

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 471/04
A61K 31/437

(11) 공개번호 특2001 - 0075673
(43) 공개일자 2001년08월09일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7005495
(22) 출원일자 2001년05월02일
번역문 제출일자 2001년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/08186
(86) 국제출원출원일자 1999년11월01일

(87) 국제공개번호 WO 2000/26216
(87) 국제공개일자 2000년05월11일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 시에라리온, 유고슬라비아, 인도, 인도네시아, 크로아티아, 가나, 감비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 9824062.5 1998년11월03일 영국(GB)
9920909.0 1999년09월03일 영국(GB)

(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
그레이엄 브레레톤, 레슬리 에드워즈
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자 캠프벨, 이안, 박스터
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지거널스우드로드글락소웰컴피엘씨
네일러, 앨런
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지거널스우드로드글락소웰컴피엘씨

(74) 대리인 장수길
김영

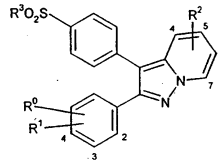
심사청구 : 없음

(54) 선택적 COX - 2 억제제로서의 피라졸로피리딘 유도체

요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

< 화학식 I >



상기 식에서, R^0 및 R^1 은 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, SC_{1-6} 알킬, $C(O)H$, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬술폰, 또는 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알콕시이며, R^3 는 C_{1-6} 알킬 또는 NH_2 이다. 화학식 (I)의 화합물은 효능있고 선택적인 COX - 2 억제제이고, 통증, 열, 다양한 염증 증상 및 질환의 치료에 유용하다.

색인어

피라졸로피리딘 유도체, 시클로옥시게나제, 억제제, 염증성 질환

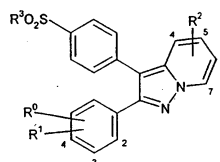
명세서

본 발명은 피라졸로[1,5-a]피리딘 유도체, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 제약 조성물 및 의약에서의 그의 용도에 관한 것이다.

시클로옥시게나제(COX) 효소가 2가지 이소 - 형인 COX - 1 및 COX - 2로 존재한다는 것이 최근 밝혀졌다. COX - 1은 기존에 확인된 구성적 효소인 반면, COX - 2는 마이토젠(mitogen), 내독소, 호르몬, 싸이토카인 및 성장 인자를 포함하는 다수의 요인에 의해 빠르고 쉽게 유도되는 효소이다. COX에 의해 생성된 프로스타글란딘은 생리학적 역할 및 병리학적인 역할을 담당한다. 통상, COX - 1은 위장의 통합성 및 신장의 혈류 유지와 같은 중요한 생리적 기능을 담당하는 것으로 믿어진다. 반대로, 유도가능한 형태인 COX - 2는 염증성 요인, 호르몬, 성장 인자 및 싸이토카인과 같은 요인에 반응하여 빠르게 유도되는 프로스타글란딘의 병리적 효과를 담당하는 것으로 믿어진다. 따라서, COX - 2의 선택적 억제제는 COX - 1의 억제와 관련된 잠재적 부작용 없이 소염성, 해열성 및 진통성을 나타낼 것이다. 본 발명자들은 본 발명에서 COX - 2에 대한 효능있고 선택적인 억제제로 작용하는 신규 화합물 군을 찾아냈다.

따라서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

화학식 I



상기 식에서,

R^0 및 R^1 은 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고,

R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, SC_{1-6} 알킬, $C(O)H$, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬술포닐, 또는 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알콕시이며,

R^3 는 C_{1-6} 알킬 또는 NH_2 이다.

약제학상 허용되는 유도체는 약제학상 허용되는 화학식 (I)의 화합물에 대한 임의의 염, 용매화물, 에스테르 또는 아미드, 또는 상기 에스테르 또는 아미드의 염 또는 용매화물을 의미하거나, 환자에 투여시(직접 또는 간접적으로) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 활성 대사물이나 잔기를 제공할 수 있는 임의의 기타 화합물을 의미한다.

당업계 숙련자들은 화학식 (I) 화합물의 임의의 관능기에서 화합물이 변형되어 약제학상 허용되는 유도체를 제공할 수 있음을 알 것이다. 이러한 유도체로서 특히 관심이 있는 것은 벤젠술포나미드 관능기에서 변형되어 대사적으로 불안정한 벤젠술포나미드를 제공하는 화합물이다.

아실화 벤젠술포나미드 유도체에 특히 관심이 있다. 그러한 벤젠술포나미드 유도체의 예에는

N - 알킬카르보닐벤젠술포나미드,

N - 알콕시알킬카르보닐벤젠술포나미드,

N - 알콕시카르보닐벤젠술포나미드,

N - 아릴카르보닐벤젠술포나미드,

N - 알콕시카르보닐알킬카르보닐벤젠술포나미드

N - 카르복실알킬카르보닐벤젠술포나미드

N - 알킬카르보닐옥시알킬카르보닐벤젠술포나미드,

N - 알킬아미노알킬카르보닐벤젠술포나미드 및

N - 디알킬아미노알킬카르보닐벤젠술포나미드가 포함된다.

상기 벤젠술포나미드 유도체에 있어서, 예를 들면, 알킬은 C_{1-6} 알킬, 또는 1종 이상의 할로젠(예를 들면, 염소) 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있고, 알콕시는 C_{1-6} 알콕시, 또는 1종 이상의 할로젠(예를 들면, 염소) 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알콕시일 수 있으며, 아릴은 페닐 또는 치환된 페닐일 수 있다.

당업계 숙련자들은 화학식 (I) 화합물의 약제학상 허용되는 유도체가 2개 이상의 위치에서 유도체화될 수 있음을 알 것이다.

또한, 당업계 숙련자들은 화학식 (I) 화합물의 벤젠술포나미드 유도체가 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 있어서의 중간체로서, 또는 약제학상 허용되는 화학식 (I) 화합물의 유도체로서, 또는 상기 두 가지 모두로서 유용할 수 있음을 알 것이다.

약제학적 용도에 있어서, 상기 언급한 염은 생리학상 허용되는 염일 수 있지만, 다른 염들도 화학식 (I)의 화합물 및 생리학상 허용되는 그의 염을 제조하는데 이용될 수 있음을 알 것이다.

약제학상 허용되는 적합한 염에는 무기산 또는 유기산, 바람직하게는 무기산과 형성된 산 부가염(예를 들면, 염산염, 브롬화수소산염 및 황산염), 및 알칼리 금속 염기, 예를 들면 알칼리 금속 히드록시드의 부가에 의해 생성된 알칼리 금속 염(예를 들면, 나트륨염)이 포함된다.

할로젠이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타내기 위해 사용된 것이다.

기로서 또는 기의 일부로서 "알킬"이란 용어는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸 또는 t-부틸기를 의미한다.

본 발명의 한 측면에서, R^0 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같이 페닐 고리의 3- 또는 4- 위치에 있다.

본 발명의 다른 측면에서, R^2 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같이 피라졸로피리딘 고리의 6- 위치에 있다.

본 발명의 또다른 측면에서, R^0 및 R^1 은 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

본 발명의 또다른 측면에서, R^2 는 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

본 발명의 또다른 측면에서, R^3 는 C_{1-3} 알킬 또는 NH_2 이다.

본 발명에서, R^0 및 R^1 이 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고, R^2 가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬이며, R^3 가 C_{1-3} 알킬 또는 NH_2 인 화학식 (I) 화합물의 군(A군)이 제공된다.

A군 내에서, R^0 및 R^1 이 독립적으로 H, F, Cl, C_{1-3} 알킬(예를 들면, 메틸) 또는 C_{1-3} 알콕시(예를 들면, 에톡시)이고, R^2 가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸)이며, R^3 가 메틸 또는 NH_2 인 추가의 화합물 군(A1군)이 제공된다.

A1군 내에서, R^0 가 F, Cl, C_{1-3} 알킬(예를 들면, 메틸) 또는 C_{1-3} 알콕시(예를 들면, 에톡시)이고, R^1 이 H이고, R^2 가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸)이며, R^3 가 메틸 또는 NH_2 인 추가의 화합물 군(A2군)이 제공된다.

A군, A1군 및 A2군 내에서, 화학식 (I)에서 정의된 바와 같이 R^0 가 페닐 고리의 3- 또는 4- 위치에 있으며, R^2 가 피라졸로피리딘 고리의 6- 위치에 있는 추가의 화합물 군이 제공된다.

본 발명에서, R^0 및 R^1 이 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고, R^2 가 C_{1-3} 알킬이며, R^3 가 C_{1-3} 알킬 또는 NH_2 인 화학식 (I) 화합물의 또다른 군(B군)이 제공된다.

B군 내에서, R^0 및 R^1 이 독립적으로 H, F 또는 C_{1-3} 알콕시(예를 들면, 에톡시)이고, R^2 가 C_{1-3} 알킬(예를 들면, 메틸)이며, R^3 가 메틸 또는 NH_2 인 추가의 화합물 군(B1군)이 제공된다.

B1군 내에서, R^0 가 H, F 또는 C_{1-3} 알콕시(예를 들면, 에톡시)이고, R^1 이 H이고, R^2 가 C_{1-3} 알킬(예를 들면, 메틸)이며, R^3 가 메틸 또는 NH_2 인 추가의 화합물 군(B2군)이 제공된다.

B군, B1군 및 B2군 내에서, 화학식 (I)에서 정의된 바와 같이 R^0 가 페닐 고리의 3- 또는 4- 위치에 있으며, R^2 가 피라졸로피리딘 고리의 6- 위치에 있는 추가의 화합물 군이 제공된다.

본 발명은 기하 이성질체, 호변 이성질체, 광학 이성질체 및 이들의 혼합물(예를 들면, 라세미 혼합물)을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 유도체의 모든 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

한 측면에서, 본 발명은

4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드,
 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘,
 4 - [2 - (4 - 에톡시 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드,
 4 - [2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드,
 2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘,
 4 - (2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일) - 벤젠술폰아미드,
 3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘,
 4 - [2 - (4 - 메틸 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드, 및 약제학상 허용
 되는 이들의 유도체를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은

N - 아세틸 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 N - 아세틸 - 4 - [2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 N - 아세틸 - 4 - [2 - 페닐 - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 N - 아세틸 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드의 나
 트륨 염,
 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - (2 - 메톡시아세틸)벤젠술폰
 아미드,
 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - 프로피오닐벤젠술폰아미드,
 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - 이소부틸벤젠술폰아미드,
 N - 벤조일 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 메틸 4 - [(4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰닐)아미노
] - 4 - 옥소부타노에이트,
 4 - [(4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰닐)아미노] - 4 -
 옥소부타노산,
 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N
 펜타노일벤젠술폰아미드,
 2 - [(4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰닐)아미노] - 2 -
 옥소에틸 아세테이트,

N - 아세틸 - 4 - [2 - (4 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

N - (2 - 클로로아세틸) - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

N - [2 - (디에틸아미노)아세틸] - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

메틸 {4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰닐카르바메이트, 및

tert - 부틸 {4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰닐카르바메이트를 제공한다.

추가적 측면에서, 본 발명은

4 - [6 - 클로로 - 2 - (3 - 에톡시페닐)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

6 - 클로로 - 2 - (3 - 에톡시페닐) - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,

4 - [6 - 메틸 - 2 - 페닐 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

4 - [2 - (3 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

4 - [2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

6 - 메틸 - 2 - 페닐 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,

2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,

2 - (3 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,

2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘, 및 약제학상 허용되는 이들의 유도체를 제공한다.

본 발명의 화합물은 효능있고 선택적인 COX - 2의 억제제이다. 이 활성은 COX - 1에 비해 COX - 2를 선택적으로 억제하는 능력에 의해 예시된다.

선택적 COX - 2 억제 활성의 관점에서, 본 발명의 화합물은 의약 및 수의약, 특히 통증(만성 및 급성), 열, 다양한 증상의 염증, 및 COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 질환에서의 용도에 관심이 있다. 그러한 증상 및 질환은 당업계에 잘 알려져 있으며, 그 예에는 류마티스성 열; 통상의 감기와 같이 인플루엔자 또는 기타 바이러스 감염에 관련된 증상; 등 및 목 하부의 통증; 두통; 치통; 염좌 및 접질림; 근염; 신경성 통증(예를 들면, 후 - 포진성 신경통, 삼차신경통 및 교감신경적으로 유지되는 통증과 같은 신경통); 활막염; 류마티스성 관절염을 포함하는 관절염; 골관절염을 포함하는 퇴행성 관절 질환; 통풍 및 강직성 척추염; 건염; 점액낭염; 건선, 습진, 화상 및 피부염과 같은 피부 관련 증상; 스포츠 상해, 및 외과 및 치과 수술에 의한 상처와 같은 상해가 포함된다.

또한, 본 발명의 화합물은 COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 기타 증상의 치료에 유용하다.

예를 들면, 본 발명의 화합물은 세포성 형질전환, 신생물성 형질전환 및 전이성 종양 증식을 억제하기 때문에 결장암과 같은 특정 암질환의 치료에 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물은 신경성 유리 라디칼의 생성 (및 그에 따른 산화적 스트레스)을 억제하여 신경 손상을 예방하기 때문에, 뇌졸중, 간질 및 간질성 발작(대발작, 소발작, 간대성 근경련성 간질 및 부분 발작 포함)의 치료에 이용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 프로스타노이드에 의해 유도되는 평활근 수축을 억제하기 때문에 월경곤란증 및 조기 분만의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 염증의 진행을 억제하기 때문에, 천식, 알레르기성 비염 및 호흡곤란증후군; 염증성 장질환, 크론병, 위염, 과민성 대장증후군 및 궤양성 대장염과 같은 위장 증상; 및 혈관 질환, 편두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 재생불량성 빈혈; 호치킨 질환, 경피증, I 형 당뇨병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 사르코이도시스, 신장 증후군, 베첵(Bechet's) 증후군, 다발성 근염, 치은염, 결막염 및 심근 허혈과 같은 질환에서의 염증을 치료하는데 이용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 망막염, 망막병증, 포도막염 및 안구 조직의 급성 손상과 같은 안과 질환의 치료에 유용하다.

또한, 본 발명은 치매, 특히 퇴행성 치매(노인성 치매, 알츠하이머 질환, 피크(Pick's)병, 헌팅톤 무도병, 파킨슨 질환 및 크로이츠펔트 - 야콥병) 및 혈관성 치매(다발 경색성 치매 포함) 뿐만 아니라, 두개골내 공간의 손상, 외상, 감염 및 관련 증상(HIV 감염 포함), 물질대사, 독소, 산소 결핍 및 비타민 결핍과 관련된 치매, 및 노화 관련 경도 인지 손상(특히, 노화 관련 기억 상실)과 같은 인지 장애의 치료에 유용하다.

본 발명의 추가의 측면에 따라, 본 발명자들은 의약 또는 수의약에 사용되는 화학식 (I) 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

본 발명의 또다른 측면에 따라, 본 발명자들은 COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 증상의 치료에 사용되는 화학식 (I) 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

본 발명의 추가의 측면에 따라, 본 발명자들은 COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 사람 또는 동물에 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자 또는 동물의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 추가의 측면에 따라, 본 발명자들은 염증성 질환을 앓고 있는 사람 또는 동물에 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자 또는 동물의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 측면에 따라, 본 발명자들은 COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 증상의 치료를 위한 치료제의 제조에 있어서 화학식 (I) 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 측면에 따라, 본 발명자들은 염증 질환의 치료를 위한 치료제의 제조에 있어서 화학식 (I) 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 용도를 제공한다.

명백하게 달리 언급되지 않는 한, 치료는 확립된 증상의 치료와 예방적 치료 모두를 의미함을 이해해야 한다.

본 발명의 화합물이 1종 이상의 다른 치료제와 함께 유리하게 사용될 수 있음은 이해될 것이다. 부속 치료에 적합한 약제의 예에는 글리신 길항제, 나트륨 채널 억제제(예를 들면, 라모트리진(ramotrigine)), 물질 P 길항제(예를 들면, N K₁ 길항제), 아세트아미노펜 또는 펜아세틴과 같은 통증 완화제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 산화질소 합성 효소(NOS) 억제제(예를 들면, iNOS 억제제 또는 nNOS 억제제); 중앙 과사 인자 α 의 방출 억제제 또는 활성 억제제; 항체 치료제(예를 들면, 모노클로날 항체 치료제); 카페인을 포함하는 흥분제; 라니티딘(ranitidine)과 같은 H₂-길항제; 오메프라졸(omeprazole)과 같은 양성자 펌프 억제제; 수산화알루미늄 또는 수산화마그네슘과 같은 제산제; 시메티콘(simethicone)과 같은 항-고창(鼓脹)제; 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 프로필렉세드린 또는 레보-데스옥시에페드린과 같은 소염제; 코데인, 히드로코돈, 카르미펜, 카르베타펜탄 또는 텍스트라메토르판과 같은 진해제; 이뇨제; 또는 진정성 또는 비-진정성 항히스타민이 포함된다. 본 발명이 1종 이상의 다른 치료제와 배합된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 용도를 포함한다는 것을 이해해야 한다.

화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 그의 유도체는 제약 조성물의 형태로 용이하게 투여된다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면에서, 본 발명자들은 의약 또는 수의약에 사용될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 그러한 조성물은 생리학상 허용되는 1종 이상의 담체 또는 부형제와 혼합되어 종래의 방법으로 사용하기 위한 형태일 수 있다.

화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 그의 유도체는 임의의 적합한 방식으로 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 예를 들면, 이들은 국소 투여용 또는 흡입에 의한 투여용으로 제제화될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 경구 투여용, 경피 투여용 또는 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 그의 유도체의 방출을 제어할 수 있도록 하는 형태일 수 있다.

경구 투여를 위해, 제약 조성물은 허용가능한 부형제와 함께 종래의 방법에 의해 제조된, 정제(설하 정제 포함), 캡슐, 분말제, 용액제, 시럽 또는 현탁제 등의 형태를 취할 수 있다.

경피 투여를 위해, 제약 조성물은 경피 이온이동성 패취와 같은 경피 패취의 형태일 수 있다.

비경구 투여를 위해, 제약 조성물은 주사 또는 연속 관주(예를 들면, 정맥내, 혈관내 또는 피하 투여)에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 현탁제, 용액제, 또는 유성 또는 수성 비히클 중 에멀전의 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제제화 물질을 함유할 수 있다. 주사에 의한 투여를 위해, 제약 조성물은 바람직하게는 방부제가 첨가된 단위 투여 형태 또는 다중 투여 형태를 취할 수 있다.

비경구 투여를 위한 별법으로, 활성 성분은 적합한 비히클과 재구성하여 사용되는 분말의 형태일 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 데포(depot) 조제로서 제제화될 수 있다. 이와 같은 장기간 작용 제제는 이식(피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물은 적합한 중합체 물질이나 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 오일 중의 에멀전) 또는 이온 교환 수지와 함께 제제화되거나, 또는 저용해성 염과 같은 저용해성 유도체로서 제제화될 수 있다.

상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 배합하여 사용될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로서 추가의 치료제와 함께 배합된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체를 포함하는 배합물을 제공한다.

상기 배합물은 제약 제제의 형태로 사용하기에 용이한 형태일 수 있으며, 따라서 약제학상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 상기 정의된 배합물을 포함하는 제약 제제는 본 발명의 추가의 측면을 구성한다. 상기 배합물의 개개의 성분은 별도의 성분으로서 순차적으로 투여되거나 혼합된 제약 제제로서 동시에 투여될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체는 동일한 질병 증상에 대한 제2의 치료제와 배합되어 사용될 수 있으며, 각 화합물의 투여량은 화합물이 단독으로 사용되는 경우와 다를 수 있다. 당업계 숙련자들은 적합한 투여량을 쉽게 알 것이다.

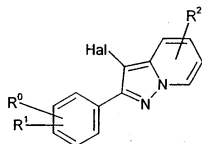
사람을 치료하기 위한 화학식 (I) 화합물의 바람직한 일일 투여량은 0.5mg/kg 내지 100mg/kg과 같이 0.01mg/kg 내지 500mg/kg이고, 예를 들면 0.1mg/kg 내지 50mg/kg이며, 이는 1 내지 4회에 걸쳐 용이하게 투여될 수 있다. 정확한 투여량은 환자의 연령 및 증상, 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 전신투여에 적합한 일일 투여량은 0.25mg/kg 내지 10mg/kg일 수 있다.

화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 그의 유도체는 유사한 구조의 화합물을 제조하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

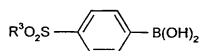
화학식 (I)의 화합물 및 약제학상 허용되는 그의 유도체를 제조하는 적합한 방법을 하기에 기재한다. R^0 내지 R^3 가 화학식 (I)에 정의된 바와 같은 화학식 및 그 설명에서, 달리 언급이 없는 한, Hal은 Br 또는 I와 같은 할로겐이고, X^- 는 I^- 와 같은 카운터이온이고, NBS는 N-브로모숙신이미드이고, NCS는 N-클로로숙신이미드이고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이며, 알킬 및 할로겐은 상기 정의된 바와 같다.

따라서, 첫 번째 방법 (A)에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 적합한 전이 금속 촉매의 존재하에 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 붕소산 또는 그의 적합한 유도체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 II



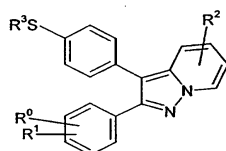
화학식 III



화학식 (III) 화합물의 적합한 유도체에는 문헌(R. Miyaura et al, J. Org. Chem., 1995, 60, 7508 - 7510)에 기재된 화합물과 같은 붕소산 에스테르가 포함된다. 용이하게, 반응은 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐 촉매를 사용하여 무기 염기(예를 들면, 탄산나트륨)와 같은 염기의 존재하에 에테르(예를 들면, 1,2-디메톡시에탄)와 같은 용매 중에서 수행된다.

다른 방법 (B)에 따라, R^3 가 C_{1-6} 알킬인 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물을 종래 방법의 조건하에서 산화시킴으로써 제조될 수 있다.

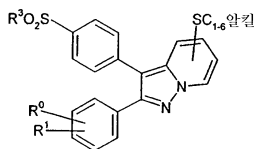
화학식 IV



용이하게, 산화는 칼륨 퍼옥시모노술페이트(옥손(등록상표)(Oxone™)으로 공지됨)와 같은 모노퍼술페이트 화합물을 이용하여 수행되고, 반응은 $-78^{\circ}C$ 내지 주변 온도의 수성 알콜(예를 들면, 수성 메탄올)과 같은 용매 중에서 수행된다.

또다른 방법 (C)에 따라, R^2 가 C_{1-6} 알킬술포닐인 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물을 종래 방법의 조건하에서 산화시킴으로써 제조될 수 있다.

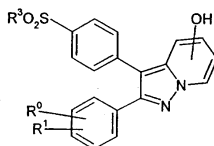
화학식 V



용이하게, 산화는 상기 방법 (B)에 기재된 방식으로 수행된다.

또다른 방법 (D)에 따라, R²가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C₁₋₆ 알콕시인 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VI)의 페놀을 종래 방법의 조건하에서 할로플루오로알칸과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

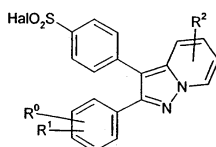
화학식 VI



용이하게는 대략 주변 온도에서 적합한 브로모플루오로알칸을 이용하여 무기 수소화물(예를 들면, 수소화나트륨)과 같은 강염기의 존재하에 극성 용매(예를 들면, DMF)와 같은 용매 중에서 반응을 수행하여 원하는 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.

또다른 방법 (E)에 따라, R³가 NH₂인 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (X)의 화합물을 종래 방법의 조건하에서 암모니아 공급원과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 X



용이하게, 반응은 Hal이 Cl인 화학식 (X)의 화합물을 이용하고 암모니아 공급원으로서 수산화암모늄을 사용하여 주변 온도 또는 승온에서(예를 들면, 주변 온도) 에스테르(예를 들면, 에틸 아세테이트)와 같은 용매 중에서 수행된다.

또다른 방법 (F)에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 다른 화합물을 전구체로 이용하는 상호전환에 의해 제조될 수 있다. 하기의 절차는 적합한 상호전환을 예시하는 것이다.

R²가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C₁₋₆ 알킬인 화학식 (I)의 화합물은, R²가 C₁₋₆ 히드록시알킬, C(O)H 또는 C(O)C₁₋₆ 알킬인 화학식 (I)의 적합한 화합물을 적합한 불소 공급원으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 적합한 불소 공급원에는, 예를 들면 (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드가 포함된다. 용이하게, 반응은 할로겐화 탄화수소(예를 들면, 디클로로메탄)와 같은 용매의 존재하에 -78°C와 같은 감온에서 수행된다.

R²가 C(O)H인 화학식 (I)의 화합물은 R²가 CH₂OH인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 산화시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 산화제에는, 예를 들면 산화망간(IV)이 포함된다. 용이하게, 산화는 할로겐화 탄화수소(예를 들면, 클로로포름)와 같은 용매의 존재하에 승온(예를 들면, 환류 온도)에서 수행된다.

R^2 가 C_{1-6} 히드록시알킬(여기서, 히드록시기는 피리딘 고리에 연결된 탄소에 부착됨)인 화학식 (I)의 화합물은 R^2 가 상응하는 알데히드 또는 케톤인 화학식 (I)의 화합물을 환원시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 환원제에는 디이소부틸 알루미늄 수소화물과 같은 수소화물 환원제가 포함된다. 용이하게, 반응은 할로젠화 탄화수소(예를 들면, 디클로로메탄)와 같은 용매의 존재하에 -78°C 와 같은 감온에서 수행된다.

당업계 숙련자가 쉽게 이해할 수 있듯이, 분자에서 민감한 1개 이상의 기에 의해 바람직하지 못한 부반응이 일어나는 것을 방지하기 위해 화학식 (I)의 화합물을 합성하는 임의의 단계에서 상기 기들을 보호화시킬 필요가 있으며, 또한 그렇게 하는 것이 바람직하다.

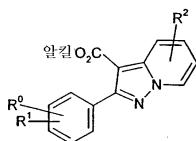
따라서, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 또다른 방법 (G)는 화학식 (I) 화합물의 보호된 유도체를 탈보호화시키는 단계를 포함한다.

화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 보호기는 종래의 방법으로 이용될 수 있다. 예를 들면, 본원에 참고문헌으로 포함되며 그러한 기의 제거 방법에 대해서도 설명하는 문헌 ('Protective Groups in Organic Synthesis' Theodor W Green and Peter G M Wuts, second edition, John Wiley and Sons, 1991)을 참조할 수 있다.

상응하는 아실화된 벤젠술폰아미드 유도체를 제공하기 위해 R^3 가 NH_2 인 화학식 (I)의 화합물을 아실화시키는 반응은, 예를 들면 본원에 참고문헌으로 포함되는 문헌('Advanced Organic Chemistry' J March, fourth edition, John Wiley and Sons, 1992)에 기재된 바와 같은 종래의 아실화제를 사용하여 종래의 방법에 의해 수행될 수 있다.

화학식 (II)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물을 종래의 방법에 의해 할로젠화시킴으로써 제조될 수 있다.

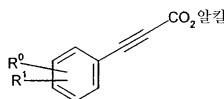
화학식 VII



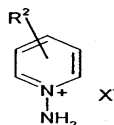
따라서, 화학식 (VII)의 에스테르는 우선, 예를 들면 승온 조건에서 용매(예를 들면, 에탄올)의 존재하에 강염기(예를 들면, 수산화나트륨) 처리에 의해 상응하는 산으로 가수분해된다. 이후에, 용이하게는 주변 온도의 용매(예를 들면, 염소화 탄화수소) 중에서 산이 할로젠화 및 탈카르복실화되는 조건하에서 상응하는 산을 할로젠화제로 처리한다. 용이하게, 할로젠화제는 강산(예를 들면, 아세트산 중의 브롬화수소산) 또는 NBS의 존재하의 브롬과 같은 브롬화제이며, 이에 의해 Hal이 브롬인 화학식 (II)의 상응하는 화합물이 수득된다.

화학식 (VII)의 에스테르는 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 아미노피리디늄 착물과 종래 방법의 조건하에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 VIII



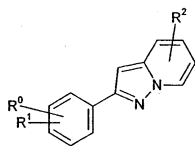
화학식 IX



용이하게, 반응은 주변 온도에서 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 DMF와 같은 용매 중에서 수행된다.

또한, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물을 종래의 방법으로 할로젠화시킴으로써 제조될 수 있다.

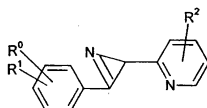
화학식 XI



용이하게는 주변 온도에서 브롬화제(예를 들면, NBS)를 이용하여 용매(예를 들면, 염소화 탄화수소) 중에서 반응을 수행하여 Hal이 브롬인 상응하는 화학식 (II)의 화합물을 수득한다.

화학식 (XI)의 화합물은 화학식 (XII)의 아지린으로부터 종래의 방법에 의해 제조될 수 있다.

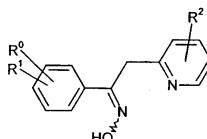
화학식 XII



용이하게, 반응은 승온(예를 들면, 환류 온도)에서 방향족 탄화수소(예를 들면, 1,2,4 - 트리클로로벤젠)와 같은 용매 중에서 수행된다.

화학식 (XII)의 화합물은 화학식 (XIII)의 옥심으로부터 종래의 방법에 의해 제조될 수 있다.

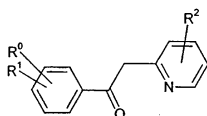
화학식 XIII



용이하게는 옥심을 할로알칸(예를 들면, 디클로로메탄)과 같은 용매 중에 용해시키고, 아민(예를 들면, 트리에틸아민)과 같은 염기로 처리한 후, 상기 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 무수물(예를 들면, 트리플루오로아세트산 무수물)로 처리한 다음, 혼합물을 주변 온도로 가온시킨다.

화학식 (XIII)의 화합물은 화학식 (XIV)의 케톤으로부터 종래의 방법에 의해 제조될 수 있다.

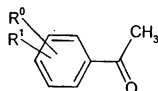
화학식 XIV



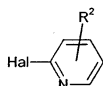
용이하게, 반응은 주변 온도에서 알콜(예를 들면, 메탄올)과 같은 용매 중에서 히드록실아민 또는 그의 염(예를 들면, 히드록실아민 하이드로클로라이드)과 함께 수행된다.

화학식 (XIV)의 화합물은 화학식 (XV)의 화합물을 화학식 (XVI)의 화합물과 종래 방법의 조건하에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 XV



화학식 XVI

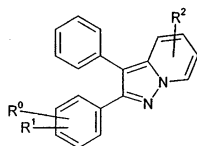


용이하게, 화학식 (XVI)의 화합물은 클로로 유도체이고, 반응은 대략 주변 온도에서 무기 수소화물(예를 들면, 수소화 나트륨)과 같은 강염기의 존재하에 수행된다.

화학식 (III)의 붕소산은 공지된 것을 사용하거나, 예를 들면 EPA 공개 제533268호에 기재된 바와 같은 문헌의 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 (X)의 화합물은 화학식 (XVII)의 화합물을 종래 방법의 조건하에서 술폰화시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 XVII



용이하게, 술폰화는 -78°C 내지 주변 온도(예를 들면, -70°C)에서 할로젠화 알칸(예를 들면, 디클로로메탄)과 같은 용매의 존재하에 할로술폰산(예를 들면, 클로로술폰산)과 같은 술폰산 또는 그의 유도체를 이용하여 수행된다.

화학식 (IV), (V), (VI) 및 (XVII)의 화합물은 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 제조하기 위해 기재된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 (VIII), (IX), (XV) 및 (XVI)의 화합물은 공지된 화합물이거나, 예를 들면 본 명세서에 참고문헌으로 포함되는 하기 문헌들에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제조될 수 있다:

D H Wadsworth et al, J Org Chem, (1987), 52(16), 3662 - 8,

J Morris and D G Wishka, Synthesis, (1994), (1), 43 - 6,

Y Kobayashi et al, Chem Pharm Bull, (1971), 19(10), 2106 - 15,

K Novitskii et al, Khim Geterotskil Soedin, (1970) 2, 57 - 62, 및

T Tsuchiya, J Kurita and K Takayama, Chem Pharm Bull, (1980), 28(9) 2676 - 81.

상기 기재된 특정 중간체는 신규 화합물이며, 본원의 모든 신규 중간체는 본 발명의 추가의 면을 형성한다는 것을 이해해야 한다. 화학식 (II), (IV), (X) 및 (XVII)의 화합물은 중요한 중간체이며, 본 발명의 특정 측면을 대표한다.

용이하게, 본 발명의 화합물은 유리 염기의 형태로 만든 후에 단리된다. 본 발명 화합물의 약제학상 허용되는 산 부가염은 종래의 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

본 발명 화합물의 용매화물(예를 들면, 수화물)은 상기 방법의 단계 중 하나의 반응시 형성될 수 있다.

하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것이며, 어떠한 형태로든 본 발명을 제한하지 않는다. 모든 온도는 °C 단위이다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피는 머크(Merck) 9385 실리카를 이용하여 수행하였다. 고상 추출(Solid Phase Extraction; SPE) 크로마토그래피는 배리언 메가 본드 일루트(Varian Mega Bond Elut)(Si) 카트리지를 이용하여 15mmHg의 진공하에서 단계적 구배 용출로 수행하였다. 박층 크로마토그래피(Tlc)는 실리카 플레이트 상에서 수행하였다. NMR은 브루커(Bruker) 400MHz 분광기를 이용하여 수행하였다. 화학적 이동은 화학적 이동의 내부 표준으로서의 테트라메틸실란에 대해 δ ppm으로 기재하였다. 상기에 이미 정의한 것들 이외에 하기의 약어를 사용하였다. 즉, Me는 메틸이고, DMSO는 디메틸설폭사이드이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, DME는 디메톡시에탄이고, THF는 테트라히드로푸란이고, DCM은 디클로로메탄이고, M은 몰농도이고, s는 단일 피크이고, d는 이중 피크이고, t는 삼중 피크이고, m은 다중 피크이며, br은 넓은 피크이다.

실시예

실시예 1

4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술포아미드

i) 3 - 트리플루오로메틸 - 피리딘 - 1 - 일리덴아민 2,4,6 - 트리메틸페닐술포네이트

교반하면서 TFA(40ml)에 고체 t - 부톡시카르보닐 - O - 메시틸렌술포닐히드록실아민(13.44g, 42.5mmol) ¹을 10분에 걸쳐 일부분씩 가한 후, 추가로 30분 동안 교반하였다. 상기 용액을 얼음(~250ml)에 붓고, 얼음이 녹을 때까지 방치하였다. 결과의 백색 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, DME(200ml)에 용해시켰다. 이 용액을 4Å의 분자체 상에서 1.5시간 동안 건조시키고, 여과한 후, 3 - 트리플루오로메틸피리딘(5g, 34mmol)을 가하고, 반응물을 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 이 중간체 염을 여과에 의해 단리하고, DME로 세척하여 백색 고체로서의 표제 화합물(6.63g, 54%)을 수득하였다.

¹H NMR δ (DMSO) 9.34 (1H, s), 9.0 (1H, d, J 6Hz), 8.8 (2H, br s), 8.68 (1H, d, J 8Hz), 8.22 (1H, t, J 7Hz), 6.75 (2H, s), 2.17 (3H, s)

참고문헌 1: Josef G Krause, Synthesis, 1972,140

ii) 1 - (2,2 - 디브로모 - 비닐) - 3 - 플루오로 - 벤젠

온도를 10°C 미만으로 유지하면서 무수 DCM(200ml) 중에서 교반 및 냉각(얼음/염, 0°C)된 사브롬화탄소(48.82g)의 용액에 3분에 걸쳐 트리페닐포스핀(77.1g)을 일부분씩 가하였다. 결과의 오렌지색 현탁액을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후에 3 - 플루오로벤즈알데히드(7.8ml)를 가하였다. 이어서, 현탁액을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 물(75ml)을 가하여 반응을 멈추게 하였다. 유기상을 분리하여 염수(75ml)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 시클로헥산(1L)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 유기상을 기울여 따라 붓고, 잔류물을 DCM에 용해시킨 후, 시클로헥산(1L)에 부었다. 이 절차를 2회 더 반복하고, 혼합된 유기상을 100ml까지 농축시킨 후, 실리카겔을 통과시켰다. 여액을 농축시켜 유동성 노란색 오일로서의 표제 화합물(24g, 100%)을 수득하였다.

MH⁺ 280, MH⁻ 279

NMR (CDCl₃) δ 7.05 (1H, tm, J="9Hz)" 7.3 (3H, m) 7.45 (1H, s)

iii) (3 - 플루오로 - 페닐) - 프로피온산 메틸 에스테르

-78°C로 냉각된 무수 THF(350ml) 중 1 - (2,2 - 디브로모 - 비닐) - 3 - 플루오로 - 벤젠 (23.8g)의 교반된 용액에 30분에 걸쳐 n - 부틸리튬(2.2eq, 헥산 중의 1.6M)을 일부분씩 가하였다. 이 혼합물을 -78°C에서 추가의 30분 동안 교반하고, 메틸 클로로포르메이트(11.6g, 9.5ml)을 가한 후, 결과의 혼합물을 1시간 동안 0°C로 가온되도록 하고, 포화 수성 중탄산나트륨과 염화암모늄(1:1)의 혼합물(100ml)로 희석하여 에테르로 추출(100ml씩 2회)하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수(25ml)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 건조될 때까지 증발시켜 갈색 오일로서의 표제 화합물(16.7g, 100%)을 수득하였다.

MH⁻ 173

NMR (CDCl₃) δ 7.4 - 7.1 (4H, m) 3.85 (3H, s, CO₂ Me)

iv) 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 카르복실산 메틸 에스테르

아세토니트릴(15ml) 중 (3 - 플루오로 - 페닐) - 프로피온산 메틸 에스테르(1.75g, 9.83mmol) 및 3 - 트리플루오로메틸 - 피리딘 - 1 - 일리덴아민 2,4,6 - 트리메틸페닐술포네이트(1.87g, 5.17mmol)의 용액에 1,8 - 디아자비시클로[5.4.0]운데크 - 7 - 엔(1.47ml)을 가하고, 이 혼합물을 30분 동안 환류 온도로 가열하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 물에 부은 후, 에틸 아세테이트로 추출(50ml씩 2회)하였다. 혼합된 유기상을 물(20ml)로 세척하고, 건조시킨 후, 용출액으로서 시클로헥산/에틸 아세테이트(20:1)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 그 결과 백색 고체로서의 표제 화합물(448mg, 26%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.9 (1H, s), 8.35 (1H, d, J 9Hz), 7.60 (2H, 2x d, J 8Hz), 7.55 (1H, d, J 10Hz), 7.45 (1H, dt, J 8 & 6Hz), 7.20 (1H, dt, J 8 & 2Hz), 3.89 (3H, s)

v) 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 카르복실산

에탄올(10ml) 중 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 카르복실산 메틸 에스테르(448mg)의 현탁액에 2N 수산화나트륨을 가하고, 환류 온도에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 2N 염산으로 산성화시키고, 결과의 고체를 여과에 의해 단리한 후, 60°C의 진공에서 건조시켜 회백색 고체로서의 표제 화합물(403mg, 93%)을 수득하였다.

MH⁺ = 323

¹H NMR (DMSO) δ 9.55 (1H, s), 8.3 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.65 (2H, 2x d), 7.55 (1H, m), 7.35 (1H, t)

vi) 3 - 브로모 - 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘

DMF(10ml) 중 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5]피리딘 - 3 - 카르복실산(403mg, 1.24mmol) 및 NaHCO₃ (355mg, 3.4eq)의 용액에 NBS(1.1eq, 244mg)를 가하고, 결과의 용액을 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출(10ml씩 3회)하였다. 혼합된 유기상을 물로 세척(10ml씩 3회)하고, 건조시킨 후, 진공에서 농축시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물(390mg, 85%)을 수득하였다.

MH⁺ 358/359

¹H NMR (CDCl₃) 8.8 (1H, s), 7.9 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.15 (1H, t)

vii) 4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

DMF(5ml) 중 4 - 요오도벤젠술폰아미드(651ml), 디피나콜디보란(495mg) ², 아세트산칼륨(860mg) 및 [1,1' - 비스(디페닐포스포노) - 페로센]팔라듐(II) 클로라이드 착물:디클로로메탄(1:1)(50mg)의 혼합물을 질소하에서 80°C로 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물에 3 - 브로모 - 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘(330mg, 0.919mmol), 2N Na₂CO₃ (4ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(40mg)을 가하고, 혼합물을 질소하에서 환류 온도로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물(30ml)에 붓고, 현탁액을 에틸 아세테이트로 추출(20ml씩 3회)하였다. 유기 추출물을 혼합하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 시클로헥산:에틸 아세테이트의 구배(100:0 에서 0:100, 10% 간격)로 용출하는 SPE 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획의 농축물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체로서의 표제 화합물(139mg, 35%)을 수득하였다.

MH⁺ 436

¹H (CDCl₃) 8.87 (1H, s), 8.0 (2H, d, J 8Hz), 7.65 (1H, d, J 9Hz), 7.50 (2H, d, J 8Hz) , 7.35 (4H, m), 7.10 (1H, t, J 8Hz), 4.88 (2H, br s)

참고문헌 2: R. Miyaura et al J. Org. Chem., 1995, 60, 7508 - 7510

실시예 2

2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘

DMF(5ml) 중 3 - 브로모 - 2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로 [1,5 - a]피리딘(50mg, 0.139mmol)의 용액에 4 - 메탄술폰닐 - 페닐보론산(37mg, 1.3eq), 분쇄된 인산칼륨(83mg) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(10mg)을 가하고, 상기 혼합물을 질소하에서 90°C로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물(10ml)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출(10ml씩 4회)하였다. 혼합된 유기상을 물, 염수, 2N 수산화나트륨 및 염수로 순차적으로 세척하고, 건조시킨 후, 진공에서 농축시켜 회백색 고체로서의 표제 화합물(27mg, 45%)을 수득하였다.

MH⁺ 435

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.9 (1H, s), 8.0 (2H, d, J 8Hz), 7.65 (1H, d, J 9Hz), 7.55 (2H, d, J 8Hz), 7.25 - 7.4 (3H, m), 7.1 (1H, m), 3.15 (3H, s)

실시예 3

4 - [2 - (4 - 에톡시 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

실시예 1의 단계 (ii)에서 3 - 플루오로벤즈알데히드를 4 - 에톡시벤즈알데히드로 바꾼 것을 제외하고는 실시예 1의 (i) 내지 (vii)에 기재된 방법을 반복하였다. 실시예 1의 (vii)에 기재된 방식으로, 3 - 브로모 - 2 - (4 - 에톡시 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로 [1,5 - a]피리딘으로부터 백색 고체로서의 표제 화합물(127mg, 44%)을 수득하였다.

MH⁺ 462

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.85 (1H, s), 7.95 (2H, d, J 8Hz), 7.60 (1H, d, J 9Hz), 7.52 (2H, d, 8Hz), 7.47 (2H, d, J 8Hz), 7.3 (1H, dd, J (& 2Hz), 6.9 (2H, d, J 9Hz), 4.86 (2H, br s), 4.07 (2H, q, J 7Hz), 1.45 (3H, t, J 7Hz)

실시예 4

4 - [2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

실시예 1의 단계 (ii)에서 3 - 플루오로벤즈알데히드를 4 - 플루오로벤즈알데히드로 바꾼 것을 제외하고는 실시예 1의 (i) 내지 (vii)에 기재된 방법을 반복하였다. 실시예 1의 (vii)에 기재된 방식으로, 3 - 브로모 - 2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘으로부터 갈색 고체로서의 표제 화합물(240mg, 70%)을 수득하였다.

MH^+ 436

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.85 (1H, s), 8.0 (2H, d, J 8Hz), 7.65 (1H, d, J 9Hz), 7.5 (4H, m), 7.33 (1H, dd, J 9 & 1Hz), 7.1 (2H, t, 8Hz), 5.0 (2H, br s)

실시예 5

2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘

실시예 2에 기재된 방식으로 3 - 브로모 - 2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘을 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(95mg, 48%)을 수득하였다.

$\text{MH}^+ = 435$

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.87 (1H, s), 8.0 (2H, d, J 8Hz), 7.67 (1H, d, J 9Hz), 7.55 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J 9 & 1Hz), 7.1 (2H, t, J 9Hz), 3.15 (3H, s)

실시예 6

4 - (2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일) - 벤젠술폰아미드

실시예 1의 단계 (iv)에서 (3 - 플루오로 - 페닐) - 프로피온산 메틸 에스테르를 프로피온산 메틸 에스테르(Lancaster)로 바꾼 것을 제외하고는 실시예 1의 (i) 내지 (vii)에 기재된 방법을 반복하였다. 실시예 1의 (vii)에 기재된 방식으로, 3 - 브로모 - 2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘으로부터 백색 고체로서의 표제 화합물(140mg, 43%)을 수득하였다.

MH^+ 418

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.85 (1H, s), 7.95 (2H, d, J 8Hz), 7.65 (1H, d, J 9Hz) 7.53 (3H, m), 7.4 (4H, m) 4.86 (2H, br s)

실시예 7

3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘

실시예 2에 기재된 방식으로 3 - 브로모 - 2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로 [1,5 - a]피리딘을 이용하여 회백색 고체로서의 표제 화합물(21mg, 34%)을 수득하였다.

MH⁺ 417

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (1H, s), 7.97 (2H, d, 8Hz), 7.67 (1H, d, J 9Hz), 7.55 (4H, m), 7.4 (4H, m), 3.15 (3H, s)

실시예 8

4 - [2 - (4 - 메틸 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

실시예 1의 단계 (ii)에서 3 - 플루오로벤즈알데히드를 4 - 메틸벤즈알데히드로 바꾼 것을 제외하고는 실시예 1의 (i) 내지 (vii)에 기재된 방법을 반복하였다. 실시예 1의 (vii)에 기재된 방식으로, 3 - 브로모 - 2 - (4 - 메틸 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘으로부터 회백색 고체로서의 표제 화합물(168mg, 36%)을 수득하였다.

MH⁺ 432

¹H CDCl₃ δ 8.85 (1H, s), 7.95 (2H, d, J 8Hz), 7.63 (1H, d, J 9.3Hz), 7.47 (2H, d, J 8Hz), 7.44 (2H, d, J 8Hz), 7.31 (1H, d, J 8Hz), 7.18 (2H, d, J 8Hz), 5.95 (2H, br s), 2.37 (3H, s)

실시예 9

N - 아세틸 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

아세트산(1ml) 중 4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로 [1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드(0.2g, 0.46mmol) 및 아세틸 클로라이드 (Aldrich)(1ml)의 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 결과의 오일을 에틸 아세테이트(30ml) 중에 용해시킨 후, M Na₂CO₃ (10ml) 및 염수(10ml)로 세척하였다. 건조(MgSO₄)시켜 용매를 제거하여 백색 고체를 수득하고, 이를 40 내지 60의 석유 에테르로 분쇄하고, 여과 및 건조시켜 표제 화합물(0.17g, 77%)을 수득하였다.

MH⁺ 476

NMR (DMSO - d₆): δ 1.82 (3H, s) 7.25 - 7.35 (3H, m) 7.45 - 7.52 (2H, m) 7.48 (2H, d) 7.55 (1H, d) 7.84 (1H, d) 7.89 (2H, d) 9.48 (1H, s)

실시예 10

N - 아세틸 - 4 - [2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

실시예 9의 방식으로, 4 - [2 - (4 - 에톡시 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로 [1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드(0.1g, 0.2mmol)을 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.11g, 100%)을 수득하였다.

MH⁺ : 504

NMR (CDCl₃): δ 1.44 (3H, t) 2.25 (3H, s) 4.07 (2H, q) 6.90 (2H, d) 7.32 (1H, d) 7.60 (2H, d) 7.65 (2H, d) 8.07 (2H, d) 8.27 (1H, br) 8.85 (1H, s)

실시예 11

N - 아세틸 - 4 - [2 - 페닐 - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

실시예 9의 방식으로, 4 - (2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일) - 벤젠술폰아미드(0.1g, 0.2mmol)를 이용하여 연갈색 고체로서의 표제 화합물(0.11g, 100%)을 수득하였다.

MH⁺ : 460

NMR (CDCl₃) δ 2.30 (3H, s) 7.34 (1H, s) 7.37 - 7.42 (3H, m) 7.51 - 7.56 (4H, m) 7.69 (1H, d) 8.07 (2H, d) 8.18 (1H, br) 8.88 (1H, s)

실시예 12

N - 아세틸 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드의 나트륨 염

에탄올(5ml) 중 N - 아세틸 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드(0.87g, 0.2mmol)의 용액에 2M 수산화나트륨(0.1ml, 0.2mmol)을 가하고, 혼합물을 상온에서 15분 동안 정치시켰다. 용매를 제거하여 백색 고체를 수득하였고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄한 후, 여과 및 건조시켜 표제 화합물(0.08g, 80%)을 수득하였다.

실시예 13

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - (2 - 메톡시아세틸)벤젠술폰아미드

무수 THF(3ml) 중 4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로 [1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드(0.15g, 0.35mmol)의 용액에 N,N - (디이소프로필)아미노메틸폴리스티렌(Argonaut Technologies)(0.25g, 0.9mmol), 4 - 디메틸아미노피리딘(Aldrich)(0.03g, 0.25mmol) 및 메톡시아세틸 클로라이드(Aldrich)(0.09g, 0.8 mmol)을 가하고, 혼합물을 상온에서 18시간 동안 진탕하였다. 트리스 - (2 - 아미노에틸)아민 폴리스티렌(Argonaut Technologies)(0.5g, 1.7mmol)을 가하고, 6시간 동안 계속 진탕하였다. 수지를 여과하고, 디클로로메탄(5ml)으로 세척한 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 시클로헥산:에틸 아세테이트(5:1 이후에 2:1)로 용출하는 SPE 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.07g, 40%)을 수득하였다.

MH⁺ : 508

NMR (CDCl₃): δ 3.46 (3H, s) 3.94 (2H, s) 7.10 (1H, m) 7.25 - 7.38 (4H, m) 7.53 (2H, d) 7.68 (1H, d) 8.15 (2H, d) 8.86 (1H, s) 8.95 (1H, br)

실시예 14

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - 프로피오닐벤젠술폰아미드

실시예 13의 방식으로, 프로피오닐 클로라이드(Aldrich)(0.092g, 1mmol)을 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.11g, 63%)을 수득하였다.

MH⁺ : 492

NMR (CDCl₃): δ 1.14 (3H, t) 2.36 (2H, q) 7.10 (1H, m) 7.25 - 7.40 (4H, m) 7.53 (2H, d) 7.68 (1H, d) 8.13 (2H, d) 8.20 (1H, br) 8.87 (1H, s)

실시예 15

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - 이소부틸벤젠술폰아미드

실시에 13의 방식으로, 이소부틸릴 클로라이드(Aldrich)(0.107g, 1mmol)를 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.068g, 38%)을 수득하였다.

MH⁺ : 506

NMR (CDCl₃): δ 1.15 (6H, d) 2.46 (1H, sept) 7.09 (1H, m) 7.25 - 7.40 (4H, m) 7.53 (2H, d) 7.68 (1H, d) 8.13 (2H, d) 8.45 (1H, br) 8.87 (1H, s)

실시에 16

N - 벤조일 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

실시에 13의 방식으로, 벤조일 클로라이드(Aldrich)(0.21g, 1.5mmol)를 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.07g, 37%)을 수득하였다.

MH⁺ : 540

NMR (CD₃OD): δ 6.98 (1H, m) 7.15 - 7.25 (3H, m) 7.27 - 7.35 (4H, m) 7.66 (1H, d) 7.40 (2H, d) 7.77 (2H, d) 7.99 (2H, d) 8.95 (1H, s)

실시에 17

메틸 4 - [({4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰)아미노] - 4 - 옥소부타노에이트

실시에 13의 방식으로, 3 - 카르보메톡시프로피오닐 클로라이드(Aldrich) (0.15g, 1mmol)를 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.1g, 52%)을 수득하였다.

MH⁺ : 550

NMR (CDCl₃): δ 2.64 (4H, m) 3.66 (3H, s) 7.10 (1H, m) 7.23 - 7.37 (4H, m) 7.52 (2H, d) 7.68 (1H, d) 8.11 (2H, d) 8.70 (1H, br) 8.86 (1H, s)

실시에 18

4 - [({4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰)아미노] - 4 - 옥소부타노산

메탄올(20ml) 중 메틸 4 - [({4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰)아미노] - 4 - 옥소부타노에이트(0.1g, 0.18 mmol)의 용액을 2M 수산화나트륨(0.45ml, 0.9mmol)과 함께 환류하에서 24시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 결과의 고체를 물(20ml) 중에 용해시킨 후, 2M 염산을 이용하여 pH를 2로 조정하였다. 유리된 고체를 에틸 아세테이트로 추출(20ml씩 3회)하고, 혼합된 추출물을 물(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 건조(MgSO₄) 후, 용매를 제거하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.09g, 92%)을 수득하였다.

MH⁺ : 536

NMR (CDCl₃): δ 2.62 (4H, m) 7.07 (1H, m) 7.22 - 7.37 (3H, m) 7.37 (1H, d) 7.53 (2H, d) 7.67 (1H, d) 8.10 (2H, d) 8.88 (1H, s) 9.04 (1H, br)

실시예 19

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - 펜타노일벤젠술폰아미드

클로로포름(10ml) 중 4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로 [1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드(0.109g, 0.25mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(Aldrich)(100 μ l), 4 - 디메틸아미노피리딘(0.02g, 0.16mmol) 및 발레릴 클로라이드(Aldrich)(0.072g, 0.6mmol)를 가하고, 반응물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 이를 M Na₂CO₃(5ml) 및 물(5ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 제거하여 고체를 수득하고, 이를 SPE 크로마토그래피로 정제하였다. 시클로헥산:에틸 아세테이트(2:1)로 용출하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.075g, 58%)을 수득하였다.

MH⁺ : 518

NMR (아세톤 - d₆): δ 0.77 (3H, t) 1.20 (2H, m) 1.45 (2H, m) 7.14 (1H, m) 7.237.42 (3H, m) 7.49 (1H, d) 7.58 (2H, d) 7.83 (1H, d) 8.04 (2H, d) 9.13 (1H, s)

실시예 20

2 - [(4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰)아미노] - 2 - 옥소에틸 아세테이트

실시예 19의 방식으로, 4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드(0.15g, 0.35mmol), 디이소프로필에틸아민 (Aldrich)(150 μ l), 4 - 디메틸아미노피리딘(0.04g, 0.32mmol) 및 아세톡시아세틸 클로라이드(Aldrich)(0.109g, 0.8mmol)을 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.14g, 75%)을 수득하였다.

MH⁺ : 536

NMR (CDCl₃): δ 2.05 (3H, s) 4.55 (2H, s) 6.94 (1H, m) 7.10 - 7.30 (6H, m) 7.46 (1H, d) 7.97 (2H, d) 8.75 (1H, s)

실시예 21

N - 아세틸 - 4 - [2 - (4 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

클로로포름(10ml) 중 4 - [2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로 [1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드(0.185g, 0.042mmol), 트리에틸아민(0.4ml), 4 - 디메틸아미노피리딘(0.024g, 0.18mmol) 및 아세트산 무수물(0.12ml, 1.2mmol)의 용액을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2M 염산(10ml), M Na₂CO₃(5ml) 및 물(10ml)로 세척하였다. 건조(MgSO₄) 후, 용매를 제거하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.06g, 31%)을 수득하였다.

MH⁺ 478

NMR (CDCl₃): δ 2.05 (3H, s) 7.07 (2H, t) 7.34 (1H, d) 7.47 (2H, d) 7.55 (2H, m) 7.68 (1H, d) 8.05 (2H, d) 8.86 (1H, s)

실시예 22

N - (2 - 클로로아세틸) - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

실시예 21의 방식으로, 4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드(0.7g, 1.6mmol), 트리에틸아민(1.6ml), 4 - 디메틸아미노피리딘(0.1g, 0.8mmol) 및 클로로아세트산 무수물(Aldrich)(0.825g, 4.8mmol)을 이용하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.5g, 61%)을 수득하였다.

MH⁻ : 510, 512

NMR (CDCl₃): δ 4.08 (2H, s) 7.11 (1H, m) 7.30 - 7.40 (4H, m) 7.55 (2H, d) 7.68 (1H, d) 8.14 (2H, d) 8.87 (1H, s) 8.90 (1H, br)

실시예 23

N - [2 - (디에틸아미노)아세틸] - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

무수 THF(5ml) 중 N - (2 - 클로로아세틸) - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드(0.1g, 0.2mmol), 디에틸아민 (0.073g, 1mmol) 및 요오드화나트륨(0.005g, 0.03mmol)의 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(10ml) 및 물(10ml) 사이에서 분배하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 용매를 제거한 후, 아미노 관능기가 함유된 이온 교환 흡수체를 함유하는 카트리지³를 이용하여 SPE 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하였다. 메탄올 중의 5% 아세트산, 에틸 아세테이트, 및 메탄올 중의 2M 암모니아로 용출하여 노란색 고체로서의 표제 화합물(0.066g, 60%)을 수득하였다.

MH⁺ : 549

NMR (CDCl₃): δ 1.25 (6H, t) 3.12 (4H, q) 3.52 (2H, s) 7.05 (1H, m) 7.25 - 7.35 (4H, m) 7.44 (2H, d) 7.63 (1H, d) 8.08 (2H, d) 8.85 (1H, s)

참고문헌 3: 예를 들면, SCX 함유 카트리지 (Isolute).

실시예 24

메틸 {4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰닐카르바메이트

4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드(0.1g, 0.23mmol), 메틸 클로로포르메이트(Aldrich)(0.028g, 0.3mmol) 및 탄산칼륨(0.07g, 0.05mmol)의 혼합물을 교반하여 아세톤(10ml) 중의 질소하에서 18시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 부가의 메틸 클로로포르메이트(0.028g) 및 탄산칼륨(0.07g)을 가하고, 추가의 24시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출(50ml씩 3회)하였다. 혼합된 추출물을 염수(30ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄) 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 시클로헥산:에틸 아세테이트(3:1)로 용출하는 SPE 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.03g, 26%)을 수득하였다.

MH⁻ 492

NMR (CDCl₃): δ 3.73 (3H, s) 7.10 (1H, m) 7.25 - 7.40 (4H, m) 7.52 (2H, d) 7.68 (1H, d) 8.06 (2H, d) 8.88 (1H, s)

실시예 25

tert - 부틸 {4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰닐카르바메이트

질소하의 상온에서, 4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로 [1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드(0.1g, 0.23mmol), 디 - tert - 부틸 디카르보네이트(Aldrich)(0.066g, 0.3mmol) 및 4 - 디메틸아미노피리딘(0.004g, 0.03mmol)의 혼합물을 트리에틸아민(100 μ l)을 함유하는 무수 DCM(10ml) 중에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2M 염산(10ml) 및 물(10ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 제거한 후에, 잔류물을 시클로헥산:에틸 아세테이트(20:1)로 용출하는 SPE 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물(0.1g, 88%)을 수득하였다.

MH⁺ : 536

NMR (CDCl₃): δ 1.44 (9H, s) 7.10 (1H, m) 7.25 - 7.40 (4H, m) 7.53 (2H, d) 7.66 (1H, d) 8.06 (2H, d) 8.88 (1H, s)

실시예 26 내지 35의 화합물은 본원의 상기에 기재된 방법에 의해 제조하였다.

실시예 26

4 - [6 - 클로로 - 2 - (3 - 에톡시페닐)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

MH⁺ : 426

실시예 27

6 - 클로로 - 2 - (3 - 에톡시페닐) - 3 - [4 - (메틸술폰)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘

MH⁺ : 427

실시예 28

4 - [6 - 메틸 - 2 - 페닐 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

MH⁺ : 364

실시예 29

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

MH⁺ : 382

실시예 30

4 - [2 - (3 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

MH⁺ : 408

실시예 31

4 - [2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드

MH⁺ : 408

실시예 32

6 - 메틸 - 2 - 페닐 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐] 피라졸로[1,5 - a]피리딘

MH⁺ : 363

실시예 33

2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐] 피라졸로[1,5 - a]피리딘

MH⁺ : 381

실시예 34

2 - (3 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐] 피라졸로[1,5 - a]피리딘

MH⁺ : 407

실시예 35

2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐] 피라졸로[1,5 - a]피리딘

MH⁺ : 407

실시예 36 - 정제

a) 본 발명의 화합물 5.0mg

락토스 95.0mg

미정질 셀룰로스 90.0mg

가교 폴리비닐피롤리돈 8.0mg

스테아르산 마그네슘 2.0mg

압착 중량 200.0mg

본 발명의 화합물, 미정질 셀룰로스, 락토스 및 가교 폴리비닐피롤리돈을 500 μ m의 체로 치고, 적합한 혼합기에서 혼합하였다. 스테아르산 마그네슘을 250 μ m의 체로 치고, 활성 혼합물과 혼합하였다. 적합한 타정기를 이용하여 혼합물을 정제로 압착하였다.

b) 본 발명의 화합물 5.0mg

락토스 165.0mg

예비 젤라틴화 전분 20.0mg

가교 폴리비닐피롤리돈 8.0mg

스테아르산 마그네슘 2.0mg

압착 중량 200.0mg

본 발명의 화합물, 락토스 및 예비 젤라틴화 전분을 혼합하고, 물과 함께 과립화시켰다. 습윤성 덩어리를 건조시키고 분쇄하였다. 스테아르산 마그네슘 및 가교 폴리비닐피롤리돈을 250 μ m의 체로 치고, 상기 과립과 혼합하였다. 적합한 타정기를 이용하여 결과의 혼합물을 정제로 압착하였다.

실시예 37 - 캡슐

a) 본 발명의 화합물 5.0mg

락토스 193.0mg

스테아르산 마그네슘 2.0mg

충전 중량 200.0mg

본 발명의 화합물 및 예비 젤라틴화 전분 500 μ m 메쉬의 체로 치고, 혼합한 후, (250 μ m의 체를 통과한) 스테아르산 마그네슘으로 윤활시켰다. 혼합물을 적합한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

b) 본 발명의 화합물 5.0mg

락토스 177.0mg

폴리비닐피롤리돈 8.0mg

가교 폴리비닐피롤리돈 8.0mg

스테아르산 마그네슘 2.0mg

충전 중량 200.0mg

본 발명의 화합물 및 락토스를 혼합하고, 폴리비닐피롤리돈 용액과 함께 과립화시켰다. 습윤성 덩어리를 건조시키고 분쇄하였다. 스테아르산 마그네슘 및 가교 폴리비닐피롤리돈을 250 μ m의 체로 치고, 상기 과립과 혼합하였다. 혼합물을 적합한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

실시예 38 - 시럽

a) 본 발명의 화합물 5.0mg

히드록시프로필 메틸셀룰로스 45.0mg

프로필 히드록시벤조에이트 1.5mg

부틸 히드록시벤조에이트 0.75mg

사카린 나트륨 5.0mg

소르비톨 용액 1.0ml

적합한 완충액 소량

적합한 향미제 소량

정제수 10.0ml까지

히드록시프로필 메틸셀룰로스를 히드록시벤조이트와 함께 고온 정제수의 일부분에 분산시키고, 용액을 주변 온도로 냉각시켰다. 사카린 나트륨, 향미제 및 소르비톨 용액을 벌크 용액에 가하였다. 본 발명의 화합물을 남아있는 물의 일부분에 용해시키고, 이를 상기 벌크 용액에 가하였다. 적합한 완충액을 가하여 pH를 최대의 안정도를 나타내는 영역으로 조절할 수 있다. 용액의 부피를 맞추고, 여과한 후, 적합한 용기에 충전하였다.

실시에 39 - 주사 제제

%(w/v)

본 발명의 화합물 1.00

B.P. 등급의 주사용 물 100.00까지

용액의 장성(tonicity)을 조절하기 위해 염화나트륨을 가할 수 있으며, pH가 최대의 안정도를 나타내고(거나), 희석된 산 또는 알칼리를 이용하거나 적합한 완충염을 가하여 본 발명 화합물의 용해가 촉진되도록 pH를 조절할 수 있다. 또한, 공용매와 같은 용해제를 가하여 본 발명 화합물의 용해를 촉진시킬 수 있다. 산화 방지제 및 금속 킬레이팅 염이 포함될 수도 있다. 용액을 투명하게 하고, 물로 최종 부피를 맞춘 후, 다시 pH를 측정하고, 필요한 경우에는 pH를 조정하여 10mg/ml 농도의 화학식 (I) 화합물을 수득하였다.

상기 용액을 주사용으로 패키징(예를 들면, 앰플, 바이알 또는 주사기에 충전하여 밀봉함)하였다. 앰플, 바이알 또는 주사기는 무균 조작으로 충전(예를 들면, 용액을 여과로 멸균하여 무균 조건하에서 멸균된 앰플에 충전함)될 수 있고(거나) 열에 의해 멸균(허용가능한 사이클 중 하나를 이용하여 오토클레이브에서 가열함)될 수 있다. 상기 용액은 질소의 불활성 대기하에서 패키징 될 수 있다.

바람직하게는 용액이 앰플에 충전되고, 유리의 융합에 의해 밀봉 된 후, 열에 의해 멸균된다.

추가로, 멸균 제제는 본 발명의 화합물이 5, 20 및 50mg/ml이 되도록 하기 위해 본 발명의 화합물을 각각 0.5, 2.0 및 5%(w/v)로 함유하는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

생물학적 데이터

사람 COX - 1 및 사람 COX - 2에 대한 cDNA로 안정하게 형질감염된 COS 세포에서 사람 COX - 1 및 COX - 2에 대한 억제 활성을 평가하였다. 실험 24시간 전에, COS 세포를 배양하던 175cm² 용량의 플라스크에서 상기 세포를, 하기 절차에 따라 24 - 웰 세포 배양 플레이트로 옮겼다. 열에 의해 불활성화된 우태 혈청(fetal calf serum)(10 %v/v), 페니실린(100 IU/ml), 스트렙토마이신(100µg/ml) 및 제네티신(600µg)이 포함된 배양 배지(Dulbecco's modified eagle's medium(DMEM))를 콘플루언트(confluent)하게 자란 세포의 플라스크로부터 제거하였다(콘플루언트하게 자란 세포는 플라스크 1개 당 약 1×10⁷ 개임). 인산 완충 식염수(PBS) 10ml을 플라스크에 가하여 세포를 세척하였다. PBS를 제거하고, 세포를 트립신 10ml로 20초 동안 세정한 후, 트립신을 제거하고, 세포가 플라스크에서 떨어질 때까지 플라스크를 배양기(37°C)에 1 내지 2분 동안 놓아 두었다. 이후에, 플라스크를 배양기에서 꺼내고, 세포를 신선한 배양 배지 10ml로 재현탁하였다. 플라스크의 내용물을 250ml 용량의 멸균 용기로 옮긴 후, 배양 배지의 부피를 100ml로 맞추었다. 피펫을 이용하여 세포 현탁액 1ml을 24 - 웰 세포 배양 플레이트 4개의 각 웰에 옮겼다. 이어서, 플레이트를 배양기(37°C, 95% 공기/5% CO₂)에 밤새 놓아 두었다. 2개 이상의 세포 플라스크가 필요한 경우에는 개개의 플라스크에 있는 세포를 혼합하여 24 - 웰 플레이트에 나누어 넣었다.

밤새 배양한 후, 24 - 웰 세포 배양 플레이트로부터 배양 배지를 완전히 제거하고 신선한 DMEM(37°C)을 가하였다. 시험 화합물을 필요한 시험 농도의 250배 농도로 DMSO 중에 제조하고, 이를 각 웰에 1μℓ씩 가하였다. 이어서, 플레이트를 가볍게 흔들어 돌린 후, 1시간 동안 배양기(37°C, 95% 공기/5% CO₂)에 놓아 두었다. 배양 기간 후, 아라키돈산(750 μM) 10μℓ를 각 웰에 가하여 아라키돈산의 최종 농도가 30 μM이 되도록 하였다. 이후에 플레이트를 추가의 15분 동안 배양한 후, 세포 플레이트로부터 배양 배지를 제거하고, 효소 면역 분석을 이용하여 프로스타글란딘 E₂ (PGE₂)를 측정하기 전까지 - 20°C에 보관하였다. 시험 화합물의 억제 효능은 IC₅₀ 값으로 나타냈으며, 이 값은 세포로부터 PGE의 방출을 50% 억제하는데 필요한 화합물의 농도로서 정의된다. COX - 1 대 COX - 2에 대한 억제의 선택성 비율은 각각의 IC₅₀ 값을 비교함으로써 계산하였다. 본 발명의 화합물에 대해 하기의 IC₅₀ 값을 수득하였다.

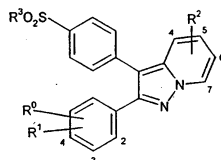
실시예 번호	COX - 2: IC ₅₀ (nM)	COX - 1: IC ₅₀ (nM)
1(vii)	34	> 100,000
2	548	> 100,000
3	34	32,200
4	34	> 100,000
5	26	> 100,000
6	31	26,350
7	30	> 100,000

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체.

< 화학식 I>



상기 식에서,

R⁰ 및 R¹은 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 또는 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되고,

R²는 H, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 히드록시알킬, SC₁₋₆ 알킬, C(O)H, C(O)C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술포닐, 또는 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C₁₋₆ 알콕시이며,

R³는 C₁₋₆ 알킬 또는 NH₂이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R⁰ 및 R¹이 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시이고, R²가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C₁₋₃ 알킬이며, R³가 C₁₋₃ 알킬 또는 NH₂인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^0 및 R^1 이 독립적으로 H, F, Cl, C_{1-3} 알킬(예를 들면, 메틸) 또는 C_{1-3} 알콕시(예를 들면, 에톡시)이고, R^2 가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸)이며, R^3 가 메틸 또는 NH_2 인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^0 가 F, Cl, C_{1-3} 알킬(예를 들면, 메틸) 또는 C_{1-3} 알콕시(예를 들면, 에톡시)이고, R^1 이 H이고, R^2 가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸)이며, R^3 가 메틸 또는 NH_2 인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^0 가 페닐 고리의 3- 또는 4- 위치에 있고, R^2 가 피리딘 고리의 6- 위치에 있는 것인 화합물.

청구항 6.

4 - [2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드,

2 - (3 - 플루오로 - 페닐) - 3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘,

4 - [2 - (4 - 에톡시 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드,

4 - [2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드,

2 - (4 - 플루오로 - 페닐) - 3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘,

4 - (2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일) - 벤젠술폰아미드,

3 - (4 - 메탄술폰닐 - 페닐) - 2 - 페닐 - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘,

4 - [2 - (4 - 메틸 - 페닐) - 6 - 트리플루오로메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - 벤젠술폰아미드 또는 약제학상 허용되는 이들의 유도체.

청구항 7.

N - 아세틸 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

N - 아세틸 - 4 - [2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

N - 아세틸 - 4 - [2 - 페닐 - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,

N - 아세틸 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드의 나트륨 염,

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - (2 - 메톡시아세틸)벤젠술폰아미드,

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - 프로피오닐벤젠술폰아미드,

4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N - 이소부틸벤젠술폰아미드,
 N - 벤조일 - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 메틸 4 - [(4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰일)아미노
] - 4 - 옥소부타노에이트,
 4 - [(4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰일)아미노] - 4 -
 옥소부타노산,
 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일] - N
 펜타노일벤젠술폰아미드,
 2 - [(4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰일)아미노] - 2 -
 옥소에틸 아세테이트,
 N - 아세틸 - 4 - [2 - (4 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 N - (2 - 클로로아세틸) - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰
 아미드,
 N - [2 - (디에틸아미노)아세틸] - 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]
 벤젠술폰아미드,
 메틸 {4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰일카르바메이트,
 또는
 tert - 부틸 {4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - (트리플루오로메틸)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]페닐}술폰일카르바메
 이트.

청구항 8.

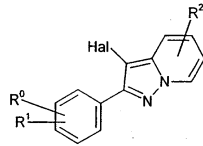
4 - [6 - 클로로 - 2 - (3 - 에톡시페닐)피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 6 - 클로로 - 2 - (3 - 에톡시페닐) - 3 - [4 - (메틸술폰일)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,
 4 - [6 - 메틸 - 2 - 페닐 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 4 - [2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 4 - [2 - (3 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 4 - [2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 피라졸로[1,5 - a]피리딘 - 3 - 일]벤젠술폰아미드,
 6 - 메틸 - 2 - 페닐 - 3 - [4 - (메틸술폰일)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,
 2 - (3 - 플루오로페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰일)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,
 2 - (3 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰일)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘,

2 - (4 - 에톡시페닐) - 6 - 메틸 - 3 - [4 - (메틸술폰닐)페닐]피라졸로[1,5 - a]피리딘, 또는 약제학상 허용되는 이들의 유도체.

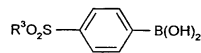
청구항 9.

(A) 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 반응시키는 단계,

< 화학식 II >

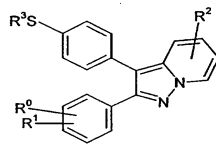


< 화학식 III >



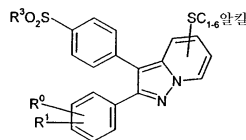
(B) R³가 C₁₋₄ 알킬인 경우, 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 산화제와 반응시키는 단계,

< 화학식 IV >



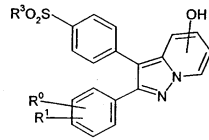
(C) R²가 C₁₋₆ 알킬술폰닐인 경우, 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 산화시키는 단계,

< 화학식 V >



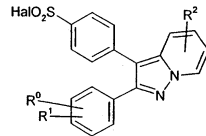
(D) R²가 1개 이상의 불소 원자에 의해 치환된 C₁₋₆ 알콕시인 경우, 화학식 (VI)의 알콜 또는 그의 보호된 유도체를 할로플루오로알칸과 반응시키는 단계,

< 화학식 VI >



(E) R³가 NH₂ 인 경우, 화학식 (X)의 화합물을 암모니아 공급원과 종래 방법의 조건하에서 반응시키는 단계,

< 화학식 X >



(F) 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 다른 화합물로 상호전환시키는 단계, 또는

(G) 화학식 (I) 화합물의 보호된 유도체를 탈보호시키는 단계,

및 임의로 상기 (A) 내지 (G) 중 어느 한 단계에 의해 제조된 화학식 (I)의 화합물을 약제학상 허용되는 그의 유도체로 전환시키는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 제조 방법.

청구항 10.

1종 이상의 생리학상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 11.

의약 또는 수의약에 사용되는, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체.

청구항 12.

COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 증상의 치료에 사용되는, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체.

청구항 13.

COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 사람 또는 동물에 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자 또는 동물의 치료 방법.

청구항 14.

염증성 질환을 앓고 있는 사람 또는 동물에 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자 또는 동물의 치료 방법.

청구항 15.

COX - 2의 선택적 억제에 의해 매개되는 증상의 치료를 위한 치료제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 용도.

청구항 16.

염증성 증상의 치료를 위한 치료제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학상 허용되는 그의 유도체의 용도.