(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0085427
(43) 공개일자 2021년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/04 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61K 31/4192 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/04 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2019-0178450
(22) 출원일자 2019년12월30일
심사청구일자 2019년12월30일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
류재상
서울특별시 강남구 삼성로 150, 211동 1208호(대치동, 한보미도맨션)
이소윤
부산광역시 부산진구 백양관문로 115, 104동 906호 (당감동일스위트)
(74) 대리인
김경교, 양용, 백서일

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **HSP90 억제제로서의 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 열충격단백질 90(Heat shock protein 90, HSP90) 억제 활성을 갖는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료용 약제의 제조를 위한 이들의 용도; 이들을 이용한 치료 방법; 이들을 함유하는 약제학적 조성물; 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 선택적으로 HSP90를 억제할 수 있어 HSP90 활성 관련 질환에 대한 예방 또는 치료 효과가 현저히 우수하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4192 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 409/04 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/308 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2017M3A9F5029066
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 원천기술개발사업/ 바이오·의료기술개발사업/ 신약 성능 플랫폼 기술개발
연구과제명 골 종양 치료활성을 갖는 표적지향성 시롤리무스 접합체 개발연구
기 여 율 1/2
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2017.04.01 ~ 2020.03.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2018R1A5A2025286
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 기초연구사업(학술진흥)/(2018)-선도연구센터지원사업
연구과제명 섬유화 질환 제어 연구센터
기 여 율 1/2
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2018.06.01 ~ 2025.02.28

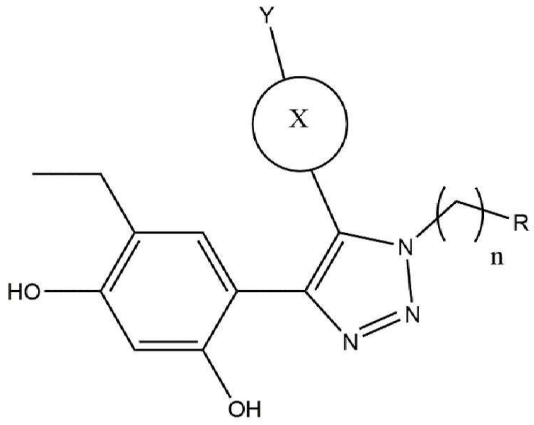
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서 R은 치환되거나 비치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로아릴이며,

여기서 C_6~C_{12} 아릴 또는 C_2~C_{12} 헤테로아릴이 치환되는 경우 치환은 각각 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C_1-C_4알킬, -O-(C_1-C_4알킬), -NH_2, -NO_2, -C_1-C_4할로알킬 및 -C(=O)O(C_1-C_4알킬)로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 어느 하나로 이루어지며,

상기 n은 1 내지 4의 정수이며,

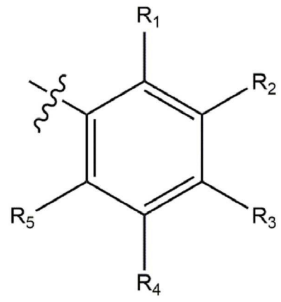
상기 화학식 I에서 X는 치환되거나 비치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로아릴이며, 여기서 Y가 없는 경우 X는 비치환되며,

Y가 존재하는 경우 X는 치환되며, 여기서, Y는 -(C_1~C_6 직쇄형 알킬)-Z, -NH-(C_1~C_6 직쇄형 알킬)-Z, -O-(C_1-C_4 알킬)-Z, -NHC(=O)-(C_1-C_4알킬)-Z, -C(=O)-(C_1-C_4알킬)-Z, -C(=O)-Z, -NHC(=O)-Z 및 -C(=O)NH-(C_1-C_4알킬)-Z 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 어느 하나로 이루어지며,

상기 Z는 -H, 치환되거나 비치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로시클로알킬이며, 여기서 C_6~C_{12} 아릴 또는 C_2~C_{12} 헤테로시클로알킬이 치환되는 경우 치환은 각각 독립적으로 -C_1-C_4알킬, -F, -Cl, -Br, -I, -CN 및 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된다.

청구항 2

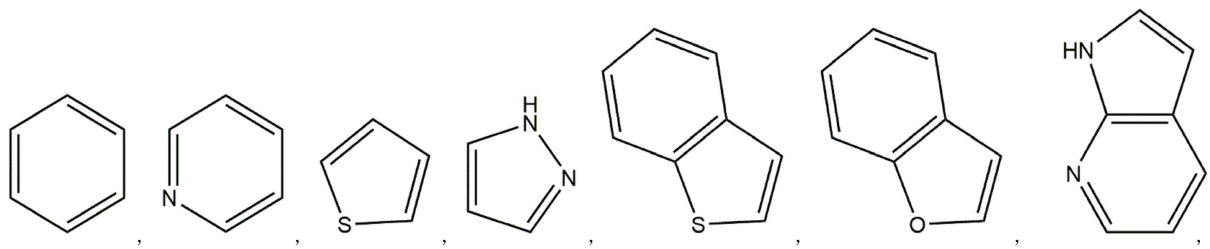
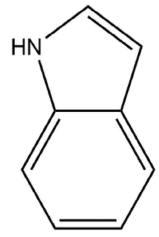
제1항에 있어서,

R은  이고,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-C_1-C_4$알킬, $-O-(C_1-C_4$알킬), $-NH_2$, $-NO_2$, $-C_1-C_4$할로알킬 및 $-C(=O)O(C_1-C_4$알킬)로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

X는 , 및  로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

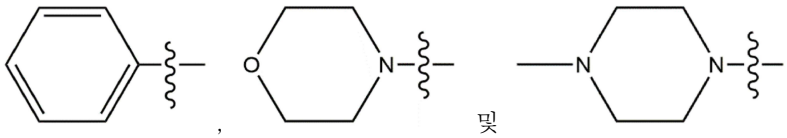
청구항 4

제1항에 있어서,

Y는 $-O-CH_2-Z$, $-NHC(=O)-CH_2-Z$, $-CH_2-Z$, $-C(=O)-CH_2-Z$, $-C(=O)NH-CH_2-Z$, $-NHC(=O)-Z$, $-NH-CH_2-Z$, $-CH_2CH_2-Z$ 및 $-NHCH_2CH_2-Z$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

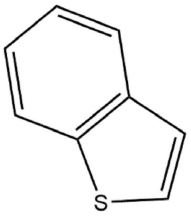
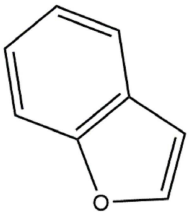
Z는 -H,  및 로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

n은 1인 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, X가  또는  인 경우 Y가 없는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서, Z가 치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로시클로알킬인 경우, 치환은 각각 독립적으로 -C_1~C_4알킬로 이루어진 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 기재된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

N-(4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드;

4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(3-아세틸페닐)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(4-(벤질옥시)페닐)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(5-아세틸티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(벤조퓨란-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

N-벤질-4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤자마이드;

N-(4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)벤자마이드;

4-((5-(벤조퓨란-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(1-벤질-1H-인돌-5-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메

틸)벤조니트릴;

4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올;

N-(4-(4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드;

4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올;

1-(5-(4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)티오펜-2-일)에탄-1-온;

4-(5-(벤조퓨란-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올;

4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올;

4-(5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올;

4-(5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올;

4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올;

4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올;

2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

N-(4-(1-(2-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드;

2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

2-((5-(5-아세틸티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

2-((5-(벤조퓨란-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

2-((5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

2-((5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴;

2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴; 및

2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 열충격단백질 90 (HSP90) 활성 관련 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, HSP90 활성 관련 질환은 감염성 질환; 양성종양; 악성종양; 대사성 질환; 정신 및 행동 장애; 중추신경 계통성 위축 관련 질환; 신경 질환; 퇴행성 신경 질환; 호흡기 질환; 소화기 질환; 피부 및 피하조직 질환; 근골격계 및 결합조직의 염증성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 열충격단백질 90 (HSP90) 활성 관련 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 암은 폐암, 췌장암, 대장암, 결장직장암, 골수성 백혈병, 갑상선암, 골수형 성이상증후군(MDS), 방광 암종, 표피 암종, 흑색종, 유방암, 전립선암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 뇌암, 위암, 후두암, 식도암, 방광암, 구강암, 간엽 기원의 암, 육종, 기형암종, 신경모세포종, 신장 암종, 간암, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 및 갑상선 미분화암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 열충격단백질 90(Heat shock protein 90, HSP90) 억제 활성을 갖는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료용 약제의 제조를 위한 이들의 용도; 이들을 이용한 치료 방법; 이들을 함유하는 약제학적 조성물; 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] Heat shock protein 90 (Hsp90) chaperone은 진핵 세포 내부에 가장 많이 존재하는 molecular chaperone 중 하나로 세포성장, 분화, 생존에 관련된 다양한 단백질들의 안정화 및 활성 조절을 담당한다.

[0003] Hsp90 client protein들은 tyrosine kinases, metastable signaling proteins (Akt, Raf-1, IKK), mutated signaling protein (p53, Kit, Flt3, v-Src) 등으로 이런 client protein들은 Hsp90에 결합하여 중간체 복합체(intermediate complex)들을 형성한다. 이 중간체 복합체는 Hsp70, Hsp40, Hip, Hop과 같은 co-chaperone이 결합하고 있으며, ATP가 결합하고 가수분해 될 때 Hsp90은 p23, p50/cdc37, immunophilins (IP)을 포함하는 성숙한 복합체(mature complex)를 형성하고 Hsp90 client protein의 3차구조 성숙(conformational maturation)을 촉매 한다.

[0004] Hsp90는 정상세포에서 Hsp90 inhibitor에 대한 친화력이 낮은 비복합체(uncomplexed) 형태로 존재한다. 따라서 Hsp90 inhibitor는 정상세포에 대한 민감성을 보이지 않고 축적되지 않는다. 반면, 암세포에서 Hsp90는 과다 발현된 oncoprotein의 접힘, 3차구조 성숙(conformational maturation)에 관여하여 co-chaperon protein과 복합체 형태(complex form)로 존재한다. 이 복합체(complexed) Hsp90는 암세포에서 Hsp90 inhibitor에 대해 강한 친화력을 보이며, Hsp90 inhibitor는 암세포에 축적된다. 이는 암에서 돌연변이 된 단백질들이 Hsp90를 더욱 많이 사용하며 Hsp90에 대한 의존도가 높아지기 때문인 것으로 생각된다. 이러한 이유 때문에 Hsp90는 새로운 항암제 개발에 있어서 정상세포보다는 암세포의 성장을 선택적으로 억제하는 중요한 표적으로 인식된다. 또한, Hsp90의 Client protein인 기질 단백질에는 50여 가지의 암을 유발하는 단백질들이 포함되어 있으며, Hsp90 활성이 억제될 경우 Hsp90 client protein 들은 proteasome에 의해 분해된다. 따라서, Hsp90 활성 억제제는 다양한 암 유발 단백질을 동시에 감소시키는 효과를 나타낼 수 있으므로 폭넓은 종류의 암에 적용될 수 있는 항암제로 크게 주목받고 있다.

[0005] 그 외에도 HSP90은 항원제시, 림프구와 포식 세포의 활성화에 관여하고 있어 자가 면역질환에서의 HSP90 억제제의 역할이 크게 대두되고 있다. 즉 동물실험 모델에서는 HSP90 억제제가 자가면역성 뇌척수염, 류마티스관절염, 전신성 홍반성루푸스의 진행을 억제하는 결과가 보고되었다. 또한, 노인성 치매, 파킨슨씨 병, polyglutamine (polyQ) 질병 등 퇴행성 신경질환들은 질병 유발 단백질의 축적과 응집을 동반한다는 공통점을 가지고 있다. Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)는 현재까지 알려진 9 가지의 polyQ 질병 중 하나로 Kennedy 병으로도 알려져 있으며 근육의 퇴화를 동반한다. 이 질병은 androgen 수용체에 글루타민 잔기가 14번 이상 반복되

는 돌연변이가 발병의 원인으로 작용한다. Androgen 수용체는 Hsp90의 client 단백질로서 Hsp90 억제제인 17AAG를 처리했을때 SBMA의 증상을 완화시킴이 보고되었다.

[0006] HSP90는 세포 내 존재하는 HSP90 이외에도 분비형 HSP90이 존재하며, 분비형 HSP90는 중성구와 큰 포식세포가 증가하는 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 환자의 혈액에서 증가되어 있으며, 이외에도 분비형 HSP90은 천식이나 COPD 환자의 기도의 변성에 관여하는 기전인 epithelial-mesenchymal transition (EMT)에도 관여하는 것으로 알려졌다.

[0007] 한편, 노보바이오신(novobiocin)과 시스플라인(cisplain)은 Hsp90 C-말단에 존재하리라 생각되는 두번째 ATP 결합 부위에 결합하여 Hsp90를 억제한다. 종양세포에 존재하는 Hsp90는 보통세포보다 높은 ATPase 활성을 띄며 Hsp90 억제제들과 높은 결합력을 가지게 되어, Hsp90 억제제들이 종양세포에 특이적으로 작용할 수 있게 된다. Hsp90 억제제들의 항암 활성은 다양한 시험관내(in vitro)와 세포내(in vivo) 모델 시스템에서 검증되었으며, 17-AAG는 다양한 암에 대한 임상실험에서 치료제로서 희망적인 결과를 보여주고 있다. 그러나, 17-AAG는 제형, 잠재적 독성, 그리고 낮은 수용해도와 같은 문제가 있기 때문에, 향상된 제약 성질과 효능을 가지는 Hsp90 억제제의 지속적인 개발이 요구되고 있다.

[0008] 이에 따라, 암(cancer), 염증성(inflammatory) 질환, 자가면역(autoimmune) 질환, 신경학적(neurological diseases) 질환 및 퇴행성 신경(neurodegenerative disorders) 질환 등의 치료를 위해 부작용이 없으면서 생체이용률이 개선된 신규의 Heat shock protein 90 억제제에 관한 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 연구자들은 기존 Hsp90 억제제 구조와 다른 골격을 가진 새로운 억제제를 합성하여, 더 나은 항암 활성을 갖는 물질을 찾고자 하였다.

[0010] 구체적으로, alkyne과 azide를 연결하는 click-iodination 반응과 palladium 촉매 하에서 진행되는 Suzuki cross-coupling 반응을 이용하여 핵심 골격인 1,2,3-triazole ring의 1,4,5번 위치에 삼치환된 화합물을 합성하였다. 이렇게 얻어진 화합물에 대한 Hsp90 억제 활성을 측정하여 Hsp90 inhibitor로서의 가능성을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0011] 본 발명의 목적은 HSP90 억제 활성을 갖는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 HSP90 억제 활성을 갖는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 HSP90 활성과 관련된 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 HSP90 활성과 관련된 질환에 대한 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 이의 용도를 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적으로 유효량의 투여를 포함하는 HSP90 활성과 관련된 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명자들은 HSP90 억제 활성을 갖는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물을 발견하고 이를 HSP90 활성 관련 질환을 억제 또는 치료하는데 사용함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0018] 본 발명에서 용어 -(C_1-C_4알킬) 은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸과 같은 C_1-C_4의 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소를 의미한다.

[0019] 본 발명에서 용어 -O-(C_1-C_4알킬) 은 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시와 같은 산소

가 연결된 C_1-C_4의 직쇄 또는 분지쇄의 포화탄화수소를 의미한다.

[0020] 본 발명에서 용어 "-C_1-C_4할로알킬"은 C_1-C_4의 직쇄 또는 분지쇄의 포화탄화수소의 적어도 하나의 수소가 할로겐 화합물 (즉, F, Cl, Br, 또는 I)로 치환된 C_1-C_4의 직쇄 또는 분지쇄의 포화탄화수소를 의미한다.

[0021] 본원에서 용어 "C_6~C_{12} 아릴"은, 6 또는 12개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 탄화수소를 지칭한다. 예를 들어, 모노시클릭 (예컨대, 페닐); 바이시클릭 (예컨대, 인데닐, 나프탈레닐, 테트라하이드로나프틸, 테트라하이드로인데닐)과 같은 고리계를 가리킬 수 있다.

[0022] 본원에서 용어 "C_2~C_{12} 헤테로아릴"은, 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자로 고리 탄소 원자 중 적어도 하나가 대체된, 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 탄화수소를 지칭한다. 상기 헤테로아릴 기는 고리 탄소 원자를 통해, 또는 원자가가 허용되는 경우, 고리 질소, 산소, 또는 황 원자 등을 통해 부착될 수 있다.

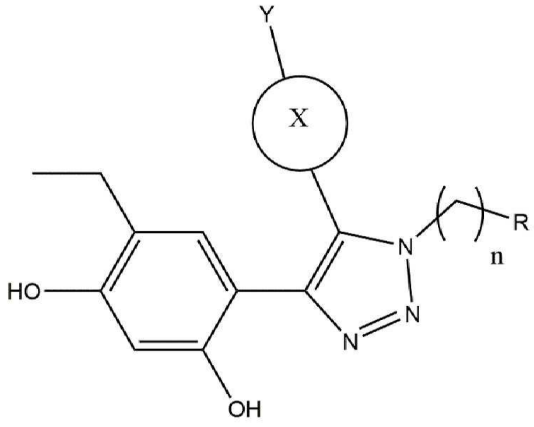
[0023] 예를 들어 상기 헤테로아릴은 티오페닐(thiophenyl), 퀴놀리닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 피리디닐, 트리아지닐, 티아졸일, 푸라닐, 티오페닐, 인돌릴, 벤조피리딘일, 피라졸일 등을 포함하며, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 본원에서 용어 "C_2~C_{12} 헤테로시클로알킬"은 각각 헤테로원자에 의해 치환된, 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬을 지칭한다. 상기 헤테로시클로 기는 고리 탄소 원자를 통해, 또는 원자가가 허용되는 경우, 고리 질소, 산소, 또는 황 원자 등을 통해 임의로 치환될 수 있다.

[0025] **1,2,3-트리아졸 유도체 화합물**

[0026] 상기 목적에 따라 본 발명에서는, 하기 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다 :

[0027] [화학식 I]



[0028]

[0029] 상기 화학식 I에서 R은 치환되거나 비치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로아릴이며,

[0030] 여기서 C_6~C_{12} 아릴 또는 C_2~C_{12} 헤테로아릴이 치환되는 경우 치환은 각각 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C_1-C_4알킬, -O-(C_1-C_4알킬), -NH_2, -NO_2, -C_1-C_4할로알킬 및 -C(=O)O(C_1-C_4알킬)로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 어느 하나로 이루어지며,

[0031] 상기 n은 1 내지 4의 정수이며,

[0032] 상기 화학식 I에서 X는 치환되거나 비치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로아릴이며, 여기서 Y가 없는 경우 X는 비치환되며,

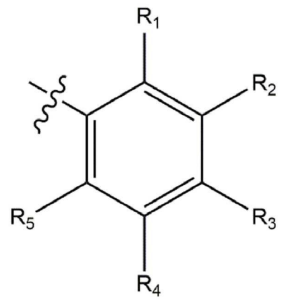
[0033] Y가 존재하는 경우 X는 치환되며, 여기서, Y는 -(C_1~C_6 직쇄형 알킬)-Z, -NH-(C_1~C_6 직쇄형 알킬)-Z, -O-(C_1-C_4

알킬)-Z, -NHC(=O)-(C_1-C_4알킬)-Z, -C(=O)-(C_1-C_4알킬)-Z, -C(=O)-Z, -NHC(=O)-Z 및 -C(=O)NH-(C_1-C_4알킬)-Z 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 어느 하나로 이루어지며,

[0034] 상기 Z는 -H, 치환되거나 비치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로시클로알킬이며, 여기서 C_6~C_{12} 아릴 또는 C_2~C_{12} 헤테로시클로알킬이 치환되는 경우 치환은 각각 독립적으로 -C_1-C_4알킬, -F, -Cl, -Br, -I, -CN 및 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된다.

[0035] 상기 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 바람직하게 하기일 수 있다:

[0036] 상기 화학식 I에서,

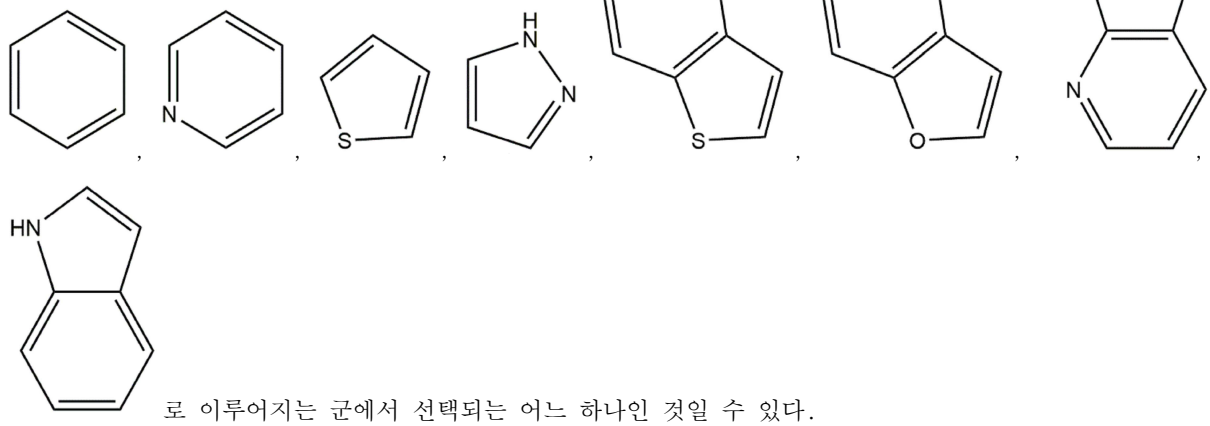
[0037] R은 

이고,

[0038] R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C_1-C_4알킬, -O-(C_1-C_4알킬), -NH_2, -NO_2, -C_1-C_4할로알킬 및 -C(=O)O(C_1-C_4알킬)로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

[0039] 또한, 상기 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 바람직하게 하기일 수 있다:

[0040] 상기 화학식 I에서,

[0041] X는 

및 로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

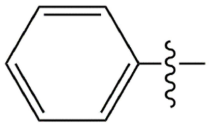
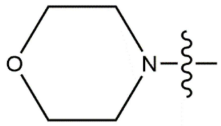
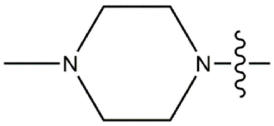
[0042] 여기서, 상기 X의 임의의 탄소의 위치가 1,2,3-트리아졸 고리와 연결될 수 있다. 또한, Y가 존재하는 경우 X의 임의의 탄소, O, N, 또는 S의 위치가 Y와 연결될 수 있다.

[0043] 또한, 상기 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 바람직하게 하기일 수 있다:

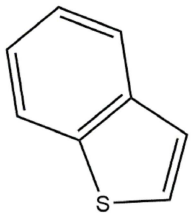
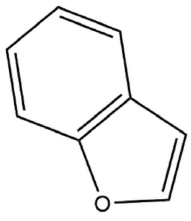
[0044] 또한, 상기 화학식 I에서,

[0045] Y는 -O-CH_2-Z, -NHC(=O)-CH_2-Z, -CH_2-Z, -C(=O)-CH_2-Z, -C(=O)NH-CH_2-Z, -NHC(=O)-Z, -NH-CH_2-Z, -CH_2CH_2-Z 및 -$NHCH_2CH_2$-Z 로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

[0046] 또한, 상기 화학식 I에서,

[0047] Z는 -H,  ,  및  로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

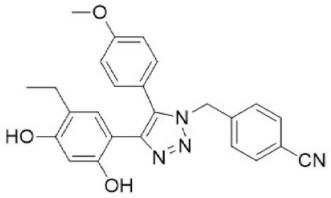
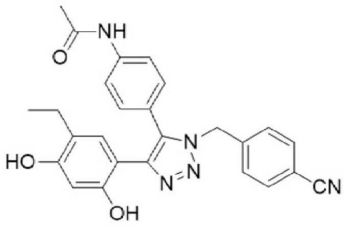
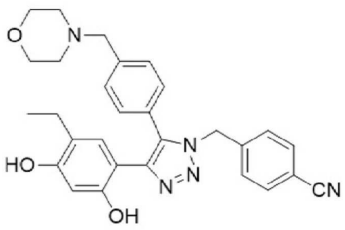
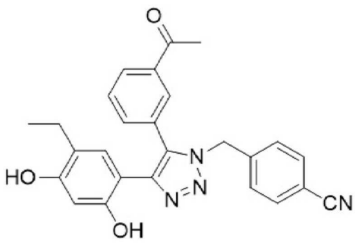
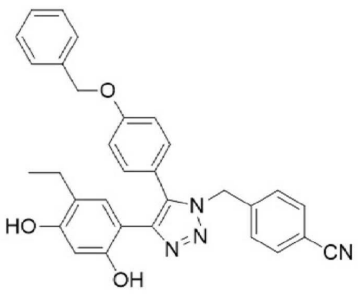
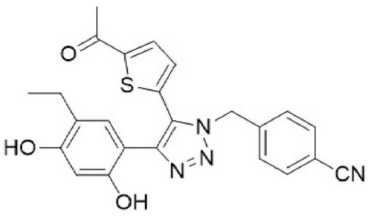
[0048] 또한, 상기 화학식 I에서, n은 1인 것이 바람직하다.

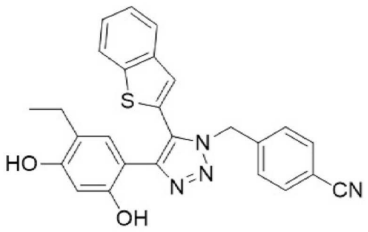
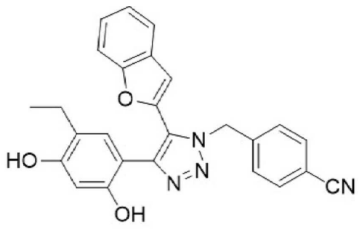
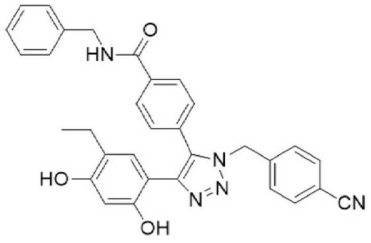
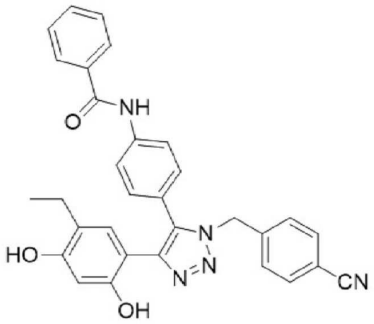
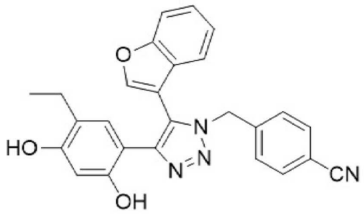
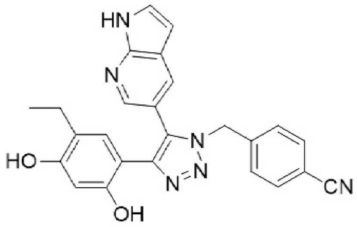
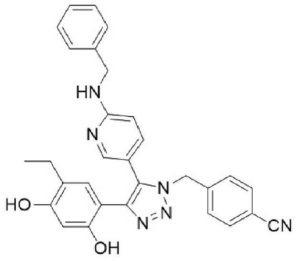
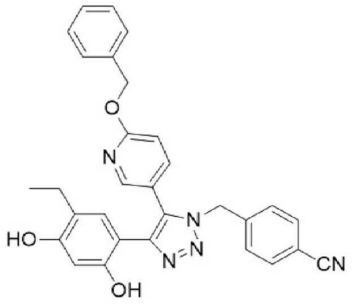
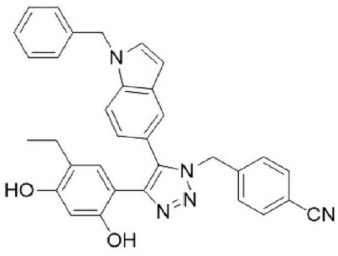
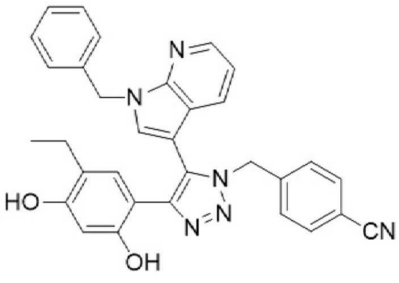
[0049] 상기 화학식 I에서, X가  또는  인 경우 Y가 없을 수 있다.

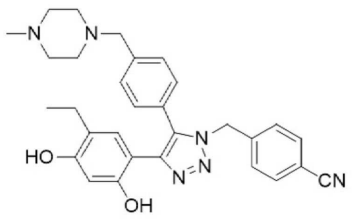
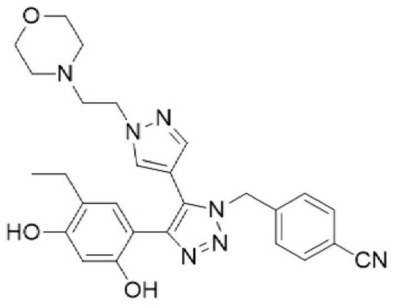
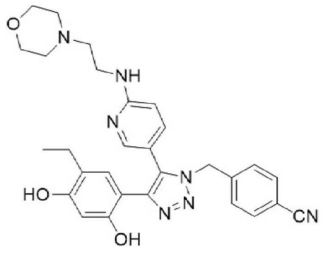
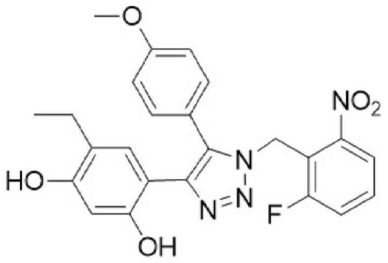
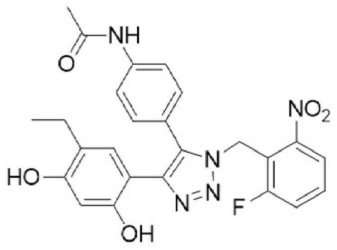
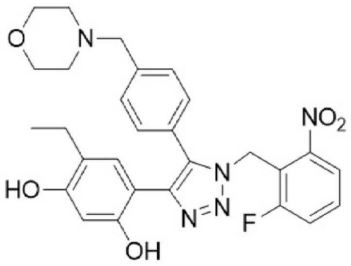
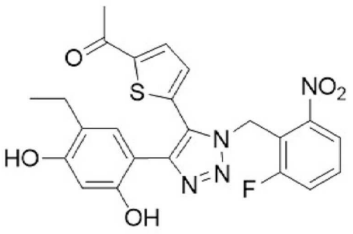
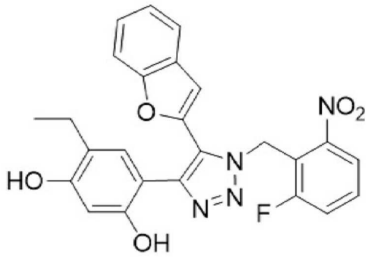
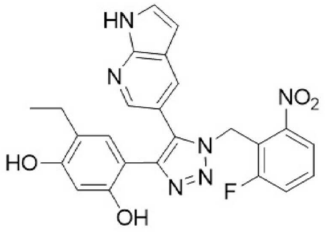
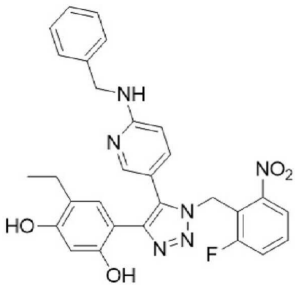
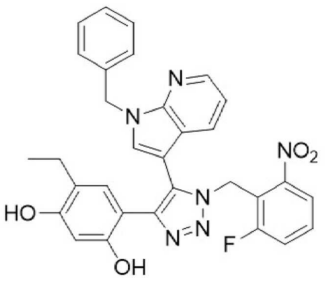
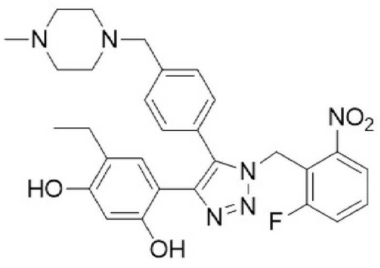
[0050] 또한, 상기 화학식 I에서, Z가 치환된 C_6~C_{12} 아릴, 또는 치환된 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 C_2~C_{12} 헤테로시클로알킬인 경우, 치환은 각각 독립적으로 -C_1~C_4알킬로 이루어진 것일 수 있다.

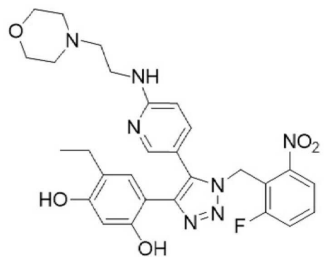
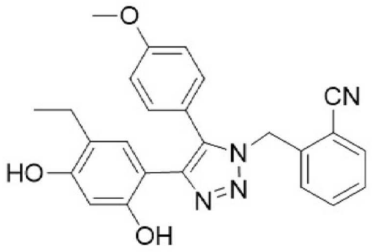
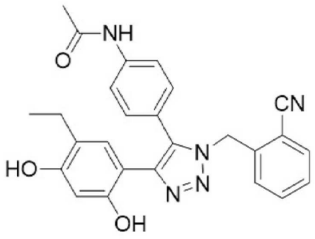
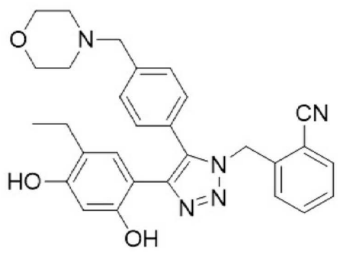
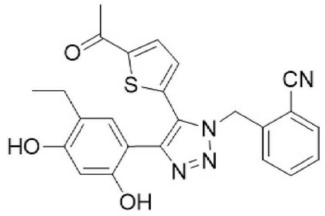
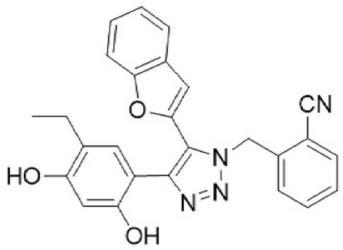
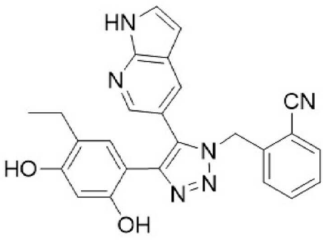
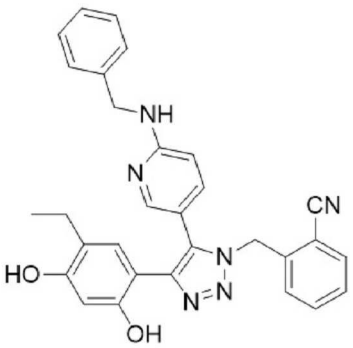
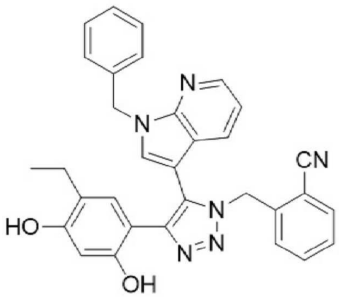
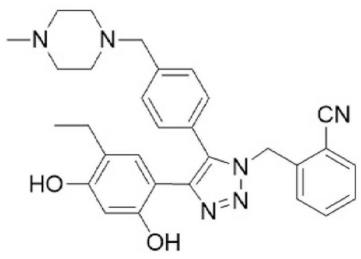
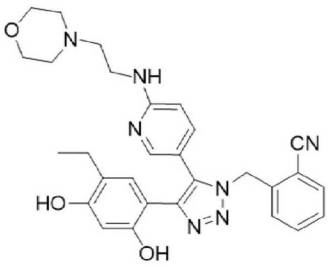
표 1

[0051]

화합물	구조	화합물	구조
10a		10b	
10c		10d	
10e		10f	

10g		10h	
10i		10j	
10k		10l	
10m		10n	
10o		10p	

10q		10r	
10s		11a	
11b		11c	
11d		11e	
11f		11g	
11h		11i	

11j		11k	
11l		11m	
11n		11o	
11p		11q	
11r		11s	
11t			

[0052] 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물의 화합물명은 하기 표 2와 같다:

표 2

[0053]

실시예	화합물	화합물명
1	10a	4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
2	10b	N-(4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드
3	10c	4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
4	10d	4-((5-(3-아세틸페닐)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
5	10e	4-((5-(4-(벤질옥시)페닐)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
6	10f	4-((5-(5-아세틸티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
7	10g	4-((5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
8	10h	4-((5-(벤조퓨란-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
9	10i	N-벤질-4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤자마이드
10	10j	N-(4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)벤자마이드
11	10k	4-((5-(벤조퓨란-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
12	10l	4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
13	10m	4-((5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
14	10n	4-((5-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
15	10o	4-((5-(1-벤질-1H-인돌-5-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
16	10p	4-((5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
17	10q	4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
18	10r	4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
19	10s	4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
20	11a	4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올
21	11b	N-(4-(4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드
22	11c	4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올
23	11d	1-(5-(4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)티오펜-2-일)에탄-1-온
24	11e	4-(5-(벤조퓨란-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올
25	11f	4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올
26	11g	4-(5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올
27	11h	4-(5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올
28	11i	4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올
29	11j	4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올

30	11k	2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
31	11l	N-(4-(1-(2-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드
32	11m	2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
33	11n	2-((5-(5-아세틸티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
34	11o	2-((5-(벤조퓨란-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
35	11p	2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
36	11q	2-((5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
37	11r	2-((5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
38	11s	2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴
39	11t	2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴

[0055] 본 발명에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 의약업계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트리메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[0056] 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물은 1 개 이상의 비대칭 탄소를 함유할 수 있으며, 이에 따라 라세미체, 라세믹 혼합물, 단일의 에난티오머, 부분입체이성체 혼합물 및 각각의 부분입체이성체로서 존재할 수 있다. 이러한 이성질체는 종래기술, 예를 들어 화학식 I 로 표시된 화합물은 관 크로마토그래피 또는 HPLC 등의 분할에 의해 분리가 가능하다. 또는, 화학식 I 로 표시되는 화합물 각각의 입체 이성질체는 공지된 배열의 광학적으로 순수한 출발 물질 및/또는 시약을 사용하여 입체 특이적으로 합성할 수 있다.

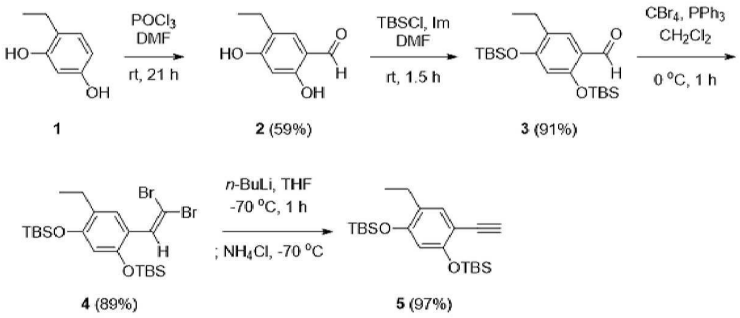
[0057] **1,2,3-트리아졸 유도체 화합물의 제조방법**

[0058] 본 발명은 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0059] 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 바람직한 제조는 아래와 같은 방법들을 통해 진행하는 것이 바람직하다.

[0060] 우선 alkyne 도입 후 (반응식 1), click chemistry를 통해 alkyne과 다양한 구조의 azide를 연결하고, 두 번째로 palladium 촉매 하에서 Suzuki cross coupling을 통해 boronic acid와의 결합을 완성한다 (반응식 2). 이때 click chemistry를 통해 alkyne 과 azide를 연결하면서 동시에 Suzuki cross-coupling의 coupling partner가 될 수 있도록 1,2,3-triazole의 5번 위치에 iodide를 one-pot으로 도입한다. 이 one-pot click-iodination 반응의 반응조건은 이전의 연구에서는 사용되지 않았던 방법으로 본 연구에서 최초로 구현한 효율적인 방법이다.

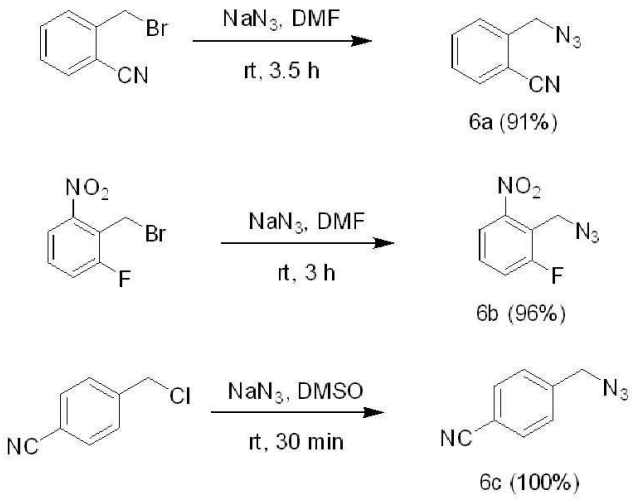
[0061] [반응식 1]



[0062]

[0063] 상기 반응식 1과 같이 alkyne 도입 후, 각각의 실시예 1 내지 39의 화합물 합성을 위해 하기 반응식 2와 같이 아지드 화합물을 합성하였다.

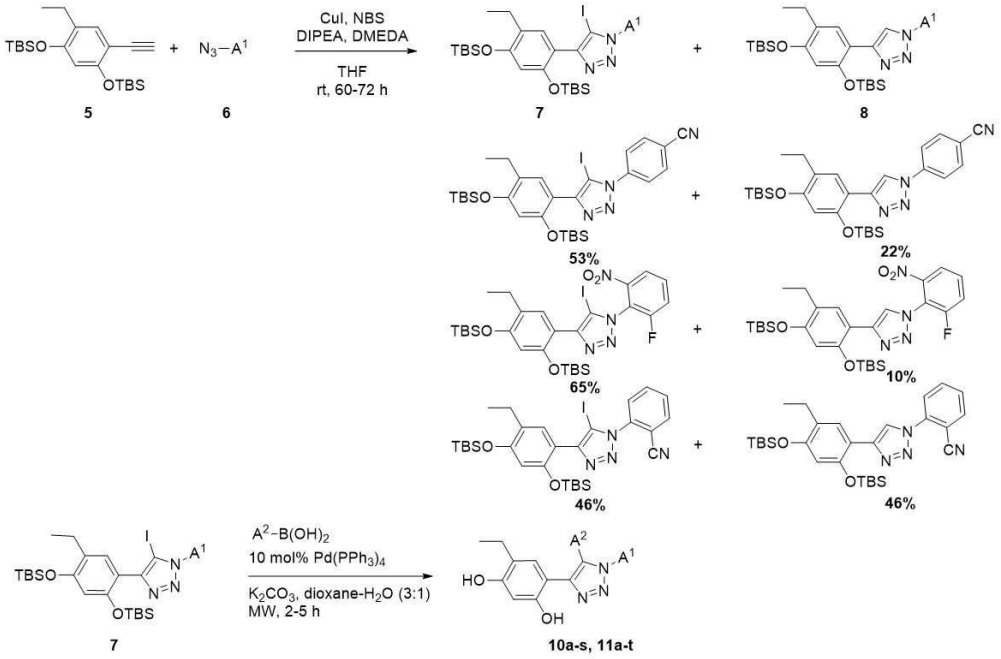
[0064] [반응식 2]



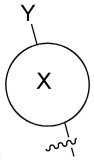
[0065]

[0066] 상기 아지드 화합물을 도입한 후 하기 반응식 3과 같이 Suzuki cross coupling을 통해 iodine 자리에 치환기를 도입하였다.

[0067] [반응식 3]



[0068]

[0069] 상기 반응식 내에서 A1은  , A2는 )

[0070] 상기 합성된 아지드 화합물 각각을 6a 내지 6c(각각의 숫자뒤의 알파벳은 최종합성되는 숫자 뒤의 알파벳과 일치함)라 언급하였다.

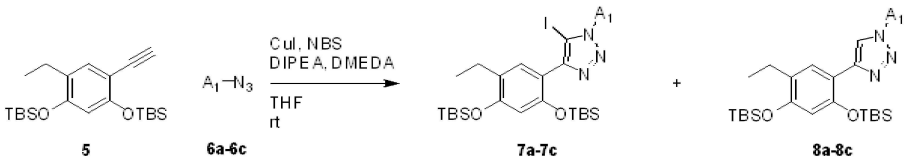
[0071] 상기 합성의 경우 상업적으로 이용 가능한 benzyl halide들로부터 NaN_3를 친핵체로 사용하는 친핵성 치환반응(nucleophilic substitution)을 통해 진행하였다.

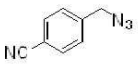
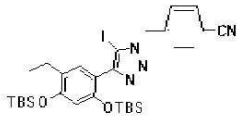
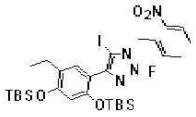
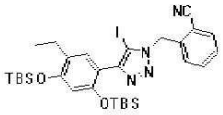
[0072] 위 합성된 알킨(5)와 아지드 화합물들을 출발물질로 하여 click-iodination 반응조건으로 5-아이오도-1,4-disubstituted-1,2,3-트리아졸 (7a-7c)를 합성하였다. 이 때 부산물로 1,4-disubstituted-1,2,3-트리아졸이 일부 생성되었고 이를 각각 (8a-8t)로 기재하였다.

[0073] 합성된 화합물의 결과를 표 3에 정리하였다.

표 3

[0074]



Entry	azide (6)		product (7)		Time (h)	Yield (%) 7	8
1		6a		7a	21	55	20
2		6b		7b	67	57	-
3		6c		7c	28	69	-

[0075] a) Ratios: alkyne/azide/DIPEA/DMEDA/CuI/NBS - 1.0/2.0/1.0/1.0/1.1/1.2 , [alkyne] = 0.02 M

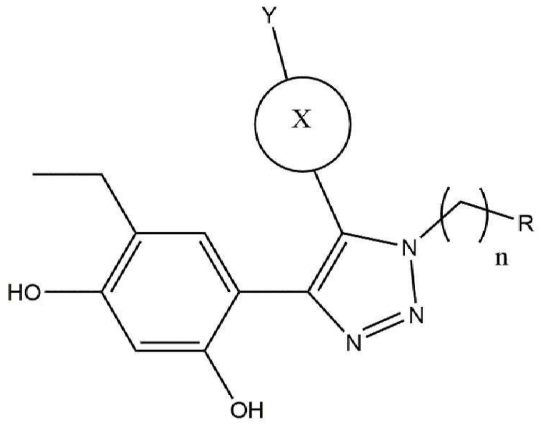
[0076] 상기 5-아이오도-1,4-이치환된-1,2,3-트리아졸 (**7a-7c**)와 상업적으로 이용 가능한 치환기 A_2를 포함하는 보론 유도체 화합물과 Suzuki coupling 반응을 수행하여, 본 발명에서 목적하는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물들을 합성하였다.

[0077] **<u>1,2,3-트리아졸 유도체 화합물을 포함하는 조성물, 이의 용도 및 이를 이용한 치료방법</u>**

[0078] 본 발명은 하기 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0079] 본 발명은 하기 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 HSP90 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0080] [화학식 I]



[0082]

[0083] 상기 화학식 I 은 위에서 정의한 바와 같다.

[0084] 본 발명의 약제학적 조성물은 HSP90를 선택적으로 억제함으로써 HSP90 활성과 관련된 질환의 예방 또는 치료에 현저한 효과를 보인다.

[0085] HSP90 활성과 관련되는 질환은

[0086] 감염성 질환;

[0087] 골수 이형성 증후군 등의 양성종양;

[0088] 폐암, 췌장암, 대장암, 결장직장암, 골수성 백혈병, 갑상선암, 골수형 성이상증후군(MDS), 방광 암종, 표피 암종, 흑색종, 유방암, 전립선암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 뇌암, 위암, 후두암, 식도암, 방광암, 구강암, 간엽 기원의 암, 육종, 기형암종, 신경모세포종, 신장 암종, 간암, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 및 갑상선 미분화암 등과 같은 악성종양;

[0089] 윌슨병, 아밀로이드증 또는 당뇨병 등과 같은 대사성 질환;

[0090] 우울증 또는 레트 증후군 등과 같은 정신 및 행동 장애;

[0091] 헌팅톤병, 척수성 근위축증(SMA), 척수소뇌성 실조증(SCA)) 등과 같은 중추신경 계통성 위축 관련 질환;

[0092] 치매, 폴리글루타민(polyglutamine)병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 샤르코-마리-투스병, 산발성 신경병증, 염증성 신경병증, 약물 유발성 신경병증, 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증과 같은 퇴행성 신경 질환 또는 염증성 신경 질환을 포함하는 신경 질환;

[0093] 천식과 같은 호흡기 질환;

[0094] 알코올성 간질환, 염증성 장질환, 크론병 또는 궤양성 장질환 등과 같은 소화기 질환;

[0095] 건선과 같은 피부 및 피하조직 질환;

[0096] 류마티스 관절염, 골관절염 또는 전신홍반성루푸스(SLE) 등과 같은 근골격계 및 결합조직의 염증성 질환을 포함하며, 이외에도 HSP90의 비정상적 기능과 관련된 증상 또는 질환을 포함한다.

[0097] 바람직하게 본 발명은 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0098] 본 발명에서 상기 폐암, 췌장암, 대장암, 결장직장암, 골수성 백혈병, 갑상선암, 골수형 성이상증후군(MDS), 방광 암종, 표피 암종, 흑색종, 유방암, 전립선암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 뇌암, 위암, 후두암, 식도암, 방광암, 구강암, 간엽 기원의 암, 육종, 기형암종, 신경모세포종, 신장 암종, 간암, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 및 갑상선 미분화암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이다.

[0099] 바람직하게 본 발명은 화학식 I 로 표시되는 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 신경 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0100] 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 앞서 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에서 설명한 바와 같다.

[0101] 본 발명의 약제학적 조성물은 투여를 위해서 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 외에 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 1 종 이상 더 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 패치제, 액제, 환약, 캡슐, 과립, 정제, 좌제 등일 수 있다. 이들 제제는 당 분야에서 제제화에 사용되는 통상의 방법 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA 에 개시되어 있는 방법으로 제조될 수 있으며 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 다양한 제제로 제제화될 수 있다.

[0102] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물의 일일 투여량은 약 1 내지 1000 ㎎/㎏ 이고, 바람직하게는 5 내지 100 ㎎/㎏ 이며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다.

[0103] 본 발명의 상기 약제학적 조성물은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 외에 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1 종 이상 더 포함할 수 있다.

[0104] 본 발명은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치

료학적으로 유효한 양의 투여를 포함하는 HSP90 활성 관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0105] 본 발명에서 사용되는 “치료학적으로 유효한 양”이라는 용어는 HSP90 활성 관련 질환의 예방 또는 치료에 유효한 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물의 양을 나타낸다.

[0106] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간을 포함하는 포유류에 투여하여 HSP90를 억제하는 방법을 제공한다.

[0107] 본 발명의 HSP90 활성 관련 질환의 예방 또는 치료 방법은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성(nature)과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 HSP90 활성 관련 질환의 예방 또는 치료 방법은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물과 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 상기 화학식 I 의 화합물과 함께 시너지 효과 또는 보조적 효과를 나타낼 수 있다.

[0108] 본 발명은 또한 HSP90 활성 관련 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하고자 한다. 약제의 제조를 위한 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물은 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.

[0109] HSP90 활성 관련 질환의 치료에 사용하기 위한 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0110] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

발명의 효과

[0111] 본 발명의 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 선택적으로 HSP90를 억제할 수 있어 HSP90 활성 관련 질환에 대한 예방 또는 치료 효과가 현저히 우수하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 단, 이들 실시예 등은 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0113] 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma-Aldrich, TCI, Alfa aesar 로부터 구입한 것이며, Medium-pressure liquid chromatography (MPLC) 는 biotage 사의 Isolera MPLC system을 사용하였으며, 컬럼크로마토그래피용 실리카겔은 Merck 사 230400 mesh silica gel 60 system을 사용하였다. ^{1}H-NMR 와 ^{13}C-NMR 데이터는 Varian Unity 400 MHz를 사용하여 측정하였으며, Mass Spectrum은 Agilent technologies 사의 6220 TOF LC/MS spectrometer 시스템을 사용하였다.

[0114] ^{1}H 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 모든 경우, 제안된 구조에 부합하였다. 특징적인 화학적 이동(δ)은, 중수소화된 용매 중의 잔류 양성자 신호에 대한 ppm(part-per-million)($CHCl_3$: 7.27 ppm; CD_2HOD: 3.31 ppm; MeCN: 1.94 ppm; DMSO: 2.50 ppm)으로 제시되며, 주요 피크의 지정에 대한 통상적인 약어로 보고된다: 예를 들면, s, 단일항; d, 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항; br, 넓음. ^{1}H NMR 스펙트럼은, 언급되지 않는 한, 400 또는 500 MHz의 전계 강도를 사용하여 수득되었다.

[0115] **1,2,3-트리아졸 유도체 화합물의 제조**

[0116] 화학식 I 화합물의 구체적인 제조방법은 하기와 같다.

[0117] **1. 중간체 화합물의 제조**

[0118] **1) 5-에틸-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (2)**

[0119] 아르곤 기체하에서 $POCl_3$ (12 mL, 130.51 mmol) 를 무수 DMF (22 mL) 에 녹이고, 5 ℃ 에서 15분 동안 교반하였다. 4-에틸레조르시놀(4-ethylresorcinol) (**1**) (6.01 g, 43.50 mmol)을 무수 DMF (22 mL)에 녹여 상기 용액에 첨가하고, 상온에서 19시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 10% NaOH 수용액으로 처리하여 pH 10으로 조절한 후, 1 시간 교반하였다. 상기 혼합물을 1 M HCl로 처리하여 pH 4로 조절하였다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 CH_2Cl_2(3 × 500 mL)으로 세 번 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 $MgSO_4$로 건조하고 여과한 후, 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피를(5:1 헥산/EtOAc) 사용하여 정제하여 알데히드 **2** (4.66 g, 66%)를 아이보리색 결정으로 얻었다.

[0120] **TLC**: R_f 0.29 (5:1 헥산/EtOAc).

[0121] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.28 (s. 1H), 9.70 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.60 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

[0122] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194.8, 162.8, 161.8, 134.6, 123.5, 115.6, 103.1, 22.2, 14.0.

[0123] **2) 2,4-Bis (*tert*-부틸디메틸실릴옥시)-5-에틸벤즈알데히드 (3).**

[0124] 아르곤 기체하에서 5-에틸-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (**2**) (2.50 g, 15.0 mmol) 와 이미다졸 (4.09 g, 60.2 mmol) 을 무수 DMF (8 mL)에 녹이고, 상기 혼합물에 TBDMSCl (6.80 g, 45.1 mmol)를 무수 DMF (11 mL)에 녹인 용액을 첨가하였다. 상온에서 2 시간 교반한 후, 증류수 (30 mL)를 추가하였다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 petroleum-ether:ether 9:1 용액 (3 × 50 mL)으로 세 번 추출하였다. 유기층을 모아서 증류수로 세척하고 (6 × 25 mL), 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하여 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(9:1 PE/ether)로 정제하여 화합물 **3** (3.90 g, 66%)를 노란색 오일로 얻었다.

[0125] **TLC**: R_f 0.36 (20:1 헥산/EtOAc).

[0126] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.28 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.54 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.02 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.28 (s, 6H), 0.27 (s, 6H).

[0127] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 189.2, 160.1, 158.9, 129.2, 128.7, 121.4, 109.4, 25.9, 25.8, 22.9, 18.6, 18.5, 14.2, -4.0, -4.1.

[0128] **3) 1,5-비스 (*tert*-부틸디메틸실릴옥시)-2-(2,2- 디브로모에테닐)-4-에틸벤젠 (4).**

[0129] 아르곤 기체하에서 Ph_3P (11.40 g, 43.4 mmol)과 CBr_4 (7.20 g, 21.7 mmol)를 0 °C에서 무수 CH_2Cl_2 (24 mL)에 녹이고 30 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 화합물 **3** (3.89 g, 9.9 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (10 mL)에 녹인 용액을 적가하였다. 0 °C에서 40분 동안 교반한 후, 증류수 (100 mL)를 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)로 두 번 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하여 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(60:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 화합물 **4** (4.76 g, 88%) 를 노란색 오일로 얻었다.

[0130] **TLC**: R_f 0.75 (헥산).

[0131] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.55 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.02-1.01 (m, 18 H), 0.23 (s, 6H), 0.19 (s, 6H).

[0132] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.5, 151.9, 133.7, 129.1, 127.8, 120.0, 109.8, 87.4, 25.9, 23.1, 18.5, 14.6, -4.0, -4.2.

[0133] **4) 1,5-비스(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)- 2-에틸-4-에티닐 벤젠 (5).**

[0134] 아르곤 기체하에서 화합물 **4** (4.50 g, 8.17 mmol)를 무수 THF (24 mL)에 녹이고, -78 °C에서 *n*-BuLi (2.5 M in

헥산, 8.5 mL, 21.17 mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 교반한 후, -78 °C에서 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL, pH 7)을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 상기 혼합물을 상온에서 분별 깔때기로 옮기고 유기층과 수용액층을 분리하였다. 수용액층을 EtOAc (3 × 100 mL)를 사용하여 세 번 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하여 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(헥산)로 정제하여 화합물 **5** (2.80 g, 88%)를 노란색 오일로 얻었다.

[0135] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.50 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.02 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.22 (s, 6H), 0.21 (s, 6H).

[0136] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.1, 154.9, 133.9, 128.3, 110.4, 107.1, 81.7, 79.4, 26.0, 25.9, 22.9, 18.5, 18.4, 14.4, -3.9, -4.0.

[0137] **2. 중간체 6a 내지 6c 화합물의 제조**

[0138] **1) 4-아지도메틸벤조니트릴 (6a).**

[0139] 4-클로로메틸벤조니트릴 (700 mg, 4.62 mmol) 과 NaN_3 (450 mg, 6.93 mmol) 을 무수 DMSO (5 mL)에 녹이고, 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수 (10 mL)를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 에테르 (3 × 10 mL)로 3 번 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하여 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(4:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 화합물 **6a** (730 mg, 100 %) 를 무색 액체로 얻었다.

[0140] **TLC**: R_f 0.48 (4:1, 헥산/EtOAc).

[0141] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.45 (s, 2H).

[0142] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.77, 132.43, 128.40, 118.37, 111.85, 53.81.

[0143] **HRMS** [ESI]: m/z calculated for $C_8H_7N_4$ $[M+H]^+$: 159.0665; found: 159.0666.

[0144] **2) 2-아지도메틸-1-플루오로-3-니트로벤젠 (6b).**

[0145] 2-브로모메틸-1-플루오로-3-니트로벤젠 (800 mg, 3.35 mmol) 과 NaN_3 (327 mg, 5.02 mmol) 을 무수 DMF (5 mL)에 녹이고, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수 (10 mL)를 첨가하여 반응을 종료시키고, 유기층을 분리하고, 수용액층을 에테르 (3 × 10 mL)로 3 번 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하여 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(4:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 화합물 **6b** (633 mg, 96 %) 를 무색 액체로 얻었다.

[0146] **TLC**: R_f 0.62 (4:1, 헥산/EtOAc).

[0147] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (dt, 1H, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.55 (td, 1H, J_{HH} = 8.0 Hz, J_{HF} = 5.6 Hz), 7.45 (td, 1H, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 4.71 (d, 2H, J_{HF} = 2.0 Hz).

[0148] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, J_{CF} = 250.8 Hz), 149.7, 130.7 (d, J_{CF} = 9.3 Hz), 121.0 (d, J_{CF} = 20.1 Hz), 120.9 (d, J_{CF} = 6.2 Hz), 118.7 (d, J_{CF} = 18.5Hz), 43.6 (d, J_{CF} = 4.7 Hz).

[0149] **17) 2-아지도메틸벤조니트릴 (6c).**

[0150] 2-브로모메틸벤조니트릴 (800 mg, 4.00 mmol) 과 NaN_3 (390 mg, 6.00 mmol) 을 무수 DMF (10 mL)에 녹이고, 상온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수 (10 mL)를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 EtOAc (3 × 10 mL)로 3 번 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하여 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(20:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 화합물 **6c** (575 mg, 91

%)를 무색 액체로 얻었다.

[0151] **TLC**: R_f 0.29 (20:1, 헥산/EtOAc).

[0152] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (tm, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.53 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.45 (tm, 1H, *J* = 8.0Hz), 4.60 (s, 2H).

[0153] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.0, 133.2, 133.1, 129.2, 128.8, 116.9, 112.0, 52.5.

[0154] **HRMS** [ESI]: *m/z* calculated for $C_8H_7N_4$ $[M+H]^+$: 159.0665; found: 159.0668.

[0155] **3. 중간체 7a 내지 7c 화합물의 제조**

[0156] **7a-c, 및 8a-c 합성을 위한 일반 공정(click chemistry, table 1)**

[0157] 알킨 **5** (200 mg, 0.54 mmol)와 아지드 **6a-c** (1.07 mmol)를 무수 THF (24 mL)에 녹이고, DIPEA (94 μL, 0.54 mmol), DMEDA (58 μL, 0.54 mmol), NBS (114 mg, 0.64 mmol) 그리고 CuI (112 mg, 0.59 mmol)를 순서대로 추가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수 (40 mL)를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 EtOAc (3 × 30 mL)로 3 번 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 $MgSO_4$를 사용하여 건조하고, 여과하여 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(8:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 화합물 **7a-c** 와 **8a-c** 를 얻었다.

[0158] **7a-7c, 8a-8t에 대한 Spectral data**

[0159] **3-1) 4-{4-[2,4-비스(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-5-에틸페닐]-5-아이오도-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸}벤조니트릴 (7a).**

[0160] **Yield**: 201 mg, 55% 노란색 고체. **TLC**: R_f 0.50 (25:1, 헥산/EtOAc).

[0161] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (dm, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.56 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.17 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.03 (s, 9H), 0.73 (s, 9H), 0.25 (s, 6H), -0.05 (s, 6H).

[0162] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, 벤젠-d_6) δ 155.65, 153.02, 151.77, 139.96, 132.87, 132.84, 129.08, 128.99, 118.76, 116.45, 113.26, 111.50, 81.62, 53.71, 26.36, 26.31, 23.75, 18.88, 18.75, 15.00, -3.64, -3.79.

[0163] **HRMS** [ESI]: *m/z* calculated for C30H44IN4O2Si2+ $[M+H]^+$: 675.2042; found: 675.2055

[0164] **3-2) 2-{4-[2,4-비스(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-5-에틸페닐]-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸}벤조니트릴 (8a).**

[0165] **Yield**: 63 mg, 44% 아이보리 고체. **TLC**: R_f 0.50 (25:1, 헥산/EtOAc).

[0166] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.58 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.47 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.35 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.59 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.02 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.23 (s, 6H), 0.16 (s, 6H).

[0167] ^{13}**C-NMR** (100 MHz, C6D6): δ 154.57, 151.57, 145.63, 140.53, 132.98, 130.18, 129.62, 129.05, 122.19, 118.70, 116.47, 113.32, 110.85, 53.28, 26.44, 26.34, 23.93, 18.96, 18.90, 15.29, -3.37, -3.61.

[0168] **HRMS** *m/z* calcd for $C_{30}H_{44}N_4O_2Si_2$ 548.3003, found 548.3006.

[0169] **3-3) 4-[2,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-에틸-페닐]-1-(2-플루오로-6-니트로-벤질)-5-아이오도-1*H*-[1,2,3]트리아졸 (7b).**

[0170] **Yield:** 208 mg, 57%, 노란색 고체. **TLC:** R_f 0.50 (25:1, 헥산/EtOAc).).

[0171] **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.60 (td, 1H, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz), 7.48 (td, 1H, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.09 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.85 (d, 2H, J_{HF} = 1.2 Hz), 2.56 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.03 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.25 (s, 6H), -0.03 (s, 6H).

[0172] **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.94 (d, J = 253.5 Hz), 154.97, 152.14, 150.55, 149.97 (d, J = 3.7 Hz), 131.76, 131.16 (d, J = 9.5 Hz), 128.19, 121.54 (d, J = 8.9 Hz), 121.41 (d, J = 11.2 Hz), 117.38 (d, J = 17.9 Hz), 114.96, 110.67, 81.50, 44.74 (d, J = 5.4 Hz), 25.94, 25.80, 22.94, 18.46, 18.23, 14.40, -3.93, -4.32.

[0173] **HRMS** [ESI]: *m/z* calculated for C29H43FIN4O4Si2+ $[M+H]^+$: 713.1846; found: 713.1849

[0174] **3-4) 4-[2,4-비스(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-5-에틸페닐]-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-*1H*-[1,2,3]트리아졸 (8b).**

[0175] **Yield**: 114 mg, 75%, 노란색 고체. **TLC**: R_f 0.50 (25:1, 헥산/EtOAc).

[0176] **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.59 (td, 1H, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz), 7.47 (td, 1H, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.93 (d, 2H, J_{HF} = 2.0 Hz), 2.57 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.18 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.01 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.22 (s, 6H), 0.16 (s, 6H).

[0177] **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.94 (d, J = 254.3 Hz), 153.85, 150.82, 149.79, 144.37, 131.37 (d, J = 9.6 Hz), 128.83, 128.54, 122.10, 121.57 (d, J = 23.0 Hz), 121.32 (d, J = 3.5 Hz), 117.87 (d, J = 18.3 Hz), 114.75, 109.83, 43.26 (d, J = 5.3 Hz), 26.05, 25.94, 23.09, 18.64, 18.46, 14.70, -3.64, -3.98.

[0178] **3-5) 2-{4-[2,4-비스(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-5-에틸페닐]-5-아이오도-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸}벤조니트릴 (7c).**

[0179] **Yield**: 236 mg, 69% a 아이보리색 고체. **TLC**: R_f 0.50 (25:1, 헥산/EtOAc).

[0180] **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.56 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.46 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.57 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.18 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.03 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), 0.26 (s, 6H), -0.01 (s, 6H).

[0181] **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.97, 152.00, 151.30, 138.12, 133.59, 133.06, 131.67, 129.01, 128.54, 128.15, 117.13, 114.62, 111.76, 110.48, 81.67, 52.03, 25.87, 25.81, 22.89, 18.38, 18.18, 14.39, -4.00, -4.22.

[0182] **HRMS** [ESI]: *m/z* calculated for C30H44IN4O2Si2+ $[M+H]^+$: 675.2042; found: 675.2044

[0183] **3-6) 2-((4-(2,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-에틸페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴 (8c)**

[0184] **^{1}H NMR** (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.21 (s, 6H), 0.14 (s, 6H).

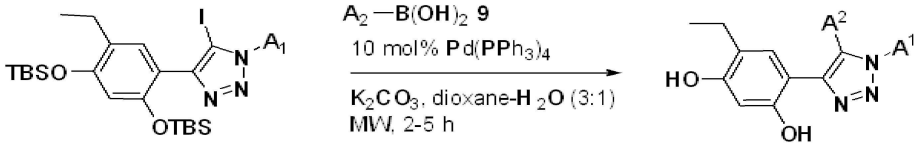
[0185] **^{13}C NMR** (100 MHz, 클로로폼-*d*) δ 153.94, 150.86, 145.07, 138.63, 133.78, 133.09, 129.67, 129.38, 128.73, 128.51, 122.12, 117.03, 114.53, 112.06, 109.80, 51.66, 26.02, 25.87, 23.05, 18.56, 18.39, 14.68, -3.64, -4.04.

[0186] **4. 실시예 1. 내지 39. 화합물의 합성**

[0187] 하기 반응식 4와 같이 상기 7a 내지 7c 및 A_2-B(OH)$_2$ (9), 팔라듐촉매와의 스즈키커플링 반응 후 탈보호화하여 실시예 1 내지 39의 화합물을 제조한다. 구체적인 제조방법은 하기와 같다.

[0188] 1,2,3-트리아졸 유도체 화합물 **7a** (30.4mg, 45.0 μmol), 4-메톡시페닐보론산 (10.3 mg, 68 μmol, 1.5 equiv.) 및 K_2CO_3 (0.27 mmol, 3 당량)를 마이크로파 바이알에 위치시켰다. 디옥산-물(3:1) (0.0225M)을 주사기로 첨가하고 Ar 가스를 5 분 동안 반응 혼합물을 통해 버블링시켰다. Pd(PPh$_3$)$_4$ (0.009 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고 반응 혼합물에 110 ℃에서 3 시간 동안 마이크로파를 조사하였다. 반응이 완료되면 물(30 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고 EtOAc로 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 **10a** (17.8 mg, 93%)를 아이보리색 고체로 수득하였다.

[0189] [반응식 4]



7 10a-s, 11a-t

[0190]

[0191] 상기 10a의 반응 조건과 유사한 조건으로, 하기의 10a-s 및 11a-t의 화합물을 제조하였다. 상기 마이크로파로 반응조건에서, TBS 보호기(protecting group)를 TBAF로 제거하지 않아도 탈보호된 최종 화합물을 얻었다.

[0192] **실시예 1. 4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10a)**

[0193] **TLC:** R_f 0.18 (3:1 Hexane/EtOAc).

[0194] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.95 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0195] **실시예 2. N-(4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드의 합성 (10b)**

[0196] **TLC:** R_f 0.26 (1:2 Hexane/EtOAc).

[0197] **^{1}H NMR** (400 MHz, Acetone-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0198] **실시예 3. 4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10c)**

[0199] **TLC:** R_f 0.26 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0200] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.90 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.24 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0201] **실시예 4. 4-((5-(3-아세틸페닐)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10d)**

[0202] **TLC:** R_f 0.16 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0203] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.99 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 1.6, 0.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0204] **실시예 5. 4-((5-(4-(벤질옥시)페닐)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10e)**

[0205] TLC: R_f 0.24 (1.5:1 Hexane/EtOAc).

[0206] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 2.27 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 4H).

[0207] **실시예 6. 4-((5-(5-아세틸티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10f)**

[0208] TLC: R_f 0.13 (1.5:1 Hexane/EtOAc).

[0209] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.63 (s, 1H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0210] **실시예 7. 4-((5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10g)**

[0211] TLC: R_f 0.21 (1.5:1 Hexane/EtOAc).

[0212] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.77 (s, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 2.23 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.68 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0213] **실시예 8. 4-((5-(벤조퓨란-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10h)**

[0214] TLC: R_f 0.53 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0215] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.53 (s, 1H), 7.63 (dq, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 16H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 2.33 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0216] **실시예 9. N-벤질-4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤자마이드의 합성 (10i)**

[0217] TLC: R_f 0.18 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0218] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.10 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 4H), 7.23 (td, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0219] **실시예 10. N-(4-(1-(4-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)벤자마이드의 합성 (10j)**

[0220] **TLC:** R_f 0.24 (1.5:1 Hexane/EtOAc).

[0221] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.31 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0222] **실시예 11. 4-((5-(벤조퓨란-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10k)**

[0223] **TLC:** R_f 0.24 (1.5:1 Hexane/EtOAc).

[0224] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.93 (s, 1H), 7.62 (dt, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 2.14 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0225] **실시예 12. 4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10l)**

[0226] **TLC:** R_f 0.29 (20:1 CH_2Cl_2 /MeOH).

[0227] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 2.17 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0228] **실시예 13. 4-((5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10m)**

[0229] **TLC:** R_f 0.21 (20:1 CH_2Cl_2 /MeOH).

[0230] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

[0231] **실시예 14. 4-((5-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10n)**

[0232] **TLC:** R_f 0.14 (40:1 CH_2Cl_2 /MeOH).

[0233] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.83 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H), 4.80 (s, 1H), 2.29 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0234] **실시예 15. 4-((5-(1-벤질-1H-인돌-5-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10o)**

[0235] **TLC:** R_f 0.26 (2:1 Hexane/EtOAc).

[0236] **^{1}H NMR** (400 MHz, Acetone-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),7.00 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.13 (q,

J = 7.6 Hz, 2H), 0.57 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0237] **실시예 16. 4-((5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10p)**

[0238] **TLC:** R_f 0.29 (10:1 CH_2Cl_2 / EtOAc).

[0239] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.53 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0240] **실시예 17. 4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10q)**

[0241] **TLC:** R_f 0.26 (2:1 EtOAc / MeOH).

[0242] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.47 - 2.27 (m, 8H), 2.24 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0243] **실시예 18. 4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10r)**

[0244] **TLC:** R_f 0.34 (20:1 CH_2Cl_2 / EtOAc).

[0245] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0246] **실시예 19. 4-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (10s)**

[0247] **TLC:** R_f 0.16 (20:1 CH_2Cl_2 / MeOH).

[0248] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.36 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 4H), 2.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0249] **실시예 20. 4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올의 합성 (11a)**

[0250] **TLC:** R_f 0.26 (2:1 Hexane/EtOAc).

[0251] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-d) : δ 10.94 (s, 1H), 7.93 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0252] **실시예 21. N-(4-(4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드의 합성 (11b)**

[0253] **TLC:** R_f 0.24 (2:1 Hexane/EtOAc).

[0254] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10.11 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.25 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0255] **실시예 22. 4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올의 합성 (11c)**

[0256] **TLC:** R_f 0.29 (1:2 Hexane/EtOAc).

[0257] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-d) : δ 10.89 (s, 1H), 7.92 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.65 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.52 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0258] **실시예 23. 1-(5-(4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)티오펜-2-일)에탄-1-온의 합성 (11d)**

[0259] **TLC:** R_f 0.66 (1.5:1 EtOAc /MeOH).

[0260] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9.43 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0261] **실시예 24. 4-(5-(벤조퓨란-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올의 합성 (11e)**

[0262] **TLC:** R_f 0.26 (2:1 Hexane/EtOAc).

[0263] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9.75 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.74 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.63 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0264] **실시예 25. 4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올의 합성 (11f)**

[0265] **TLC:** R_f 0.3 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0266] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11.91 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0267] **실시예 26. 4-(5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올의 합성 (11g)**

[0268] **TLC:** R_f 0.26 (1.5:1 Hexane/EtOAc).

[0269] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9.76 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.52

(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0270] **실시예 27. 4-(5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-6-에틸벤젠-1,3-디올의 합성 (11h)**

[0271] **TLC:** R_f 0.21 (2:1 Hexane/EtOAc).

[0272] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10.15 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 5H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.08 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0273] **실시예 28. 4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올의 합성 (11i)**

[0274] **TLC:** R_f 0.26 (2:1 EtOAc /MeOH).

[0275] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 8H), 2.24 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0276] **실시예 29. 4-에틸-6-(1-(2-플루오로-6-니트로벤질)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤젠-1,3-디올의 합성 (11j)**

[0277] **TLC:** R_f 0.20 (25:1 CH2C12/ MeOH).

[0278] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9.75 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 4H), 2.33 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

[0279] **실시예 30. 2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11k)**

[0280] **TLC:** R_f 0.24 (1:2 Hexane/EtOAc).

[0281] **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) : δ 10.96 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.07(dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0282] **실시예 31. N-(4-(1-(2-시아노벤질)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)아세타마이드의 합성 (11l)**

[0283] **TLC:** R_f 0.42 (1:2 Hexane/EtOAc).

[0284] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.24 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0285] **실시예 32. 2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-(모폴리노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11m)**

[0286] **TLC:** R_f 0.21 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0287] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 4H), 2.23 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0288] **실시예 33. 2-((5-(5-아세틸티오펜-2-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11n)**

[0289] **TLC:** R_f 0.34 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0290] **^{1}H NMR** (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.4 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H) 6.88 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0291] **실시예 34. 2-((5-(벤조퓨란-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11o)**

[0292] **TLC:** R_f 0.39 (1:2 Hexane/EtOAc).

[0293] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 2.16 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0294] **실시예 35. 2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11p)**

[0295] **TLC:** R_f 0.39 (1:2 Hexane/EtOAc).

[0296] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.22 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0297] **실시예 36. 2-((5-(6-(벤질아미노)피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11q)**

[0298] **TLC:** R_f 0.32 (1:1 Hexane/EtOAc).

[0299] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0300] **실시예 37. 2-((5-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11r)**

[0301] **TLC:** R_f 0.16 (2:1 Hexane/EtOAc).

[0302] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* =

7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 8H), 2.24 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0303] **실시예 38. 2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11s)**

[0304] **TLC:** R_f 0.32(10:1 CH2C12/MeOH).

[0305] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 8H), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0306] **실시예 39. 2-((4-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)벤조니트릴의 합성 (11t)**

[0307] **TLC:** R_f 0.26 (15 :1 CH2C12/ MeOH).

[0308] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.38 (dd, *J* = 12.8, 6.8 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 4H), 2.33 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0309] **실시예 40. HSP90 억제 검정 (IC_{50} 측정)**

[0310] 분석은 HSP90에 결합하기위한 형광 표지된 젤다나 마이신 (FITC-GM)의 경쟁에 기초한다. FITC-GM은 HSP90의 ATP 결합 포켓에 결합하므로, 이 분석에 의해 ATP 경쟁 억제제를 확인하였다. 새로 준비한 반응 완충액 (Reaction buffer: 20 mM HEPES, pH 7.5, 50 mM NaCl, 10 mM MgC12, 0.02% Brij 35, Add fresh: 2 mM DTT, 0.02 mg/ml BSA, 1% DMSO)에 HSP를 추가하고 E 웰에 버퍼를 추가하였다. Acoustic technology 사의 Echo550를 이용하여 DMSO에 녹인 화합물들을 효소 혼합물과 혼합하고 10 분 동안 배양하였다. FITC-GM 혼합물을 혼합하여 반응을 개시하였다. 부드럽게 혼합하면서 실온에서 2 시간 동안 배양하였다. 형광 편광을 측정하고 mP 값을 계산하여 IC_{50} 값을 측정하였다.

[0311] 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

[0312]

실시예	화합물	Compound IC50* (M): HSP90a
실시예 1	10a	9.70E-09
실시예 2	10b	5.24E-09
실시예 3	10c	3.21E-08
실시예 4	10d	1.23E-07
실시예 5	10e	1.14E-06
실시예 6	10f	6.66E-08
실시예 7	10g	2.58E-07
실시예 8	10h	8.99E-07
실시예 9	10i	1.84E-07
실시예 11	10k	4.30E-08
실시예 12	10l	5.46E-08
실시예 13	10n	4.16E-08
실시예 14	10n	3.26E-07
실시예 16	10p	2.45E-08
실시예 17	10q	2.27E-08

실시예 18	10r	1.02E-07
실시예 19	10s	8.33E-08

[0313] 또한, 상기 실시예와 유사하게 HSP90a 및 HSP90b에 대한 결합능력을 바탕으로 HSP90 억제능력을 검정하였다. 그 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

[0314]

실시예	화합물	Compound IC_{50} (M):	
		HSP90a	HSP90b
실시예 20	11a	5.64E-08	3.26E-07
실시예 21	11b	2.49E-08	1.56E-07
실시예 22	11c	1.21E-08	3.62E-08
실시예 23	11d	3.57E-08	1.05E-07
실시예 24	11e	3.53E-08	2.03E-07
실시예 25	11f	4.41E-08	1.62E-07
실시예 26	11g	3.58E-08	3.79E-07
실시예 27	11h	1.15E-08	6.18E-08
실시예 28	11i	6.02E-09	3.21E-08
실시예 29	11j	4.02E-08	3.15E-07
실시예 30	11k	4.37E-08	5.01E-07
실시예 31	11l	2.46E-08	1.23E-07
실시예 32	11m	1.19E-08	3.34E-08
실시예 33	11n	2.41E-08	2.01E-07
실시예 34	11o	4.23E-08	2.01E-07
실시예 35	11p	4.80E-08	2.31E-07
실시예 36	11q	7.43E-08	4.25E-07
실시예 37	11r	1.73E-08	1.27E-07
실시예 38	11s	2.45E-08	6.86E-08
실시예 39	11t	5.74E-08	3.47E-07

[0315] 상기 결과들로 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물들은 우수한 HSP90 억제효과를 나타내었다. 이러한 결과를 고려할 때, 본 발명에 따른 화합물은 HSP90 활성과 관련된 질환의 예방, 치료, 및 개선에 우수한 효과를 나타낸다.