



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0140164
 (43) 공개일자 2013년12월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/12 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7029288
- (22) 출원일자(국제) 2012년03월27일
 심사청구일자 2013년11월05일
- (85) 번역문제출일자 2013년11월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/051456
- (87) 국제공개번호 WO 2012/137099
 국제공개일자 2012년10월11일
- (30) 우선권주장
 61/473,370 2011년04월08일 미국(US)

- (71) 출원인
화이자 인코포레이티드
 미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트
 235
- (72) 발명자
브라운 매튜 에프
 미국 코네티컷주 06385 워터포드 휠러 로드 443
첸 진산 마이클
 미국 코네티컷주 06443 매디슨 거버너 웨이 39
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **항박테리아제로서 유용한 이미다졸, 피라졸 및 트리아졸 유도체**

(57) 요약

본 발명은, 하이드록삼산 유도체의 신규 부류, LpxC 억제제로서 이의 용도, 보다 구체적으로 박테리아 감염을 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

멜닉 마이클

미국 미시간주 49024 포티지 히코리 포인트 드라이브 7159

몽고메리 저스틴 아이

미국 코네티컷주 06339 레드야드 스파이서 힐 로드 61

레일리 우사

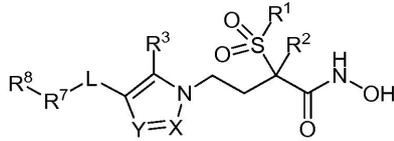
미국 코네티컷주 06515 웨스트 헤이븐 웨스트 메인 스트리트 814

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹은 (C₁-C₃)알킬이고;

R²는 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

R³은 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

X는 N 또는 CR⁴이고;

Y는 N 또는 CR⁴이고;

R⁴는 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

L은 결합, (C₂-C₆)알켄일렌, (C₁-C₆)알킬렌, (C₂-C₆)알킨일렌, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p-이고;

R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬 또는 포름일이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R⁷은 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬-NR⁵-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오카본일, (C₂-C₆)알킨일, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴옥시, (C₆-C₁₂)아릴티오, (C₆-C₁₂)아릴-NR⁵-, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₈)사이클로알켄일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬티오, (C₃-C₈)사이클로알킬-NR⁵-, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시, (C₅-C₁₂)헤테로아릴티오, (C₅-C₁₂)헤테로아릴-NR⁵-, (C₃-C₁₃)헤테로사이클, (C₃-C₁₃)헤테로사이클옥시, (C₃-C₁₃)헤테로사이클티오, (C₃-C₁₃)헤테로사이클-NR⁵-, 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬, 머캅토(C₁-C₆)알킬, (NR⁵R⁶)알킬 또는 (NR⁵R⁶)카본일이고;

R⁸은 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₃)헤테로사이클 또는 (C₃-C₁₃)헤테로사이클(C₁-C₆)알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 이 (C_1-C_3) 알킬이고;

R^2 가 (C_1-C_3) 알킬이고;

R^3 이 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR^4 이고;

R^4 가 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬이고;

L이 결합, (C_2-C_6) 알킬일렌, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R^7 이 (C_1-C_6) 알킬, (C_6-C_{12}) 아릴, 시아노, (C_5-C_8) 사이클로알켄일, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴 또는 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클이고;

R^8 이 부재하거나, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소 또는 메틸이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR^4 이고;

R^4 가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합, (C_2-C_6) 알킬일렌, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R^7 이 (C_6-C_{12}) 아릴이며, 이때 (C_6-C_{12}) 아릴은 다이하이드로인텐일, 나프틸, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬티오, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 할로젠, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

R^8 이 부재하거나, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R¹이 메틸이고;

R²가 메틸이고;

R³이 수소 또는 메틸이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR⁴이고;

R⁴가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합, -C≡C-, -O(CH₂)- 또는 -S(CH₂)-이고;

R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이며, 이때 (C₆-C₁₂)아릴은 다이하이드로인텐일, 나프틸, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

R⁸이 부재하거나, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이며, 이때 (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 이속사졸일, 옥사졸일, 피라졸일, 피리미딘일 또는 티아다리아졸일이며, 이때 각각은 (C₁-C₆)알킬 또는 NZ¹Z²인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z¹ 및 Z²는 수소이고, (C₃-C₈)사이클로알킬은 시아노인 1개의 치환체로 임의적으로 치환된 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R¹이 메틸이고;

R²가 메틸이고;

R³이 수소 또는 메틸이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR⁴이고;

R⁴가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합이고;

R⁷이 (C₅-C₈)사이클로알켄일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이며, 이때 (C₅-C₈)사이클로알켄일이 사이클로헥센일이고, (C₃-C₈)사이클로알킬이 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고;

R⁸이 부제한, 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R¹이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소 또는 메틸이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR^4 이고;

R^4 가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합, (C_2-C_6) 알킬일렌, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R^7 이 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이며, 이때 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 인돌일, 이미다졸일, 이소퀴놀린일, 옥사졸일, 피라진일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이며, 각각은 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 할로젠, $-NZ^1Z^2$ 또는 (NZ^1Z^2) 카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z^1 및 Z^2 는 수소이고;

R^8 이 부재하거나, (C_6-C_{12}) 아릴 또는 (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬인, 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소 또는 메틸이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR^4 이고;

R^4 가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합이고;

R^7 이 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이며, 이때 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 인돌일, 이미다졸일, 이소퀴놀린일, 옥사졸일, 피라진일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이고, 각각은 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 할로젠, $-NZ^1Z^2$ 또는 (NZ^1Z^2) 카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z^1 및 Z^2 는 수소이고;

R^8 이 부재하거나, (C_6-C_{12}) 아릴 또는 (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬이며, 이때 (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬은 벤질이고, (C_6-C_{12}) 아릴은 할로젠인 1개의 치환체로 임의적으로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소 또는 메틸이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR^4 이고;

R^4 가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합이고;

R^7 이 (C_3-C_{13})헤테로사이클이며, 이때 (C_3-C_{13})헤테로사이클은 2,3-다이하이드로벤조푸란일이고;

R^8 이 부제한, 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소 또는 메틸이고;

X가 N이고;

Y가 N 또는 CR^4 이고;

R^4 가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합이고;

R^7 이 (C_1-C_6)알킬 또는 시아노이고;

R^8 이 부제한, 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

X가 N이고;

Y가 N인, 화합물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

R^1 이 (C_1-C_3)알킬이고;

R^2 가 수소 또는 (C_1-C_3)알킬이고;

R^3 이 수소 또는 (C_1-C_3)알킬이고;

L이 결합, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이고;

R⁸이 부재한, 화합물.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

R¹이 메틸이고;

R²가 메틸이고;

R³이 수소 또는 메틸이고;

L이 결합, -O(CH₂)- 또는 -S(CH₂)-이고;

R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이며, 이때 (C₆-C₁₂)아릴은 나프틸 또는 페닐이고, 각각은 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, 할로(C₁-C₆)알킬 또는 할로젠인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

R⁸이 부재한, 화합물.

청구항 13

제 10 항에 있어서,

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(2,3-다이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(2,3,4-트라이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(2,3-다이클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(3,4-다이클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

4-(4-[(4-브로모페닐)설포닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

4-[4-(4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;

4-(4-((3-클로로페닐)설펀일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

4-(4-((2-t-부틸페닐)설펀일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

4-(4-((4-클로로페닐)설펀일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)-4-(4-((나프탈렌-2-일옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부탄아마이드;

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)-4-[4-((2-(프로판-2-일)페닐)설펀일)메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]부탄아마이드;

4-(4-((2-에틸페닐)설펀일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)-4-(4-((4-(트라이플루오로메틸)페녹시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부탄아마이드;

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)-4-(4-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부탄아마이드;

4-(4-((3-t-부틸페녹시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

N-하이드록시-2-메틸-4-(4-((3-(메틸설펀일)페녹시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(4-메틸페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

4-[4-(2-브로모페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)부탄아마이드;

4-(4-((2,5-다이메틸페녹시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펀일)부탄아마이드; 및

이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

X가 N이고;

Y가 CR⁴인, 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

R¹이 (C₁-C₃)알킬이고;

R²가 (C₁-C₃)알킬이고;

R³이 수소이고;

R⁴가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

L이 결합 또는 (C₂-C₆)알킬일렌이고;

R⁷이 (C₁-C₆)알킬, (C₆-C₁₂)아릴, 시아노, (C₅-C₈)사이클로알켄일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₅-C₁₂)헤테로아릴 또는 (C₃-C₁₃)헤테로사이클이고;

R^8 이 부재하거나, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

R^4 가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합 또는 $-C\equiv C-$ 이고;

R^7 이 (C_6-C_{12}) 아릴이며, 이때 (C_6-C_{12}) 아릴은 다이하이드로인텐일, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로젠, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

R^8 이 부재하거나, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 17

제 14 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

R^4 가 수소 또는 메틸이고;

L이 결합 또는 $-C\equiv C-$ 이고;

R^7 이 (C_6-C_{12}) 아릴이며, 이때 (C_6-C_{12}) 아릴은 다이하이드로인텐일, 페닐, 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로젠, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

R^8 이 부재하거나, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이며, 이때 (C_3-C_8) 사이클로알킬은 시아노로 임의적으로 치환된 사이클로프로필이고, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴은 이속사졸일, 옥사졸일, 피라졸일, 피리미딘일 또는 티아다리아졸일이고, 각각은 (C_1-C_6) 알킬 또는 NZ^1Z^2 인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z^1 및 Z^2 가 수소인, 화합물.

청구항 18

제 14 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

R^4 가 수소이고;

L이 결합이고;

R^7 이 (C_5-C_{12})헤테로아릴이며, 이때 (C_5-C_{12})헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 이미다졸일, 인돌일, 이소퀴놀린일, 피라진일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이고, 각각은 (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, 할로젠, $-NZ^1Z^2$ 또는 (NZ^1Z^2) 카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z^1 및 Z^2 가 수소이고;

R^8 이 부재하거나, (C_6-C_{12})아릴 또는 (C_6-C_{12})아릴(C_1-C_6)알킬인, 화합물.

청구항 19

제 14 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

R^4 가 수소이고;

L이 결합이고;

R^7 이 (C_5-C_{12})헤테로아릴이며, 이때 (C_5-C_{12})헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 이미다졸일, 인돌일, 이소퀴놀린일, 피라진일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이고, 각각은 (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, 할로젠, $-NZ^1Z^2$ 또는 (NZ^1Z^2) 카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z^1 및 Z^2 가 수소이고;

R^8 이 부재하거나, (C_6-C_{12})아릴 또는 (C_6-C_{12})아릴(C_1-C_6)알킬이며, 이때 (C_6-C_{12})아릴(C_1-C_6)알킬은 벤질이고, (C_6-C_{12})아릴은 할로젠인 1개의 치환체로 임의적으로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 20

제 14 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

R^4 가 수소이고;

L이 결합이고;

R^7 이 (C_1-C_6)알킬 또는 시아노이고;

R^8 이 부제한, 화합물.

청구항 21

제 14 항에 있어서,

R¹이 메틸이고;

R²가 메틸이고;

R³이 수소이고;

R⁴가 수소이고;

L이 결합이고;

R⁷이 (C₅-C₈)사이클로알켄일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이며, 이때 (C₅-C₈)사이클로알켄일은 사이클로헥센일이고, (C₃-C₈)사이클로알킬은 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고;

R⁸이 부재한, 화합물.

청구항 22

제 14 항에 있어서,

R¹이 메틸이고;

R²가 메틸이고;

R³이 수소이고;

R⁴가 수소이고;

L이 결합이고;

R⁷이 (C₃-C₁₃)헤테로사이클이며, 이때 (C₃-C₁₃)헤테로사이클은 2,3-다이하이드로벤조푸란일이고;

R⁸이 부재한, 화합물.

청구항 23

제 14 항에 있어서,

(2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드;

(2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;

(2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-4-[4-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(2-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-4-[4-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-4-[4-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-4-[4-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3-플루오로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(2,5-다이플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(40-92 be)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;
 4-[4-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;
 4-[4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(1-시아노사이클로프로필)페닐]-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸퀴놀린-6-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 4-[4-(3-아미노이소퀴놀린-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(3-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,2-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[3-(1,2-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드;
 4-[4-(3-시아노-4-에톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 4-[4-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[6-(2-메틸프로폭시)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 4-[4-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 4-{4-[3-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 6-{1-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-인돌-2-카복사마이드;
 5-{1-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-인돌-2-카복사마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[3-(트라이플루오로메톡시)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드;
 4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,2,3-티아디아아졸-4-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드;
 4-[4-(2-에틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드; 및
 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

X가 CR⁴이고;

Y가 N인, 화합물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

R¹이 메틸이고;

R²가 메틸이고;

R³이 수소이고;

R⁴가 수소이고;

L이 결함이고;

R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이고;

R⁸이 부제한, 화합물.

청구항 26

제 24 항에 있어서,

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 28

치료가 필요한 환자에게 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료 효과량 투여하는 것을 포함하는 박테리아 감염의 치료 방법.

청구항 29

박테리아 감염용 약제의 제조에 있어서 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 하이드록삼산 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 박테리아 감염(특히, 그람-음성균 감염)의 치료에서 이러한 화합물의 사용 방법 및 이러한 화합물을 함유한 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

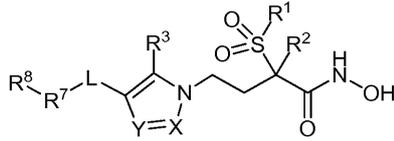
[0002] 그람-음성균, 예컨대 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 광범위 베타-락타마아제(Extended Spectrum β-lactamase, ESBL) 생성 장내박테리아(Enterobacteriaceae), 및 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*)에 의한 감염은, 특히 병원내 감염일 경우 주요 건강 문제이다. 또한, 현재 항생제 요법에 대한 내성 수준이 증가하고 있으며, 이는 치료 선택을 심각하게 제한한다. 예컨대, 2002년에는, 집중 치료실로부터의 녹농균 감염의 33%가 플루오로퀴놀론에 대한 내성을 보였고, 이미페넴에 대한 내성은 22%였다(문헌[CID 42: 657-68, 2006]). 또한, 다제내성(multi-drug resistant, MDR) 감염이 증가하고 있으며, 녹농균의 경우, MDR은 1992년에 4%에서 2002년에는 14%로 증가하였다(문헌[Biochem Pharm 71: 991, 2006]).

[0003] 그람-음성균은, 이의 외막이 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS)를 함유한다는 점에서 독특한데, 이는 막 온전성(integrity)을 유지하는데 중요하고, 박테리아의 생존에 있어 필수적이다(문헌[Ann. Rev. Biochem 76: 295-329, 2007] 리뷰). LPS의 주요 지질 성분은 지질 A이며, 지질 A 생합성의 역제는 박테리아에게 치명적이다. 지질 A는 박테리아 내막의 세포질 표면에서 9개의 상이한 효소로 이루어진 경로를 통해 합성된다. 이러한 효소는 대부분의 그람-음성균에 매우 보존되어 있다. LpxC[UDP-3-O-(R-3-하이드록시미리스토일)-N-아세틸글루코사민 디아세틸라아제]는, 지질 A 생합성 경로에서 첫번째로 주어진 단계를 촉매하는 효소로서, UDP-3-O-(R-3-하이드록시미리스토일)-N-아세틸글루코사민의 N-아세틸 기를 제거한다. LpxC는 포유류 상동성(homologue)이 없는 Zn²⁺-의존 효소이며, 이는 신규 항생제 개발에 좋은 표적이 된다. 낮은 nM 친화성을 갖는 LpxC의 일부 억제제가 보고되어 있다(문헌[Biochemistry 45: 7940-48, 2006]).

발명의 내용

[0004] LpxC 억제제의 신규 부류가 발견되었다. 이러한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 화학식 I 에 의해 나타내어질 수 있다:

[0005] [화학식 I]



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] R¹은 (C₁-C₃)알킬이고;

[0009] R²는 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0010] R³은 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0011] X는 N 또는 CR⁴이고;

[0012] Y는 N 또는 CR⁴이고;

[0013] R⁴는 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0014] L은 결합, (C₂-C₆)알켄일렌, (C₁-C₆)알킬렌, (C₂-C₆)알킨일렌, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p-이고;

[0015] R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬 또는 포름일이고;

[0016] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0017] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0018] R⁷은 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬-NR⁵-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오카본일, (C₂-C₆)알킨일, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴옥시, (C₆-C₁₂)아릴티오, (C₆-C₁₂)아릴-NR⁵-, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₈)사이클로알켄일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬티오, (C₃-C₈)사이클로알킬-NR⁵-, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시, (C₅-C₁₂)헤테로아릴티오, (C₅-C₁₂)헤테로아릴-NR⁵-, (C₃-C₁₃)헤테로사이클, (C₃-C₁₃)헤테로사이클옥시, (C₃-C₁₃)헤테로사이클티오, (C₃-C₁₃)헤테로사이클-NR⁵-, 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬, 머캅토(C₁-C₆)알킬, (NR⁵R⁶)알킬 또는 (NR⁵R⁶)카본일이고;

[0019] R⁸은 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₃)헤테로사이클 또는 (C₃-C₁₃)헤테로사이클(C₁-C₆)알킬이다.

[0020] 화학식 I의 화합물은, 특히 그람-음성 유기체에 대해 항박테리아 활성을 나타낸다. 상기 화합물은 포유류, 특히 인간의 박테리아 감염 치료에 사용될 수 있다. 또한, 상기 화합물은 수의학적 용도, 예컨대 가축 및 애완동물의 감염의 치료에 사용될 수 있다.

[0021] 화학식 I의 화합물은 다양한 감염, 특히 그람-음성 감염, 예컨대, 병원내 폐렴, 요로 감염, 전신성 감염(균혈증 및 패혈증), 피부 및 연조직 감염, 외과적 감염, 복강 내 감염, 폐 감염(낭포성 섬유증 보유 환자 포함), 헬리

코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)(및 이와 연관된 위 합병증, 예컨대 소화성 궤양 질환, 위암 발병 등의 경감), 심내막염, 당뇨병성 족부 감염, 골수염 및 중추신경계의 감염의 치료에 유용하다.

[0022] 투여를 간단하게 하기 위해서, 상기 화합물은 전형적으로 하나 이상의 부형제와 혼합되어 약학적 투약 형태로 제형화된다. 투약 형태의 예는 정제, 캡슐, 주사용 용액/현탁액, 흡입용 에어로졸, 국부, 귀 또는 점안제용 크림/연고 및 경구 섭취용 용액/현탁액을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본원 내의 제목은 독자에게 리뷰를 신속하게 이해시키기 위해서만 이용된다. 이들은 본 발명 또는 청구항을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[0024] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 (C_1-C_3) 알킬이고; R^2 가 (C_1-C_3) 알킬이고; R^3 이 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬이고; X가 N이고; Y가 N 또는 CR^4 이고; R^4 가 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬이고; L이 결합, (C_2-C_6) 알킬일렌, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 이고; n이 0, 1 또는 2이고; p가 0, 1 또는 2이고; R^7 이 (C_1-C_6) 알킬, (C_6-C_{12}) 아릴, 시아노, (C_5-C_8) 사이클로알켄일, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴 또는 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클이고; R^8 이 부재하거나, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸이고; R^2 가 메틸이고; R^3 이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N 또는 CR^4 이고; R^4 가 수소 또는 메틸이고; L이 결합, (C_2-C_6) 알킬일렌, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 이고; n이 0, 1 또는 2이고; p가 0, 1 또는 2이고; R^7 이 (C_6-C_{12}) 아릴이며, 이때 (C_6-C_{12}) 아릴은 다이하이드로인덴일, 나프틸, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬티오, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 할로젠, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R^8 이 부재하거나, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0026] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸이고; R^2 가 메틸이고; R^3 이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N 또는 CR^4 이고; R^4 가 수소 또는 메틸이고; L이 결합, $-C\equiv C-$, $-O(CH_2)-$ 또는 $-S(CH_2)-$ 이고; R^7 이 (C_6-C_{12}) 아릴이며, 이때 (C_6-C_{12}) 아릴은 다이하이드로인덴일, 나프틸, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬티오, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 할로젠, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R^8 이 부재하거나, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이며, 이때 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴은 이속사졸일, 옥사졸일, 피라졸일, 피리미딘일 또는 티아디아아졸일이고, 각각은 (C_1-C_6) 알킬 또는 NZ^1Z^2 인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z^1 및 Z^2 는 수소이고, (C_3-C_8) 사이클로알킬은 시아노인 1개의 치환체로 임의적으로 치환된 사이클로프로필인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0027] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸이고; R^2 가 메틸이고; R^3 이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N 또는 CR^4 이고; R^4 가 수소 또는 메틸이고; L이 결합이고; R^7 이 (C_5-C_8) 사이클로알켄일 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이며, 이때 (C_5-C_8) 사이클로알켄일은 사이클로헥센일이고, (C_3-C_8) 사이클로알킬은 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고; R^8 이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸이고; R^2 가 메틸이고; R^3 이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N

또는 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; L이 결합, (C₂-C₆)알킨일렌, -(CH₂)_nO(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nS(CH₂)_p-이고; n이 0, 1 또는 2이고; p가 0, 1 또는 2이고; R⁷이 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이며, 이때 (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 인돌일, 이미다졸일, 이소퀴놀린일, 옥사졸일, 피라진일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이고, 각각은 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, -NZ¹Z² 또는 (NZ¹Z²)카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z¹ 및 Z²는 수소이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴 또는 (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N 또는 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이며, 이때 (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 인돌일, 이미다졸일, 이소퀴놀린일, 옥사졸일, 피라진일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이고, 각각은 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, -NZ¹Z² 또는 (NZ¹Z²)카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z¹ 및 Z²는 수소이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴 또는 (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬이고, 이때 (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬은 벤질이고, (C₆-C₁₂)아릴은 할로젠인 1개의 치환체로 임의적으로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0030] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N 또는 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₃-C₁₃)헤테로사이클이며, 이때 (C₃-C₁₃)헤테로사이클은 2,3-다이하이드로벤조푸란일이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N 또는 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₁-C₆)알킬 또는 시아노이고; R⁸이 부재한, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0032] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₃)알킬이고; R²가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; R³이 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; X가 N이고; Y가 N이고; L이 결합, (C₂-C₆)알켄일렌, (C₁-C₆)알킬렌, (C₂-C₆)알킨일렌, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p-이고; R⁵ 및 R⁶이 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬 또는 포름일이고; n이 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p가 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R⁷이 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬-NR⁵-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오카본일, (C₂-C₆)알킨일, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴옥시, (C₆-C₁₂)아릴티오, (C₆-C₁₂)아릴-NR⁵-, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₈)사이클로알켄일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬티오, (C₃-C₈)사이클로알킬-NR⁵-, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시, (C₅-C₁₂)헤테로아릴티오, (C₅-C₁₂)헤테로아릴-NR⁵-, (C₃-C₁₃)헤테로사이클, (C₃-C₁₃)헤테로사이클옥시, (C₃-C₁₃)헤테로사이클티오, (C₃-C₁₃)헤테로사이클-NR⁵-, 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬, 머캅토(C₁-C₆)알킬, (NR⁵R⁶)알킬 또는 (NR⁵R⁶)카본일이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₃)헤테로사이클 또는 (C₃-C₁₃)헤테로사이클(C₁-C₆)알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₃)알킬이고; R²가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; R³이 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; X가 N이고; Y가 N이고; L이 결합, -(CH₂)_nO(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nS(CH₂)_p-이고; n이 0, 1 또는 2이고; p가 0, 1 또는 2이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소 또는 메틸이고; X가 N이고; Y가 N이고; L이 결합, -O(CH₂)- 또는 -S(CH₂)-이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이며, 이때 (C₆-C₁₂)아릴은 나프틸 또는 페닐이고, 각각은 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, 할로(C₁-C₆)알킬 또는 할로젠인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 N이고; L이 결합, -O(CH₂)- 또는 -S(CH₂)-이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이며, 이때 (C₆-C₁₂)아릴은 나프틸 또는 페닐이고, 각각은 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, 할로(C₁-C₆)알킬 또는 할로젠인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₃)알킬이고; R²가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; R³이 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; L이 결합, (C₂-C₆)알켄일렌, (C₁-C₆)알킬렌, (C₂-C₆)알킨일렌, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p-이고; R⁵ 및 R⁶이 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬 또는 포름일이고; n이 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p가 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R⁷이 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬-NR⁵-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오카본일, (C₂-C₆)알킨일, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴옥시, (C₆-C₁₂)아릴티오, (C₆-C₁₂)아릴-NR⁵-, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₈)사이클로알켄일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬티오, (C₃-C₈)사이클로알킬-NR⁵-, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시, (C₅-C₁₂)헤테로아릴티오, (C₅-C₁₂)헤테로아릴-NR⁵-, (C₃-C₁₃)헤테로사이클, (C₃-C₁₃)헤테로사이클옥시, (C₃-C₁₃)헤테로사이클티오, (C₃-C₁₃)헤테로사이클-NR⁵-, 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬, 머캅토(C₁-C₆)알킬, (NR⁵R⁶)알킬 또는 (NR⁵R⁶)카본일이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₃)헤테로사이클 또는 (C₃-C₁₃)헤테로사이클(C₁-C₆)알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₃)알킬이고; R²가 (C₁-C₃)알킬이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; L이 결합 또는 (C₂-C₆)알킨일렌이고; R⁷이 (C₁-C₆)알킬, (C₆-C₁₂)아릴, 시아노, (C₅-C₈)사이클로알켄일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₅-C₁₂)헤테로아릴 또는 (C₃-C₁₃)헤테로사이클이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₅-C₁₂)헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; L이 결합 또는 -C≡C-이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이고; R⁸이 부재하거나, (C₃-C₈)사이클로알킬

또는 (C₅-C₁₂)헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; L이 결합 또는 -C≡C-이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이며, 이때 (C₆-C₁₂)아릴은 다이하이드로인덴일, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로겐, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R⁸이 부재하거나, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₅-C₁₂)헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; L이 결합 또는 -C≡C-이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이며, 이때 (C₆-C₁₂)아릴은 다이하이드로인덴일, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로겐, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R⁸이 부재하거나, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이고, (C₃-C₈)사이클로알킬은 시아노로 임의적으로 치환된 사이클로프로필이고, (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 이속사졸일, 옥사졸일, 피라졸일, 피리미딘일 또는 티아디아졸일이고, 각각은 (C₁-C₆)알킬 또는 NZ¹Z²인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z¹ 및 Z²가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이며, 이때 (C₆-C₁₂)아릴은 다이하이드로인덴일, 페닐 또는 테트라하이드로나프탈렌일이고, 각각은 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 시아노, 에틸렌다이옥시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로겐, 하이드록시 또는 옥소인 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R⁸이 부재하거나, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이고, (C₃-C₈)사이클로알킬은 시아노로 임의적으로 치환된 사이클로프로필이고, (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 이속사졸일, 옥사졸일, 피라졸일, 피리미딘일 또는 티아디아졸일이고, 각각은 (C₁-C₆)알킬 또는 NZ¹Z²인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z¹ 및 Z²가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴 또는 (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이며, 이때 (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 이미다졸일, 인돌일, 이소퀴놀린일, 피라진일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이고, 각각은 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로겐, -NZ¹Z² 또는 (NZ¹Z²)카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z¹ 및 Z²는 수소이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴 또는 (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0044] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이며, 이때 (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 이미다졸일, 인돌일, 이소퀴놀린일, 피라진일, 피리딘일, 피롤로피리딘일, 퀴놀린일 또는 퀴녹살린일이고, 각각

은 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, -NZ¹Z² 또는 (NZ¹Z²)카본일인 1개의 치환체로 임의적으로 치환되고, Z¹ 및 Z²가 수소이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴 또는 (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬이고, (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬은 벤질이고, (C₆-C₁₂)아릴은 할로젠인 1개의 치환체로 임의적으로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0045] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₁-C₆)알킬 또는 시아노이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₅-C₈)사이클로알켄일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이며, 이때 (C₅-C₈)사이클로알켄일은 사이클로헥센일이고, (C₃-C₈)사이클로알킬은 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 N이고; Y가 CR⁴이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₃-C₁₃)헤테로사이클이고, (C₃-C₁₃)헤테로사이클은 2,3-다이하이드로벤조푸란일이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₃)알킬이고; R²가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; R³이 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; X가 CR⁴이고; Y가 N이고; R⁴가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; L이 결합, (C₂-C₆)알켄일렌, (C₁-C₆)알킬렌, (C₂-C₆)알킨일렌, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p-이고; R⁵ 및 R⁶이 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬 또는 포름일이고; n이 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p가 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R⁷이 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬-NR⁵-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오카본일, (C₂-C₆)알킨일, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴옥시, (C₆-C₁₂)아릴티오, (C₆-C₁₂)아릴-NR⁵-, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₈)사이클로알켄일, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬티오, (C₃-C₈)사이클로알킬-NR⁵-, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시, (C₅-C₁₂)헤테로아릴티오, (C₅-C₁₂)헤테로아릴-NR⁵-, (C₃-C₁₃)헤테로사이클, (C₃-C₁₃)헤테로사이클옥시, (C₃-C₁₃)헤테로사이클티오, (C₃-C₁₃)헤테로사이클-NR⁵-, 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬, 머캅토(C₁-C₆)알킬, (NR⁵R⁶)알킬 또는 (NR⁵R⁶)카본일이고; R⁸이 부재하거나, (C₆-C₁₂)아릴, (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₁₂)헤테로아릴, (C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₃)헤테로사이클 또는 (C₃-C₁₃)헤테로사이클(C₁-C₆)알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₃)알킬이고; R²가 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; R³이 수소 또는 (C₁-C₃)알킬이고; X가 CR⁴이고; Y가 N이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₃)알킬이고; R²가 (C₁-C₃)알킬이고; R³이 수소이고; X가 CR⁴이고; Y가

N이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; X가 CR⁴이고; Y가 N이고; R⁴가 수소이고; L이 결합이고; R⁷이 (C₆-C₁₂)아릴이고; R⁸이 부재한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0053] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물을 치료 효과량 투여하는 것을 포함하는 박테리아 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0054] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 박테리아 감염에 대한 화학식 I의 화합물을 사용하는 제조된 약제를 제공한다.

[0055] **정의**

[0056] 청구항을 포함한 본원 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, 달리 특별하게 명시되지 않는 한, 다음의 용어는 하기 정의된 의미를 갖는다. 복수형 및 단수형은, 달리 숫자로 명시되지 않는 한, 상호교환적으로 여겨져야 한다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "(C₂-C₆)알켄일"은 2 내지 6개의 탄소 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. (C₂-C₆)알켄일의 대표예는 비제한적으로, 에틸일, 2-프로펜일, 2-메틸-2-프로펜일, 3-부텐일, 4-펜텐일 및 5-헥센일을 포함한다.

[0058] 용어 "(C₂-C₆)알켄일렌"은 하나 이상의 이중 결합을 함유한 2 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 기를 의미한다. 알켄일렌의 대표예는 비제한적으로, -CH=CH-, -CH=CH₂CH₂- 및 -CH=C(CH₃)CH₂-를 포함한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시의 대표예는 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, 3급-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₃)알콕시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₃)알킬기를 의미한다. (C₁-C₃)알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 2-프로폭시(이소프로폭시)를 포함한다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알콕시기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 3급-부톡시메틸, 2-에톡시에틸, 2-메톡시에틸 및 메톡시메틸을 포함한다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시카본일"은 본원에 정의된 바와 같이, 카본일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알콕시기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시카본일의 대표예는 비제한적으로, 메톡시카본일, 에톡시카본일 및 3급-부톡시카본일을 포함한다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알콕시카본일기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 3-메톡시카본일프로필, 4-에톡시카본일부틸 및 2-3급-부톡시카본일에틸을 포함한다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시설폰일"은 본원에 정의된 바와 같이, 설폰일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알콕시기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시설폰일의 대표예는 비제한적으로, 메톡시설폰일, 에톡시설폰일 및 프로폭시설폰일을 포함한다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₃)알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다.

(C₁-C₃)알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함한다.

- [0066] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. (C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 섹-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸 및 n-헥실을 포함한다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬카본일"은 본원에 정의된 바와 같이, 카본일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬카본일의 대표예는 비제한적으로, 아세틸, 1-옥소프로필, 2,2-다이메틸-1-옥소프로필, 1-옥소부틸 및 1-옥소펜틸을 포함한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬카본일기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 2-옥소프로필, 3,3-다이메틸-2-옥소프로필, 3-옥소부틸 및 3-옥소펜틸을 포함한다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬카본일옥시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬카본일기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬카본일옥시의 대표예는 비제한적으로, 아세틸옥시, 에틸카본일옥시 및 3급-부틸카본일옥시를 포함한다.
- [0070] 용어 "(C₁-C₆)알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬렌의 대표예는 비제한적으로, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- 및 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-를 포함한다.
- [0071] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬설펜일"은 본원에 정의된 바와 같이, 설펜일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬설펜일의 대표예는 비제한적으로, 메틸설펜일 및 에틸설펜일을 포함한다.
- [0072] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬설펜일"은 설펜일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬설펜일의 대표예는 비제한적으로, 메틸설펜일 및 에틸설펜일을 포함한다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬설펜일(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬설펜일기를 의미한다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬티오"는 본원에 정의된 바와 같이, 황 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬티오의 대표예는 비제한적으로, 메틸티오, 에틸티오, 3급-부틸티오 및 헥실티오를 포함한다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬티오카본일"은 본원에 정의된 바와 같이, 카본일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬티오기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬티오카본일의 대표예는 비제한적으로, 메틸티오카본일, 에틸티오카본일, 3급-부틸티오카본일 및 헥실티오카본일을 포함한다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬"은 (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₁-C₆)알킬티오기를 의미한다. (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 메틸티오메틸 및 2-(에틸티오)에틸을 포함한다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "(C₂-C₆)알킨일"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다. (C₂-C₆)알킨일의 대표예는 비제한적으로, 아세틸렌일, 1-프로핀일, 2-프로핀일, 3-부틴일, 2-펜틴일 및 1-부틴일을 포함한다.
- [0078] 용어 "(C₂-C₆)알킨일렌"은 하나 이상의 삼중 결합을 함유한 2 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 기를 의미한다. 알킨일렌의 대표예는 비제한적으로, -C≡C-, -CH₂C≡C-, -CH(CH₃)CH₂C≡C-, -C≡CCH₂- 및 -C≡CCH(CH₃)CH₂-를 포함한다.

- [0079] 본원에 사용된 용어 "(C₆-C₁₂)아릴"은 페닐 또는 바이사이클릭 아릴을 포함한다. 바이사이클릭 아릴은 나프틸, 사이클로알킬에 융합된 페닐 또는 사이클로알켄일에 융합된 페닐이다. 바이사이클릭 아릴은 바이사이클릭 아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된다. 바이사이클릭 아릴의 대표예는 비제한적으로, 다이하이드로인덴일, 인덴일, 나프틸, 다이하이드로나프탈렌일 및 테트라하이드로나프탈렌일을 포함한다.
- [0080] 본 발명의 (C₆-C₁₂)아릴기는 독립적으로 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 카본일, (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시설펜일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일옥시, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킨일, 카복시, 카복시(C₁-C₆)알킬, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 머캡토, 메틸렌다이옥시, 니트로, 옥소, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)카본일, (NZ¹Z²)카본일옥시, (NZ¹Z²)설펜일 또는 (NZ¹Z²)설펜일(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 임의적으로 치환된다. 치환된 아릴의 대표예는 비제한적으로, 벤조[1,3]다이옥솔일, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로-4-시아노페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-4-메톡시페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-시아노-4-에톡시페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신일, 2,3-다이클로로페닐, 2,6-다이클로로페닐, 2,4-다이클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 2,3-다이플루오로페닐, 2,4-다이플루오로페닐, 2,5-다이플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 4-다이플루오로메톡시-3-메틸페닐, 3-다이플루오로메톡시페닐, 2,6-다이메톡시페닐, 3,4-다이메톡시페닐, 2,5-다이메틸페닐, 2-에틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-플루오로-3-메틸페닐, 3-플루오로-2-메틸페닐, 3-하이드록시페닐, 2-이소프로필페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-메틸-4-하이드록시페닐, 3-메틸-4-하이드록시페닐, 3-메틸티오펜일, 1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌일, 2-3급-부틸페닐, 3-3급-부틸페닐, 3-트라이플루오로메톡시페닐, 4-트라이플루오로메틸페닐 및 2,3,4-트라이플루오로페닐을 포함한다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "(C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₆-C₁₂)아릴기를 의미한다. (C₆-C₁₂)아릴(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필 및 2-나프트-2-일에틸을 포함한다.
- [0082] 본원에 사용된 용어 "(C₆-C₁₂)아릴-NR⁵"은 본원에 정의된 바와 같이, -NR⁵- 기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₆-C₁₂)아릴기를 의미한다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "(C₆-C₁₂)아릴옥시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₆-C₁₂)아릴기를 의미한다. (C₆-C₁₂)아릴옥시의 대표예는 비제한적으로, 페녹시 및 나프탈렌일옥시를 포함한다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "(C₆-C₁₂)아릴티오"는 본원에 정의된 바와 같이, 황 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₆-C₁₂)아릴기를 의미한다. (C₆-C₁₂)아릴티오의 대표예는 비제한적으로, 썬티오 및 나프탈렌일티오를 포함한다.
- [0085] 본원에 사용된 용어 "카본일"은 -C(O)- 기를 의미한다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "카복시"는 -CO₂H 기를 의미한다.
- [0087] 본원에 사용된 용어 "카복시(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 카복시기를 의미한다.
- [0088] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN 기를 의미한다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "시아노(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 시아노기를 의미한다. 시아노알킬의 대표예는 비제한적으로, 시아노메틸, 2-시아노에틸 및 3-시아노프로필을 포함한다.

- [0090] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₈)사이클로알켄일"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸기를 의미한다. (C₅-C₈)사이클로알켄일의 대표예는 비제한적으로, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로펜텐일, 사이클로헵텐일 및 사이클로옥텐일을 포함한다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소를 함유한 포화 사이클릭 탄화수소기를 의미하고, (C₃-C₈)사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.
- [0092] 본 발명의 (C₃-C₈)사이클로알킬기는 독립적으로 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시설펜일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일옥시, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킨일, 카복시, 카복시(C₁-C₆)알킬, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 머캡토, 니트로, 옥소, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)카본일, (NZ¹Z²)카본일옥시, (NZ¹Z²)설펜일 또는 (NZ¹Z²)설펜일(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의적으로 치환된다.
- [0093] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₃-C₈)사이클로알킬기를 의미한다. (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 사이클로프로필메틸, 2-사이클로부틸에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 4-사이클로헵틸부틸을 포함한다.
- [0094] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬-NR⁵"은 -NR⁵- 기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₃-C₈)사이클로알킬기를 의미한다.
- [0095] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬옥시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₃-C₈)사이클로알킬기를 의미한다. (C₃-C₈)사이클로알킬옥시의 대표예는 비제한적으로, 사이클로프로필옥시, 2-사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 및 4-사이클로헵틸옥시를 포함한다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬티오"는 본원에 정의된 바와 같이, 황 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₃-C₈)사이클로알킬기를 의미한다. (C₃-C₈)사이클로알킬티오의 대표예는 비제한적으로, 사이클로프로필티오, 사이클로부틸티오, 사이클로펜틸티오, 사이클로헥실티오 및 사이클로헵틸티오를 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "에틸렌다이옥시"는 -O(CH₂)₂O- 기를 의미하며, 이때 에틸렌다이옥시기의 산소 원자가 5원 고리를 형성한 하나의 탄소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착되거나, 에틸렌다이옥시기의 산소 원자가 6원 고리를 형성한 2개의 인접한 탄소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 "포름일"은 -C(O)H 기를 의미한다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 -Cl, -Br, -I 또는 -F를 의미한다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 "할로(C₁-C₃)알콕시"는 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₃)알콕시기를 통해 모분자 잔기에 부착된 하나 이상의 할로젠을 의미한다. 할로(C₁-C₃)알콕시의 대표예는 비제한적으로, 클로로메톡시, 2-플루오로에톡시, 트라이플루오로메톡시 및 펜타플루오로에톡시를 포함한다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 "할로(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 하나 이상의 할로젠을 의미한다. 할로(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "할로(C₁-C₃)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₃)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 하나 이상의 할로젠을 의미한다. 할로(C₁-C₃)알킬의 대표예는 비제한적으로, 클로로메틸, 다이플루오로메틸, 2-

플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함한다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴"은 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 5 또는 6원 고리이다. 5원 고리는 2개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4 개의 질소 원자 및/또는 임의적으로 1개의 산소 또는 황 원자로 이루어져 있다. 6원 고리는 3개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자로 이루어져 있다. 5 또는 6원 헤테로아릴은 헤테로아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모분자 잔기에 연결된다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 대표예는 비제한적으로, 푸릴, 이미다졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 옥사졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피라졸일, 피롤일, 테트라졸일, 티아디아졸일, 티아졸일, 티엔일, 트리아졸일 및 트리아진일을 포함한다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 페닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알켄일에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어져 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴은 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모분자 잔기에 연결된다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 대표예는 비제한적으로, 벤즈이미다졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤즈옥사디아졸일, 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 신놀린일, 다이하이드로퀴놀린일, 다이하이드로이소퀴놀린일, 프로피리딘일, 인다졸일, 인돌일, 이소퀴놀린일, 나프티리딘일, 프탈라진일, 피롤로피리딘일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 퀴나졸린일, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 테트라하이드로퀴놀린일 및 티에노피리딘일을 포함한다.

[0104] 본 발명의 (C₅-C₁₂)헤테로아릴기는 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시설펜일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일옥시, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킨일, 카복시, 카복시(C₁-C₆)알킬, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 머캅토, 니트로, -NZ^{1,2}, (NZ^{1,2})카본일, (NZ^{1,2})카본일옥시, (NZ^{1,2})설펜일 또는 (NZ^{1,2})설펜일(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의적으로 치환된다. 본 발명의 치환된 헤테로아릴기는 호변 이성질체일 수 있다. 본 발명은 비방향족 호변 이성질체를 포함하는 모든 호변 이성질체를 포괄한다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₂)헤테로아릴을 의미한다. (C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬의 대표예는 비제한적으로, 퍼르-3-일메틸, 1H-이미다졸-2-일메틸, 1H-이미다졸-4-일메틸, 1-(피리딘-4-일)에틸, 피리딘-3-일메틸, 6-클로로피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, (6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸, (6-(시아노)피리딘-3-일)메틸, (2-(시아노)피리딘-4-일)메틸, (5-(시아노)피리딘-2-일)메틸, (2-(클로로)피리딘-4-일)메틸, 피리미딘-5-일메틸, 2-(피리미딘-2-일)프로필, 티엔-2-일메틸 및 티엔-3-일메틸을 포함한다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴-NR⁵"은 본원에 정의된 바와 같이, NR⁵ 기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₂)헤테로아릴을 의미한다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₂)헤테로아릴기를 의미한다. (C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시의 대표예는 비제한적으로, 퍼르-3-일옥시, 1H-이미다졸-2-일옥시, 1H-이미다졸-4-일옥시, 피리딘-3-일옥시, 6-클로로피리딘-3-일옥시, 피리딘-4-일옥시, (6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시, (6-(시아노)피리딘-3-일)옥시, (2-(시아노)피리딘-4-일)옥시, (5-(시아노)피리딘-2-일)옥시, (2-(클로로)피리딘-4-일)옥시, 피리미딘-5-일옥시, 피리미딘-2-일옥시, 티엔-2-일옥시 및 티엔-3-일옥시를 포함한다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴티오"는 본원에 정의된 바와 같이, 황 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₂)헤테로아릴기를 의미한다. (C₅-C₁₂)헤테로아릴티오의 대표예는 비제한적으로, 피리딘-3-일티오 및 퀴놀린-3-일티오를 포함한다.

- [0109] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로사이클은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유한 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리이다. 3 또는 4원 고리는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 5원 고리는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중 결합과 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 6 또는 7원 고리는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 이중 결합과 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 폐널에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 사이클로알켄일에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클로 이루어져 있다. 모노사이클릭 헤테로사이클 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 헤테로사이클 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모분자 잔기에 연결된다. (C₅-C₁₃)헤테로사이클의 대표예는 비제한적으로, 아제티딘일, 아제판일, 아지리딘일, 다이아제판일, 2,3-다이하이드로벤조푸란일, 1,3-다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 1,3-다티올란일, 1,3-다티안일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 이소티아졸린일, 이소티아졸리딘일, 이속사졸린일, 이속사졸리딘일, 모폴린일, 옥사다리아졸린일, 옥사다리아졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 피페라진일, 피페리딘일, 피란일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 피롤린일, 피롤리딘일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로티엔일, 티아다리아졸린일, 티아다리아졸리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 티오모폴린일, 1,1-다이옥사이도티오모폴린일(티오모폴린 설편), 티오피란일 및 트라이티안일을 포함한다.
- [0110] 본 발명의 (C₃-C₁₃)헤테로사이클기는 독립적으로 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시설편일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일옥시, (C₁-C₆)알킬설편일, (C₁-C₆)알킬설편일, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킨일, 카복시, 카복시(C₁-C₆)알킬, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 머캡토, 니트로, 옥소, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)카본일, (NZ¹Z²)카본일옥시, (NZ¹Z²)설편일 또는 (NZ¹Z²)설편일(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 임의적으로 치환된다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₆)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클-NR⁵"은 NR⁵ 기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클옥시"는 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클티오"는 황 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다. 헤테로아릴티오의 대표예는 비제한적으로, 피리딘-3-일티오 및 퀴놀린-3-일티오를 포함한다.
- [0115] 본원에 사용된 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 의미한다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 "하이드록시(C₁-C₁₀)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₁₀)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 하나 이상의 하이드록시기를 의미한다. 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬의 대표예는 비제한적으로, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2,3-다이하이드록시펜틸, 2-에틸-4-하이드록시헵틸, 5,6-다이하이드록시옥틸 및 9-하이드록시논일을 포함한다.
- [0117] 본원에 사용된 용어 "하이드록시(C₁-C₆)알킬티오"는 본원에 정의된 바와 같이, 황 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 하이드록시(C₁-C₆)알킬기를 의미한다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 "머캡토"는 -SH 기를 의미한다.
- [0119] 본원에 사용된 용어 "머캡토(C₁-C₁₀)알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C₁-C₁₀)알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 하나 이상의 머캡토 기를 의미한다.

- [0120] 본원에 사용된 용어 "메틸렌다이옥시"는 $-O(CH_2)O-$ 기를 의미하며, 이때 메틸렌다이옥시기의 산소 원자는 5원 고리를 형성한 2개의 인접한 탄소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 기를 의미한다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 " NZ^1Z^2 "는 2개의 기, Z^1 및 Z^2 를 의미하며, 이때 질소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된다. Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬카본일 또는 포름일이다. NZ^1Z^2 의 대표예는 비제한적으로, 아미노, 메틸아미노, 아세틸아미노, 아세틸메틸아미노, 부틸아미노, 다이에틸아미노, 다이메틸아미노, 에틸메틸아미노 및 포름일아미노를 포함한다.
- [0123] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 카본일"은 본원에 정의된 바와 같이, 카본일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 NZ^1Z^2 기를 의미한다. (NZ^1Z^2) 카본일의 대표예는 비제한적으로, 아미노카본일, (메틸아미노)카본일, (다이메틸아미노)카본일 및 (에틸메틸아미노)카본일을 포함한다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 " $NZ^1Z^2(C_1-C_6)$ 알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C_1-C_6) 알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 NZ^1Z^2 기를 의미한다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 카본일옥시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (NZ^1Z^2) 카본일기를 의미한다.
- [0126] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 설폰일"은 본원에 정의된 바와 같이, 설폰일기를 통해 모분자 잔기에 부착된 NZ^1Z^2 기를 의미한다. (NZ^1Z^2) 설폰일의 대표예는 비제한적으로, 아미노설폰일, (메틸아미노)설폰일, (다이메틸아미노)설폰일 및 (에틸메틸아미노)설폰일을 포함한다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 카본일 (C_1-C_6) 알킬"은 본원에 정의된 바와 같이, (C_1-C_6) 알킬기를 통해 모분자 잔기에 부착된 (NZ^1Z^2) 카본일기를 의미한다.
- [0128] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 티오카본일옥시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 (NZ^1Z^2) 티오카본일기를 의미한다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 $=O$ 잔기를 의미한다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "설피닐"은 $-S(O)-$ 기를 의미한다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "설피닐"은 $-SO_2-$ 기를 의미한다.
- [0132] "치료 효과량"은, 환자에게 투여될 때, 화학식 I의 화합물의 양이 목적하는 효과, 즉 박테리아 감염 관련 증상의 심각성의 감소, 감염된 조직에서 박테리아의 수 감소, 및/또는 감염된 조직에서 박테리아의 수 증가의 방지(국소 또는 전신)를 제공하는 것을 의미한다.
- [0133] "환자"는 온혈 동물, 예컨대, 가축, 기니아 피그, 마우스, 래트, 게르빌, 고양이, 토끼, 개, 원숭이, 침팬지 및 인간을 의미한다.
- [0134] "치료"는 상기 화합물이 환자의 박테리아 감염(또는 증상) 또는 이러한 질병과 관련된 임의의 조직 손상을 경감시키거나, 완화시키거나, 진행을 늦출 수 있는 능력을 의미한다.
- [0135] "약학적으로 허용가능한"은, 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 이로 치료되는 포유류와 화학적으로 및/또는 독성학적으로 상용되어야 하는 것을 나타낸다.
- [0136] "이성질체"는 하기 정의된 바와 같은 "입체 이성질체" 및 "기하 이성질체"를 의미한다.
- [0137] "입체 이성질체"는 하나 이상의 키랄 중심을 갖고, 각각의 중심이 R 또는 S 배치로 존재할 수 있는 화합물을 의미한다. 입체 이성질체는 모든 부분 입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 라세미체 및

이들의 혼합물을 포함한다.

- [0138] "기하 이성질체"는 시스, 트랜스, 안티, 엔트게겐(*entgegen*, E), 주삼멘(*zusammen*, Z) 형태 및 이들의 혼합물로 존재할 수 있는 화합물을 의미한다.
- [0139] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 어구는, 본 발명의 화합물 내에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 자연 상태에서 염기성인 본 발명의 화합물은 다양한 무기 및 유기 산으로 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은, 비독성 산 부가 염을 형성하는 염, 즉 약학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코틴에이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙신에이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루콘에이트, 글루쿠론에이트, 사카레이트, 포름에이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설페에이트, 에탄설페에이트, 벤젠설페에이트, p-톨루엔설페에이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)] 염이다. 염기성 잔기, 예컨대 아미노기를 포함하는 본 발명의 화합물은 상기 언급된 산 이외에, 다양한 아미노산으로 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다.
- [0140] 또한, 본 발명은, 본 발명의 화합물의 염기 부가 염에 관한 것이다. 이러한 약학적으로 허용가능한 염기 염을 제조하기 위해 시약으로서 사용될 수 있는 화학 염기는, 이러한 화합물로 비독성 염기 염을 형성하는 염이다. 이러한 비독성 염기 염은 비제한적으로, 약학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대 알칼리 금속 양이온(예컨대, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예컨대, 칼슘 및 마그네슘)으로부터 유도된 염, 암모늄, 또는 수용성 아민 부가 염, 예컨대 N-메틸글루카민-(메글루민), 및 저급 알칸올암모늄 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함한다.
- [0141] 적절한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 적절한 염기 염의 비제한적인 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글라이신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다. 또한, 산 및 염기의 헤미염(hemisalt), 예컨대 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이 형성될 수 있다. 적절한 염을 검토하기 위해, 스탈(Stahl) 및 위무스(Wermuth)의 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*(Wiley-VCH, 2002)]을 참조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 당업자에게 공지되어 있다.
- [0142] 화학식 I의 특정 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 2개 이상의 입체 이성질체 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 개별적인 입체 이성질체 및 기하 이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 개별적인 거울상 이성질체는 키랄 분리에 의해 또는 합성에서 적절한 거울상 이성질체를 사용하여 수득될 수 있다.
- [0143] 또한, 본 발명의 화합물은, 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 목적에서, 용매화된 형태는 비용매화된 형태에 상당하는 것으로 간주된다. 또한, 상기 화합물은 하나 이상의 결정질 상태, 즉 다형체로 존재할 수 있거나, 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 이러한 모든 형태가 청구항에 포괄된다.
- [0144] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물에 관한 것이다. 따라서, 신체 내부 또는 신체상에 투여될 때, 그 자체로는 약학적인 활성이 거의 없거나 전혀 없을 수 있는 본 발명의 화합물의 특정 유도체는, 예컨대 가수분해 절단에 의해 목적하는 활성을 갖는 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체를 "전구약물"이라고 지칭한다. 전구약물의 용도에 대한 추가의 정보를 문헌[*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)] 및 문헌[*Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾을 수 있다.
- [0145] 또한, 본 발명은 보호기를 함유하는 본 발명의 화합물을 포괄한다. 또한, 당업자는, 본 발명의 화합물이 또한 정제 또는 저장에 유용한 특정 보호기와 함께 제조될 수 있고, 환자에게 투여되기 전에 제거될 수 있음을 인지할 것이다. 작용기의 보호 및 탈보호가 문헌["*Protective Groups in Organic Chemistry*", J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973)] 및 문헌["*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.
- [0146] 또한, 본 발명은 동위원소로 표지된 화합물을 포함하며, 상기 화합물은, 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된다는 사실을 제외하고는,

화합식 I로 표현된 화합물과 동일하다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인산, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 비제한적으로, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 전술된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 이의 전구약물, 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염이 본 발명의 범주 내에 있다. 특정 동위원소로 표시된 본 발명의 화합물, 예컨대 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 상기 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소가 이들의 제조 및 검출능을 용이하게 하는데 특히 바람직하다. 또한, 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^2H)로 치환하는 것은, 보다 큰 대사 안정성으로부터 특정 치료적 이점, 예컨대 체내에서 반감기가 증가하거나 투여량의 감소를 줄 수 있으므로, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소로 표시된 본 발명의 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로, 동위원소로 비표지된 시약을 용이하게 이용할 수 있는 동위원소로 표시된 시약으로 대체함으로써, 하기 반응식 및/또는 하기 실시예에 기술된 방법으로 제조될 수 있다.

[0147] **의학적 용도 및 수의학적 용도**

[0148] 상기 화합물은 감염 질환, 특히 그람-음성균에 취약하고 다제내성(MDR)에 의해 야기되는 감염 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 이러한 그람-음성균의 예는 아시네토박터 바우마니, 아시네토박터 아종(subspecies), 아크로모박터(*Achromobacter*) 아종, 에어로모나스(*Aeromonas*) 아종, 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 보르데텔라(*Bordetella*) 아종, 보렐리아(*Borrelia*) 아종, 브루셀라(*Brucella*) 아종, 캄필로박터(*Campylobacter*) 아종, 시트로박터 디베르수스(*Citrobacter diversus*)(코세리, *koseri*), 시트로박터 푸레운디(*Citrobacter freundii*), 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 대장균(*Escherichia coli*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 아종, 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)(베타-락타마아제 양성 및 음성), 헬리코박터 파일로리, 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*)(광범위 베타-락타마아제(이하 "ESBL")를 코딩하는 미생물 포함), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*)(베타-락타마아제 양성 및 음성), 모르가넬라 모르가니(*Morganella morganii*), 임질균(*Neisseria gonorrhoeae*), 수막염균(*Neisseria meningitidis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 포르피로모나스(*Porphyromonas*) 아종, 프레보텔라(*Prevotella*) 아종, 만하이미아 해몰리티쿠스(*Mannheimia haemolyticus*), 파스퇴렐라(*Pasteurella*) 아종, 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로비덴시아(*Providencia*) 아종, 녹농균, 슈도모나스 아종, 살모넬라(*Salmonella*) 아종, 쉬겔라(*Shigella*) 아종, 세라티아 마르세스센스(*Serratia marcescens*), 트레포네마(*Treponema*) 아종, 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 비브리오(*Vibrio*) 아종, 예르시니아(*Yersinia*) 아종 및 스테노트로포모나스 몰토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*)를 포함한다. 기타 그람-음성 유기체의 예는, ESBL, KPC, CTX-M, 메탈로-베타-락타마아제(예컨대, NDM-1), 및 현재 이용가능한 세팔로스포린, 세파마이신, 카바페넴, 베타-락탐 및 베타-락탐/베타-락타마아제 억제제 조합에 대해 내성을 보이는 AmpC-유형 베타-락타마아제를 발현하는 장내박테리아의 구성원을 포함한다.

[0149] 더욱 특정한 실시양태에서, 그람-음성균은, 아시네토박터 바우마니, 아시네토박터 아종, 시트로박터 아종, 엔테로박터 에어로게네스, 엔테로박터 클로아케, 대장균, 클렙시엘라 옥시토카, 폐렴간균, 세라티아 마르세스센스, 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 녹농균; 및 ESBL, KPC, CTX-M, 메탈로-베타-락타마아제, 및 현재 이용가능한 세팔로스포린, 세파마이신, 카바페넴, 베타-락탐 및 베타-락탐/베타-락타마아제 억제제 조합에 대해 내성을 보이는 AmpC-유형 베타-락타마아제를 발현하는 장내박테리아 및 슈도모나스의 구성원으로 이루어진 균으로부터 선택된다.

[0150] 화학식 I의 화합물로 치료될 수 있는 감염의 예는, 병원 내 폐렴, 요로 감염, 전신성 감염(균혈증 및 패혈증), 피부 및 연조직 감염, 외과적 감염, 복강 내 감염, 낭포성 섬유증 환자에서의 폐 감염, 폐 감염을 앓고 있는 환자, 심내막염, 당뇨병성 족부 감염, 골수염 및 중추신경계 감염을 포함한다.

[0151] 또한, 상기 화합물은 인간(및 다른 포유류)의 위장관(GI tract) 내의 헬리코박터 파일로리 감염의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 박테리아의 제거는 개선된 건강 결과, 예컨대 소화불량 증상의 감소, 소화성 궤양의 재발 및 재출혈 감소, 위암 위험의 감소 등과 관련된다. 헬리코박터 파일로리의 근절 및 이의 위장 질환에 대한 영향에 대한 보다 상세한 논의를, 문헌[www.informahealthcare.com Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3)]에서 발견할 수 있다.

- [0152] 이러한 항박테리아 활성을 나타내기 위해, 상기 화학식 I의 화합물은 치료 효과량으로 투여될 필요가 있다. "치료 효과량"은, 임의의 이러한 의학적 치료에 적용가능한 타당한 수익/위험 비율에서, 감염을 치료하기 위한 화합물의 충분한 양을 기술한 것을 의미한다. 그러나, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 주치의는 화합물의 총 일일 투여량을 결정할 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료 활성의 투여 수준은, 다양한 인자, 예컨대 치료되는 질환 및 질환의 심각성; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 음식 섭취; 사용된 특정 화합물의 투여 기간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에 널리 공지된 인자에 좌우된다. 그러나, 일반적인 지침에 따르면, 총 일일 투여량은 전형적으로, 단일 또는 분할된 투여량으로 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 5000 mg/kg/일이다. 전형적으로, 인간에 대한 투여량은 단일 또는 다중 투여량으로, 일일당 약 10 mg/일 내지 약 3000 mg/일이다.
- [0153] 감염 질환을 치료하기 위해 전형적으로 사용되는 임의의 경로, 예컨대 경구적, 비경구적, 국소적, 직장, 점막관통 및 창자가 상기 화합물을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 비경구적 투여는 전신성 효과를 생성하기 위한 주사 또는 환부로 직접 적용하는 주사를 포함한다. 비경구적 투여의 예는, 피하, 정맥 내, 근육 내, 피내, 척추강 내, 안구 내, 비강 내, 심실 내 주사 또는 주입법이다. 국소적 투여는 국소 적용을 용이하게 이용할 수 있는 부위, 예컨대 눈, 귀(외이염 및 중이염 포함), 질, 개방창, 피부(표피 및 진피 하부 포함), 또는 대장의 치료를 포함한다. 점막관통 투여는 비강 에어로졸 또는 흡입 적용을 포함한다.
- [0154] **제형화**
- [0155] 본 발명의 화합물은 인간 또는 수의학적 용도를 위해 임의의 방법으로 투여되기 위해, 다른 생물활성제, 예컨대 항생제와 유사한 방법으로 제형화될 수 있다. 이러한 방법이 당분야에 공지되어 있고 하기 요약되어 있다.
- [0156] 상기 조성물은 당분야에 공지된 임의의 경로, 예컨대 피하로, 흡입으로, 경구로, 국소적으로 또는 비경구적으로 투여되기 위해 제형화될 수 있다. 조성물은 당분야에 공지된 임의의 형태, 예컨대 비제한적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 로젠지, 크림 또는 액상 제제, 예컨대 경구 또는 멸균 비경구 용액 또는 현탁액일 수 있다.
- [0157] 본 발명의 국소적 제형은, 예컨대 연고, 크림 또는 로션, 안과 연고/점안액 및 점안액, 침지된 드레싱 및 에어로졸일 수 있으며, 적절한 통상적인 첨가제, 예컨대 보존제, 약물 침투 및 진정에 도움을 주는 용액 등을 함유할 수 있다. 또한, 이러한 국소적 제형은 통상적인 담체, 예컨대 크림 또는 연고 기재 및 로션용 에탄올 또는 올레일 알콜을 함유할 수 있다. 이러한 담체는, 예컨대 제형의 약 1% 내지 약 98% 이하일 수 있다.
- [0158] 경구 투여용 정제 및 캡슐은 단위 투여 제시 형태일 수 있고, 통상적인 부형제, 예컨대 결합제, 예컨대 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스 또는 폴리비닐피롤리돈; 충전제, 예컨대 락토오스, 당, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트, 소르비톨 또는 글라이신; 정제화된 활택제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제, 예컨대 감자 전분; 또는 허용가능한 습윤제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트를 함유할 수 있다. 정제는 일반적인 약학 실습에 널리 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다.
- [0159] 경구 액상 제제는, 예컨대 수성 또는 오일성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 다른 적절한 비히클로 재구성되는 건조물일 수 있다. 이러한 액상 제제는 통상적인 첨가제, 예컨대 현탁제, 예컨대 소르비톨, 메틸 셀룰로스, 글루코스 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화된 식용 지방, 유허제, 예컨대 레시틴, 소르비탄 모노올리에이트, 또는 아카시아; 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있음), 예컨대 아몬드 오일, 오일성 에스터, 예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜; 보존제, 예컨대 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산, 및 필요할 경우, 통상적인 향미증진제 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0160] 비경구적 투여를 위해, 액체 단위 투여 형태가 상기 화합물 및 멸균된 비히클, 전형적으로는 물을 이용하여 제조된다. 사용된 비히클 및 농도에 따라, 상기 화합물은 비히클 또는 다른 적절한 용매에 현탁되거나 용해될 수 있다. 용액의 제조에서, 상기 화합물은, 주사용수에 용해되고, 여과 멸균되어 적절한 바이알 또는 앰플에 충전되고 밀봉될 수 있다. 유리하게는, 제제, 예컨대 국부 마취제, 보존제 및 완충제가 비히클에 용해될 수 있다. 안정성을 증진시키기 위해, 상기 조성물이 바이알에 충전되고 진공하에 물이 제거된 후, 냉동될 수 있다. 이어서, 동결 건조된 분말이 바이알 내로 밀봉되고, 사용 전에 동봉된 바이알의 주사용수가 공급되어 재구성될 수 있다. 비경구적 현탁액은, 상기 화합물이 비히클에 용해되는 대신 현탁되고, 멸균이 여과에 의해 달성될 수 없다는 점만 제외하고는 실질적으로 동일한 방식으로 제조된다. 상기 화합물은, 멸균된 비히클에 현탁되기 전에 에틸렌 옥사이드에 노출됨으로써 멸균될 수 있다. 유리하게는, 계면활성제 또는 습윤제가 상기 조성물 내에 포

함되어 상기 화합물의 균질한 분배를 용이하게 한다.

[0161] 상기 조성물은, 투여 방법에 따라, 예컨대 약 0.1 중량% 내지 약 100 중량%의 활성 물질을 함유할 수 있다. 조성물이 투여 단위를 포함할 경우, 각각의 단위는, 예컨대 약 0.5 내지 1000 mg의 활성 성분을 함유한다. 성인의 치료를 위해 사용되는 투여량은 투여 경로 및 빈도에 따라, 예컨대 약 10 내지 3000 mg/일이다.

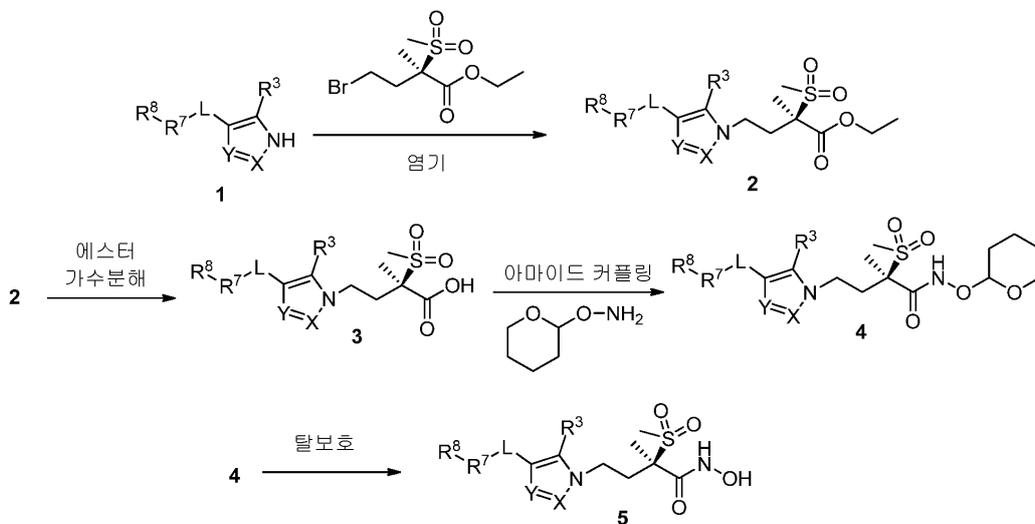
[0162] 필요할 경우, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가의 항박테리아제("추가적 활성제")와 조합되어 투여될 수 있다. 추가적 활성제와 조합된 본 발명의 화합물의 이러한 사용은 동시 사용, 개별 사용 또는 순차적 사용일 수 있다.

[0163] 하기 제공된 실시예 및 제조예는, 본 발명의 화합물 및 상기 화합물의 제조 방법을 추가로 설명하고 예시한다. 본 발명의 범주가 하기 실시예 및 제조예의 범주에 의해 어떠한 방식으로도 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 단일 키랄 중심을 갖는 하기 실시예의 분자는 라세미 혼합물로서 존재한다. 달리 명시되지 않는 한, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 상기 분자는 부분 입체 이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상 이성질체/부분 입체 이성질체가 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0164] **합성 방법**

[0165] 화학식 I의 화합물을 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 하기 반응식은 화학식 I의 화합물을 제조하는 대표적 방법이다. 이러한 방법의 개질은 당업자에게 용이하게 명백하다.

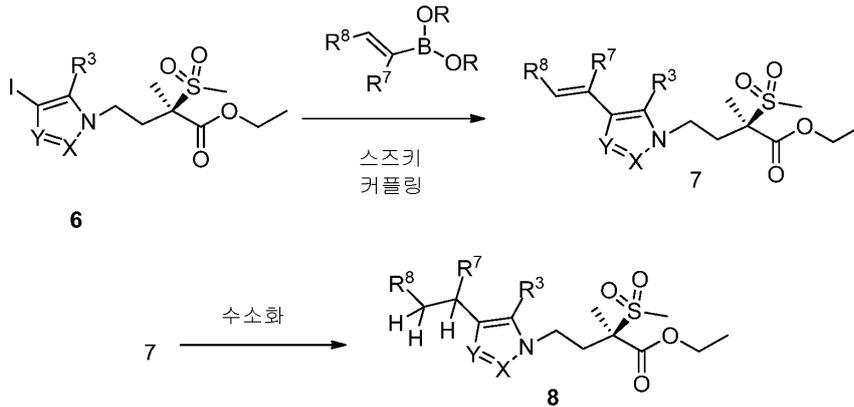
[0166] [반응식 A]



[0167]

[0168] 반응식 A는 화학식 I의 제조에 대한 하나의 방법을 도시하며, 이때 R³, R⁷, R⁸, X, Y 및 L은 본원 요약 부분의 화학식 I에 정의된 바와 같다. 피라졸(1)과 같은 화합물은 약한 염기, 예컨대 당업자에게 명백한 Cs₂CO₃, K₂CO₃ 등을 사용해 에틸 (2R)-4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트로 N-알킬화시켜 구조(2)를 생성한다. 피라졸 유도체(1)는 당 분야에 공지되거나 당 분야에 공지된 합성 방법을 사용하여 제조된다. 피라졸(1)에서, R³, R⁷, R⁸ 및 L은 최종 생성물에서 목적하는 바와 같이, 동일한 잔기를 나타낸다. 시약, 예컨대 NaOH, LiOH 및 KOH를 사용하여 염기성 가수분해에 의해 구조(2)를 카복실산(3)으로 전환한다. 표준 아마이드 커플링 조건, 예컨대 커플링 시약, 예컨대 HATU, CDMT, EDCI를 사용해 구조(3)를 O-(테트라하이드로-2-H-피란-2-일)하이드록실아민으로 처리하여 보호된 하이드록삼산(4)을 수득한다. 최종적으로, 구조(4)에서 테트라하이드로피란 보호기를 양성자성 용매, 예컨대 물 또는 에탄올 중에서 산, 예컨대 HCl 또는 PPTS를 사용하여 제거해 화학식 I의 화합물을 수득한다.

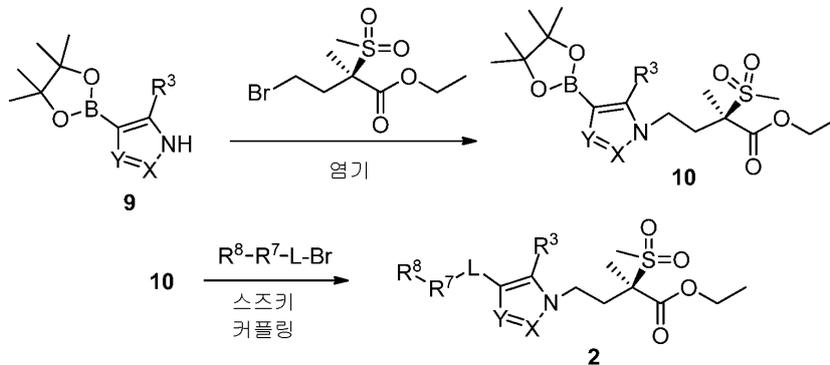
[0169] [반응식 B]



[0170]

[0171] 반응식 B는 화학식 I의 화합물을 제조하는 대안적 접근을 도시하며, 이때 R³, R⁷, R⁸, X, Y 및 L은 본원 요약 부분의 화학식 I에 정의된 바와 같다. 요오도피라졸(6) 및 적합한 보론산/에스터는 스즈키 커플링 반응으로 에스터(7)를 수득한다. 반응식 A에 기재된 바와 같이, 에스터(7)를 전환시켜 최종 하이드록삼산(5)을 수득한다. 다르게는, 구조(7)를 수소화 조건 하에 탄소 상의 팔라듐과 같은 촉매를 사용하여 처리해 구조(8)를 수득할 수 있고, 반응식 A에 기재된 바와 같이, 이는 화학식 I의 화합물로 전환된다.

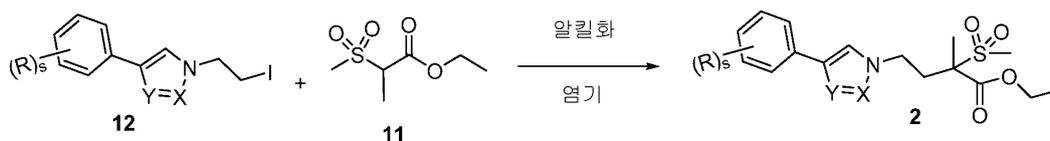
[0172] [반응식 C]



[0173]

[0174] 에스터 화합물(2)을 수득하는 추가 경로가 반응식 C에 예시되어 있으며, 이때 R³, R⁷, R⁸, X, Y 및 L은 본원 요약 부분의 화학식 I에 정의된 바와 같다. 보론산 에스터(9)를 약한 염기를 사용해 N-알킬화시켜 보론에이트(10)를 수득할 수 있다. 10과 적합한 아릴 브로마이드 또는 헤테로아릴 브로마이드를 반응시켜 표준 스즈키 커플링 조건(예컨대, 80°C에서 DMF/물 또는 다이옥산/물 중에서 Pd(PPh₃)₄ 촉매, 염기, 예컨대 K₂CO₃) 하에 구조(2)를 수득하고, 이를 반응식 A에 기재된 바와 같이 처리하여 화학식 I의 화합물을 수득한다.

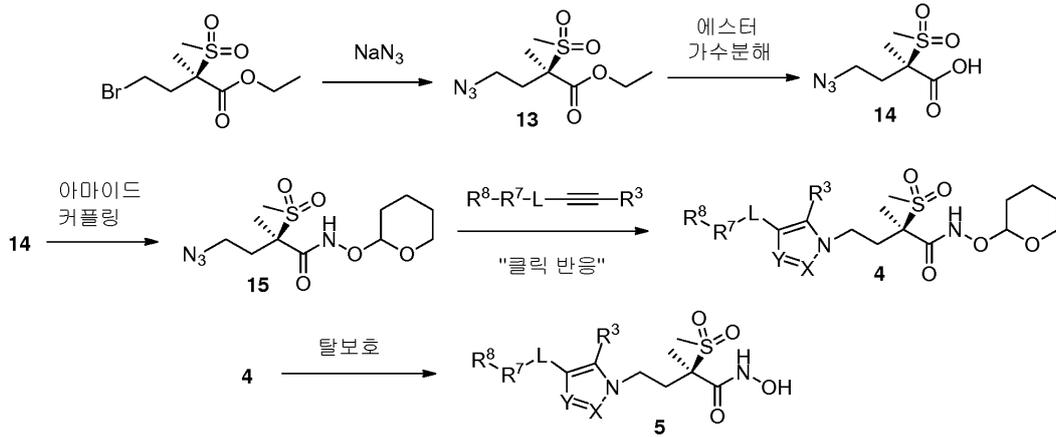
[0175] [반응식 D]



[0176]

[0177] 또한, 반응식 D에 예시된 경로에 따라서, 에스터(2)를 제조할 수 있으며, 이때 R³, R⁷, R⁸, X, Y 및 L은 본원 요약 부분의 화학식 I에 정의된 바와 같고, R은 본원 정의의 부분에 정의된 바와 같은 아릴 치환체이고, "s"는 정수 0 내지 5이다. 화합물(12)을 구조(11)의 엔올레이트로 처리하여 구조(2)의 에스터를 수득한 후, 반응식 A에 기재된 방법을 사용하여 이를 화학식 I의 화합물로 전환시킨다.

[0178] [반응식 E]



[0179]

[0180] 반응식 E에 도시된 합성 경로 또는 이의 변형 경로를 통해 화학식 I의 화합물을 제조하며, 이때 R^3 , R^7 , R^8 , X, Y 및 L은 본원 요약 부분의 화학식 I에 정의된 바와 같다. 반응식 E의 합성 단계의 순서 개질은 당업자에게 용이하게 명백해야 한다. 에틸 (2R)-4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트를 나트륨 아자이드로 처리하여 화합물(**13**)을 수득하고, 이를 비누화시켜 산(**14**)을 수득한 후, 본원에 기재된 절차 및/또는 조건을 사용하여 이를 보호된 하이드록삼산으로 커플링시켜 아자이드(**15**)를 수득한다. 아자이드(**15**)를 아자이드 알킨 휴스겐 사이클로첨가 아카 "클릭 반응" 조건 하에 적합한 알킨으로 처리하여 화합물(**4**)을 수득한다. "클릭 반응"에 대한 전형적 조건은 용매, 예컨대 EtOH 및 물 중에서 아자이드 및 알킨을 Cu(II)의 원료, 예컨대 CuSO_4 및 나트륨 아스코르베이트로 처리하는 것과 연관된다. 대안적 조건은 당업자에게 명백해야 할 것이다. 구조(**4**)에서의 테트라하이드로피란 보호기를 양성자성 용매, 예컨대 물 또는 에탄올 중에서 산, 예컨대 HCl 또는 PPTS를 사용하여 제거해 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0181] **약어 목록**

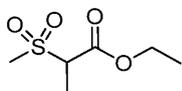
- [0182] Aq. = 수성
- [0183] CDMT = 2-클로로-4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진
- [0184] DCM = 다이클로로메탄
- [0185] DIPEA = 다이이소프로필에틸아민
- [0186] DMF = 다이메틸포름아마이드
- [0187] DMSO = 다이메틸 설펝사이드
- [0188] d = 이중선
- [0189] dd = 이중선의 이중선
- [0190] dq = 사중선의 이중선
- [0191] dt = 삼중선의 이중선
- [0192] EDCI = 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이어미드.HCl
- [0193] eq. = 당량
- [0194] Et_2O = 다이에틸 에터
- [0195] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [0196] EtOH = 에탄올
- [0197] g = 그램
- [0198] h = 시간

[0199]	HCl	= 염산
[0200]	HOBt	= 1-하이드록시벤조트리아졸
[0201]	HPLC	= 고압 액체 크로마토그래피
[0202]	Hpt	= 햅탄
[0203]	Hz	= 헤르츠
[0204]	J	= 커플링 상수
[0205]	M	= 몰
[0206]	m	= 다중선
[0207]	m/z	= 질량 대 전하 비율
[0208]	MeCN	= 아세토니트릴
[0209]	MeOH	= 메탄올
[0210]	2-MeTHF	= 2-메틸테트라하이드로푸란
[0211]	mg	= 밀리그램
[0212]	MHz	= 메가헤르츠
[0213]	min	= 분
[0214]	mL	= 밀리리터
[0215]	mm	= 밀리미터
[0216]	mmol	= 밀리몰
[0217]	MS	= 질량 분석법
[0218]	NMR	= 핵 자기 공명
[0219]	PPTS	= 피리디늄 p-톨루엔 설펜에이트
[0220]	q	= 사중선
[0221]	RT	= 실온
[0222]	s	= 단일선
[0223]	t	= 삼중선
[0224]	TEA	= 트라이에틸아민
[0225]	TFA	= 트라이플루오로아세트산
[0226]	THF	= 테트라하이드로푸란

[0227] **중간체의 제조**

[0228] **제조예 1**

[0229] **에틸 2-(메틸설펜일)프로판오에이트**



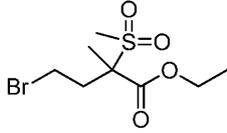
[0230]

[0231] 1목 둥근 바닥 플라스크(500 mL)에서 나트륨 메틸 설펜에이트(103 g, 937 mmol)를 EtOH(350 mL) 중의 에틸 2-클로로프로피온에이트(109 g, 892 mmol)와 합쳤다. 반응물을 20시간 동안 77°C로 가온한 후, 실온으로 냉각하였다. 셀라이트로 여과하여 고체를 제거하고, 여과 패드를 EtOH로 세척하였다. 합친 여액을 진공에서 농축시

켰다. 조질 생성물을 디에틸 에터(250 mL)에 현탁시키고, 여과하여 고체를 제거하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 담황색 오일(51 g, 73%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.32(t, J=7.05 Hz, 3 H) 1.67(d, J=7.47 Hz, 3 H) 3.05(s, 3 H) 3.83-3.92(m, 1 H) 4.18-4.37(m, 2 H).

[0232] **제조예 2**

[0233] **(+/-)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트**

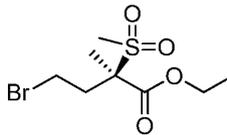


[0234]

[0235] 질소 하에 2목 둥근 바닥 플라스크(100 mL)에서 수소화 나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산액, 2.33 g, 58.3 mmol)을 헥산(2 x 10 mL)으로 세척한 후, DMF(30 mL)에 현탁시켰다. 현탁액을 DMF(10 mL) 중의 에틸 2-(메틸설포닐)프로판오에이트(10.0 g, 55.49 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 0℃로 냉각하고, 1,2-다이브로모에탄(5.17 mL, 58.8 mmol)으로 적가 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 염화 암모늄(100 mL)으로 켄칭한 후, 디에틸 에터(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 50% 포화 염화 나트륨(4 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 조질 물질을 10 내지 20%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔(350 g, 230 내지 400 메쉬) 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 담황색 오일(7.9 g, 50%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.33(t, J=7.05 Hz, 3 H) 1.64(s, 3 H) 2.49-2.59(m, 1 H) 2.78(ddd, J=13.89, 10.16, 6.64 Hz, 1 H) 3.05(s, 3 H) 3.33-3.41(m, 1 H) 3.46-3.54(m, 1 H) 4.22-4.37(m, 2 H).

[0236] **제조예 3**

[0237] **에틸 (2R)-4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트**



[0238]

[0239] **(+/-)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트의 키랄 분리**

[0240] 조질 (+/-)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(1.82 kg)를 LP-600 컬럼 및 톨루엔을 용리제로서 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 (+/-)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(1.63 kg)를 수득하였다. 정제된 물질을 EtOH(75 g/L)에 용해시키고, MCC-2 상의 키랄 다중-컬럼 크로마토그래피(하기 표 1에 기재된 조건)로 분해하여 99%의 거울상 이성질체 순도인 거울상 이성질체 #1(738.4 g, = 4.719 분, [α]₅₈₉²⁰ = +14.1°) 및 95%의 거울상 이성질체 순도인 거울상 이성질체 #2(763.8 g, = 4.040분)를 수득하였다. 거울상 이성질체의 순도를 키랄 HPLC(4.6 x 250 mm의 키랄팩 AD, 10 μ의 컬럼, 215 nm의 파장, 이동상: EtOH, 1 mL/분에서 주위 온도에서 등용매 용리)로 측정하였다. 거울상 이성질체 #1은 에틸 (2R)-4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트였다.

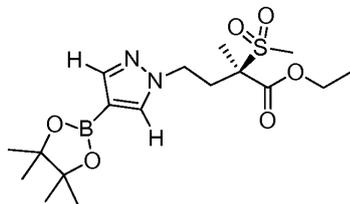
[0241] [표 1]

정지상	키랄팩 AD,20 μ
컬럼 치수/온도	5x10 cm/30 $^{\circ}$ C
이동상	100% EtOH
공급물 농도	이동상 중의 75 g/L
공급물 속도	4.0 mL/분
용리제 속도	90.5 mL/분
라피네이트 속도	35.6 mL/분
추출물 속도	58.9 mL/분
재순환 속도	262 mL/분
주기 시간	1.0 분

[0242]

[0243] **제조예 4**

[0244] **에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트**

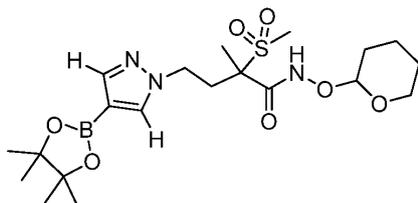


[0245]

[0246] 4-피라졸 보론산, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(800 mg, 4.12 mmol, 1 eq), Cs₂CO₃(3.36 g, 10.3 mmol, 2.5 eq) 및 NaI(124 mg, 0.825 mmol, 0.2 eq)를 바이알에 첨가하였다. MeCN(10 mL) 중의 에틸 (2R)-4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(1.54 g, 5.36 mmol, 1.3 eq)의 용액을 바이알에 첨가하고, 밀봉된 혼합물을 밤새 50 $^{\circ}$ C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트로 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 조질 생성물 혼합물을 0 내지 100%의 EtOAc/Hpt로 용리하는 실리카 겔(40 g) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물인 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트(810 mg, 49% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 클로로포름-d) δ 7.78-7.75(m, 1 H), 7.71-7.67(m, 1 H), 4.40-4.05(m, 4 H), 3.05(s, 3 H), 2.85-2.74(m, 1 H), 2.57-2.46(m, 1 H), 1.68(s, 3 H), 1.36-1.17(m, 15 H). LC-MS M+H⁺ 401.3.

[0247] **제조예 5**

[0248] **2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드**



[0249]

[0250] 단계 A: 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄산

[0251] THF(100 mL) 중의 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라

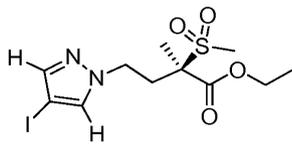
졸-1-일]부탄오에이트(28 g, 0.07 mol)의 용액에 H₂O(50 mL) 중의 LiOH(4.2 g, 0.017 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 수성상을 EtOAc(50 mL x 2)로 세척한 후, 수성 HCl(3 M)로 산성화시켰다. 고체 침전물을 여과하여 첫번째 배취의 (2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄산을 수득하였다. 모액을 20시간 동안 냉장고에 보관하고, 여과하여 두번째 배취의 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄산을 수득하였다. 2개의 배취를 합치고, 건조시켜 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄산(13 g, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0252] 단계 B: 2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드

[0253] DMSO(300 mL) 중의 (2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄산(7.0 g, 0.019 mol)의 용액에 HOBT(3.24 g, 0.024 mol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 20분 동안 교반하고, EDCI-HCl(4.6 g, 0.024 mol) 및 *o*-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(2.5 g, 0.021 mol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(200 mL) 및 EtOAc(200 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합치고, H₂O(50 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/DCM(0 내지 10%의 구배)으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드(4.7 g, 52%)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 472.2.

[0254] **제조예 6**

[0255] **에틸 (2R)-4-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트**

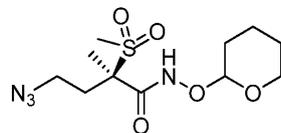


[0256] THF(80 mL) 중의 4-요오도피라졸(1.7 g, 8.8 mmol)의 용액에 THF(20 mL)에 용해된 에틸 (2R)-4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(3.05 g, 10.5 mmol)를 첨가하였다. 이 용액에 탄산 세슘(6.1 g, 18.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 반응물에 첨가하고, 조질 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질 생성물을 30% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리사이클 실리카 겔 컬럼(40 g) 상에서 정제하여 목적하는 생성물인 에틸 (2R)-4-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(3.3 g, 94% 수율)를 수득하였다.

[0258] ¹H NMR(400MHz, 클로로포름-d) δ 7.46(d, *J* = 0.6 Hz, 1 H), 7.40(d, *J* = 0.6 Hz, 1 H), 4.16(dd, *J* = 0.7, 7.2 Hz, 4 H), 3.01(s, 3 H), 2.77-2.67(m, 1 H), 2.51-2.42(m, 1 H), 1.64(s, 3 H), 1.27(t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS M+H⁺ 409.0

[0259] **제조예 7**

[0260] **(2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드**



[0261] 단계 A: 에틸 (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0263] DMSO(5 mL) 중의 에틸 (2R)-4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(4.5 g, 15.7 mmol, 1 eq)의 용액에

나트륨 아자이드(1.02 g, 15.7 mmol, 1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켜 에틸 (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0264] 단계 B: (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

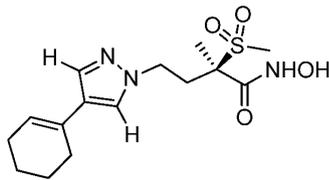
[0265] 물(7.5 mL) 중의 에틸 (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(3.9 g, 15.6 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH(16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 조질 생성물을 0 내지 20%의 MeOH/물 구배(0.5% TFA 함유)로 용리하는 C18 컬럼(100 g) 상에서 역상 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(1.2 g, 35% 수율)을 수득하였다. LC-MS: M+H⁺ 222.1.

[0266] 단계 C: (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

[0267] THF(15 mL) 중의 (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(1.05 g, 4.73 mmol, 1 eq)의 용액에 CDMT(830 mg, 4.7 mmol, 1 eq) 및 N-메틸-모폴린(1.46 g, 14.2 mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. O-(테트라하이드로-2H-피란-2-일) 하이드록실아민(554 mg, 4.72 mmol, 1 eq)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 백색 고체 침전물을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물 혼합물을 0 내지 20%의 MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 목적하는 생성물인 (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(1 g, 66% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 메탄올-d₄) δ 5.03-4.92(m, 1 H), 4.21-4.03(m, 1 H), 3.60-3.44(m, 2 H), 3.41-3.32(m, 1 H), 3.03(m, 3 H), 2.68-2.57(m, 1 H), 2.10-2.00(m, 1 H), 1.89-1.61(m, 4 H), 1.59(d, J = 3.7 Hz, 5 H). LC-MS M+H⁺ 321.3.

[0268] **실시예 1**

[0269] (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0270]

[0271] 단계 A: 에틸 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0272] 에틸 (2R)-4-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(500 mg, 1.25 mmol, 1.0 eq), 사이클로헥스-1-엔-1-일보론산(205 mg, 1.62 mmol, 1.3 eq), 불화 세슘(759 mg, 5.00 mmol, 4 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(100 mg, 0.087 mmol, 0.07 eq)를 함유한 바이알에 THF(5 mL)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc로 용리하였다. 여액을 실리카 겔 상에서 흡수시키고, 0 내지 20%의 EtOAc/Hpt, 이어서 5% MeOH/EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(370 mg, 83.6% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 355.1.

[0273] 단계 B: (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0274] MeOH/THF(3 mL:3 mL) 중의 에틸 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(370 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq)의 용액에 H₂O(1.5 mL) 중의 LiOH(52.5 mg, 2.19 mmol, 2.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, Et₂O로 세척하였다. 이어서, 수성층을 HCl(1 M)로 산성화시키고, 침전시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척하여 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(339 mg, 99.5% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 클로로포름-d) δ 7.75-7.66(m, 1 H), 7.41-7.35(m, 1 H), 6.05-5.96(m, 1 H), 4.78-4.59(m, 1 H), 4.55-4.38(m, 1 H), 3.14(s, 3 H), 2.77-2.64(m, 1 H), 2.51-2.37(m, 1 H), 2.28-2.19(m, 2 H), 2.18-2.06(m, 2 H), 1.80-1.69(m, 2 H), 1.64(s, 5 H). LC-MS M+H⁺ 327.1.

[0275] 단계 C: (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

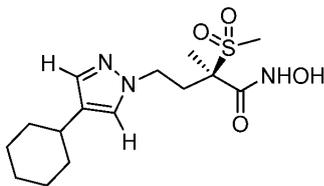
[0276] 질소 하에 다이클로로메탄(10 mL) 중의 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(339 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq)의 용액에 DIPEA(285 mg, 2.20 mmol, 0.384 mL, 2.12 eq), 이어서 1-하이드록시벤조트리아졸 일수화물(307 mg, 2.00 mmol, 1.93 eq)을 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 후, O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(163 mg, 1.39 mmol, 1.34 eq), 이어서 다이메틸아미노프로필-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(285 mg, 1.49 mmol, 1.43 eq)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔 상에서 흡수시키고, 5 내지 100%의 EtOAc/Hpt로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(230 mg, 52% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 426.1.

[0277] 단계 D: (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0278] EtOH(5 mL) 중의 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(195 mg, 0.458 mmol, 1.0 eq)의 용액에 PPTS(34.4 mg, 0.137 mmol, 0.3 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류 하에 가열시켰다. 혼합물을 셀라이트의 막층 필름으로 여과하고, 이를 에틸 아세테이트로 2회 행구었다. 여액을 황산 나트륨 상에서 건조시킨 후, 실리카 겔 상에서 흡수시켰다. 이어서, 혼합물을 DCM 중의 5 내지 20%의 MeOH로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(5.6 mg, 3.6% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.58(s, 1 H), 7.53(s, 1 H), 5.99(br. s., 1 H), 4.31-4.01(m, 2 H), 3.04(s, 3 H), 2.81-2.66(m, 1 H), 2.43-2.29(m, 1 H), 2.25(d, J = 1.8 Hz, 2 H), 2.12(d, J = 2.7 Hz, 2 H), 1.72(td, J = 2.7, 5.6 Hz, 2 H), 1.67-1.58(m, 2 H), 1.54(s, 3 H). LC-MS M+H⁺ 342.2.

[0279] 실시예 2

[0280] (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0281]

[0282] 단계 A: 에틸 (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0283] MeOH(5 mL) 중의 에틸 (2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(120 mg, 0.339 mmol, 1.0 eq)의 용액을 10% Pd/C 촉매(촉매 카트리지를 사용하는 탈스 나노 에이치-큐브(Thales Nano H-cube) 상에서 수소화 조건(8 bar, 실온)에 두었다. 이어서, 용액을 농축시켜 에틸 (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(87 mg, 72% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 357.1.

[0284] 단계 B: (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0285] MeOH/THF(2 mL:2 mL) 중의 (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(87 mg, 0.24 mmol, 1 eq)의 용액에 H₂O(1 mL) 중의 LiOH(21.5 mg, 0.512 mmol, 2.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 Et₂O로 세척하고, 수성층을 1M HCl로 산성화시켰다. 고체 침전물을 여과하여 (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(70 mg, 87%)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS M+H⁺ 329.1.

[0286] 단계 C: (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥

시)부탄아마이드

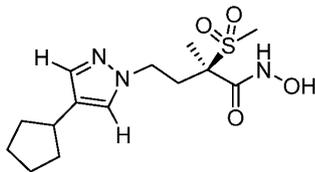
[0287] 질소 하에 다이클로로메탄(5 mL) 중의 ((2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산 (30 mg, 0.091 mmol, 1 eq)의 용액에 DIPEA(24.9 mg, 0.193 mmol, 0.0340 mL, 2.12 eq), 이어서 1-하이드록시벤조트리아아졸 일수화물(27.0 mg, 0.176 mmol, 1.93 eq)을 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 후, 0-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(14.3 mg, 0.122 mmol, 1.34 eq), 이어서 다이메틸아미노프로필-3-에틸 카보다이미드 하이드로클로라이드(24.9 mg, 0.130 mmol, 1.43 eq)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 흡수시키고, 5 내지 100%의 EtOAc/Hpt로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(8.8 mg, 23% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 428.1.

[0288] 단계 D: (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0289] EtOH(6 mL) 중의 (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(260 mg, 0.608 mmol, 1 eq)의 용액에 PPTS(45.7 mg, 0.182 mmol, 0.3 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류 하에 가열시켰다. 조질 생성물 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: 페노메덱스 제미니 NX 150 x 21.2 mm 5 μ; 유속 28 mL/분; 조건: 0.1% NH₄OH를 함유한 5 내지 95%의 물/MeOH)로 정제하여 (2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(137 mg, 65% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48(s, 1 H), 7.25(s, 1 H), 4.13-4.03(m, 1 H), 3.97-3.85(m, 1 H), 3.02(s, 3 H), 2.68-2.57(m, 1 H), 2.43-2.33(m, 1 H), 2.21-2.08(m, 1 H), 1.89-1.80(m, 1 H), 1.74-1.57(m, 3 H), 1.42(s, 3 H), 1.25(s, 6 H). LC-MS M+H⁺ 344.1.

[0290] 실시예 3

[0291] (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0292] 단계 A: 에틸 (2R)-4-[4-(사이클로펜틸-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0294] 에틸 (2R)-4-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(100 mg, 0.25 mmol, 1 eq)를 고무 마개가 장착된 바이알(40 mL)로 칭량하였다. 사이클로펜틸-1-엔-1-일보론산(97 mg, 0.5 mmol, 2 eq) 및 칼륨 포스페이트(159 mg, 0.75 mmol, 3 eq), 이어서 PdCl₂(PPh₃)₂(18 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 바이알을 비우고, 질소 가스로 3회 역채움하였다. 2-MeTHF(9 mL) 및 물(1 mL)을 바이알에 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, MeOH로 용리시켰다. 이어서, 조질 생성물 혼합물을 20% EtOAc/Hpt로 용리하는 실리사이클 실리카 겔 컬럼(25 g) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-4-[4-(사이클로펜틸-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS M+H⁺ 341.4.

[0295] 단계 B: 에틸 (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0296] MeOH(30 mL) 중의 에틸 (2R)-4-[4-(사이클로펜틸-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(250 mg, 0.734 mmol, 1 eq)의 용액을 탈즈 나노 H-큐브 상의 수소화 조건(10% Pd/C 촉매, 10 bar의 H₂ 압력)에 두었다. 혼합물을 농축시켜 에틸 (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(100 mg, 40% 수율)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS M+H⁺ 343.4.

[0297] 단계 C: (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0298] 다이옥산(3 mL) 중의 에틸 (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(100 mg, 0.292 mmol)의 용액에 LiOH 용액(2 M, 0.0876 mL, 1.75 mmol, 6 eq)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 1M HCl로 산성화시켰다. 이어서, 수성상을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고

(MgSO₄), 여과하고 진공에서 농축시켜 (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산 (92 mg, 100% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS M+H⁺ 315.1.

[0299] 단계 D: (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

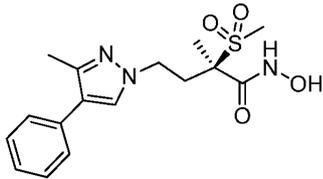
[0300] (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(100 mg, 0.318 mmol, 1 eq) 및 CDMT(73.2 mg, 0.413 mmol, 1.3 eq)를 플라스크에 충전시켰다. 플라스크를 질소로 플러싱한 후, 2-MeTHF(5 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 N-메틸모폴린(50 μL, 0.445 mmol, 1.4 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(49 mg, 0.413 mmol, 1.3 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물(25 mL)을 첨가하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(100 mg, 76% 수율)를 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS M+H⁺ 414.1.

[0301] 단계 E: (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0302] 다이옥산(2 mL), DCM(2 mL) 및 물(500 μL) 중의 (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(100 mg, 0.242 mmol)의 용액에 다이옥산(0.36 mL, 1.45 mmol) 중의 HCl의 4.0 M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조질 혼합물을 HPLC(컬럼: 페노메닉스 루나(2) C18 150 x 3.0 mm 5 μ; 유속: 0.75 mL/분; 구배: 0.1% TFA를 함유한 5 내지 100%의 MeOH/물)로 정제하여 (2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(4 mg, 5% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 330.1.

[0303] 실시예 4

[0304] (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0305]

[0306] 단계 A: 에틸 (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0307] THF(25 mL) 중의 3-메틸-4-페닐피라졸(400 mg, 2.53 mmol, 1 eq)의 용액에 탄산 세슘(2.52 g, 7.70 mmol, 3 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(950 mg, 3.31 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 70°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 셀라이트로 여과하고, 여과 패드를 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 세척하였다. 합친 여액을 농축시키고, 조질 물질을 헵탄 중의 에틸 아세테이트(0 내지 80%)를 용리제로 사용하는 아날로직스 SF15-24g 컬럼 상에서 정제하여 에틸 (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(178 mg, 19.3%)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 365.1.

[0308] 단계 B: (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산

[0309] THF:메탄올:물(2:2:1, 5 mL) 중의 에틸 (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(178 mg, 0.488 mmol, 1 eq)의 용액에 수산화칼륨(170 mg, 3.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 수성 1N 수산화나트륨(20 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 세척하였다. 수성층을 진한 HCl을 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켜 (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산(129 mg, 78.6%)을 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 382.1.

[0310] 단계 C: (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

[0311] 무수 DCM(7 mL) 중의 (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산(129 mg, 0.38

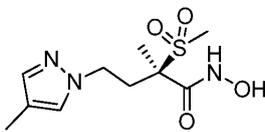
mmol, 1 eq)의 용액에 DIPEA(140 μ L, 0.804 mmol, 2.1 eq), 이어서 HOBt(120 mg, 0.784 mmol, 2.05 eq)를 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(70 mg, 0.60 mmol, 1.6 eq), 이어서 EDCI(110 mg, 0.574 mmol, 1.5 eq)로 처리하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조질 백색 고체를 수득하였다. 조질 혼합물을 헵탄 중의 에틸 아세테이트(0 내지 80%)로 용리하는 아날로직스 SF15-12g 실리카 컬럼을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(110 mg, 66% 수율)를 수득하였다. LC-MS $M+H^+$ 436.1.

[0312] 단계 D: (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0313] EtOH(5 mL) 중의 (2R)-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(110 mg, 0.253 mmol)의 용액에 PPTS(20 mg, 0.080 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 용액을 농축시켜 조질 백색 고체를 수득하고, 이를 헵탄 중의 에틸 아세테이트(50 내지 80%)로 용리하는 아날로직스 SF10-8g 실리카 컬럼을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(32 mg, 36% 수율)를 수득하였다. 1H NMR(400MHz, 클로로포름-d) δ 7.54-7.25(m, 1 H), 4.39-4.21(m, 2 H), 3.04(s, 3 H), 2.91-2.77(m, 1 H), 2.59-2.46(m, 1 H), 2.43(s, 3 H), 1.71(s, 3 H). LC-MS $M+H^+$ 352.1.

[0314] 실시예 5

[0315] (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0316] 단계 A: 에틸 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0318] THF(10 mL) 중의 4-메틸피라졸(143 mg, 1.74 mmol, 1 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(500 mg, 1.74 mmol, 1 eq)의 용액에 탄산 세슘(2.27 g, 6.96 mmol, 4 eq)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 55 $^{\circ}$ C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고, 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 이를 EtOAc(약 10 mL)로 용리하였다. 조질 물질을 헵탄/에틸 아세테이트/MeOH 구배로 용리하는 실리카 겔 컬럼(40 g) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. 1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.27(s, 1 H), 7.13(s, 1 H), 4.30-4.11(m, 2 H), 3.03(s, 3 H), 2.80-2.71(m, 1 H), 2.51-2.41(m, 1 H), 2.04(s, 3 H), 1.66(s, 3 H). LC-MS $M+H^+$ 289.4.

[0319] 단계 B: (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산

[0320] THF-MeOH-물(6 mL, 2:2:1) 중의 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(182 mg, 0.455 mmol, 1 eq)의 용액에 0.1 M 수성 LiOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜(유기물을 제거하기 위함) 수성 용액을 수득하고, 이를 물(5 mL)로 희석하고, 1 M HCl를 사용하여 pH를 2로 산성화시켰다. 산성화시키자, 백색 침전물이 형성되고, 이를 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산을 수득하였다. LC-MS $M+H^+$ 261.1.

[0321] 단계 C: (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

[0322] THF(1 mL) 중의 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산(20 mg, 0.077 mmol, 1 eq) 및 CDMT(17.6 mg, 0.10 mmol, 1.3 eq)의 용액에 N-메틸포롤린(10.9 mg, 0.108 mmol, 0.0120 mL, 1.4 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 0-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(9.00 mg, 0.077 mmol, 1 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 Et₂O로 추출하였다. 유기상을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜

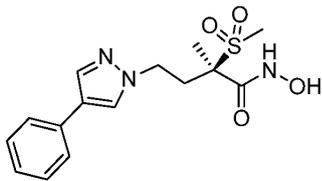
(2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(19 mg, 68%)를 수득하였다.

[0323] 단계 D: (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0324] 다이클로로메탄(0.5 mL) 및 MeOH(0.1 mL) 중의 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(19 mg, 0.053 mmol, 0.5 eq)의 용액에 1,4-다이옥산(0.5 mL) 중의 HCl의 4.0 M 용액을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질 물질을 펜탄/Et₂O으로 마쇄하였다. 생성물을 여과하고, 헵탄으로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드를 희백색 고체(5 mg)로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.43(m, 1 H), 7.24-7.17(m, 1 H), 3.74-3.60(m, 1 H), 3.51-3.41(m, 1 H), 3.02(s, 3 H), 2.70-2.54(m, 1 H), 2.21-2.06(m, 1 H), 1.92(s, 3H), 1.42(s, 3 H).

[0325] 실시예 6

[0326] (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드



[0327] 단계 A: 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄오에이트

[0329] DMF(10 mL) 중의 2-페닐피라졸(0.586 g, 4.06 mmol, 1 eq)의 용액에 Cs₂CO₃(1.68 g), 촉매성 NaI 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(1.28 g, 4.47 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켰다. 조질 생성물을 0 내지 100%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄오에이트를 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.95(s, 1 H), 7.80(s, 1 H), 7.56-7.46(m, 2 H), 7.32(t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.18(s, 1 H), 4.45-4.23(m, 2 H), 4.17-3.98(m, 2 H), 3.08(s, 3 H), 2.91-2.76(m, 1 H), 2.52-2.36(m, 1 H), 1.66(s, 3 H), 1.29-1.12(m, 3 H). LC-MS M+H⁺ 351.1.

[0330] 단계 B: (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄산

[0331] THF-H₂O(15 mL:15 mL) 중의 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄오에이트(1.22 g, 3.48 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH(0.258 g, 10.4 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1M HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합치고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켜 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄산(0.855 g, 76% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20(s, 1 H), 7.86(s, 1 H), 7.53(d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.32(t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.15(s, 1 H), 4.35-4.23(m, 1 H), 4.20-4.08(m, 1 H), 3.11(s, 3 H), 2.71-2.57(m, 1 H), 2.38-2.25(m, 1 H), 1.50(s, 3 H). LC-MS M+H⁺ 323.1.

[0332] 단계 C: (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

[0333] DMF(20 mL) 중의 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄산(0.855 g, 2.65 mmol, 1 eq)의 용액에 DIPEA(1.06 g, 7.96 mmol, 1.45 mL, 3 eq), O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(0.621 g, 5.30 mmol, 2 eq) 및 HATU(1.54 g, 3.98 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수성층을 EtOAc로 수회 추출하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켰다. 조질 생성물 혼합물을 0 내지 100%의 EtOAc/DCM으로 용리하는 실리카 컬럼(40 g) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥

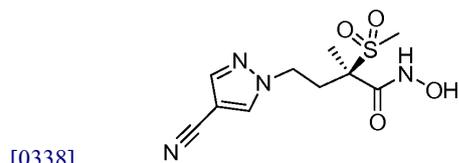
시)부탄아마이드(685 mg, 61% 수율)를 수득하였다. LCMS M-H 420.3.

[0334] 단계 D: (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드

[0335] THF(20 mL) 중의 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(0.685 g, 1.62 mmol, 1 eq)의 용액에 HCl(4 M의 수성 용액)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, MeOH로 공비혼합시켜 물을 제거하여 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드(497 mg, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.85-10.73(m, 1 H), 10.30-10.18(m, 1 H), 8.19(s, 1 H), 7.86(s, 1 H), 7.60-7.50(m, 2 H), 7.32(t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.15(s, 1 H), 4.27-4.14(m, 1 H), 4.10-3.95(m, 1 H), 3.04(s, 3 H), 2.79-2.63(m, 1 H), 2.32-2.18(m, 1 H), 1.46(s, 3 H). LC-MS M+H⁺ 338.0.

[0336] 실시예 7

[0337] (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0338] 단계 A: (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0340] 아세트니트릴(10 mL) 중의 4-시아노피라졸(0.150 g, 1.61 mmol, 1 eq)의 용액에 탄산 세슘(1.31 g, 4.03 mmol, 2.5 eq), 나트륨 요오다이드(0.048 mg, 0.322 mmol, 0.2 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.555 g, 1.93 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 뷰흐너(Buchner) 깔때기로 여과하고, EtOAc로 용리하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 물(5 mL)로 희석하였다. 수산화리튬(0.116 g, 4.83 mmol, 3 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고, 다시 농축시켜 (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 조질로 사용하였다. LC-MS M+H⁺ 272.2.

[0341] 단계 B: (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

[0342] 2-메틸테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 조질 (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산의 용액에 N-메틸 포몰린(0.494 g, 4.83 mmol, 3 eq) 및 CDMT(0.424 g, 2.42 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(0.283 g, 2.42 mmol, 1.5 eq)을 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 용액을 2-메틸테트라하이드로푸란(100 mL)으로 추출하였다. 수성층을 2-메틸테트라하이드로푸란(150 mL)으로 재추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질 생성물 혼합물을 70 내지 100%의 EtOAc/헵탄으로 용리하는 실리카 컬럼(40 g) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(165 mg, 2단계에 걸쳐 28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M-H 369.4.

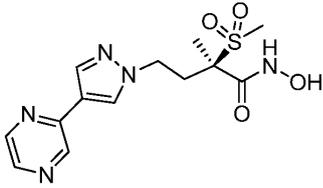
[0343] 단계 C: (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0344] EtOH(20 mL) 중의 (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(0.165 g, 0.445 mmol)의 용액에 HCl(1 M 용액, 5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 구배 용리 용매로서 0.1% 포름산 개질제를 포함하는 5 내지 95%의 아세트니트릴/물을 사용하는 역상 크로마토그래피 시스템으로 정제하였다. 표적 분획을 합치고, 증발시켜 (2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(21 mg, 16% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47(s, 3 H), 2.16-2.33(m, 1 H), 2.59-2.80(m, 1

H), 3.04(s, 3 H), 3.96-4.17(m, 1 H), 4.18-4.39(m, 1 H), 8.05(s, 1 H) 8.57(s, 1 H), 9.24(br. s., 1 H) 10.97(br. s., 1 H). LC-MS M-H 285.3.

[0345] **실시예 8**

[0346] **(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드**



[0347]

[0348] **단계 A: 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트**

[0349] 아세트니트릴(10 mL) 중의 2-(1H-피라졸-4-일)피라진(0.157 g, 1.07 mmol)의 용액에 탄산 세슘(0.873 g, 2.78 mmol, 2.5 eq), 황산 나트륨(0.032 g, 0.214 mmol, 0.2 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄오에이트(0.4 g, 1.39 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드로 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시켰다. 조질 생성물을 40 내지 100%의 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트(0.320 g, 1.39 mmol, 65% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 353.2.

[0350] **단계 B: (2R)-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드**

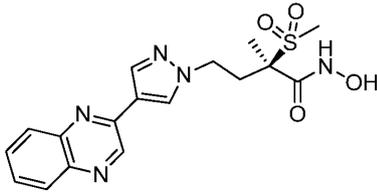
[0351] THF-H₂O(20 mL:10 mL) 중의 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트(0.32 g, 0.908 mmol)의 용액에 수산화리튬(0.217 g, 9.08 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 1M HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 고체를 2-메틸테트라하이드로푸란(20 mL)에 흡수시켰다. N-메틸 모폴린(0.185 g, 1.81 mmol, 1.4 eq), 이어서 CDMT(0.273 g, 1.55 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(0.182 g, 1.55 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 용액을 2-MeTHF(100 mL)로 추출하였다. 수성층을 2-MeTHF(150 mL)로 재추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질을 0 내지 10%의 MeOH/EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(182 mg, 33% 수율)를 수득하였다. LC-MS M-H 424.1.

[0352] **단계 C: (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드**

[0353] EtOH(8 mL) 중의 (2R)-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(0.182 g, 0.430 mmol)의 용액에 1M HCl(15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 메탄올로 공비혼합해 물을 제거하여 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드(142 mg, 97% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.49(s, 3 H) 2.21-2.33(m, 1 H) 2.68-2.80(m, 1 H) 3.06(s, 3 H) 4.05-4.15(m, 1 H) 4.22-4.32(m, 1 H) 8.12(s, 1 H) 8.40(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.50(s, 1 H) 8.54(dd, J=2.54, 1.56 Hz, 1 H) 8.96(d, J=1.56 Hz, 1 H) 10.93(br. s., 1 H) 11.14(s, 1 H). LC-MS M+H⁺ 340.1.

[0354] **실시예 9**

[0355] (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드



[0356]

[0357] 단계 A: 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트

[0358] 아세트니트릴(10 mL) 중의 2-(1H-피라졸-4-일)퀴놀살린(0.400 g, 1.39 mmol)의 용액에 탄산 세슘(8.73 g, 2.68 mmol, 2.5 eq), 나트륨 요오다이드(0.032 g, 0.214 mmol, 0.2 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.400 g, 1.39 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 규조토 패드로 여과하였다. 여액을 증발시키고, 조질을 40 내지 100%의 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트(0.078 g, 14% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 403.1.

[0359] 단계 B: (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄산

[0360] THF-H₂O(20 mL:10 mL) 중의 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트(0.078 g, 0.19 mmol)의 용액에 LiOH(0.047 g, 1.94 mmol, 10 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1M HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄산(0.072 g, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 375.1.

[0361] 단계 C: (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

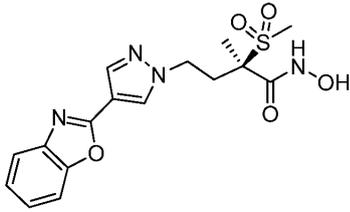
[0362] 2-메틸테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄산(0.076 g, 0.23 mmol)의 용액에 N-메틸 모폴린(0.034 g, 0.328 mmol, 1.4 eq), 이어서 CDMT(0.049 g, 0.281 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(0.033 g, 0.281 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 반응물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 용액을 2-메틸테트라하이드로푸란(100 mL)으로 추출하였다. 수성층을 2-MeTHF(150 mL)로 재추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조질 물질을 100%의 에틸 아세테이트로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(54 mg, 49% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H 472.5.

[0363] 단계 D: (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드

[0364] EtOH(8 mL) 중의 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(0.685 g, 1.62 mmol, 1 eq)의 용액에 1M HCl(4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, MeOH로 공비혼합해 물을 제거하여 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드(38 mg, 86% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51(s, 3 H) 2.26-2.37(m, 1 H) 2.72-2.85(m, 1 H) 3.07(s, 3 H) 4.10-4.20(m, 1 H) 4.27-4.38(m, 1 H) 7.73(s, 1 H) 7.80(s, 1 H) 7.98(d, J=8.39 Hz, 1 H) 8.02(d, J=0.78 Hz, 1 H) 8.31(s, 1 H) 8.72(s, 1 H) 9.30(s, 1 H) 10.23(s, 1 H) 11.01(br. s., 1 H). LC-MS M+H⁺ 390.1.

[0365] 실시예 10

[0366] (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0367]

[0368] 단계 A: 에틸 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐) 부탄오에이트

[0369] 아세트니트릴(10 mL) 중의 2-(1H-피라졸-4-일)-1,3-벤즈옥사졸(0.250 g, 1.35 mmol)의 용액에 탄산 세슘(1.10 g, 3.38 mmol, 2.5 eq), 나트륨 요오다이드(0.041 g, 0.270 mmol, 0.2 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.504 g, 1.76 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드로 여과하였다. 여액을 증발시키고, 조질물을 10 내지 100%의 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.482 g, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 392.1.

[0370] 단계 B: (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0371] THF/H₂O(20 mL:10 mL) 중의 에틸 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.482 g, 1.23 mmol)의 용액에 수산화리튬(0.295 g, 12.3 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1M HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(0.420 g, 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 364.1.

[0372] 단계 C: (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

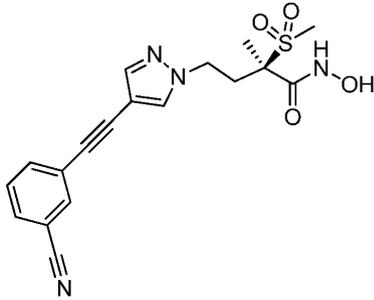
[0373] 2-MeTHF(30 mL) 중의 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(0.420 g, 1.16 mmol)의 용액에 N-메틸 모폴린(0.165 g, 1.62 mmol, 1.4 eq), 이어서 CDMT(0.244 g, 1.39 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(0.162 g, 1.39 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 반응물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 용액을 2-MeTHF(100 mL)로 추출하였다. 수성층을 2-MeTHF(150 mL)로 재추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조질 물질을 30 내지 100%의 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(410 mg, 77% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS M-H 461.3.

[0374] 단계 D: (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0375] EtOH(40 mL) 중의 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(0.410 g, 0.886 mmol)의 용액에 1M HCl(20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 0.1% 포름산 개질제를 포함하는 5 내지 95%의 아세트니트릴/물을 사용하는 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 표적 분획을 합치고, 증발시켜 (2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(120 mg, 36% 수율)를 연갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.50(s, 3 H) 2.21-2.40(m, 1 H) 2.70-2.87(m, 1 H) 3.06(s, 3 H) 4.03-4.21(m, 1 H) 4.26-4.51(m, 1 H) 7.27-7.44(m, 2 H) 7.63-7.78(m, 2 H) 8.14(s, 1 H) 8.64(s, 1 H) 9.23(br. s., 1 H) 10.99(br. s., 1 H). LC-MS M+H⁺ 379.1.

[0376] 실시예 11

[0377] (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0378]

[0379] 단계 A: 에틸 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0380] 아세트니트릴(10 mL) 중의 3-에틸일벤조니트릴(0.25 g, 1.26 mmol)의 용액에 탄산 세슘(1.03 g, 3.16 mmol, 2.5 eq), 나트륨 요오다이드(0.038 g, 0.253 mmol, 0.2 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.472 g, 1.64 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드로 여과하였다. 여액을 증발시키고, 조질 물질을 10 내지 100%의 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.415 g, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 400.2.

[0381] 단계 B: (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0382] THF-H₂O(20 mL:10 mL) 중의 에틸 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.415 g, 1.04 mmol)의 용액에 수산화리튬(0.249 g, 10.4 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1M HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(0.360g, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 372.1.

[0383] 단계 C: (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

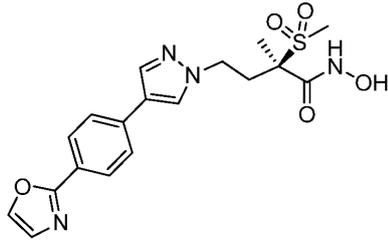
[0384] 2-MeTHF(30 mL) 중의 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(0.360 g, 0.969 mmol)의 용액에 N-메틸 모폴린(0.139 g, 1.36 mmol, 1.4 eq), 이어서 CDMT(0.204 g, 1.16 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(0.136 g, 1.16 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 용액을 2-MeTHF(100 mL)로 추출하였다. 수성층을 2-MeTHF(150 mL)로 재추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질물을 30 내지 100%의 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(209 mg, 46% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS M-H 469.3.

[0385] 단계 D: (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0386] EtOH(40 mL) 중의 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(0.209 g, 0.444 mmol)의 용액에 1M HCl(20 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, MeOH에 용해시키고, 다시 농축시켜 (2R)-4-{4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(160 mg, 93% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46(s, 3 H), 2.18-2.30(m, 1 H), 2.64-2.77(m, 1 H), 3.05(s, 3 H), 4.04-4.12(m, 1 H), 4.17-4.28(m, 1 H), 7.55-7.63(m, 1 H), 7.74(s, 1 H), 7.76-7.86(m, 2 H), 7.91-7.96(m, 1 H), 8.18(s, 1 H), 10.89-11.04(m, 1 H). LC-MS M+H⁺ 387.1.

[0387] **실시예 12**

[0388] (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드



[0389]

[0390] 단계 A: 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트

[0391] 아세트니트릴(10 mL) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.8 g, 4.12 mmol)의 용액에 탄산 세슘(3.36 g, 10.3 mmol, 2.5 eq), 나트륨 요오다이드(0.124 g, 0.825 mmol, 0.2 eq) 및 (R)-에틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(1.54 g, 5.36 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드로 여과하고, 여액을 증발 건조시켰다. 조질 생성물을 10 내지 100%의 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트(0.810 g, 49% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 401.3.

[0392] 단계 B: (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄산

[0393] 마이크로 반응기 바이알에 MeOH(2.5 mL) 중의 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄오에이트(0.2 g, 0.5 mmol)의 용액에 2-(4-브로모페닐)-1,3-옥사졸(0.118 g, 0.525 mmol, 1.05 eq), 탄산 칼륨(0.214 g, 1.5 mmol, 3 eq) 및 팔라듐 테트라키스(0.117 g, 0.1 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 마이크로 반응기에서 5분 동안 조사시켰다. 바이알을 실온으로 냉각하고, 물(2 mL) 중의 수산화리튬(0.036 g, 1.5 mmol, 3 eq) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 1M 수산화나트륨(50 mL)으로 세척하였다. 수성층을 분리하고, 6M HCl을 사용하여 pH를 1로 산성화시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일]부탄산(0.125 g, 64% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 390.1.

[0394] 단계 C: (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드

[0395] 2-메틸테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄산(0.125 g, 0.321 mmol)의 용액에 n-메틸 모폴린(0.046 g, 0.449 mmol, 1.4 eq), 이어서 CDMT(0.068 g, 0.385 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 0-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(0.045 g, 0.385 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 용액을 2-MeTHF(100 mL)로 추출하였다. 수성층을 2-MeTHF(150 mL)로 재추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조질 물질을 50 내지 100%의 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(31 mg, 20% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS M-H 487.5.

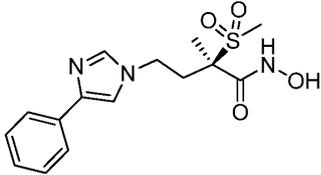
[0396] 단계 D: (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드

[0397] EtOH(20 mL) 중의 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(0.031 g, 0.063 mmol)의 용액에 6M HCl(5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 0.1% 포름산 개질제를 포함한 5 내지 95%의 아세트니트릴/물을 사용하는 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 표적 분획을 합치고, 증발시켜 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드(6 mg, 20% 수율)를

백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 1.22-1.30(m, 3 H), 2.44-2.59(m, 1 H), 2.76-2.92(m, 1 H), 2.94-3.11(m, 3 H), 4.19-4.45(m, 2 H), 7.23(s, 1 H), 7.45-7.56(m, 2 H), 7.66-7.74(m, 2 H), 7.80-7.86(m, 1 H), 7.93-8.06(m, 2 H). LC-MS $\text{M}+\text{H}^+$ 405.1.

[0398] **실시예 13**

[0399] **N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄아마이드**



[0400]

[0401] **단계 A: 1-(2-요오도에틸)-4-페닐-1H-이미다졸**

[0402] DCM(10 mL) 중의 2-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)에탄올(500 mg, 2.66 mmol, 1 eq)의 용액에 PPh_3 (778 mg, 2.96 mmol, 1.1 eq), 이미다졸(203 mg, 2.98 mmol, 1.1 eq) 및 요오드(753 mg, 2.97 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기층을 1N HCl로 추출하였다. 이어서, 합친 산 추출물을 고체 탄산 나트륨을 사용하여 pH를 약 8로 조절하였다. 수성층을 Et_2O 로 2회 추출하였다. 합친 에터 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 1-(2-요오도에틸)-4-페닐-1H-이미다졸(623 mg, 78% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS $\text{M}+\text{H}^+$ 298.9.

[0403] **단계 B: 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄오에이트**

[0404] DMF(7 mL) 중의 에틸 2-(메틸설포닐)프로판오에이트(377 mg, 2.09 mmol, 1 eq) 및 1-(2-요오도에틸)-4-페닐-1H-이미다졸(623 mg, 2.09 mmol, 1 eq)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.70 g, 5.22 mmol, 2.5 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서, 이어서 추가 24시간 동안 45°C에서 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질 생성물 혼합물을 헵탄 중의 10 내지 95%의 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄오에이트(335 mg, 46% 수율)를 수득하였다. LC-MS $\text{M}+\text{H}^+$ 351.1.

[0405] **단계 C: 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄산**

[0406] THF/MeOH/물(4:1:1) 중의 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄오에이트(335 mg, 0.956 mmol, 1 eq)의 용액에 수산화리튬 일수화물(160 mg, 3.82 mmol, 4 eq)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 HCl(1 N)로 희석하고, MCX 컬럼(6 g) 상에서 담지시켰다. 컬럼을 1 컬럼 부피의 물과 2 컬럼 부피의 MeOH로 세척하였다. 세척물을 버렸다. 이어서, 컬럼을 메탄올 중의 NH_3 (0.5 N)으로 용리시켰다. 용리제를 농축시켜 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄산(304 mg, 98% 수율)을 수득하였다. LC-MS $\text{M}+\text{H}^+$ 323.4.

[0407] **단계 D: 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드**

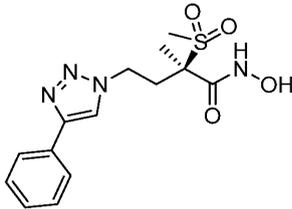
[0408] DCM(10 mL) 중의 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄산(304.6 mg, 0.945 mmol, 1 eq)의 용액에 TEA(172 mg, 1.70 mmol, 0.237 mL, 1.80 eq), EDCI(254 mg, 1.32 mmol, 1.4 eq), HOBT(260 mg, 1.70 mmol, 1.80 eq) 및 *O*-테트라하이드로-2-*H*-피란-2-일하이드록실아민(166 mg, 1.42 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM과 물로 희석하였다. 수성층을 DCM으로 수회 추출하고, 합친 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 농축시켰다. 조질 생성물 혼합물을 실리카 겔 상에서 흡수시키고, EtOAc-헵탄 구배로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(24 mg, 6% 수율)를 수득하였다. LC-MS $\text{M}+\text{H}^+$ 422.6.

[0409] 단계 E: N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄아마이드

[0410] DCM(4 mL) 중의 2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(24.3 mg, 0.058 mmol, 1 eq)의 용액에 다이옥산 중의 4 M HCl(0.290 mL, 1.16 mmol, 20 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. MeOH(100 μL)를 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켜 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄아마이드(8.1 mg, 37% 수율)를 수득하였다. LC-MS M+H⁺ 338.5.

[0411] **실시예 14**

[0412] (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부탄아마이드

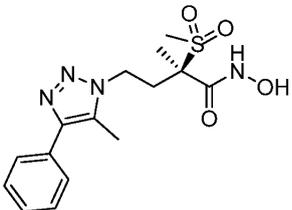


[0413]

[0414] DMSO(2 mL) 중의 (2R)-4-아자이도-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(200 mg, 0.622 mmol, 1 eq)의 용액에 에틸 벤젠(64 mg, 0.622 mmol, 1 eq), CuI(24 mg, 0.124 mmol, 0.2 eq) 및 Na₂CO₃(200 mg, 1.9 mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 무기 물질을 제거한 후, TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 농축시켰다(제네박(Genevac) 사용). 조질 생성물 혼합물을 0.1% 포름산 구배를 포함하는 물 중의 0 내지 80%의 MeCN으로 용리하는 C18 컬럼(5 g) 상에서 역상 크로마토그래피로 정제하여(유속은 12 mL/분) (2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부탄아마이드(160 mg, 76% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.10-10.92(m, 1 H), 9.36-9.15(m, 1 H), 8.62(s, 1 H), 7.90-7.71(m, 2 H), 7.48-7.39(m, 2 H), 7.35-7.25(m, 1 H), 4.59-4.43(m, 1 H), 4.38-4.20(m, 1 H), 3.06(s, 3 H), 2.88-2.71(m, 1 H), 2.39-2.27(m, 1 H), 1.52(s, 3 H). LC-MS M+H⁺ 339.2.

[0415] **실시예 15**

[0416] (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0417]

[0418] 단계 A: 에틸 (2R)-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0419] 톨루엔(10 mL) 및 DMSO(10 mL) 중의 에틸 (2R)-4-아자이도-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(2580 mg, 10.3 mmol, 1 eq)의 용액에 프로프-1-인-1-일벤젠(1200 mg, 10.33 mmol, 1 eq) 및 "Ru 촉매(300 mg)", 클로로(벤다메틸사이클로헥사다이엔일)비스(트라이페닐포스핀)루테늄(II)[CAS 92361-49-4]을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열한 후, 실온에서 2일 동안 정치시켰다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켜 구조 이성질체 생성물인 에틸 (2R)-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트 및 에틸 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트의 혼합물을 수득하였다.

[0420] 단계 B: (2R)-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산

[0421] THF(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 에틸 (2R)-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트 및 에틸 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(150

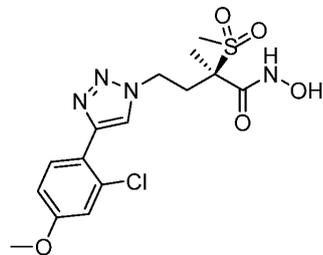
mg, 0.41 mmol, 1 eq)의 혼합물의 용액에 LiOH(0.41 mmol, 1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl을 사용하여 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축시키고, 조질 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0422] 단계 C: (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드

[0423] THF(5 mL) 중의 (2R)-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산 및 (2R)-2-메틸-4-(4-메틸-5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄산(115 mg, 0.341 mmol, 1 eq)의 용액에 N-메틸 모폴린(65.5 mg, 0.341 mmol, 1 eq) 및 CDMT(59.9 mg, 0.341 mmol, 1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민(39.9 mg, 0.341 mmol, 1 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 커플링 반응을 완료하자(LC-MS 모니터링으로 관찰됨), TFA(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 상응하는 구조 이성질체인 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(4-메틸-5-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드를 포함하는 (2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(14 mg)를 10:1의 혼합물로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.61-7.67(m, 2 H), 7.43-7.50(m, 2 H), 7.38(d, J=7.42 Hz, 1 H), 4.51-4.63(m, 1 H), 4.36-4.48(m, 1 H), 3.06(s, 3 H), 2.85-2.93(m, 1 H), 2.51(s, 3 H), 2.43(ddd, J=13.42, 10.10, 5.37 Hz, 1 H), 1.72(s, 3 H). LC-MS M+H⁺ 353.1.

[0424] 실시예 16

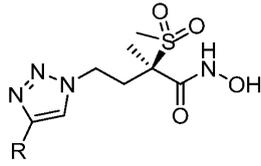
[0425] (2R)-4-[4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드



[0426]

[0427] EtOH-H₂O(7 mL:1 mL) 중의 2-클로로-1-에틸일-4-메톡시벤젠(15 mg, 0.093 mmol, 1 eq) 및 (2R)-4-아자이도-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(30 mg, 0.093 mmol, 1 eq)의 용액에 나트륨 아스코르베이트(19 mg, 0.093 mmol, 1 eq) 및 CuSO₄(9 mg, 0.037 mmol, 0.4 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 EtOH/H₂O를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, CuSO₄ 고체를 여과하였다. 여액을 실리카 상에 흡수시키고, 0 내지 100%의 EtOAc/Hpt로 용리하는 12 g 실리카 겔 컬럼 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-4-[4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(18 mg)를 수득하였다. EtOH(93 mL) 중의 (2R)-4-[4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드(18 mg, 0.037 mmol, 1 eq)의 용액에 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 농축시켜 (2R)-4-[4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드(10 mg, 67% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.69(s, 1 H), 7.80(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.15(d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.09-7.02(m, 1 H), 4.85-4.73(m, 1 H), 4.71-4.57(m, 1 H), 3.87(s, 3 H), 3.07(s, 4 H), 2.63-2.50(m, 1 H), 1.69(s, 3 H). LC-MS M+H⁺ 403.1.

[0428] 실시예 17 내지 24



[0429]

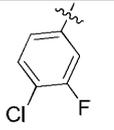
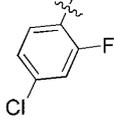
[0430] 실시예 17 내지 24(표 2)를 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다:

[0431] EtOH/H₂O(5:1) 중의 (2R)-4-아자이드-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드 (1 eq) 및 적절한 알킨(2 eq)의 용액에 CuSO₄(0.4 eq) 및 나트륨 아스코르베이트(1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 1 M HCl 용액을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축 건조시켰다. 조질 생성물 혼합물을 HPLC로 정제하였다.

[0432] [표 2]

실시예	R	화합물 명칭	HPLC 체류 시간 (분) ^a	MW ^b	MS ^c
17		(2R)-4-[4-(2,3-다이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.16	374.086	375.1119
18		(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(2,3,4-트라이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]부탄아마이드	2.28	392.0766	393.1049
19		(2R)-4-[4-(2,3-다이클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.4	406.0269	407.0161
20		(2R)-4-[4-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.19	374.086	375.181
21		(2R)-4-[4-(3,4-다이클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.52	406.0269	407.0463
22		(2R)-4-[4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-	2.13	386.106	387.2477

[0433]

		(메틸설폰일)부탄아마이드			
23		(2R)-4-[4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.38	390.0565	391.1868
24		(2R)-4-[4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.37	390.0565	391.1868

[0434]

[0435]

a. HPLC 방법 컬럼: 워터스 아틀란티스 dC18 4.6 x 50 mm, 5 μm. 이동상 A: 물 중의 0.05% TFA. 이동상 B: MeCN 중의 0.05% TFA. 유속: 2.0 mL/분. 구배: 4분에 걸쳐 95% H₂O/5% MeCN 내지 5% H₂O/95% MeCN, 5% H₂O/95% MeCN에서 5분 까지 정지.

[0436]

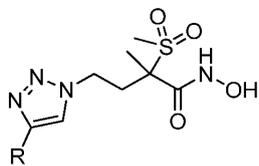
b. 계산된 정확한 분자량.

[0437]

c. MS 관찰된 이온 m/z(M+1).

[0438]

실시예 25 내지 39



[0439]

[0440]

실시예 16 내지 24에 기재된 방법과 유사하게, 라이브러리 정렬 포맷으로 실시예 25 내지 39를 중간체인 4-아자이도-2-메틸-2-(메틸설폰일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아마이드로부터 제조하였다. 최종 생성물을 HPLC로 정제하였다. 실시예 25 내지 39에 대한 특정화 데이터가 하기 표 3에 제시된다:

[0441]

[표 3]

실시예	화합물 명칭	HPLC 체류 시간 (분)	Mw ^c	MS ^d	HPLC 방법 ^{a,b}
25	4-(4-[(4-브로모페닐)설파닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.551	462	463	A
26	4-[4-(4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.573	372.1	373	A
27	4-(4-[(3-클로로페닐)설파닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.672	418.1	419	A

[0442]

28	4-(4-{{(2-t-부틸페닐)설파닐}메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.701	440.2	441	B
29	4-(4-{{(4-클로로페닐)설파닐}메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.677	418.1	419	A
30	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-{{(나프탈렌-2-일옥시)메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}}부탄아마이드	2.807	418.1	419	A
31	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-{{(2-(프로판-2-일)페닐)설파닐}메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}부탄아마이드	2.95	426.1	427	A
32	4-(4-{{(2-에틸페닐)설파닐}메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.763	412.1	413	A
33	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-{{(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}}부탄아마이드	1.331	436.1	437	B
34	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-{{(나프탈렌-1-일옥시)메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}}부탄아마이드	1.478	418.1	419	B
35	4-{4-{{(3-t-부틸페녹시)메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.687	424.2	425	B
36	N-하이드록시-2-메틸-4-(4-{{(3-(메틸설파닐)페녹시)메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.216	414.1	415	B

[0443]

37	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(4-메틸페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.306	352.1	353	A
38	4-[4-(2-브로모페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.318	416	417	A
39	4-{4-{{(2,5-다이메틸페녹시)메틸}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.829	396.1	397	B

[0444]

[0445]

a. HPLC 방법 A

[0446]

컬럼: 웰치 XB-C18 2.1 x 50 mm 5 μm/0.05% TFA. 이동상 A: 물 중의 0.05% TFA. 이동상 B: MeCN 중의 0.05% TFA. 유속: 2.0 mL/분.

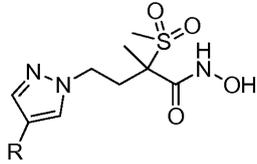
[0447] b. HPLC 방법 B

[0448] 컬럼: 웰치 XB-C18 2.1 x 50 mm 5 μm/0.05% TFA. 이동상 A: 물 중의 0.05% NH₄OH. 이동상 B: MeCN 중의 0.05% NH₄OH. 유속: 2.0 mL/분.

[0449] c. 계산된 정확한 분자량

[0450] d. MS 관찰된 이온 $m/z(M+1)$

[0451] **실시예 40 내지 92**



[0452]

[0453] 2-메틸-2-(메틸설폰일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드 및 적절한 아릴 브로마이드로부터 스즈키 반응 조건을 사용하는 라이브러리 포맷, 이어서 일반적 절차 1 또는 2에 따른 산 탈보호로 실시예 40 내지 92를 제조하였다. 실시예 40 내지 92에 대한 특정화 데이터가 하기 표 4에 제시된다.

[0454] **일반적 절차 1(헤테로원자가 함유되지 않은 아릴 브로마이드)**

[0455] 2-메틸-2-(메틸설폰일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드(DMF 중의 600 μl의 0.16 M 용액, 100 μM, 1 당량)의 용액에 아릴 브로마이드(100 μM, 1 당량)를 첨가하였다. K₂CO₃(약 40 mg, 약 300 μmol, 약 3.0 당량) 및 물(60 μL)을 각각의 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼지한 후, Pd(II) EnCat BINAP30(MFCD07785498, 0.3 mmol/g의 Pd 로딩, Pd/BINAP = 1.0/0.25, 50 mg, 15 μmol, 0.15 당량)을 질소 흐름 하에 각각의 바이알에 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고, 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 DCM(DCM에서의 용해성이 불량한 경우, MeOH)에 용해시켰다. 다이옥산(300 μL) 중의 4M HCl을 첨가하고, 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 흔들었다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 조질 생성물을 HPLC로 정제하였다.

[0456] **일반적 절차 2(헤테로원자가 함유되어 있는 아릴 브로마이드)**

[0457] 2-메틸-2-(메틸설폰일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드(다이옥산 중의 800 μL의 0.165 M 용액, 100 μmol, 1 당량)의 용액에 Cs₂CO₃(약 65 mg, 약 200 μmol, 약 2.0 당량) 및 물(100 μL)을 첨가하였다. 바이알을 질소로 퍼지한 후, Pd-118 촉매(약 1.5 mg, 약 2 μmol, 약 0.02 당량)를 질소 흐름 하에 각각의 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물의 수성 분획을 제거하고, 유기 분획을 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM(또는 DCM에서의 용해성이 적절하지 않은 경우, MeOH)에 용해시켰다. 다이옥산(300 μL) 중의 4M HCl을 첨가하고, 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 흔들었다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 조질 생성물을 HPLC로 정제하였다.

[0458] [표 4]

실시에 번호	화합물 명칭	HPLC 체류 시간 ^{a,b} (분)	MW ^c	MS ^d	HPLC 방법	제조 방법 (1 또는 2)
40	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드	1.793	337.1	338	B	1
41	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.939	351.1	352	B	1
42	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.944	351.1	352	B	1
43	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.914	351.1	352	B	1
44	N-하이드록시-4-[4-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.226	353.1	354	A	1
45	4-[4-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.64	355.1	356	A	1
46	4-[4-(2-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.762	362.1	363	B	1

[0459]

47	4-[4-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.722	362.1	363	B	1
48	4-[4-(3-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.508	362.1	363	A	1
49	N-하이드록시-4-[4-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.22	367.1	368	A	1
50	N-하이드록시-4-[4-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.287	367.1	368	A	1
51	N-하이드록시-4-[4-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.607	367.1	368	A	1
52	4-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.829	369.1	370	A	1
53	4-[4-(3-플루오로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.798	369.1	370	A	1
54	4-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.421	372.1	373	A	1

[0460]

55	4-[4-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.724	373.1	374	A	1
56	4-[4-(2,5-다이플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.708	373.1	374	A	1
57	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(40-92be)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	2.075	377.1	378	A	1
58	4-[4-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.551	379.1	380	A	1
59	4-[4-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.616	380.1	381	A	1
60	4-[4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.614	385.1	386	A	1
61	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	2.444	391.1	392	A	1
62	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	2.36	391.1	392	A	1

[0461]

63	4-[4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.519	395.1	396	A	1
64	4-[4-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.701	396.1	397	A	1
65	4-[4-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.421	397.1	398	A	1
66	4-[4-(1-시아노사이클로프로필)페닐]-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.655	402.1	403	A	1
67	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸퀴놀린-6-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.958	402.1	403	A	1
68	4-[4-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.943	403.1	404	B	1
69	4-[4-(3-아미노이소퀴놀린-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.643	403.1	404	B	1
70	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	2.342	403.1	404	A	1

[0462]

71	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-[3-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	2.433	403.1	404	A	1
72	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	2.47	404.1	405	A	1
73	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-[4-(1,2-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	2.598	404.1	405	A	1
74	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-[3-(1,2-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	2.638	404.1	405	A	1
75	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	2.626	405.1	406	A	1
76	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	1.856	406.1	407	B	2
77	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	2.612	406.1	407	A	2
78	4-[4-(3-시아노-4-에톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.723	406.1	407	A	2
79	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-2-	2.501	408.1	409	A	2

[0463]

	(메틸설폰일)부탄아마이드					
80	4-[4-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.955	409.1	410	A	2
81	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[6-(2-메틸프로폭시)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.824	410.2	411	A	2
82	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.509	417.1	418	A	2
83	4-[4-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.112	417.1	418	A	2
84	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.371	417.1	418	A	2
85	4-{4-[3-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.097	418.1	419	A	2
86	6-{1-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설폰일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-인돌-2-	2.203	419.1	420	A	2

[0464]

	카복사마이드					
87	5-{1-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-인돌-2-카복사마이드	2.124	419.1	420	A	2
88	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[3-(트라이플루오로메톡시)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	3.026	421.1	422	A	2
89	4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.108	421.1	422	A	2
90	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,2,3-티아다리아졸-4-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	1.852	421.1	422	B	2
91	4-[4-(2-에틸-1,3-벤조디아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.701	422.1	423	A	2
92	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.32	429.1	430	A	2

[0465]

[0466] a. HPLC 방법 A

[0467] 컬럼: 웰치 XB-C18 2.1 x 50 mm 5 μm/0.05% TFA. 이동상 A: 물 중의 0.05% TFA. 이동상 B: MeCN 중의 0.05% TFA. 유속: 2.0 mL/분.

[0468] b. HPLC 방법 B

[0469] 컬럼: 웰치 XB-C18 2.1 x 50 mm 5 μm/0.05% TFA. 이동상 A: 물 중의 0.05% NH₄OH. 이동상 B: MeCN 중의 0.05% NH₄OH. 유속: 2.0 mL/분.

[0470] c. 계산된 정확한 분자량

[0471] d. MS 관찰된 이온 $m/z(M+1)$.

[0472] 생물학적 실시예

[0473] 화합물의 생물학적 활성을 평가하기 위하여, 선택된 시험관 내 분석을 선택된 화학식 I의 화합물에 대해 실시하였다. 하나의 분석에서, 상기 화합물이 지질다당체(LPS, 그람-음성균의 외막 구성성분임)의 합성을 저해하는 능력을 측정하였다. 상기 합성의 저해는 박테리아에게 치명적이다. 상기 분석에서, 상기 화합물이 LpxC(LPS의 생합성 경로에서의 첫번째 효소임)를 억제하는 능력을 측정하였다(IC₅₀으로서 측정함). 추가로, MIC(최소 억제 농도)를 일부 박테리아에서 측정하였다. 상세한 프로토콜이 하기에 기재되어 있다:

- [0474] (A) 녹농균으로부터의 LpxC 효소의 IC₅₀ 분석(PA LpxC 효소의 IC₅₀으로서 표지함):
- [0475] 맬리크제이(Malikzay) 등의 2006년 포스터에 기술된 방법인 LpxC(UDP-3-O-(R-3-하이드록시미리스토일)-GlcNAc 디아세틸라아제의 선별과 유사한 방법으로, 바이오트로브 래피드파이어(BioTrove RapidFire) HTS 질량 분석법 (문헌[aNew Lead Discovery and bInflammation and Infectious Disease, cStructural Chemistry, 미국 뉴저지주 07033 케닐워스 소재 셰링-플라우 리서치 인스티튜트(Schering-Plough Research Institute)(미국 매사추세츠주 01801 워번 스위트 4000 길스트리트 12 소재 바이오트로브 인코포레이티드)]을 사용하여, LpxC 효소 분석에서 IC₅₀을 측정하였다. 요약하면, 대장균-과발현 박테리아로부터 정제한 녹농균의 LpxC 효소(0.1 nM)를, 억제제 화합물의 존재 및 부재 하에, 최종 부피 50 μ l(0.5 μ M UDP-3-O-(R-3-하이드록시데칸오일)-N-아세틸글루코사민, 1 mg/mL BSA 및 50 mM 나트륨 포스페이트 완충액 함유, pH 8.0)로, 25°C에서 항온처리하였다. 1시간 말기에, HCl(1 N, 5 μ l)을 첨가하여 효소 반응을 중단시키고, 플레이트를 원심분리하고, 이어서 바이오트로브 래피드파이어 HTMS 질량 분석 시스템으로 처리하였다. 효소-부재 대조군을, %전환 값으로부터 IC₅₀ 값을 계산하는데 사용하였다.
- [0476] (B) MIC 측정:
- [0477] 실시예에 기술된 화합물의 시험관 내 항박테리아 활성을, 클리니칼 앤드 레보라토리 스탠다즈 인스티튜트(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)에 따른 최소 억제 농도(MIC) 시험으로 평가하였다(문헌 [Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically]; 문헌[Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M7-A8 [ISBN 1-56238-689-1]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006]; 문헌[Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing]; 및 문헌[Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20 [ISBN1-56238-716-2]. Clinical and Laboratory Standards Institute] 참조).
- [0478] MIC 측정은 화합물의 항박테리아 활성을 평가하기 위한 표준 실험 방법이다. MIC는 밤새 항온처리 하고난 뒤의 박테리아의 가시적 성장을 억제하는 최저 약물 농도를 나타낸다. MIC 값을 측정하기 위하여, 지정된 박테리아 균주를 일련의 약물 농도(예컨대, 0.06 μ g/mL 내지 64 μ g/mL)로 항온처리하였다. 전형적으로, 약물 농도 범위는 2배로 증가(예컨대, 0.06 μ g/mL, 0.12 μ g/mL, 0.25 μ g/mL, 0.50 μ g/mL, 1.0 μ g/mL 등)시키고, 대략 동일한 수의 박테리아를 다양한 약물 농도로 모두 개별적으로 항온처리하였다. 이어서, MIC를 각각의 농도에서 약물 효과를 가시적으로 조사함으로써 측정하였고, 약물-부재 대조군과 비교하여 박테리아의 성장을 억제하는 최저 약물 농도를 확인하였다. 전형적으로, 박테리아는 MIC보다 낮은 약물 농도에서 계속 성장하였고, MIC 이상의 농도에서는 성장하지 않았다.
- [0479] 하기 표 2 및 3에 기재된 MIC 값은, 각각의 시험 화합물을 이중으로 평가한 분석으로부터 유도되었다. 2중 값이 0 내지 2배로 변하는 경우, 2개 중 낮은 값을 하기에 기록하였다. 일반적으로, 2중 값이 2배 초과로 변하는 경우, 분석은 유효하지 않은 것으로 간주하고, 2중 값 사이의 편차가 2배 이하가 될 때까지 반복하였다. 상기 언급된 CLSI 지침에서, MIC 분석 각각에서 적절한 품질의 대조군을 제공하기 위해, 대조군 생물 및 기준 화합물 둘 다를 사용하였다. 이러한 대조군 생물 및 기준 화합물로부터 산출된 MIC 값은, 유효하고 본원에 포함되는 것으로 간주되는 분석을 위한 지정된 범위 내에 있어야 할 것이 요구된다. 당업자는, MIC 값이 실험 사이에서 변할 수 있고 변함을 인지할 것이다. 일반적으로, MIC 값은 종종 실험 사이에서 +/- 2배로 변함을 인지해야 한다. 각각의 화합물 및 각각의 미생물에 대한 단일 MIC를 기록하였지만, 독자는 각각의 화합물을 단지 1회만 시험하였다고 결론지어서는 안된다. 일부 화합물은 다중으로 시험하였다. 상기 표 2 및 3에 기록된 데이터는 화합물의 상대적인 활성을 나타내고, 상기 언급된 지침에 비추어 각각의 경우에 상이한 MIC가 산출될 수 있다.
- [0480] 하기 박테리아 균주를 MIC 측정에서 사용하였다:
- [0481] (1) 아시네토박터 바우마니/해몰리티쿠스: 다제내성 임상 분리주, 하기 표 5에서 AB-3167로 표지함;
- [0482] (2) 대장균 EC-1: VOGEL, 마우스 독성, 하기 표 5에서 EC-1로 표지함;
- [0483] (3) 페렴간균: 시프로플록사신-내성 분리주, 광범위 베타-락타마아제(ESBL) 발현, 임상 분리주, 하기 표 5에서 KP-3700으로 표지함; 및
- [0484] (4) 녹농균 UI-18: 야생형, 하기 표 5에서 PA-7로 표지함;

[0485] [표 5]

[0486] 생물학적 데이터

실시예 번호	화합물 명칭	PA:IC ₅₀ (nM)	AB-3167 (µg/ml)	EC-1 (µg/ml)	KP-3700 (µg/ml)	PA-7 (µg/ml)
1	(2R)-4-[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드		>64.0	8	16	1
2	(2R)-4-(4-사이클로헥실-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	0.752	>64.0	32	64	1
3	(2R)-4-(4-사이클로펜틸-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	14.3	64	64	64	8
4	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	14.6	>64.0	8	32	8
5	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	>100	>64.0	>64.0	>64.0	32
6	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드	1.61	>64.0	16	64	1
7	(2R)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	620	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
8	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	>100	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
9	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(퀴놀살린-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	19	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0

[0487]

10	(2R)-4-[4-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	13.8	32	32	>64.0	32
11	(2R)-4-[4-[(3-시아노페닐)에틸일]-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	12.1	>64.0	32	64	16
12	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	0.963				
13	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)부탄아마이드		>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
14	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부탄아마이드	0.85	>64.0	32	32	2
15	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-4-(5-메틸-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	21.3	>64.0	>64.0	>64.0	32
16	(2R)-4-[4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	4.71	>64.0	8	32	8
17	(2R)-4-[4-(2,3-다이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	8.08	>64.0	32	64	4
18	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(2,3,4-트라이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]부탄아마이드	3.29				
19	(2R)-4-[4-(2,3-다이클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.95	>64.0	8	16	4
20	(2R)-4-[4-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.87	>64.0	32	>64.0	4
21	(2R)-4-[4-(3,4-다이클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.67	>64.0	16	32	2

[0488]

22	(2R)-4-[4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.2	>64.0	4	32	2
23	(2R)-4-[4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	0.912	>64.0	8	64	2
24	(2R)-4-[4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	0.657	>64.0	2	4	1
25	4-(4-[(4-브로모페닐)설파닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	10.1				
26	4-[4-(4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.87	>64.0	32	32	4
27	4-(4-[(3-클로로페닐)설파닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	12.2	>64.0	>64.0	>64.0	64
28	4-(4-[(2-te-부틸페닐)설파닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	174	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
29	4-(4-[(4-클로로페닐)설파닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	8.82	>64.0	>64.0	>64.0	32
30	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-[(나프탈렌-2-일옥시)메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]부탄아마이드	3.76	>64.0	>64.0	>64.0	32
31	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-[(2-(프로판-2-일)페닐)설파닐]메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]부탄아마이드	303	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
32	4-(4-[(2-에틸페닐)설파닐]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	50.9	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
33	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(4-[(4-(트라이플루오로메틸)페녹시]메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]부탄아마이드	9.6	>64.0	64	>64.0	32

[0489]

34	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[(나프탈렌-1-일옥시)메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}부탄아마이드	26.3	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
35	4-{4-[(3-te-부틸페녹시)메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	24	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
36	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[(3-(메틸설폰일)페녹시)메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	6.39	>64.0	>64.0	>64.0	32
37	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(4-메틸페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.39	>64.0	16	64	4
38	4-[4-(2-브로모페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	18.9	>64.0	16	>64.0	32
39	4-{4-[(2,5-다이메틸페녹시)메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	51.3	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
40	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)부탄아마이드	4.63	>64.0	32	>64.0	2
41	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	1.26	>64.0	8	64	2
42	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	6.2	>64.0	64	>64.0	4
43	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	11.3	>64.0	32	>64.0	16
44	N-하이드록시-4-[4-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	21.1	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
45	4-[4-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.5	>64.0	16	64	2

[0490]

46	4-[4-(2-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	72.5	>64.0	4	>64.0	32
47	4-[4-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.15	>64.0	64	>64.0	4
48	4-[4-(3-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	29.3	>64.0	>64.0	>64.0	64
49	N-하이드록시-4-[4-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	90.4	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
50	N-하이드록시-4-[4-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	44.4	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
51	N-하이드록시-4-[4-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	7.3	>64.0	>64.0	>64.0	16
52	4-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	6.93	>64.0	16	64	2
53	4-[4-(3-플루오로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	9.28	>64.0	32	>64.0	16
54	4-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	6.94	>64.0	>64.0	>64.0	16
55	4-[4-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.07	>64.0	8	64	2
56	4-[4-(2,5-다이플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	6.75	>64.0	32	>64.0	8
57	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	3.72	>64.0	>64.0	>64.0	64

[0491]

58	4-[4-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	1.17	>64.0	>64.0	>64.0	4
59	4-[4-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	11.6	>64.0	>64.0	>64.0	64
60	4-[4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	20.1	>64.0	64	>64.0	8
61	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	38.6	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
62	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-[4-(1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	0.754	>64.0	>64.0	>64.0	16
63	4-[4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	6.75	>64.0	>64.0	>64.0	4
64	4-[4-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	0.62	>64.0	64	>64.0	4
65	4-[4-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	93.2	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
66	4-[4-[4-(1-시아노사이클로프로필)페닐]-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.83	>64.0	>64.0	>64.0	16
67	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸퀴놀린-6-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	12.1	>64.0	>64.0	>64.0	32
68	4-[4-[3-(다이플루오로메톡시)페닐]-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.1	>64.0	64	>64.0	8
69	4-[4-(3-아미노이소퀴놀린-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.57	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0

[0492]

70	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	4.11	>64.0	64	>64.0	32
71	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[3-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	5.12	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
72	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	0.373	>64.0	4	16	2
73	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[4-(1,2-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	0.35	>64.0	4	16	2
74	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[3-(1,2-옥사졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	2.45	>64.0	>64.0	>64.0	32
75	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[4-(8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-1-일]부탄아마이드	7.17	>64.0	>64.0	>64.0	64
76	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	37.3	>64.0	>64.0	>64.0	64
77	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-{4-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	19.5	>64.0	>64.0	>64.0	64
78	4-[4-(3-시아노-4-에톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	21.7	>64.0	>64.0	>64.0	64
79	N-하이드록시-2-메틸-4-[4-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	6.22	>64.0	64	>64.0	16
80	4-[4-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	75.8	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
81	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[6-(2-메틸프로폭시)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일]-2-(메틸설폰일)부탄아마이드	2.07	>64.0	8	32	32

[0493]

82	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	3.29	>64.0	8	32	16
83	4-[4-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	>100				
84	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	6.44	>64.0	16	>64.0	64
85	4-{4-[3-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	58.9	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
86	6-{1-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-인돌-2-카복사마이드	14.5	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
87	5-{1-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-인돌-2-카복사마이드	63.6	>64.0	>64.0	>64.0	>64.0
88	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[3-(트라이플루오로메톡시)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	0.652	64	32	>64.0	8
89	4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]-1H-피라졸-1-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	>100				
90	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-{4-[4-(1,2,3-티아디아아졸-4-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}부탄아마이드	1.23	>64.0	16	64	4
91	4-[4-(2-에틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸-1-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	2.55	>64.0	32	>64.0	16
92	N-하이드록시-2-메틸-4-{4-[4-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐]-1H-피라졸-1-일}-2-(메틸설포닐)부탄아마이드	5.49	>64.0	32	>64.0	32

[0494]