(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0134731
(43) 공개일자 2015년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 249/06 (2006.01) *A61K 31/4192* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 249/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0061881
(22) 출원일자 2014년05월22일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
유재상
서울특별시 강남구 삼성로 150, 211동 1205호 (대치동, 미도아파트)
송두희
서울특별시 송파구 올림픽로 99, 116동 903호 (잠실동, 잠실엘스)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **오로라 키나아제 억제 활성을 갖는 신규한 트리아졸일살리실아마이드 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 오로라 키나아제 억제 효과를 갖는 신규한 트리아졸일살리실아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 활성성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 신규한 트리아졸일살리실아마이드 유도체는 오로라 키나아제에 대한 탁월한 억제 효과에 따라 오로라 키나아제와 관련된 질환, 예를 들어 다양한 암의 예방 또는 치료에 효과적이다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2012R1A2A2A01011831
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업/ 중견연구자지원사업〉 핵심연구지원사업〉 핵심개인연구
연구과제명	오로라 키나제 효소 억제효과를 갖는 화합물 라이브러리 합성에 관한 연구
기 여 율	1/1
주관기관	이화여자대학교
연구기간	2012.05.01 ~ 2015.04.30

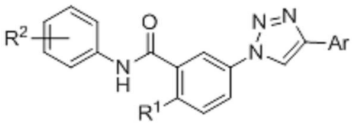
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

R^1은 수소 또는 하이드록시이고;

R^2는 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬 또는 COOR'이고;

Ar은 1 내지 4의 X로 치환되거나 비치환된 C_{6-10}의 아릴, 또는 1 내지 4의 X로 치환되거나 비치환되고 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 5환 내지 6환의 헤테로아릴이고;

X는 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬, 선택적으로 1 내지 2의 C_{1-3}알킬 또는 $C(O)C_{1-3}$알킬에 의해 치환될 수 있는 아미노, 시아노 또는 COOR"이고;

이때, 상기 C_{1-6}알킬은 선택적으로 1 내지 3의 할로겐으로 치환될 수 있고, R', R"은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}의 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^2는 수소, 할로겐, C_{1-3}알킬, OC_{1-3}알킬 또는 COOR'이고;

Ar은 1 내지 3의 X로 치환되거나 비치환된 티오펜일, 이미다졸일, 피리딘일 또는 페닐이고;

X는 수소, 할로겐, C_{1-3}알킬, OC_{1-3}알킬, 선택적으로 1 내지 2의 CH_3 또는 $C(O)CH_3$에 의해 치환될 수 있는 아미노, 시아노 또는 COOR" 이고;

이때, 상기 C_{1-3}알킬은 선택적으로 1 내지 3의 할로겐으로 치환될 수 있고, R', R"은 독립적으로 수소 또는 C_{1-3}의 알킬인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^2는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, CH_3, CF_3, OCH_3, COOH 또는 $COOCH_3$이고;

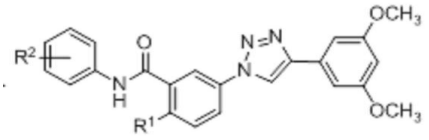
Ar은 3,5-디메톡시페닐, 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디플루오로페닐, 디메틸아미노페닐, 시아노페닐, 5-클로로-2,4-디메톡시페닐, 클로로페닐, 메톡시카르보닐페닐, 톨일, 플루오로페닐, 피리딘일, 티오펜일, 아세트아미노페닐, 피리딘일, 1-메틸-1H-이미다졸-5-일 또는 카르복시페닐인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

화학식 2로 나타내어지는 화합물:

[화학식 2]



상기 식에서, R^1 및 R^2는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 5

제4항에 있어서,

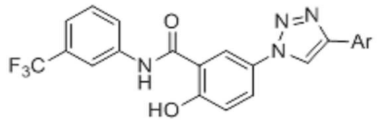
R_2는 수소, 클로로, CH_3, OCH_3, CF_3, COOH 또는 $COOCH_3$인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

화학식 3으로 나타내어지는 화합물:

[화학식 3]



상기 식에서,

Ar은 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디플루오로페닐, 디메틸아미노페닐, 시아노페닐, 5-클로로-2,4-디메톡시페닐, 클로로페닐, 메톡시카르보닐페닐, 톨일, 플루오로페닐, 피리딘일, 티오펜일, 아세트아미노페닐, 피리딘일, 1-메틸-1H-이미다졸-5-일 또는 카르복시페닐인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

(1) 3-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (2a);

(2) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-페닐벤즈아마이드 (2b);

(3) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(*m*-톨일)벤즈아마이드 (2c);

(4) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐1)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-메톡시페닐)벤즈아마이드 (2d);

(5)N-(3-클로로페닐)-5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아마이드 (2e);

(6) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(2-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (2f);

(7) 메틸 3-(5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아미도)벤조에이트 (2g);

(8) 5-(4-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3a);

(9) 5-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3b);

(10) 5-(4-(4-(디메틸아미노)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3c);

(11) 5-(4-(4-시아노페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3d);

(12) 5-(4-(5-클로로-2,4-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3e);

(13) 5-(4-(3-클로로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3f);

(14) 메틸 4-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트 (3g);

(15) 2-하이드록시-5-(4-(*m*-톨일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3h);

(16) 2-하이드록시-5-(4-(*p*-톨일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(ㅡㅌ리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3i);

(17) 5-(4-(4-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3j);

(18) 2-하이드록시-5-(4-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3k);

(19) 2-하이드록시-5-(4-(티오펜-3-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3l);

(20) 5-(4-(3-아세트아미도페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3m);

(21) 메틸 3-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트 (3n);

(22) 2-하이드록시-5-(4-(피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3o);

(23) 2-하이드록시-5-(4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3p);

(24) 3-(5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아미도)벤조산 (2h);

(25) 4-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산 (3q); 및

(26) 3-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산 (3r).

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 오로라 키나제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 오로라 키나제 관련 질환은 암인 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 암은 췌장, 유방, 호흡기관, 뇌, 생식기관, 소화기관, 비뇨기관, 눈, 간, 피부, 두경부, 갑상선 또는 부갑상선의 암, 백혈병 또는 고형 종양의 원위 전위인 약학적 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 조성물이 세포 신호 전달 억제제, 유사 분열 억제제, 알킬화제, 항-대사제, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 토포아이소머라제 억제제, 생물 반응 개질제, 항-호르몬제, 항-안드로젠 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 항암제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 오로라 키나아제 억제 효과를 나타내는 신규한 트리아졸일살리실아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들을 활성성분으로 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

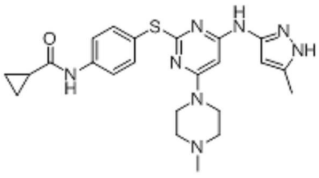
[0002] 오로라 키나아제는 세포 분열을 조절하는 세린/트레오닌 키나아제에 속하는 키나아제이다.

[0003] 오로라 키나아제의 인간 3가지 구조적 아형(isoform)(Aurora A, Aurora B, Aurora C)는 세포의 유사분열시 구분되는 기능과 서로 다른 세포 내 분포를 나타내고 서로 다른 기능을 보인다. 오로라 B는 동원체, 중앙 방추사 및 방추체의 중앙체에 위치하고 중심체 분리, 염색체 분열 및 세포질분열에 관여하는데 반해, 오로라 A는 중심체에 위치하고, 중심체 성숙 및 쌍극 방추체 형성에 관여한다. 오로라 A는 chromosomal passenger protein kinase이고 10번째 세린에서 히스톤 H3의 인산화를 조절한다. 오로라 C는 유사분열 말기에 방추체 극에 위치하고, 이 또한 유사분열기 세포 내의 오로라 B의 기능을 보완하는 chromosome passenger로 생각된다.

[0004] 오로라 A 및 B의 과발현은 정상 세포분열 주기 타겟들의 과인산화 및 세포질 타겟들의 변종인산화를 야기하여, 염색체 불안정성, 발암적 변형(oncogenic transformation), 종양 진행(tumor progression) 및 항암제 저항성의 발달을 야기한다. 따라서, 오로라 키나아제의 과발현은 대장, 췌장, 유방, 폐, 갑상선암 및 백혈병과 같은 다양한 암세포에서 종종 관찰된다. 최근 주목할만한 많은 수의 보고들에서 오로라 키나아제가 매력적인 항암 약물 타켓이라는 것이 입증된 바 있다. 오로라 A의 억제는 방추체의 비정상적인 형성과 미성숙한 중심체를 형성을 통하여 유사분열시 단극의 방추체를 형성시켜 유사분열을 멈추게 하며, 오로라 B의 억제는 배수성 세포 형성을 야기하는 유사 분열 종결을 유도한다.

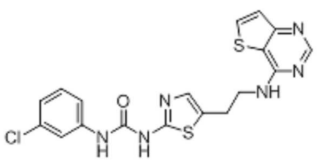
[0005] 한편, 하기와 같은 구조식을 갖는 화합물 VX-680(화학식 A)이 최초의 오로라 키나아제 저해제로서 임상시험 중에 있으며, 이를 필두로, 많은 오로라-선택적인 저분자 저해제들이 개발되었고, 현재 전임상 및 임상 평가가 진행되고 있다. 구체적인 이들 화합물의 예로는, 하기와 같은 화합물 SNS-314(화학식 B), MLN-8237(화학식 C), MK-5108(화학식 D), AZD-1152(화학식 E), GSK-1070916(화학식 F) 등이 있다. 오로라 아종에 대한 선택성에 따라, VX-680 및 SNS-314는 판-오로라(pan-Aurora) 저해제, MLN-8237 및 MK-5108은 오로라 A 특이적 저해제, AZD-1152, GSK-107916은 오로라 B 특이적 저해제로 분류된다. 이러한 최근까지의 집중적인 노력에도 불구하고, 아직 FDA에 의해 승인을 받은 오로라-선택적인 약물은 없는 실정이다.

[0006] [화학식 A]



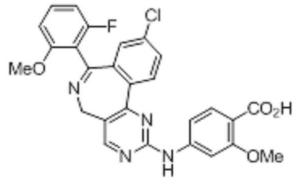
[0007]

[0008] [화학식 B]



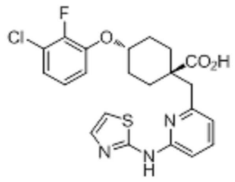
[0009]

[0010] [화학식 C]



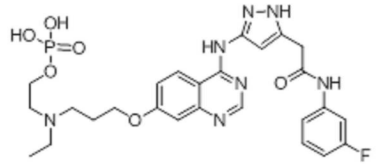
[0011]

[0012] [화학식 D]



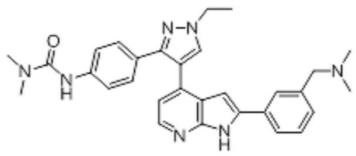
[0013]

[0014] [화학식 E]



[0015]

[0016] [화학식 F]



[0017]

[0018] 이러한 배경에서, 본 발명자들은 오로라-선택적인 키나아제 저해제를 개발하고자 예의 노력하였고, 그 결과, 탁월한 오로라 키나아제를 억제 효과를 나타내는 1,2,3-트리아졸일살리실아마이드 유도체들을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

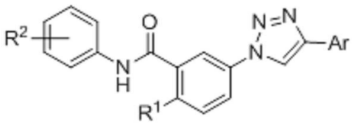
[0019] 따라서, 본 발명의 목적은 오로라 키나아제를 효과적으로 저해하는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0020] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 활성성분으로 포함하는 오로라 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0021] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 오로라 키나아제를 효과적으로 억제하는 하기 화학식 1의 트리아졸일살리실아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] R^1은 수소 또는 하이드록시이고;

[0026] R^2는 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬 또는 COOR'이고;

[0027] Ar은 1 내지 4의 치환체 X로 치환되거나 비치환된 C_{6-10}의 아릴, 또는 1 내지 4의 X로 치환되거나 비치환되고 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 5환 내지 6환의 헤테로아릴이고;

[0028] X는 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬, 선택적으로 1 내지 2의 C_{1-3}알킬 또는 $C(O)C_{1-3}$알킬에 의해 치환될 수 있는 아미노, 시아노 또는 COOR"이고;

[0029] 이때, 상기 치환기로서 또는 치환기 중에 포함된 C_{1-6}알킬은 선택적으로 1 내지 3의 할로겐으로 치환될 수 있고, R', R"은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}의 알킬이다.

[0030] 본 명세서에 사용되는 용어 '할로겐'은 다른 언급이 없으면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0031] 본 명세서에 사용된 용어 '알킬'은 다른 언급이 없으면, 직쇄형 또는 분지형 잔기를 갖는 포화 1가 탄화수소 화합물을 의미한다.

[0032] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 트리아졸일살리실아마이드 유도체에 있어서 바람직하게는,

[0033] R^2는 수소, 할로겐, C_{1-3}알킬, OC_{1-3}알킬 또는 COOR'이고;

[0034] Ar은 1 내지 3의 X로 치환되거나 비치환된 티오펜일, 이미다졸일, 피리딘일 또는 페닐이고;

[0035] X는 수소, 할로겐, C_{1-3}알킬, OC_{1-3}알킬, 선택적으로 1 내지 2의 CH_3 또는 $C(O)CH_3$에 의해 치환될 수 있는 아미노, 시아노 또는 COOR" 이고;

[0036] 이때, 상기 C_{1-3}알킬은 선택적으로 1 내지 3의 할로겐으로 치환될 수 있고, R', R"은 독립적으로 수소 또는 C_{1-3}의 알킬일 수 있다.

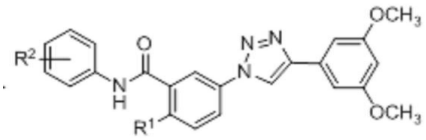
[0037] 또한, 상기 화학식 I의 트리아졸일살리실아마이드 유도체에 있어서 바람직하게는,

[0038] R^2는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, CH_3, CF_3, OCH_3, COOH 또는 $COOCH_3$이고;

[0039] Ar은 3,5-디메톡시페닐, 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디플루오로페닐, 디메틸아미노페닐, 시아노페닐, 5-클로로-2,4-디메톡시페닐, 클로로페닐, 메톡시카르보닐페닐, 톨일, 플루오로페닐, 피리딘일, 티오펜일, 아세트아미노페닐, 피리딘일, 1-메틸-1H-이미다졸-5-일 또는 카르복시페닐일 수 있다.

[0040] 나아가, 바람직한 양태로서, 상기 화학식 1의 트리아졸일살리실아마이드 유도체는 하기 화학식 2로 나타내어지는 화합물일 수 있다:

[0041] [화학식 2]



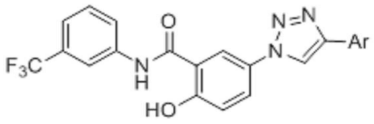
[0042]

[0043] 상기 식에서, R^1 및 R^2는 제1항에서 정의한 바와 같다.

[0044] 또한, 바람직하게, R^2는 수소, 클로로, CH_3, OCH_3, CF_3, COOH 또는 $COOCH_3$일 수 있다.

[0045] 한편, 또 다른 바람직한 양태로서, 상기 화학식 1의 트리아졸일살리실아마이드 유도체는 하기 화학식 3으로 나타내어지는 화합물일 수 있다:

[0046] [화학식 3]



[0047]

[0048] 상기 식에서, Ar은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0049] 바람직하게, Ar은 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디플루오로페닐, 디메틸아미노페닐, 시아노페닐, 5-클로로-2,4-디메톡시페닐, 클로로페닐, 메톡시카르보닐페닐, 톨일, 플루오로페닐, 피리딘일, 티오펜일, 아세트아미노페닐, 피리딘일, 1-메틸-1H-이미다졸-5-일 또는 카르복시페닐일 수 있다.

[0050] 상기 화학식 1의 화합물 중 더욱 바람직한 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다.

[0051] (1) 3-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (2a);

[0052] (2) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-페닐벤즈아마이드 (2b);

[0053] (3) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(*m*-톨일)벤즈아마이드 (2c);

[0054] (4) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐1)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-메톡시페닐)벤즈아마이드 (2d);

[0055] *(5)N*-(3-클로로페닐)-5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아마이드 (2e);

[0056] (6) 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(2-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (2f);

[0057] (7) 메틸 3-(5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아미도)벤조에이트 (2g);

[0058] (8) 5-(4-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3a);

[0059] (9) 5-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3b);

[0060] (10) 5-(4-(4-(디메틸아미노)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3c);

[0061] (11) 5-(4-(4-시아노페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3d);

[0062] (12) 5-(4-(5-클로로-2,4-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3e);

[0063] (13) 5-(4-(3-클로로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3f);

[0064] (14) 메틸 4-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트 (3g);

[0065] (15) 2-하이드록시-5-(4-(*m*-톨일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3h);

[0066] (16) 2-하이드록시-5-(4-(*p*-톨일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(ㅡㅌ리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3i);

[0067] (17) 5-(4-(4-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3j);

[0068] (18) 2-하이드록시-5-(4-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3k);

[0069] (19) 2-하이드록시-5-(4-(티오펜-3-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3l);

[0070] (20) 5-(4-(3-아세트아미도페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3m);

[0071] (21) 메틸 3-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트 (3n);

[0072] (22) 2-하이드록시-5-(4-(피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3o);

[0073] (23) 2-하이드록시-5-(4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3p);

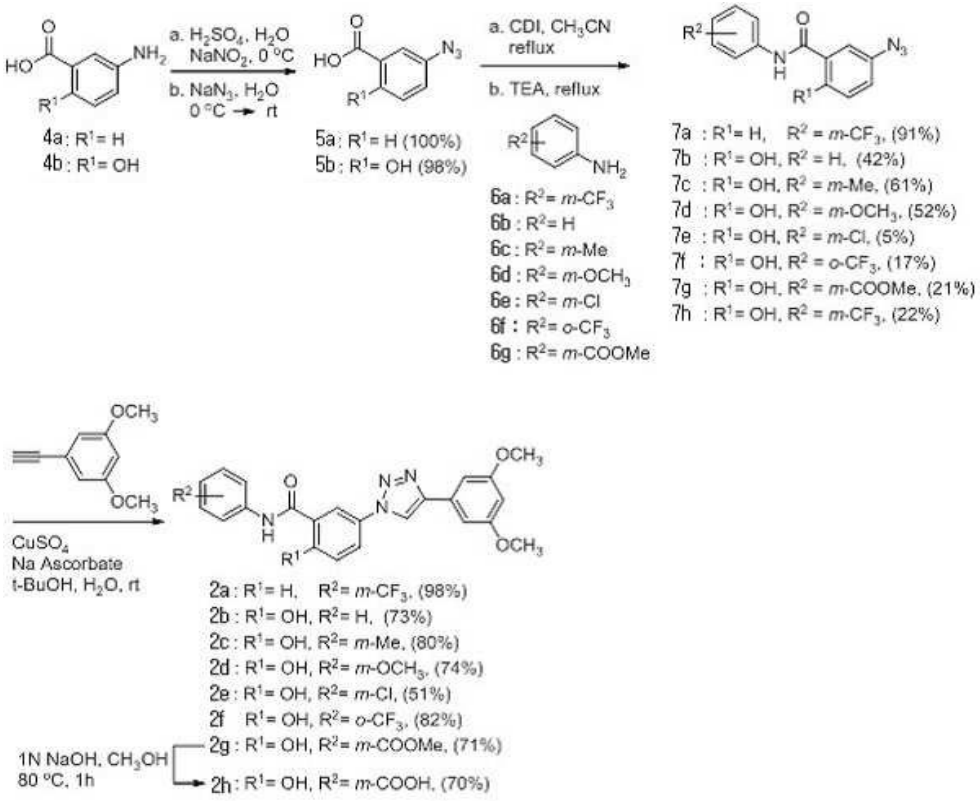
[0074] (24) 3-(5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아미도)벤조산 (2h);

[0075] (25) 4-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산 (3q);

[0076] (26) 3-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산 (3r).

[0077] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은, 예를 들면, 하기 반응식 1에 나타낸 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0078] [반응식 1]



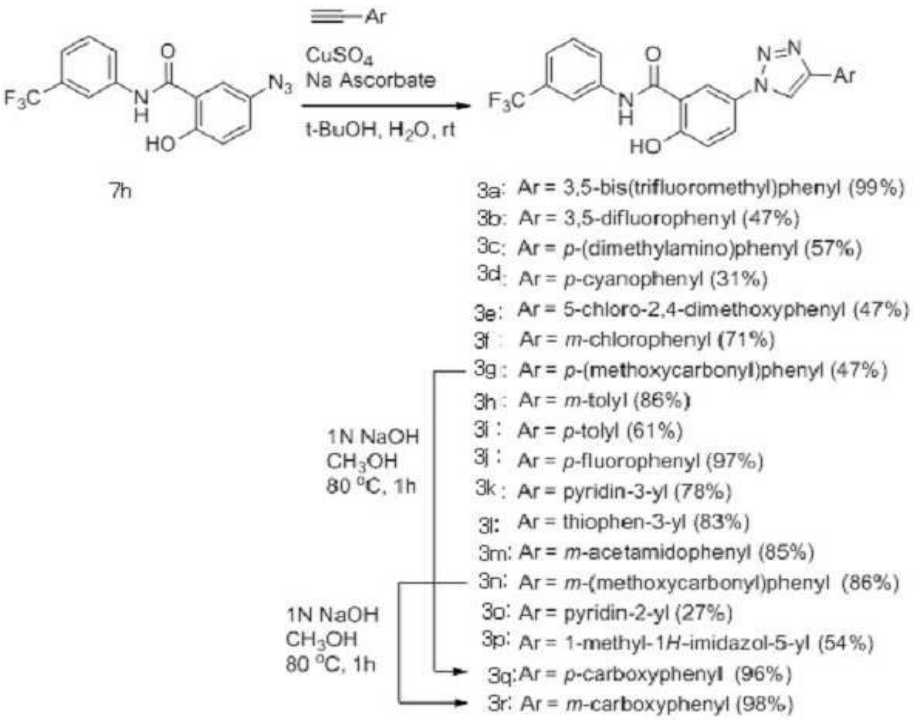
[0079]

[0080] 상기 식에서, R^1 및 R^2는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0081] 구체적으로, 상기 반응식 1에서와 같이, 먼저, 벤즈아마이드기 또는 살리실아마이드기를 포함하는 아자이드의 빌딩 블록을 제조하고, 이를 Cu(I)-catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC)를 통해 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠과 커플링시킨다. 상기 화학식 7a의 아지도벤즈아마이드와 화학식 7b 내지 7h의 아지도살리실아마이드 화합물의 합성은 상업적으로 입수가능한 3-아미노벤조산(화학식 4a) 또는 5-아미노살리실산(화학식 4b)로부터 제조될 수 있다. 상기 화학식 4a 또는 4b의 3-아미노벤조산 또는 5-아미노살리실산의 H_2SO_4 용액에 $NaNO_2$의 수용액을 부가하여 디아조늄염을 생산하고, 이후 NaN_3로 처리하여 화학식 5a 및 5b의 화합물을 얻는다. 이후, 1,1'-카르보닐디이미다졸의 존재하에, 치환된 아닐린(화학식 6a 내지 6g)를 사용하여 커플링 반응을 진행하여 화학식 7a의 아지도벤즈아마이드와 화학식 7b 내지 7h의 아지도살리실아마이드 화합물을 얻는다. 이후, 제조된 화학식 7a 내지 7b의 화합물을 최적화된 표준 클릭 반응 조건으로서 t-BuOH/H_2O와 같은 용매 내의 $CuSO_4$, 아스코르브산 나트륨 및 알킨의 존재하에서 클릭 반응을 수행하여 본 발명에 따른 화합물을 수득하였다. 이때, 화학식 2h의 화합물은 이에 상응하는 메틸 벤조에이트 아날로그인 2g의 가수분해를 통해 합성할 수 있다.

[0082] 한편, 본 발명에 따른 화합물의 또 다른 제조방법의 예로서, 공통적으로 N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)살리실아마이드 부분을 갖는 화학식 3의 1,2,3-트리아졸일살리실아마이드 유도체들의 제조는 하기 반응식 2에 의해 수행될 수 있다.

[0083] [반응식 2]



[0084]

[0085] 상기 식에서, Ar은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0086] 상기 반응식 2에서와 같이, 먼저 아자이드 커플링 파트너로서 화학식 7h의 아지도살리실아마이드 및 알킨 커플링 파트너로서 다양한 방향족 알킨을 사용하여 CuAAC 반응을 수행한다. 표준 클릭 반응 조건 하에서 모든 반응은 상기 화학식 3a 내지 3p의 1,2,3-트리아졸일살리실아마이드를 27 내지 99%의 수율로 제조할 수 있다. 또한, 화학식 3g 및 3n의 메틸 에스테르 화합물들의 비누화반응을 통해 화학식 3q 및 3r의 벤조산 아날로그를 제조할 수 있다.

[0087] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 3의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 사용될 수 있으며, 이때 바람직한 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 톨루엔설폰산 등으로부터 유도된 염을 들 수 있다.

[0088] 본 발명에 따른 트리아졸일살리실아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 오로라 키나아제의 작용을 효과적으로 억제하므로, 이를 활성성분으로 포함하는 약학적 조성물은 오로라 키나아제의 활성과 관련된 질환, 예를 들어 유방, 췌장, 폐와 같은 호흡기관, 뇌, 생식기관, 대장 등과 같은 소화기관, 비뇨기관, 눈, 간, 피부, 두경부, 갑상선 또는 부갑상선의 암, 백혈병 또는 고형 종양의 원위 전위와 같은 암의 예방 또는 치료에 유용한 효과를 나타낼 수 있다. 나아가, 본 발명에 따른 트리아졸일살리실아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다른 항암제와 함께 병용 투여함으로써 항암제의 치료 효과를 강화시킬 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 세포 신호 전달 억제제, 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사제, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 토포아이소머라제 억제제, 생물 반응 개질제, 항-호르몬제, 및 항-안드로젠으로 이루어진 군에서 선택된, 암 또는 기타 질환의 치료에 사용되는 항암제의 효과를 상승시키는데 유용하다.

[0089] 따라서 본 발명에서는 활성성분으로서 화학식 1의 트리아졸일살리실아마이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 오로라 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 등의 활성성분의 투여량은 처리되는 대상, 질병 또는 상태의 심각도, 투여의 속도 및 처방 의사의 판단에 따른다. 유효 성분으로서 화학식 1의 트리아졸일살리실아마이드는 사람을 포함

하는 포유동물에 하루 1 내지 90 mg/kg(체중), 바람직하게는 1 내지 20 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1~2회 또는 On/Off 스케줄로 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 상기 언급된 범위 보다 적은 투여량 수치가 보다 적합할 수 있고, 해로운 부작용을 일으키지 않으면서도 보다 많은 투여량이 사용될 수도 있으며, 보다 많은 투여량의 경우는 하루에 걸쳐 수회의 적은 투여량으로 분배된다.

[0090] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캅셀제, 시럽, 에멀젼, 마이크로에멀젼 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다.

[0091] 본 발명의 약학 조성물이 경구제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 덱스트로스, 인산칼슘 및 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.

발명의 효과

[0092] 본 발명의 신규한 트리아졸일살리실아마이드 유도체는 오로라키나아제에 대한 탁월한 억제 효과에 따라 오로라키나아제와 관련된 질환, 예를 들어 다양한 암의 예방 또는 치료에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 좀 더 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용에 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

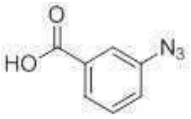
[0094] **실시예**

[0095] 모든 반응은 달리 기재하지 않은 이상, 자석 교반기를 사용하여, 아르곤 정압하에서 유리 스토퍼에 맞는 화염-건조된 유리용기 내에서 수행되었다. 공기- 및 수분에 민감한 액체 및 용액들은 주사 또는 스테인리스-스틸 캐눌라를 통해 이동시켰다. TLC는 0.25mm E.Merck 실리카겔 60 F_{254} 플레이트 상에서 수행되었고, 자외선(254nm) 하에서 가시화 되거나 칼륨 암모늄 몰리브데네이트(CAM), 과망간산칼륨($KMnO_4$), *p*-아니살데하이드를 사용하여 염색하는 것에 의해 가시화되었다. 플래시 크로마토그래피는 E. Merck 230-400 메쉬 실리카겔 60상에서 수행되었다. 모든 시약은 상업적인 공급자로부터 구입하였으며, 달리 기재하지 않은 한 추가적으로 정제하지 않았다. 용매는 적당한 건조제(CaH_2 or Na wire)를 사용하여 760 mm Hg에서 아르곤 기체 하에서 증류시켰다. 모든 수분- 및/또는 산소-민감성 고체들은 질소(N_2)하에서 글로브 박스 내에서 다루어지고 보관하였다. NMR 스펙트럼은 24℃에서 Varian Unity 400 instruments 상에 기록되었다. 화학적 시프트(chemical shifts)는 TMS(1H, 0ppm), $CDCl_3$(1H, 7.26ppm; 13C, 77.2ppm)에 대한 ppm 수치로 나타내었고, 결합상수(coupling constants)는 Hz로 나타내었다. High resolution mass spectra electrospray ionization(HRMS-ESI)는 Agilent technologies 6220 TOF LC/MS spectrometer 또는 JEOL JMS-600W 70 eV(Electron Ionization) 상에서 수득되었다.

[0096] **제조예 1: 아자이드 화합물 (화학식 5) 합성의 일반 공정**

[0097] H_2SO_4 (27 mL) 와 H_2O (144 mL) 내의 화학식 4의 화합물 (36.0 mmol) 용액을 0℃에서 H_2O (27 mL) 내의 $NaNO_2$ 용액 (43.2 mmol)에 부가하였다. 1.5 시간 동안 0℃에서 교반한 후, H_2O (22 mL) 내의 NaN_3 (61.2 mmol) 용액을 0℃에서 적가하였다. 수득된 현탁액을 1.5 시간 동안 0℃에서 및 상온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc(5 × 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 결합된 유기 추출물들을 브라인(brine)으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 및 증발시킨 후 화학식 5의 아자이드를 수득하였다.

[0098] **제조예 1-1: 3-아지도벤조산(5a)의 제조**

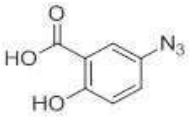


[0099]

[0100] 상기 화학식 5에 대한 일반적인 방법에 따라, 3-아미노벤조산 (4a) (5.00 g, 36.0 mmol), $NaNO_2$ (3.00 g, 43.2 mmol) 및 NaN_3 (4.00 g, 61.2 mmol)을 사용하여, 목적 화합물을 제조하였다. 수득된 현탁액을 1.5 시간 동안 0 ℃에서 및 상온에서 15 시간 동안 교반하여 아자이드(화학식 5a)를 회색 고체 형태로 얻었다 (5.87 g, 100%)

[0101] TLC: R_f 0.22 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.27 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166.4, 139.9, 132.6, 130.3, 125.8, 123.5, 119.4. HRMS m/z calcd for $C_7H_5N_3O_2$ 163.0382; found 163.0384.

[0102] **제조예 1-2: 5-아지도-2-하이드록시벤조산 (5b)의 제조**



[0103]

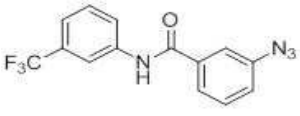
[0104] 상기 화학식 5에 대한 일반적인 방법에 따라, 5-아미노 살리실산 (4b) (15.4 g, 100 mmol), $NaNO_2$ (8.32 g, 120 mmol), 및 NaN_3 (11.1 g, 170 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 수득된 현탁액을 0℃에서 1.5 시간, 상온에서 13시간 동안 교반하여 화학식 5b의 화합물을 적갈색 고체 형태로 얻었다 (17.5 g, 98%)

[0105] TLC: R_f 0.43 (5:1 EtOAc/MeOH). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.24 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 170.9, 158.3, 130.2, 126.6, 119.7, 118.9, 113.9. HRMS m/z calcd for $C_7H_5N_3O_3$ 179.0331; found 179.0332.

[0106] **제조예 2: 화학식 7의 화합물 합성의 일반적인 방법**

[0107] 무수 CH_3CN (6 mL) 내의 3-아지도 벤조산 (화학식 5, 5.00 mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸 90% (1.40 g, 7.50 mmol)을 아르곤 기체 하에서 3시간 동안 80℃에서 교반시켰다. 이후, 상응하는 화학식 6의 아닐린 화합물(15.0 mmol) 및 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.50 mmol)을 80℃에서 부가하였다. 수득된 용액을 80 ℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (200 mL)을 사용하여 희석시키고, 1N HCl (200 mL)을 사용하여 중화시키고, 30 분간 상온에서 교반하고, CH_2Cl_2 (2 × 200 mL)을 사용하여 추출하였다. 결합된 유기 추출물들은 무수 The $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하고, rotary evaporation에 의해 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 7을 수득하였다.

[0108] **제조예 2-1: 3-아지도-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (7a)의 제조**



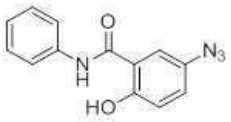
[0109]

[0110] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN (6 mL) 내에서 3-아지도벤조산 (5a) (816 mg, 5.00

mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 90% (1.40 g, 7.50 mmol), 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (6a) (1.90 mL, 15.0 mmol), 및 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물은 80℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 컬럼크로마토그래피 (4:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7a 를 갈색 고체로 수득하였다(1.40 g, 91%).

[0111] TLC: R_f 0.38 (4:1 hexane/EtOAc). Mp: 110-112 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.60 (ddd, 1H, J = 7.6, 1.6, 0.8 Hz), 7.56 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9, 139.9, 139.7, 136.1, 130.2, 129.9, 129.2 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 124.4, 124.1 (q, J_{C-F} = 271.0 Hz), 123.9, 122.5, 120.1 (q, J_{C-F} = 3.6 Hz), 118.2, 116.5 (q, J_{C-F} = 3.6 Hz). HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{3f3}N_4O$ 306.0728; found 306.0730.

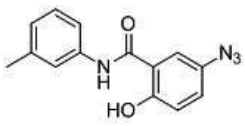
[0112] **제조예 2-2: 5-아지도-2-하이드록시-*N*-페닐벤즈아마이드 (7b)의 제조**

[0113] 

[0114] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN (6 mL) 내에서 5-아지도-2-하이드록시벤조산 (5b) (896 mg, 5.00 mmol), 1,1'-카보닐디이미다졸 90% (1.40 g, 7.50 mmol), 아닐린 (6b) (1.40 mL, 15.0 mmol), 및 트리에틸아민(1.00 mL, 7.50 mmol). 반응 혼합물은 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (4:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7b 를 갈색 고체 형태로 수득하였다(537 mg, 42%).

[0115] TLC: R_f 0.37 (3:1 hexane/EtOAc). Mp: 160-162 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.76 (s. 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.2, 155.5, 138.0, 130.3, 128.7, 124.4, 124.3, 120.9, 119.2, 118.9, 118.8. HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{10}N_4O_2$ 254.0804; found 254.0801.

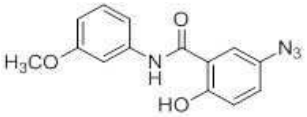
[0116] **제조예 2-3: 5-아지도-2-하이드록시-*N*-*m*-톨일벤즈아마이드 (7c)의 제조**

[0117] 

[0118] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN (3.50 mL) 내에서 5-아지도-2-하이드록시 벤조산 (5b) (500 mg, 2.80 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 90% (780 mg, 4.10 mmol), *m*-톨일아민 (6c) (1.00 mL, 8.37 mmol) 및 트리에틸아민 (560 μL, 4.10 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2.5 시간 동안 교반시켰다. 컬럼 크로마토그래피(6:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7c 를 황색 고체 형태로 수득하였다(460 mg, 61%).

[0119] TLC: R_f 0.44 (4:1 hexane/EtOAc). Mp: 141-143 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.81 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.2, 155.5, 138.0, 137.9, 130.3, 128.6, 125.0, 124.4, 121.4, 119.2, 118.8, 118.7, 118.1, 21.1. HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{12}N_4O_2$ 268.0960; found 268.0961.

[0120] **제조예 2-4: 5-아지도-2-하이드록시-*N*-(3-메톡시페닐)벤즈아마이드 (7d)**



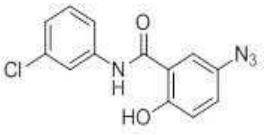
[0121]

[0122] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN (6 mL) 내에서 5-아지도-2-하이드록시 벤조산 (5b) (896 mg, 5.00 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 90% (1.40 g, 7.50 mmol), 3-메톡시아닐린 (6d) (1.70 mL, 15.0 mmol) 및 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0123] 반응 혼합물을 80℃에서 15 시간 동안 교반시켰다. 컬럼 크로마토그래피(4:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7d 를 갈색 고체 형태로 수득하였다(738 mg, 52%).

[0124] TLC: R_f 0.45 (5:1 hexane/EtOAc). Mp: 145-147 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.72 (br s. 1H), 10.59 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.2, 159.6, 155.3, 139.2, 130.4, 129.6, 124.4, 119.3, 119.2, 118.9, 113.1, 109.9, 106.6, 55.1. HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{12}N_4O_3$ 284.0909; found 284.0911.

[0125] **제조예 2-5: 5-아지도-*N*-(3-클로로페닐)-2-하이드록시벤즈아마이드 (7e)의 제조**

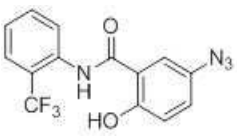


[0126]

[0127] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN (6 mL) 내에서 5-아지도-2-하이드록시벤조산 (5b) (896 mg, 5.00 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 90% (1.40 g, 7.50 mmol), 3-클로로아닐린 (6e) (1.60 mL, 15.0 mmol) 및 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (3:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7e 를 갈색 고체 형태로 수득하였다(78.5 mg, 5%).

[0128] TLC δ: R_f 0.39 (3:1 hexane/EtOAc). Mp: 156.5-158.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.55 (br s. 1H), 10.51 (s, 1H), 7.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.9, 155.7, 140.3, 133.8, 131.2, 131.1, 131.0, 125.1, 124.6, 120.9, 120.1, 119.8, 119.5. HRMS m/z: calcd for $C_{13}H_{3c}1N_4O_2$ 288.0414; found 288.0419.

[0129] **제조예 2-6: 5-아지도-2-하이드록시-*N*-(2-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (7f) 의 제조**



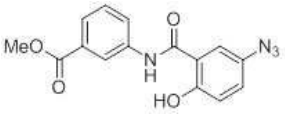
[0130]

[0131] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN(6 mL) 내의 5-아지도-2-하이드록시벤조산 (5b) (896 mg, 5.00 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 90% (1.40 g, 7.50 mmol), 2-(트리플루오로메틸)아닐린 (6f) (1.90 mL, 15.0 mmol) 및 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물은

80℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피(3:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7f 를 갈색 고체 형태로 수득하였다(280 mg, 17%).

[0132] TLC: R_f 0.17 (5:1 hexane/EtOAc). Mp: 129.5-131.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.06 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163.7, 154.3, 135.2, 133.3, 130.9, 126.2, 126.1, 125.4, 125.0, 123.8 (q, J_{C-F} = 271.7 Hz), 120.9 (q, J_{C-F} = 29.3 Hz), 120.2, 118.8, 118.6. HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{3f3}N_4O_2$ 322.0678; found 322.0682.

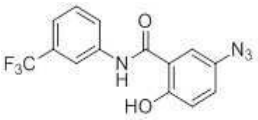
[0133] **제조예 2-7: 3-(5-아지도-2-하이드록시벤조일아미노)벤조산 메틸 에스테르 (7g)의 제조**

[0134] 

[0135] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN (7.5 mL) 내의 5-아지도-2-하이드록시벤조산 (5b) (896 mg, 5.00 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 97% (1.25 g, 7.50 mmol), 3-아미노벤조산 메틸 에스테르 (6g) (2.27 g, 15.0 mmol), 및 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간동안 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (4:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7g (332 mg, 21%)를 갈색 고체 형태로 수득하였다.

[0136] TLC: R_f 0.11 (5:1 hexane/EtOAc). Mp: 160-162 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.61 (br s. 1H), 10.76 (br s, 1H), 8.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dm, J = 8.0 Hz, 1H) 7.73 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 3.88 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166.0, 165.5, 155.4, 138.5, 130.4, 130.2, 129.3, 125.3, 124.8, 124.5, 121.2, 119.3, 119.0, 118.8. 52.2 HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{12}N_4O_4$ 312.0859; found 312.0856.

[0137] **제조예 2-8: 5-아지도-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (7h)의 제조**

[0138] 

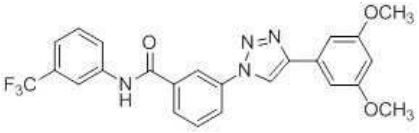
[0139] 상기 화학식 7에 대한 일반적인 방법에 따라, 무수 CH_3CN (11 mL) 내의 5-아지도-2-하이드록시벤조산 (5b) (1.79 g, 10.0 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 97% (2.70 g, 15.0 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (6a) (3.80 mL, 30.0 mmol) 및 트리에틸아민 (2.1 mL, 15.0 mmol)을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물은 80℃에서 13.5 시간 동안 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (6:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 7h를 황색 고체 형태로 수득하였다(700 mg, 22%).

[0140] TLC: R_f 0.40 (4:1 hexane/EtOAc). Mp: 149-151 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.5, 155.1, 138.9, 130.4, 129.9, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.6 Hz), 124.4, 124.3, 124.1 (d, J_{C-F} = 270.3 Hz), 120.5 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz), 119.3, 119.2, 118.8, 116.8, (d, J_{C-F} = 3.7 Hz). HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{3f3}N_4O_2$ 322.0678; found 322.0674.

[0141] **실시예 1: 화학식 2 및 3의 화합물들의 합성[Click Reaction]**

[0142] 화학식 7의 아자이드 화합물 (300 μmol), 알킨 (750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (60.0 mg, 300 μmol)를 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL)에 용해시켰다. 혼합물은 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 혼합물들을 여과하고 H_2O (70 mL)를 사용하여 세척하였다 (고체 A). 여과물을 EtOAc (3 × 70 mL)를 사용하여 추출하였다. 결합된 유기 추출물들은 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하고 rotary evaporation에 의해 농축시켰다 (잔사 B). 상기 고체 A와 잔사 B 를 합하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화학식 2 및 3의 화합물을 수득하였다.

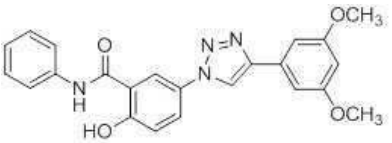
[0143] **실시예 1-1: 3-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (2a)의 제조**

[0144] 

[0145] 상기 화학식 2에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7a(95.8 mg, 300 μmol), 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠 (121 mg, 750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (60.0 mg, 300 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 40: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 2a 를 갈색 고체 형태로 수득하였다(138 mg, 98%).

[0146] TLC: R_f 0.58 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 160-162 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (dm, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164.8, 161.0, 147.4, 139.7, 136.7, 136.2, 131.9, 130.3, 130.0, 129.4 (d, J_{C-F} = 30.8 Hz), 127.8, 124.2 (d, J_{C-F} = 270.0 Hz), 123.9, 123.1, 120.2, 119.2, 116.5, 116.4, 103.3, 100.3, 55.3. HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{13f3}N_4O_3$ 468.1409; found 468.1410.

[0147] **실시예 1-2: 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-페닐벤즈아마이드 (2b)의 제조**

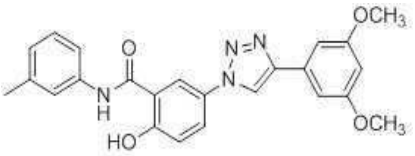
[0148] 

[0149] 상기 화학식 2에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7b(76.7 mg, 300 μmol), 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠 (121 mg, 750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (60.0 mg, 300 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 상온에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 2b 를 갈색 고체 형태로 수득하였다 (90.6mg, 73%).

[0150] TLC: R_f 0.48 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 202-204 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.97 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* =7.6 Hz,

2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164.9, 160.9, 157.7, 147.1, 138.1, 132.1, 128.8, 128.7, 125.2, 124.3, 121.2, 120.7, 120.1, 119.5, 118.4, 103.2, 100.2, 55.3. HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{20}N_4O_4$ 416.1485; found 416.1487.

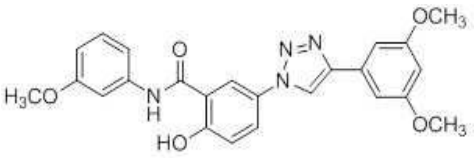
[0151] **실시예 1-3: 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(*m*-톨일)벤즈아마이드 (2c)의 제조**

[0152] 

[0153] 상기 화학식 2에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7c(80.8 mg, 300 μmol), 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠 (121 mg, 750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (60.0 mg, 300 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 5.5 시간 동안 상온에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 2c 를 갈색 고체 형태로 수득하였다 (104mg, 80%).

[0154] TLC: R_f 0.48 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 204-206 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (br s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164.8, 162.0, 160.9, 157.8, 147.1, 138.1, 138.0, 132.1, 128.7, 128.6, 125.3, 125.0, 121.2, 120.1, 119.4, 118.4, 117.9, 103.2, 100.2, 55.3, 21.1. HRMS m/z calcd for $C_{24}H_{22}N_4O_4$ 430.1631; found 430.1634.

[0155] **실시예 1-4: 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-메톡시페닐)벤즈아마이드 (2d)의 제조**

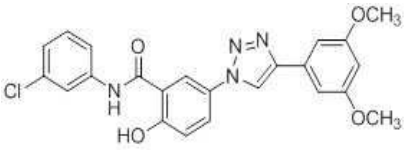
[0156] 

[0157] 상기 화학식 2에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7d(85.3 mg, 300 μmol), 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠 (121 mg, 750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (60.0 mg, 300 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 47 시간 동안 40℃에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 2d 를 갈색 고체 형태로 수득하였다 (98.8mg, 74%).

[0158] TLC: R_f 0.50 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 183-185 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.93 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.51 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164.8, 161.0, 159.6, 157.5, 147.2, 139.3, 132.1, 129.6, 128.8, 125.2, 121.3, 120.1, 119.7, 118.4, 112.9, 109.8, 106.4, 103.2,

100.2, 55.3, 55.1. HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{22}N_4O_5$ 446.1590; found 446.1592.

[0159] **실시예 1-5: *N*-(3-클로로페닐)-5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아마이드 (2e)**

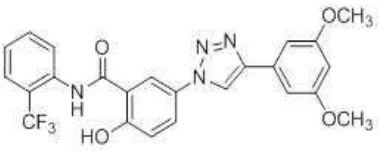


[0160]

[0161] 상기 화학식 2에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7e(29.5 mg, 100 μmol), 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠 (40.6 mg, 250 μmol), $CuSO_4$ (3.2 mg, 20 μmol) 및 Na. ascorbate (20.0 mg, 100 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 66 시간 동안 상온에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 30: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 2e 를 갈색 고체 형태로 수득하였다 (23.1mg, 51%).

[0162] TLC: R_f 0.47 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 226-228 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 6H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.5, 161.5, 157.9, 147.8, 140.0, 133.8, 132.4, 131.2, 129.3, 126.0, 124.7, 122.0, 120.7, 120.6, 120.2, 119.6, 119.0, 103.9, 100.8, 55.9. HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{13c}lN_4O_4$ 450.1096; found 450.1096.

[0163] **실시예 1-6: 5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(2-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (2f)의 제조**



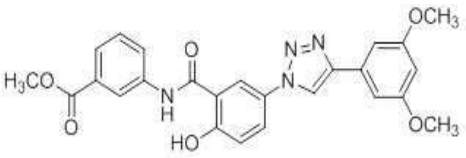
[0164]

[0165] 상기 화학식 2에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7f(34.6 mg, 100 μmol), 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠 (40.1 mg, 250 μmol), $CuSO_4$ (3.2 mg, 20 μmol) 및 Na. ascorbate (20.0 mg, 100 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 상온에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 2f 를 갈색 고체 형태로 수득하였다 (39.7mg, 82%).

[0166] TLC: R_f 0.47 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 188-190 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.50 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163.3, 160.9, 156.7, 147.2, 135.2, 133.4, 132.1, 129.3, 126.2, 126.0, 125.9, 125.4, 124.1 (q, J_{C-F} = 270 Hz), 122.3, 120.1, 118.6, 118.4, 103.3, 100.2, 99.3, 55.3. HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{13f3}N_4O_4$

484.1358; found 485.1354.

[0167] **실시예 1-7: 메틸 3-(5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아미도)벤조에이트 (2g)의 제조**

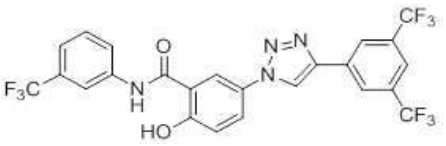


[0168]

[0169] 상기 화학식 2에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (1 mL) 내의 화합물 7g(31.2 mg, 100 μmol), 1-에티닐-3,5-디메톡시벤젠 (40.5 mg, 250 μmol), $CuSO_4$ (3.2 mg, 20 μmol) 및 Na. ascorbate (20.0 mg, 100 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 60℃에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 2g 를 갈색 고체 형태로 수득하였다 (33,6mg, 71%).

[0170] TLC: R_f 0.12 (30:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 273-275 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.86 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 6H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166.0, 165.3, 160.9, 157.9, 147.1, 138.6, 132.1, 130.2, 129.3, 128.6, 125.3, 125.2, 124.8, 121.7, 121.1, 120.2, 119.4, 118.4, 103.2, 100.2, 55.3, 52.2. HRMS *m/z* calcd for $C_{25}H_{22}N_4O_6$ 474.1539; found 474.1538.

[0171] **실시예 1-8: 5-(4-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3a)의 제조**



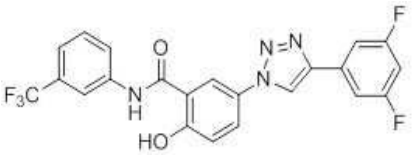
[0172]

[0173] 상기 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7h(96.7 mg, 300 μmol), 1-에티닐-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠(133 μL, 750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (59.4 mg, 300 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 상온에서 교반한 후, 컬럼 크로마토그래피 (30: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3a를 아이보리색 고체 형태로 수득하였다 (166mg, 99%).

[0174] TLC: R_f 0.24 (3:1 hexane/EtOAc). Mp: 194-196 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.82 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164.9, 157.3, 144.5, 139.1, 132.9, 131.1 (q, J_{C-F} = 32.4 Hz), 130.0, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.7 Hz), 128.5, 125.4 (m), 125.1, 124.1 (q, J_{C-F} = 270.8 Hz), 123.2 (q, J_{C-F} = 270.8 Hz), 124.1, 122.7, 121.6, 121.3 (m), 120.5 (m), 120.1, 118.4, 116.6 (m).

HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{13}F_{3n4}O_2$ 560.0895; found 560.0894.

[0175] **실시예 1-9: 5-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3b)의 제조**

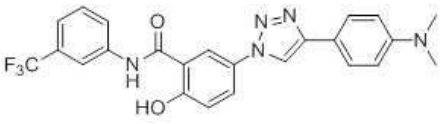


[0176]

[0177] 상기 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7h(96.7 mg, 300 μmol), 1-에티닐-3,5-디플루오로벤젠 (55 μL, 450 μmol), $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol) 및 Na. ascorbate (29.7 mg, 150 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 3.25 시간 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 추가적으로 $CuSO_4$ (9.6 mg, 60.0 μmol) 및 1-에티닐-3,5-디플루오로벤젠 (18.0 μL, 150 μmol)을 부가하고, 45 시간 동안 상온에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (4:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 3b를 밝은 황색 고체 형태로 수득하였다(64.6mg, 47%).

[0178] TLC: R_f 0.10 (6:1 hexane/EtOAc). Mp: 345-347 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.76 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.63 (dd, J_{H-F} = 9.6 Hz, J_{H-H} = 2.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (tt, J_{H-F} = 9.6 Hz, J_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.0, 162.9 (dd, J_{C-F} = 244.7, 13.9 Hz), 157.5, 145.2, 139.1, 133.8, 130.1, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.5, 125.3, 124.1, 124.0 (q, J_{C-F} = 270 Hz), 121.5, 121.2, 120.5 (m), 120.1, 118.4, 116.6 (m), 108.2 (d, J_{C-F} = 26.4 Hz), 103.4 (t, J_{C-F} = 26.4 Hz). HRMS *m/z* calcd for $C_{22}H_{13}F_5N_4O_2$ 460.0959; found 460.0957.

[0179] **실시예 1-10: 5-(4-(4-(디메틸아미노)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3c)의 제조**



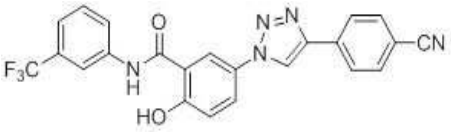
[0180]

[0181] 상기 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7h(96.7 mg, 300 μmol), 4-에티닐-*N*,*N*-디메틸아닐린(112 μL, 750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (59.4 mg, 300 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 20 시간 동안 상온에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (2:1 hexane/EtOAc → 20: 1 CH_2Cl_2/MeOH) 를 사용하여 화합물 **3c**를 진한 갈색 고체 형태로 수득하였다 (80.0mg, 57%).

[0182] TLC: R_f 0.24 (2:1 hexane/EtOAc). Mp: 223.5-225.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.73 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.4, 157.7, 150.2, 147.8, 139.1, 130.0, 129.3 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.7, 126.2, 125.2, 124.2, 124.1 (q, J_{C-F} = 270 Hz), 121.1, 120.4 (m), 119.6,

118.4, 118.0, 117.6, 116.6 (m), 112.3, 53.6. HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$ 467.1569; found 467.1569.

[0183] **실시예 1-11: 5-(4-(4-시아노페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3d)의 제조**

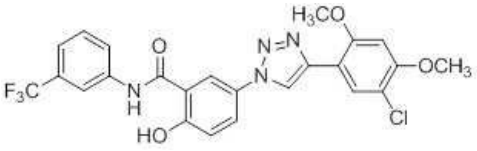


[0184]

[0185] 상기 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (3 mL) 내의 화합물 7h (96.7 mg, 300 μmol), 4-에티닐벤조나이트릴 (98.3 mg, 750 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60 μmol) 및 Na. ascorbate (59.4 mg, 300 μmol)를 사용하였다. 반응 화합물은 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (3:1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 3d 를 황색 고체로서 수득하였다(42.0 mg, 31%).

[0186] TLC: R_f 0.40 (4:1 hexane/EtOAc). Mp: 244-246 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.79 (br s, 1H), 11.96 (br s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.1, 157.6, 145.6, 139.1, 134.8, 133.1, 130.0, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.7 Hz), 128.5, 125.8, 125.4, 124.1, 124.0 (q, J_{C-F} = 270 Hz), 121.5, 121.4, 120.5 (m), 120.0, 118.7, 118.4, 116.6 (m), 110.4. HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{14}F_3N_5O_2$ 449.1100; found 449.1100.

[0187] **실시예 1-12: 5-(4-(5-클로로-2,4-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3e) 의 제조**



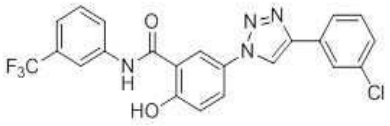
[0188]

[0189] 상기 화학식 3에 대한 일반적인 제조방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (2 mL) 내의 화합물 7h (63.7 mg, 200 μmol) 및 1-클로로-5-에티닐-2,4-디메톡시벤젠 (106 mg, 500 μmol), $CuSO_4$ (6.4 mg, 40 μmol) 및 Na. ascorbate (39.6 mg, 200 μmol)를 사용하였다. 반응 혼합물들은 3시간 동안 상온에서, 그리고 16.5 시간 동안 60 °C에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (5:1 → 1: 1 hexane/EtOAc)를 사용하여 화합물 3e 를 갈색 고체로 수득하였다(48.6 mg, 47%).

[0190] TLC: R_f 0.41 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 266.5-268.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (br s. 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.6, 157.6, 155.6, 155.1, 141.8, 139.0, 130.0, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.7, 126.9, 125.8, 124.3, 124.1 (q, J_{C-F} = 271.0 Hz), 121.4, 121.1, 120.5, 119.4, 118.2, 116.8 (q, J_{C-F} = 3.6 Hz), 112.5, 111.9, 97.8, 56.4, 56.2. HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{12c}lF_3N_4O_4$ 518.0969; found 518.0970.

[0191] **실시예 1-13: 5-(4-(3-클로로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈**

아마이드 (3f)의 제조

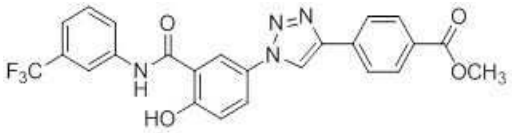


[0192]

[0193] 상기 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (1.5 mL) 내에서 화합물 7h (48.3 mg, 150 μmol), 1-클로로-3-에티닐벤젠 (46.2 μL, 375 μmol), $CuSO_4$ (5.0 mg, 30.0 μmol) 및 Na. ascorbate (30.0 mg, 150 μmol)를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물은 3시간 동안 상온에, 그리고 1시간 동안 60 °C에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (6:1 hexane/EtOAc → 30:1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3f를 갈색 고체 상태로 수득하였다(49.0 mg, 71%).

[0194] TLC: R_f 0.41 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 260-262 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.76 (br s. 1H), 10.76 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 3H) 7.93 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.6, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.2, 157.3, 144.8, 139.1, 133.8, 132.4, 130.1, 130.0, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.3 Hz), 128.7, 128.0, 125.3, 124.9, 124.2, 124.1 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 123.8, 121.4, 120.5, 120.0, 119.5, 118.3, 116.6. HRMS *m/z* calcd for $C_{22}H_{14}ClF_3N_4O_2$ 458.0757; found 458.0757.

[0195] **실시예 1-14: 메틸 4-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트 (3g) 의 제조**

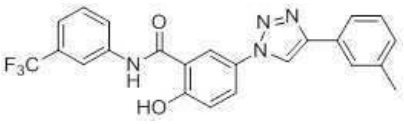


[0196]

[0197] 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (4 mL)에 화합물 7h (128 mg, 400 μmol), 4-에티닐벤조산 메틸 에스테르 (161 mg, 1.00 mmol), $CuSO_4$ (12.8 mg, 80.2 μmol) 및 Na. ascorbate (78.2 mg, 395 μmol)를 용해시켰다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 상온에, 그리고 59 시간 동안 40 °C에서 교반시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20:1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3g 를 갈색 고체로 수득하였다(90.0 mg, 47%).

[0198] TLC: R_f 0.57 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 258-260 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.79 (br s. 1H), 9.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, AB system, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.09 (d, AB system, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166.0, 165.3, 157.6, 146.2, 139.1, 134.8, 130.1, 130.0, 129.6 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 129.0, 128.6, 125.4, 124.2, 124.1 (q, J_{C-F} = 263.7 Hz), 121.5, 121.0, 120.5 (m), 119.9, 118.4, 117.6, 116.7 (m), 52.2. HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{17}F_3N_4O_4$ 482.1202; found 482.1206.

[0199] **실시예 1-15: 2-하이드록시-5-(4-(*m*-톨일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3h)의 제조**

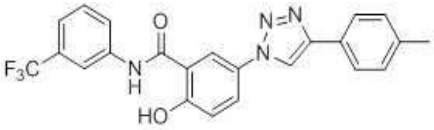


[0200]

[0201] 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (1.5 mL)에 화합물 7h (47.7 mg, 150 μmol), *m*- 톨일아세틸렌 (48.4 μL, 375 μmol), $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol) 및 Na. ascorbate (30.0 mg, 150 μmol)를 용해시켰다. 반응 혼합물은 1.5 시간 동안 40 °C에서 교반시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3h 를 갈색 고체로 수득하였다(56.8 mg, 86%)

[0202] TLC: R_f 0.35 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 235.5-237.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (br s. 1H), 10.85 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.3, 157.4, 147.3, 139.1, 138.1, 130.2, 130.0, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.9, 128.8, 128.7, 125.8, 125.3, 124.4 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 124.2, 122.5, 121.2, 120.5, 119.8, 119.6, 118.3, 116.7, 21.1. HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$ 438.1304; found 438.1310.

[0203] **실시예 1-16: 2-하이드록시-5-(4-(*p*-톨일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3i)의 제조**

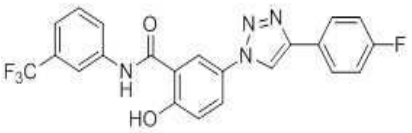


[0204]

[0205] 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (1.5 mL)에 화합물 7h (47.9 mg, 150 μmol), *p*-톨일아세틸렌 (47.6 μL, 375 μmol), $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol) 및 Na. ascorbate (30.0 mg, 150 μmol)를 용해시켰다. 반응 혼합물은 1.5 시간 동안 40 °C에서 교반시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20:1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3i 를 갈색 고체로서 수득하였다(39.8 mg, 61%).

[0206] TLC: R_f 0.33 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 457-459 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.76 (br s. 1H), 11.01 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.4, 157.9, 147.4, 139.2, 137.7, 130.1, 129.6, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.7, 127.6, 125.4, 125.3, 124.3, 124.2 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 121.4, 120.5, 119.7, 119.3, 118.5, 116.7, 20.9. HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$ 438.1304; found 438.1312.

[0207] **실시예 1-17: 5-(4-(4-플루오로페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3j)의 제조**



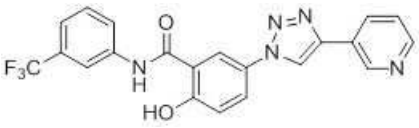
[0208]

[0209] 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 *t*-BuOH/H_2O (1.5 mL)에 화합물 7h (48.0 mg, 150 μmol), 4-플루오

로페닐아세틸렌 (49.0 μL, 375 μmol), $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol) 및 Na. ascorbate (30.0 mg, 150 μmol)를 용해시켰다. 반응 혼합물은 1.5 시간 동안 40 °C에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (5:1 hexane/EtOAc → 20:1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3j 를 갈색 고체로서 수득하였다(61.4 mg, 97%).

[0210] TLC: R_f 0.35 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 255-257 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.76 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 4H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.2, 162.0 (d, J_{C-F} = 253.2 Hz), 157.4, 146.3, 139.1, 130.0, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.7 Hz), 128.7, 127.4 (q, J_{C-F} = 8.1 Hz), 126.9, 125.3, 124.2, 124.1 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 121.4, 120.5, 119.9, 119.7, 118.3, 116.6, 115.9 (d, J_{C-F} = 21.2 Hz). HRMS m/z calcd for $C_{22}H_{14}F_4N_4O_2$ 442.1053; found 442.1051.

[0211] **실시예 1-18: 2-하이드록시-5-(4-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3k)의 제조**

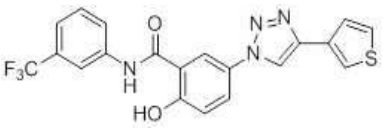


[0212]

[0213] 화학식 3에 대한 일반적인 제조방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (1.5 mL)에 화합물 7h (48.3 mg, 150 μmol), 3-에티닐피리딘 (15.5 mg, 150 μmol), $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol) 및 Na. ascorbate (30.0 mg, 150 μmol)을 용해시켰다. 반응 혼합물은 22시간 동안 상온에서 교반시켰다. 추가적으로 $CuSO_4$ (10.0 mg, 60.0 μmol)를 가하고 22시간 동안 80 °C에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (30:1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3k 를 갈색 고체로서 수득하였다(50.0 mg, 78%).

[0214] TLC: R_f 0.29 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 238.5-240.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90 (br s, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.1, 163.4, 157.5, 149.1, 146.5, 144.5, 139.1, 132.4, 130.0, 129.3 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.6, 125.4, 125.3, 124.1, 124.0 (q, J_{C-F} = 269.4 Hz), 121.5, 120.5, 120.4, 120.0, 118.4, 116.6 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz). HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{14}F_3N_5O_2$ 425.1100; found 426.1104.

[0215] **실시예 1-19: 2-하이드록시-5-(4-(티오펜-3-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3l)의 제조**

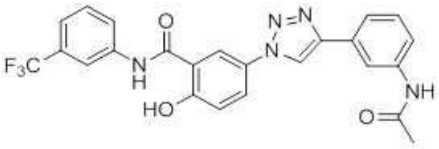


[0216]

[0217] 화학식 3에 대한 일반적인 방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (1.5 mL)에 화합물 7h (48.3 mg, 150 μmol), 3-에티닐티오펜 (37.0 μL, 375 μmol), $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol) 및 Na. ascorbate (30.0 mg, 150 μmol)를 용해시켰다. 반응 혼합물은 22시간 동안 상온에서 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피 (30:1 → 10: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3l 을 갈색 고체 형태로 수득하였다(53.7 mg, 83%).

[0218] TLC: R_f 0.61 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 275-277 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.3, 157.4, 143.8, 139.1, 131.6, 130.1, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.3 Hz), 128.7, 127.4, 125.8, 125.3, 124.2, 124.1 (q, J_{C-F} = 274 Hz), 121.4, 121.3, 120.5 (m), 119.8, 119.5, 118.4, 116.7(m). HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{13}F_3N_4O_2S$ 430.0711; found 430.0709.

[0219] **실시예 1-20: 5-(4-(3-아세트아미도페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3m)의 제조**

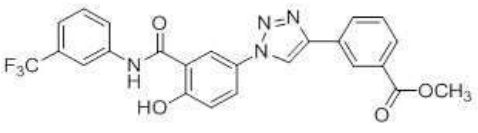


[0220]

[0221] 화학식 3에 대한 일반적인 제조방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (1.5 mL)에 화합물 7h (48.3 mg, 150 μmol), *N*-(3-에티닐페닐)아세트아마이드 (59.7 mg, 375 μmol), $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol) 및 Na. ascorbate (30.0 mg, 150 μmol)를 용해시켰다. 반응 혼합물은 19시간 동안 상온에 교반시켰다. 추가적으로 $CuSO_4$ (4.8 mg, 30 μmol)를 부가하고, 20시간 동안 80 °C에서 교반시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (30:1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3m을 갈색 고체 형태로 수득하였다(61.7 mg, 85%).

[0222] TLC: R_f 0.16 (30:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 258-260 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 168.5, 165.5, 157.7, 147.2, 139.9, 139.1, 130.8, 130.1, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.3 Hz), 129.4, 128.7, 125.5, 124.4 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 124.3, 121.4, 120.5 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz), 120.4, 119.7, 119.6, 118.9, 118.4, 116.7 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz), 115.9, 24.1. HRMS m/z calcd for $C_{24}H_{12f3}N_5O_3$ 481.1362; found 481.1359.

[0223] **실시예 1-21: 메틸 3-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트 (3n) 의 제조**

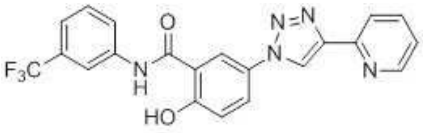


[0224]

[0225] 화학식 3에 대한 일반적인 제조방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (4 mL)에 화합물 7h (112 mg, 350 μmol), 3-에티닐벤조산 메틸 에스테르 (62.0 mg, 380 μmol), $CuSO_4$ (22.3 mg, 140 μmol) 및 Na. ascorbate (69.0 mg, 350 μmol)를 용해시켰다. 혼합물을 2시간 동안 상온에서, 그리고 44시간 동안 80 °C에서 교반시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (4: 1 hexane/EtOAc → 30: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3n 를 갈색 고체 형태로 수득하였다 (145 mg, 86%).

[0226] TLC: R_f 0.10 (5:1 hexane/EtOAc). Mp: 214-216 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.54 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166.1, 165.3, 157.5, 146.3, 139.1, 130.9, 130.5, 130.1, 129.9, 129.7, 129.4 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.8, 128.7, 125.8, 125.4, 124.3, 124.2 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 121.4, 120.6 (m), 120.3, 119.9, 118.4, 116.8 (m), 52.4. HRMS m/z calcd for $C_{24}H_{17}F_3N_4O_4$ 482.1202; found 482.1200.

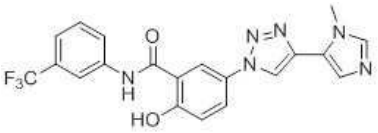
[0227] **실시예 1-22: 2-하이드록시-5-(4-(피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3o)의 제조**

[0228] 

[0229] 화학식 3에 대한 일반적인 제조방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (1 mL)에 화합물 7h (35.4 mg, 110 μmol), 2-에티닐피리딘 (28.0 μL, 280 μmol), $CuSO_4$ (7.0 mg, 44.0 μmol) 및 Na. ascorbate (21.8 mg, 110 μmol)를 용해시켰다. 혼합물은 1시간 동안 상온에, 그리고 42시간 동안 60 °C에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후, 피리딘 (0.1 mL)을 조(crude) 혼합물에 부가하여 낮은 용해도를 개선시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (30:1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3o 를 갈색 고체로서 수득하였다(12.5 mg, 27%).

[0230] TLC: R_f 0.43 (30:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 274.5-276.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, Acetone-d_6): δ 8.93 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.6, 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.8, 158.3, 149.8, 149.6, 148.3, 139.1, 137.6, 130.3, 129.7 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.6, 128.3, 125.8, 124.6, 124.2 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 123.6, 121.4, 120.8, 120.0, 119.2, 118.6, 117.7 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz). HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{14}F_3N_5O_2$ 425.1100; found 425.1106.

[0231] **실시예 1-23: 2-하이드록시-5-(4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드 (3p) 의 제조**

[0232] 

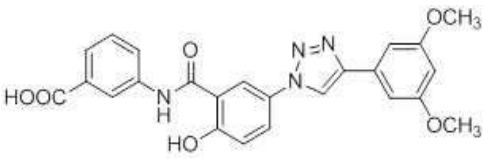
[0233] 상기 화학식 3에 대한 일반적인 제조방법에 따라, 1:1 t-BuOH/H_2O (1.5 mL)에 화합물 7h (48.3 mg, 150 μmol), 5-에티닐-1-메틸-1*H*-이미다졸 (40.0 μL, 380 μmol), $CuSO_4$ (9.6 mg, 60.0 μmol) 및 Na. ascorbate (29.7 mg, 150 μmol)를 용해시켰다. 혼합물을 2.5 시간 동안 상온에서, 그리고 23 시간 동안 60 °C에서 교반시켰다. 반응이 완결된 후에, 피리딘 (0.1 mL)을 조 혼합물에 부가하여 낮은 용해도를 개선시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (40:1 → 10: 1 CH_2Cl_2/MeOH)를 사용하여 화합물 3p 를 흰색 고체로서 수득하였다(34.8 mg, 54%).

[0234] TLC: R_f 0.11 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 259-261 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165.4, 157.9, 139.2, 138.3, 131.7, 130.1, 129.5 (q, J_{C-F} = 31.4 Hz), 128.7, 128.4, 125.5, 124.2, 124.1 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz), 122.8, 121.6, 120.5, 120.1, 119.9, 118.5, 116.7 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz), 33.1. HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{15}F_3N_6O_2$ 428.1209; found 428.1215.

[0235] **실시예 2: 화학식 2h, 3q 및 3r의 화합물들의 합성에 대한 일반적인 제조방법 [Hydrolysis reaction]**

[0236] NaOH (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 내의 메틸 에스테르 (100 μmol)의 현탁액을 1시간 동안 80 °C에서 교반시켰다. 반응이 완결된 후에, 메탄올을 증발시켰다. 잔사는 1*N* HCl를 사용하여 산성화시켰고 (pH 5) EtOAc을 사용하여 추출하였다 (3 ×10 mL). 결합된 유기 추출물들을 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 여과하여, rotary evaporation에 의해 농축시켜 카르복실산을 제조하였다.

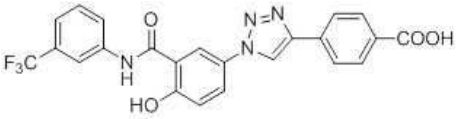
[0237] **실시예 2-1: 3-(5-(4-(3,5-디메톡시페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-하이드록시벤즈아미도)벤조산 (2h)의 제조**

[0238] 

[0239] 상기 일반적인 제조방법에 따라, NaOH (0.7 mL) 및 MeOH (0.7 mL) 내에 메틸 에스테르 화합물 2g (33.6 mg, 70.0 μmol)을 용해시키고, 이로부터 화합물 2h 를 밝은 갈색의 고체 형태로 수득하였다(22.4 mg, 70%).

[0240] TLC: R_f 0.16 (30:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 235-237 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.99 (br s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.73 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 167.1, 165.3, 161.0, 157.7, 147.2, 138.5, 132.2, 129.2, 128.9, 128.3, 125.4, 125.1, 124.9, 121.4, 121.3, 120.2, 119.6, 118.4, 103.3, 100.3, 55.4. HRMS m/z calcd for $C_{24}H_{20}N_4O_6$ 460.1383; found 460.1386.

[0241] **실시예 2-2: 4-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산 (3q)의 제조**

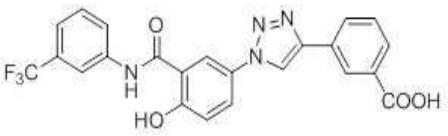
[0242] 

[0243] 상기 일반적인 제조방법에 따라, NaOH (1 mL) and MeOH (1 mL) 내에 메틸 에스테르 화합물 3g (48.2 mg, 100 μmol)를 용해시킨 후 그로부터 화합물 3q 를 밝은 갈색 고체 형태로 수득하였다(44.6 mg, 96%).

[0244] TLC: R_f 0.10 (1:1 hexane/EtOAc). Mp: 309.5-311.5 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.02 (br s, 1H), 11.77 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 4H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d,

J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 167.0, 165.2, 157.4, 146.3, 139.1, 134.4, 130.2, 130.1, 130.0, 129.5 (d, J_{C-F} = 31.3 Hz), 128.7, 125.4, 125.3, 124.2, 124.1 (d, J_{C-F} = 270.0 Hz), 121.4, 120.8, 120.5, 119.9, 118.3, 116.7. HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{15}F_3N_4O_4$ 468.1045; found 468.1042.

[0245] **실시예 2-3: 3-(1-(4-하이드록시-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산 (3r)의 제조**

[0246] 

[0247] 상기 일반적인 제조방법에 따라, NaOH (1 mL) and MeOH (1 mL) 내에 메틸 에스테르 화합물 3n (48.2 mg, 100 μmol)을 용해시키고, 그로부터 화합물 3r 을 갈색 고체 형태로 수득하였다(44.9 mg, 98%).

[0248] TLC: R_f 0.37 (20:1 CH_2Cl_2/MeOH). Mp: 299-301 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.76 (br s, 1H), 10.78 (br s. 1H), 9.42 (s, 1H), 8.53 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 167.1, 165.3, 157.5, 146.5, 139.1, 131.6, 130.7, 130.1, 129.7, 129.4, 129.3 (q, J_{C-F} = 31.5 Hz), 128.9, 128.8, 126.0, 125.3, 124.2, 124.1 (q, J_{C-F} = 268.5 Hz), 121.3, 120.5, 120.2, 119.9, 118.3, 116.7. HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{15}F_3N_4O_4$ 468.1045; found 468.1043.

[0249] **실험예: 생물학적 스크리닝**

[0250] 본 발명에 따른 1,2,3-트리아졸일살리실아마이드 유도체들의 오로라 키나아제 저해 활성을 평가하기 위하여, 오로라 A 및 B에 대한 인-비트로 키나아제 어세이를 수행하였다. 키나아제 어세이는 'HotSpot' assay platform을 사용하여 Reaction Biology Corporation에서 수행되었다.

[0251] 키나아제 어세이 프로토콜은 다음과 같다:

[0252] 반응 버퍼: base Reaction buffer; 20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na_3VO_4, 2 mM DTT, 1% DMSO.

[0253] 반응 공정: 효소적 반응을 위해 요구되는 코팩터를 신선하게 제조된 버퍼 용액에 부가하였고, 이후 20 μM 의 선택된 키나아제를 부가하였다. 내용물들을 부드럽게 혼합하고, 이후, 시험하고자 하는 화합물을 DMSO에 용해시키고, 이를 10 μM 농도의 반응 혼합물에 가하였다. 이후 활성이 특히 좋은 화합물들의 구체적인 IC_{50} 의 결정을 위해, 선택된 화합물들을 30 μM 에서 시작하여 3배 계열 희석하여 10-dose IC_{50} 모드로 시험하였다. 반응을 개시하기 위해 ^{33}P-ATP (specific activity 0.01 μCi/lL)를 혼합물에 부가하였고, 상기 혼합물을 상온에서 2시간 동안 배양하였다. 양성 대조군으로서, 공지의 비선택적 키나아제 억제제인 스타우로스포린을 20 μM 에서 시작하여 10배 연속 희석한 five-dose IC_{50} 모드로 사용하였고, 반응은 10 μM ATP 농도에서 수행되었다. 그 결과를 하기 표 1 및 2에 나타내었다.

[0254] 하기 표 1은 본 발명에 따른 구체적인 화합물들에 대한 duplicate assay의 평균값으로 키나아제 활성의 % 저해율을 나타낸 것이다.

표 1

[0255]

Aur A 및 B에 대한 1,2,3-트리아졸일살리실아마이드 화합물 2 및 3의 억제 활성					
화합물	R^1	R^2	Ar	%inhibition[b]	
				AurA	AurB
2a	H	*m*-CF_3	3,5-dimethoxyphenyl	30.0	4.4
2b	OH	H	3,5-dimethoxyphenyl	88.8	65.9
2c	OH	*m*-CH_3	3,5-dimethoxyphenyl	4.2	11.8
2d	OH	*m*-OCH_3	3,5-dimethoxyphenyl	83.3	50.3
2e	OH	*m*-Cl	3,5-dimethoxyphenyl	91.8	56.3
2f	OH	*o*-CF_3	3,5-dimethoxyphenyl	22.4	21.3
2g	OH	*m*-CO_2CH_3	3,5-dimethoxyphenyl	90.2	71.3
2h	OH	*m*-CO_2H	3,5-dimethoxyphenyl	67.9	34.8
3a	OH	*m*-CF_3	3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl	91.0	80.4
3b	OH	*m*-CF_3	3,5-difluorophenyl	88.9	39.5
3c	OH	*m*-CF_3	*p*-(dimethylamino)phenyl	45.7	16.2
3d	OH	*m*-CF_3	*p*-cyanophenyl	92.8	36.2
3e	OH	*m*-CF_3	5-chloro-2,4-dimethoxyphenyl	94.4	76.7
3f	OH	*m*-CF_3	*m*-chlorophenyl	94.7	41.7
3g	OH	*m*-CF_3	*p*-(methoxycarbonyl)phenyl	92.6	23.0
3h	OH	*m*-CF_3	*m*-tolyl	92.5	30.6
3i	OH	*m*-CF_3	*p*-tolyl	85.7	20.0
3j	OH	*m*-CF_3	*p*-fluorophenyl	79.3	21.7
3k	OH	*m*-CF_3	pyridin-3-yl	75.8	53.6
3l	OH	*m*-CF_3	thiophen-3-yl	91.3	25.3
3m	OH	*m*-CF_3	*m*-acetamidophenyl	92.5	71.4
3n	OH	*m*-CF_3	*m*-(methoxycarbonyl)phenyl	90.5	57.3
3o	OH	*m*-CF_3	pyridin-2-yl	78.0	44.9
3p	OH	*m*-CF_3	1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl	46.4	42.3
3q	OH	*m*-CF_3	*p*-carboxyphenyl	63.5	27.4
3r	OH	*m*-CF_3	*m*-carboxyphenyl	52.5	39.6
스타우로스포린 IC_{50} (μM)	-	-	-	< 0.001	0.001

[0256] a 효소적 어세이는 Reaction Biology Corporation (http://www.reactionbiology.com)에 의해 수행되었다.

[0257] b 화합물들은 1 μM ATP 존재하에서 10 μM 농도로 사용되었다. 시험데이터는 duplicated assay들의 평균값을 나타내고, %저해율은 100으로부터 % 효소 활성을 빼는 것에 의해 계산하였다.

[0258] 상기 표 1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 26 종의 1,2,3-트리아졸일살리실아마이드 중, 11 종의 아날로그 (2e, 2g, 3a, 3d-h, 3l-n)들이 오로라 A에 대해 90%를 넘는 높은 억제 효능을 나타내었고, 그외의 화합물들은 비교적 온건한 평균 억제율을 나타냄을 확인할 수 있었다. 흥미롭게도, 이들 11 종의 아날로그들은 오로라 B에서 보다 오로라 A에 대해서 상대적으로 높은 평균 억제율을 나타내었음을 확인하였다(20.0% - 80.4%

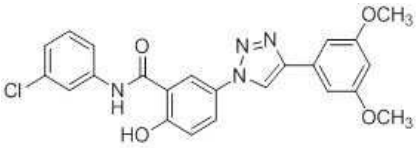
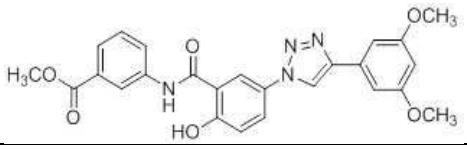
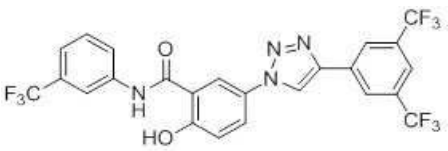
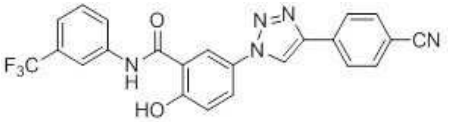
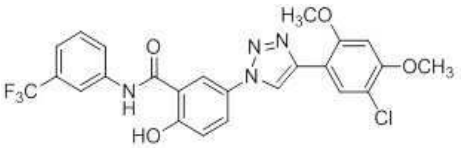
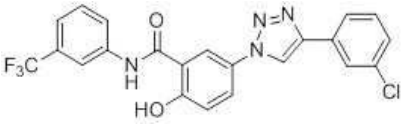
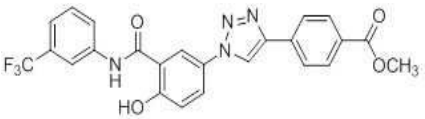
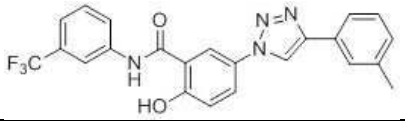
inhibition for Aurora B at 10 μM).

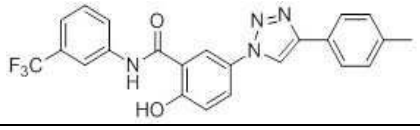
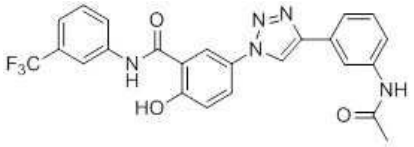
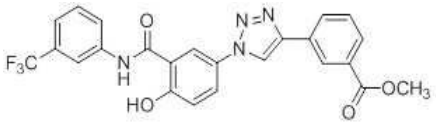
[0259] 상기 예비적 단일-투여 스크리닝 후에, 오로라 A에 대한 90%의 억제율을 나타내는 상기 11종의 살리실아마이드 2e, 2g, 3a, 3d 내지 3h, 3l 내지 3n를 선택하여 추가적인 시험을 진행하였다. 상기 11 종의 화합물들 중 공통적으로 3-(트리플루오로메틸)페닐 부분을 가지고 있는 화학식 3에 속하는 화합물 9종은 오로라키나아제의 binding pocket 내로 수용될 수 있다. 상기 9종의 화합물의 IC_{50} 수치를 30 μM로부터 시작하여 3배 계열 희석하는 것에 의한 10-dose IC_{50} mode에 따라 측정하였다. 대부분의 화합물들은 나노몰부터 낮은 농도의 마이크로몰 범위의 오로라 A에 대한 IC_{50} 수치를 나타내었다. 특히, 화학식 2g, 3a 및 3e는 나노몰 수준의 IC_{50} 수치를 나타내었다. $-CO_2CH_3$ group 기를 갖는 화합물 2g는 0.37 μM의 IC_{50} 수치를 나타내어 가장 좋은 활성을 나타내었다.

표 2

[0260]

AurA에 대한 1,2,3-트리아졸일살리실아마이드의 IC_{50}[a]

compound	structure	IC_{50} (μM)[b]	
		AurA	AurB
2e		1.89	47.5
2g		0.37	3.58
3a		0.69	13.8
3d		1.44	ND[c]
3e		0.72	31.9
3f		1.56	ND[c]
3g		1.50	ND[c]
3h		3.83	ND[c]

31		1.88	ND[c]
3m		4.16	21.8
3n		1.82	63.2
스타우로스포린		0.001	0.006

[0261] [a] 효소적 어세이는 Reaction Biology Corporation (http://www.reactionbiology.com)에 의해 수행되었다.

[0262] [b] IC_{50} 수치는 10 μM ATP의 존재하에서 결정되었다.

[0263] [c] 결정되지 못함.