리스(C1-C4)알킬실릴 클로라이드 및 디-t-부틸 디카보네이트(BOC₂O)중에서 선택 1종과 반응시켜 하기 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 I-1]



[화학식 I-2]



상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 할로(C1-C3)알킬기 또는 (C2-C6)알콕시기이나, R₂, R₃ 및 R₄은 모두 수소원자가 아니다.

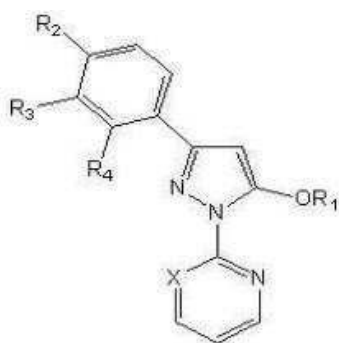
청구항 11

제10항에 있어서, 상기 염기는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘, 트리에틸아민, 이미다졸 중에서 선택된 것인 화학식 I-2의 화합물 제조방법.

청구항 12

하기 화학식 I-2의 화합물과 하기 화학식 IV의 화합물을 팔라듐 금속촉매 및 염기 존재하에 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 I-2]

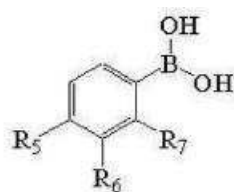


상기 화학식 I-2식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 수소, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, (t-부톡시)카보닐기이며;

R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자 또는 할로젠원자이나, R₂, R₃ 및 R₄은 모두 수소원자가 아니고;

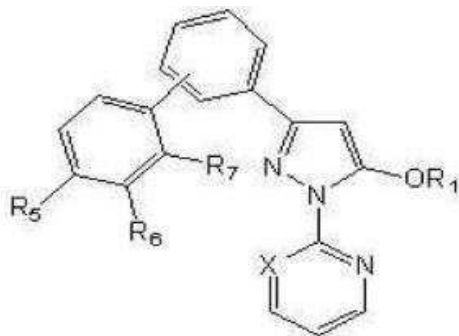
[화학식 IV]



상기 화학식 IV에서,

R₅, R₆ 또는 R₇는 각각 수소원자, 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시기, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이거나, R₅ 및 R₆ 또는 R₆ 및 R₇은 -OCH₂O- 또는 -CH=CH-CH=CH- 이나, R₅, R₆ 및 R₇은 모두 수소원자가 아니며;

[화학식 I-3]



상기 화학식 I-3에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 수소, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

R₅, R₆ 또는 R₇는 각각 수소원자, 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이거나, R₅ 및 R₆ 또는 R₆ 및 R₇은 -OCH₂O- 또는 -CH=CH-CH=CH- 이나, R₅, R₆ 및 R₇은 모두 수소원자가 아니다.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 팔라듐금속촉매가 PdCl₂(dppf) 및 dppf(1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene)이고, 상기 염기가 K₃PO₄, K₂CO₃, Ba(OH)₂, Cs₂CO₃ 중에서 선택된 것인 화학식 I-3의 화합물 제조방법.

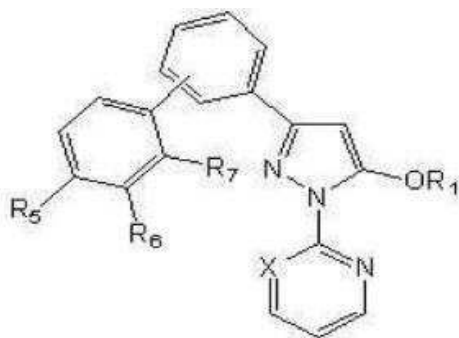
청구항 14

제12항에 있어서, 반응온도가 90 내지 110℃인 화학식 I-3의 화합물 제조방법.

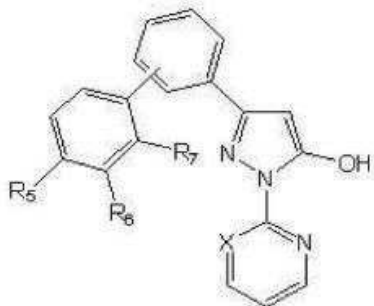
청구항 15

하기 화학식 I-3의 화합물을 유기산 존재하에 하기 화학식 I-4의 화합물로 전환시키는 화학식 I-4의 화합물 제조방법.

[화학식 I-3]



[화학식 I-4]



상기 식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

R₅, R₆ 또는 R₇는 각각 수소원자, 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시기, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이거나, R₅ 및 R₆ 또는 R₆ 및 R₇은 -OCH₂O- 또는 -CH=CH-CH=CH- 이나, R₅, R₆ 및 R₇은 모두 수소원자가 아니다.

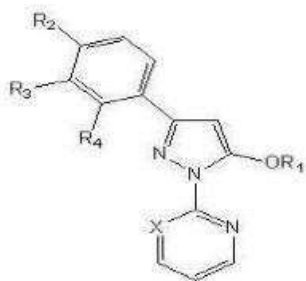
청구항 16

제15항에 있어서, 상기 유기산은 트리클로로아세트산, 트리클로로아세트산, HF 및 HCl 중에서 선택된 것인 화학식 I-4의 화합물 제조방법.

청구항 17

하기 화학식I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 골다공증 예방 또는 치료용 약학조성물:

[화학식 I]



상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 치환되거나 비치환된 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된(C6-C10)아릴기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시기, 벤질옥시기, 포르밀기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이나, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자가 아니다.

청구항 18

하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 골다공증 예방 또는 치료용 조성물;

1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,

1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,

t-부틸 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3'-(3-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.

청구항 19

제18항에 있어서, 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 골다공증 예방 또는 치료용 조성물:

3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골다공증이 폐경후 골다공증인 약학조성물.

청구항 21

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 건강식품.

청구항 22

제17항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 활성 산소의 생성을

억제하는 것인 골다공증 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 23

제17항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 파골세포의 생성을 억제하는 것인 골다공증 예방 또는 치료용 약학조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 활성산소 억제 활성이 우수한 신규한 피라졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 골다공증 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 뼈의 발생, 성장 및 대사과정에는 뼈의 형성(bone modeling)과 재형성(remodeling) 과정이 중요한 역할을 한다. 뼈의 형성은 태생기부터 시작하여 이후 골격이 성숙되어 성장이 끝나는 청장년기까지 지속되어 20대에서 30대 초반까지 최대 골량을 형성하게 된다. 이후 약 3년 동안은 뼈를 제거하고 다시 이를 보충하는 골재형성 과정을 반복하게 되는데 이때는 골형성과 골흡수가 서로 짝을 이루어 균형을 유지하게 된다. 이 시기가 지난 후에는 골흡수에 따른 골소실을 골형성이 충분히 따라갈 수 없어 결국 연 0.3 ~ 0.5% 정도의 골량 감소를 겪게 되며, 특히 여성의 경우에는 폐경 초기에 연 2 ~3%의 상당한 골손실을 겪게 된다.

[0003] 뼈는 크게 조골세포(osteoblast), 파골세포(osteoclast), 라이닝세포(lining cell) 및 골세포(osteocyte)의 네 가지 세포로 구성되어 있다. 이때, 골수내 간질세포(bone marrow stromal cell)로부터 유래되는 조골세포는 골 기질을 합성하는 분화된 세포로서 골형성을 주도하며, 조혈모세포로부터 유래되는 파골세포는 골흡수를 주도한다.

[0004] 골다공증(osteoporosis)은 골 조직의 석회화 감소되어 뼈의 치밀질이 떨어지고 그로 인해 골수강(骨髓腔)이 넓어지는 상태로, 증세가 진전됨에 따라 뼈가 약해지기 때문에 작은 충격에도 골절되기 쉽다. 골량은 유전적 요인, 영양 섭취, 호르몬의 변화, 운동 및 생활 습관의 차이 등 여러 가지 요인들에 의해 영향을 받으며, 골다공증의 원인으로는 노령, 운동 부족, 저체중, 흡연, 저칼슘 식이, 폐경, 난소 절제 등이 알려져 있다. 한편, 개인차는 있지만 백인보다는 흑인이 골 재흡수 수준(bone resorption level)이 낮아 골량이 더 높으며, 대개 골량은 14 ~ 18세에 가장 높고 노후에는 1년에 약 1%씩 감소한다. 특히, 여성의 경우 30세 이후부터 골 감소가 지속적으로 진행되며, 폐경기에 이르면 호르몬 변화에 의해 골 감소가 급격히 진행된다. 즉, 폐경기에 이르면 에스트로젠 농도가 급속히 감소하는데, 이때, IL-7(interleukin=7)에 의한 것처럼 B-림프구(B-lymphocyte)가 다량 생성되어 골수(bone marrow)에 B 세포 전구체(pre-B cell)가 축적되고, 이로 인해 IL-6의 양이 증가하여 파골세포의 활성을 증가시키므로 결국 골량이 감소하게 된다.

[0005] 이와 같이, 골다공증은 정도에 차이는 있으나 노년층, 특히 폐경기 이후의 여성에게 있어서는 피할 수 없는 증상으로, 선진국에는 인구가 노령화됨에 따라 골다공증 및 그 치료제에 대한 관심이 점차 증가하고 있다. 또한, 전 세계적으로 골질환 치료와 관련되어 약 1300억 달러의 시장이 형성되어 있는 것으로 알려져 있으며, 앞으로 더 증가할 것으로 예상되기 때문에 세계적인 각 연구 기관과 제약회사에서는 골질환 치료제 개발에 많은 투자를 하고 있다. 국내에서도 근래에 평균수명이 80세에 육박하면서 골다공증 유병률이 급격하게 증가하고 있는데, 최근 지역 주민을 대상으로 실시된 연구에 의하면 전국 인구로 표준화하였을 경우 남성의 4.5%, 여성의 19.8%가 골다공증을 갖고 있다고 보고된 바 있다. 이는 골다공증이 당뇨병이나 심혈관계 질환보다 더 흔한 질환이며, 골절로 인해 받는 환자들의 고통이나 치료를 위해 들어가는 비용을 추정할 때 골다공증은 매우 중요한 보건 문제임을 시사한다.

[0006] 지금까지 여러 물질이 골다공증 치료제로 개발되었다. 그 중 골다공증 치료제로 가장 많이 사용되는 에스트로젠은 그 실제적인 효능이 아직 검증되지 않은 상태이며 생애 동안 계속 복용해야하는 단점이 있으며, 장기간 투여하는 경우 유방암이나 자궁암이 증가하는 부작용이 있다. 알렌드로네이트(alendronate)도 그 효능이 명확하지 않고 소화관에서의 흡수가 더디며 위장과 식도점막에 염증을 유발하는 문제가 있다. 칼슘제제는 부작용이 적으면서도 효과가 우수한 것으로 알려져 있지만 치료제라기보다는 예방제에 해당한다. 그 외에 칼시토닌과 같은 비

타민 D 제제가 알려져 있으나 아직 효능 및 부작용에 대한 연구가 충분히 되어있지 않은 상태이다. 이에, 부작용이 적고 효과가 우수한 새로운 대사성 골 질환 치료제가 요구되는 실정이다.

[0007] 한편, 최근에는 산화스트레스(oxidative stress)로부터 유발된 ROS(reactive oxygen species)가 뼈의 대사에 연관이 있다는 연구들이 보고되고 있다(Darden, A.G., et al., J. Bone Miner. Res., 11:671-675, 1996; Yang, S., et al., J. Biol. Chem., 276:5452-5458, 2001; Fraser, J.H., et al., Bone 19:223-226, 1996; Yang, S., et al., Clacif. Tissue Int., 63:346-350, 1998). 더구나, 뼈의 재생(bone remodeling)은 뼈를 형성하는(bone forming) 조골세포(osteoblasts)와 뼈를 흡수하는(bone resorbing) 파골세포(osteoclast, OC)의 상대적인 작용을 통하여 이루어진다고 알려져 있다. 다중 핵(multinuclear) 파골세포는 다중 핵화된 거대세포(multi-nucleated giant cell)를 형성하기 위한 세포 부착(cell adhesion), 증식(proliferation), 운동성(motility), 세포간 연결(cell-cell contact) 및 말단 융합(terminal fusion)의 다단계 과정을 통한 조혈전구세포(hematopoietic progenitor cell)의 단핵구 대식세포 계통(monocyte macrophage lineage)으로부터 분화된다. 이 과정은 NF- κ B의 수용체 활성화인자(receptor activator of nuclear factor- κ B, 이하 "RANK"로 약칭)라 불리는 수용체와 NF- κ B의 수용체 활성화인자 리간드(receptor activator of NF- κ B ligand, 이하 "RANKL"로 약칭)라 불리는 RANKL이 결합하면서 시작되고, 이어서, 몇 가지 신호전달계(signaling cascade)의 활성화에 의해 전달된다. 활성화된 신호전달경로(signaling pathway)는 TNF 수용체 연관성인자(tumor necrosis factor receptor-associated factor) 6 (이하 "TRAF6"로 약칭)를 통한 NF- κ B, 세포외 신호조절 키나제(extracellular signal-regulated kinase, 이하 "ERK"로 약칭), c-Jun, N-말단 키나제(N-terminal kinase, 이하 "JNK"로 약칭) 및 p38 MAP 키나제(p38 mitogen-activated protein kinase)를 포함한다. 이러한 신호전달 현상은 파골세포의 분화 및 작용의 조절에 직접적인 영향을 미친다(Boyle, N.J., et al., Nature, 423:337-342, 2003). 일단 파골세포들이 분화되면, 뼈의 흡수는 NADPH 옥시다제(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase)에 의해 발생되어진 ROS에 의해 촉진되어 진다. NADPH 옥시다제의 억제제(inhibitor)는 ROS와 뼈흡수의 감소를 유도한다(Yang, S., et al., Clacif. Tissue Int., 63:346-350, 1998). 이러한 결과는 파골세포에서 ROS의 발생이 NADPH 옥시다제 활성화에 의존적이고 파골세포의 기능에 직접적인 연관이 있다는 이론과 일치한다.

[0008] 이에, 본 발명자들은 활성산소(ROS)의 생성을 억제하는 분자적 기전을 이용하여 골다공증의 치료제를 개발할 수 있다는 점에 착안하여 예의 연구를 거듭한 결과, 본 발명의 피라졸 유도체가 활성산소 생성 억제 활성이 우수함을 발견하였으며 이들이 골다공증의 예방 또는 치료에 사용될 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

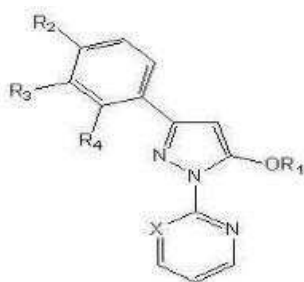
[0009] 본 발명의 목적은 활성 산소 생성 억제 활성이 우수한 신규한 피라졸 유도체, 이의 제조방법 및 이들을 포함하는 골다공증 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 또한, 본 발명의 목적은 본 발명의 신규한 피라졸 유도체를 투여하여 골다공증 예방 또는 치료하는 방법 및 골다공증 예방 또는 치료를 위한 약제학적 제제를 제조하기 위한 본 발명의 신규한 피라졸 유도체의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 하기 화학식I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

- [0015] R₁은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이고;
- [0016] R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자(F, Cl, Br, I) 할로(C1-C3)알킬기, (C2-C6)알콕시기, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 치환되거나 비치환된 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된(C6-C10)아릴기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕, 펜옥시기, 벤질옥시기, 포르밀기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이나, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자는 아니다.
- [0017] 본 발명의 화학식 I에서, X는 -CH- 이고; R₁은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며; R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 치환되거나 비치환된 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된 페닐기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자 또는 펜옥시기이나, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자는 아닌 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 이 바람직하다.
- [0018] 본 발명의 화학식 I에서, X는 -CH- 이고, R₁은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기 또는 디페닐보란일기이며; R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로젠원자, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된 페닐기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자 또는 펜옥시기이나 R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자는 아닌 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다.
- [0019] 본 발명의 화합물은 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다:
- [0020] 1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [0021] 1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [0022] 3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0023] 1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [0024] 3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0025] 3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0026] 3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0027] 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0028] 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0029] 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0030] 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0031] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0032] 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0033] 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0034] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0035] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0036] 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0037] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0038] t-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0039] t-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0040] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0041] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,

- [0042] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
- [0043] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0044] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0045] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0046] t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0047] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0048] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0049] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0050] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0051] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0052] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0053] t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0054] t-부틸 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0055] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0056] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0057] t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0058] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0059] t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0060] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0061] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0062] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0063] t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0064] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0065] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0066] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0067] 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0068] 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0069] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0070] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0071] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0072] 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0073] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0074] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0075] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0076] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0077] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

- [0078] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0079] 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0080] 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0081] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0082] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0083] 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0084] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0085] 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0086] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0087] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0088] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0089] 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0090] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0091] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0092] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0093] 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0094] 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.
- [0095] 본 발명의 화합물에서 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 보다 더 바람직하다:
- [0096] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0097] 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0098] 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0099] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0100] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0101] 2-(3-(4-요오드페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0102] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
- [0103] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0104] 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0105] 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보틸옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0106] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0107] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0108] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0109] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0110] 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0111] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

- [0112] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 [0113] 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 [0114] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 [0115] 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
 [0116] 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.

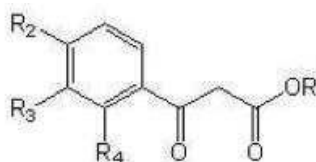
[0117] 본 발명에서, 약제학적으로 허용되는 염은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트리메틸아민, 트리에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[0118] 본 발명의 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 활성 산소의 생성을 억제하여 골다공증을 예방 또는 치료할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 NADPH 옥시다아제를 억제함으로써 활성 산소의 생성을 억제할 수 있다. 대식세포의 파골세포로의 분화에 중요물질인 NADPH 옥시다아제를 억제함으로써 파골세포의 생성을 억제할 수 있다.

[0119] 본 발명의 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 뼈의 파괴를 막아 골다공증을 치료 또는 예방할 수 있다.

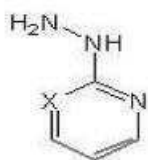
[0120] 또한, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물과 화학식 III 화합물을 극성 유기용매에 넣고 가열시켜 화학식 I-1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0121] [화학식 II]



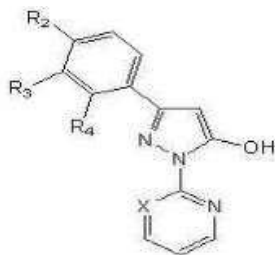
[0122]

[0123] [화학식 III]



[0124]

[0125] [화학식 I-1]



[0126]

[0127] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[0128] R은 (C1-C4)알킬기이며;

[0129] R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로겐원자, 할로(C1-C3)알킬기 또는 (C2-C6)알콕시기이나, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자가 아니다.

[0130] 본 발명의 화학식 I-1의 제조방법에서, 출발물질로 사용되는 화학식 II 화합물인 β-케토 에스테르는 상업적으로 판매되는 것을 사용할 수 있다. 또는 J. Org. Chem., Vol. 43, No.10, 1978, 2087-2088에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있으며, 구체적으로 설명하면, 상업적으로 판매되는 아실 클로라이드 유도체를 Meldrum's acid와 반응시켜 생긴 생성물을 메탄올 또는 에탄올 용매하에 가열 환류시켜 제조할 수 있다.

[0131] 본 발명의 화학식 I-1의 제조방법에서, 반응물질인 화학식 III의 화합물은 시중에서 판매되는 것을 사용할 수 있으며, 그 사용량은 출발물질인 화학식 II 화합물의 몰 당량 대비 약 1 내지 3 몰 당량 사용할 수 있으며, 1 내지 1.3 몰 당량이 바람직하다.

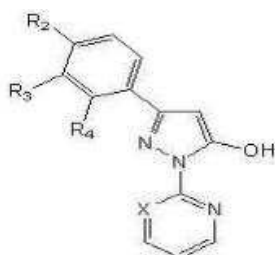
[0132] 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 극성유기용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-이소프로판올, n-부탄올, t-부탄올과 같은 C1-C4 알콜, 아세트산 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 것이 바람직하다. 에탄올 또는 아세트산인 경우가 보다 바람직하다.

[0133] 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 가열은 용매를 환류시킬 수 있는 온도가 바람직하며, 예를 들어 약 100 내지 약 130℃에서 수행되는 것이 바람직하다.

[0134] 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 반응시간은 2 내지 72시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.

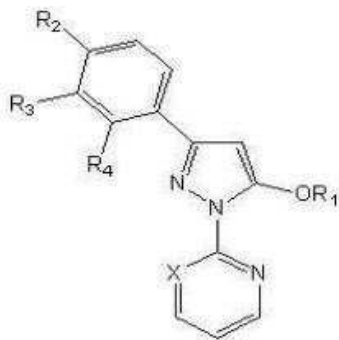
[0135] 본 발명은 또한 화학식 I-1의 화합물을 염기존재하에 아세틸클로라이드, 트리스(C1-C4)알킬실릴 클로라이드 또는 디-t-부틸디카보네이트(BOC₂O)중에서 선택 1종과 반응시켜 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0136] [화학식 I-1]



[0137]

[0138] [화학식 I-2]



[0139]

[0140] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[0141] R₁은 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실릴기, 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

[0142] R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자, 할로겐원자, 할로(C1-C3)알킬기 또는 (C2-C6)알콕시기이나, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자는 아니다.

[0143] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법에서, 반응물질인 아세틸클로라이드, 트리(C1-C4)알킬실릴 클로라이드 또는 디-t-부틸디카보네이트(BOC₂O)의 사용량은 출발물질인 화학식 I-1의 화합물의 당량 대비 1.2 내지 5 당량 사용하는 것이 바람직하다.

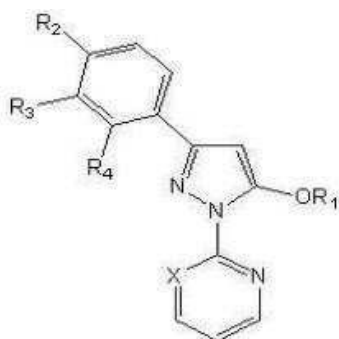
[0144] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법에서 염기는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘, 트리에틸아민 및 이미다졸 중에서 선택된 것이 바람직하며, 촉매로는 4-디메틸아미노피리딘이 더 바람직하다. 여기서 염기의 사용량은 2 내지 3당량 사용하는 것이 바람직하며, 출발물질인 I-1의 화합물의 사용에 촉매의 경우에는 몰 당량 대비 0.01 내지 0.5 몰 당량 정도 사용하는 것이 바람직하며, 0.05 몰 당량이 보다 바람직하다.

[0145] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법에서, 반응 용매는 예를 들어 메틸렌클로라이드, 에틸에테르, 에틸아세테이트, THF(tetrahydrofuran), DMF(N,N'-Dimethylformamide)등과 같은 유기용매를 사용할 수 있으며, 메틸렌클로라이드가 보다 바람직하다.

[0146] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법에서, 반응 온도는 약 0 내지 약 40℃가 바람직하며, 15 내지 30℃가 더 바람직하며, 반응시간은 10 내지 12시간 정도가 바람직하나, 반응 속도에 따라 반응 온도를 더 높일 수 있으며 반응시간을 더 증가시킬 수 있다.

[0147] 본 발명은 또한 화학식 I-2의 화합물과 하기 화학식 IV의 화합물을 팔라듐 금속촉매 및 염기 존재하에 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0148] [화학식 I-2]



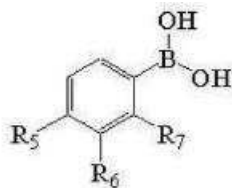
[0149]

[0150] 상기 화학식 I-2에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[0151] R₁은 수소, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, (t-부톡시)카보닐기이며;

[0152] R₂, R₃ 또는 R₄는 각각 수소원자 또는 할로겐 원자이나, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 수소원자는 아니고,

[0153] [화학식 IV]

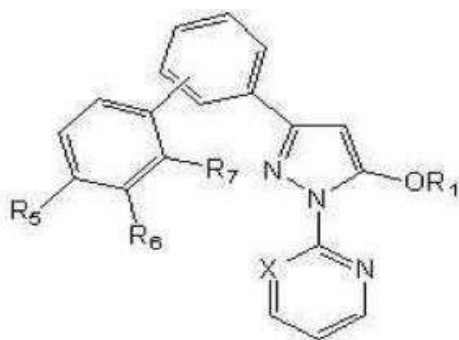


[0154]

[0155] 상기 화학식 IV에서,

[0156] R_5 , R_6 또는 R_7 는 각각 수소원자 또는 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜 옥시기, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이거나, R_5 및 R_6 또는 R_6 및 R_7 은 $-OCH_2O-$ 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 이나, R_5, R_6 및 R_7 은 모두 수소원자가 아니며,

[0157] [화학식 I-3]



[0158]

[0159] 상기 화학식 I-3에서, X는 $-CH-$ 또는 질소이고;

[0160] R_1 은 수소, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

[0161] R_5 , R_6 또는 R_7 는 각각 수소원자, 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜 옥시기, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이거나, R_5 및 R_6 또는 R_6 및 R_7 은 $-OCH_2O-$ 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 이나, R_5, R_6 및 R_7 은 모두 수소원자가 아니다.

[0162] 본 발명의 화학식 I-3의 화합물 제조방법에서, 반응물질인 화학식 IV의 화합물은 시중에서 판매하는 것을 구입 하여 사용할 수 있다. 반응물질인 화학식 IV의 화합물의 사용당량은 화학식 I-2의 화합물 당량 대비 약 1 내지 5당량이 바람직하며, 2 내지 3 당량이 더 바람직하다.

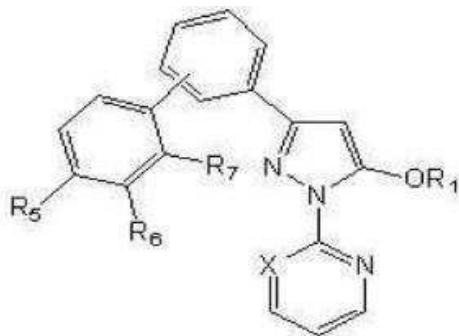
[0163] 본 발명의 화학식 I-3의 화합물 제조방법에서, 팔라듐금속촉매가 $PdCl_2(dppf)$ 및 $dppf(1,1'$ -Bis(diphenylphosphino)ferrocene) 또는 가능한 Pd 촉매로는 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)CHCl_3$, 등이 가능하 나, $PdCl_2(dppf)$ 및 $dppf(1,1'$ -Bis(diphenylphosphino)ferrocene)인 것이 더 바람직하다. 여기서 팔라듐 금속 촉매의 사용량은 화학식 I-2의 화합물 사용당량 대비 0.01 내지 0.5 당량이 바람직하며, 0.03 내지 0.1 당량이 더 바람직하다. 또한, $PdCl_2(dppf)$ 및 $dppf(1,1'$ -Bis(diphenylphosphino)ferrocene)은 2: 1 당량 대비로 사용 하는 것이 바람직하다.

[0164] 본 발명의 화학식 I-3의 화합물 제조방법에서, 염기는 K_3PO_4 , K_2CO_3 , $Ba(OH)_2$, Cs_2CO_3 중에서 선택된 것이 바람 직하며, 염기 사용량은 화학식 I-2 화합물의 사용 몰 당량 대비 1 내지 3 몰 당량이 바람직하다.

[0165] 본 발명의 화학식 I-3의 화합물 제조방법에서, 반응온도는 90 내지 110℃인 것이 바람직하며, 반응용매는 1,4- 디옥산, THF, DMF, Toluene 중에서 선택된 것이 바람직하다.

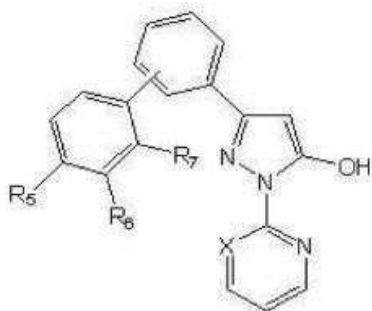
[0166] 본 발명은 또한 화학식 I-3의 화합물을 유기산 존재하에 화학식 I-4의 화합물로 전환시키는 방법을 제공한다:

[0167] [화학식 I-3]



[0168]

[0169] [화학식 I-4]



[0170]

[0171] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[0172] R1은 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

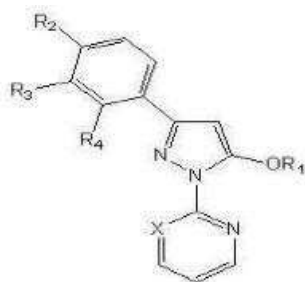
[0173] R5, R6 또는 R7는 각각 수소원자, 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이거나, R5 및 R6 또는 R6 및 R7은 -OCH2O- 또는 -CH=CH-CH=CH- 이나, R5, R6 및 R7은 모두 수소원자가 아니다.

[0174] 본 발명의 화학식 I-4 화합물의 제조방법에서, 유기산은 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, HF 및 HCl 중에서 선택된 것이 바람직하며, 트리플루오로아세트산이 더 바람직하다. 여기서 유기산의 사용량은 화학식 I-3 화합물의 당량 대비 약 2 내지 10당량이 바람직하며, 4 내지 6당량이 더 바람직하다.

[0175] 본 발명의 화학식 I-4 화합물의 제조방법에서, 반응온도는 약 0 내지 40℃가 바람직하며, 15 내지 30℃가 더 바람직하다. 반응용매는 메틸렌클로라이드, THF, 클로로포름, 디클로로에탄 중에서 선택된 것이 바람직하다.

[0176] 본 발명은 하기 화학식I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 골다공증 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다:

[0177] [화학식 I]



[0178]

[0179] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[0180] R1은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

- [0181] R_2 , R_3 또는 R_4 는 각각 , 수소원자, 할로겐원자, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 치환되거나 비치환된 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된(C6-C10)아릴기이고, 여기서 치환기는 할로겐 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시기, 벤질옥시기, 포르밀기 또는 할로겐 원자로 치환된 페닐기이나, R_2, R_3 및 R_4 은 모두 수소원자가 아니다.
- [0182] 본 발명은 또한 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 골 다공증 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다;
- [0183] 1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [0184] 1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [0185] 3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0186] 3-(4-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0187] 3-(4-메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0188] 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0189] 1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [0190] 3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0191] 3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0192] 3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0193] 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0194] 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0195] 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0196] 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0197] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0198] 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0199] 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0200] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0201] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0202] 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0203] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0204] t-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0205] t-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0206] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0207] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0208] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
- [0209] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0210] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0211] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0212] t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,

- [0213] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0214] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0215] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0216] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0217] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0218] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0219] t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0220] t-부틸 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0221] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0222] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0223] t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0224] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0225] t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0226] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0227] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0228] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0229] t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트,
- [0230] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0231] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0232] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0233] 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0234] 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0235] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0236] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0237] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0238] 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0239] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0240] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0241] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0242] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0243] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0244] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0245] 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0246] 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0247] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0248] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

- [0249] 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0250] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0251] 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0252] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0253] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0254] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0255] 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0256] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0257] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0258] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0259] 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0260] 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.

- [0261] 본 발명의 조성물은 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 골다공증 예방 또는 치료용 조성물이 더 바람직하다:
- [0262] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0263] 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0264] 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0265] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0266] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0267] 2-(3-(4-요오드페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0268] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트,
- [0269] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [0270] 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0271] 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘,
- [0272] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0273] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0274] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0275] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0276] 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0277] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0278] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0279] 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0280] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [0281] 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

- [0282] 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올.
- [0283] 본 발명에서 "골다공증"은 뼈 전체에서 골수강 등의 빈 부분을 제외한 뼈의 절대량이 감소된 상태로, 노인성 골다공증, 폐경후 골다공증, 내분비성 골다공증, 선천성 골다공증, 부동성 골다공증 또는 외상성 골다공증이 포함될 수 있다.
- [0284] 본 발명의 상기 화학식 I의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물은 활성 산소의 생성을 억제하여 골다공증을 예방 또는 치료할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물은 NADPH 옥시다아제를 저해함으로써 활성 산소의 생성을 억제할 수 있다. 본 발명의 조성물은 대식세포의 파골세포로의 분화에 중요물질인 NADPH 옥시다아제를 억제함으로써 파골세포의 생성을 억제할 수 있다.
- [0285] 본 발명의 상기 화학식 I의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물은 뼈의 파괴를 막아 골다공증을 치료 또는 예방할 수 있다.
- [0286] 본 발명의 약학조성물은 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 봉해제, 윤활제, pH 조절제, 산화방지제, 용해보조제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0287] 희석제는 슈가, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당(유당수화물), 포도당, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 무수인산수소칼슘, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며; 결합제는 전분, 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 디-만니톨, 자당, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐피롤리돈 공중합체(코포비돈), 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.
- [0288] 봉해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전호화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0289] 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.
- [0290] pH 조절제는 초산, 아디프산, 아스코르빈산, 아스코르빈산 나트륨, 에테르산 나트륨, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산(시트르산)과 같은 산성화제와 침강 탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민, 탄산 나트륨, 산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 구연산 나트륨, 삼염기칼슘인산염과 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.
- [0291] 산화방지제는 디부틸 히드록시 톨루엔, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 초산 토크페롤, 토크페롤, 프로필 갈레이트, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 선방출성 구획에서, 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트 나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있다.
- [0292] 또한, 지연방출성 제제를 만들기 위해 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 및 친수성 고분자를 포함할 수 있다.
- [0293] 상기 장용성 고분자는 pH5 미만의 산성 조건하에서 불용성이거나 또는 안정한 것으로, pH5 이상인 특정 pH 조건하에서 용해되거나 또는 분해되는 고분자를 말하며, 예를 들어, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트(히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트), 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스 및 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스와 같은 장용성 셀룰로오스 유도체; 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체(예컨대, 아크릴-이즈), 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 및 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체과 같은 상기 장용성 아크릴산계 공중합체; 폴리(메타크릴산 메틸 메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 L, 유드라짓 S, 에보닉, 독일), 폴리(메타크릴산 에틸아크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 L100-55)와 같은 장용성

폴리메타크릴레이트 공중합체; 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체, 및 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체와 같은 장용성 말레인산계 공중합체; 및 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부틸레이트프탈레이트 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트와 같은 장용성 폴리비닐 유도체가 있다.

[0294] 상기 수불용성 중합체는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 고분자를 말한다. 예를 들어, 수불용성 중합체는 폴리비닐아세테이트(예컨대, 콜리코트 SR30D), 수불용성 폴리메타크릴레이트 공중합체[예컨대, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 NE30D, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체(예컨대, 유드라짓RSP 0)등], 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트 및 셀룰로오스 트리아세테이트 등이 있다.

[0295] 상기 소수성 화합물은 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 물질을 말한다. 예를 들어, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트 및 스테아린산과 같은 지방산 및 지방산 에스테르류; 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올과 같은 지방산 알코올류; 카르나우바왁스, 밀납, 및 미결정왁스와 같은 왁스류; 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 및 비검과 같은 무기질 물질 등이 있다.

[0296] 상기 친수성 고분자는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 말한다. 예를 들어, 텍스트린, 폴리텍스트린, 텍스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 및 아밀로펙틴과 같은 당류; 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨과 같은 셀룰로오스 유도체; 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 및 잔탄검과 같은 검류; 젤라틴, 카제인, 및 체인과 같은 단백질; 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트와 같은 폴리비닐유도체; 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓E100, 에보닉, 독일), 폴리(에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸- 메타크릴레이트 클로라이드) 공중합체 (예컨대, 유드라짓 RL, RS, 에보닉, 독일)과 같은 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체; 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 옥사이드와 같은 폴리에틸렌 유도체; 카보머 등이 있다.

[0297] 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용하여 본 발명의 제제를 제제화할 수 있다.

[0298] 본 발명에서 첨가제의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제를 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.

[0299] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0300] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이들의 염을 포유류를 포함하는 대상체에 투여하여 골다공증 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 골다공증 예방 및 치료용 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 골다공증 예방 및 치료용 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 내피 투여, 비내 투여, 폐내투여, 직장내 투여, 강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여될 수 있으며, 이에 제한 되지 않는다.

[0301] 본 발명에 따른 골다공증 예방 및 치료용 조성물은 일일 1회 또는 일정한 시간 간격을 두고 일일 2회 이상 투여될 수 있다.

[0302] 본 발명의 화학식(I) 화합물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 0.1 내지 100mg/kg/day 이며, 10 내지 40mg/kg/day 가 보다 바람직하나, 이는 환자의 중증, 나이, 성별 등에 따라 변화될 수 있다.

- [0303] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이들의 염을 포유류를 포함하는 대상체에 투여하여 활성 산소의 생성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0304] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이들의 염을 포유류를 포함하는 대상체에 투여하여 과골세포의 생성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0305] 본 발명은 또한 골다공증 치료 또는 예방용 약제학적 제제를 제조하기 위한 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0306] 또한 본 발명은 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 건강식품을 제공한다. 바람직하게는 뼈 강화를 위한 건강식품이 바람직하다.
- [0307] 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 활성 산소의 생성을 저해하는 활성 산소 생성억제제를 제공한다.

발명의 효과

- [0308] 본 발명의 화합물은 우수한 활성산소 생성 억제 활성이 우수하며 또한 종래의 치료제와 같은 특별한 부작용이 없이 골다공증 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0309] 도 1 내지 도 4는 본 발명의 화합물의 과골세포로의 분화를 억제하는 효과를 보여주는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0310] 이하 하기 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예로 한정되는 것은 아니다.

[0311] A. 화학식 I-1의 화합물 합성

- [0312] <실시예 A-1> 1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올[1-(pyridin-2-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성(1)

- [0313] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트(10 mmol, 제조사:Aldrich)과 에탄올(10 mL)을 넣고, 2-히드라지노피리딘(10 mmol, 제조사 : Aldrich)을 에탄올 (10 mL)에 녹인 용액을 상기 플라스크에 첨가하였다.

- [0314] 100℃에서 8시간 교반시킨 뒤 상온에서 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과한 후, 에탄올과 헥산으로 세척한 후에, 고체를 진공건조시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

- [0315] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08-7.93 (m, 3H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.97 (s, 1H).

- [0316] EIMS (70eV) m/z (rel intensity); 306 (27), 305 (M^+ , 100), 277 (15), 264 (35), 170 (11), 160 (27), 150 (12), 93 (13), 79 (88), 77 (30), 66 (8), 52 (17).

- [0317] <실시예 A-2> 1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올[1-(pyridin-2-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (2)

- [0318] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 4-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트(제조사:Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.

- [0319] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.67 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.98 (s, 1H).

- [0320] EIMS (70eV) m/z (rel intensity); 306 (18), 305 (M^+ , 100), 304 (10), 264 (19), 160 (18) 151 (10), 79 (71), 78 (24), 52 (14).

- [0321] <실시예 A-3> 3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(3-nitrophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-

pyrazol-5-ol] (3)

- [0322] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 3-니트로 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0323] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 8.21-8.14 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.96 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.01 (s, 1H).
- [0324] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 282 (M^+ , 100), 254 (7), 241 (11), 236 (4), 195 (7), 101 (13), 79 (59), 78 (30).
- [0325] **<실시예 A-4> 3-(4-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-nitrophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (4)**
- [0326] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 4-니트로 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0327] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.33-8.26 (m, 3H), 8.08-7.92 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.01 (s, 1H).
- [0328] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 282 (M^+ , 100), 241 (10), 236 (12) 208 (13), 195 (8), 160 (11), 150 (6), 101 (9), 79 (53), 78 (31), 75 (9).
- [0329] **<실시예 A-5> 3-(4-메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-methoxyphenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (5)**
- [0330] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 4-메톡시 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0331] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.87 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).
- [0332] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 267 (M^+ , 100), 226 (15), 145 (4), 133 (19), 117 (7), 89 (10) 79 (28).
- [0333] **<실시예A-6> 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (6)**
- [0334] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 3,4-디메톡시 벤조일아세테이트(제조사 :Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0335] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.91 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.47(s, 1H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (t 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 8.2$ HZ), 5.89 (s, 1H), 3.96 (d, 6H, $J = 18.1$ Hz).
- [0336] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 297 (M^+ , 100), 298 (23), 282 (13), 269 (2), 163 (10), 121 (23), 79 (21).
- [0337] **<실시예 A-7> 1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-올[1-(pyridin-2-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성(7)**
- [0338] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 3,4,5-트리메톡시 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.

- [0339] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.94–7.88 (m, 1H), 7.18 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.08 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.88 (s, 3H).
- [0340] <실시예 A-8> 3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (8)
- [0341] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 2-플루오로 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0342] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.7 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15–8.07 (m, 2H), 7.97–7.91 (m, 1H), 7.39–7.29 (m, 2H), 7.25–7.13 (m, 2H), 6.14 (s, 1H).
- [0343] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 256 (48), 255 (M^+ , 100), 254 (81), 235 (49), 227 (32), 214 (75), 207 (51), 198 (18), 180 (14), 170 (3), 159 (34), 146 (16), 128 (33), 119 (58), 113 (11), 106 (19), 100 (39), 93 (16), 79 (96), 66 (11), 57 (7), 52 (34).
- [0344] <실시예 A-9> 3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(3-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (9)
- [0345] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 3-플루오로 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0346] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10–7.92 (m, 2H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.45–7.38 (m, 1H), 7.29–7.28 (m, 0.5H), 7.25–7.21 (m, 0.5H), 7.10–7.05 (m, 1H), 5.96 (s, 1H).
- [0347] EIMS (70eV) m/z (rel intensity); 256 (31), 255 (M^+ , 100), 227 (20), 214 (47), 198 (13), 160 (30), 146 (10), 133 (12), 121 (22) 119 (34), 106 (12), 79 (88), 52 (24).
- [0348] <실시예 A-10> 3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (10)
- [0349] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 4-플루오로 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0350] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.93–7.81 (m, 3H), 7.20–7.07 (m, 3H), 5.89 (s, 1H).
- [0351] EIMS (70eV) m/z (rel intensity); 256 (21), 255 (M^+ , 100), 227 (12), 214 (33), 160 (12), 134 (10), 121 (20), 120 (25), 93 (11), 79 (75), 78 (23).
- [0352] <실시예 A-11> 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(2-chlorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (11)
- [0353] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 2-클로로벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0354] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.7 (br, 1H), 8.31–8.29 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.93–7.83 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 1H), 6.14 (s, 1H).
- [0355] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 271 (M^+ , 100), 236 (48), 230 (16), 208 (22), 181 (13), 160 (15), 135 (27), 100 (24), 79 (87), 78 (38), 75 (17), 66 (10), 52 (27), 51 (16).
- [0356] <실시예 A-12> 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(3-chlorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성(12)
- [0357] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 3-클로로 벤조일아세테이트

트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.

[0358] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.20 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 5.92 (s, 1H).

[0359] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 273 (76), 271 (M^+ , 100), 270 (69), 243 (28), 230 (60), 160 (40), 135 (30), 100 (13), 93 (11), 79 (60), 77 (22), 52 (14).

[0360] <실시예 A-13> 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-chlorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (13)

[0361] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 4-클로로 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.

[0362] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.7 (br, 1H), 8.28 (br, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.79 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.39 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.17 (m, 1H), 5.91 (s, 1H).

[0363] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 274 (22), 272 (71), 271 (M^+ , 100), 243 (30), 230 (67), 214 (12), 207 (5), 194 (1), 179 (4), 160 (30), 149 (8), 135 (43), 121 (13), 110 (7), 100 (16), 93 (12), 79(69), 66(5).

[0364] <실시예 A-14> 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(3-bromophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (14)

[0365] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 3-브로모 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.

[0366] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 5.92 (s, 1H).

[0367] EIMS (70eV) m/z (rel intensity); 318 (15), 316 (M^+ , 99), 315 (99), 275 (16), 273 (20), 207 (10), 181 (11), 179 (10), 160 (34), 118 (25), 101 (34), 93 (13), 79 (100), 77 (33), 75 (20), 52 (23), 51 (13).

[0368] <실시예 A-15> 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-bromophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (15)

[0369] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 4-브로모 벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.

[0370] 수율: 81% (2.5 g, 8.0 mmol);

[0371] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (br, 1H) 8.30-8.28 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.73 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.91 (s, 1H);

[0372] EIMS (70eV) m/z (rel intensity) 315 (M^+ , 25), 317 (M^+ , 26), 101 (19), 79 (100).

[0373] <실시예 A-16> 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(2-iodophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (16)

[0374] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 2-요오도벤조일아세테이트(제조사 : Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.

[0375] 수율: 46.8%

- [0376] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.81 (br, 1H) 8.33-8.30 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H) 7.44-7.38 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 5.99 (s, 1H).
- [0377] <실시예 A-17> 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(3-iodophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (17)
- [0378] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 3-요오도벤조일아세테이트 (제조사: Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0379] 수율: 80.4%
- [0380] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.84 (br, 1H) 8.31-8.29 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.91 (s, 1H).
- [0381] <실시예 A-18> 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-iodophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (18)
- [0382] 상기 실시예 A-1에서 사용한 에틸 3-트리플루오로메틸 벤조일아세테이트 대신에 에틸 4-요오도벤조일아세테이트 (제조사:Aldrich)를 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 A-1과 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 합성하였다.
- [0383] 수율: 65.0%
- [0384] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.76 (br, 1H) 8.30-8.27 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.91 (s, 1H); EIMS m/z (rel intensity) 363 (M⁺, 100), 364 (33), 321(20), 100 (27), 79 (85).
- [0385] <실시예 A-19> 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-iodophenyl)-1-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (19)
- [0386] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 에틸 4-요오도벤조일아세테이트(10 mmol, 제조사:Aldrich)과 에탄올 (10 mL)을 넣고, 2-히드라지노피리미딘(10 mmol, 제조사:Aldrich)을 에탄올 (10 mL)에 녹인 용액을 상기 플라스크에 첨가하였다. 100℃에서 8시간 교반시킨 뒤 상온에서 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과한 후, 에탄올과 헥산으로 세척한 후에, 고체를 진공건조 시켜 표제의 화합물을 수득하였다.
- [0387] 수율: 49%
- [0388] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.94-11.92 (bs, 1H), 8.79 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.98 (s, 1H)
- [0389] B. 화학식 I-2의 화합물 합성
- [0390] <실시예 B-1> 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘의 합성(20)
- [0391] 3-(4-요오드페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 (0.5mmol, 1당량)을 CH₂Cl₂(5mL)에 녹인 후 트리에틸아민 3당량을 넣었다. 질소를 흘려보내면서 0℃에서 TIPSCl(Triisopropylsilylchloride) 2당량을 넣고 상온에서 교반하였다. 10분 후 용액을 감압증류하여 농축한 뒤 Hexane을 넣고 NaHCO₃ 포화수용액으로 세척하였다. 2번 더 Hexane으로 추출 하고 유기층은 무수의 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하여 농축한 후 진공 건조시켜 표제의 화합물을 수득하였다.
- [0392] 수율: 98%
- [0393] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59-8.57 (m,1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 1.37- 1.19 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 18H)
- [0394] <실시예 B-2>3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(4-bromophenyl)-1-

(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yltert-butyl carbonate]의 합성(21)

[0395] 상기 실시예 A-15에서 제조한 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(15), 2 mmole을 메틸렌클로라이드 (10 mL)에 녹인 후 DMAP (4-dimethylamino pyridine, 0.05 당량)을 첨가하였다. 그 후, 디-*t*-부틸 디카보네이트(Di-*tert*-butyl dicarbonate, 2.2 당량)을 첨가하고 상온에서 30분간 교반시켰다. 반응 종결을 TLC로 확인한 후, 반응물을 물로 3회 세척하였다. 유기층을 무수의 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과한 후 농축시켜 흰 고체 상태의 표제의 화합물을 수득하였다.

[0396] 수율: 98%

[0397] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)

[0398] **<실시예 B-3> *t*-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[*tert*-butyl 3-(2-iodophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (22)**

[0399] 상기 실시예 B-2에서 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(15) 대신에 상기 실시예 A-16에서 제조한 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(16)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 B-2와 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0400] 수율: 97%

[0401] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.41 (m, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)

[0402] **<실시예 B-4> *t*-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[*tert*-butyl 3-(3-iodophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (23)**

[0403] 상기 실시예 B-2에서 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(15) 대신에 상기 실시예 A-17에서 제조한 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(17)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 B-2와 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0404] 수율: 99%

[0405] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)

[0406] **<실시예 B-5> *t*-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[*tert*-butyl 3-(4-iodophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (24)**

[0407] 상기 실시예 B-2에서 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(15) 대신에 상기 실시예 A-18에서 제조한 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(18)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 B-2와 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0408] 수율: 99%

[0409] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.40 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)

[0410] **<실시예 B-6> *t*-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[*tert*-butyl 3-(4-iodophenyl)-1-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (25)**

[0411] 상기 실시예 B-2에서 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(15) 대신에 상기 실시예 A-19에서 제조한 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(19)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 B-2와 동일한 방법으로 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0412] 수율: 99%

[0413] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)

- [0414] <실시예 B-7> 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트 (26)
- [0415] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 (3 mmol, 1 당량)을 CHCl_3 10mL 에 녹인 후 0℃에서 트리에틸아민을 1.2당량 첨가하였다. 그 후, 아세틸클로라이드를 1당량 넣고 10분 동안 환류시켰다. 반응이 종결 후, 용액에 H_2O (10mL)를 넣고 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 무수의 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하여 농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (n-Hexane : EA = 5:1(v/v)) 로 분리하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0416] C. 화학식 I-3의 화합물 합성
- [0417] <실시예 C-1> 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트 [3-(biphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성(27)
- [0418] 50mL 둥근바닥플라스크에 상기 실시예 B-2에서 제조한 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트(21) 1 mmole을 넣고 1,4-다이옥산 (10 mL)에 녹인 후 페닐보론산(phenylboronic acid, 2.5 당량, 제조사Aldrich)과 K_3PO_4 (3당량)를 첨가하였다. 그 다음 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.08 당량, Aldrich), dppf (1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene, 0.04 당량, Aldrich)를 넣은 후 100℃에서 10분 동안 가열하였다. 이후, 고형물은 Celite로 여과하여 제거한 후, 유기층을 감압 농축시킨 반응물을 에틸아세테이트로 녹인 후, 물로 세척하였다. 유기층을 무수의 MgSO_4 로 건조시킨 뒤 농축시켰다. 잔유물을 컬럼크로마토그래피(n-Hexane : EA(ethyl acetate) = 5:1(v/v))로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.
- [0419] 수율: 90.5%
- [0420] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44-8.41 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).
- [0421] <실시예 C-2> 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate] 의 합성(28)
- [0422] 실시예 C-1에서, 페닐보론산 대신에 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일-5-보론산(제조사: Aldrich) 을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0423] 수율: 70%
- [0424] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43-8.40 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 1.57 (s, 9H)
- [0425] <실시예 C-3>3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트의 합성(29)
- [0426] 실시예 C-1에서, 페닐보론산 대신에 3-비페닐보론산(3-biphenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0427] 수율: 95%
- [0428] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44-8.41 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.73-7.27 (m, 11H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)
- [0429] <실시예 C-4> t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[tert-butyl 3-(4-(naphthalen)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (30)
- [0430] 실시예 C-1에서, 페닐보론산 대신에 나프탈렌-1-일-1-보론산(naphthalen-1-yl-1-boronic acid, 제조사: Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0431] 수율: 98%
- [0432] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44-8.42 (m, 1H), 8.06-7.81 (m, 7H), 7.58-7.42 (m, 6H), 7.22-7.18 (m,

1H), 6.59 (s, 1H)

[0433] <실시예 C-5> t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[tert-butyl 3-(3'-(dimethylamino) biphenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (31)

[0434] 실시예 C-1에서, 페닐보론산 대신에 3-디메틸아미노페닐보론산(3-(N,N-Dimethylamino)phenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0435] 수율: 80.5%

[0436] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.02 (s, 6H), 1.57 (s, 9H)

[0437] <실시예 C-6> 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트의 합성 (32)

[0438] 실시예 C-1에서, 실시예 B-2에서 제조한 화합물 21 및 페닐보론산 대신에 실시예 B-3에서 제조한 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트(22) 및 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일-5-보론산(제조사 : Aldrich)을 각각 동몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0439] 수율 : 84%

[0440] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.58 (1H, s), 8.26-8.24 (1H, m), 7.98-7.95 (1H, m), 7.90-7.84 (2H, m), 7.42-7.30 (3H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 6.78 (3H, s), 5.97 (2H, s), 5.05 (1H, s)

[0441] <실시예 C-7> 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트의 합성(33)

[0442] 실시예 C-6에서, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일-5-보론산(제조사:Aldrich) 대신에 3-비페닐보론산(3-biphenyl boronic acid, 제조사:Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-6과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0443] <실시예 C-8> 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(biphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (34)

[0444] 실시예 C-1에서, 실시예 B-2에서 제조한 화합물 21 대신에 실시예 B-4에서 제조한 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트(23)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0445] 수율: 89%

[0446] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.66 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)

[0447] <실시예 C-9> 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(4'-(benzyloxy)biphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (35)

[0448] 실시예 C-1에서, 실시예 B-2에서 제조한 화합물 21 및 페닐보론산 대신에 실시예 B-4에서 제조한 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트(23) 및 4-벤질옥시페닐보론산(제조사 : Aldrich)을 각각 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0449] 수율: 99%

[0450] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.61-7.33 (m, 9H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.56 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.57 (s, 9H)

[0451] <실시예 C-10> 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(4'-bromobiphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (36)

- [0452] 실시예 C-9에서, 4-벤질옥시페닐보론산 대신에 4-브로모페닐보론산(4-Bromophenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-9과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0453] 수율: 66%
- [0454] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.42 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)
- [0455] <실시예 C-11> t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[tert-butyl 3-(3'-formylbiphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (37)
- [0456] 실시예 C-9에서, 4-벤질옥시페닐보론산 대신에 3-포르밀페닐보론산(3-Formylphenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-9과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0457] 수율: 48%
- [0458] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.16-8.15 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.94-7.81 (m, 4H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)
- [0459] <실시예 C-12> t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트 [tert-butyl 3-(2'-phenoxybiphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (38)
- [0460] 실시예 C-9에서, 4-벤질옥시페닐보론산 대신에 2-페녹시페닐보론산(2-Phenoxyphenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-9과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0461] 수율: 56%
- [0462] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.39 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.42-7.15 (m, 6H), 7.05-6.93 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 1.56 (s, 9H)
- [0463] <실시예 C-13> 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (39)
- [0464] 실시예 C-9에서, 4-벤질옥시페닐보론산 대신에 3,4-메틸렌디옥시페닐보론산(3,4-(Methylenedioxy)phenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-9과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0465] 수율: 99%
- [0466] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 1.57 (s, 9H)
- [0467] <실시예 C-14> 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트의 합성(40)
- [0468] 실시예 C-9에서, 4-벤질옥시페닐보론산 대신에 3-페닐보론산(3-Phenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-9과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0469] 수율: 90%
- [0470] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.69-7.45 (m, 9H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)
- [0471] <실시예 C-15> t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[t-butyl 3-(3-(naphthalen-1-yl) phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (41)
- [0472] 실시예 C-9에서, 4-벤질옥시페닐보론산 대신에 1-나프탈렌보론산(1-Naphthalene boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-9과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0473] 수율: 84%
- [0474] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.39 (m, 1H), 8.01-7.87 (m, 6H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 6H),

7.19-7.15 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 1.56 (s, 9H)

[0475] <실시예 C-16> t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트[tert-butyl 3-(3'-(dimethyl amino) biphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (42)

[0476] 실시예 C-9에서, 4-벤질옥시페닐보론산 대신에 3-디메틸아미노페닐보론산(3-(N,N-Dimethylamino)phenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-9과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0477] 수율: 90%

[0478] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.40 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.02 (s, 6H), 1.57 (s, 9H)

[0479] <실시예 C-17> t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트 [tert-butyl 3-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (43)

[0480] 실시예 C-1에서, 실시예 B-2에서 제조한 화합물 21 및 페닐보론산 대신에 실시예 B-5에서 제조한 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트(24) 및 4-메톡시페닐보론산(제조사: Aldrich)을 각각 동몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0481] 수율: 98%

[0482] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.00 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.55 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)

[0483] <실시예 C-18> 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(4'-(benzyloxy)biphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (44)

[0484] 실시예 C-17에서, 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-벤질옥시페닐보론산(4-Benzyloxyphenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-17과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0485] 수율: 98%

[0486] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.48-7.33 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.09-7.05(m, 2H), 6.54 (s, 1H), 1.57 (s, 9H)

[0487] <실시예 C-19> 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(4'-bromobiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (45)

[0488] 실시예 C-17에서, 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-브로모페닐보론산(4-bromophenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-17과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0489] 수율: 71%

[0490] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.63-7.49 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)

[0491] <실시예 C-20> 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트 [3-(3'-formylbiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (46)

[0492] 실시예 C-17에서, 4-메톡시페닐보론산 대신에 3-포르밀페닐보론산(3-Formylphenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-17과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0493] 수율: 58%

[0494] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02-7.83 (m, 6H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)

[0495] <실시예 C-21> t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트 [tert-butyl 3-(2'-phenoxybiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl carbonate]의 합성 (47)

[0496] 실시예 C-17에서, 4-메톡시페닐보론산 대신에 2-페녹시페닐보론산(2-Phenoxyphenyl boronic acid, 제조사 : Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-17과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0497] 수율: 63%

[0498] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41-8.39 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, $J = 8.28$ Hz), 7.87-7.78 (m, 3H), 7.62 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 7.04-6.91 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 1.56 (s, 9H)

[0499] <실시예 C-22> 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트의 합성(48)

[0500] 실시예 C-1에서, 실시예 B-2에서 제조한 화합물 21 및 페닐보론산 대신에 실시예 B-6에서 제조한 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트(25) 및 페닐보론산(제조사 :Aldrich)을 각각 동몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0501] 수율 : 95%

[0502] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.44-8.41 (1H, m), 8.04-7.95 (3H, m), 7.86-7.80 (2H, m), 7.73-7.27 (11H, m), 7.22-7.17 (1H, m), 6.57 (1H, s), 1.58 (9H, s).

[0503] <실시예 C-23> 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트[3-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl tert-butyl carbonate]의 합성 (49)

[0504] 실시예 C-22에서, 페닐보론산 대신에 3,4-메틸렌디옥시페닐보론산(3,4-(Methylenedioxy)phenyl boronic acid, 제조사 :Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 실시예 C-22과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0505] 수율: 74%

[0506] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 7.98 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.60 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.59 (s, 9H)

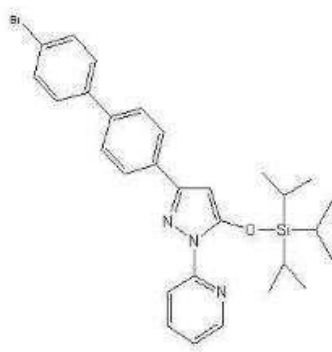
[0507] <실시예 C-24> 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트의 합성(50)

[0508] 실시예 C-22에서, 페닐보론산 대신에 3-비페닐보론산(3-Biphenyl boronic acid, 제조사 :Aldrich)을 동 몰량 사용한 것을 제외하고는 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0509] 수율: 90%

[0510] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.73-7.44 (m, 9H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 1.59 (s, 9H)

[0511] <실시예 C-25> 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘의 합성 (51)



[0512]

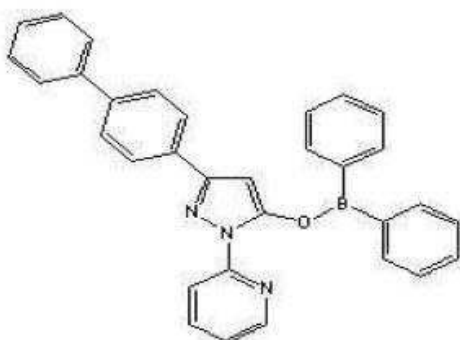
[0513] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 (1당량)을 CH_2Cl_2 (5mL)에 녹인 후 트리에틸아민 3당량을 첨

가하였다. 질소를 흘려보내면서 0℃에서 TIPSCl(Triisopropylsilyl chloride) 2당량을 넣고 상온에서 교반하였다. 10분 후 용액을 감압증류하여 농축한 뒤 Hexane을 넣고 NaHCO₃ 포화수용액으로 세척하였다.

[0514] 2번 더 헥산으로 추출하고 유기층은 무수의 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하여 농축한 후 진공 건조시켰다. 그리하여 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘을 생성하였다. 제조한 화합물을 50mL 둥근바닥플라스크에 1 mmole을 넣고 1,4-다이옥산 (10 mL)에 녹인 후 4-브로모페닐보론산(phenylboronic acid, 2.5 당량 제조사Aldrich)과 K₃PO₄ (3당량)를 첨가하였다. 그 다음 PdCl₂(dppf) (0.08 당량, 제조사Aldrich), dppf(1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene, 0.04 당량, 제조사Aldrich)를 넣은 후 100℃에서 10분 동안 가열하였다. 이후, 고형물은 Celite로 여과하여 제거한 후, 유기층을 감압 농축시킨 반응물을 에틸아세테이트로 녹인 후, 물로 세척하였다. 유기층을 무수의 MgSO₄로 건조시킨 뒤 농축시켰다. 잔유물을 컬럼크로마토그래피(n-Hexane:EA = 8:1)로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0515] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69-8.59 (m, 1H), 7.97-9.93 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 6H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 1.37-1.26 (m, 3H), 1.12-1.09 (m, 18H)

[0516] <실시예 C-26> 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘의 합성 (52)



[0517]

[0518] 3-(4-요오드페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 1 mmole을 50mL 둥근바닥플라스크에 넣고 1,4-다이옥산 (10 mL)에 녹인 후 페닐보론산(phenylboronic acid, 2.5 당량 제조사Aldrich)과 K₃PO₄ (3당량)를 첨가하였다. 그 다음 PdCl₂(dppf) (0.08 당량, 제조사Aldrich), dppf(1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene, 0.04 당량, 제조사Aldrich)를 넣은 후 100℃에서 10분 동안 가열하였다. 이후, 고형물은 Celite로 여과하여 제거한 후, 유기층을 감압 농축시킨 반응물을 에틸아세테이트로 녹인 후, 물로 세척하였다. 유기층을 무수의 MgSO₄로 건조시킨 뒤 농축시켰다. 잔유물을 컬럼크로마토그래피(n-Hexane:EA = 8:1(v/v))로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0519] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16-8.09 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 4H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 11H), 6.00 (s, 1H)

[0520] D. 화학식 I-4의 화합물 합성

[0521] <실시예 D-1> 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(biphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (54)

[0522] 25mL 둥근바닥플라스크에 <실시예 C-1>에서 제조한 화합물27을 0.5 mmole 넣고, 메틸렌클로라이드 (5 mL)에 녹여서 용액을 만든 후, TFA (trifluoroacetic acid, 5 당량)을 넣고 상온에서 30분간 교반시켰다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 증류수로 3회 세척하였으며, 유기층을 무수의 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0523] 수율: 93.4%

[0524] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.69-7.63 (m,

4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.99 (s, 1H)

[0525] <실시예 D-2> 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (55)

[0526] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물 27 대신에 <실시예 C-2>의 화합물 28을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0527] 수율: 70%

[0528] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.27 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.96 (s, 1H)

[0529] <실시예 D-3> 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올의 합성(56)

[0530] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물 27 대신에 <실시예 C-3>의 화합물 29를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0531] 수율: 58%

[0532] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.84-12.83 (bs, 1H) 8.30-8.28 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 4H), 7.73-7.45 (m, 9H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.00 (s, 1H)

[0533] <실시예 D-4> 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-(naphthalen-1-yl)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (57)

[0534] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물 27 대신에 <실시예 C-4>의 화합물 30를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0535] 수율: 71%

[0536] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.89 (bs, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 8.00-7.86 (m, 6H), 7.58-7.41 (m, 6H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.03 (s, 1H)

[0537] <실시예 D-5> 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(3'-(dimethylamino)biphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (58)

[0538] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물 27 대신에 <실시예 C-5>의 화합물 31을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0539] 수율: 99%

[0540] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.26 (bs, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.75-7.50 (m, 5H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.27 (s, 6H)

[0541] <실시예 D-6> 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (59)

[0542] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물 27 대신에 <실시예 C-6>의 화합물 32를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0543] 수율: 84%

[0544] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.58 (bs, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.78 (s, 3H), 5.97 (s, 2H), 5.05 (s, 1H)

[0545] <실시예 D-7> 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올의 합성(60)

[0546] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물 27 대신에 <실시예 C-7>의 화합물 33을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[0547] 수율: 82%

- [0548] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.06 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.40-7.26 (m, 9H), 6.04 (s, 1H)
- [0549] <실시예 D-8> 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(biphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (61)
- [0550] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-8>의 화합물 34를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0551] 수율: 90%
- [0552] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.27 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.69-7.66(m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.00 (s, 1H)
- [0553] <실시예 D-9> 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4'-(benzyloxy)biphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (62)
- [0554] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-9>의 화합물 35를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0555] 수율: 89%
- [0556] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.61-7.31 (m, 9H), 7.18-7.05 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 5.12 (s, 2H)
- [0557] <실시예 D-10> 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(4'-bromobiphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (63)
- [0558] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-10>의 화합물 36을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0559] 수율: 84%
- [0560] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.85-12.83 (bs, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.60-7.46 (m, 6H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.99 (s, 1H)
- [0561] <실시예 D-11> 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(3'-formyliphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (64)
- [0562] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-11>의 화합물 37을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0563] <실시예 D-12> 3-(2'-페녹시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(2'-phenoxybiphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (65)
- [0564] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-12>의 화합물 38을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0565] 수율: 80%
- [0566] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.76 (bs, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.03-7.77 (m, 4), 7.55-6.93 (m, 12H), 5.86 (s, 1H)
- [0567] <실시예 D-13> 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (66)
- [0568] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-13>의 화합물 39를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0569] 수율: 98%

- [0570] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.28 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.99 (s, 1H)
- [0571] <실시예 D-14> 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올의 합성(67)
- [0572] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-14>의 화합물 40을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0573] 수율: 85%
- [0574] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.6-8.15 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.70-7.45 (m, 9H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.02 (s, 1H)
- [0575] <실시예 D-15> 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(3-(naphthalen-1-yl)phenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (68)
- [0576] 564<실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-15>의 화합물 41을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0577] 수율: 97%
- [0578] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.81 (bs, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.95-7.83 (m, 5H), 7.57-7.40 (m, 6H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.97 (s, 1H)
- [0579] <실시예 D-16> 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(3'-(dimethylamino)biphenyl-3-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (69)
- [0580] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-16>의 화합물 42를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0581] 수율: 99%
- [0582] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.09 (bs, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.95-7.84 (m, 2H), 7.69-7.44 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.23 (s, 6H)
- [0583] <실시예 D-17> 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (70)
- [0584] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-17>의 화합물 43을 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0585] 수율: 62%
- [0586] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.28 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.00 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)
- [0587] <실시예 D-18> 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(4'-(benzyloxy)biphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (71)
- [0588] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-18>의 화합물 44를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0589] 수율: 85%
- [0590] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.85-12.83 (bs, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.50-7.29 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.12 (s, 1H)
- [0591] <실시예 D-19> 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4'-bromobiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (72)

- [0592] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-19>의 화합물 45를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0593] 수율: 87%
- [0594] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.87-12.80 (bs, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.62-7.48 (m, 6H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.97 (s, 1H)
- [0595] <실시예 D-20> 3-(3'-포르틸비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4'-formylbiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (73)
- [0596] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-20>의 화합물 46를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0597] <실시예 D-21> 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(2'-phenoxybiphenyl-4-yl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (74)
- [0598] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-21>의 화합물 47를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0599] 수율: 86%
- [0600] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.78 (bs, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.04-7.83 (m, 4H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.33-6.92 (m, 9H), 5.93 (m, 1H)
- [0601] <실시예 D-22> 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올 [3-(biphenyl-4-yl)-1-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (75)
- [0602] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-22>의 화합물 48를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0603] 수율: 92%
- [0604] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.05 (s, 1H)
- [0605] <실시예 D-23> 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성 (76)
- [0606] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-23>의 화합물 49를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0607] 수율: 78%
- [0608] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 7.98 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.04 (s, 1H), 6.00 (s, 2H)
- [0609] <실시예 D-24> 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올의 합성(77)
- [0610] <실시예 D-1>에서, <실시예 C-1>의 화합물27 대신에 <실시예 C-24>의 화합물 50를 동 몰량 사용한 것을 제외하고 실시예 D-1과 동일하게 수행하여 표제의 화합물을 제조하였다.
- [0611] 수율: 93%
- [0612] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.73-7.44 (m, 9H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 6.06 (s, 1H)
- [0613] <실시예 E-1> 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[3-phenyl-4-propyl-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성(78)
- [0614] 에틸 2-벤조일펜타노에이트 (355mg, 1.5mmol)을 에탄올 5mL에 녹인 후 2-히드라지노피리딘 (163mg, 1.5mmol)을

첨가한 후 100℃에서 환류시킨다. 20시간 후 에탄올을 농축하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 물로 2~3회 씻어준 후 유기층을 무수의 MgSO₄로 건조시킨 뒤 농축시켰다. 잔유물을 컬럼크로마토그래피(n-Hexane : EA = 10:1)로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0615] 수율 : 80%

[0616] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.50 (bs, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 1H), 2.54 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.60 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 0.94 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

[0617] <실시예 E-2> 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올[4-benzyl-3-phenyl-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol]의 합성(79)

[0618] 에틸 2-벤질-3-옥소-3-페닐프로펜타노에이트 (530mg, 1.87mmol) 을 에탄올 5mL에 녹인 후 2-히드라지노피리딘 (204mg, 1.8mmol) 을 첨가한 후 100℃에서 환류시킨다. 20시간 후 에탄올을 농축하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 물로 2~3회 씻어준 후 유기층을 무수의 MgSO₄로 건조시킨 뒤 농축시켰다. 잔유물을 컬럼크로마토그래피(n-Hexane : EA = 10:1(v/v))로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0619] 수율 : 92%

[0620] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (bs, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 3.93 (s, 2H)

[0621] <실험예 1> 활성산소 억제 효과 확인

[0622] 쥐(Rattus norvegicus) 에서 신장을 분리하고 PBS (phosphate buffered saline)로 세척 후 protease inhibitor (Aprotinin 1ug/ml-Usb 11388, Leupeptin 1ug/ml-Usb 18413)가 들어간 PBS buffer 20ml 에 조직을 담아 믹서기를 이용하여 잘게 분쇄 한 후에 50ml conical tube(SPL 50050) 에 옮겨 10분간 10000g에서 원심분리(MF-600 plus, Hanil)하여 분쇄되지 않고 남아 있는 조직을 가라앉혔다. 상등액을 분리하여 새 튜브에 모았으며, 튜브를 얼음에 넣은 상태로 30초씩 4번 정도 상등액이 맑아질 때까지 sonication (CE CONVERTER102 C, Branson digital sonifier)시켰다. 고원심분리용 튜브(Beckman 331372)로 옮긴 후 100000g 에서 1시간 원심분리 (Optima™ L-90 K Preparative Ultracentrifuge, SW41Ti rotor, Beckman)를 하였다. 상등액은 버린 후, 남아 있는 pellet을 차가운 PBS로 한번 wash 한 후 protease inhibitor가 첨가된 차가운 PBS 500 μl 에 녹임으로써 쥐 신장막을 획득하였다.

[0623] 상기에서 획득한 신장막에서 생성된 활성산소를 루시제닌을 이용한 측정 방법(Lucigenin-based assay)을 이용하여 분석하였다.[루시제닌(Lucigenin)은 정상상태(환원형)인 경우 인광(Luminescence)을 생성하지 못하나, 활성산소에 의하여 산화형으로 변형이 되면 인광을 발생하므로, 발생한 인광은 인광 측정기를 이용하여 그 강도(intensity)를 분석하여 활성산소량을 측정한다].

[0624] 즉, 본 발명의 실시예에서 합성한 화합물(40 μM, 10 μM, 2.5 μM, 0.625 μM, 0 μM)을 인광 측정용 마이크로 플레이트에 넣고, 분리된 신장막과 루시제닌을 순차적으로 첨가한 후 37℃에서 10분간 배양하고 이후 인광측정기(MicroLumatPlus LB96V Microplate Luminometer, Berthold)에서 인광의 강도를 측정함으로써 쥐 신장막에서 생성되는 활성산소의 생성을 측정한 후, 본 발명의 화합물의 EC 50값을 구하였다.

[0625] [표1]

화합물번호	EC50(μ M)
15	1.2
16	2.5
17	0.7
18	0.45
19	0.8
20	1.5
26	1.3
48	1.2
51	0.4
52	0.5
54	0.4
55	0.5
59	1.4
61	0.4
65	0.625
67	0.4
72	2.5
74	0.4
75	0.6
78	10
79	3

[0626]

[0627] 상기 표1에서 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 적은 양으로도 활성 산소의 발생을 억제할 수 있었다. 따라서, 상기 실험으로부터 본 발명의 화합물들이 우수한 활성 산소 생성 억제 효과를 가짐을 알 수 있다.

[0628] <실험예 2> 파골세포로의 분화 억제 효과 확인

[0629] 태어난지 4 내지 5주되는 수컷 쥐(C57BL/6J)로부터 골수세포를 채취하였다.

[0630] 구체적으로, 쥐를 경추탈골 시켜 죽인 후 뼈 주변에 붙어있는 근육을 가위로 제거하고 대퇴골과 경골을 추출해 phosphate buffered saline(PBS)에 담갔다. α MEM(α -minimal essential medium)를 채운 1ml 용량의 주사기를 상기 대퇴골과 경골의 한쪽 끝에 찔러 상기 대퇴골 또는 경골로부터 골수세포를 채취하였다.

[0631] 상기 골수세포를 배양하여 대식세포를 수득하였다. 구체적으로, 상기에서 수득한 골수세포를 50ml tube에 담아 1500rpm에서 5분간 원심분리를 한 후 상등액을 제거하고, Gey's solution과 PBS를 3:1의 비율로 혼합한 혼합액을 첨가하여, 2-3분 정도 상온에 유지하였다. 그 후, 다시 원심분리(1500rpm, 5분)를 한 후 상등액을 제거하고, α MEM을 첨가하여 교반한 후, 10cm 세포배양 접시에서 37℃에서 24시간 동안 배양하였다. 이 후, 세 번째 원심분리(1500rpm, 5분)를 한 후 상등액을 제거하고, 배양액과 대식세포 분화인자인 rhM-CSF(30ng/ml)를 첨가하여, 10cm 세포배양 접시에서 3일 동안 37℃의 온도로 배양하였다. 3일후 접시에 붙어있는 대식세포를 긁어서 튜브에 모은 후, 원심분리(1500rpm, 5분)하였다.

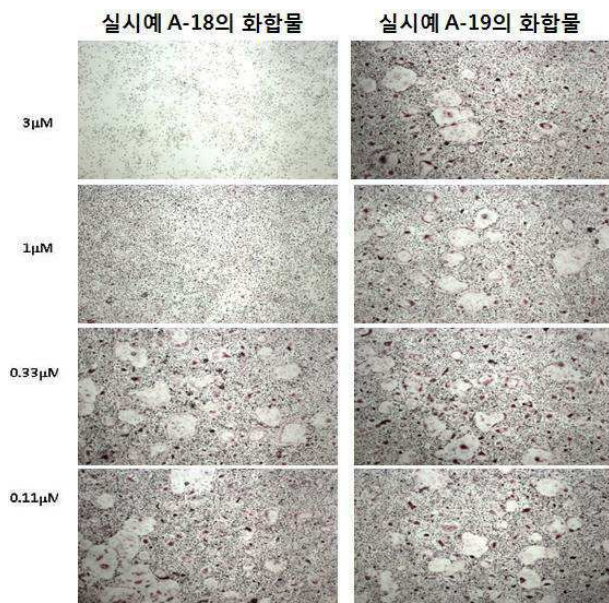
[0632] 상기 대식세포를 배양하여 파골세포로의 세포분화를 유도하였다. 구체적으로, 상기에서 수득한 대식세포를 48well 세포배양접시에 2×10^4 /well로 나누어서 24시간 동안 배양하였다. 배양액에 rhM-CSF(30ng/ml)과 파골세포 분화 인자인 RANKL(200ng/ml)를 첨가한 후 배양하여 파골세포로의 세포분화를 유도하였다. 이때, 실험군으로 상기 배양액에 하기 화학식으로 표시되는 본 발명의 실시예에서 합성한 화합물(실시예 A-18, A-19, C-22, D-6, D-22, D-23 및 D-24에서 합성한 화합물)을 각각 3 μ M, 1 μ M, 0.33 μ M 및 0.1 μ M의 농도로 첨가하였고, 대조군으로 각각 3 μ M, 1 μ M, 0.33 μ M 및 0.1 μ M의 농도로 DMSO를 첨가하였다.

[0633] 24시간 후, 48well 세포배양접시에 들어있는 배양액을 제거하고 새로운 배양액으로 교체하였고, 그 후 2일에 한번 씩 배지를 교체하면서 37℃에서 배양하였다.

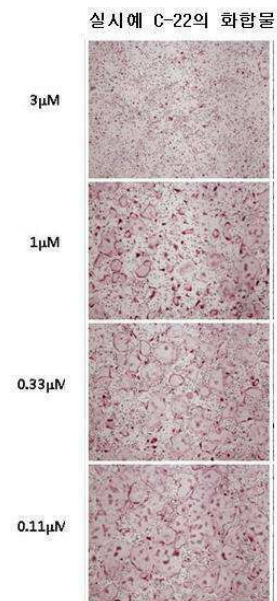
- [0634] 상기 배지에 본 발명의 실시예에서 합성한 화합물을 첨가한 날로부터 5일 동안 더 배양한 후, 본 발명의 실시예에서 합성한 화합물을 첨가한 배지 및 대조군의 배지를 3.7% 포르말린(formalin)용액으로 고정한 후에 TRAP(tartrater resistant acid phophatase) 염색하고 광학현미경으로 관찰하였다. 구체적으로, 상기 TRAP 염색은 세포를 3.7% 포르말데히드로 15분 동안 실온에서 고정시키고 증류수로 2회 세척한 후 Acid Phosphatase, Leukocyte(TRAP) kit™(Sigma Co.)의 사용설명서에 기재된 비율로 아세테이트, 패스트 가르넷 GBC 염기(Fast Gargnet GBC base), 나프톨 AS-BI 인산, 소듐 니트라이트, 타르트레이트를 섞어 만든 염색액을 $200\mu\text{l}$ /웰을 넣고 37°C 에서 20분 동안 반응시켜 이루어졌다.
- [0635] 상기 본 발명의 실시예에서 합성한 화합물을 첨가한 배지에서 배양된 대식세포에 대한 관찰 결과는 도 1 내지 도 3에 도시하였으며, DMSO를 첨가한 배지에서 배양한 대식세포의 관찰 결과는 도 4에 도시하였다.
- [0636] 상기 도 1 내지 도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, DMSO를 첨가한 대조군의 경우, 대식세포가 파골세포로 분화된 반면, 본 발명의 실시예에서 합성한 화합물을 첨가한 배지의 대식세포는 파골세포로의 정상적인 분화가 이루어지지 않았다.
- [0637] 또한 본 발명의 실시예에서 합성한 화합물을 농도가 $0.1\mu\text{M}$, $0.33\mu\text{M}$, $1\mu\text{M}$ 및 $3\mu\text{M}$ 과 같이 증가할수록 파골세포로의 분화가 억제되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 대식세포의 파골세포로의 분화를 농도 의존적으로 억제함을 알 수 있었다.

도면

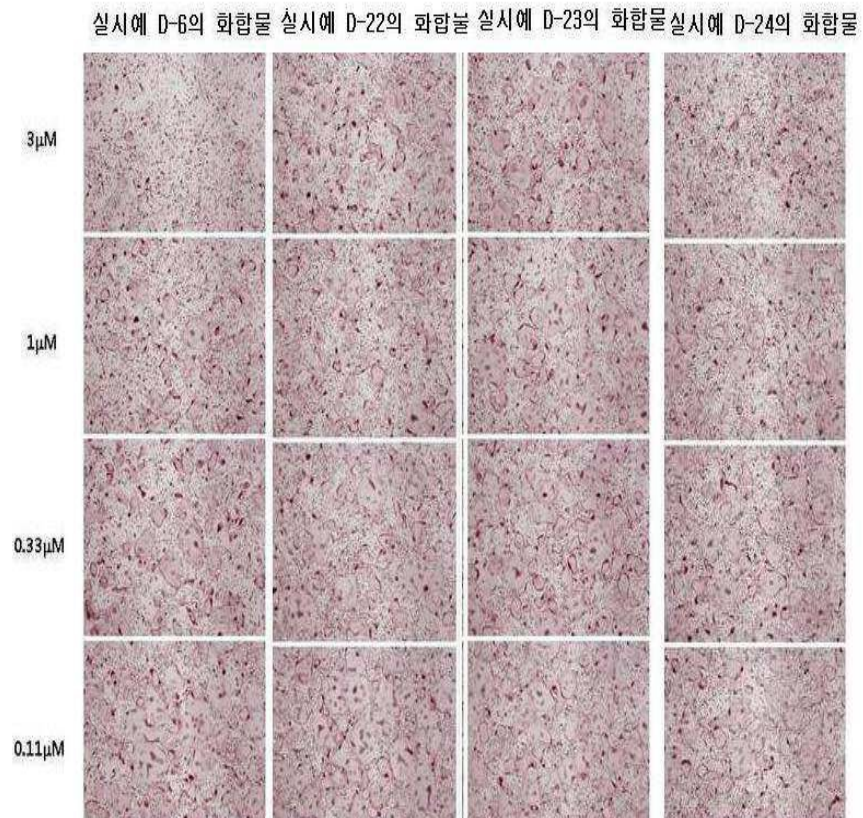
도면1



도면2



도면3



도면4

