



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0062876
(43) 공개일자 2008년07월03일

(51) Int. Cl.

C07D 249/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0139039

(22) 출원일자 2006년12월29일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

주식회사 대응제약

경기도 성남시 중원구 상대원동 223-23

(72) 발명자

박준석

경기 용인시 기흥구 동백동 호수마을 계룡 리슈빌
1403동 302호

유경아

경기 수원시 장안구 율전동 375-2 율전이안아파트
107동 303호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 신규한 항진균성 트리아졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 효력있는 항진균 활성을 갖는 새로운 트리아졸 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그의 제조방법, 그를 함유하는 약학적 조성물, 및 진균성 질병의 치료를 위한 그 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

윤연수

서울 송파구 석촌동 255-2호, 2층

한미령

경기 안양시 동안구 비산1동 삼성래미안아파트 12
3동 1205호

심원조

경기도 수원시 장안구 율전동 391-2 경안원룸 103
호

송연정

경기 수원시 영통구 매탄동 176 현대홈타운 113동
102호

김지덕

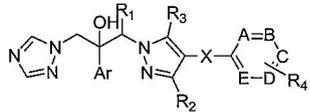
경기 용인시 수지구 신봉동 효성아파트 401동 170
1호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 트리아졸 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

<화학식 1>



상기 화학식 1에서,

Ar은 하나 이상의 할로겐 또는 C₁-C₄의 할로알킬로 치환된 페닐이고;

R₁은 수소, 불소 또는 C₁-C₄의 저급 알킬이며;

R₂, R₃, 및 R₄는 각각 동일하거나 서로 다른 수소, 할로겐, C₁-C₄의 저급 알킬, C₁-C₄의 할로알킬, C₃-C₆의 시클로알킬, C₁-C₄ 알콕시, 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, -NR₅R₆, -CONR₅R₆, -CH₂-CO-R₅, -CH₂-OCO-R₅, -CO-R₅, -COOR₅, -C(=NR₅)NHR₇, -C(=NR₇)OR₇, -SO₂R₇, -NR₅SO₂R₇ 또는 아릴 C₁-C₄ 알킬을 나타내고, 여기서 아릴은 페닐 또는 하나 이상의 할로겐, C₁-C₄의 알킬, C₁-C₄의 할로알킬, C₁-C₄의 할로알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시메틸기로 치환된 페닐을 나타내며, 다만 R₄는 상기한 치환기로부터 각각 독립적으로 동일하거나 상이하게 선택될 수 있는 2 이상의 치환기일 수 있고;

R₅는 수소, C₁-C₄의 알킬, C₃-C₆의 시클로알킬, -COCF₃, 또는 R₂에서 정의된 바와 동일한 아릴 C₁-C₄ 알킬을 나타내고;

R₆는 수소, -CONH₂, -COCH₃, -CN 또는 -(C₁-C₄ 알킬)-NH₂를 나타내고;

R₇은 C₁-C₄의 알킬, C₃-C₆의 시클로알킬, 또는 R₂에서 정의된 바와 동일한 아릴 C₁-C₄ 알킬을 나타내고;

Z는 0, 1 또는 2를 나타내고;

X는 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은, 포화 또는 불포화의 분지되거나 분지되지 않은 탄소수 1-4의 지방족 탄화수소, O, NR₂, CONR₂, R₂-O, R₂-NR₃, R₂-OR₃, R₂-CO-R₃, 또는 질소나 산소가 하나 이상 포함된 5-7각 링의 헤테로 링을 나타내고;

A, B, C, D, E는 각각 질소 또는 탄소를 나타내며, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 또는 트리아진을 형성한다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

C₁-C₄의 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸기이고;

C₁-C₃의 할로알킬기는 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 2-클로로에틸, 2,2-디클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 펜타클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3-클로로프로필, 3,3-디클로로프로필, 3,3,3-트리클로로프로필, 2,2,3,3,3-펜타클로로프로필, 3-플루오로프로필, 3,3-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 헵타플루오로프로필, 4-클로로부틸, 4-플루오로부틸, 4-요오도부틸 또는 4-브로모부틸이며,

C₃-C₆의 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며;

C₁-C₄의 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 또는 tert-부톡

시기이며;

C₁-C₄의 할로알콕시기는 트리플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 2-클로로에톡시, 2-플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에틸, 2-요오도에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 3-클로로프로폭시, 2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 헵타플루오로프로폭시, 4-플루오로부톡시 또는 4-클로로부톡시이며,

할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 원자를 나타내며;

아릴 C₁-C₄ 알킬기는 C₁-C₄ 알킬기의 수소원자가 아릴기로 치환된 기를 의미하며, 아릴은 상기 정의된 바와 같은 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1항에 있어서,

Ar은 하나 이상의 할로겐 또는 C₁-C₄의 할로알킬로 치환된 페닐이고;

R₁은 수소, 불소 또는 C₁-C₄의 저급 알킬이며;

R₂, R₃, 및 R₄는 각각 동일하거나 서로 다른 수소, 할로겐, C₁-C₄의 저급 알킬, C₁-C₄의 할로알킬, C₃-C₆의 시클로알킬, C₁-C₄ 알콕시, 니트로, 시아노, 아미노 또는 히드록시를 나타내며, 다만 R₄는 상기한 치환기로부터 각각 독립적으로 동일하거나 상이하게 선택될 수 있는 2 이상의 치환기일 수 있고;

X는 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은, 포화 또는 불포화의 분지되거나 분지되지 않은 탄소수 1-4의 지방족 탄화수소, O, NR₂, CONR₂, R₂-O, R₂-NR₃, R₂-OR₃, R₂-CO-R₃, 또는 질소나 산소가 하나 이상 포함된 5-7각 링의 헤테로 링을 나타내고;

A, B, C, D, E는 각각 질소 또는 탄소를 나타내며, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 또는 트리아진을 형성하는 것인 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1항에 있어서,

(2R,3R)-3-(4-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 1),

(2R,3R)-3-(4-(4-클로로페녹시)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 2),

(2R,3R)-3-(4-(4-클로로페닐아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 3),

(4-클로로페닐)(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)메타논 (화합물 4),

(2R,3R)-3-(4-(4-클로로펜틸)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 5),

(2R,3R)-3-(4-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 6),

(2R,3R)-3-(4-(4-클로로스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 7),

(2R,3R)-3-(4-(4-플루오로스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 8),

(2R,3R)-3-(4-(4-니트로스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-

2-올 (화합물 9),

(2R,3R)-3-(4-(4-(트리플루오로메틸)스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 10),

4-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)비닐)벤조니트릴 (화합물 11),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(피라진-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 12),

(2R,3R)-3-(4-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 13),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(6-니트로피리딘-3-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 14),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(5-니트로피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 15),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 16),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 17),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(피리딘-4-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 18),

5-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)비닐)피리딘-3-카보니트릴 (화합물 19),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(6-메틸피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 20),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(4-플루오로페닐)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 21),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(2,4-디플루오로페닐)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 22),

(2R,3R)-3-(4-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 23),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(6-니트로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 24),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(5-니트로피리딘-2-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 25),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 26),

4-(2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)벤조니트릴 (화합물 27),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(피리딘-2-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 28),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 29),

4-플루오로-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피

라졸-4-일)벤즈아미드 (화합물 30),

N-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드 (화합물 31),

N-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-N-메틸-1H-피라졸-4-카복사마이드 (화합물 32),

(2R,3R)-3-(4-((4-클로로페닐아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 33),

4-클로로-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 34),

N-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-N,3-디메틸-1H-피라졸-4-카복사마이드 (화합물 35),

(2R,3R)-3-(4-((4-클로로페녹시)메틸)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 36),

2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-1-(4-클로로페닐)에타논 (화합물 37),

N-(4-클로로페닐)-2-{1-[(1R,2R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일-프로필)-1H-피라졸-4-일메톡시]-아세트아미드 (화합물 38),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 39),

(2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페)-3-(4-((4-니트로페닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 40),

1-(4-클로로페닐)-4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸)피페라진-2-온 (화합물 41),

1-(4-클로로페닐)-3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)이미다졸리딘-2-온 (화합물 42),

3-(4-플루오로페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 43),

3-(4-t-부틸페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 44),

3-(4-트리플루오로메틸페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 45),

3-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 46),

(1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)메타논 (화합물 47),

(1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메타논 (화합물 48),

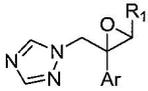
(1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메타논 (화합물 49), 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

염기의 존재 하에 하기 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하고, 이로

부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 것을 포함하는 제 1항 화합물의 제조 방법:

<화학식 2>



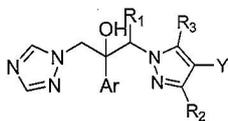
(상기 화학식 2에서, R₁은 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

<화학식 3>



(상기 화학식 3에서, R₂ 및 R₃는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Y는 NO₂, B(OH)₂, B(OC(CH₃)₂)₂, CHO, Cl, Br, I, CH₂Cl, CH₂Br, CO₂H, NH₂, COCl, CHCH₂, 또는 CCH의 치환체이다.)

<화학식 4>



(상기 화학식 4에서, Ar, R₁, R₂, 및 R₃는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 3에서 정의한 바와 같다.)

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 염기는 수소나트륨, 탄산칼륨 및 메톡시나트륨으로부터 선택되는 무기염기 또는 트리에틸아민 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔(DBU)로부터 선택되는 유기염기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항진균제 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <1> 본 발명은 효력있는 항진균 활성을 갖는 새로운 트리아졸 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그의 제조방법, 그를 함유하는 약학적 조성물, 및 진균성 질병의 치료를 위한 그 용도에 관한 것이다.
- <2> 최근 화학요법을 받는 암환자, 장기 이식 환자 및 AIDS 환자에게서 심각한 진균 감염이 매우 두드러지고 있다. 이러한 감염의 대부분은 캔디다 (*Candida* spp.), 아스퍼질러스 (*Aspergillus* spp.) 및 크립토코커스 네오포르만스 (*Cryptococcus neoformans*)와 같은 기회적인 병원균에 의해 기인하는 것이다. 시판되는 항진균제는 독성, 좁은 활성범위 등 단점이 있다. 면역저하 환자에서 진균 감염이 많이 발생하고 이들 환자 집단이 꾸준히 증가하고 있는 최근의 추세에 따라, 광범위 활성을 가지면서 우수한 약력학적 특성을 갖는 새로운 항진균제에 대한 수요가 증가하고 있다.
- <3> 진균에 감염된 인간을 포함한 포유동물의 치료를 위하여 항진균 약효 활성을 갖는 다수의 유도체가 공지되어 개발중에 있다. 특히 1980년대 후반에 들어서는 경구투여가 가능한 트리아졸 유도체들이 보고되고 있으며 대표적

인 것으로는 플루코나졸(Fluconazole; GB 2099818), 이트라코나졸(Itraconazole; USP 4,267,179)이 있으며 특히 최근에 보리코나졸(Voriconazole; EP 0440372)등이 있다. 그러나 본 발명자들이 아는 바로는, 이들 화합물중 어떠한 화합물도 면역억제된 환자에 대해 때때로 치명적인 감염을 야기시키는 일부 병원성 기회성 진균계통에 대해 현저한 항진균 활성과 안전성 및 약물의 체내동태등의 면으로부터 의약품으로서 충분히 만족할 수 있는 것이 아니다. 따라서 진균증 치료제로서 보다 안전성이 높고, 체내 흡수성이 좋고, 보다 강한 항진균 활성을 갖는 화합물이 요망되고 있다.

<4> 종래에 개발되었거나 연구되고 있는 항진균제는 많은 경우가 트리아졸 이외에 부가적인 헤테로고리 치환체를 가지고 있다. 여기에는 플루코나졸과 같은 5각링의 트리아졸, 보리코나졸과 같은 6각링의 피리미딘이 있다. 또한 시오노기사 (Shionogi Co.; EP 0241232)의 치환된 5각링의 이소옥사졸, 다케다사(Takeda Co.; EP 0659751)의 트리아졸론이 보고되었다. 피라졸링을 갖는 것으로는 다케다사가 출원한 JP 3415865, 바실리어(Basilea)사가 출원한 WO 2001/79196, 바이엘(Bayer)사가 출원한 EP 0308782가 보고되었다. 그러나 어떠한 특허도 본 발명에서 개시한 것과 같은 치환된 피라졸 유도체를 개시하지 않았으며, 또한 이것이 우수한 항진균 효과를 갖는다는 것을 개시하고 있지 않다. 이밖에 치환된 피라졸을 가지는 유도체가 항진균 활성을 갖는 경우가 공지되어 있으나 (USP 5,705,453, EP 1171437, EP 0308782, EP 0234499), 본 발명이 명시하는 화학식 1의 기본구조인 치환된 피라졸을 갖는 트리아졸 유도체는 전혀 개시하고 있지 않으며, 구조적으로 본 발명의 화합물과는 전혀 다른 화학적 구조를 갖고 있다.

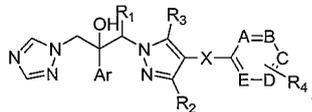
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<5> 본 발명의 목적은 항진균 효과가 있는 화학식 1로 표시되는 치환된 피라졸기를 갖는 새로운 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다. 또한 본 발명은 이들의 제조방법과 이들을 유효성분으로 하는 항진균제 조성물을 제공하는 것을 포함한다.

발명의 구성 및 작용

<6> 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 트리아졸 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

화학식 1



- <7>
- <8> 상기 화학식 1에서,
- <9> Ar은 하나 이상의 할로겐 또는 C₁-C₄의 할로알킬로 치환된 페닐이고;
- <10> R₁은 수소, 불소 또는 C₁-C₄의 저급 알킬이며;
- <11> R₂, R₃, 및 R₄는 각각 동일하거나 서로 다른 수소, 할로겐, C₁-C₄의 저급 알킬, C₁-C₄의 할로알킬, C₃-C₆의 시클로알킬, C₁-C₄ 알콕시, 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, -NR₅R₆, -CONR₅R₆, -CH₂-CO-R₅, -CH₂-OCO-R₅, -CO-R₅, -COOR₅, -C(=NR₅)NHR₇, -C(=NR₇)OR₇, -SO₂R₇, -NR₅SO₂R₇ 또는 아릴 C₁-C₄ 알킬을 나타내고, 여기서 아릴은 페닐 또는 하나 이상의 할로겐, C₁-C₄의 알킬, C₁-C₄의 할로알킬, C₁-C₄의 할로알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시메틸기로 치환된 페닐을 나타내되, 다만 R₄는 상기한 치환기로부터 각각 독립적으로 동일하거나 상이하게 선택될 수 있는 2 이상의 치환기일 수 있고;
- <12> R₅는 수소, C₁-C₄의 알킬, C₃-C₆의 시클로알킬, -COCF₃, 또는 R₂에서 정의된 바와 동일한 아릴 C₁-C₄ 알킬을 나타내고;
- <13> R₆는 수소, -CONH₂, -COCH₃, -CN 또는 -(C₁-C₄ 알킬)-NH₂를 나타내고;
- <14> R₇은 C₁-C₄의 알킬, C₃-C₆의 시클로알킬, 또는 R₂에서 정의된 바와 동일한 아릴 C₁-C₄ 알킬을 나타내고;

- <15> Z는 0,1 또는 2를 나타내고;
- <16> X는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은, 포화 또는 불포화의 분지되거나 분지되지 않은 탄소수 1-4의 지방족 탄화수소, O, NR₂, CONR₂, R₂-O, R₂-NR₃, R₂-OR₃, R₂-CO-R₃, 또는 질소나 산소가 하나 이상 포함된 5-7각 링의 헤테로 링을 나타내고;
- <17> A, B, C, D, E는 각각 질소 또는 탄소를 나타내며, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 또는 트리아진을 형성한다.
- <18> 바람직한 양태에서, 상기 화학식 1은,
- <19> Ar은 하나 이상의 할로젠 또는 C₁-C₄의 할로알킬로 치환된 페닐이고;
- <20> R₁은 수소, 불소 또는 C₁-C₄의 저급 알킬이며;
- <21> R₂, R₃, 및 R₄는 각각 동일하거나 서로 다른 수소, 할로젠, C₁-C₄의 저급 알킬, C₁-C₄의 할로알킬, C₃-C₆의 시클로 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 니트로, 시아노, 아미노 또는 히드록시를 나타내며, 다만 R₄는 상기한 치환기로부터 각각 독립적으로 동일하거나 상이하게 선택될 수 있는 2 이상의 치환기일 수 있고;
- <22> X는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은, 포화 또는 불포화의 분지되거나 분지되지 않은 탄소수 1-4의 지방족 탄화수소, O, NR₂, CONR₂, R₂-O, R₂-NR₃, R₂-OR₃, R₂-CO-R₃, 또는 질소나 산소가 하나 이상 포함된 5-7각 링의 헤테로 링을 나타내고;
- <23> A, B, C, D, E는 각각 질소 또는 탄소를 나타내며, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 또는 트리아진을 형성한다.
- <24> 보다 바람직한 양태에서, 상기 화학식 1의 화합물은
- <25> (2R,3R)-3-(4-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 1),
- <26> (2R,3R)-3-(4-(4-클로로페녹시)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 2),
- <27> (2R,3R)-3-(4-(4-클로로페닐아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 3),
- <28> (4-클로로페닐)(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)메탄 (화합물 4),
- <29> (2R,3R)-3-(4-(4-클로로펜티닐)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 5),
- <30> (2R,3R)-3-(4-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 6),
- <31> (2R,3R)-3-(4-(4-클로로스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 7),
- <32> (2R,3R)-3-(4-(4-플루오로스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 8),
- <33> (2R,3R)-3-(4-(4-니트로스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 9),
- <34> (2R,3R)-3-(4-(4-(트리플루오로메틸)스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 10),
- <35> 4-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)비닐)벤조니트릴 (화합물 11),
- <36> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(피라진-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 12),

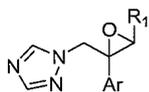
- <37> (2R,3R)-3-(4-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 13),
- <38> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(6-니트로피리딘-3-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 14),
- <39> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(5-니트로피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 15),
- <40> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 16),
- <41> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 17),
- <42> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(피리딘-4-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 18),
- <43> 5-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)비닐)피리딘-3-카보니트릴 (화합물 19),
- <44> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((E)-2-(6-메틸피리딘-2-일)비닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 20),
- <45> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(4-플루오로페닐)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 21),
- <46> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(2,4-디플루오로페닐)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 22),
- <47> (2R,3R)-3-(4-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 23),
- <48> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(6-니트로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 24),
- <49> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(5-니트로피리딘-2-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 25),
- <50> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 26),
- <51> 4-(2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)벤조니트릴 (화합물 27),
- <52> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(피리딘-2-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 28),
- <53> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-(피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 29),
- <54> 4-플루오로-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드 (화합물 30),
- <55> N-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드 (화합물 31),
- <56> N-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-N-메틸-1H-피라졸-4-카복사마이드 (화합물 32),
- <57> (2R,3R)-3-(4-((4-클로로페닐아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 33),

- <58> 4-클로로-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 34),
- <59> N-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-N,3-디메틸-1H-피라졸-4-카복사마이드 (화합물 35),
- <60> (2R,3R)-3-(4-((4-클로로페녹시)메틸)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 36),
- <61> 2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)-1-(4-클로로페닐)에타논 (화합물 37),
- <62> N-(4-클로로페닐)-2-{1-[1R,2R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일-프로필)-1H-피라졸-4-일메톡시]-아세트아미드 (화합물 38),
- <63> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 39),
- <64> (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페)-3-(4-((4-니트로페닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (화합물 40),
- <65> 1-(4-클로로페닐)-4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-피라졸-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸)피페라진-2-온 (화합물 41),
- <66> 1-(4-클로로페닐)-3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)이미다졸리딘-2-온 (화합물 42),
- <67> 3-(4-플루오로페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 43),
- <68> 3-(4-t-부틸페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 44),
- <69> 3-(4-트리플루오로메틸페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 45),
- <70> 3-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온 (화합물 46),
- <71> (1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)메타논 (화합물 47),
- <72> (1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메타논 (화합물 48),
- <73> (1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메타논 (화합물 49)이다.
- <74> 본 발명에서 사용한 용어 "할로젠" 또는 "할로"는, 할로젠족 원자인 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 등을 포함한다.
- <75> 본 발명에서 사용한 용어 "알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 탄소수 1내지 4의 직쇄 또는 측쇄의 포화된 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸 등을 예시할 수 있다.
- <76> 본 발명에서 사용한 용어 "할로알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 알킬기(상기 정의됨)의 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 라디칼을 의미한다. 이는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2-디클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3,3-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 헵타플루오로프로필등을 예시할 수 있다.
- <77> 본 발명에서 사용한 용어 "시클로알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 탄소수 3내지 6의, 포화된 탄화수소환 라디칼

을 의미한다. 이는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 등을 예시할 수 있다.

- <78> 본 발명에서 사용한 용어 "알콕시"는, 달리 나타내지 않는 한, 0-알킬기(알킬은 상기에서 정의됨)를 의미한다. 이는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시 등을 예시할 수 있다.
- <79> 본 발명에서 사용한 용어 "할로알콕시"는, 달리 나타내지 않는 한, 알콕시(상기에서 정의됨)의 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 라디칼을 의미한다. 이는 트리플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시, 3-플루오로프로폭시, 2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 헵타플루오로프로폭시등을 예시할 수 있다.
- <80> 본 발명에서 사용한 용어 "아릴"은, 달리 나타내지 않는 한, 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이는 페닐 또는 나프틸을 예시할 수 있다.
- <81> 본 발명의 화학식 1의 화합물은 비대칭 탄소를 포함하고 있다. 즉, 화학식1의 화합물에서 C2 및 C3 위치는 비대칭 탄소로서 본 발명에 따른 화합물은 (2R, 3R)-형태의 광학적으로 순수한 화합물이다. 따라서 본 발명에서 특별히 명시하지 아니하는 한, 본 발명의 화합물은 이들 및 이성체 모두를 포함한다.
- <82> 본 발명의 다른 양태로서, 화학식 1의 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명에 사용 가능한 염으로는 무기산 또는 유기산염을 포함한 항진균제 기술분야에서 공지되어 사용할 수 있는 염을 사용할 수 있으며 이는 공지의 방법으로 제조될 수 있다. 본 발명에 사용 가능한 염의 구체적인 예로는 염산, 질산, 메탄설폰산 또는 옥살산염 등이 있다.
- <83> 또 다른 양태로서, 본 발명은 반응식 1에 기술된 것과 같이, 화학식 2의 화합물을 염기의 존재하에서 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 생성하고, 적절한 조건하에서 화학식 4의 화합물을 변환하여 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- <84> 또한 화학식 1의 화합물은 반응식 2에 기술된 것과 같이, L이 알킬, 알케닐, 알키닐일 경우, 예를 들어 문헌 [*J. Hetero. Chem.*, Miller외, **1993**, *30*, 755-763; *Synthesis*, Kuang외, **2005**, 1319-1325] 에 기재된 하기의 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

화학식 2



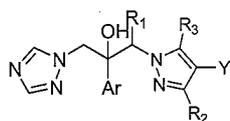
- <85>
- <86> 상기 화학식 2에서, R₁은 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

화학식 3



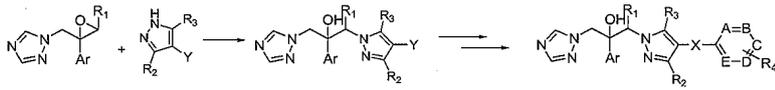
- <87>
- <88> 상기 화학식 3에서, R₂ 및 R₃는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Y는 NO₂, B(OH)₂, B(OC(CH₃)₂)₂, CHO, Cl, Br, I, CH₂Cl, CH₂Br, CO₂H, NH₂, COCl, CHCH₂, 또는 CCH의 치환체이다.

화학식 4



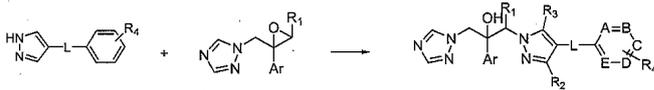
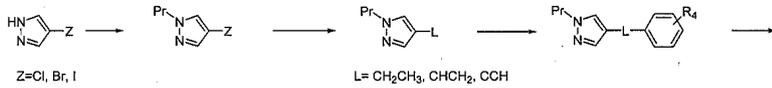
- <89>
- <90> 상기 화학식 4에서, Ar, R₁, R₂, 및 R₃는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 3에서 정의한 바와 같다.

반응식 1



<91>

반응식 2



<92>

<93> 상기 반응식 1 및 2에서, Pr은 피라졸의 NH에 대한 보호기로서 벤질, 파라-메톡시벤질, 트리틸, 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라히드로피라닐 또는 1-에톡시에틸일 수 있고, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 Ar와 A, B, C, D, 및 E는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

<94> 화학식 2의 에폭시드는 공지 화합물이고, 예를 들어 문헌 [Chem. Pharm. Bull., Tasaka외, 1993, 41(6), 1035-1042]에 기재된 하기의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 화학식 3의 화합물은 시판 가능하거나 또는 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

<95> 화학식 4의 화합물은 화학식 2와 화학식 3의 화합물을 통해 제조할 수 있으며, 예를 들어 문헌 [J. Org. Chem., Erdelyi외, 2001, 66(12), 4165-4169; Tetrahedron, Haley외, 2004, 60(5), 1215-1223; Org. Lett., Sa외, 2003, 5(17), 3119-3121]에 기재된 방법을 이용하여 제조될 수 있고, 또한 통상적인 방법에 따라 Y기를 변환시킬 수 있다.

<96> 본 발명의 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 반응 용매는 극성유기용매가 바람직하며, 특히, 메탄올, 아세트 니트릴, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 테트라히드로퓨란 등의 극성용매가 더욱 바람직하다.

<97> 또한 반응식 1에 따른 화학식 1의 화합물의 제조에 사용 가능한 염기로는 통상적인 무기염기 또는 유기염기를 사용할 수 있으며, 예를 들면, 수소나트륨(NaH), 탄산칼륨(K₂CO₃) 또는 메톡시나트륨(MeONa)등의 무기염기 또는 트리에틸아민 또는 1,8-디아자비스클로[5,4,0]운데크-7엔(DBU) 등 통상적인 유기염기를 사용할 수도 있다.

<98> 통상적인 유기합성 반응방법을 이용하거나, 마이크로파를 이용한 합성기를 통해, 반응 온도는 0~200 ℃, 더욱 바람직하게는 30~200 ℃에서, 반응 시간은 2분~24시간 동안 교반하여 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

<99> 또 다른 양태로서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항진균제 조성물을 제공하는 것이다.

<100> 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 경구, 비경구 또는 국소투여하기에 적합한 불활성 약제학적 담체 또는 희석제와 혼합하여 당 분야의 통상의 기술을 이용하여 다양한 제형으로 제제화할 수 있다.

<101> 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사형 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 캡슐제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예로, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활탁제(예로, 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)을 함유할 수 있다. 정제 또는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유할 수 있다.

<102> 투여되는 활성 화합물의 양은, 처리되는 대상, 병의 중증도, 투여방식, 성별, 의사의 처방 등 다양한 요인에 따라 변화될 수 있으며, 당 분야의 통상의 지식을 가진자에 의해 용이하게 그 유효량이 결정될 수 있다. 본 발명

의 화합물은 진균에 감염된 인간을 포함한 포유동물의 치료를 위하여 그 목적에 따라 0.05 mg/kg/day 내지 10 mg/kg/day, 더욱 바람직하게는 0.05 mg/kg/day 내지 1 mg/kg/day를 경구 및 주사제의 형태로 투여할 수 있다.

- <103> 이하, 본 발명을 하기 실시예를 참조하여 더욱 구체적으로 설명하기로 한다. 다만 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정된다는 것은 아니다.
- <104> **실시예 1** : 1-(4-클로로페닐)-3-(1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)이미다졸리딘-2-온 (화합물 42)의 제조
- <105> 1단계: (2R, 3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올
- <106> 4-니트로피라졸(0.5g, 4.42mmol) 및 1-(((2R, 3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸옥시란-2-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸(0.93g, 3.68mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(20ml)에 현탁시켜 무수 탄산칼륨(0.61g, 4.44mmol)을 가한 후 마이크로웨이브를 180℃에서 5분간 교반하며 조사한 후 반응을 종결시켰다. 반응물을 에틸아세테이트(200ml)로 희석하고 암모늄클로라이드 포화수용액으로 세척한 후(200ml), 다시 소금물로 세척하였다(200ml). 세척한 유기 용매 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (수율 75%).
- <107> ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.53(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.45(m, 1H), 6.80(m, 2H), 5.11(q, 1H), 4.97(d, 1H, J=14.3Hz), 3.67(d, 1H, J=14.3Hz), 1.37(d, 3H, J=7.1Hz).
- <108> 2단계: (2R, 3R)-3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올
- <109> 단계 1에서 제조한 (2R, 3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (0.2g, 0.55mmol)을 메탄올(15ml)에 녹인 후 5% 팔라듐 (0.02g)을 가하고, 수소 기체를 가하여 4 시간 동안 교반한 후, 규조토를 이용하여 반응용액을 여과하였다. 여과하여 얻은 반응 용액을 감압 하에서 증발 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (수율 87%).
- <110> ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.47(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.78(m, 2H), 5.88(s, 1H), 4.91~4.78(m, 2H), 3.63(d, 1H, J=14.3Hz), 1.27(d, 3H, J=7.0Hz).
- <111> 3단계: (2R, 3R)-3-(4-(2,2-디에톡시에틸아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올
- <112> 단계 2에서 제조한 (2R, 3R)-3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (0.12g, 0.35mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(2ml)에 녹인 후, 트리에틸아민(0.058ml, 0.42mmol)을 서서히 가하여 상온에서 30분 동안 교반시키고, 여기에 브로모아세트알데히드 디에틸 아세테이트(0.065ml, 0.42mmol)를 넣고 80℃에서 4시간 동안 교반하고, 얼음 냉각 하에서 물(0.1ml)을 가하여 반응을 종결시켰다. 반응물을 에틸아세테이트(20ml)로 희석하고 암모늄클로라이드 포화수용액으로 세척한 후(20ml), 다시 소금물로 세척하였다(20ml). 세척한 유기 용매 층을 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음, 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (수율 44%).
- <113> ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.84(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.45(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.76(m, 2H), 5.83(s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.85(q, 1H), 4.79(d, 1H, J=14.7Hz), 4.68(t, 1H, J=5.5Hz), 3.74(m, 2H), 3.57(m, 3H), 3.11(d, 2H, J=5.5Hz), 1.24(m, 9H).
- <114> 4단계: 3-(4-클로로페닐)-1-(2,2-디에톡시에틸)-1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)유레아 [Chem.Pharm.Bull., Ichikawa외, 2000, 48(12), 1947-1953]
- <115> 단계 3에서 제조한 (2R, 3R)-3-(4-(2,2-디에톡시에틸아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(0.06g, 0.14mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(1ml)에 녹인 후, 4-클로로오로페닐이소시아네이트 (0.017ml, 0.14mmol)를 가하여 상온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응물을 에틸아세테이트(10ml)로 희석하고 암모늄클로라이드 포화수용액(10ml)으로 세척한 후, 다시 소금물(10ml)로 세척하였다. 세척한 유기용매층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크

로마트그래피를 통하여 분리 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (수율 95%)

- <116> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.15(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.58(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.41(m, 2H), 7.15(m, 1H), 6.65(m, 2H), 5.74(s, 1H), 4.91(q, 1H), 4.79(d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 4.78(t, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.30(m, 2H), 3.46(m, 3H), 3.31(d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 1.31(m, 9H).
- <117> 5단계: 3-(4-클로로페닐)-1-(1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온
- <118> 단계 4에서 제조한 3-(4-클로로페닐)-1-(2,2-디에톡시에틸)-1-(1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)유레아(0.07g, 0.12mmol)를 메탄올(2mL)에 녹이고 여기에 1N 염산수용액(2mL)을 가하여 2시간 동안 환류시킨 후, 얼음 냉각하에서 탄산수소나트륨을 이용하여 반응용액을 중화시켰다. 반응물을 에틸아세테이트(10mL)로 희석한 후 증류수(10mL)와 소금물(10mL)로 세척하였다. 세척한 유기용매층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에서 증발 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. (수율 95%)
- <119> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.28(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.51(m, 1H), 7.41(d, 2H), 6.79(m, 2H), 6.72(m, 2H), 5.59(s, 1H), 5.05(q, 1H), 4.89(d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 3.65(d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 1.35(d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$).
- <120> 6단계: 1-(4-클로로페닐)-3-(1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)이미다졸리딘-2-온 [*Chem Pharm Bull.*, Ichikawa 외, **2000**, *48*(12), 1935-1946; *Chem Pharm Bull*, Kitazaki 외, **1999**, *47*(3), 351-359]
- <121> 단계 5에서 제조한 3-(4-클로로페닐)-1-(1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2(3H)-온(0.026g, 0.051mmol)을 아세트산(1mL)에 녹인 후 5% 팔라듐 (0.01g)을 가하고, 여기에 수소 기체를 가하여 3시간 동안 교반한 후, 규조토를 이용하여 반응용액을 여과하였다. 여과하여 얻은 반응 용액을 감압 하에서 증발 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (수율 62%).
- <122> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.09(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60-7.54(m, 3H), 7.47(m, 1H), 7.33(d, 2H), 6.80(m, 2H), 5.69(s, 1H), 5.01(q, 1H), 4.86(d, 1H, $J=14.6\text{Hz}$), 4.01(t, 2H), 3.91(t, 2H), 3.61(d, 1H, $J=14.2\text{Hz}$), 1.33(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).
- <123> **실시예 2:** 4-((E)-2-(1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)에틸닐 벤조니트릴 (화합물 27)의 제조
- <124> 1단계: 1-(1-에톡시에틸)-4-요오도-1H-피라졸
- <125> 4-요오도-1H-피라졸(3.0g)을 벤젠(150mL)에 현탁시킨 후, 가열하며 교반시킨다. 반응 용액에 에틸비닐에테르(4.4mL)를 가하고, 진한 염산 수용액 1~2방울을 떨어뜨린 다음 60°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응을 종결시켰다. 반응용액을 감압하에서 증발 농축시킨 다음, 탄산수소나트륨 포화수용액(10mL)으로 중화시키고 에틸아세테이트(50mL)로 희석한 후, 증류수(100mL)로 세척하였다. 세척한 유기용매층을 무수황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 감압 하에서 증발 농축시키고, 건조하여 액체상태의 투명한 노란색의 표제 화합물을 수득하였다. (수율 73%)
- <126> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.54(s, 1H), 7.41(s, 1H), 5.40(q, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.38-3.18(m, 2H), 1.54(d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$), 1.05(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$).
- <127> 2단계: 4-((E)-2-(1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)비닐)벤조니트릴
- <128> 단계 1에서 제조한 1-(1-에톡시에틸)-4-요오도-1H-피라졸(162.0mg)을 N, N-디메틸포름아미드(5.0mL)에 현탁시킨 후, 4-비닐벤조니트릴(157.3mg), 테트라부틸암모늄 브로마이드(19.6mg), 팔라듐아세테이트(41.0mg) 및 탄산칼륨(210.4mg)을 가하고 상온에서 10분 동안 교반시킨 후, 140°C에서 20분 동안 마이크로웨이브를 조사하여 반응시킨 후 반응을 종결시켰다. 반응물을 실리카겔을 통해서 걸러내고 에틸아세테이트(15mL)로 희석한 후, 암모늄클로라이드 포화수용액(15mL)으로 세척하고, 다시 소금물(15mL)로 세척하였다. 세척한 유기용매층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 통하여

분리 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (수율61%)

<129> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 7.73(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.50(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.08(d, 1H, $J=16.4\text{Hz}$), 6.84(d, 1H, $J=16.4\text{Hz}$), 5.52(q, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.52-3.33(m, 2H), 1.68(d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$), 1.17(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

<130> 3단계: 4-((E)-2-(1H-피라졸-4-일)비닐)벤조니트릴

<131> 단계 2에서 제조한 4-((E)-2-(1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)비닐)벤조니트릴(66.1mg)을 1N 염산수용액(3mL)과 테트라하이드로퓨란(6mL)에 현탁시키고, 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 80°C에서 30분동안 마이크로 웨이브를 조사하여 반응시킨 후 반응을 종결시켰다. 반응물을 에틸아세테이트(10mL)로 희석하고 탄산수소나트륨 포화수용액(5mL)으로 중화시키고, 증류수(10mL)로 세척한 후 다시 소금물(10mL)로 세척하였다. 세척한 유기용매층을 무수황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 감압 하에서 증발 농축시킨 후, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. (수율 93.2%)

<132> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 7.81(s, 2H), 7.68-7.60(m, 2H), 7.55-7.50(m, 2H), 7.12(d, 2H, $J=16.4\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=16.4\text{Hz}$).

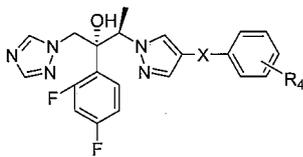
<133> 4단계: 4-((E)-2-(1-((2R, 3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)비닐)벤조니트릴

<134> 4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸(55.9mg)을 N, N-디메틸포름아미드(1.6mL)에 현탁시킨 후, 탄산칼슘(41.9mg) 및 단계 3에서 제조한 4-((E)-2-(1H-피라졸-4-일)비닐)벤조니트릴(39.5mg)을 가하고 상온에서 20분 동안 아르곤가스를 주입하면서 교반한 후, 180°C에서 15분 동안 마이크로웨이브를 조사하여 반응시킨 후 반응을 종결시켰다. 반응물을 에틸아세테이트(10mL)로 희석하고 암모늄클로라이드 포화수용액(10mL)으로 세척한 후, 다시 소금물(10mL)로 세척하였다. 세척한 유기용매층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (수율 %)

<135> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.88(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53-7.49(m, 3H), 7.10(d, 1H, $J=16.4\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=16.4\text{Hz}$), 6.83-6.77(m, 2H), 5.70(bs, 1H), 5.07(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.89(d, 1H, $J=14.0\text{ Hz}$), 3.66(d, 1H, $J=14.2\text{Hz}$), 1.35(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$). 7.73(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.50(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.08(d, 1H, $J=16.4\text{Hz}$), 6.84(d, 1H, $J=16.4\text{Hz}$), 5.52(q, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.52-3.33(m, 2H), 1.68(d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$), 1.17(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

<136> 실시예 3 내지 16 :

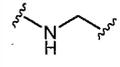
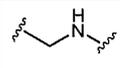
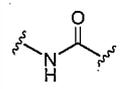
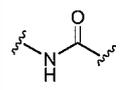
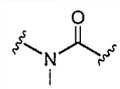
화학식 5

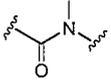
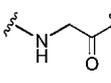
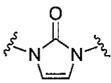
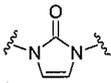
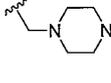


<137>

<138> 실시예 1과 유사한 방법을 수행하거나 통상적인 방법으로 상기 화학식 5의 X와 R₄가 하기 표 1에 기재된 것과 같은 화합물을 합성하였다.

표 1

실시예	X	R4	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ
3		4-C1	7.82(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.44-7.42(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.24-7.22(m, 3H), 7.18(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.79-6.72(m, 2H), 4.83-4.77(q, 1H <i>J</i> =7.0Hz), 4.70(d, 1H <i>J</i> =14.3Hz), 3.41(d, 1H <i>J</i> =14.2 Hz), 1.22(d, 3H <i>J</i> =7.0Hz).
4		4-C1	7.83(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.53-7.45(m, 1H), 7.14(d, 2H), 6.82-6.76(q, 2H), 6.60(d, 2H), 5.04-4.97(q, 1H <i>J</i> =7.0Hz), 4.80(d, 1H <i>J</i> =14.2Hz), 4.21(s, 2H), 3.61(d, 1H <i>J</i> =14.1Hz), 1.31(d, 3H <i>J</i> =7.0Hz).
5		4-F	8.64(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.92-7.87(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.12(t, 2H), 6.80-6.74(m, 2H), 5.02-4.95(q, 1H <i>J</i> =7.0Hz), 4.85(d, 1H <i>J</i> =14.5Hz), 3.62(d, 1H <i>J</i> =14.3Hz), 1.30(d, 3H <i>J</i> =6.9Hz).
6		4-C1	8.75(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.82(d, 2H), 7.65(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.46(m, 1H), 7.41(d, 2H, <i>J</i> =8.5Hz), 6.78(m, 2H), 5.71(s, 1H), 4.98(q, 1H), 4.84(d, 1H, <i>J</i> =14.3Hz), 3.62(d, 1H, <i>J</i> =14.3Hz), 1.30(d, 3H, <i>J</i> =7.0Hz).
7		4-C1	7.95(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.19(m, 5H), 6.80(m, 4H), 4.64(m, 2H), 3.37(s, 3H), 3.24(d, 1H), 1.37(d, 3H).

8		4-Cl	7.74(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43-7.39(m, 3H), 7.21-7.18(m, 3H), 6.98(s, 1H), 6.79-6.73(m, 2H), 4.91-4.89(q, 1H $J=7.14\text{Hz}$), 4.76(d, 1H $J=14.6\text{Hz}$), 3.41-3.40(m, 4H), 1.27(d, 3H $J=7.2\text{Hz}$).
9		4-Cl	7.96(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.51-7.43(m, 3H), 7.31-7.29(m, 2H), 6.82-6.75(m, 2H), 4.94-4.87(q, 1H $J=7.0\text{Hz}$), 4.82(d, 1H $J=14.4\text{Hz}$), 4.48(s, 2H), 3.61(s, 1H $J=14.3\text{Hz}$), 1.32(d, 3H $J=10.3\text{Hz}$).
10		4-F	8.28(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.46(m, 1H), 7.14(m, 2H), 6.98(m, 2H), 6.84(m, 2H), 5.62(s, 1H), 5.05(q, 1H), 4.89(d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 3.65(d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 1.34(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).
11		4-Cl	8.28(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.51(m, 1H), 7.41(d, 2H), 6.79(m, 2H), 6.72(m, 2H), 5.59(s, 1H), 5.05(q, 1H), 4.89(d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 3.65(d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 1.35(d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$).
12		4-F	7.87(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50-7.48(m, 1H), 6.99-6.76(m, 6H), 5.02-5.00(q, 1H $J=6.9\text{Hz}$), 4.83(d, 1H $J=13.4\text{Hz}$), 3.61(d, 1H $J=14.5$), 3.53(s, 2H), 3.14-3.12(m, 4H), 2.65-2.63(m, 4H), 1.33(d, 3H $J=7.0\text{Hz}$).

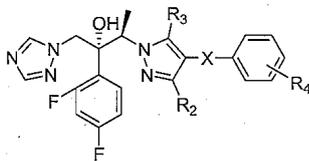
13		4-NO ₂	8.12(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.66(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.50-7.48(q, 1H), 6.83-6.76(m, 4H), 5.03-5.00(q, 1H <i>J</i> =7.0Hz), 4.83(d, 1H, <i>J</i> =14.7 Hz), 3.60(d, 1H <i>J</i> =14.3Hz), 3.54(s, 2H), 3.46-3.43(m, 4H), 2.64-2.61(m, 4H), 1.33(d, 3H <i>J</i> =7.0 Hz).
14		4-Cl	7.85(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.49-7.47(m, 2H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.27(s, 1H), 6.80-6.75(m, 2H), 5.02-4.99(q, 1H <i>J</i> =7.02Hz), 4.82(d, 1H <i>J</i> =14.3Hz), 4.44(s, 2H), 3.68-3.62(m, 2H), 3.59-3.52(m, 3H), 3.40(s, 1H), 2.87-2.83(m, 1H), 1.30(d, 3H <i>J</i> =7.0Hz).
15		4-NO ₂	8.14(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.56(m, 1H), 6.78(m, 4H), 5.57(s, 1H), 5.10(q, 1H), 4.88(d, 1H, <i>J</i> =14.6Hz), 3.94(t, 4H, <i>J</i> =5.1Hz), 3.68(d, 1H, <i>J</i> =14.3Hz), 3.53(t, 4H, <i>J</i> =5.1Hz), 1.34(d, 3H, <i>J</i> =7.0Hz).
16		4-Cl	8.07(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.22(d, 2H), 6.83(d, 2H), 6.77(m, 2H), 5.58(s, 1H), 5.08(q, 1H), 4.87(d, 1H, <i>J</i> =14.6Hz), 3.88(t, 4H), 3.67(d, 1H, <i>J</i> =14.3Hz), 3.19(t, 4H), 1.33(d, 3H, <i>J</i> =7.0Hz).

<141>

<142>

실시예 17 내지 18 :

화학식 6

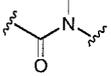
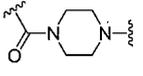


<143>

<144>

실시예 1과 유사한 방법을 수행하거나 통상적인 방법으로 상기 화학식 6의 X와 R₂, R₃, 및 R₄가 하기 표 2에 기재된 것과 같은 화합물을 합성하였다.

표 2

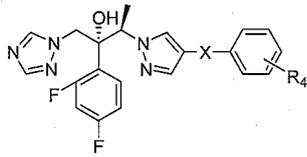
실시예	X	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ
17		CH ₃	H	4-Cl	7.74(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43-7.39(m, 3H), 7.21-7.18(m, 3H), 6.98(s, 1H), 6.79-6.73(m, 2H), 4.91- 4.89(q, 1H J=7.14Hz), 4.76(d, 1H J=14.6Hz), 3.41-3.40(m, 4H), 1.27(d, 3H J=7.2Hz).
18		CH ₃	H	4- NO ₂	8.15(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(s, 2H), 7.69(s, 1H), 7.49(m, 1H), 6.80(m, 4H), 5.74(s, 1H), 5.01(q, 1H), 4.83(d, 1H, J=14.3Hz), 3.86(t, 4H), 3.78(d, 1H), 3.50(t, 4H), 2.40(s, 3H), 1.30(d, 3H).

<145>

<146>

실시예 19 내지 29 :

화학식 7

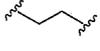
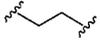
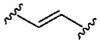
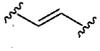
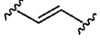


<147>

<148>

실시예 2와 유사한 방법을 수행하거나 통상적인 방법으로 상기 화학식 7의 X와 R₄가 하기 표 3에 기재된 것과 같은 화합물을 합성하였다.

표 3

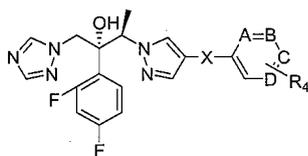
실시예	X	R4	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ
19		4-F	8.00(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.48-7.46(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.13-7.08(m, 2H), 6.97-6.91(m, 2H), 6.81-6.76(m, 2H), 5.01-4.94(q, 1H, J=7.0Hz), 4.83(d, 1H, J=14.3Hz), 3.50(d, 1H, J=14.2Hz), 2.90-2.77(m, 4H), 1.28(d, 3H, J=6.9Hz).
20		4-Cl	7.99(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.52-7.32(m, 3H), 7.24-7.21(d, 2H), 7.16-7.06(m, 2H), 6.82-6.76(m, 2H), 4.98(q, 1H, J=7.0Hz), 4.79(d, 1H, J=13.7Hz), 3.48(d, 1H, J=14.1Hz), 2.90-2.81(m, 4H), 1.28(d, 3H, J=6.9 Hz).
21		4-F	7.92(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.56-7.39(m, 3H), 7.07-7.01(m, 2H), 6.87(s, 2H), 6.84-6.77(m, 2H), 5.08-5.01(q, 1H, J=7.0Hz), 4.88(d, 1H, J=15.1Hz), 3.67(d, 1H, J=14.3Hz), 1.34(d, 3H, J=7.0Hz).
22		4-Cl	7.83(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.39-7.29(m, 4H), 6.97-6.77(m, 4H), 5.75(s, 1H), 5.08-5.01(q, 1H, J=7.0Hz), 4.87(d, 1H, J=14.9Hz), 3.65(d, 1H, J=14.3Hz), 1.34(d, 3H, J=7.0Hz).
23		4-NO ₂	8.22(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.12(d, 1H, J=16.4Hz), 6.96(d, 1H, J=16.3Hz), 6.85-6.78(m, 2H), 5.10-5.03(q, 1H, J=7.1 Hz), 4.91(d, 1H, J=14.4Hz), 3.72(d, 1H, J=14.2Hz), 1.35(d, 3H, J=7.0Hz).

24		4-CF ₃	7.87(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61-7.49(m, 5H), 7.07(d, 1H, J=16.4Hz), 6.86(d, 1H, J=13.2Hz), 6.88-6.78(m, 2H), 5.73(s, 1H), 5.10-4.98(q, 1H, J=7.0Hz), 4.88(d, 1H, J=13.7Hz), 3.67(d, 1H, J=14.3Hz), 1.40(d, 3H, J=7.0Hz).
25		3,4-Cl	7.85(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.54-7.74(m, 2H), 7.40(d, 1H, J=8.3Hz), 7.27-7.24(m, 1H), 6.96(d, 1H, J=16.4Hz), 6.80-6.75(m, 3H), 5.05(q, 1H, J=7.1Hz), 4.87(d, 1H, J=15.2Hz), 3.66(d, 1H, J=14.3Hz), 1.34(d, 3H, J=7.0Hz).
26		4-F	7.94(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.50-7.45(m, 3H), 7.07-7.01(m, 2H), 6.83-6.77(m, 2H), 5.59(bs, 1H), 5.10-5.03(q, 1H, J=7.1Hz), 4.89(d, 1H, J=14.9Hz), 3.63(d, 1H, J=14.3Hz), 1.35(d, 3H, J=7.0Hz).
27		2,4-F	7.97(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.49-7.45(m, 2H), 6.90-6.77(m, 4H), 5.58(bs, 1H), 5.08-5.03(q, 1H, J=6.9Hz), 4.89(d, 1H, J=14.5Hz), 3.63(d, 1H, J=14.2Hz), 1.34(d, 3H, J=7.1Hz).
28		3-CH ₃ , 4-F	7.92(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.00-6.94(m, 1H), 6.83-6.77(m, 2H), 5.06(q, 1H, J=7.0Hz), 4.89(d, 1H, J=14.5Hz), 3.64(d, 1H, J=14.2Hz), 2.27(s, 3H), 1.34(d, 3H, J=7.0Hz).
29		4-CN	8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.50(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.40(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).

<150>

<151> 실시예 30 내지 42 :

화학식 8

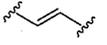
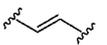
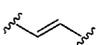
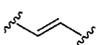


<152>

<153> 실시예 2와 유사한 방법을 수행하여 상기 화학식 8의 X와 A, B, C, D, 및 R₄가 하기 표 4에 기재된 것과 같은 화합물을 합성하였다.

표 4

실시예	X	A	B	C	D	R ₄	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ
30		N	C	C	C	H	8.63(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.61-7.60(m, 2H), 7.50-7.40(m, 3H), 7.27(t, 2H), 7.20-7.15(m, 2H), 6.67- 6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).
31		C	C	C	N	H	8.71(d, 2H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.51-7.50(m, 3H), 7.40(s, 1H), 7.29(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.97(d, 1H), 6.67- 6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).
32		N	C	C	N	H	8.58(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.84(s, 2H), 7.69(s, 1H), 7.65(d, 1H, J=16.1Hz), 7.54-7.46(m, 1H), 6.95(d, 1H, J=16.1Hz), 6.83-6.77(m, 2H), 5.71(bs, 1H), 5.07(q, 1H, J=7.1Hz), 4.88(d, 1H, J=14.3Hz), 3.67(d, 1H, J=14.3Hz), 1.35(d, 3H, J=7.0Hz).
33		N	C	C	C	3-CH ₃	8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.20-7.15(m, 3H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 2.55(s, 3H), 1.61(d, 3H).

34		N	C	C	C	4-NO ₂	9.56(s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.20(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).
35		N	C	C	C	4-NO ₂ 6-CH ₃	9.54(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.20(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 2.32(d, 3H), 1.61(d, 3H).
36		C	N	C	C	4-NO ₂	8.89(s, 1H), 8.46-8.42(m, 2H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.99(m, 2H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).
37		C	N	C	C	5-CN	9.13(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.99(m, 2H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).

38		N	C	C	C	H	8.56(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.72(t, 1H), 7.54-7.36(m, 4H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).
39		C	N	C	C	H	8.75(s, 1H), 8.57(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40-7.35(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 2.32(d, 3H), 1.61(d, 3H).
40		N	C	C	C	4-NO ₂	9.49(s, 1H), 8.65(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).
41		C	N	C	C	4-NO ₂	9.01(s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 1.61(d, 3H).
42		N	C	C	C	4-NO ₂ 6-CH ₃	9.47(s, 1H), 8.59(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.67-6.61(m, 2H), 4.32(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 2.32(d, 3H), 1.61(d, 3H).

<156>

<157>

제제화 실시예 1: 정제

<158>

실시예 2와 유사한 방법을 수행하여 얻어진 (2R, 3R)-3-(4-(4-클로로스티릴)-1H-피라졸-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(50mg)(화합물 7)과 마그네슘 스테아레이트(20mg)를 가용 전분(35mg)으로 과립화한 후, 이를 건조시켜 락토스(65mg)와 옥수수전분(30mg)과 함께 30분간 메카니컬 셰이커와 믹서로 혼합한다. 이 혼합물을 압력을 가하여 정제로 모양을 만든다.

<159>

시험예 1: 시험관내 항진균 활성시험

<160>

시험에 사용되는 균주는 미리 Sabouraud dextrose agar, YM agar, 및 Potato dextrose agar에 접종한 후 35°C에서 2-3 일간 충분히 배양한다. 배양된 균주 중 효모성 진균은 단일 콜로니를 취하여 미리 준비한 0.85 % 멸균 생리식염수 5 ml에 충분히 현탁한 후, 530 nm에서 흡광도가 0.108 이 되도록 보정한 후 RPMI 1640 배양액으로 1:50으로 희석하고, 희석액을 다시 1:20으로 희석하여 균수가 $1.0 \times 10^3 \sim 5.0 \times 10^3$ CFU/ml이 되도록 하여 접종균액을 준비하였다.

<161>

항진균제 시료는 상기 실시예에서 제조된 화합물들을 RPMI 1640 배양액으로 농도 계열이 최종적으로 0.0156~32 mg/ml이 되도록 희석하여 제조하였다. 이때 부형제로 사용된 DMSO의 농도는 최종적으로 1 % (V/V)가 되도록 하였다. 희석 용액 계열을 각각 0.1 ml씩 분주한 후, 해당 균의 접종 균액을 0.1 ml씩 분주하였다.

<162>

크립토크스 네오포만을 제외한 효모류의 경우 24 시간 후 해당 농도에서 균의 생육 유무를 육안으로 관찰하게

나, alamarblue를 이용하여 생육이 음성대조군에 비해 80 % 억제되는 농도를 결정하였다. 모든 시험은 각 시험 농도군에 대하여 2 회 반복하였으며 그 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

<163> 항진균 활성결과 (MIC₈₀ ug/ml)

화합물	칸디다 알비칸스	칸디다 그라브라타	칸디다 크루 지아이	칸디다 트로 피 칼리스	칸디다 파라프 실로시스	크립토 코커스 네오포만
실시예 1	≤0.015	8	2	1	0.125	0.25
실시예 11	≤0.015	4	0.5	0.125	≤0.015	0.125
실시예 19	≤0.015	2	0.25	≤0.015	≤0.015	0.125
실시예 20	≤0.015	1	0.5	0.062	≤0.015	≤0.015
실시예 21	≤0.015	2	0.25	≤0.015	≤0.015	0.031
실시예 22	≤0.015	1	0.5	0.125	≤0.015	≤0.015
실시예 26	≤0.015	2	0.5	≤0.015	≤0.015	0.062
플루코나졸	4	>32	>32	>32	>32	32

<164> **시험예 2: 생체내 항진균 활성 (전신 칸디다병)**

<165> 10마리의 수컷 쥐군에 칸디다 알비칸 (*Candida albicans*) 약 5 x 10⁷ cfu/mL을 함유하는 현탁액 0.1 mL을 정맥 주사 접종한다. 감염 2시간 후 화합물을 10 mg/kg씩 경구투여한다. 매일 1회씩 7일간 약물을 투여한 후 감염후 28일째 쥐의 생존을 확인하여 % 생존율로 약물의 생체내 항진균 활성을 표 6에 표시하였다.

표 6

화합물	대조군	실시예 22	실시예 26	플루코나졸
% 생존율	0	100	100	50

<167> **시험예 3: 마우스에서 아급성독성 시험**

<168> 본 발명의 실시예 22 및 26의 화합물에 대해서는 마우스를 대상으로 0.5% 메틸셀룰로오스 수용성 기체를 이용하여 시험 물질을 현탁하고, 2주 동안 매일 1회 투여한 아급성독성 시험을 실시하였으며, 그 결과 경구 투여량 10 mg/kg까지는 2주동안 생존 및 장기의 변화, 간 효소의 변화, 간 무게의 변화등 독성의 증상이 없었다.

발명의 효과

<169> 본 발명에 따른 화학식 1의 트리아졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 탁월한 항진균성과 생체 내 안전성을 갖고 있으며, 따라서 다양한 진균성 감염의 치료와 예방에 유용하다.