

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

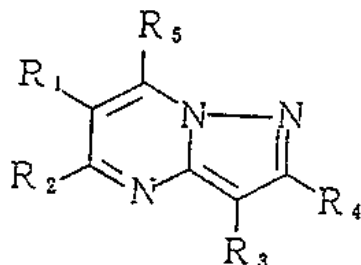
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 487/04 C07D 31/505	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	1999년06월 15일 10-0191774 1999년01월26일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	10-1993-0703210 1993년 10월 22일 1993년 10월 22일 PCT/JP 91/01043 1991년 08월 06일 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 대한민국 미국	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자
(30) 우선권주장	91-90707 1991년04월22일 일본(JP)	특 1994-0700379 1994년02월22일 WO 92/18504 1992년 10월 29일
(73) 특허권자	가부시끼가이샤 오스카 세이야꾸 고오쥬 오스카 아끼히꼬 일본국 도쿠시마켄 나루또시 무야쥬 다테이와 아자 구구하라 115	
(72) 발명자	이노우에 마코토 일본국 도쿠시마켄 나루또시 오쓰쥬 기즈노아자 노가미 노꼬시 122-3 하시모또 긴지 일본국 도쿠시마켄 나루또시 무야쥬 기따하마 아자 미야노 히가시 7-8 구와하라 도시끼 일본국 도쿠시마켄 이따노군 마쓰시게쥬 나까기라이 아자 나까세나 가노꼬시 14-21 수기모또 유키오 일본국 도쿠시마켄 나루또시 오쓰쥬 요시나가 79-1 우에사꼬 다꾸지 일본국 도쿠시마켄 이따노군 마쓰시게쥬 히로시마 아자 미나미가와무카이 51-6 후나또 도시아끼 일본국 도쿠시마켄 도쿠시마시 나까마에 가와쥬 5-1-20	
(74) 대리인	김종갑, 남계영	

심사관 : 김이용

(54) 피라졸로[1,5-알파] 피리미딘 유도체 및 이것을 함유하는 항염증제

요약

일반식 ;



[상기 식중, R₁, R₂, R₃, R₄는 수소원자, 카르복실, 저급알콕시카르보닐, 페닐, 치환기로서 히드록실, 카르복실, 저급알콕시카르보닐을 갖는 저급알킬기, C₃-C₈ 시클로알킬기를 나타내고, 또한 R₁ 및 R₂는 서로 결합하여 R₁ 및 R₂는 서로 결합하여 저급알킬렌을 형성하여도 좋다.

R₅는 -SR₆ 또는 -NR₇R₈을 나타내며, R₆는 피리딜 또는 치환기로서 히드록시, 저급알킬로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖고 있는 페닐을 나타내고, R₇ 및 R₈은 수소원자, 치환기로서 히드록시, 저급알킬, 저급알콕시카르보닐, 카르복실로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖고 있는 페닐을 나타내거나, 또는 R₇과 R₈이 결합하고

있는 질소원자와 함께 1-피롤리디닐, 2-옥소-피롤리디닐 또는 치환기로서 페닐그룹에서부터 선택되는 기, 할로겐메틸이 치환된 페닐, 트리할로겐 메틸이 치환된 페닐, 하이드록시가 치환된 저급알킬, 또는 디페닐 저급알킬을 갖는 1-피페라지닐을 형성하는 기를 나타냄)으로 표시되는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체 및 그 염.

명세서

[발명의 명칭]

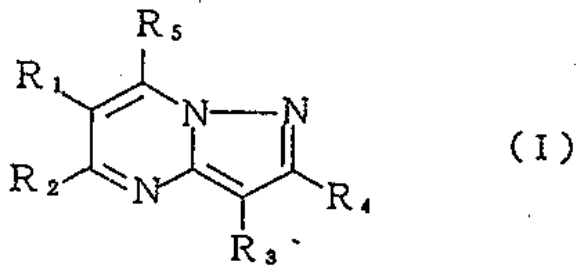
피라졸로 [1,5-a]피리미딘 유도체 및 이것을 함유하는 항염증제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 의약으로서 유용한 새로운 피라졸로 [1,5-a]피리미딘 유도체 및 이것을 유효성분으로 함유하는 항염증제에 관한 것이다.

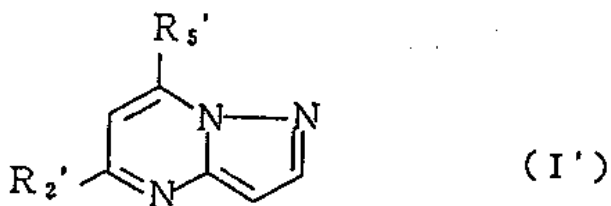
좀더 상세하게는 다음 일반식 (I);

화학식 1



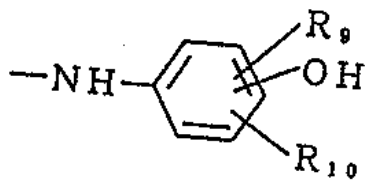
[상기 식중에서 R₁, R₂, R₃, R₄는 동일하거나 다르며 각각은 수소원자, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기, 페닐기, 치환기로 하이드록실기, 카르복실기 및 저급알콕시 카르보닐기를 갖는 저급알킬기 또는 탄소수가 3-8개인 시클로 알킬기를 나타내고, 또한 R₁ 및 R₂는 서로 결합하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋다. R₅는 -SR₆ 또는 -NR₇R₈을 나타내며, R₆은 피리딜기 또는 치환기로서 하이드록실기, 저급알킬기로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖는 페닐기를 나타내고, R₇ 및 R₈은 수소원자, 치환기로 하이드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시카르보닐기, 카르복실기로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖는 페닐기를 나타내거나, 또는 R₇과 R₈이 결합하고 있는 질소원자와 함께 1-피롤리디닐기, 2-옥소-피롤리디닐기 또는 치환기로서 페닐 그룹에서부터 선택되는 기, 할로겐메틸이 치환된 페닐, 트리할로겐 메틸이 치환된 페닐, 하이드록시가 치환된 저급알킬기, 또는 디페닐저급알킬기를 갖는 1-피페라지닐기를 형성하는 기를 나타냄)으로 표시되는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체 및 그 염, 또한 일반식 (I ');

화학식 2



[상기식 중에서 R'₂는 저급알킬기 또는 탄소수가 3-8개인 시클로알킬기, R'₅는;

화학식 3



(여기서 R_9 및 R_{10} 은 각각 저급알킬기)를 나타냄)으로 표시되는 피라졸로[1,5-a]피리미딘유도체 및 그들의 염으로부터 선택되는 것 중 적어도 1종을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 항염증제에 관한 것이다. 최근에, 염증에 대한 아라키돈산 대사산물의 관여가 밝혀지고 있다. 즉, 세포막에 존재하는 인지질의 구성성분인 아라키돈산은 기염자극, 항원항체반응 등에 의해 각종자극을 세포막에서 제거하여 우선 리폭시게나아제 또는 사이클로옥시게나아제 등에 의해 대사되고, 각종 물질로 변환된다. 이 사이클로옥시게나아제에 의해 대사생성 또는 프로스타그란딘 E_2 (PGE_2)와 프로스타그란딘 I_2 (PGI_2)과, 리폭시게나아제류에 의해 생산되는 히드록시퍼옥시에이코사테트라엔산(HPETE)류, 히드록시에이코사 테트라엔산(HETE)류 등이 상기 염증에 관련된다는 것이 밝혀졌다.

한편, 상기 사이클로옥시게나아제를 저지하여 염증에 효과를 내는 항염증제로는 예를들면, 인도메타신, 이브프로펜 등이 알려져 있다. 그러나, 이러한 약제는 환부에 쉽게 퍼지지 않는 등의 문제가 있기 때문에 특히 외용제에 있어서는 이들을 대신하여 보다 강력한 항염증 효과를 내는 새로운 약제의 개발이 기대되어 왔다.

본 발명자들은 전술한 일반식(1)으로 표시되는 일련의 피라졸로[1,5-a]피리미딘유도체 및 그들 염류가 각종 약리작용을 나타낸다는 것을 발견하고, 그 중에서도 전술한 일반식(1')으로 표시되는 새로운 피라졸로[1,5-a]피리미딘유도체를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 전기한 일반식(1')으로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하는 항염증제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적과 이점은 아래의 기재에 의해서 당업자에 명백하다.

본 발명의 새로운 피라졸로[1,5-a]피리미딘유도체는 전술한 일반식(1) 및 일반식(1')에서 나타난 작용기로서는 구체적으로 각각 아래의 작용기를 예시할 수 있다. 저급알킬기로서는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등의 탄소수가 1-6인 곧은 사슬, 또는 가지달린 사슬 알킬을 예로 들 수 있다.

저급알콕시 카르보닐기로는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐기 등의 탄소수가 2-7개인 곧은 사슬 또는 가지달린 사슬 알콕시카르보닐기를 들 수 있다.

치환기로 히드록실기, 카르복실기 또는 저급알콕시 카르보닐기를 갖을 수 있는 저급알킬기로는 앞서 언급한 저급알킬기 외에 히드록시메틸, 2-히드록시메틸, 3-히드록시프로필, 2-히드록시프로필, 2-히드록시이소프로필, 카르복시메틸, 2-카르복시메틸, 3-카르복시프로필, 4-카르복시부틸, 메톡시카르보닐메틸, 에톡시카르보닐메틸, 프로폭시카르보닐메틸, 부톡시카르보닐메틸, 2-메톡시카르보닐메틸, 2-에톡시카르보닐메틸 등을 예로 들 수 있다.

시클로 알킬기로는 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸기 등의 탄소수가 3-8개인 시클로 알킬기를 들 수 있다.

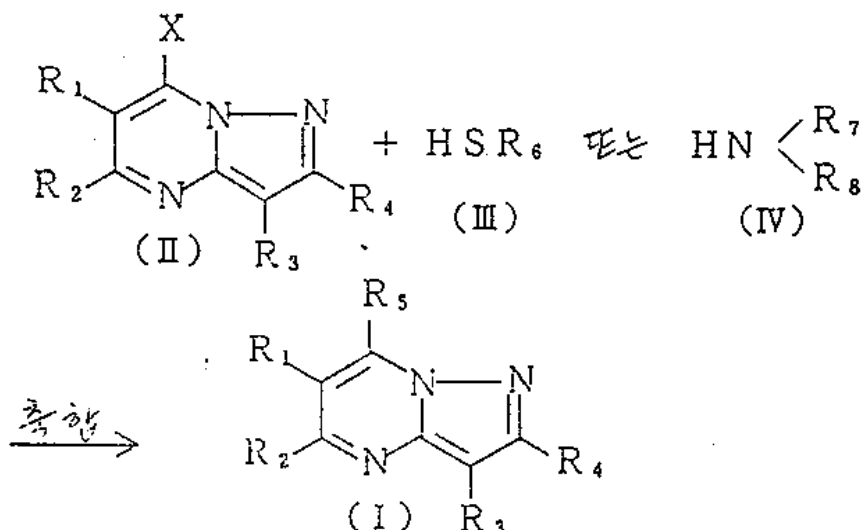
저급알칼렌기로는 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등을 들 수 있다.

치환기로 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시카르보닐기, 카르복실기에서 선택되는 1-3개의 기를 갖는 페닐기로는 페닐기 외에 2-히드록시페닐, 3-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 2,3-디히드록시페닐, 2,4-디히드록시페닐, 3,4-디히드록시페닐, 2-메틸페닐, 1,3-디메틸페닐, 3,4,5-트리메틸페닐, 3-에틸페닐, 2,3-디에틸페닐, 2,4,6-트리에틸페닐, 4-프로필페닐, 2,4-디프로필페닐, 1,2,3-트리프로필페닐, 4-t-부틸페닐, 2,4-디-t-부틸페닐, 2,4,6-트리-t-부틸페닐, 3,5-디-t-부틸-4-히드록시페닐, 2-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시카르보닐-4-히드록시페닐, 2-카르복시페닐, 3-카르복시페닐, 4-카르복시페닐, 2,4-디카르복시페닐, 2,4,6-트리카르복시페닐, 3-카르복시-4-히드록시페닐 등을 예로 들 수 있다.

할로겐원자 또는 트리할로 메틸기를 갖는 페닐기로는 페닐기 외에 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-플루오르-3-클로로페닐, 2-트리플루오르메틸페닐, 3-트리플루오르메틸페닐, 4-트리브로모메틸페닐, 2-요오도메틸페닐, 3-디플루오르모노클로로메틸페닐, 4-모노클로로디브로모메틸페닐, 2-디클로로모노요오도메틸페닐기 등을 예로 들 수 있다.

디페닐저급알킬기로는 디페닐메틸, 2,2-디페닐에틸, 2,3-디페닐프로필기 등을 예로 들 수 있다. 본 발명의 피라졸로[1,5-a]피리미딘유도체는 아래의 반응공정식으로 제조할 수 있다.

반응식 1



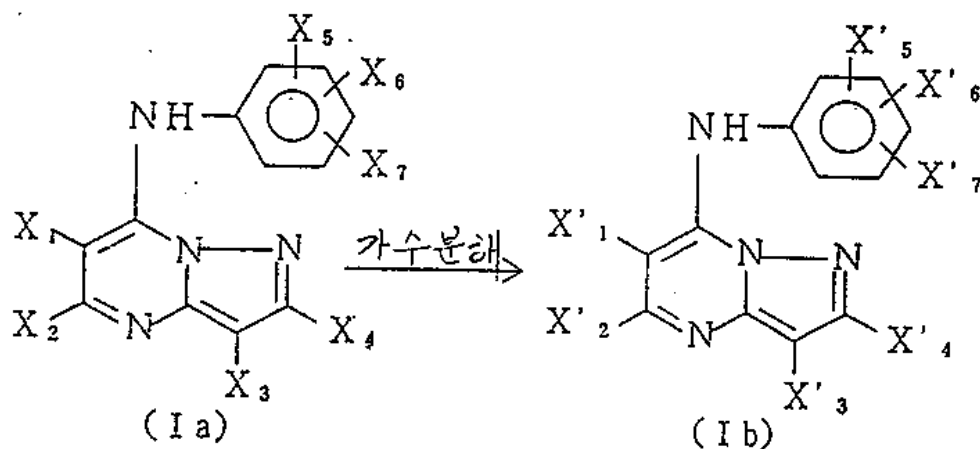
[상기 식중에서 X는 할로겐 원자를 나타내고, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 전술한 바와 같이, 피라졸로[1,5-a]피리미딘할라이드유도체 (II)와 티올류(III) 또는 아민류(IV)를 축합하여 본 발명의 화합물(I)을 얻을 수 있다. 상기 반응은 적절한 용매 중에 탈산제가 존재하에는 조건에서 또는 존재하지 않는 조건에서 실시된다. 여기서 사용되는 탈산제로는 NaOH, KOH, NaHCO₃ 등의 알칼리 금속수산화물, 중탄산염, 탄산염 등의 무기염기 또는 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디에틸아닐린, N-메틸모르폴린, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등의 제3급 아민류를 예시할 수 있다. 또한, 용매로는 메탄올, 에탄올 등의 저급알코올류, 테트라하이드로퓨란(THF), 디옥산 등의 에테르류 등의 불활성 유기용매를 예로 들 수 있다. 탈산제로 무기염기를 사용하는 경우에는 이들 불활성 유기용매와 물의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소도 용매로서 사용할 수 있다.

상기 반응에서의 피라졸로[1,5-a]피리미딘할라이드 유도체(II)와 티올류(III) 또는 아민류(IV)의 사용 비율은 특히 한정되지는 않으나, 통상 전자에 대하여 후자를 같은 몰량 혹은 좀더 많은 몰량을 사용하는 것이 좋다.

또한, 상기 탈산제는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 할라이드유도체에 대하여 같은 몰량 이나 좀더 많은 몰량을 사용하는 것이 좋다.

반응은 냉각상태나, 실온, 또는 가열상태의 어느 상태에서도 행해질 수 있으나 보통 0°C 부터 용매의 환류온도 범위까지에서 온도조건을 선택하여 행해지고, 일반적으로 0.5 내지 15시간 동안 행해진다.

반응식 2

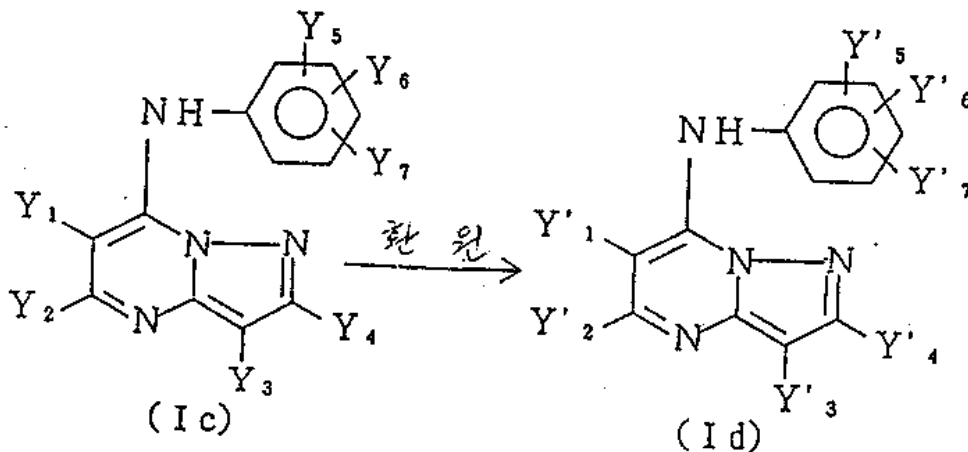


[상기 식중에서 X₁-X₇ 및 X'₁-X'₇은 각각 전술한 일반식(I) 중의 대응하는 기에 해당하고 즉, X₁과 X'₁, X₂와 X'₂, X₃와 X'₃, X₄와 X'₄는 각각 R₁, R₂, R₃, 및 R₄에 해당되며, X₅와 X'₅, X₆와 X'₆ 및 X₇과 X'₇은

수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시카르보닐기 또는 카르복시기에서 선택되는 기이다. 단, $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ 중 하나의 기는 적어도 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알콕시 카르보닐 저급알킬기이며 $X'_1, X'_2, X'_3, X'_4, X'_5, X'_7$ 중 전술한 기에 대응하는 위치의 기는 카르복실기 또는 카르복시저급알킬기이다.]

반응공정식-2에 나타난 바와 같이, 반응공정식-1의 방법으로 합성되는 본 발명의 화합물(I)중, 치환기로서 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알콕시카르보닐저급알킬기를 갖는 화합물(1a)를 가수분해하여 별도의 본 발명의 화합물(1b)를 얻을 수 있다. 상기 반응은 예를 들면 메탄올, 에탄올 등의 저급알코올류, THF, 디옥산 등의 에테르류와 같은 적당한 불활성유기용매와 물의 혼합용매에 화합물(1a)에 대하여 1내지 30배 몰량의 NaOH, KOH 등의 알칼리금속수산화물 또는 하이드로설피드 나트륨($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)을 첨가하거나 또는 첨가하지 않고 실시된다. 치환기 X_5, X_6 및 X_7 중의 하나가 NH기에 대하여 P위치의 애기인 경우 가수분해 반응 중에 애기가 산화될 염려가 있으므로 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 의 존재 하에 반응시키는 것이 바람직하다. 반응은 냉각, 실온 및 가열상태에서 모두 수행이 가능하다 보통 0°C부터 용매의 환류 온도범위 까지의 온도범위 중에서 선택하여 진행된다.

반응식 3



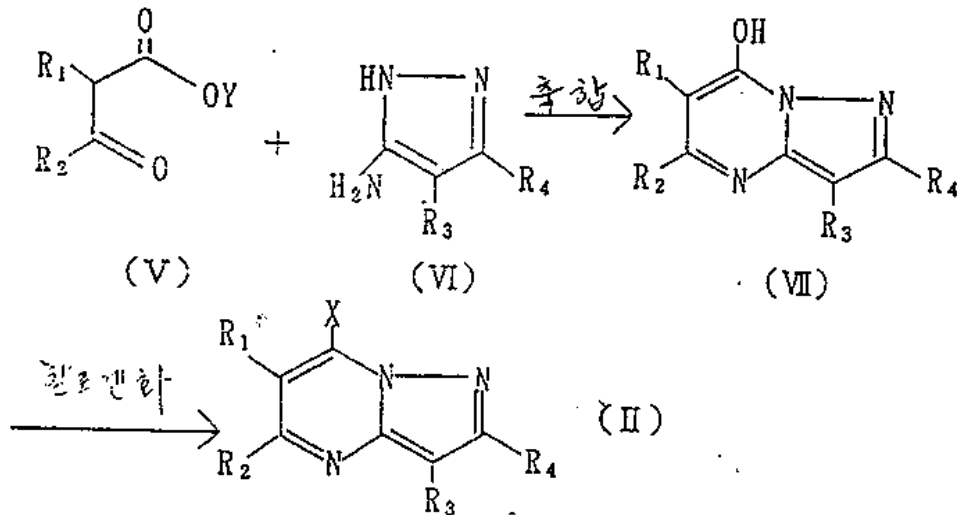
[상기 식중에서 Y_1 - Y_7 및 Y'_1 - Y'_7 은 각각 전술한 일반식(I)중의 대응하는 기에 해당하고, Y_1 과 Y'_1, Y_2 와 Y'_2, Y_3 와 Y'_3 및 Y_4 와 Y'_4 는 각각 R_1, R_2, R_3 및 R_4 에 해당되며, Y_5 와 Y'_5, Y_6 과 Y'_6 및 Y_7 과 Y'_7 은 각각 수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시카르보닐기 또는 카르복시기에서 선택되는 기이다. 단, $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7$ 중 하나의 기는 적어도 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알콕시 카르보닐 저급알킬기이며 $Y'_1, Y'_2, Y'_3, Y'_4, Y'_5, Y'_7$ 중 전술한 기에 대응하는 위치의 기는 히드록실기 또는 히드록시저급알킬기를 나타낸다.]

반응공정식-3에 나타난 바와 같이, 반응공정식-1에서 합성되는 본 발명의 화합물(I)중, 치환기로 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 카르복시저급알킬기를 갖는 화합물(1c)를 환원하여 별도의 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다.

전술한 환원반응은 예를 들면 디에틸에테르, YHF, 디옥산 등의 불활성 유기 용매에 화합물(1c)에 대하여 1 내지 10배 몰량의 수소화알루미늄리튬, 수소화알루미늄, 디보란 등의 적당한 환원제를 사용하여 실시할 수 있다.

반응은 약 0-50°C 의 온도조건, 바람직하게는 약 0°C 내지 실온 정도의 온도범위 중에서 선택하여 수행된다. 전술한 반응공정식-1에서 출발원료로 사용되는 화합물(II)는 공지화합물과 신규화합물을 포함하고 있고, 이들 각 화합물은 아래의 반응공정식-4에 나타난 방법에 의하여 제조 될 수 있다.

반응식 4



[상기 식중에서 Y는 저급알킬기를 나타내고 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 X는 앞에서 정의한 바와 같다.]

상기 반응공정식-4에 나타난 화합물(V)과 화합물(VI)의 사용비율은 일반적으로 거의 같은 몰량으로 하는 것이 좋고, 또한 반응은 2-5시간 동안 진행된 후 종료되고 화합물(VII)가 얻어진다.

그 다음에, 화합물(VII)을 할로겐화하여 본 발명 화합물의 원료인 화합물(II)를 얻을 수 있다. 이 할로겐화는 N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, 트리에틸아민 등의 탈산제 존재 하에 옥시염화인, 옥시브롬화인 등의 할로겐화제로 처리하여 실시된다. 또한, 상기 할로겐화제는 용매도 겸하므로 특별히 용매를 필요로 하지 않으나 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등과 같은 다른 불활성 용매중에서도 실시할 수 있다.

또한, 탈산제의 사용량은 화합물(VII)의 1-10배 정도가 사용될 수 있다.

반응은 실온 내지 100°C의 온도조건으로 0.5 내지 2시간 동안 진행된다. 상기 반응공정식-1 내지 반응공정식-4에 나타난 방법으로 얻어지는 화합물은 보통 사용되는 분리방법으로 반응계 내에서 분리, 정제될 수 있다. 상기 분리 및 정제방법으로는 용매추출, 증류, 재결정, 관크로마토그래피, 예비박층 크로마토그래피 등이 있다.

또한, 수득되는 본 발명의 화합물은 필요에 따라 유리된 형태로 또는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 등의 무기산, 옥살산, 푸마르산, 말레인산, 주석산, 구연산 등의 유기산과 같이 의약적으로 허용되는 알칼리금속 또는 알칼리토금속(예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘 등)의 금속염의 형태로 분리하여도 좋다.

본 발명의 항염증제는 상기 화합물(II) 및 그 염분에서 선택되는 유효성분중 적어도 1종을 함유하는 제제형태로 조제되어 사용된다.

본 발명의 항염증제의 제제형태 및 그 투여경로는 어느 것이든 좋으나, 크림제, 연고제, 로션제 등이나 에어졸제 등의 외용제 형태로의 국소투여가 본 발명의 항염증제의 투여형태로 좋다.

이들 각 형태로의 조제는 보통 사용되는 방법에 의해 가능하며, 그때 유효성분 화합물과 함께 이용되는 무독성 제제담체도 보통 사용되는 것들 모두를 사용할 수 있다. 보다 구체적으로는 크림제, 연고제 등의 제제를 위한 기재로는 예를들면, 백색바셀린, 파라핀, 글리세린, 밀랍, 메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스 유도체와 모노스테아린산글리세이드, 세토스테아릴알코올, 옥틸도데칸올, 중쇄지방산트리글리세리드, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트 등을 이용할 수 있다.

로션제 등의 약제나 에어졸제의 조제를 위해서는 유효성분화합물을 용해하는 용제로서 물, 에틸알코올, 이소프로필알코올, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 크로타미톤 등을 사용하고, 계면활성제는 소르비탄 지방산에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄지방산에테르, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 수소첨가 피마자유의 폴리옥시에틸렌에테르, 레시틴, 자기유화형 모노스테아린산 글리세리드 등을 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 제제는 현탁액 형태로 조제되어도 좋고, 이 경우 현탁제로서는 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨염, 메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스 유도체와 트라칸트, 아라비아고무와 같은 천연고무 등을 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 제제 중에는 필요에 따라 파라옥시벤조산에스테르, 염화벤잘코늄, 소르비탄산염 등의 보조제나 그 외의 각종 첨가제를 적절히 배합할 수 있다.

본 발명 항염증제의 임상적 투여량은 이것을 사용하는 환자의 연령, 체중, 감수성, 질환의 정도에 따라 다양하다. 그러나, 일반적으로 1일 성인1인당 유효성분 화합물량으로 약0.0001-10g 정도를 환자에게 투여하는 것이 좋고, 바람직하게는 약0.02-5g 정도의 양을 환자에게 투여하는 것이 좋다. 물론 적용되는 환자에 따라 상기 범위를 벗어나 적절하게 증감할 수도 있다.

본 발명의 화합물의 제조방법을 나타내는 아래의 실시예, 제제에 및 약리시험에서 본 발명을 좀더 상세하

게 설명한다.

[실시에 1]

7-(3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐)아미노피라졸로 [1,5-*a*]피리미딘의 합성: 7-클로로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 1.0g과 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시아닐린 염산염 1.8g 및 디에틸아닐린 2.3ml의 톨루엔 50ml 현탁액을 120°C에서 30분간 가열했다. 냉각후 용매를 증류해내고 그 잔유물을 실리카겔 관크로마토그래피(용매: CHCl₃)로 정제하여 7-(3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐) 아미노피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 890mg을 무색결정으로 얻었다.

녹는점 : 264-266°C (분해)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ

1.48(s, 18H), 5.63 (s, 1H), 5.92(s, 1H), 6.55(d, J=2.3Hz, 1H), 7.47(s, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H)

[실시에 2]

5-메틸-7-(3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐)아미노피라졸로[1,5-*a*]피리미딘의 합성:

5-메틸-7-클로로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 3.5g과 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시아닐린염산염 6.0g 및 디에틸아닐린 6.0g의 톨루엔 50ml 현탁액을 120°C에서 30분간 가열하고 냉각후, 반응혼합물을 수중에 주입하고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조한 후 농축하고, 잔유물을 실리카겔 관크로마토그래피(용매: 디클로로메탄/초산에틸/에탄올=5:1:1)로 정제하여 표기화합물 4.7g을 무색결정으로 얻었다.

녹는점 : 251-253°C

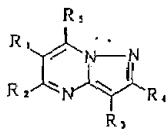
¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 내부표분 : TMS): δ

1.41(s, 18H), 2.35 (s, 3H), 6.05(s, 1H), 6.35(d, J=2.0Hz, 1H), 7.18(s, 2H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 9.5(brs, 1H)

[실시에 3-26]

실시에1과 같은 방법으로 아래의 표 1에 나타낸 화합물을 얻었다.

[표 1a]

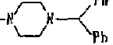
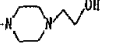
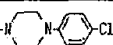
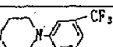
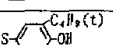
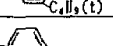
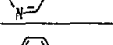


실시예 번호	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	녹는점 °C	¹ H - NMR δ 값 (내부표준 : TMS)
3	H	Me	H	H		140-142	CDCl ₃ : 2.56(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.50(d, J=2.3Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 7.18(t-d, J=7.3, 1.0Hz, 1H), 7.64(t-d, J=7.3, 1.7Hz, 1H), 7.75(d-d, J=7.3, 1.0Hz, 1H), 8.1-8.2(m, 2H)
4	"	"	"	"		188-189	CDCl ₃ : 2.46(s, 3H), 3.98(s, 3H), 5.93(s, 1H), 6.46(d, J=2.5Hz, 1H), 7.10(d, J=8.9Hz, 1H), 7.48(d-d, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.85(d, J=2.7Hz, 1H), 7.85(brs, 1H), 8.01(d, J=2.5Hz, 1H), 10.82(s, 1H)
5	H	Me	H	Ph		245-246 (dec)	CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.64(s, 3H), 3.99(s, 3H), 5.92(s, 1H), 7.07(s, 1H), 7.20(d, J=8.8Hz, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.56(d-d, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.95(d, J=2.6Hz, 1H), 8.0-8.1(m, 2H)
6	"	"	"	"		197-199	CDCl ₃ : 2.54(s, 3H), 3.48(t, J=5.0Hz, 4H), 3.95(t, J=5.0Hz, 4H), 6.03(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 7.03(d, J=8.4Hz, 2H), 7.3-7.5(m, 5H), 8.00(d-d, J=7.2, 1.5Hz, 2H)
7	"	"	"	"		210-215 (dec)	CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.52(s, 3H), 2.69(t, J=5.6Hz, 2H), 2.85(t, J=4.9Hz, 4H), 3.76(t, J=5.6Hz, 2H), 3.85(t, J=4.9Hz, 4H), 6.05(s, 1H), 6.74(s, 1H), 7.3-7.5(m, 3H), 7.98(d, J=6.9Hz, 2H)
8	"	"	"	"		194-196	CDCl ₃ : 2.0-2.1(m, 4H), 2.43(s, 3H), 4.0-4.1(m, 4H), 5.59(s, 1H), 6.59(s, 1H), 7.3-7.5(m, 3H), 7.95(d-d, J=7.6, 1.7Hz, 2H)
9	"	"	"	"		280-282 (dec)	CDCl ₃ : 1.47(s, 18H), 2.46(s, 3H), 5.32(s, 1H), 6.02(s, 1H), 6.72(s, 1H), 7.18(s, 2H), 7.3-7.5(m, 3H), 8.00(d, J=8.1Hz, 2H)

[표 1b]

실시예 번호	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	녹는점 °C	¹ H - NMR δ 값 (내부표준 : TMS)
10	H	Me	CO ₂ Et	H		213-215	DMSO-d ₆ : 1.31(t, J=7.1Hz, 3H), 1.40(s, 18H), 2.49(s, 3H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 6.22(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.16(s, 1H), 8.48(s, 1H), 9.83(s, 1H)
11	"	"	"	"		208-210 (dec)	CDCl ₃ : 1.41(t, J=7.1Hz, 3H), 2.63(s, 3H), 2.67(t, J=5.3Hz, 2H), 2.79(t, J=4.9Hz, 4H), 3.70(t, J=5.3Hz, 2H), 3.77(t, J=4.9Hz, 4H), 4.40(q, J=7.1Hz, 2H), 6.14(s, 1H), 8.41(s, 1H)
12	"	"	"	"		170-173	DMSO-d ₆ : 1.35(t, J=7.2Hz, 3H), 2.55(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.36(q, J=7.2Hz, 2H), 6.37(s, 1H), 7.20(d, J=8.9Hz, 1H), 7.58(d-d, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.81(d, J=2.5Hz, 1H), 8.69(s, 1H)
13	H	Me	Ph	H		222-224	DMSO-d ₆ : 1.42(s, 18H), 2.44(s, 3H), 6.12(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.19(s, 2H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.40(d-d, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 8.19(d, J=7.5Hz, 2H), 8.63(s, 1H), 9.61(s, 1H)
14	"	"	"	"		174-175	DMSO-d ₆ : 2.55(s, 3H), 3.89(s, 3H), 6.77(s, 1H), 7.24(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.32(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.45(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 7.76(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.89(d, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.0Hz, 1H), 8.18(d, J=8.0Hz, 2H), 8.71(s, 1H), 11.00(s, 1H)
15	CO ₂ Et	H	H	H		248-250 (dec)	DMSO-d ₆ : 0.90(t, J=7.2Hz, 3H), 1.35(s, 18H), 3.56(q, J=7.2Hz, 2H), 6.61(d, J=2.2Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.00(s, 2H), 8.23(d, J=2.2Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 10.26(s, 1H)
16	CH ₂ CO ₂ Et	Me	H	H		190-192	CDCl ₃ : 1.16(t, J=7.1Hz, 3H), 1.42(s, 18H), 2.42(s, 3H), 3.34(s, 2H), 4.01(q, J=7.1Hz, 2H), 5.29(s, 1H), 6.46(d, J=2.2Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 7.98(d, J=2.2Hz, 1H), 8.01(brs, 1H)
17	CO ₂ Et	H	Ph	H		97-100	DMSO-d ₆ : 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 7.16(d, J=8.0Hz, 1H), 7.2-7.3(m, 2H), 7.44(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 7.54(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.0Hz, 2H), 8.71(s, 1H), 8.82(s, 1H), 11.24(s, 1H)
18	"	"	"	"		188-191	DMSO-d ₆ : 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 3.88(s, 3H), 3.98(q, J=7.2Hz, 2H), 6.99(d, J=8.9Hz, 1H), 7.24(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.67(d, J=3.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.0Hz, 2H), 8.67(s, 1H), 8.72(s, 1H), 10.44(s, 1H), [0.60(brs, 1H)]
19	H	Me	H	Ph		156-158	CDCl ₃ : 2.33(quintet, J=7.5Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.69(t, J=7.5Hz, 2H), 4.48(t, J=7.5Hz, 2H), 6.86(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.9-8.0(m, 2H)

[표 1c]

실시예 번호	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	녹는점 °C	¹ H - NMR δ 값 (내부표준 : TMS)
20	H	Me	H	H		140-142	CDCl ₃ : 2.51(s, 3H), 2.66(t, J=4.9Hz, 4H), 3.72(t, J=4.9Hz, 4H), 4.34(s, 1H), 5.95(s, 1H), 6.43(d, J=2.3Hz, 1H), 7.2-7.5(m, 10H), 7.95(d, J=2.3Hz, 1H)
21	"	"	"	"		57-59	CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.53(s, 3H), 2.67(t, J=5.6Hz, 2H), 2.81(t, J=5.0Hz, 4H), 3.7-3.8(m, 6H), 6.05(s, 1H), 6.45(d, J=2.3Hz, 1H), 8.01(d, J=2.3Hz, 1H)
22	"	"	"	"		199-201	CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.55(s, 3H), 3.41(t, J=5.0Hz, 4H), 3.88(t, J=5.0Hz, 4H), 6.11(s, 1H), 6.47(d, J=2.3Hz, 1H), 6.94(d, J=9.0Hz, 2H), 7.26(d, J=9.0Hz, 2H), 8.04(d, J=2.3Hz, 1H)
23	"	"	"	"		223 이상	CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.70(s, 3H), 3.57(t, J=5.1Hz, 4H), 4.5-4.6(br, 4H), 6.52(s, 1H), 6.64(d, J=2.1Hz, 1H), 7.1-7.2(br, 2H), 7.4-7.5(br, 2H), 8.12(d, J=2.1Hz, 1H)
24	"	"	"	"		194-196	CDCl ₃ : 1.48(s, 3H), 2.43(s, 3H), 5.63(s, 1H), 5.92(s, 1H), 6.55(d, J=2.3Hz, 1H), 7.47(s, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H)
25	"	"	"	"		170-172	CDCl ₃ : 2.50(s, 3H), 6.50(s, 1H), 6.59(d, J=2.3Hz, 1H), 7.40(d-d-d, J=7.6, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.68(d-t, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 7.81(t-d, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.3Hz, 1H), 8.72(d-d-d, J=4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H)
26	"	"	"	"		165-166	CDCl ₃ : 2.41(s, 3H), 5.89(s, 1H), 6.56(d, J=2.3Hz, 1H), 7.5-7.7(m, 3H), 7.7-7.8(m, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H)

[실시예 27]

7-(2-카르복시페닐)아미노-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘의 합성:

실시예 3에서 합성한 7-(2-메톡시카르보닐 페닐)아미노-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘 1.0g의 에탄올 20 ml 용액에 5% 수산화나트륨용액 30ml를 가하고 100°C에서 1시간동안 가열교반했다. 냉각후 에탄올을 증류해내고 그 잔유물에 10% 염산을 가하여 중화하고 다시 포화 구연산 수용액으로 산도를 PH4로 했다. 석출한 결정을 여과해 얻고 물, 에탄올, 에틸에테르로 세정한 후 건조하고 7-(2-카르복시페닐)아미노-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘 970mg를 무색결정으로 얻었다.

녹는점 : 261-262°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ

2.47(s, 3H), 6.47(d, J=1.2Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 7.27(t, J=7.6Hz, 1H),

7.72(t, J=7.6Hz, 1H), 7.86(d, J=7.6Hz, 1H), 8.07(d, J=7.6Hz, 1H),

8.16(d, J=1.2Hz, 1H)

[실시예 28 - 35]

실시예 27과 같이하여 다음의 표 2에 나타난 각 화합물을 얻었다.

[표 2]

실시예 번호	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	녹는점 °C	¹ H - NMR δ 값 (내부표준 : TMS)
28	H	Me	H	H	-NH-	284-285 (dec)	CDCl ₃ -CD ₃ OO: 2.48(s, 3H), 6.06(s, 1H), 6.46(d, J=1.8Hz, 1H), 7.10(d, J=9.2Hz, 1H), 7.32(d-d, J=9.2, 2.7Hz, 1H), 7.92(d, J=2.7Hz, 1H), 8.06(d, J=1.8Hz, 1H)
29	H	Me	H	Ph	-NH-	310-312 (dec)	DMSO-d ₆ : 2.45(s, 3H), 6.12(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.13(d, J=8.7Hz, 1H), 7.4-7.6(m, 3H), 7.64(d-d, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.87(d, J=2.6Hz, 1H), 8.16(d, J=7.9Hz, 2H)
30	H	Me	Ph	H	-NH-	289-290 (dec)	DMSO-d ₆ : 2.43(s, 3H), 6.03(s, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 1H), 7.28(d-d, J=8.8, 8.0Hz, 1H), 7.40(d-d, J=8.8, 8.0Hz, 1H), 7.60(d-d, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.82(d, J=2.6Hz, 1H), 8.18(d, J=8.0Hz, 2H), 8.66(s, 1H), 9.84(s, 1H)
31	"	"	"	"	-NH-	300以上	DMSO-d ₆ : 2.53(s, 3H), 6.79(s, 1H), 7.06(t, J=7.2Hz, 1H), 7.18(t, J=7.2Hz, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.66(d, J=8.3Hz, 1H), 8.05(d, J=6.2Hz, 1H), 8.85(d, J=8.3Hz, 2H), 8.60(s, 1H), 14.42(s, 1H)
32	H	Me	CO ₂ H	H	-NH-	240-241 (dec)	DMSO-d ₆ : 1.41(s, 18H), 2.42(s, 3H), 5.22(s, 1H), 7.17(s, 2H), 7.15(s, 1H), 8.47(s, 1H), 9.84(s, 1H)
33	"	"	"	"	-NH-	227-228	DMSO-d ₆ : 2.40(s, 3H), 6.12(s, 1H), 7.04(d, J=8.7Hz, 1H), 7.53(d-d, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.76(d, J=2.7Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 10.00(brs, 1H)
34	CO ₂ H	H	Ph	H	-NH-	254-255 (dec)	DMSO-d ₆ : 6.89(d, J=8.9Hz, 1H), 7.25(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.3-7.5(m, 3H), 7.64(d, J=2.7Hz, 1H), 8.12(d, J=8.0Hz, 2H), 8.61(s, 1H), 8.76(s, 1H), 10.99(s, 1H)
35	CH ₂ CO ₂ H	Me	H	H	-NH-	252-254 (dec)	DMSO-d ₆ : 1.35(s, 18H), 2.32(s, 3H), 3.25(s, 2H), 6.39(d, J=2.2Hz, 1H), 6.87(s, 2H), 6.99(s, 1H), 8.04(d, J=2.2Hz, 1H), 8.95(s, 1H)

[실시예 36]

7-(3,5-디-t-부틸-히드록시페닐)아미노-3-히드록시메틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘의 합성:

LiAlH 840mg의 무수에테르 50ml 현탁액에 실시예 10에서 합성한 7-(3,5-디-t-부틸-4-히드록시페닐)아미노-3-에톡시카보닐-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘 3.5g을 무수 THF 50ml 용액을 얼음냉각하에 적하하고 동온도에서 30분 동안 교반한 후 다시 실온에서 1시간 동안 교반했다.

상기 혼합물에 초산에틸 및 물을 가해 과잉의 LiAlH를 분해한 후 세라이트로 여과했다. 여과액을 초산에틸로 희석하고 NaSO 포화수용액 및 포화식염수로 세정한 후 무수황산 마그네슘으로 건조했다. 상기 혼합물을 증발시켜 용매를 증류해내고, 그 잔유물을 실리카겔크로마토그래피(용매 : 초산에틸/디클로로에탄 = 2/1 → 클로로포름/메탄올 = 8/1)로 정제했다.

이렇게 해서 얻은 결정을 에탄올로 세정하여 7-(3,5-디-t-부틸-4-히드록시페닐)아미노-3-히드록시메틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘 2.3g을 무색결정으로 얻었다.

녹는점 : 194-196°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ

1.41(s, 18H), 2.36(s, 3H), 4.60(d, J=5.2Hz, 2H), 4.79(t, J=5.2Hz, 1H),

6.04(s, 1H), 7.10(brs, 1H), 7.17(s, 2H), 8.06(s, 1H), 9.44(brs, 1H)

[실시예 37]

6,7-디히드로-8-(3,5-디-t-부틸-4-히드록시페닐)아미노-5H-시클로펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘의 합성:

2-옥소시클로펜탄카르복시산 에테르 31g과 3-아미노피라졸 17.4g을 초산 300ml 에 용해하여 100°C에서 3시간 동안 가열했다. 냉각후 생긴 결정을 여과해 물 과 디에틸에테르로 세정하고, 디클로로메탄디에틸에테르로 재결정하여 녹는점 280°C 이상의 결정 22.3g을 얻었다.

그 다음, 상기에서 얻어진 결정 9.0g과 N,N-디에틸아닐린 15ml를 옥시염화인 90ml 중에 가하고 80°C에서 3시간동안 가열했다. 반응종료후, 감압농축하고 잔유물을 얼음물 중에 주입한 후 디클로로메탄으로 추출했다. 유기물을 포화식염수로 세정하고 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 용매를 증류했다. 잔유물을 n-헥산으로 결정화하여 9.9g의 결정을 얻었다.

상기 결정 3.9g과 3,5-디-t-부틸-4-히드록시아닐린 염산염 5.2g 및 N,N-디에틸아닐린 5ml를 톨루엔 60ml

중에 넣고 100℃에서 혼합물을 3시간 동안 가열했다.

실시에 1과 같이 혼합물을 후처리하고 초기의 생성물을 실리카겔과 크로마토그래피(용매 : 디클로로메탄 → 디클로로메탄-메탄올=50:1)로 정제하고 다시 디클로로메탄-디에틸에테르로 재결정하여 목적화합물 3.8g을 얻었다.

녹는점 : 253-257℃ (분해)

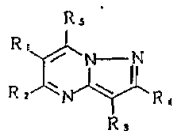
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ

1.45(s, 18H), 1.96(quintet, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.22(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.89(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 5.30(s, 1H), 6.40(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.07(s, 2H), 7.97(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.97(brs, 1H)

[실시에 38 - 48]

실시에 37과 같은 방법으로 아래의 표 3에 나타난 각 화합물을 얻었다.

[표 3a]



실시에 번호	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	녹는점 °C	$^1\text{H-NMR}$ δ 값 (내부표준 : TMS)
38	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H		209-202	CDCl ₃ : 0.93(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.47(s, 18H), 1.6-1.8(m, 2H), 2.69(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.28(s, 1H), 6.10(s, 1H), 6.46(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.17(s, 2H), 7.85(brs, 1H), 8.01(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)
39	"	"	"	"		155-157	CDCl ₃ : 0.88(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.2-1.4(m, 2H), 1.47(s, 18H), 1.5-1.7(m, 2H), 2.65(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.63(s, 1H), 5.92(s, 1H), 6.57(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.48(s, 2H), 8.14(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)
40	"	Ph	"	"		212-214	CDCl ₃ : 1.48(s, 18H), 5.31(s, 1H), 6.61(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.65(s, 1H), 7.24(s, 2H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.9-8.0(m, 3H), 8.07(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)
41	"	"	"	"		229-231	CDCl ₃ : 1.49(s, 18H), 5.65(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.72(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.55(s, 2H), 7.7-7.8(m, 2H), 8.21(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)
42	"	-CH(CH ₃) ₂	"	"		220-224 (dec)	CDCl ₃ : 1.30(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.47(s, 18H), 2.97(septet, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.27(s, 1H), 5.18(s, 1H), 6.48(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.19(s, 2H), 7.88(brs, 1H), 8.01(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)
43	"	"	"	"		185-187	CDCl ₃ : 1.17(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.47(s, 18H), 2.91(septet, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.62(s, 1H), 5.92(s, 1H), 6.58(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.48(s, 2H), 8.14(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)
44	"	Et	"	"		230-232	CDCl ₃ : 1.30(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.47(s, 18H), 2.73(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.28(s, 1H), 6.12(s, 1H), 6.46(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.18(s, 2H), 7.87(brs, 1H), 8.01(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)
45	"	"	"	"		213-214	CDCl ₃ : 1.26(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.47(s, 18H), 2.69(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.62(s, 1H), 5.94(s, 1H), 6.57(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.48(s, 2H), 8.14(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)

[표 3b]

실시에 번호	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	녹는점 °C	$^1\text{H-NMR}$ δ 값 (내부표준 : TMS)
46	H		H	H		221-223	CDCl ₃ : 0.9-1.1(m, 4H), 1.47(s, 18H), 1.9-2.0(m, 1H), 5.29(s, 1H), 6.03(s, 1H), 6.38(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.17(s, 2H), 7.83(brs, 1H), 7.97(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)
47	"	"	"	"		206-207	CDCl ₃ : 0.9-1.0(m, 4H), 1.49(s, 18H), 1.85(quintet, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.62(s, 1H), 5.84(s, 1H), 6.48(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.48(s, 2H), 8.10(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)
48	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	"	"	"		209-210 (dec)	CDCl ₃ : 1.44(s, 18H), 1.91(quintet, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.07(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.87(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 5.54(s, 1H), 6.53(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49(s, 2H), 8.09(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)

[약리시험 예1 : 시클로옥시게나제 저해작용시험 1]

조효소 용액인 양의 저장낭 마이크로솜의 조제 및 시클로옥시게나제 활성의 측정은 미야모토 등의 방법 [Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 71, 3645 (1974) 및 J. Biol. Chem., 251, 2629 (1976)]에 준하여 아래와 같이 했다.

즉, 검체를 마이크로솜 용액에 첨가하고 24℃에서 2분 동안 배양한 후 기질인 14C - 아라키돈산을 첨가했다. 그 다음 2분 동안 배양한 후 에테르/메탄올/0.2M의 구연산을 (30:4:1)혼합액이 되도록 반응을 정지시켜 시클로옥시게나제에 의해 생성된 생성물을 추출했다. 추출물을 박층판에 점적하여 전개한 후 아라키돈산, 프로스타그란딘 E(PGE) 및 그 외의 성분을 모은 다음 각 부분을 신틸레이션 계수기로 계산한 후 시클로옥시게나제 활성을 산출했다. 실시예 2, 38, 44 및 6에서 수득된 본 발명 화합물 각각을 검체로 하고 상기 시험을 하여 산출된 시클로옥시게나제 활성을 50%로 저해하는 검체의 농도(시클로옥시게나제 저해물, IC)를 구했다.

그 결과, 실시예 2에서 얻어진 화합물의 상기 IC 값은 3×10^{-7} M이고, 이것은 대조화합물로서의 인도메타신의 값에 비하여 27.8배이며, 매우 우수한 저해작용을 한다는 것이 확인되었다.

[약리시험 예2 : 시클로옥시게나제 저해작용시험 2]

전술한 약리시험 예1에 따라서 얻어진 실시예 2의 화합물의 IC값 (3×10^{-7} M)을 기준으로 하여, 각 검체(본 발명화합물 및 대조화합물로서의 인도메타신) 각각을 상기농도(일정)를 사용하여 동일 시험을 하여 시클로옥시게나제 활성을 산출하고, 이들을 동일 시험에 의한 조절치(PGE2 생성율)에 대한 억제율(%)로 구했다.

얻어진 결과를 하기 표 4에 나타낸다.

[표 4]

시험검체	억제율(%)
실시예 2에서 얻은 본 발명 화합물	65.0
실시예 38에서 얻은 본 발명 화합물	48.2
실시예 44에서 얻은 본 발명 화합물	55.9
실시예 46에서 얻은 본 발명 화합물	50.5
인도메타신 (대조화합물)	12.4

표 4에서 시험한 본 발명 화합물은 모두 인도메타신에 비하여 매우 우수한 시클로옥시게나제 저해작용을 갖고있고 이로인해 항염증제로서 극히 유효하다는 것이 명백하다.

[제제예 1]

[연고제의 조제]

실시예 2의 화합물 2g, 유동파라핀 5g, 밀랍 3g, 크로타미톤 5g 및 자기유화형 모노스테아린산 글리세리드 3g 및 백색바세린 80g(전체 100g)을 배합성분으로 사용하여 실시예 2의 화합물을 상기 각 성분에 가열하면서 현탁시켜 균일한 현탁액으로 하고 급냉하여 연고제 형태의 본 발명 항염증제를 조제했다.

[제제예 2]

[연고제의 조제]

실시예 2의 화합물 2g, 모노스테아린산 글리세리드 20g, 자기유화형 모노스테아린산 글리세리드 3g, 크로타미톤 5g 및 중간사슬 지방산트리글리세리드 70g(전체 100g)을 배합성분으로 하여 사용하고, 실시예 2의 화합물을 상기 각 성분에 가열하면서 현탁시켜 균일한 현탁액으로 하고 급냉하여 연고제 형태의 본 발명 항염증제를 조제했다.

[제제예 3]

[크림제의 조제]

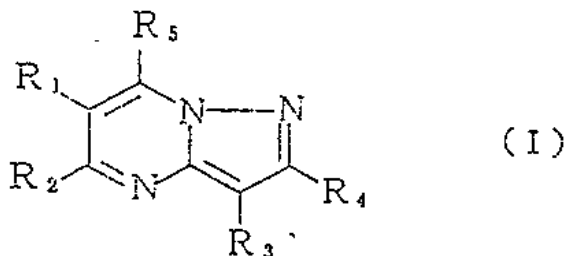
실시예 2의 화합물 2g을 모노스테아린산 글리세리드 20g, 세토스테아릴알코올 2g, 옥틸도데칸올 10g, 크로타미톤 10g, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레산염 3.3g, 모노올레핀산 1.2g 및 부틸파라벤 0.01g을 혼합물 중에 가열하면서 현탁시켜 균일한 현탁액을 조제했다.

별개적으로, 진한 글리세린 5g 및 메틸파라벤 0.02g을 정제수(전체량을 100g으로 하는 량)에 가열하여 용해시키고 이 액을 교반하면서 상기 현탁액에 가하고 고속교반으로 유화하고 냉각하여 크림제 형태의 본 발명 항염증제를 조제했다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식 (I):



[상기 식중에서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 는 서로 같거나 다르며, 각각은 수소원자, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기, 페닐기, 치환기로 히드록실기 및 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기를 갖는 저급알킬기 또는 탄소수가 3-8개인 시클로알킬기를 나타내고, 또한 R_1 및 R_2 는 서로 결합하여 R_1 및 R_2 는 서로 결합하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋다. R_5 는 $-SR_6$ 또는 $-NR_7R_8$ 을 나타내며, R_6 는 피리딜기 또는 치환기로서 히드록실기, 저급알킬기로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖는 페닐기를 나타내고, R_7 및 R_8 은 수소원자, 치환기로서 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시카르보닐기, 카르복실기로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖는 페닐기를 나타내거나, 또는 R_7 과 R_8 이 결합하고 있는 질소원자와 함께 1-피롤리디닐기, 2-옥소-피롤리디닐기 또는 치환기로서 페닐그룹에서부터 선택되는 기, 할로겐메틸이 치환된 페닐, 트리할로겐 메틸이 치환된 페닐, 하이드록시가 치환된 저급알킬기, 또는 디페닐저급알킬기를 갖는 1-피페라닐기를 형성하는 기를 나타냄]으로 표시되는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체 및 그 염.

청구항 2

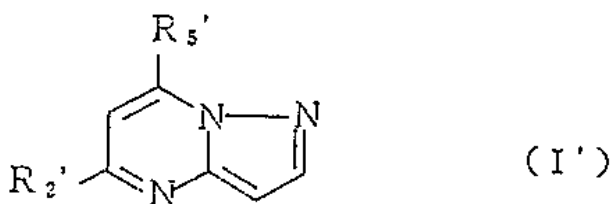
제1항에 있어서, R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 동일하거나 다르며, 수소원자, 카르복실기, 페닐기, 저급알킬기 또는 탄소수가 3-8개인 시클로알킬기, R_5 는 $-SR_6$ 또는 $-NR_7R_8$ 을 나타내고, R_6 는 치환기로서 히드록실기 및 저급알킬기로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖는 페닐기, R_7 및 R_8 은 각각 수소원자 또는 치환기로서 히드록실기, 저급알킬기 및 카르복실기로부터 선택되는 기의 1-3개를 갖는 페닐기를 나타내는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체 및 그 염.

청구항 3

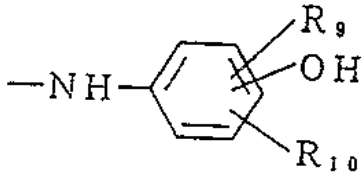
제2항에 있어서, 화합물이 5-메틸-7-(3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐)아미노 피라졸로[1,5-a]피리미딘인 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체 및 그 염.

청구항 4

일반식 (I '):



[상기 식 중에서 R[']₂는 저급알킬기 또는 탄소수가 3-8개인 시클로알킬기, R[']₅는;



(R₉ 및 R₁₀은 각각 저급알킬기)를 나타냄)으로 표시되는 피라졸로[1,5-a]피리미딘유도체 및 그 염으로부터 선택되는 적어도 1종을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 항염증제.

청구항 5

제4항에 있어서, 유효성분이 5-메틸-7-(3,5-디-t-부틸-4-히드록시페닐)아미노피라졸로[1,5-a]피리미딘인 항염증제.