

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 9월 7일 (07.09.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/118308 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/506 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/001450
- (22) 국제출원일: 2012년 2월 27일 (27.02.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0017962 2011년 2월 28일 (28.02.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **이화여자대학교 산학협력단 (EWH A UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION)** [KR/KR]; 서울 서대문구 대현동 11-1, 120-750 Seoul (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **배윤수 (BAE, Yun Soo)** [KR/KR]; 경기도 고양시 일산동구 장항동 코오롱레이크폴리스 1차 A동 412호, 410-904 Gyeonggi-do (KR). **이기인 (LEE, Kee In)** [KR/KR]; 대전 유성구 어은동 한빛아파트 113동 305호, 305-755 Daejeon (KR). **이지현 (LEE, Jee Hyun)** [KR/KR]; 서울 송파구 신천동 장미아파트 18동 206호, 138-240 Seoul (KR). **조한중 (JO, Han Joong)** [US/KR]; 서울 서대문구 대현동 이화여자대학교 생활환경관 101호, 120-750 Seoul (KR). **김진오 (KIM, Jinoh)** [KR/KR]; 서울 서대문구 대현동 이화여자대학교 생활환경관 101호, 120-750 Seoul (KR).

(74) 대리인: **안소영 (AHN, So-Young)**; 서울 서초구 서초동 1676-1 신승빌딩 10층 안소영국제특허법률사무소, 137-881 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

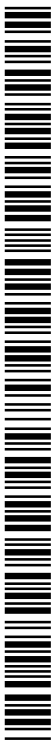
— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES, CONTAINING PYRAZOLE DERIVATIVE

(54) 발명의 명칭 : 피라졸 유도체를 포함하는 심혈관 질환 예방 및 치료용 조성물.

(57) Abstract: The present invention provides a composition comprising a pyrazole derivative compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof. The composition is remarkably effective for preventing and treating cardiovascular diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 피라졸 유도체 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 우수한 심혈관 질환 예방 및 치료효과가 있다.



WO 2012/118308 A2

명세서

발명의 명칭: 피라졸 유도체를 포함하는 심혈관 질환 예방 및 치료용 조성물.

기술분야

- [1] 본 발명은 피라졸 유도체를 포함하는 심혈관 질환 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 동맥경화증, 특히 아테롬성 동맥경화증이란 콜레스테롤, 인지질, 칼슘 등을 함유한 지방성 물질(plaque)이 혈관 내막에 축적되어 동맥은 단단해져 탄력성을 잃고 좁아져서 혈액공급이 저해되거나 압력이 높아져 동맥이 파열, 박리 등이 일어나는 상태를 말한다. 특히, 아테롬성 동맥경화에 의하여 동맥의 협착(혈관의 좁아짐)이 발생하며 이에 따라 혈액 공급이 감소되어 영양분과 산소가 부족하게 되어 심혈관계 질환의 주요 원인이 된다(Libby P, et al., Circulation, 86(6), 47-52, 1992; Lundgren CH, et al., Circulation, 90(4), 1927-1934, 1994; Harker, et al., Ann. NY Acad. Sci., 275, 321-329, 1976). 상기 심혈관계 질환은 일반적 동맥경화증, 심부전, 고혈압성 심장질환, 부정맥, 선천성 심장질환, 심근경색증 및 협심증 등의 심장질환과, 뇌졸중 및 말초혈관질환 등의 혈관질환을 포함하는 질환으로서, 광범위하게는 허혈성 심혈관 질환이 있다.
- [3] 현재 동맥경화가 원인이 되는 심혈관 질환의 치료는 혈관 신생(Angiogenesis)을 위한 치료와 혈관평활 근세포의 증식억제를 통한 혈관 협착 및 재협착 방지(prevention for restenosis) 치료로 나누어 생각할 수 있다.
- [4] 경피적 관상동맥 성형술은 좁아진 관상동맥을 수술에 의하지 않고 확장시켜주는 방법으로 시술 방법으로는 경피적 관상동맥 풍선 확장술, 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술 등이 있다. 경피적 관상동맥 풍선 확장술은 대퇴부나 팔의 동맥을 통하여 가이드용 도관을 삽입하여 대동맥을 통하여 병변이 있는 관상동맥의 입구에 위치시키고, 이 도관의 내부를 통하여 끝에 풍선이 부착되어 있는 도관을 관상동맥의 협착 부위에 위치시킨 후, 풍선을 확장시켜 플라크 등을 압착하여 좁아진 관상동맥을 확장시킴으로써 관상동맥의 혈류개선을 가져오는 방법이다. 또한, 스텐트 삽입술은 철망이 입혀진 풍선을 협착부위에 위치시킨 후 풍선을 확장하여 관상동맥의 내벽에 철망을 입히는 것이며, 이러한 스텐트는 풍선 확장술만 시술하였을 때보다는 재협착의 발생율이 낮으며 스텐트가 혈관 내벽에 대한 지지대 역할을 하는 특성이 있으므로 풍선 확장시 발생하는 합병증의 치료에 사용되고 있다. 이러한 관상동맥 성형술을 이용한 중재적 시술은 수술을 통한 방법보다 간편하고 전신 마취에 의한 위험부담을 줄일 수 있으며 성공률도 높아 세계적으로 널리 이용되고 있는 추세이다.
- [5] 그러나, 관상동맥 성형술의 시술에 경우 치료를 받는 환자의 10 내지 80 %에서

혈관내피의 손상, 혈관막내 혈전증(mural thrombosis), 혈관 평활근세포와 섬유아세포의 이동과 단핵세포 및 임파구의 침윤, 새로운 심내막(neointima) 형성, 세포외기질의 축적(reendothelialization) 및 세포사멸(apoptosis) 등을 통한 재협착(restenosis)이 발생한다. 재협착이 잘 생기는 경우로는 당뇨병, 고령, 최근에 시작된 협심증이나 불안정 협심증 등을 들 수 있다(Leimgruber PP et al., Circulation, vol. 73, 710, 1986).

- [6] 관상동맥 재협착 방지를 위해 아테롬 제거술(atherectomy), 레이저 혈관성형술, 고속회전 아테롬 제거술(rotablator), 절단풍선을 이용한 관상혈관 성형술(cutting balloon angioplast) 및 방사선 조사 등의 새로운 PTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) 장비가 도입된 바 있으며, 항혈소판제, 항혈전제, 혈관확장제, 세포증식 억제제, 지질대사 개선제 및 항산화제 등의 여러 가지 전신적 및 국소약물 요법 및 유전자 요법과 같은 분자 생물학적 치료가 개발되어 시도되었다. 이 중 경구 투여나 정맥 투여와 같은 전신적인 약물요법은 가장 쉽게 적용할 수 있는 치료법이나, 동물실험에서의 재협착 방지 효과가 보고되었을 뿐, PTCA를 시행한 부위에서 목적하는 약물 농도에 도달되지 않고 약물의 부작용으로 인해 대부분 임상실험에서 재협착을 방지하지 못했다. 이론적으로 재협착은 PTCA가 시술된 국소부위의 관상동맥에만 일어나므로, 재협착의 방지를 위해서는 전신적인 약물요법보다는 부위특이적(site-specific)으로 고농도의 약물투여가 가능한 국소 약물 요법(local drug therapy)이 더욱 유용하다. 최근에는 PTCA를 시행한 부위에 직접 약물을 투여하기 위해, 이중풍선 카테터, 디스패치(dispatch) 또는 미세구 풍선(microporous balloon)등이 개발되어 임상에 이용되고 있으며, 장기간 PTCA시술부위에 약물을 전달하기 위해 서방성 미세입자(slow release microsphere)또는 스텐트에 약물을 입혀 치료하는 시도들이 늘고 있다.

- [7] 한편, 최근에는 산화스트레스(oxidative stress)로부터 유발된 ROS(reactive oxygen species)가 심혈관 질환에 연관이 있다는 연구들이 보고되고 있다. 안정한 상태의 산소(triplet oxygen)는 효소계, 환원 대사, 화학약품, 공해물질, 광화학 반응과 같은 환경적 및 생화학적 요인 등에 의해 슈퍼옥사이드 라디칼, 히드록시 라디칼, 과산화수소와 같은 반응성이 큰 활성 산소(Reactive oxygen species: ROS)로 전환되어 다양한 세포 구성 성분인 지질, 단백질, 핵산 및 DNA를 산화시켜 염증을 유발하거나 여러 기관들을 손상시킨다고 알려져 있다(Beckman, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp1620-1624, 1990 : Sagar, S. et al., Mol. Cell Biochem., 111, pp103-108, 1992 : Ames, B. N. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 90, pp7915-7922, 1993). 그 예로 슈퍼옥사이드 음이온(superoxide anion, $\cdot O_2$), 과산화수소(hydrogen peroxide, H_2O_2), 히드록실 라디칼(hydroxyl radical, $\cdot OH$), 단일항 산소(singlet oxygen, 1O_2), 지질과산화에 의해 생성되는 알콕실 라디칼(alkoxyl radical, $RO\cdot$), 퍼옥실 라디칼(peroxyl radical, $ROO\cdot$) 그리고 과산화질소 이온($ONOO\cdot$)을 들 수 있다. 이들 활성산소의 작용은 체내

방어기구인 슈퍼옥사이드디스뮤타제(SOD), 카탈라아제(catalase),
 퍼옥시다아제(oxidase) 등의 항산화 효소 및 비타민 C, E,
 글루타치온(glutathione) 등의 항산화물질의 작용에 의하여 최소화될 수 있으나,
 이러한 생체방어력에 이상이 생기거나 과도한 활성산소에 노출될 경우, 이
 균형이 깨어져서 활성산소가 기질, 단백질, DNA 등을 비가역적으로 파괴하게
 되며, 그 결과, 각종 질병이 유발된다는 것이 보고 되었으며, 특히, 복합성
 동맥경화(multiple atherosclerosis)와 같은 심혈관 질환 발병의 중요 원인인 것으로
 알려져 있다(Griffiths and Lunec, FEBS Lett., 388, pp161-164, 1996 : Squadrito, G.
 L. et al., Free Radic. Biol. Med., 25, pp392-403, 1998 : Choi, J. S. et al., Phytochem.
 Res., 16, pp232-235, 2002 : Beckman, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 87,
 pp1620-1624, 1990).

- [8] 이에, 본 발명자들은 심혈관 질환 예방 및 치료에 유용한 물질을 찾고자 노력한
 결과, 본 발명의 피라졸 유도체가 평활근 세포의 증식 및 이동을 억제할 뿐
 아니라, 활성산소 생성 억제 활성이 우수함을 발견하였으며, 이들이 심혈관
 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

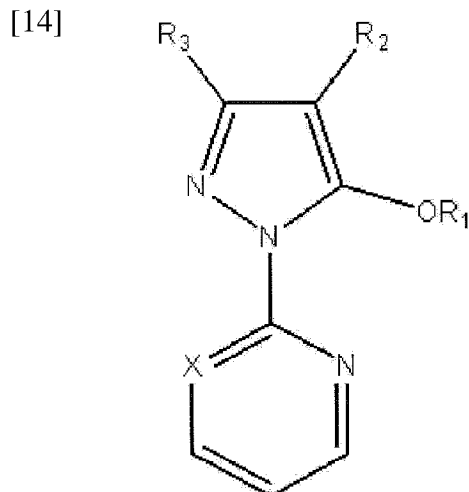
기술적 과제

- [9] 본 발명의 목적은 피라졸 유도체를 포함하는 심혈관 질환 예방 및 치료용
 조성물을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 다른 목적은, 상기 조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을
 제거하는 방법을 제공하는 것이다.
- [11] 또한, 본 발명의 다른 목적은, 상기 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치를
 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [12] 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는
 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다:

[13] [화학식 1]

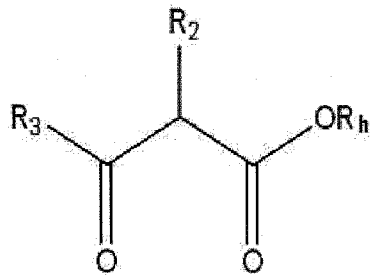


- [15] 상기 식에서,
- [16] X는 -CH- 또는 질소이고;
- [17] R₁은 수소원자 또는 이소프로필옥시카보닐옥시메틸이며;
- [18] R₂는 수소원자, C1 내지 C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 치환되거나 비치환된 벤질이고;
- [19] R₃는 페닐, 니트로페닐, 치환되거나 비치환된 페닐에테닐(phenylethenyl) 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며;
- [20] 여기서, R₁ 및 R₂가 수소원자이면, R₃가 페닐, 니트로페닐 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이고,
- [21] 상기 치환기는 니트로, 하이드록시 또는 메톡시이다.
- [22] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 바람직하게는 X가 -CH-이고 R₁ 및 R₂가 수소원자이면, R₃는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이거나 또는 X가 질소원자이고 R₁ 및 R₂가 수소원자이면 R₃는 치환되거나 니트로페닐 또는 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)일 수 있으며, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 염은 R₁ 및 R₂가 수소원자이면, R₃가 페닐, 니트로페닐 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)일 수 있다.
- [23] 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물일 수 있다:
- [24] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올(211);
- [25] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-벤질-1H-피라졸-5-올(212);
- [26] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-(4-니트로벤질)1H-피라졸-5-올(225);
- [27] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올의 염산염(278);
- [28] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-5-(이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시) 피라졸(306);
- [29] 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-1H-피라졸-5-올의 염산염(308);
- [30] 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-5-히드록시 피라졸(274);
- [31] 3-(4-니트로페닐)-3-[2-(피리미딘-2-일)하이드라조노] 프로피온산 에틸 에스터;
- [32] 1-(피리미딘-2-일)-3-(4-니트로페닐)-5-1H-피라졸-5-올(105);
- [33] 1-(피리딘-2-일)-3-(1,2-디페닐-E-에텐일)-1H-피라졸-5-올(263);
- [34] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-올의 염산염(305);
- [35] 3-(4-메톡시페닐아미노)-1H-피라졸-5-올(15) 또는
- [36] 4-헥실리덴-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(213).
- [37] 한편, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 극성 유기용매에 적가하는 단계; 및
- [38] 상기 화학식 2 및 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 포함하는 상기 극성

유기 용매를 가열하는 단계를 포함하는 제조 방법으로 제조될 수 있다.

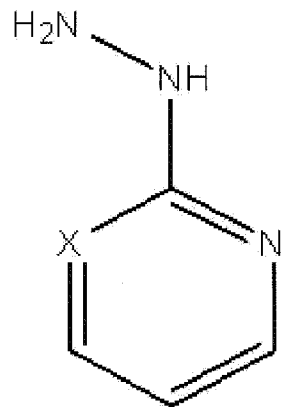
[39] [화학식 2]

[40]



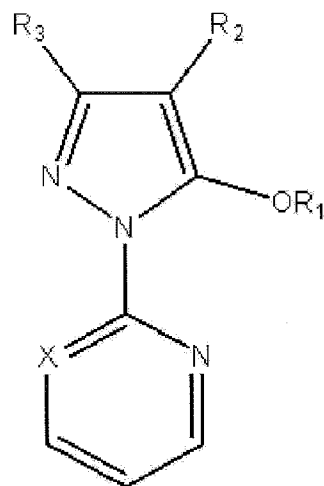
[41] [화학식 3]

[42]



[43] [화학식 1]

[44]



[45] 상기식에서,

[46] X는 -CH- 또는 질소이고;

[47] Rh는 C1-C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기이며;

[48] R1은 수소원자 또는 이소프로필옥시카보닐옥시메틸이며;

[49] R2는 수소원자, C1 내지 C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 치환되거나 비치환된 벤질이고;

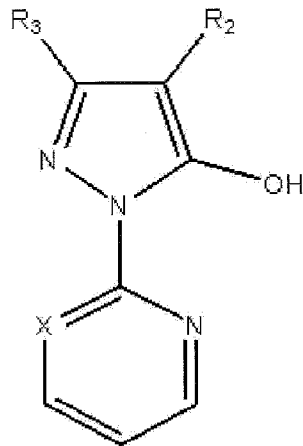
[50] R3는 페닐, 니트로페닐, 치환되거나 비치환된 페닐에테닐(phenylethenyl) 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며;

- [51] 여기서, R_1 및 R_2 가 수소원자이면, R_3 가 페닐, 니트로페닐 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이고,
- [52] 상기 치환기는 니트로, 하이드록시 또는 메톡시이다.
- [53] 상기 화학식 1의 제조시, 출발물질로 사용되는 화학식 2로 표시되는 화합물인 α -치환된 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 에탄올과 같은 유기 용매하에 가열 환류시켜 β -케토 에스테르를 제조할 수 있다. α -치환된 β -케토 에스테르는 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1986, 1139-1143에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있으며, 구체적으로 설명하면 potassium carbonate 또는 cesium carbonate 존재하에서 β -케토 에스테르와 알킬 할라이드와의 반응으로 용이하게 제조할 수 있다.
- [54] 반응물질인 화학식 3으로 표시되는 화합물은 시중에서 판매되는 것을 사용할 수 있으며, 출발물질인 화학식 2로 표시되는 화합물 1 몰 당량에 대하여 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물 약 1 내지 3 몰 당량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 1.3 몰 당량 사용할 수 있다.
- [55] 극성유기용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-이소프로판올, n-부탄올, t-부탄올과 같은 C1-C4 알콜 또는 아세트산 또는 이들의 혼합물 일 수 있으며, 바람직하게는 에탄올 또는 아세트산일 수 있다.
- [56] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 산성 물질과 반응시켜, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 염을 제조할 수 있다. 상기 산성물질은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물과 반응하여 염을 형성할 수 있는 물질이면, 그 종류가 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 산성 물질은 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등의 무기산, 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 등의 유기산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 염산을 들 수 있다.
- [57] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 극성 유기용매에 -4°C 내지 10°C 에서 적가될 수 있다.
- [58] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 포함하는 유기 용매는 용매를 환류시킬 수 있는 온도에서 가열하며, 바람직하게는 약 100 내지 약 130°C 에서 가열할 수 있다.
- [59] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 포함하는 유기 용매는 약 10분 내지 72시간 동안 가열할 수 있다.

[60] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물이 유기 용매 하에서 반응하여 하기의 화학식 4로 표시되는 화합물이 제조될 수 있다.

[61] [화학식 4]

[62]



[63] 상기 식에서,

[64] R_2 는 수소원자, C1 내지 C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 치환되거나 비치환된 벤질이고;

[65] R_3 는 페닐, 니트로페닐, 치환되거나 비치환된 페닐에테닐(phenylethenyl) 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며;

[66] 여기서 치환기는 니트로, 하이드록시 또는 메톡시이고, R_2 가 수소원자이면 R_3 는 페닐, 니트로페닐 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이다.

[67] 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 이소프로필옥시카보닐옥시메틸아이오다이드, 이소프로필옥시카보닐옥시메틸클로라이드 또는 이소프로필옥시카보닐옥시메틸브로마이드와 같은 할라이드 화합물과 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에서 피라졸의 5번 탄소 위치에 이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시기가 결합된 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

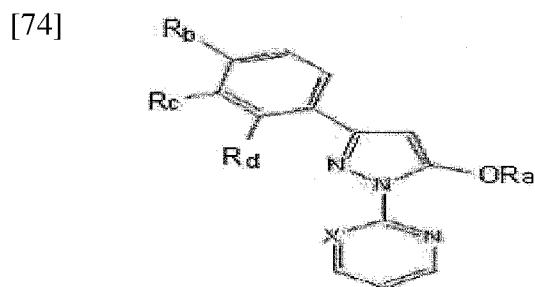
[68] 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 상기 할라이드 화합물의 반응에 있어서, 상기 염기는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘, 트리에틸아민, 이미다졸, 칼륨카보네이트, 나트륨카보네이트, 칼슘카보네이트와 같은 카보네이트의 금속염 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 염기는 상기 화학식 2로 표시되는 화합물 1 몰당량에 대하여 약 2 내지 약 3 몰당량 사용할 수 있다.

[69] 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 상기 할라이드 화합물의 반응에 있어서, 상기 반응 용매는 물과 유기용매의 혼합물일 수 있으며, 바람직하게는 물과 메틸렌클로라이드, 에틸에테르, 에틸아세테이트, THF(tetrahydrofuran) 및 DMF(N,N'-Dimethylformamide) 중에서 선택된 적어도 하나의 유기용매의

혼합물일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 물과 메틸렌클로라이드의 혼합물일 수 있다.

- [70] 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 상기 할라이드 화합물의 반응은 상이동축매 하에서 수행될 수 있다. 이와 같은 경우, 피라졸기의 2번 위치의 아민기가 알킬레이션된 불순물의 생성을 억제하여 보다 높은 순도로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 수득할 수 있다.
- [71] 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 상기 할라이드 화합물의 반응에 있어서, 반응 온도는 약 0 내지 약 40°C 가 바람직하며, 15 내지 30°C가 더 바람직하며, 반응시간은 10 내지 12시간 정도가 바람직하나, 반응 속도에 따라 반응 온도를 더 높일 수 있으며 반응시간을 더 증가시킬 수 있다.
- [72] 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다:

[73] [화학식 I]



- [75] 상기식에서,
- [76] X는 -CH- 또는 질소이고;
- [77] Ra는 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이고;
- [78] Rb, Rc 또는 Rd는 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, Rb, Rc 및 Rd는 모두 수소원자는 아니다.
- [79] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물일 수 있다:
- [80] 1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [81] 1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [82] 3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [83] 1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-올,
- [84] 3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,
- [85] 3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

- [86] 3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [87] 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [88] 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [89] 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [90] 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [91] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [92] 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [93] 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [94] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [95] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [96] 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘,
- [97] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [98] t-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [99] t-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [100] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [101] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [102] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 아세테이트,
- [103] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [104] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [105] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [106] t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [107] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [108] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [109] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [110] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [111] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [112]
- [113] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [114] t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [115] t-부틸 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [116] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [117] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [118] t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,

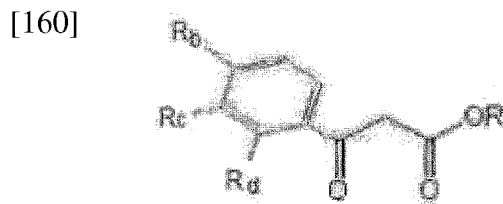
- [119] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [120] t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [121] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [122] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [123]
- [124] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [125] t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트,
- [126] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [127] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [128] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트,
- [129] 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘,
- [130] 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘,
- [131] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [132] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [133] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [134] 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [135] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [136] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [137] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [138] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [139] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [140] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [141] 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [142] 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [143] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [144] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [145] 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [146] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [147] 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [148] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [149] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [150] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [151] 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [152] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,

- [153] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
 [154] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
 [155] 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
 [156] 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올.

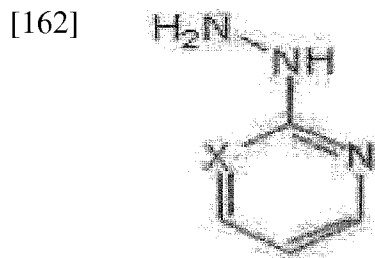
[157] 한편, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기와 같은 방법으로 제조될 수 있다.

[158] 구체적으로, 상기 화학식 I에 해당하는 하기 화학식 I-1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 II의 화합물과 화학식 III 화합물을 극성 유기용매에 넣고 가열시켜 화학식 I-1의 화합물을 제조하는 방법으로 제조될 수 있다.

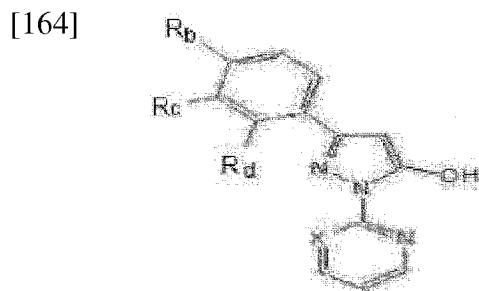
[159] [화학식 II]



[161] [화학식 III]



[163] [화학식 I-1]



- [165] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;
 [166] R은 (C1-C4)알킬기이며;
 [167] R_b, R_c 또는 R_d는 각각 수소원자, 할로젠원자, 할로(C1-C3)알킬기 또는 (C2-C6)알콕시기이나, R_b, R_c 및 R_d는 모두 수소원자가 아니다.
 [168] 상기 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.

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

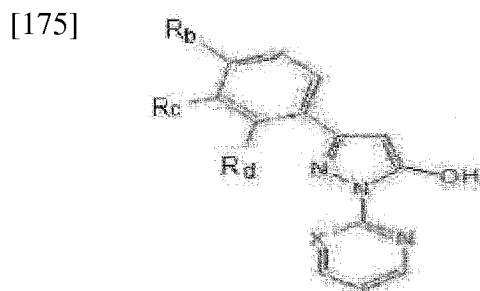
[170] 상기 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 극성유기용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-이소프로판올, n-부탄올, t-부탄올과 같은 C1-C4 알콜, 아세트산 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 것이 바람직하다. 에탄올 또는 아세트산인 경우가 보다 바람직하다.

[171] 상기 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 가열은 용매를 환류시킬 수 있는 온도가 바람직하며, 예를 들어 약 100 내지 약 130°C에서 수행되는 것이 바람직하다.

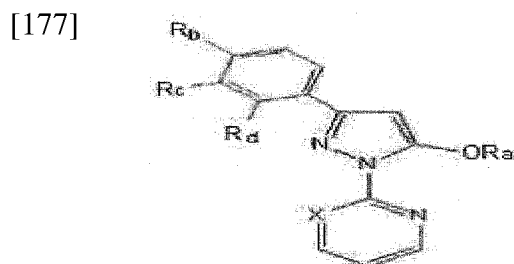
[172] 상기 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 반응시간은 2 내지 72시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.

[173] 상기 화학식 I에 해당하는 하기 화학식 I-2의 화합물로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 I-1의 화합물을 염기존재하에 아세틸클로라이드, 트리스(C1-C4)알킬실릴 클로라이드 또는 다-t-부틸디카보네이트(BOC_2O)중에서 선택 1종과 반응시켜 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 방법으로 제조될 수 있다.

[174] [화학식 I-1]



[176] [화학식 I-2]



[178] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

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

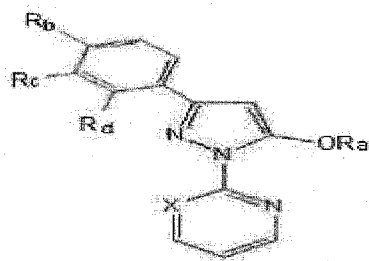
[180] Rb, Rc 또는 Rd는 각각 수소원자, 할로겐원자, 할로(C1-C3)알킬기 또는

(C2-C6)알콕시기이나, R_b , R_c 및 R_d 는 모두 수소원자는 아니다.

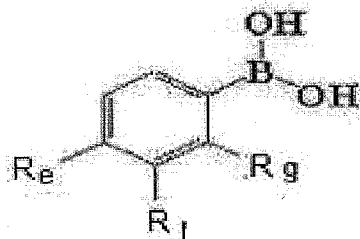
- [181] 상기 화학식 I-2의 화합물 제조방법에서, 반응물질인 아세틸클로라이드, 트리스(C1-C4)알킬실릴 클로라이드 또는 디-*t*-부틸디카보네이트(BOC_2O)의 사용량은 출발물질인 화학식 I-1의 화합물의 당량 대비 1.2 내지 5 당량 사용하는 것이 바람직하다.
- [182] 상기 화학식 I-2의 화합물 제조방법에서 염기는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘, 트리에틸아민 및 이미다졸 중에서 선택된 것이 바람직하며, 촉매로는 4-디메틸아미노피리딘이 더 바람직하다. 여기서 염기의 사용량은 2 내지 3당량 사용하는 것이 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.
- [183] 상기 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.
- [184] 상기 화학식 I-2의 화합물 제조방법에서, 반응 온도는 약 0 내지 약 40°C 가 바람직하며, 15 내지 30°C가 더 바람직하며, 반응시간은 10 내지 12시간 정도가 바람직하나, 반응 속도에 따라 반응 온도를 더 높일 수 있으며 반응시간을 더 증가시킬 수 있다.
- [185] 또한, 상기 화학식 I에 해당하는 하기 화학식 I-3의 화합물로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 I-2의 화합물과 하기 화학식 IV의 화합물을 팔라듐 금속촉매 및 염기 존재하에 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 제조하는 방법으로 제조될 수 있다.

[186] [화학식 I-2]

[187]



- [188] 상기 화학식 I-2에서, X는 -CH- 또는 질소이고;
- [189] Ra는 수소, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, (*t*-부톡시)카보닐기이며;
- [190] Rb, Rc 또는 Rd는 각각 수소원자 또는 할로젠 원자이나, Rb, Rc 및 Rd는 모두 수소원자는 아니고,
- [191] [화학식 IV]
- [192]

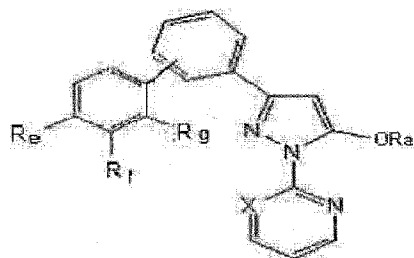


[193] 상기 화학식 IV에서,

[194] R_e , R_f 또는 R_g 는 각각 수소원자 또는 할로겐 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 페녹시기, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로겐 원자로 치환된 페닐기이거나, R_e 및 R_f 또는 R_f 및 R_g 은 $-OCH_2O-$ 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 이나, R_e , R_f 및 R_g 은 모두 수소원자가 아니며,

[195] [화학식 I-3]

[196]



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

[198] R_a 는 수소, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

[199] R_e , R_f 또는 R_g 는 각각 수소원자, 할로겐 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 페녹시기, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로겐 원자로 치환된 페닐기이거나, R_e , 및 R_f 또는 R_f 및 R_g 은 $-OCH_2O-$ 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 이나, R_e , R_f 및 R_g 은 모두 수소원자가 아니다.

[200] 상기 화학식 I-3의 화합물 제조방법에서, 반응물질인 화학식 IV의 화합물은 시중에서 판매하는 것을 구입하여 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.

[201] 상기 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 가능하나, $PdCl_2(dppf)$ 및 $dppf(1,1'$ -Bis(diphenylphosphino)ferrocene)인 것이 더 바람직하다. 여기서 팔라듐 금속촉매의 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 사용하는 것이 바람직하다.

[202] 상기 화학식 I-3의 화합물 제조방법에서, 염기는 K_3PO_4 , K_2CO_3 , $Ba(OH)_2$, CS_2CO_3

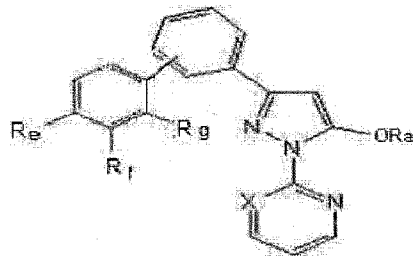
중에서 선택된 것이 바람직하며, 염기 사용량은 화학식 I-2 화합물의 사용 몰당량 대비 1 내지 3 몰 당량이 바람직하다.

[203] 상기 화학식 I-3의 화합물 제조방법에서, 반응온도는 90 내지 110°C인 것이 바람직하며, 반응용매는 1,4-디옥산, THF, DMF, Toluene 중에서 선택된 것이 바람직하다.

[204] 또한, 상기 화학식 I에 해당하는 하기 화학식 I-4의 화합물로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 I-3의 화합물을 유기산 존재하에 화학식 I-4의 화합물로 전환시키는 방법으로 제조될 수 있다.

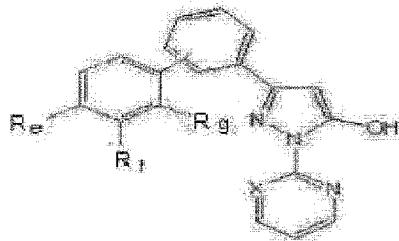
[205] [화학식 I-3]

[206]



[207] [화학식 I-4]

[208]



[209] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[210] R_a 는 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

[211] R_e , R_f 또는 R_g 는 각각 수소원자, 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시, 펜옥시기, 벤질옥시, 포르밀기, 페닐기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이거나, R_e 및 R_f 또는 R_f 및 R_g 은 -OCH₂O- 또는 -CH=CH-CH=CH- 이나, R_e , R_f 및 R_g 은 모두 수소원자가 아니다.

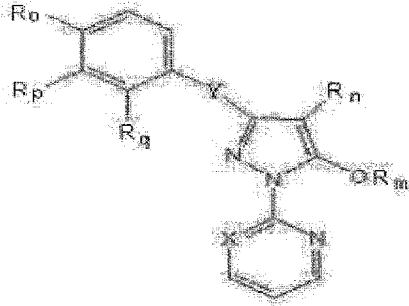
[212] 상기 화학식 I-4 화합물의 제조방법에서, 유기산은 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, HF 및 HCl중에서 선택된 것이 바람직하며, 트리플루오로아세트산이 더 바람직하다. 여기서 유기산의 사용량은 화학식 I-3 화합물의 당량 대비 약 2 내지 10당량이 바람직하며, 4 내지 6당량이 더 바람직하다.

[213] 상기 화학식 I-4 화합물의 제조방법에서, 반응온도는 약 0 내지 40°C가 바람직하며, 15 내지 30°C가 더 바람직하다. 반응용매는 메틸렌클로라이드, THF, 클로로포름, 디클로로에탄 중에서 선택된 것이 바람직하다.

[214] 본 발명은 하기 화학식 A로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다:

[215] [화학식 A]

[216]



[217] 상기식에서,

[218] X는 -CH- 또는 질소이고;

[219] Y는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- 또는 -O-CH₂- 이며;

[220] R_m은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디아릴보란일기 또는 (t-부톡시)카바밀기이고;

[221] R_n은 수소원자 또는 C1-C4 알킬기이며;

[222] R_o, R_p 또는 R_q는 각각 수소원자, 히드록시기, 할로젠원자, (C6-C10) 아릴기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 트리(C1-C4)알킬실란옥시기, 또는 벤조디옥솔일기이거나;

[223] R_o 및 R_p 또는 R_p 및 R_q는 함께 -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-,

[224] -CH=CH-CH=CH-CH₂- 이다.

[225] 상기 화학식 A로 표시되는 화합물은 바람직하게는 X가 -CH- 또는 질소이고; Y는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- 또는 -O-CH₂- 이며; R_m 및 R_n은 수소원자이고; R_o, R_p 또는 R_q는 각각 수소원자, 히드록시기, 할로젠원자, (C6-C10) 아릴기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 트리(C1-C4)알킬실란옥시기, 또는 벤조디옥솔일기이거나; R_o 및 R_p 또는 R_p 및 R_q은 함께 -CH₂-CH=CH- 또는 -CH=CH-CH=CH- 일 수 있다.

[226] 상기 화학식 A로 표시되는 화합물은 바람직하게는 X가 -CH=CH-인 경우, 트랜스 또는 시스 이성질체일 수 있으며, 더욱 바람직하게는, 트랜스 이성질체일 수 있다.

[227] 상기 화학식 A로 표시되는 화합물은 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물일 수 있다:

[228] 3-벤질-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

[229] 3-(o-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

[230] 3-(p-메톡시벤질)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

[231] 3-펜에틸-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

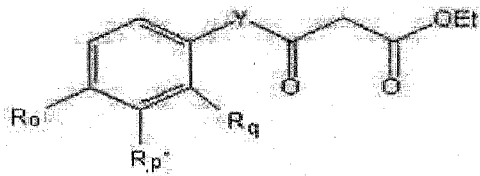
[232] 3-(p-클로로벤질)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

[233] 3-(펜옥시메틸)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

[234] 3-(나프탈렌-3-일옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

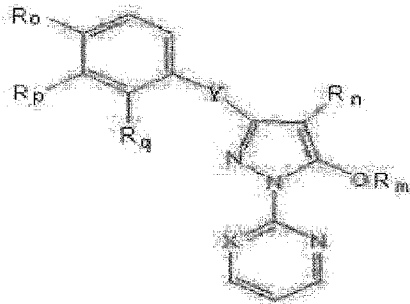
[235] 3-((4-클로로펜옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올,

- [236] 3-((2,4-디클로로펜옥시메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [237] 1-(피리딘-2-일)-3-스티릴-1*H*-피라졸-5-올,
- [238] 3-(4-메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [239] 3-(3,4-디메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [240] 3-(3,4-디클로로스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [241] 3-(4-*i*-프로필스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [242] 3-(4-트리플로로메틸스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [243] 3-(4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [244] 3-(3-메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [245] 3-(3,5-디메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [246] 3-(3-메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-티올
- ,
- [247] 3-(4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [248] 3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [249] 3-(3,5-디메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [250] 3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-티올,
- [251] 4-((*E*)-2-(5-아미노-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)비닐)-2-메톡시페놀.
- [252] 본 발명의 화학식 A의 화합물은 하기 열거된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된 것이 보다 더 바람직하다:
- [253] 3-펜에틸-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [254] 3-(*p*-클로로벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [255] 3-(펜옥시메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [256] 3-(나프탈렌-3-일옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [257] 3-((2,4-디클로로펜옥시메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [258] 1-(피리딘-2-일)-3-스티릴-1*H*-피라졸-5-올,
- [259] 3-(4-메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [260] 3-(3,4-디메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [261] 3-(3,4-디클로로스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [262] 3-(4-트리플로로메틸스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [263] 3-(4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [264] 3-(4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올,
- [265] 3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-티올.
- [266] 한편, 상기 화학식 A로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 B의 화합물과 2-히드라지노피리딘을 극성 유기용매에 넣고 가열시켜 화학식 A의 화합물을 제조하는 방법으로 제조될 수 있다.
- [267] [화학식 B]
- [268]



[269] [화학식 A]

[270]



[271] 상기식에서, X는 -CH- 이고;

[272] Y는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- 또는 -O-CH₂- 이며;

[273] R_m은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디아릴보란일기 또는 (t-부톡시)카바틸기이고;

[274] R_n은 수소원자, 또는 C1-C4 알킬기이며;

[275] R_o, R_p 또는 R_q는 각각 수소원자, 히드록시기, 할로젠원자, (C6-C10) 아릴기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 트리(C1-C4)알킬실란옥시기, 또는 벤조디옥솔일기이거나;

[276] R_o 및 R_p 또는 R_p 및 R_q는 함께 -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-,

[277] -CH=CH-CH=CH-CH₂- 이다.

[278] X는 -CH- 또는 질소이고; Y는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- 또는 -O-CH₂-이며; R_m 및 R_n은 수소원자이고; R_o, R_p 또는 R_q는 각각 수소원자, 히드록시기, 할로젠원자, (C6-C10) 아릴기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 트리(C1-C4)알킬실란옥시기, 또는 벤조디옥솔일기이거나; R_o 및 R_p 또는 R_p 및 R_q는 함께 -CH₂-CH=CH- 또는 -CH=CH-CH=CH- 인 화학식 A의 화합물을 제조하는 것이 보다 바람직하다.

[279] 출발물질로 사용되는 화학식 B 화합물인 β-케토 에스테르는 상업적으로 판매되는 것을 사용할 수 있다. 또는 Y가 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-O- 또는 -O-CH₂-인 경우, 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 에탄올 용매하에 가열 환류시켜 제조할 수 있다. Y가 -CH=CH-인 경우는, 신남산 유도체에 카보닐디이미다졸(CDI)과 반응시켜 신남산 유도체의 산(acid) 부위를 아실 이미다졸리드로 활성화 시킨후, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(LiHMDS) 존재하에 에틸아세테이트 또는 에틸티오아세테이트 중 어느 하나와 반응시켜

제조할 수 있다.

- [280] 2-히드라지노피리딘은 화합물 II의 사용몰량 대비 1.0 내지 3 몰 당량 사용하는 것이 바람직하다.
- [281] 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.
- [282] 가열은 용매를 환류시킬 수 있는 온도가 바람직하며, 예를 들어 약 100 내지 약 130°C에서 수행되는 것이 바람직하다.
- [283] 반응시간은 2 내지 72시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.
- [284] 본 발명은 또한 하기 열거된 화합물 중에서 선택된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다:
- [285] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1*H*-피라졸-5-올(211);
- [286] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-벤질-1*H*-피라졸-5-올(212);
- [287] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-(4-니트로벤질)1*H*-피라졸-5-올(225);
- [288] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1*H*-피라졸-5-올의 염산염(278);
- [289] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1*H*-5-(이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시)피라졸(306);
- [290] 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-*E*-에텐일]-4-벤질-1*H*-피라졸-5-올의 염산염(308);
- [291] 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-*E*-에텐일]-4-벤질-5-히드록시피라졸(274);
- [292] 3-(4-니트로페닐)-3-[2-(피리미딘-2-일)하이드라조노] 프로피온산 에틸 에스터;
- [293] 1-(피리미딘-2-일)-3-(4-니트로페닐)-5-1*H*-피라졸-5-올(105);
- [294] 1-(피리딘-2-일)-3-(1,2-디페닐-*E*-에텐일)-1*H*-피라졸-5-올(263);
- [295] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-1*H*-피라졸-5-올의 염산염(305);
- [296] 3-(4-메톡시페닐아미노)-1*H*-피라졸-5-올(15);
- [297] 4-헥실리덴-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올(213);
- [298] 1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-5-올;
- [299] 1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-5-올;
- [300] 3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [301] 1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1*H*-피라졸-5-올;
- [302] 3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [303] 3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [304] 3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [305] 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [306] 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [307] 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

- [308] 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [309] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [310] 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [311] 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [312] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [313] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [314] 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘;
- [315] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [316] t-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [317] t-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [318] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [319] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [320] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 아세테이트;
- [321] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [322] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [323] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [324] t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [325] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [326] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [327] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [328] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [329] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [330] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [331] t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [332] t-부틸 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [333] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [334] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [335] t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [336] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [337] t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [338] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

- [339] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [340] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [341] t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [342] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [343] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [344] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [345] 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘;
- [346] 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘;
- [347] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [348] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [349] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [350] 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [351] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [352] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [353] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [354] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [355] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [356] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [357] 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [358] 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [359] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [360] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [361] 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [362] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [363] 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [364] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [365] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [366] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [367] 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [368] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [369] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [370] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [371] 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [372] 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [373] 3-벤질-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [374] 3-(o-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

- [375] 3-(p-메톡시벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [376] 3-펜에틸-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [377] 3-(p-클로로벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [378] 3-(펜옥시메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [379] 3-(나프탈렌-3-일옥시)메틸-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [380] 3-((4-클로로펜옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [381] 3-((2,4-디클로로펜옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [382] 1-(피리딘-2-일)-3-스티릴-1*H*-피라졸-5-올;
- [383] 3-(4-메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [384] 3-(3,4-디메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [385] 3-(3,4-디클로로스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [386]
- [387] 3-(4-*i*-프로필스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [388] 3-(4-트리플로로메틸스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [389] 3-(4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [390] 3-(3-메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [391] 3-(3,5-디메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [392] 3-(3-메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-티올 ;
- [393] 3-(4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [394] 3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [395] 3-(3,5-디메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [396] 3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-티올; 및
- [397] 4-((*E*)-2-(5-아미노-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)비닐)-2-메톡시페놀.
- [398] 본 발명에서, 약제학적으로 허용되는 염은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 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 등일 수 있으며, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산염일 수 있다.
- [399] 본 발명의 조성물은 평활근세포의 이동을 효율적으로 저해할 뿐 아니라, 활성산소의 생성을 억제하여, 동맥경화 및 혈관 재협착 치료 등 심혈관계 질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 더욱이 본 발명의 조성물은 동맥경화

치료효과가 입증된 기존의 피라졸 유도체(등록특허 제10-0987557호 참조)와 유사한 정도의 심혈관계 질환 치료 효과를 나타내면서도, 독성이 훨씬 낮을 뿐 아니라 혈액에서 안정성이 매우 우수하여, 부작용 없이 심혈관계 질환을 치료할 수 있는 장점이 있다.

- [400] 따라서, 본 발명의 조성물은 심혈관계 질환의 치료에 유용하며, 특히, 혈관 재협착의 예방 및 치료에 효과적이다. 즉, 본 발명의 조성물은 협심증 또는 심근경색을 유발하는 관동맥 협착을 예방 및 치료하기 위한 목적으로 사용될 수 있으며, 관동맥 협착을 치료하기 위한 목적으로 시술된 경피적 관동맥 성형술 이후 빈번히 발생하는 재협착을 방지하기 위한 목적으로도 사용될 수 있다. 경피적 관동맥 성형술의 예로는 풍선혈관성형술, 스텐트 삽입, 관동맥 우회술 및 동맥-정맥 문합술 등이 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물의 사용 일례는 일반 약제와 동일하게 투여하거나 스텐트에 도포하는 것이다. 바람직하게는 서방형 약물방출형 스텐트에 사용된다.
- [401] 본 발명에서 "심혈관 질환"은 상기 심혈관계 질환은 심부전, 고혈압성 심장질환, 부정맥, 선천성 심장질환, 심근경색증 및 협심증 등의 심장질환과, 뇌졸중 및 말초혈관질환 등의 혈관질환을 포함하는 질환으로서, 광범위하게는 허혈성 심혈관 질환일 수 있으며, 특히, 동맥경화 또는 혈관 재협착증일 수 있다.
- [402] 본 발명의 조성물은 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 율활제, pH 조절제, 산화방지제, 용해보조제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.
- [403] 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.
- [404] 붕해제는 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.
- [405] 율활제는 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.

[406] 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.

[407] 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 에스테르, 도큐세이트 나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있다.

[408] 또한, 지연방출성 제제를 만들기 위해 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 및 친수성 고분자를 포함할 수 있다.

[409] 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-아크릴산옥틸공중합체와 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.

- [410] 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, 유드라짓RSPO)등], 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스로오아실레이트, 셀룰로오스로트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트 및 셀룰로오스 트리아세테이트 등이 있다.
- [411] 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.
- [412] 상기 친수성 고분자는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 말한다. 예를 들어, 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 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 제인과 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.
- [413] 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용하여 본 발명의 제제를 제제화할 수 있다.
- [414] 본 발명에서 첨가제의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은

아니며, 상기한 첨가제를 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.

- [415] 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.
- [416] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A로 표시되는 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 포유류를 포함하는 대상체에 투여하여 심혈관 질환 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 심혈관 질환 예방 및 치료용 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 심혈관 질환 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 제한되지 않는다.
- [417] 본 발명에 따른 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물은 일일 1회 또는 일정한 시간 간격을 두고 일일 2회 이상 투여될 수 있다.
- [418] 본 발명의 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A로 표시되는 화합물, 상기 열거된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 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.
- [419] 또한, 본 발명은 혈관 재협착을 치료 또는 예방하기 위한, 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A의 화합물을 포함하는 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치를 제공한다. 국소 투여용 약물 전달 장치는 바람직하게는 본 발명의 조성물을 도포한 이식가능한 스텐트이다.
- [420] 본 발명에서 스텐트라 함은 상기에서 언급한 바와 같이 관내 적용(endoluminal appilcation), 예를 들면 혈관 내에 적용하기 위한 일반적인 장치를 의미하는 것으로, 혈액의 흐름이 순조로워야 되는 부위에 질환이 발생하여 그 흐름에 장애가 발생하였을 때, 외과적으로 개복 수술을 하지 않고 x-선 투시 하에서 좁아지거나 막힌 혈관부위에 삽입하여 혈액의 흐름을 정상화시키는 원통형의 의료용 재료를 의미한다. 예를 들어 혈관 내 스텐트(vascular stent)는 Eric J Topol 저 "Textbook of Interventional Cardiology", Saunders Company, 1994에 기술되어 있다. 바람직하게는 서방형 약물방출형 스텐트이다.
- [421] 구체적인 일례로, 본 발명에 따른 스텐트를 제조하기 위하여, 상기 조성물을 스텐트에 코팅할 수 있다.
- [422] 스텐트에 조성물을 코팅하는 방법으로는 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 통상의 코팅방법을 적용할 수 있고, 예를 들어

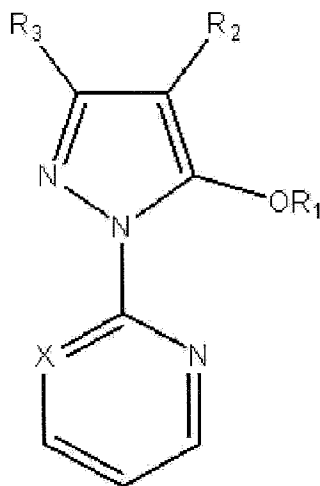
침염코팅(dip-coated)과 고분자와 함께 코팅(polymer coated) 하는 방법이 있으며, 침염코팅법은 가장 간단한 코팅 방법이며, 약학 조성물만이 코팅되기 때문에 약물만의 생물학적 효과를 관찰하기에 용이하나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물이 천천히 방출될 수 있도록 상기 조성물을 약물방출형 스텐트에 고분자 물질과 혼합한 후 코팅하여 본 발명의 스텐트를 제조할 수 있다. 약물방출형 스텐트에 사용될 수 있는 고분자 물질은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 폴리우레탄, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, PLLA-폴리-글라이콜산 공중합체(PLGA), 폴리카프로락톤, 폴리-(하이드록시부티레이트/하이드록시발레레이트)공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리테트라 플루오로에틸렌, 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(에테루레탄 우레아), 실리콘, 아크릴, 에폭사이드, 폴리에스테르, 우레탄, 파알렌, 폴리포스파진 고분자, 플루오로 고분자, 폴리아마이드 및 폴리올레핀 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[423] 또한, 본 발명은 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A의 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공한다.

[424] 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공한다.

[425] [화학식 1]

[426]



[427] 상기 식에서,

[428] X는 -CH- 또는 질소이고;

[429] R₁은 수소원자 또는 이소프로필옥시카보닐옥시메틸이며;

[430] R₂는 수소원자, C1 내지 C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 치환되거나 비치환된 벤질이고; 및

[431] R₃는 페닐, 니트로페닐, 치환되거나 비치환된 페닐에테닐(phenylethenyl) 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며;

[432] 여기서, X가 -CH-이고 R₁ 및 R₂가 수소원자이면, R₃는 치환되거나 비치환된

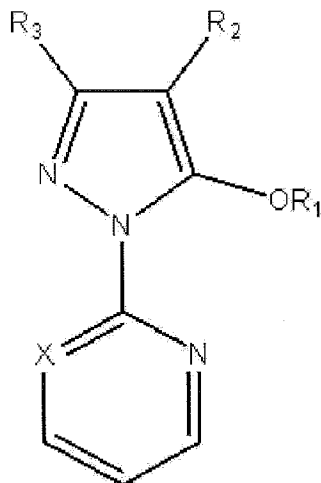
디페닐에테닐이거나 또는 X가 질소원자이고 R₁ 및 R₂가 수소원자이면, R₃는 치환되거나 니트로페닐 또는 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며,

[433] 상기 치환기는 니트로, 하이드록시 또는 메톡시이다.

[434] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공한다.

[435] [화학식 1]

[436]



[437] 상기 식에서,

[438] X는 -CH- 또는 질소이고;

[439] R₁은 수소원자 또는 이소프로필옥시카보닐옥시메틸이며;

[440] R₂는 수소원자, C1 내지 C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 치환되거나 비치환된 벤질이고; 및

[441] R₃는 페닐, 니트로페닐, 치환되거나 비치환된 페닐에테닐(phenylethenyl) 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며;

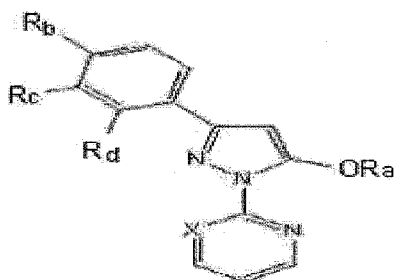
[442] 여기서, R₁ 및 R₂가 수소원자이면 R₃가 페닐, 니트로페닐 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐이고,

[443] 상기 치환기는 니트로, 하이드록시 또는 메톡시이다.

[444] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공한다.

[445] [화학식 I]

[446]



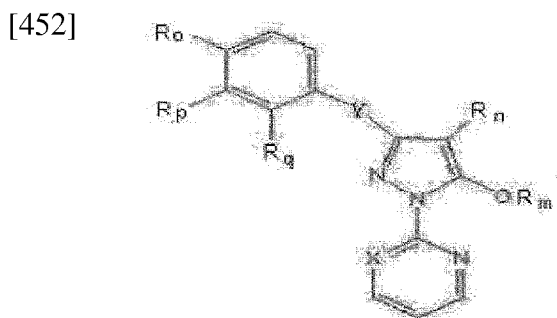
[447] 상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[448] R_a 는 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디페닐보란일기 또는 (t-부톡시)카보닐기이며;

[449] R_b , R_c 또는 R_d 는 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, R_b , R_c 및 R_d 는 모두 수소원자가 아니다.

[450] 본 발명은 하기 화학식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공한다.

[451] [화학식 A]



[453] 상기 식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

[454] Y는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- 또는 -O-CH₂- 이며;

[455] R_m 은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기, 디아릴보란일기 또는 (t-부톡시)카바밀기이고;

[456] R_n 은 수소원자 또는 C1-C4 알킬기 이며 ;

[457] R_o , R_p 또는 R_q 는 각각 수소원자, 히드록시기, 할로젠원자, (C6-C10) 아릴기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 트리(C1-C4)알킬실란옥시기, 또는 벤조디옥솔일기이 거나;

[458] R_o 및 R_p 또는 R_p 및 R_q 는 함께 -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-,

[459] -CH=CH-CH=CH-CH₂- 이다.

[460] 본 발명은 하기의 열거된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공한다.

[461] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올(211);

[462] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-벤질-1H-피라졸-5-올(212);

[463] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-(4-니트로벤질)1H-피라졸-5-올(225);

[464] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올의 염산염(278);

- [465] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-5-(이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시) 피라졸(306);
- [466] 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-1H-피라졸-5-올의 염산염(308);
- [467] 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-5-히드록시 피라졸(274);
- [468] 3-(4-니트로페닐)-3-[2-(피리미딘-2-일)하이드라조노] 프로피온산 에틸 에스터;
- [469] 1-(피리미딘-2-일)-3-(4-니트로페닐)-5-1H-피라졸-5-올(105);
- [470] 1-(피리딘-2-일)-3-(1,2-디페닐-E-에텐일)-1H-피라졸-5-올(263);
- [471] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-올의 염산염(305);
- [472] 3-(4-메톡시페닐아미노)-1H-피라졸-5-올(15);
- [473] 4-헥실리덴-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(213);
- [474] 1-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올;
- [475] 1-(피리딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-올;
- [476] 3-(3-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [477] 3-(4-니트로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [478] 3-(4-메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [479] 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [480] 1-(피리딘-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-올;
- [481] 3-(2-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [482] 3-(3-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [483] 3-(4-플루오로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [484] 3-(2-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [485] 3-(3-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [486] 3-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [487] 3-(3-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [488] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [489] 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [490] 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [491] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [492] 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-올;
- [493] 2-(3-(4-요오도페닐)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1H-피라졸-1-일)피리딘;
- [494] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [495] t-부틸 3-(2-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트;
- [496] t-부틸 3-(3-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트;
- [497] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트;
- [498] t-부틸 3-(4-요오도페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 카보네이트;
- [499] 3-(4-브로모페닐)-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일 아세테이트;

- [500] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [501] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [502] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [503] t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [504] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [505] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [506] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [507] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [508] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [509] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [510] t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [511] t-부틸 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [512] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [513] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [514] t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [515] t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [516] t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [517] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [518] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [519] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [520] t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 카보네이트;
- [521] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [522] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [523] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;
- [524] 2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-*1H*-피라졸-1-일)피리딘;
- [525] 2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-*1H*-피라졸-1-일)피리딘;
- [526] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [527] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [528] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;

- [529] 3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [530] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [531] 3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [532] 3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [533] 3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [534] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [535] 3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [536] 3'-(3-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [537] 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [538] 3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [539] 3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [540] 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [541] 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [542] 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [543] 3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [544] 3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [545] 3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [546] 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [547] 3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [548] 3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [549] 3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [550] 3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [551] 4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [552] 3-벤질-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [553] 3-(*o*-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [554] 3-(*p*-메톡시벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [555] 3-펜에틸-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [556] 3-(*p*-클로로벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [557] 3-(펜옥시메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [558] 3-(나프탈렌-3-일옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [559] 3-((4-클로로펜옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [560] 3-((2,4-디클로로펜옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [561] 1-(피리딘-2-일)-3-스티릴-1*H*-피라졸-5-올;
- [562] 3-(4-메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [563] 3-(3,4-디메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [564] 3-(3,4-디클로로스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [565] 3-(4-*i*-프로필스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
- [566] 3-(4-트리플로로메틸스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

- [567] 3-(4-t-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [568] 3-(3-메톡시-4-t-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [569] 3-(3,5-디메톡시-4-t-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [570] 3-(3-메톡시-4-t-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-티올 ;
- [571] 3-(4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [572] 3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [573] 3-(3,5-디메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올;
- [574] 3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-티올; 및
- [575] 4-((E)-2-(5-아미노-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-3-일)비닐)-2-메톡시페놀.
- [576] 본 발명은 하기의 열거된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공한다.
- [577] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-*1H*-피라졸-5-올의 염산염(278);
- [578] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-*1H*-피라졸-5-올의 염산염(305);
- [579] 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-*1H*-5-(이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시) 피라졸(306); 및
- [580] 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-*E*-에텐일]-4-벤질-*1H*-피라졸-5-올의 염산염(308).
- [581] 본 발명의 혈관 협착 제거 방법은 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A의 화합물을 포함하는 조성물을 약학적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있다는 것은 당업자에게 자명한 일이다. 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효량은 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 경우에 따라 다른 제제가 사용되는지의 여부를 비롯한 구체적 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 구체적 조성물과 함께 사용되거나 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자와 의약 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용하는 것이 바람직하다.
- [582] 본 발명의 바람직한 한 양태로서, 본 발명의 치료방법은 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 하나 또는 그 이상의 공지의 치료제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [583] 공지의 치료제로는 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 실로리무스(silormus) 등을 예시할 수 있고, 공지의 치료제의 약학적 유효량은 당업계에 공지되어 있으며 증상의 정도, 본 발명의 조성물과의 병용 투여 등의 제반 조건을 고려하여 처치의가 그 양을 조절할 수 있다. 이와 같이 공지의 치료제를 병용 투여함으로써, 본 발명의 조성물에 의해 공지의 치료제의 부작용 등을 경감시킬

수 있을 뿐만 아니라과의 승적인 치료효과도 기대할 수 있다. 이들 공지의 치료제는 경우에 따라 복합제제 또는 동시에 투여되거나, 또는 본 발명의 조성물과 시간의 간격을 두고 투여될 수 있다.

[584] 또한, 본 발명은 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물을 제조하기 위한 상기 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A의 화합물을 포함하는 조성물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염의 심혈관 질환 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[585] 또한, 본 발명은 혈관 재협착 예방 및 치료용 약학조성물을 제조하기 위한 상기 화학식 1, 화학식 I 또는 화학식 A의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염의 혈관 재협착 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

발명의 효과

[586] 본 발명의 화합물은 활성산소 생성 억제 활성이 우수하며 또한 종래의 치료제와 같은 특별한 부작용이 없이 심혈관 질환 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[587]

도면의 간단한 설명

[588] 도 1은 실험군과 대조군에 의한 평활근세포 이동 정도를 현미경으로 관찰한 도이다.

[589] 도 2는 실험군과 대조군에 의한 평활근세포 이동 정도를 비교하여 그래프로 나타낸 것이다.

[590] 도 3은 실험군과 대조군을 처리한 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)를 공초점 현미경(confocal microscope)으로 관찰한 도이다.

[591] 도 4는 실험군과 대조군을 처리한 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)의 relative fluorescence intensity를 계산하여 그래프로 나타낸 것이다.

[592] 도 5 내지 10은 각각 Nox1/Nox2/Nox3/Nox4/Duox1/Duox2 membrane에서 실험군과 대조군의 relative superoxide generation 값을 계산하여 그래프로 나타낸 것이다.

[593]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

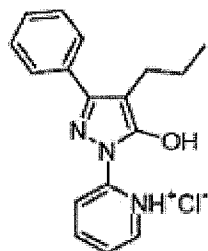
[594] 이하 하기 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예로 한정되는 것은 아니다.

[595] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma-Aldrich Korea, Alfa Aesar, 또는 Tokyo Chemical Industry(TCI)로부터 구입한 것이며,¹ H-NMR 데이터는 JEOL사의 Eclipse FT 300 MHz Spectrometer로 측정된 값이고, ¹³C-NMR 데이터는 JEOL사의 Eclipse FT 300 MHz Spectrometer로 측정된 값이며,

Mass 테이터는 JEOL사의 MStation JMS 700 mass Spectrometer로 측정한 값이다.

[596] 실시예 1: 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올·HCl의 합성(278)

[597] ...[화학식 1-1]

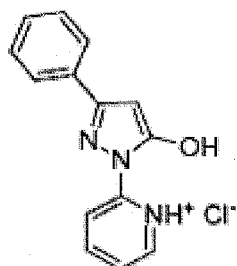


[598] 등근 바닥플라스크에 실시예 1에서 제조한 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올 280mg을 에틸에테르 4mL에 용해시켰다. 여기에 2M의 HCl이 용해된 에틸에테르 0.55mL를 0°C에서 천천히 적가하였다. 상기 반응 용액에서 생성된 고체를 감압여과하여 용매를 제거한 다음, 헥산과 에틸아세테이트로 세척한 후 진공건조시켜 표제의 목적 화합물 270mg을 수득하였다.

[599] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 8.08-8.03 (2H, m), 7.66-7.64 (2H, m), 7.48-7.42 (3H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 2.49 (2H, brs), 2.43 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.48 (2H, m), 0.48 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

[600] 실시예 2: 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-올·HCl의 합성의 합성(305)

[601] ...[화학식 1-2]



[602] 등근 바닥플라스크에 에틸 벤조일아세테이트 (1.92 g, 9.99 mmol)와 에탄올 10mL을 넣고, 여기에 2-히드라지노피리딘 (1.1g, 10.0 mmol 몰)을 에탄올 10 mL에 희석시켜 0°C에서 천천히 적가하였다. 반응용액을 8시간동안 100°C에서 가열환류시켰다. 반응물을 감압증류하여 용매를 제거한 다음 생성된 고체를 헥산과 에틸아세테이트로 세척하고 진공건조시켜 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-올을 87%의 수율로 수득하였다.

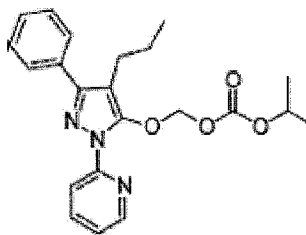
[603] 등근 바닥플라스크에 상기 제조된 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-올 237 mg에 에틸에테르 4mL를 첨가하고 여기에 2M의 HCl이 용해된 에틸에테르 0.55mL를 0°C에서 천천히 적가하였다. 상기 반응 용액에서 생성된 고체를 감압여과하여 용매를 제거한 다음, 헥산과 에틸아세테이트로 세척한 후 진공건조시켜 표제의 목적 화합물을 87%의 수율로 수득하였다.

[604] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48-8.46 (m, 1H), 8.08 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.46-7.35 (m, 4H), 6.64 (br, 4H), 6.14 (s, 1H).

[605] 실시예 3: 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H

-5-(이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시)피라졸의 합성(306)

[606] ...[화학식 1-3]



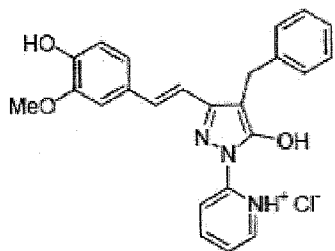
[607] 물 8 mL와 디클로로메탄 8 mL의 혼합용매에 실시예 1에서 제조한 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올 438 mg, K_2CO_3 650 mg, Bu_4NHSO_4 532 mg을 첨가한 후, 이소프로필옥시카보닐옥시메틸아이오다이드 497 mg를 2 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 이 후, 상기 용액을 격렬하게 밤새 교반하여 화합물들을 반응시켰다. 반응물을 디클로로메탄으로 추출하여 얻은 유기층을 물과 소금물로 세척하고 농축한 잔유물을 컬럼크로마토그래프 (전개용매: 헥산(hexane)/에틸아세테이트(EtOAc) = 10/1)하여 표제의 목적화합물 (361 mg, 수율 58%)을 수득하였다.

[608] 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48-8.46 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, m), 7.78-7.68 (2H, m), 7.57-7.34 (3H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 5.84 (2H, s), 4.86 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.7 Hz), 1.58 (2H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.3 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz)

[609] ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6, 152.0, 150.8, 149.3, 147.9, 138.3, 134.0, 128.4, 128.0, 127.6, 121.3, 115.9, 110.0, 92.6, 72.7, 24.7, 22.9, 21.6, 14.1.

[610] 실시예 4: 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-1H-피라졸-5-올·HCl의 합성(308)

[611] ...[화학식 1-4]



[612] 둥근 바닥플라스크에 2-벤질-3-옥소-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]프로피온산 에틸 에스터 (3.55g, 10 mmol)와 초산 10 mL를 넣고, 여기에 2-히드라지노피리딘 (1.1g, 10.1 mmol)을 초산 3 mL에 희석시켜 0°C에서 천천히 적가하였다. 반응용액을 2일동안 100°C에서 가열환류시켰다. 반응물을 감압증류하여 용매를 제거한 다음, 잔유물을 컬럼크로마토그래프 (전개용매: 헥산(hexane)/에틸아세테이트(EtOAc) = 15/1)하여 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-1H-피라졸-5-올을 1.32g 수득하였다.

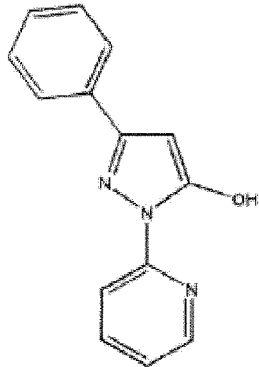
[613] 둥근 바닥플라스크에 상기에서 수득한 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-1H-피라졸-5-올

1.10g을 에틸에테르 15mL에 용해시켰다. 여기에 2M의 HCl이 용해된 에틸에테르 1.5 mL를 0°C에서 천천히 적가하였다. 40°C에서 24시간 교반후, 상기 반응 용액에서 생성된 고체를 감압여과하여 용매를 제거한 다음, 헥산과 에틸아세테이트로 세척한 후 진공건조시켜 표제의 목적 화합물 1.1g을 수득하였다.

[614] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47-8.45 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-7.93 (2H, m), 7.32-6.83 (10H, m), 3.82 (3H, s), 2.72 (2H, s).

[615] 비교예 1: 3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올(89403)의 합성

[616] [화학식5]



[617] 상기 3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-올은 대한민국 등록특허 KR 0942382호에 개시된 방법을 사용하여 합성하였다.

[618] 둥근 바닥플라스크에 에틸 벤조일아세테이트(1당량)와 에탄올 4mL을 넣고, 여기에 2-히드라지노피리딘(1.1당량)을 에탄올 3mL에 희석시켜 0°C에서 천천히 적가하였다. 20분 동안 가열 환류시켰다. 감압증류하여 용매를 제거한 다음 생성된 고체를 헥산과 에틸아세테이트로 세척한 후 진공건조시켜 표제 화합물을 87%의 수율로 얻었다.

[619] <실험예 1> 평활근세포(Smooth Muscle Cell) 이동 저해 효과 확인

[620] 본 발명의 화합물이 평활근세포(Smooth Muscle Cell, SMC)의 이동에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)를 LPS 자극을 준 후에 상기 세포의 이동을 Transwell system 을 이용하여 측정 하였다. 이때, 실험군으로 평활근 세포에 상기 실시예에서 합성한 화합물(실시예 1(278), 2(305), 3(306) 및 4(308))을 10uM의 농도로 첨가한 그룹, 대조군으로는 평활근 세포에 상기 비교예 1의 화합물(89403)을 상기 실시예의 화합물과 동일 농도로 첨가한 그룹, 실시예 또는 비교예에서 합성한 화합물을 첨가하지 않은채 LPS 자극을 주지 않은 그룹((-)LPS) 및 실시예 또는 비교예에서 합성한 화합물을 첨가하지 않은채 LPS 자극을 준 그룹(+)LPS)을 비교하였다.

[621] 구체적으로, Transwell (Costar Corning, Cambridge, MA) 의 윗 층밀에 막을 피브로넥틴(fibronectin)으로 코팅한 뒤, 상기 Transwell 의 upper chamber에 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)를 plating 하였다(8×10^3). 상기 upper chamber를 30분 동안 각각 하기의 화합물이 들어있는 plate에서 pre-incubation 한 후, 16시간 incubation 하였다.

[622]

		첨가된 물질(첨가량)
control	(-)LPS	DMSO (10uM)
대조군	(+)LPS	DMSO (10uM) + LPS(100ug/ml)
	89403	LPS(100ug/ml) + 비교예에서 합성한 화합물(10uM)
실험군	278	LPS(100ug/ml) + 실시예 1에서 합성한 화합물(10uM)
	305	LPS(100ug/ml) + 실시예 2에서 합성한 화합물(10uM)
	306	LPS(100ug/ml) + 실시예 3에서 합성한 화합물(10uM)
	308	LPS(100ug/ml) + 실시예 4에서 합성한 화합물(10uM)

[623] 그 후, 상기 Transwell을 통과하여 이동한 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)를 70% methanol 에서 1분간 fixing 한 후, hematoxylin 에서 5분간 염색하고, eosin 으로 2분간 염색하였다. 이동하지 않고 chamber 안에 남아 있는 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)들을 제거 한 후 이동한 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)들만 현미경으로 이동 정도를 관찰하고(도 1), counting해서 세포이동 정도를 비교하였다(도 2).

[624] 상기 도 1 및 도 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 실험군은 LPS만을 투여한 그룹((+)LPS)에 비하여 혈관평활근세포의 이동을 효율적으로 저해하였음을 알 수 있다. 따라서, 본 발명의 피라졸 유도체를 포함하는 조성물은 혈관평활근세포의 이동을 효율적으로 저해하여, 혈관재협착방지, 동맥경화증 등 심혈관 질환에 치료효과가 있음을 알 수 있었다.

[625] <실험예 2> 활성산소(ROS)의 생성을 억제효과 확인- 공초점 현미경(confocal microscope)

[626] 인간 기도 평활근세포(Human aortic smooth muscle cell)(2×10^5)를 35mm dish 에 plating 하여 하루를 배양하였다. 16시간동안 혈청고갈처리(serum starvation)하고, 다음과 같이 7그룹의 sample로 분류하여 각각 30분간 각각의 화합물로 pre-incubation 한 후 20분동안 LPS를 처리하였다.

[627]

		pre-incubation (30분)	LPS(100ug/ml)처리 (20분)
control	DMSO	DMSO (10uM)	처리 안함
대조군	LPS	DMSO (10uM)	처리함
	89403	비교예에서 합성한 화합물(10uM)	처리함
실험군	278	실시예 1에서 합성한 화합물(10uM)	처리함
	305	실시예 2에서 합성한 화합물(10uM)	처리함
	306	실시예 3에서 합성한 화합물(10uM)	처리함
	308	실시예 4에서 합성한 화합물(10uM)	처리함

[628] 그 후, 10uM DCF-DA(2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) 로 10분간 암상 상태에서 staining 하여 공초점 현미경(confocal microscope; LSM510, Version 2.3)의 argon laser(excitation wavelength : 488nm, emission filter : 515 to 540nm) 를 이용하여 상을 관찰하였다(도 3).

[629] 각 sample에서 5장의 사진을 얻어 Zeiss vision system (LSM510, Version 2.3) 으로

fluorescence intensity 를 측정하였다. 상기에서 얻은 intensity 값을 다음의 식에 대입하여 DMSO control 값을 기준으로 하여 relative fluorescence intensity 값을 계산하였으며, 그 결과를 도4에 나타내었다.

- [630] Human aortic smooth muscle cell(2X10⁵)을 35mm dish 에 plating 하여 하루를 배양한다. Serum 이 없는 media 로 16시간 starvation 시킨후 100ug/ml LPS 로 20분 자극을 준 후 10uM DCF-DA(2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) 로 10분간 암상태에서 staining 하여 confocal microscope (LSM510, Version 2.3)의 argon laser(excitation wavelength : 488nm, emission filter : 515 to 540nm) 를 이용하여 상을 관찰한다. 각 sample 에서 5장의 사진을 얻어 Zeiss vision system (LSM510, Version 2.3) 으로 fluorescence intensity 를 측정한다. 각각 얻은 intensity 값을 DMSO control 값을 기준으로 하여 relative fluorescence intensity 값으로 변환하여 그래프를 그린다.

[631]

$$\text{Relative fluorescence} = \frac{\text{LPS or 각각의 chemical+LPS sample fluorescence intensity}}{\text{DMSO sample fluorescence intensity}} \times 100$$

- [632] 상기 도 3 및 도 4에서 확인할 수 있는 바와 같이, 실험군은 LPS만을 투여한 대조군에 비하여 relative fluorescence intensity가 감소하였으며, 실험군이 동맥경화 치료효과가 입증된 대조군(등록특허 제10-0987557호)과 유사한 정도의 relative fluorescence intensity 값을 나타내었다. 따라서, 본 발명의 피라졸 유도체를 포함하는 조성물은 활성산소(ROS)의 생성을 효율적으로 억제하여, 혈관계협착방지, 동맥경화증 등 심혈관 질환에 치료효과가 있음을 알 수 있었다.

- [633] <실험예 3> 활성산소(ROS)의 생성을 억제효과 확인- 루시게닌 기반 분석(lucigenin based assay)

- [634] (1)초파리의 원형질막(plasma membrane)의 분리

- [635] Human Nox1/Nox2/Nox3/Nox4/Duox1/Duox2를 과발현하는 형질전환 초파리에서 다음과 같이 원형질막(plasma membrane)을 분리하였다.

- [636] PBS 버퍼에 초파리를 넣은 후 균질기(homogenizer)로 조직을 부순 후, 초음파분해(sonication)한 후, 10000g 에서 3분 원심분리하였다. 상등액을 취한 후 4도, 100000 g 에서 1시간 동안 원심분리하여 pellet을 수득하고, 상기 pellet을 PBS에 재현탁(resuspend)하여 각각의 Nox1/Nox2/Nox3/Nox4/Duox1/Duox2 Nox enzyme을 수득하였다.

- [637] (2)초과산화물(superoxide) 생성량 측정

- [638] 상기 (1)에서 수득한 Nox1 membrane에 실험군으로 상기 실시예에서 합성한 화합물(실시예 1(278), 2(305), 3(306) 및 4(308)), 대조군으로 비교예 1의 화합물(89403) 및 DMSO control 각각을 농도별로 처리하면서, 500uM의 NADH 및 500uM의 루시게닌(lucigenin)을 함께 첨가한 후, Multimode dectector(DTX 880, Beckman coulter)로 28도에서 15분간 생성되는 초과산화물(superoxide)의 양을 측정하였다.

[639] 상기 초과산화물(superoxide)의 양을 다음의 식에 대입하여 relative superoxide generation 값을 계산하였으며, 그 결과를 도 5에 나타내었다.

$$[640] \quad \text{Relative superoxide generation(\%)} = \frac{\text{각sample의 superoxide 생성량}}{\text{DMSO control의 superoxide 생성량}} \times 100$$

[641] 또한, 상기 (1)에서 수득한 각 Nox2/Nox3/Nox4/Duox1/Duox2 membrane에 대하여도, 상기와 동일한 방법으로 초과산화물(superoxide)의 양을 측정하고, relative superoxide generation 값을 계산하여, 그 결과를 도 6 내지 도 10에 나타내었다.

[642] 도 5 내지 10에서 알 수 있는 바와 같이, 실험을 수행한 Nox1/Nox2/Nox3/Nox4/Duox1/Duox2 membrane 모두에 대하여, 모든 실험군이 동맥경화 치료효과가 입증된 대조군(등록특허 제10-0987557호)과 유사한 정도의 relative superoxide generation를 보였다.

[643] 따라서, 본 발명의 피라졸 유도체를 포함하는 조성물은 활성산소(ROS)의 생성을 효율적으로 억제하여, 혈관계협착방지, 동맥경화증 등 심혈관 질환에 치료가 있음을 알 수 있었다.

[644]

산업상 이용가능성

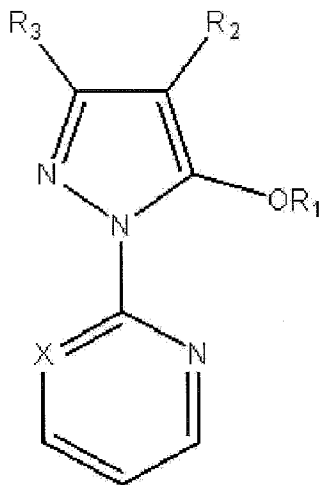
[645] 본 발명의 화합물은 활성산소 생성 억제 활성이 우수하며 또한 종래의 치료제와 같은 특별한 부작용이 없이 심혈관 질환 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1]

하기 화학식1 로 표시되는 화합물을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서,

X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 수소원자 또는 이소프로필옥시카보닐옥시메틸이며;

R₂는 수소원자, C1 내지 C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 치환되거나 비치환된 벤질이고; 및

R₃는 페닐, 니트로페닐, 치환되거나 비치환된

페닐에테닐(phenylethenyl) 또는 치환되거나 비치환된

디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며;

여기서, X가 -CH-이고 R₁ 및 R₂가 수소원자이면, R₃는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐이거나 또는 X가 질소원자이고 R₁ 및 R₂가 수소원자이면, R₃는 치환되거나 니트로페닐 또는 비치환된

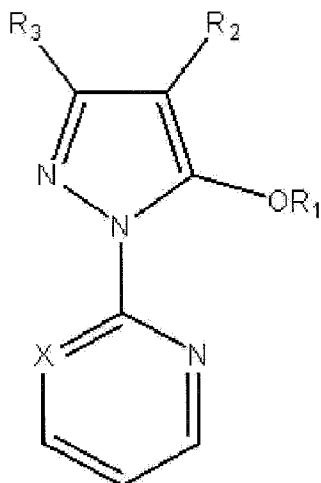
디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며,

상기 치환기는 니트로, 하이드록시 또는 메톡시이다.

[청구항 2]

하기 화학식1 로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서,

X는 -CH- 또는 질소이고;

R₁은 수소원자 또는 이소프로필옥시카보닐옥시메틸이며;

R₂는 수소원자, C1 내지 C4의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 치환되거나 비치환된 벤질이고; 및

R₃는 페닐, 니트로페닐, 치환되거나 비치환된

페닐에테닐(phenylethenyl) 또는 치환되거나 비치환된

디페닐에테닐(diphenylethenyl)이며;

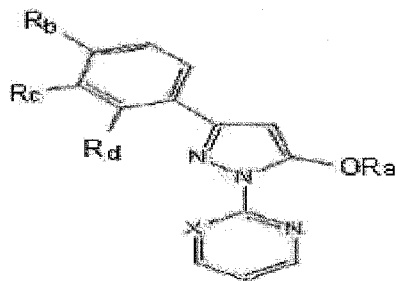
여기서, R₁ 및 R₂가 수소원자이면 R₃가 페닐, 니트로페닐 또는 치환되거나 비치환된 디페닐에테닐이고,

상기 치환기는 니트로, 하이드록시 또는 메톡시이다.

[청구항 3]

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물:

[화학식 I]



상기식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

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

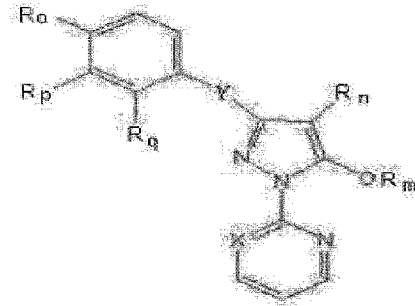
R_b, R_c 또는 R_d는 각각 수소원자, 할로젠원자, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기, 벤조[d][1,3]디옥솔기, 치환되거나 비치환된 비페닐기 또는 치환되거나 비치환된(C6-C10)아릴기이고, 여기서 치환기는 할로젠 원자, (C1-C4)알킬 아민기, 할로(C1-C3)알킬기,

(C1-C6)알콕시, 펜옥시기, 벤질옥시기, 포르밀기 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐기이나, R_b , R_c 및 R_d 는 모두 수소원자가 아니다.

[청구항 4]

하기 화학식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 약학조성물:

[화학식 A]



상기 식에서, X는 -CH- 또는 질소이고;

Y는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- 또는 -O-CH₂- 이며;

R_m 은 수소원자, 아세틸기, 트리(C1-C4)알킬실란일기,

디아릴보란일기 또는 (t-부톡시)카바밀기이고;

R_n 은 수소원자 또는 C1-C4 알킬기 이며 ;

R_o , R_p 또는 R_q 는 각각 수소원자, 히드록시기, 할로젠원자, (C6-C10)아릴기, 할로(C1-C3)알킬기, (C1-C6)알콕시기,

트리(C1-C4)알킬실란옥시기, 또는 벤조디옥솔일기이 거나;

R_o 및 R_p 또는 R_p 및 R_q 는 함께 -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH₂- 이다.

[청구항 5]

하기의 열거된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물.

1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올(211);

1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-벤질-1H-피라졸-5-올(212);

1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-(4-니트로벤질)1H-피라졸-5-올(225);

1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-피라졸-5-올의 염산염(278);

1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1H-5-(이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시)피라졸(306);

1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-1H-피라졸-5-올의 염산염(308);

1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-E-에텐일]-4-벤질-5-히드록시피라졸(274);

3-(4-니트로페닐)-3-[2-(피리미딘-2-일)하이드라조노] 프로피온산 에틸 에스터;

1-(피리미딘-2-일)-3-(4-니트로페닐)-5-*1H*-피라졸-5-올(105);
 1-(피리딘-2-일)-3-(1,2-디페닐-*E*-에텐일)-*1H*-피라졸-5-올(263);
 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-*1H*-피라졸-5-올의 염산염(305);
 3-(4-메톡시페닐아미노)-*1H*-피라졸-5-올(15);
 4-헥실리텐-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-*1H*-피라졸-5-올(213);
 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-(트라이소프로필실릴옥시))-*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)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

t-부틸 3-(4-(나프탈렌)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;

t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;

3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

t-부틸 3-(3'-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;

t-부틸 3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;

3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

t-부틸 3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;

t-부틸 3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;

t-부틸 3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 카보네이트;

3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸

카보네이트;

t-부틸 3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일
카보네이트;

3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸
카보네이트;

3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-
5-일 t-부틸 카보네이트;

3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-일 t-부틸
카보네이트;

2-(3-(4'-브로모비페닐-4-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)-1*H*-피라
졸-1-일)피리딘;

2-(3-(비페닐-4-일)-5-(디페닐보릴옥시)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘;

3-(비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-
올;

3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-
올;

3-(3'-페닐비페닐-2-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4'-(벤질옥시)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4'-브로모비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3'-(3-포르밀비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(2'-펜옥시비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-
올;

3-(3'-페닐비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3-(나프탈렌-1-일)페닐)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3'-(디메틸아미노)비페닐-3-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4'-메톡시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4'-(벤질옥시)비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4'-브로모비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3'-포르밀비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(2'-페녹시비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(비페닐-4-일)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페닐)-1-(피리미딘-2-일)-1*H*-피라졸-

5-올;

3-(3'-페닐비페닐-4-일)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-페닐-4-프로필-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

4-벤질-3-페닐-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-벤질-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(*o*-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(*p*-메톡시벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-펜에틸-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(*p*-클로로벤질)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(펜옥시메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(나프탈렌-3-일옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-((4-클로로펜옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-((2,4-디클로로펜옥시)메틸)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

1-(피리딘-2-일)-3-스티릴-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3,4-디메톡시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3,4-디클로로스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-*i*-프로필스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-트리플로로메틸스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3-메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3,5-디메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3-메톡시-4-*t*-부틸디메틸실릴옥시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3,5-디메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;

3-(3-메톡시-4-히드록시스티릴)-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-5-올;
및

4-((*E*)-2-(5-아미노-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)비닐)-2-메톡시페놀.

[청구항 6]

제5항에 있어서, 하기의 열거된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 심혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물.

1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1*H*-피라졸-5-올의 염산염(278);
 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-1*H*-피라졸-5-올의 염산염(305);
 1-(피리딘-2-일)-3-페닐-4-프로필-1*H*-5-(이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시)피라졸(306); 및
 1-(피리딘-2-일)-3-[(3-메톡시-4-히드록시페닐)-*E*-에텐일]-4-벤질-1*H*-피라졸-5-올의 염산염(308).

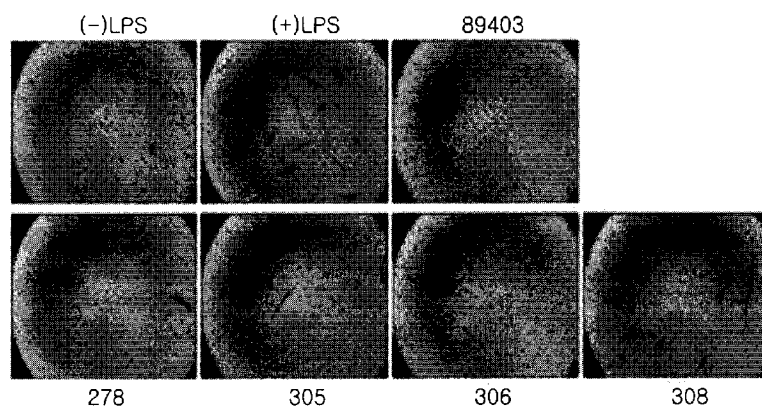
[청구항 7]

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법.

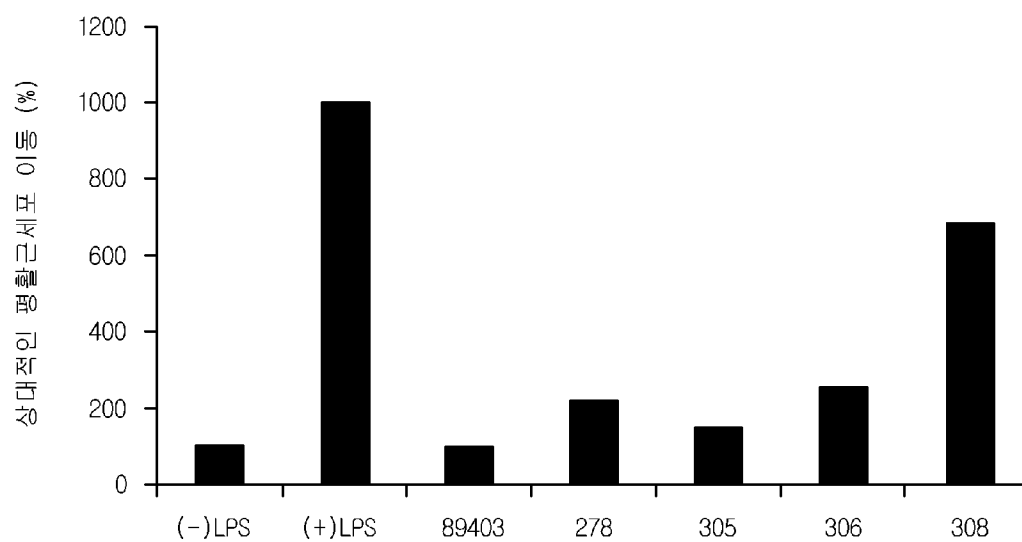
[청구항 8]

화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염;
 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염; 및
 화학식 A의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 중 하나 이상을 포함하는 혈관 재협착 예방 또는 치료용 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치.

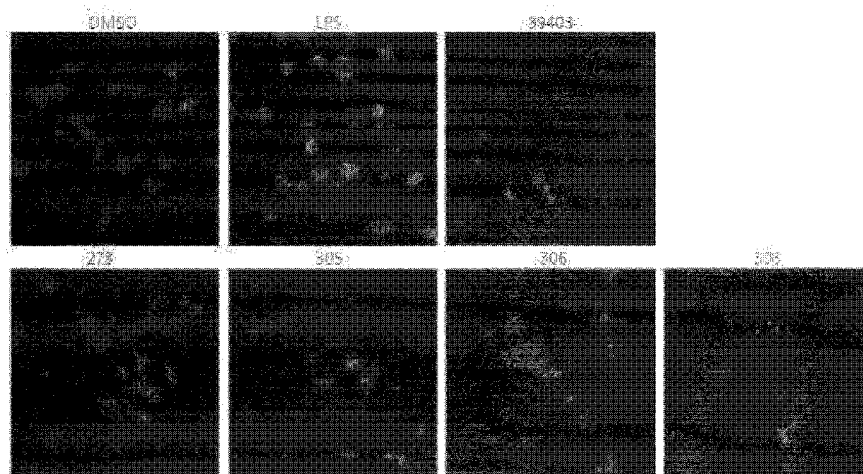
[Fig. 1]



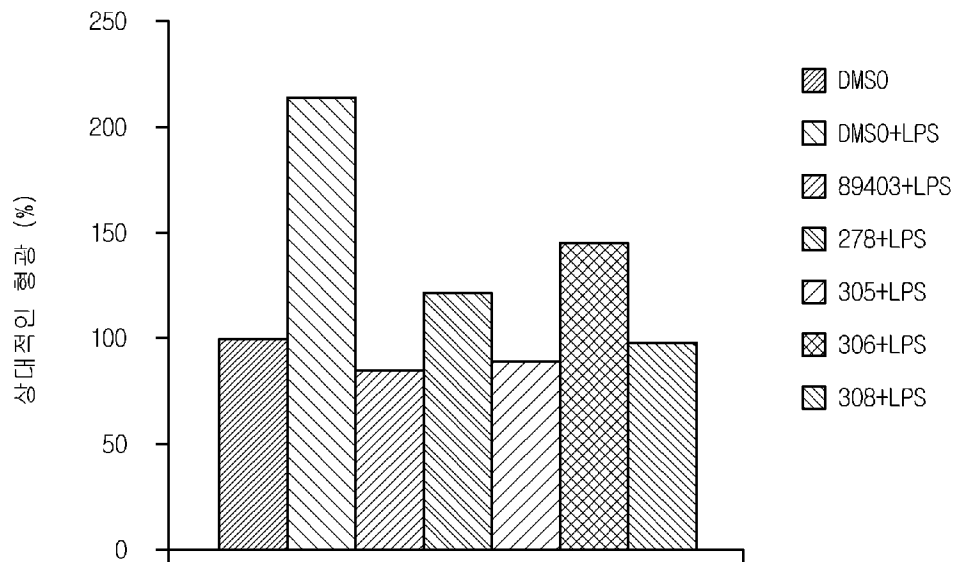
[Fig. 2]



[Fig. 3]

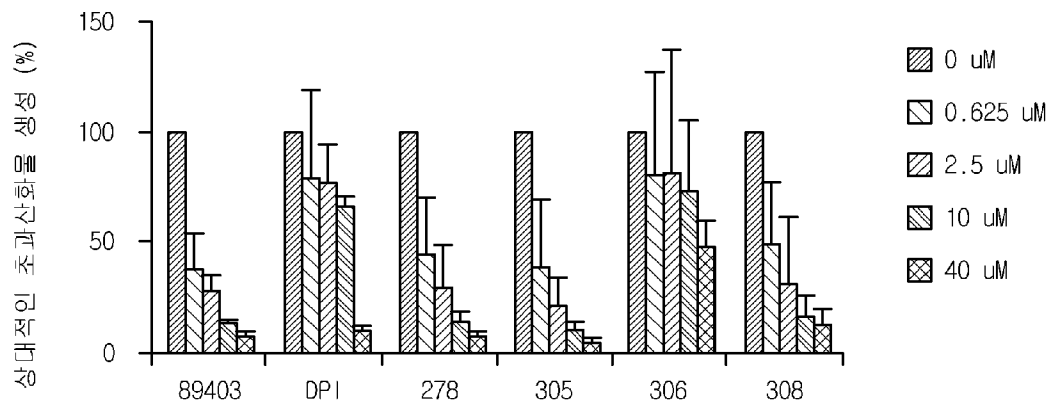


[Fig. 4]



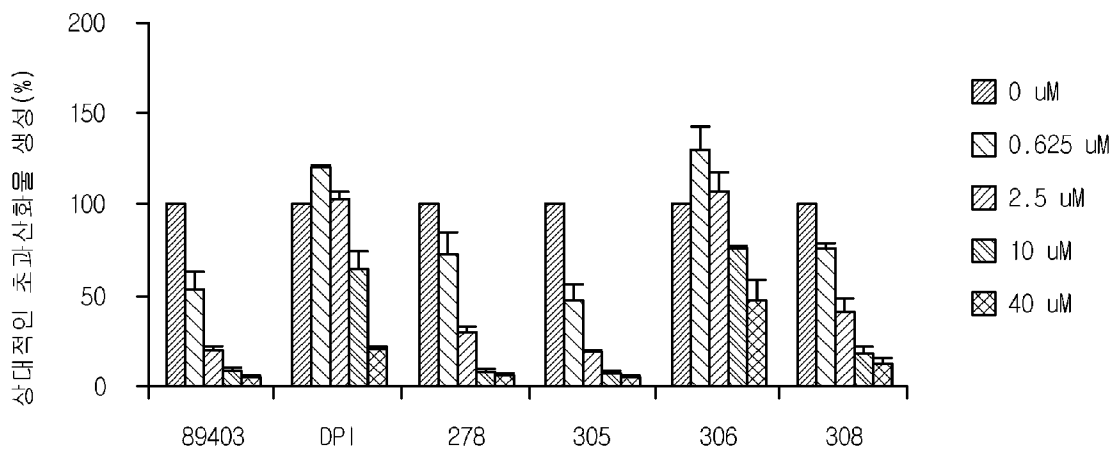
[Fig. 5]

Nox1 막

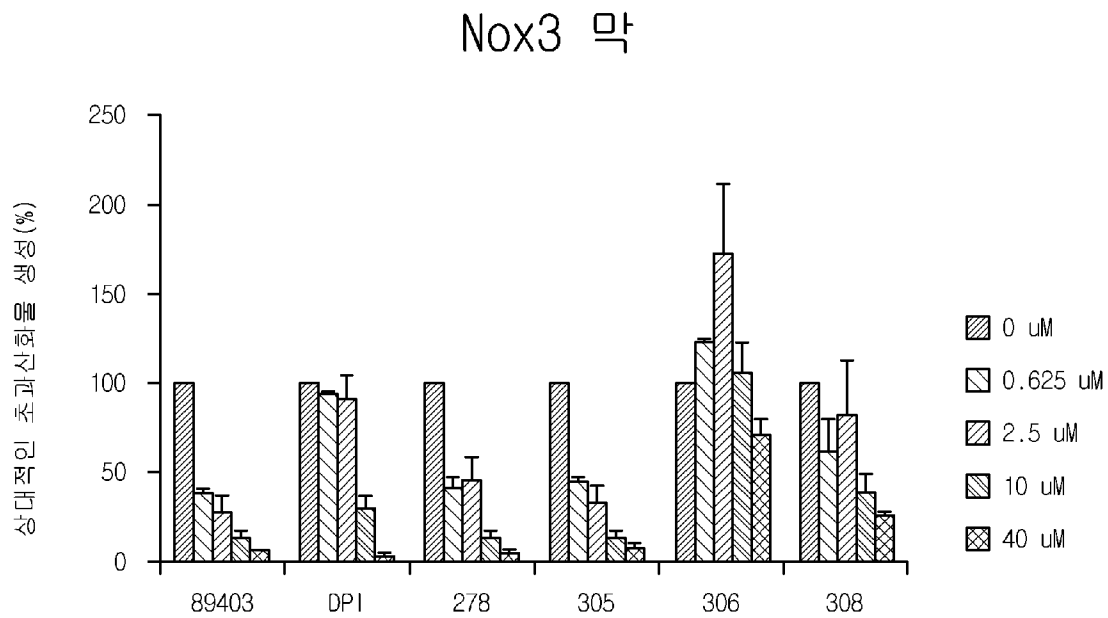


[Fig. 6]

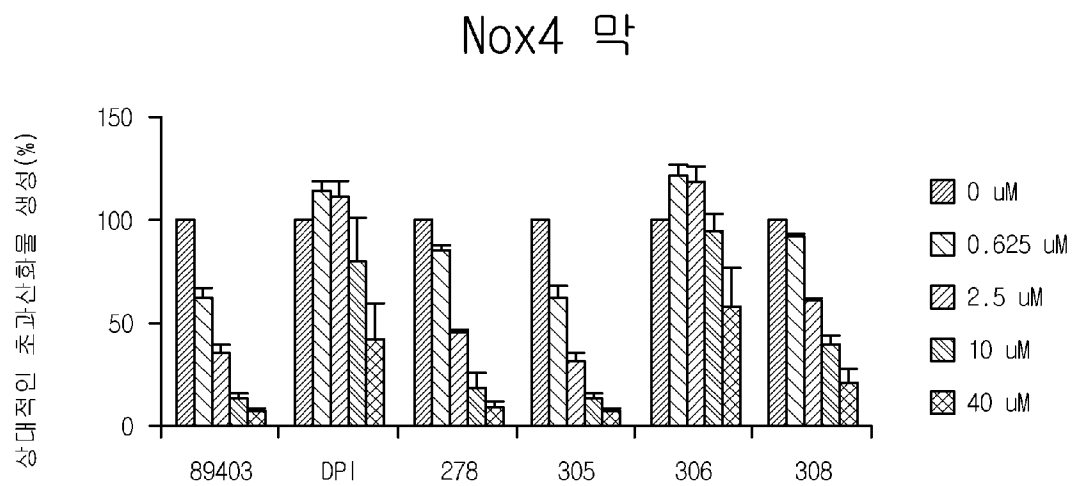
Nox2 막



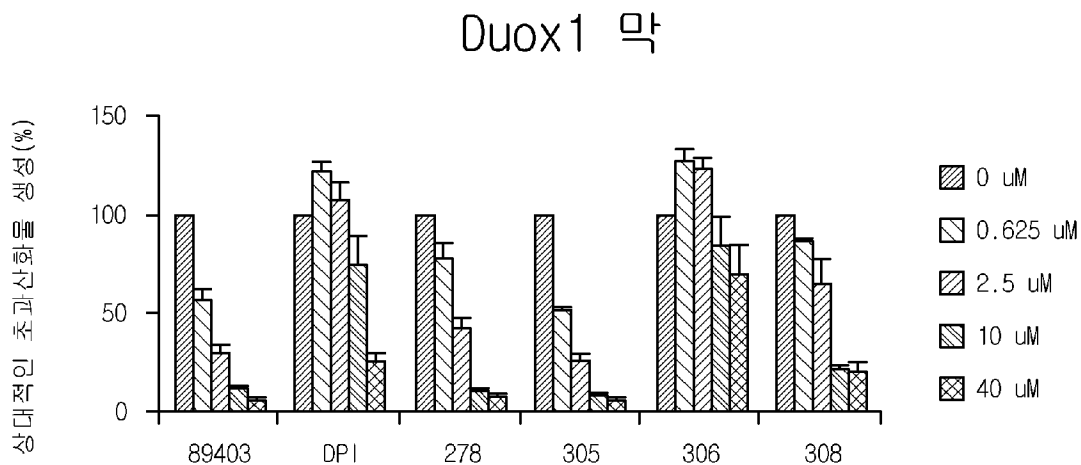
[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]

