



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2013-0140935

(43) 공개일자

2013년12월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 249/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2012-0049641

(22) 출원일자

2012년05월10일

심사청구일자

2013년03월29일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)

(72) 발명자

이재열

서울특별시 서대문구 세검정로3길 63, 101동 170 2호 (홍제동, 태영으뜸아파트)

이경태

서울특별시 노원구 중계로 195, 103동 702호 (중계동, 신안동진아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유수미

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **트리아졸 유도체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1) 저해 활성이 우수한 트리아졸 유도체, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 트리아졸 유도체는 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방에 효과적으로 사용될 수 있다.

(72) 발명자

주동준

서울특별시 강남구 압구정로 201, 86동 603호 (압구정동, 구현대아파트)

이기재

경기도 부천시 소사구 소안로73번길 44, 502호 (소사본동, 제일맨션)

김경주

경기도 군포시 용호1로 57, 202동 503호 (당동, 용호마을 쌍용 스위트홈 아파트)

최민지

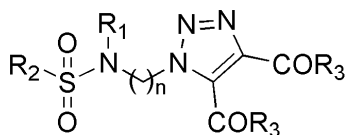
경상남도 창원시 마산회원구 내서읍 숲속로 30, 503동 605호 (삼계숲속마을주공5단지)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R₁은 수소, C₁-C₆의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기이고,

R₂는 C₁-C₆의 알킬기 또는 아릴기이며,

R₃는 하이드록시, C₁-C₆의 알콕시기 또는 아미노이고,

n은 1 내지 3의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁이 수소; C₁-C₆의 알킬기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기; C₃-C₁₀의 사이클로알킬기; 또는 C₁-C₆의 알킬기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기이고,

R₂가 C₁-C₆의 알킬기; 또는 C₁-C₆의 알킬기, 할로젠 및 C₁-C₆의 할로알킬기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기인 것을 특징으로 하는 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R₁이 수소, 메틸, 부틸, 벤질, 4-메틸벤질, 사이클로헥실, 페닐 또는 4-메틸페닐이고,

R₂가 메틸, 에틸, 페닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-플루오르페닐, 2-트리플루오르메탄페닐 또는 2-트리플루오르메탄페닐이며,

R₃가 하이드록시, 메톡시 또는 아미노인 것을 특징으로 하는 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

1-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-1);

1-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실 아마이드(I-2);

1-[2-(*N*-메틸페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-3);

디메틸 1-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실레이트(I-4);

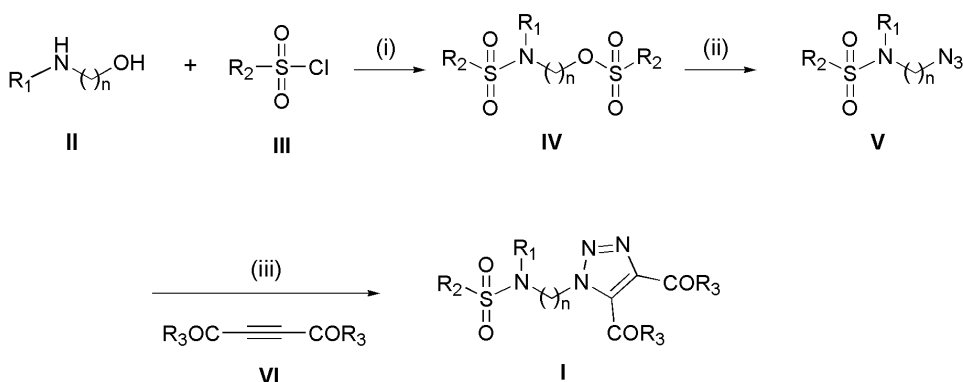
1-[2-(*N*-페닐페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-5);

1-[2-(*p*-톨루엔설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-6);

- 1-[2-(*N*-부틸-*p*-톨루엔설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-7);
- 1-[3-(*p*-톨루엔설포아미도)프로필]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-8);
- 1-[2-(메탄설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-9);
- 1-[2-(에탄설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-10);
- 1-{2-[3-(트리플루오르메탄)페닐설포아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-11);
- 1-{2-[2-(트리플루오르메탄)페닐설포아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-12);
- 1-[(*p*-톨루엔설포아미도)메틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-13);
- 1-[2-(*N*-벤질페닐설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-14);
- 1-{2-[*N*-(4-메틸벤질)페닐설포아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-15);
- 1-{2-[*N*-(*p*-톨릴)페닐설포아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-16);
- 1-[2-(*N*-사이클로헥실페닐설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-17);
- 1-{2-[*N*-벤질-2-(트리플루오르메탄)페닐설포아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-18);
- 1-[2-(*N*-벤질-*o*-톨루엔설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-19);
- 1-[2-(*N*-벤질-4-플루오르페닐설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-20);
- 1-[2-(*N*-페닐-*o*-톨루엔설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-21);
- 1-[2-(*N*-사이클로헥실-*o*-톨루엔설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-22); 및
- 1-[2-(*N*-페닐-4-플루오르페닐설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-23).

청구항 5

- (i) 하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물을 커플링 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계;
- (ii) 하기 화학식 IV의 화합물과 아자이드화물을 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계; 및
- (iii) 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 I의 트리아졸 유도체의 제조방법:



상기 식에서,

R₁은 수소, C₁-C₆의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기이고,

R₂는 C₁-C₆의 알킬기 또는 아릴기이며,

R₃는 하이드록시, C₁-C₆의 알콕시기 또는 아미노이고,

n은 1 내지 3의 정수이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 단계 (i)에서 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물을 염기의 존재 하에 커플링 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 염기가 트리에틸아민인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 아자이드화물이 아자이드화나트륨인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1) 저해용 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방용인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 트리아졸 유도체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1) 저해 활성이 우수한 트리아졸 유도체, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 프로스타노이드(prostanoid)는 다양한 생리작용에 관여하는 내분비 물질이며, 그 중 하나인 프로스타글란딘 E₂(prostaglandin E₂)는 염증 유발에 관여하는 것으로 알려져 있다.

[0003] 이러한 염증에 대한 치료제로서 COX-2 효소만을 선택적으로 저해하는 COX-2 저해제가 개발되었으며, 대표적인 COX-2 저해제로는 화이자사(Pfizer)의 셀레콕시브(celecoxib; CelebrexTM), 지. 디. 설사(G. D. Searle & Company)의 발데콕시브(valdecoxib; BextraTM) 및 머크사(Merck)의 로페콕시브(rofecoxib; VioxxTM) 등이 있다. 이들은 관절염, 심한 통증, 류머티즘 등에 광범위하게 사용되었다.

[0004] 그러나 COX-2 저해제는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)의 가장 큰 부작용인 위장장애를 줄였음에도 불구하고, 심혈관계 부작용으로 인해 셀레콕시브를 제외하고 의약품 시장에서 퇴출되었다. 이러한 심혈관계 부작용은 PGH₂(prostaglandin H₂)의 생성이 억제됨으로써 PGE₂ 뿐만 아니라 PGI₂(prostacyclin) 및 TXA₂(thromboxane)의 생성 또한 억제되기 때문에 발생하는 것으로 보고되어 있다.

[0005] 따라서 PGH₂의 말단 단계에 작용하여 PGE₂의 생성에 관여하는 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1)을 선택적으로 저해하는 억제제는 COX-2 저해제의 장점을 살리면서 단점을 보완하는 신규 약물후보로 인식되어 mPGES-1을 타겟으로 하는 연구가 진행 중에 있다.

[0006] 특히 mPGES-1 억제는 통증 및 염증 동물모델 연구에서 비스테로이드성 소염진통제를 사용한 치료만큼 효과적인 것으로 입증되었으며, 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중, 뼈 질환 등의 치료에 효과가 있을 것으로 예상되고 있다. 그러나 아직까지 임상실험에 진입한 약물은 개발된 바 없다.

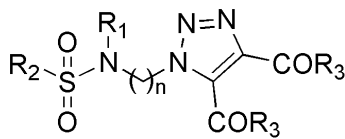
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명자들은 항염증 치료제 개발을 위한 유망한 약물개발 타깃인 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1)의 선택적 저해제를 개발하고자 예의 연구 검토한 결과, 하기 화학식 I의 트리아졸 유도체가 우수한 mPGES-1 억제 활성을 가짐을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0008] 따라서, 본 발명의 목적은 mPGES-1 저해 효과가 우수한 하기 화학식 I의 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은 하기 화학식 I의 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은 하기 화학식 I의 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 mPGES-1 저해용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명은 하기 화학식 I의 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0012] [화학식 I]



- [0013]
- [0014] 상기 식에서,
- [0015] R₁은 수소, C₁-C₆의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기이고,
- [0016] R₂는 C₁-C₆의 알킬기 또는 아릴기이며,
- [0017] R₃는 하이드록시, C₁-C₆의 알콕시기 또는 아미노이고,
- [0018] n은 1 내지 3의 정수이다.
- [0019] 본 명세서에서 C₁-C₆의 알킬기는 탄소수 1 내지 6개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0020] 본 명세서에서 C₃-C₁₀의 사이클로알킬기는 탄소수 3 내지 10개로 구성된 고리형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0021] 본 명세서에서 아릴기는 아로메틱기와 헤테로아로메틱기 및 그들의 부분적으로 환원된 유도체를 모두 포함한다. 상기 아로메틱기는 5 내지 15각형으로 이루어진 단순 또는 융합 고리형이며, 헤테로아로메틱기는 산소, 황 또는 질소를 하나 이상 포함하는 아로메틱기를 의미한다. 대표적인 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 피리디닐(pyridinyl), 푸라닐(furanyl), 티오펜닐(thiophenyl), 인돌릴(indolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이미다졸리닐(imidazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 테트라히드로나프틸 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0022] 본 명세서에서 사용되는 C₁-C₆의 알콕시기는 탄소수 1 내지 6개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알콕시기를 의미하며, 메톡시, 에톡시, n-프로판옥시 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0023] 상기 C₁-C₆의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기, 아릴기 및 C₁-C₆의 알콕시기는 한 개 또는 그 이상의 수소가 C₁-C₆의 알킬기, C₂-C₆의 알케닐기, C₂-C₆의 알키닐기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기, C₁-C₆의 할로알킬기, C₁-C₆의 알콕시기, C₁-C₆의 티오알콕시기, 아릴기, 아실기, 히드록시, 티오(thio), 할로젠, 아미노, 알콕시카보닐, 카복시, 카바모일, 시아노, 니트로 등으로 치환될 수 있다.

- [0024] 본 발명의 트리아졸 유도체에서 R₁은 바람직하게는 수소; C₁-C₆의 알킬기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기; C₃-C₁₀의 사이클로알킬기; 또는 C₁-C₆의 알킬기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 보다 바람직하게는 수소, 메틸, 부틸, 벤질, 4-메틸벤질, 사이클로헥실, 페닐 또는 4-메틸페닐이다.
- [0025] R₂는 바람직하게는 C₁-C₆의 알킬기; 또는 C₁-C₆의 알킬기, 할로젠 및 C₁-C₆의 할로알킬기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 보다 바람직하게는 메틸, 에틸, 페닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-플루오르페닐, 2-트리플루오르메탄페닐 또는 2-트리플루오르메탄페닐이다.
- [0026] R₃는 바람직하게는 하이드록시, 메톡시 또는 아미노이다.
- [0027] 본 명세서에서 약제학적으로 허용되는 염은 무독성 무기산염 및 유기산염 모두를 포함하며, 예를 들어 염산염, 황산염, 질산염, 인산염, 아세트에이트산염, 아디페이트산염, 아스파테이트산염, 벤조에이트산염, 벤젠설포네이트산염, 시트레이트산염, 캄포레이트산염, 캄포설포네이트산염, 디포스페이트산염, 에탄설포네이트산염, 푸마레이트산염, 글루타메이트산염, 말레이트산염, 락테이트산염, 메탄설포네이트산염, 숙시네이트산염, 타르트레이트산염, 피크레이트산염, 토실레이트산염 등을 포함한다.
- [0028] 본 발명의 화합물 중 대표적인 화합물은 하기 그룹에서 선택된다.
- [0029] 1-[2-(페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-1);
- [0030] 1-[2-(페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실 아마이드(I-2);
- [0031] 1-[2-(*N*-메틸페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-3);
- [0032] 디메틸 1-[2-(페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실레이트(I-4);
- [0033] 1-[2-(*N*-페닐페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-5);
- [0034] 1-[2-(*p*-톨루엔설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-6);
- [0035] 1-[2-(*N*-부틸-*p*-톨루엔설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-7);
- [0036] 1-[3-(*p*-톨루엔설포나미도)프로필]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-8);
- [0037] 1-[2-(메탄설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-9);
- [0038] 1-[2-(에탄설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-10);
- [0039] 1-{2-[3-(트리플루오르메탄)페닐설포나미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-11);
- [0040] 1-{2-[2-(트리플루오르메탄)페닐설포나미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-12);
- [0041] 1-[(*p*-톨루엔설포나미도)메틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-13);
- [0042] 1-[2-(*N*-벤질페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-14);
- [0043] 1-{2-[*N*-(4-메틸벤질)페닐설포나미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-15);
- [0044] 1-{2-[*N*-(*p*-톨릴)페닐설포나미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-16);
- [0045] 1-[2-(*N*-사이클로헥실페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-17);
- [0046] 1-{2-[*N*-벤질-2-(트리플루오르메탄)페닐설포나미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-18);
- [0047] 1-[2-(*N*-벤질-*o*-톨루엔설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-19);
- [0048] 1-[2-(*N*-벤질-4-플루오르페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-20);

[0049] 1-[2-(*N*-페닐-*o*-톨루엔설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-21);

[0050] 1-[2-(*N*-사이클로헥실-*o*-톨루엔설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-22); 및

[0051] 1-[2-(*N*-페닐-4-플루오르페닐설포아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-23).

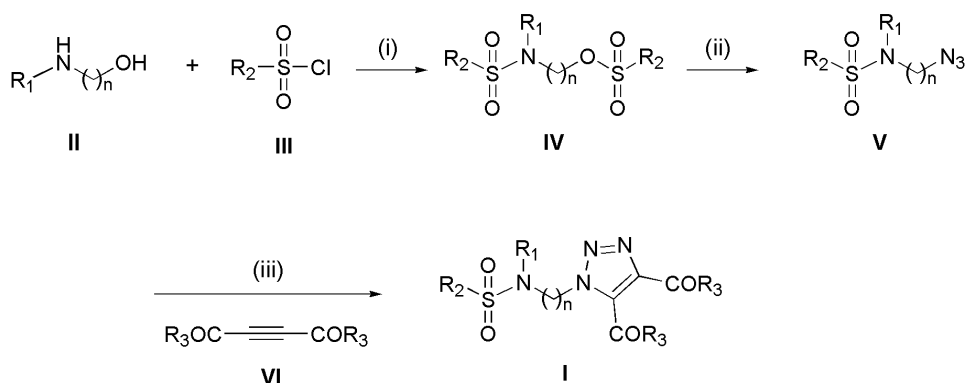
[0052] 한편으로, 본 발명은 상기 화학식 I의 트리아졸 유도체의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0053] (i) 하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물을 커플링 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계;

[0054] (ii) 하기 화학식 IV의 화합물과 아자이드화물을 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0055] (iii) 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0056] [반응식 1]



[0057] 상기 식에서, R₁, R₂ 및 R₃는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0059] 상기 단계 (i)에서는 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물을 바람직하게는 염기의 존재 하에 커플링 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득한다.

[0060] 이때 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, *N,N*-디아이소프로필에틸아민 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민을 사용한다.

[0061] 화학식 III의 화합물은 화학식 II의 화합물에 대해 2 내지 3 당량 사용하는 것이 바람직하다.

[0062] 반응용매로는 디클로로메탄, 클로로포름 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 상온이 바람직하다.

[0063] 상기 화학식 II의 화합물은 상업적으로 입수하거나 공지된 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

[0064] 수득한 화학식 IV의 화합물은 생성된 염을 제거한 다음 정제과정 없이 바로 다음 단계에 사용할 수 있다.

[0065] 상기 단계 (ii)에서는 화학식 IV의 화합물과 아자이드화물을 바람직하게는 무수 조건에서 반응시켜 화학식 V의 화합물을 수득한다.

[0066] 상기 아자이드화물로는 아자이드화나트륨, 아자이드화칼륨 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 아자이드화나트륨을 사용한다.

[0067] 반응용매로는 디메틸포름아마이드, 디메틸설폭사이드 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 환류 조건이 바람직하다.

[0068] 수득한 화학식 V의 화합물은 생성된 염을 제거한 다음 정제과정 없이 바로 다음 단계에 사용하는 것이 바람직하다.

- [0069] 상기 단계 (iii)에서는 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물을 바람직하게는 무수 조건에서 클릭 반응시켜 화학식 I의 트리아졸 유도체를 수득한다.
- [0070] 상기 클릭 반응은 CuI와 같은 반응촉매의 존재 또는 부재 하에 수행될 수 있다.
- [0071] 반응용매로는 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산, 디에틸 에테르 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 환류 조건이 바람직하다.
- [0072] 본 발명에 따른 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 우수한 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1) 저해 활성을 나타낸다(시험예 1 참조).
- [0073] 따라서 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1) 저해용 약제학적 조성물, 구체적으로는 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0074] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구적으로(예를 들면, 복용 또는 흡입) 또는 비경구적으로(예를 들면, 주사, 침착, 이식, 좌약) 투여될 수 있으며, 주사는 예를 들면, 정맥주사, 피하주사, 근육내주사 또는 복강내주사일 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 투여 경로에 따라, 정제, 캡슐제, 과립제, 파인 서브틸래(fine subtilae), 분제, 설하 정제, 좌약, 연고, 주사제, 유탁액제, 현탁액제, 시럽제, 분무제 등으로 제형화될 수 있다. 상기 여러 가지 형태의 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 각 제형에 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 사용하여 공지기술에 의해 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 부형제, 결합제, 붕해제(disintegrating agent), 윤활제, 방부제, 향산화제, 등장제(isotonic agent), 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 기제(base), 분산제, 습윤제, 현탁화제, 안정제, 착색제 등을 포함한다.
- [0075] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약제의 형태에 따라 다르지만, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 약 0.01 내지 95 중량%로 포함한다.
- [0076] 본 발명의 약제학적 조성물의 구체적인 투여량은 치료되는 사람을 포함한 포유동물의 종류, 체중, 성별, 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 다를 수 있다. 바람직하게는, 경구투여의 경우에는 하루에 체중 1kg당 활성성분 0.01 내지 50 mg이 투여되고, 비경구투여의 경우에는 하루에 체중 1kg당 활성성분 0.01 내지 10 mg이 투여된다. 상기 총 일일 투여량은 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 한번에 또는 수회로 나누어 투여될 수 있다.

발명의 효과

- [0077] 본 발명의 화합물은 우수한 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1) 저해 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물에 효과적으로 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0078] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[0079] 제조예 1: N-(4-메틸벤질)에탄올아민(II-15)

- [0080] *p*-톨루엔알데히드(1 g, 8.32 mmol)을 무수 메탄올에 용해하고 에탄올아민(0.53 g, 8.74 mmol)을 첨가한 후 80 °C에서 4시간 환류 교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피를 이용하여 반응 여부를 확인 후 온도를 0°C로 낮추고 염산을 첨가하여 pH를 3-4로 맞추었다. 나트륨 시아노 보로하이드라이드(1.1 g, 16.65 mmol)을 천천히 첨가한 후 상온에서 2시간 교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피를 이용하여 반응 여부를 확인 후 다이에틸에테르와 물을 사용하여 분별추출하였다. 그런 다음 물층을 수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH를 10으로 조정한 후, 디클로로메탄과 물을 사용하여 디클로로메탄 용액을 추출하고 마그네슘설페이트를 이용하여 수분을 제거한 다음, 감압 회전 증발기를 이용하여 용매를 모두 제거하였다. 잔여물을 초산에틸 : n-헥산(1:1)의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 노란색 액상의 표제 화합물(II-15)을 얻었다(0.68 g, 50%).

[0081] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ : 2.332 (3H, s), 2.508 (1H, s), 2.763 (2H, t), 3.628 (2H, t), 3.741 (2H, s), 7.122-7.141 (2H, d), 7.179-7.199 (2H, d)

[0082] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ : 21.146, 60.516, 53.222, 60.827, 128.153, 129.176, 136.741, 136.867

[0083] **제조예 2: *N*-(*p*-톨릴)에탄올아민(II-16)**

[0084] 4-요오도톨루엔(2.48 g, 11.37 mmol)을 증류수(100 ml)에서 요오드화구리(2.2 g, 11.37 mmol), 디메탄올아민(3.3 ml, 32.997 mmol), 제삼인산칼륨(5.3 g, 23.08 mmol) 및 에탄올아민(1 g, 16.37 mmol)과 함께 80°C에서 2 일 환류 교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피를 이용하여 반응 여부를 확인하고 온도를 상온으로 낮춘 후, 초산에틸과 물을 사용하여 초산에틸 용액을 추출하고 마그네슘설페이트를 이용하여 수분을 제거한 다음, 감압 회전 증발기를 이용하여 용매를 모두 제거하였다. 잔여물을 초산에틸 : n-헥산(1:1)의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 노란색 액상의 표제 화합물(II-16)을 얻었다(1 g, 60%).

[0085] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ : 2.234 (3H, s), 3.085 (1H, s), 3.223 (2H, t), 3.755 (2H, t), 6.548-6.574 (2H, d), 6.973-6.993 (2H, d)

[0086] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ : 20.421, 46.583, 61.242, 113.588, 127.295, 129.826, 145.839

[0087] **실시예 1: 1-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-1)**

[0088] 에탄올아민(0.5 g, 8.2 mmol)을 트리에틸아민(3.4 ml, 24.6 mmol)과 함께 디클로로메탄에서 교반하였다. 얼음 물을 이용하여 0°C 조건하에 페닐설폰닐 클로라이드(4.34 g, 24.6 mmol)을 천천히 첨가한 후 상온에서 4시간 교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피를 이용하여 반응 여부를 확인 후 감압 회전 증발기를 사용하여 디클로로메탄을 제거한 다음, 잔여물을 초산에틸에 녹여 염을 거름종이를 사용하여 걸러주고 여과액을 감압 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거하였다. 잔여물을 초산에틸 : n-헥산 (1:3)을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 하여 무색 액상의 화합물(IV-1)을 얻었다(2 g, 70%).

[0089]

[0090] 화합물(IV-1)(1 g, 2.9 mmol)을 무수조건으로 만든 후 무수 디메틸포름아마이드를 첨가하였다. 그런 다음 아자이드화나트륨(0.28 g, 4.4 mmol)을 천천히 첨가한 후 80°C에서 6시간 환류 교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피를 이용하여 반응 여부를 확인 후 감압 회전 증발기를 사용하여 용매를 모두 제거한 다음, 잔여물을 테트라하이드로퓨란에 녹여 염을 거름종이를 사용하여 걸러주고 여과액을 감압 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거하여 화합물(V-1)을 얻었다.

[0091]

[0092] 화합물(V-1)(0.7 g, 2.9 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 아세틸렌디카르복실릭 산(0.5 g, 4.4 mmol)을 천천히 첨가하고 70°C에서 1시간 환류 교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피를 이용하여 반응 여부를 확인 후 온도를 상온으로 낮춘 다음, 활성탄(2 g)을 넣어 상온에서 1시간 교반한 후 실리카겔을 이용하여 걸러주고 여과액을 감압 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하였다. 잔여물을 초산에틸을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 한 후, 초산에틸과 다이에틸에테르로 재결정하여 흰색 고체의 표제 화합물(I-1)을 얻었다(0.6 g, 60%).

[0093] MS (ES^-) m/z : 339.00[M-H] $^-$

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.251-3.297 (2H, q), 4.767-4.797 (2H, t), 7.546-7.747 (5H, m), 7.866 (1H, t)

[0095] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 42.130, 49.795, 126.291, 129.166, 132.395, 132.543, 140.185, 140.720,

159.123, 161.253

[0096]

[0097] 실시예 2: 1-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실 아미드(I-2)

[0098] 아세틸렌디카르복실릭 산 대신에 아세틸렌디카르복실 아미드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-2)을 얻었다(68%).

[0099] MS (ES⁻) m/z: 337.10[M-H]⁻

[0100] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.288-3.332 (2H, t), 4.813-4.842 (2H, t), 7.555-7.592 (2H, t), 7.614-7.650 (1H, t), 7.728-7.746 (2H, d), 7.907-7.938 (1H, t), 8.129-8.165 (2H, d), 8.522 (1H, s), 10.454 (1H, s)

[0101] ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 42.006, 50.744, 126.252, 129.165, 131.044, 132.393, 138.824, 140.224, 158.055, 163.315

[0102]

[0103] 실시예 3: 1-[2-(*N*-메틸페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-3)

[0104] 에탄올아민 대신에 *N*-메틸에탄올아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-3)을 얻었다(81%).

[0105] MS (ES⁻) m/z: 353.10[M-H]⁻

[0106] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.729 (3H, s), 3.479-3.508 (2H, t), 4.833-5.862 (2H, t), 7.595-7.719 (5H, m), 9.149 (2H, s)

[0107] ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 34.889, 47.674, 49.208, 126.872, 129.427, 131.695, 132.994, 136.906, 140.109, 159.166, 161.967

[0108]

[0109] 실시예 4: 디메틸 1-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실레이트(I-4)

[0110] 아세틸렌디카르복실릭 산 대신에 디메틸 아세틸렌디카르복실레이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-4)을 얻었다(51%).

[0111] MS (ES⁻) m/z: 367.10[M-H]⁻

[0112] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.236-3.265 (2H, t), 3.892 (3H, s), 3.940 (3H, s), 4.639-4.668 (2H, t), 7.566-7.6667 (3H, m), 7.745-7.763 (2H, t), 7.954 (1H, s)

[0113] ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 42.005, 50.096, 52.505, 53.478, 126.334, 129.241, 130.697, 132.530, 132.530, 138.905, 140.042, 158.446, 160.240

[0114]

[0115] 실시예 5: 1-[2-(*N*-페닐페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-5)

[0116] 에탄올아민 대신에 *N*-페닐에탄올아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-5)을 얻었다(79%).

[0117] MS (ES⁻) m/z: 415.10[M-H]⁻

[0118] ¹H-NMR (400 MHz, acetone-d₆) δ: 4.257-4.284 (2H, t), 4.926-4.954 (2H, t), 7.146-7.170 (2H, m), 7.341-

7.396 (3H, m), 7.537-7.589 (4H, m), 7.665-7.709 (1H, m)

¹³C-NMR (100 MHz, acetone-d₆) δ: 50.905, 51.105, 128.272, 129.113, 129.951, 130.042, 130.155, 132.770, 133.925, 139.218, 139.379, 139.837, 157.680, 167.470

실시예 6: 1-[2-(*p*-톨루엔설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-6)

페닐설포닐 클로라이드 대신에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-6)을 얻었다(90%).

MS (ES⁻) m/z: 353.10[M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.376 (3H, s), 3.551-3.597 (2H, q), 4.867-4.897 (2H, t), 7.243-7.263 (2H, d), 7.469-7.490 (2H, d)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 39.572, 42.130, 49.795, 126.291, 129.166, 132.395, 132.543, 140.185, 140.720, 159.123, 161.253

실시예 7: 1-[2-(*N*-부틸-*p*-톨루엔설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-7)

에탄올아민과 페닐설포닐 클로라이드 대신에 *N*-부틸에탄올아민과 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-7)을 얻었다(88%).

MS (ES⁻) m/z: 409.10[M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.843 (3H, t), 1.143-1.234 (2H, m), 1.331-1.406 (2H, m), 2.376 (3H, s), 3.084 (2H, t), 3.548-3.579 (2H, t), 4.855-4.885 (2H, t), 7.343-7.363 (2H, d), 7.569-7.590 (2H, d)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.475, 19.138, 20.915, 29.516, 46.966, 47.886, 48.828, 126.713, 129.766, 132.554, 135.930, 140.644, 143.107, 159.080, 161.136

실시예 8: 1-[3-(*p*-톨루엔설포나미도)프로필]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-8)

에탄올아민과 페닐설포닐 클로라이드 대신에 프로판올아민과 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-8)을 얻었다(81%).

MS (ES⁻) m/z: 367.10[M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.929-2.001 (2H, m), 2.388 (3H, s), 2.783 (2H, s), 4.611-4.646 (2H, t), 7.379-7.399 (2H, d), 7.647-7.667 (2H, d), 8.610 (2H, s)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 20.893, 29.568, 47.374, 74.960, 126.444, 129.601, 131.605, 137.186, 139.887, 142.679, 159.254, 161.746

실시예 9: 1-[2-(메탄설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-9)

페닐설포닐 클로라이드 대신에 메탄설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-9)을 얻었다(72%).

MS (ES⁻) m/z: 277.00[M-H]⁻

- [0141] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.891 (3H, s), 3.455-3.484 (2H, t), 4.720-4.750 (2H, t), 7.251 (1H, s), 8.982 (2H, s)
- [0142] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 39.572, 41.958, 50.042, 131.775, 140.057, 159.257, 161.880
- [0143]
- [0144] **실시예 10: 1-[2-(에탄설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-10)**
- [0145] 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 에탄설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-10)을 얻었다(70%).
- [0146] MS (ES^-) m/z : 291.00 $[\text{M-H}]^-$
- [0147] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.123-1.160 (3H, t), 2.518-2.527 (2H, t), 2.938-2.993 (2H, q), 3.455 (2H, s), 6.699-4.729 (2H, t), 7.301 (1H, s), 9.116 (2H, s)
- [0148] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.934, 41.798, 45.590, 50.227, 131.694, 140.072, 159.246, 161.918
- [0149]
- [0150] **실시예 11: 1-{2-[3-(트리플루오르메탄)페닐설폰아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-11)**
- [0151] 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 3-(트리플루오르메탄)페닐설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-11)을 얻었다(71%).
- [0152] MS (ES^-) m/z : 407.00 $[\text{M-H}]^-$
- [0153] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.346-3.374 (2H, t), 4.701-4.730 (2H, t), 7.837-7.876 (1H, m), 8.034-8.078 (3H, m), 8.192-8.221 (1H, m), 10.621 (2H, s)
- [0154] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 41.919, 48.535, 49.795, 122.002, 122.889, 122.932, 124.714, 129.200, 129.713, 130.039, 130.400, 130.833, 131.751, 140.073, 141.429, 159.183, 161.842
- [0155]
- [0156] **실시예 12: 1-{2-[2-(트리플루오르메탄)페닐설폰아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-12)**
- [0157] 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 2-(트리플루오르메탄)페닐설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-12)을 얻었다(67%).
- [0158] MS (ES^-) m/z : 407.00 $[\text{M-H}]^-$
- [0159] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.456-3.499 (2H, q), 4.811-4.840 (2H, t), 7.796-7.872 (2H, m), 7.935-7.953 (1H, d), 7.989-8.008 (1H, d), 8.158-8.188 (1H, t)
- [0160] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 42.049, 48.557, 49.955, 121.434, 124.156, 125.742, 126.063, 128.303, 128.366, 129.697, 132.525, 132.771, 133.165, 139.191, 140.711, 159.182, 161.339
- [0161]
- [0162] **실시예 13: 1-[(*p*-톨루엔설폰아미도)메틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-13)**
- [0163] 에탄올아민과 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 메탄올아민과 *p*-톨루엔설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-13)을 얻었다(65%).
- [0164] MS (ES^-) m/z : 339.00 $[\text{M-H}]^-$

- [0165] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38(3H, s), 4.53(1H, d), 7.4(2H, d), 7.7(2H, d), 8.39(1H, t)
- [0166] **실시예 14: 1-[2-(*N*-벤질페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-14)**
- [0167] 에탄올아민 대신에 *N*-벤질에탄올아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-14)를 얻었다(0.5 g, 50%).
- [0168] MS(ES^-) m/z : 429.10[M-H] $^-$
- [0169] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ : 3.722 (2H, t), 4.347 (2H, s), 4.914 (2H, t), 7.277-7.181 (5H, m), 7.628-7.646 (2H, t), 7.665-7.882 (1H, m), 7.903 (2H, d)
- [0170] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6) δ : 47.568, 51.334, 53.605, 128.266, 128.595, 129.471, 129.673, 130.300, 132.207, 133.881, 136.754, 138.771, 139.788, 157.175, 167.439
- [0171]
- [0172] **실시예 15: 1-{2-[*N*-(4-메틸벤질)페닐설폰아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-15)**
- [0173] 에탄올아민 대신에 제조예 1에서 수득한 *N*-(4-메틸벤질)에탄올아민(II-15)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-15)을 얻었다(60%).
- [0174] MS (ES^-) m/z : 443.10[M-H] $^-$
- [0175] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ : 2.290 (3H, s), 3.679 (2H, t), 4.292 (2H, s), 4.886 (2H, t), 7.057 (4H, m), 7.605-7.643(2H, t), 7.680-7.716 (1H, t), 7.883 (2H, d)
- [0176]
- [0177] **실시예 16: 1-{2-[*N*-(*p*-톨릴)페닐설폰아미도]에틸}-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-16)**
- [0178] 에탄올아민 대신에 제조예 2에서 수득한 *N*-(*p*-톨릴)에탄올아민(II-16)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-16)을 얻었다(65%).
- [0179] MS (ES^-) m/z : 429.10[M-H] $^-$
- [0180] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.291 (3H, s), 4.0442 (2H, s), 4.547 (1H, s), 4.710 (2H, s), 6.908-6.928 (2H, d), 7.134-7.154 (2H, d), 7.468-7.487 (2H, d), 7.523-7.561 (2H, t), 7.644-7.680 (1H, t)
- [0181] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.583, 48.764, 50.228, 127.011, 128.593, 129.202, 129.486, 132.640, 133.047, 135.775, 137.555, 137.881, 140.650, 159.095, 161.111
- [0182]
- [0183] **실시예 17: 1-[2-(*N*-사이클로헥실페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-17)**
- [0184] 에탄올아민 대신에 *N*-사이클로헥실에탄올아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-17)을 얻었다(60%).
- [0185] MS (ES^-) m/z : 421.10[M-H] $^-$
- [0186] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_5) δ : 1.071-1.103 (1H, d), 1.235-1.262 (2H, d), 1.378-1.429 (4H, d), 1.561-1.590 (1H, d), 1.703-1.731 (2H, d), 3.581 (1H, s), 3.721 (2H, s), 5.061(2H, s), 7.567-7.585(2H, d), 7.619-7.654(1H, t), 7.854-7.872 (2H, d)

- [0187] ^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD- d_5) δ : 24.674, 25.431, 30.299, 42.731, 50.821, 57.706, 126.677, 129.413, 132.840, 140.203, 140.361, 140.819, 159.170, 161.090
- [0188] 실시예 18: 1-[2-(*N*-벤질-2-(트리플루오르메탄)페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산 (I-18)
- [0189] 에탄올아민과 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 *N*-벤질에탄올아민과 2-(트리플루오르메탄)페닐설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-18)을 얻었다(66%).
- [0190] MS (ES^-) m/z : 497.10 $[\text{M-H}]^-$
- [0191] ^1H -NMR (400 MHz, MeOD- d_5) δ : 3.063-3.095 (2H, t), 3.268-3.299 (2H, t), 4.453 (2H, s), 7.154-7.197 (5H, m), 7.643-7.686 (2H, m), 7.826-7.845 (1H, t), 7.851-7.859 (1H, d)
- [0192] ^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD- d_5) δ : 47.696, 50.559, 53.354, 120.192, 122.907, 125.623, 128.305, 128.342, 128.634, 128.962, 129.237, 129.289, 129.631, 129.784, 129.867, 129.911, 129.976, 131.848, 134.070, 134.219, 137.443, 140.502
- [0193] 실시예 19: 1-[2-(*N*-벤질-*o*-톨루엔설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-19)
- [0194] 에탄올아민과 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 *N*-벤질에탄올아민과 *o*-톨루엔설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-19)을 얻었다(71%).
- [0195] MS (ES^-) m/z : 443.10 $[\text{M-H}]^-$
- [0196] ^1H -NMR (400 MHz, MeOD- d_5) δ : 2.408 (3H, s), 3.692 (2H, s), 4.78 (2H, s), 4.823 (2H, s), 7.189-7.779 (9H, m)
- [0197]
- [0198] 실시예 20: 1-[2-(*N*-벤질-4-플루오르페닐설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-20)
- [0199] 에탄올아민과 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 *N*-벤질에탄올아민과 4-플루오르페닐설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-20)을 얻었다(51%).
- [0200] MS (ES^-) m/z : 447.10 $[\text{M-H}]^-$
- [0201] ^1H -NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 3.721-3.750 (2H, t), 4.376 (2H, s), 4.892-4.920 (2H, t), 6.195-7.268 (5H, m), 7.355-7.399 (2H, t), 7.923-7.954 (2H, dd)
- [0202] ^{13}C -NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 47.661, 51.098, 53.488, 117.179, 117.406, 128.639, 129.478, 129.634, 131.220, 131.315, 136.345, 136.664, 157.524, 167.757, 167.267
- [0203]
- [0204] 실시예 21: 1-[2-(*N*-페닐-*o*-톨루엔설폰아미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-21)
- [0205] 에탄올아민과 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 *N*-페닐에탄올아민과 *o*-톨루엔설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-21)을 얻었다(46%).
- [0206] MS (ES^-) m/z : 429.10 $[\text{M-H}]^-$
- [0207] ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.154 (3H, s), 4.146 (2H, s), 4.671 (2H, s), 7.252-7.655 (9H, m)

[0208]

[0209] 실시예 22: 1-[2-(*N*-사이클로헥실-*o*-톨루엔설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-22)

[0210] 에탄올아민과 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 *N*-사이클로헥실에탄올아민과 *o*-톨루엔설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-22)을 얻었다(55%).

[0211] MS (ES⁻) *m/z*: 435.10[M-H]⁻

[0212] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.013-1.045 (2H, d), 1.161-1.179 (3H, d), 1.560 (6H, s), 1.687-1.718 (2H, d), 3.425-3.502 (1H, m), 3.642-3.675 (2H, t), 4.799-4.831 (2H, t), 7.362-7.398 (2H, m), 7.498-7.535 (1H, m), 7.810-7.830 (1H, d)

[0213] ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 19.910, 24.722, 25.622, 30.700, 42.953, 50.158, 57.553, 126.437, 129.024, 132.497, 132.551, 312.782, 132.851, 136.683, 137.979, 159.048, 161.049

[0214] 실시예 23: 1-[2-(*N*-페닐-4-플루오르페닐설포나미도)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실릭 산(I-23)

[0215] 에탄올아민과 페닐설폰닐 클로라이드 대신에 *N*-페닐에탄올아민과 4-플루오르페닐설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제 화합물(I-23)을 얻었다(44%).

[0216] MS (ES⁻) *m/z*: 433.10[M-H]⁻

[0217] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.603 (3.5H, s), 4.141 (2H, s), 4.731 (2H, s), 7.067-7.549 (9H, m)

[0218] ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 48.871, 50.185, 116.347, 116.574, 128.155, 128.834, 129.025, 130.043, 130.139, 132.507, 134.124, 138.276, 159.084, 161.390

[0219] 시험예 1: 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1) 저해 활성

[0220] 미세소체 프로스타글란딘 E₂ 합성효소-1(mPGES-1)에 대한 화합물들의 저해 활성은 공지된 이중효소 활성 측정법 [Bull. Korean Chem. Soc. 2010, Vol.31, No.2, 384~388]에 따라 측정하였다.

[0221] 구체적으로 110 nM의 mPGES-1과 220 nM의 15-PGDH를 200 μL의 반응 완충액(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 50 μM PMA(phosphomolybdic acid), 2 mM 환원된 형태의 글루타치온, 1 mM NAD⁺, 0.1 mM DTT)에서 1 μl의 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해된 시험 화합물과 혼합하고 30분 동안 배양하였다. 반응은 차가운 PGH₂를 14 μM의 최종 농도로 가하여 개시하였다. 반응 생성물 중 NADH의 양을 형광 플레이트 리더(DYNEX, USA)로 468 nm 및 340 nm의 방출 및 여기 파장을 사용하여 측정하였다. 시험 화합물들의 IC₅₀ 값을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예	구조식	mPGES-1 (IC ₅₀ : μ M)	실시예	구조식	mPGES-1 (IC ₅₀ : μ M)
1		4.1	8		6.3
2		23.3	9		10.3
3		4.0	10		9.7
4		12.9	11		4.4
5		1.1	12		3.3
6		4.2	13		6.9
7		3.8	MK886		3.9 $\pm$ 0.1 (3.2) ^b

[0222]

[0223]

상기 표 1에서 볼 수 있듯이, 본 발명에 따른 트리아졸 화합물은 우수한 mPGES-1 저해 활성을 나타내었다. 특히, 실시예 5에서 제조된 트리아졸 화합물은 양성대조물질인 MK886(Cayman chemical 사에서 구입) 보다 약 3.5 배 강한 저해 활성을 나타내었다.