

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07D 405/06  
C07D 249/08

(45) 공고일자 1993년04월09일  
(11) 공고번호 특1993-0002729

|            |  |           |               |
|------------|--|-----------|---------------|
| (21) 출원번호  | 특1989-0011503  | (65) 공개번호 | 특1990-0003157 |
| (22) 출원일자  | 1989년08월12일  | (43) 공개일자 | 1990년03월23일   |
| (30) 우선권주장 | 8819308.1 1988년08월13일                                      | 영국(GB)    |               |
| (71) 출원인   | 화이자 인코퍼레이티드 데이비드 존 우드<br>미합중국 뉴욕 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235 |           |               |

(72) 발명자 로저 피터 디킨슨  
영국 켄트 도버 리버 킹스톤 클로уз 6  
케네스 리차드슨  
영국 켄트 버칭톤 그렌햄 로오드 12  
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 김혜원 (특자공보 제3210호)

(54) 트리아졸 항진균제

요약

내용 없음.

명세서

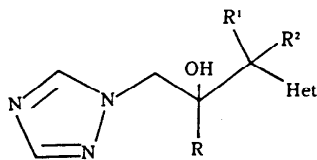
[발명의 명칭]

트리아졸 항진균제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은, 항진균활성을 가지며 인간을 포함한 동물의 진균성 감염 치료에 유용한 신규한 트리아졸 유도체에 관한 것이다.

본 발명은 일반식(1)의 항진균제 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다 :



(1)

상기식에서, R은 할로 및 CF<sub>3</sub> 중에서 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의 치환된 페닐이고 ; R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬이며 ; R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬이고 ; "Het"는 환 탄소원자에 의해 인접한 탄소 원자에 결합 되어 있고, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 트리아진일 중에서 선택되며, "Het"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알카노일) 또는 -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬)로 임의 치환된다.

하나의 실시양태에 있어서, 본 발명은 "Het"가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알카노일) 또는 -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬)로 임의 치환된 2- 및 4-피리딘일, 피리다진일, 2- 및 4-피리미딘일, 피라진일 및 트리아진일 중에서 선택되고 ; R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 상기에서 정의한 바와 같은 일반식(1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

다른 실시양태에 있어서, "Het"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> 또는 -NH(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알카노일)로 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 또는 트리아진일이다. "Het"가 치환되는 경우, 바람직하게는 1개 또는 2개, 가장 바람직하게는 1개의 치환체로 치환된다.

할로는 F, Cl, Br 또는 I이다.

C<sub>3</sub> 및 C<sub>4</sub>알킬 및 알콕시, 및 C<sub>4</sub>알카노일 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

R이 치환된 페닐그룹인 경우, 이것은, 예를들어 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-요

오도페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 2, 4-디클로로페닐, 2, 4-디플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2, 5-디플루오로페닐, 2, 4, 6-트리플루오로페닐 및 4-브로모-2, 5-디플루오로페닐을 포함한다.

바람직하게는, R은 1 내지 3개의 할로 치환체(바람직하게는 F 또는 Cl)로 치환된 페닐 그룹이다.

더욱 바람직하게는, R은 1 또는 2개의 할로치환체(바람직하게는 F 또는 Cl)로 치환된 페닐 그룹이다.

더욱 더 바람직하게는, R은 2, 4-디플루오로페닐, 2, 4-디클로로페닐, 2-플루오로페닐 또는 2-클로로페닐이다.

가장 바람직하게는, R은 2, 4-디플루오로페닐이다.

바람직하게는, R<sup>1</sup>은 메틸이고 R<sup>2</sup>는 H 또는 메틸이다.

가장 바람직하게는, R<sup>1</sup>은 메틸이고 R<sup>2</sup>는 H이다.

바람직하게는, "Het"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알카노일) 및 -NH CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬)중에서 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 모두 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 트리아진일 중에서 선택된다.

더욱 더 바람직하게는, "Het"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알카노일) 및 -NHC(O)C(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬)중에서 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 모두 임의치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 및 피라진일 중에서 선택된다.

더욱 바람직하게는, "Het"는 하나의 CN, NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)C(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬) 치환체로 모두 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 및 피라진일 중에서 선택된다.

바람직한 피리딘일 및 피리미딘일 그룹은 상기 정의한 바와 같이 모두 임의 치환된 2- 및 4-피리딘일, 및 2- 및 4-피리미딘일이다.

더욱 바람직하게는, 또는, "Het"는 하나의 CN, NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)C(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬) 치환체로 모두 임의 치환된 피리딘일(바람직하게는, 2- 및 4-피리딘일), 피리다진일, 2- 및 4-피리미딘일 및 피리다진일 중에서 선택된다.

가장 바람직하게는, "Het"는 2-피리딘일, 4-피리딘일 또는 4-피리미딘일이다.

일반식 ( I )의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 무독성염을 형성하는 산으로부터 형성된 산부가염을 포함한다(예 : 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염 또는 중황산염, 인산염 또는 인산수소염, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 메탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트 및 p-톨루엔설폰네이트).

특히 바람직한 각각의 화합물은

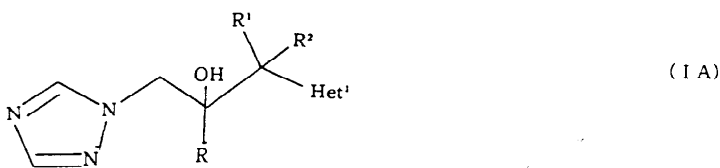
2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-2-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올,

2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 및

2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

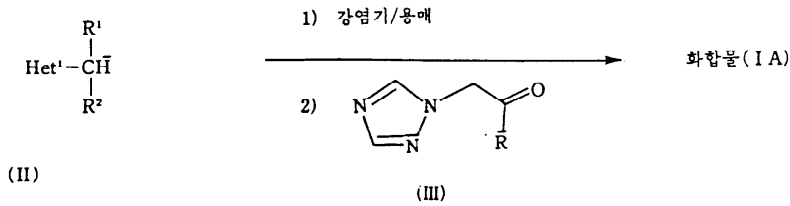
본 발명에 의해 제공된 일반식 ( I )의 화합물은 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.

(1) 일반식 ( I A )의 화합물을 방법(a) 또는 방법(b)와 같은 방법으로 제조할 수 있다 :



상기식에서, R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 일반식 ( I )에서 정의한 바와 같고, "Het" C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, CN 또는 NO<sub>2</sub>로 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 또는 트리아진일이다.

방법(a)

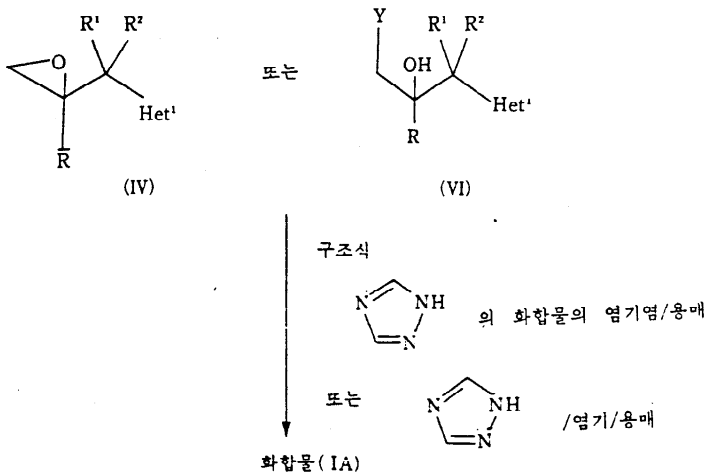


(여기서, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 "Het<sup>1</sup>"는 일반식 (I A)에서 정의한 바와 같다)

전형적인 공정에 있어서, 일반식(II)의 화합물에 적당한 강염기(예 : 리튬 디이소프로필아미드) 약 1당량을 첨가하여 탈양성자화시키고, 수득된 염(바람직하게는 리튬, 나트륨 또는 칼륨 염)을 일반식(III)의 케톤과 동일 반응계 내에서 반응시킨다. 반응은, 전형적으로 적당한 유기 용매(예 : 테트라하이드로푸란 또는 디에틸 에테르)중에서 불활성 대기(예 : 질소 또는 아르곤) 하에 -80 내지 -50°C, 바람직하게는 약 -70°C에서 수행한다.

일반식(II)의 출발 물질은 공지된 화합물이거나, 통상의 방법(참조 : 실시예 부분)에 의해 제조될 수 있다. 일반식(III)의 출발 물질은 공지된 화합물(참조 : EP-A-44605, EP-A-69442 또는 GB-A-1464224)이거나, 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

방법(b)



[여기서, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 "Het<sup>1</sup>"는 일반식 (I A)에서 정의한 바와 같고, Y는 이탈그룹, 예를들어 클로로, 브로모 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알칸설폰일옥시(예 : 메탄설폰일옥시)이다]

1H-1, 2, 4-트리아졸의 적당한 염기염의 예로는, 알칼리 금속(바람직하게는 나트륨) 및 테트라알킬암모늄[바람직하게는 테트라-n-부틸암모늄(참조 : US-A-4259505)]염이 있다.

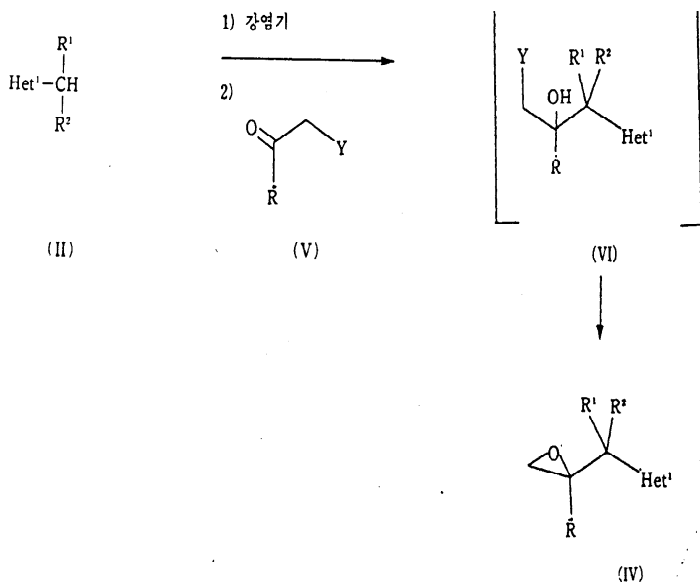
반응은, 바람직하게는 출발 물질로서 에폭사이드(IV)를 사용하여 수행한다. 일반식(VI)의 화합물을 본 방법에서 사용할 경우, 반응 메커니즘에 의하면 반응 조건하에서 동일 반응계내에서 일반식(IV)의 에폭사이드가 다소 형성됨을 알 수 있다. 따라서, 이 관점에서 보면, 후자의 방법은 출발 물질로서 에폭사이드(IV)를 사용하는 경우와 동일하다.

1H-1, 2, 4-트리아졸의 염기염을 사용하는 경우, 반응은, 전형적으로 적당한 유기 용매(예 : N, N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란)중에서 실온 내지 100°C에서 수행하되, 1H, 1, 2, 4-트리아졸의 나트륨염을 사용하는 경우에는 바람직하게는 약 60°C에서, 상응하는 테트라-n-부틸암모늄 사용하는 경우에는 바람직하게는 실온에서 수행한다.

또는, 반응은 적당한 유기 용매(예 : N, N-디메틸 포름아미드 또는 메탄올)중에서 바람직하게는 50 내지 100°C에서 추가의 염기(예 : Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)의 존재하에 1H-1, 2, 4-트리아졸을 사용하여 수행할 수 있다.

일반식(IV) 및 (VI)의 중간체를 예를들어 실시예에 기술된 바와 같은 통상의 기술에 의해 및 하기의 반응도식 A 및 B에 의해 요약된 바와 같이 제조할 수 있다 :

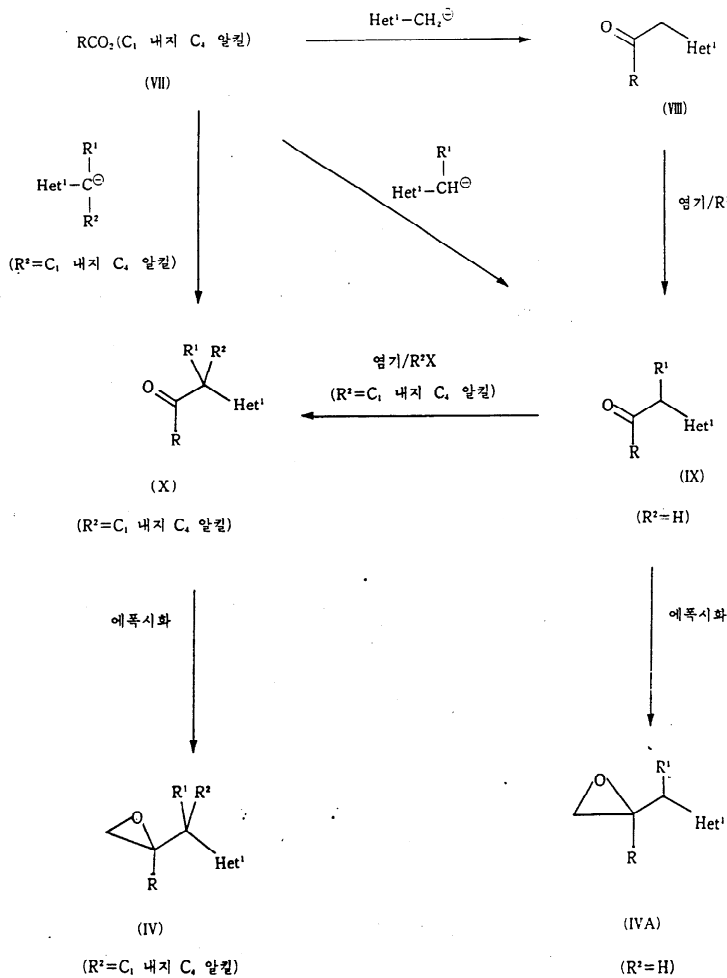
반응 도식 A



(여기서, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 "Het<sup>1</sup>"는 일반식 (I A)에서 정의한 바와 같고, Y는 이탈그룹, 바람직하게는, Cl 또는 Br이다)

전형적인 공정에 있어서, 일반식(II)의 화합물에 적당한 강염기(예 : 리튬 디이소프로필아미드) 약 1당량을 첨가하여 탈양성자화시키고, 수득된 유기 금속성 중간체를 일반식(V)의 화합물과 동일반응계 내에서 반응시킨다. 반응은, 전형적으로 적당한 유기 용매(예 : 테트라하이드로푸란 및 디에틸 에테르)중에서 불활성대기(예 : 질소 또는 아르곤)하에 -80 내지 -50°C, 바람직하게는 약 -70°C에서 수행한다. 중간체 화합물(VI)은 분리시킬 필요가 없으며, 통상적으로 높은 온도(예 : 실온)에서 교반시킨 후에 동일 반응계 내에서 순환시켜 일반식(IV)의 옥시란을 수득한다.

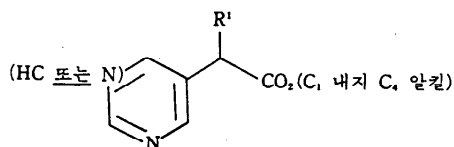
Y가 클로로 또는 브로민인 일반식(VI)의 화합물은, 또한 에폭사이드(IV)를 무수 조건하에 적당한 할로겐화 수소와 반응시켜 제조할 수 있다.



[여기서, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 "Het<sup>1</sup>"은 일반식 (I A)에서 정의한 바와 같고, X는 적당한 이탈 그룹(예 : Cl, Br, I 또는 메탄술폰일옥시)이다]

전형적인 공정에 있어서, 일반식(VIII), (IX) 및 (X)의 화합물은, 적합하게는 Het<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub> 또는 Het<sup>1</sup>-CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(화합물 II) (여기서, Het<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 일반식(I A)에서 정의한 바와 같다)를 적당한 강염기(예 : 리튬 디소프로필아미드) 약 1당량을 사용하여 탈양성자화시켜 유도된 유기금속성 중간체와 반응시킴에 의해 일반식(VII)의 에스테르로부터 직접 제조한다. 반응은, 전형적으로 적당한 유기 용매(예 : 테트라하이드로푸란 또는 디에틸 에테르)중에서 불활성 대기(예 : 질소 또는 아르곤)하에 -80 내지 -50°C, 바람직하게는 약 -70°C에서 수행한다.

반응도식 B에 제시되어 있지는 않지만, 일반식(VIII) 또는 (IX)의 화합물(여기서, "Het<sup>1</sup>"은 3-피린딘일 또는 5-피리미딘일이고, R 및 R<sup>1</sup>은 일반식(I A)에서 정의한 바와 같다)은, 또한 하기 일반식의 화합물을 탈양성자화시켜 유도된 유기금속성 유도체와 반응시킴으로써, 일반식(VII)의 에스테르로부터 상기 문단에 기술된 바와 유사한 방법을 사용하여 동일 반응계 내에서 편리하게 제조할 수 있다 :



(여기서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬이다)후처리후 수득된 중간체 β-키토에스테르를, 바람직하게는 환류 조건하에 적당한 강한 무기산(예 : 진한 염산)으로 처리하여 가수분해/탈카복실화반응시켜 적합한 일반식(VI ii) 또는 (IX)의 화합물을 수득한다.

또한, 일반식(IX) 및 (X)의 화합물은, 각각 일반식(VIII) 또는 (IX)의 화합물을 적당한 염기(예 : 수소화나트륨) 약 1당량과 반응시킨 후, 생성된 카르보 음이온(Carbanion)을 동일 반응계내에서 적당한 알킬화제로 알킬화하여 제조할 수 있다. 반응은, 전형적으로 적당한 유기용매(예 : N, N-디메틸포름아미드)중에서 0°C 내지 실온에서 수행한다.

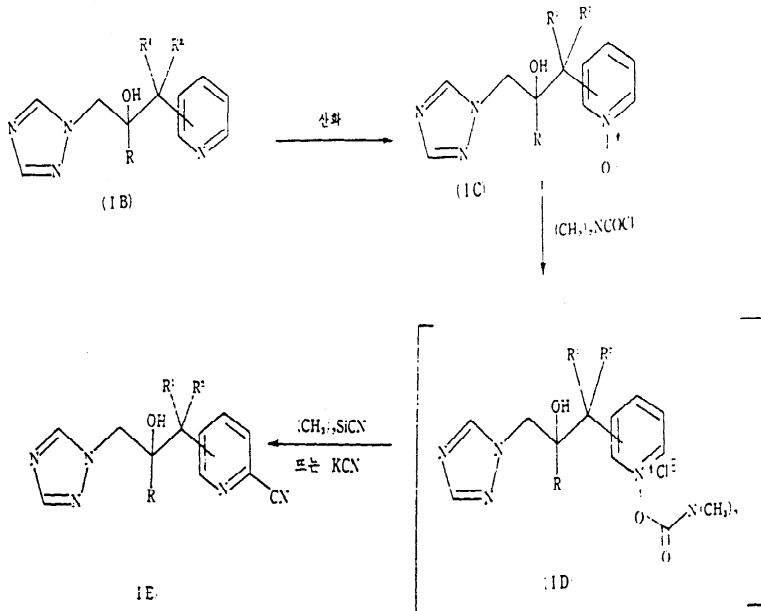
바람직하게는, 일반식(VIII) 또는 (IX)의 화합물의 알킬화는 상전이 조건하에, 예를 들어

NaOH/[CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>N<sup>⊖</sup> ⊕ HSO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>/(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬)X(여기서, X는 바람직하게는 요오드이다)를 사용하여 0°C 내지 실온에서, 일반적으로는 실온에서 수행한다.

일반식(IX) 또는 (X)의 케톤의 에폭시화는 통상의 방법, 예를들어 디메틸옥소설포늄 메틸리드[참조 : J.A.C.S.(1965), 87, 1353] 또는 클로로메틸리드[참조 : Tet. Lett.(1986), 795]을 사용하여 수행한다.

(2) "Het"가 환 질소 원자에 인접한 환 탄소원자상에 위치한 시아노 그룹으로 일치환된 일반식(1)의 화합물(여기서, "Het"는 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 또는 트리아진일이고, R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 일반식(1)에서 정의한 바와 같다)은 하기 반응도식 C에 제시된 바와 같은 방법에 의해 비치환된 "Het"전구체로부터 가장 편리하게 제조한다.

반응도식 c



상기 공정은 "Het"가 피리딘일인 경우의 일반식(1)의 화합물에 대해 설명하고 있으나, 이와 유사한 방법이 본 방법에서 상기한 모든 "Het"의 정의에 대해 적용되며, 단 "Het"는 N-산화된 환 질소원자에 인접한 하나 이상의 비치환된 환 탄소원자를 가져야만 한다.

"Het"는 본 방법에서는 바람직하게 피리딘일 또는 피리미딘일이다.

사용되는 특정 "Het" 그룹 및/또는 이의 결합 위치에 따라, 본 방법에서 2개의 위치 이성질체가 형성될 수 있는 가능성이 존재한다. 이러한 위치 이성질체가 형성되는 경우, 이를 통상의 방법(예 : 컬럼 크로마토그래피)에 의해 분리할 수 있다.

전형적인 공정 중에, 일반식(1B)의 화합물을 산화시켜 일반식(1C)의 N-옥사이드를 수득한다. 반응은, 바람직하게는 적당한 용매(예 : 디클로로메탄) 중에서 3-클로로퍼옥시벤조산을 사용하여 0°C 내지 용매의 환류온도, 바람직하게는 실온에서 수행한다. 또는, 산화는 적당한 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알칸산(예 : 아세트산) 중에서 과산화 수소를 사용하여 수행한다.

N-옥사이드(1C)를 N, N-디메틸카바모일 클로라이드, 이후에, 트리메틸실릴 시아나이드 또는 시안화 칼륨을 사용하여 파이프(W. K. Fife)의 방법에 따라 처리함으로써, 시아노-치환된 화합물(1E)을 수득한다[참조 : J. Org. Chem., 48, 1375(1983) 및 *et al.*, Heterocycles, 22, 1121(1984)]. 반응은, 바람직하게는 디클로로메탄 중에서 N, N-디메틸카바모일 클로라이드 및 트리메틸실릴 시아나이드를 사용하여 실온에서 수행하고, 또한 단계적으로, 즉 N-옥사이드에 먼저 N, N-디메틸 카바모일 클로라이드를 가한 후, 일정시간 동안 교반한 다음, 트리메틸실릴 시아나이드를 가함으로써 수행할 수 있다.

(3) 일반식(1)의 몇몇 화합물은 하기와 같이 "작용 그룹 상호 전환"에 의해 일반식(1)의 기타 화합물로부터 제조할 수 있다 :

(a) "Het"상에 있는 시아노 그룹은 하기의 단계적 공정에 의해 -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬) 치환체로 전환시킬 수 있다.

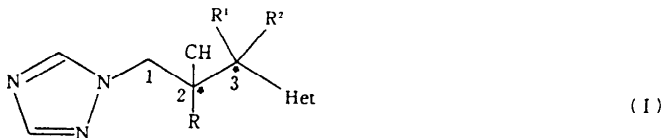
(i) 시아노 화합물을 먼저 산성 조건하에, 전형적으로는 환류하에 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알칸올(예 : 메탄올)로 처리하여, 시아노 그룹을 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬)그룹으로 전환시키거나, 또는, 통상의 산성 또는 염기성 조건하에서 시아노 화합물을 가수분해하여 상응하는 카복실산을 수득한 후, 산성 조건하에서 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알칸올로 에스테르화시킬 수 있으며, (ii) 에스테르 그룹을 적당한 유기 용매(예 : 이소프로판올과 같은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알칸올)중에서 하이드라진(바람직하게는 하이드라진 하이드레이트)을 사용하여 실온 내지 바람직하게는 이의 환류 온도에서 에스테르를 처리함으로써 -CONHNH<sub>2</sub> 그룹으로 전환시

키고, (iii) 최종적으로,  $-CONHNH_2$  그룹을 커티우스(Curtius)전위 반응의 조건하에서, 즉, 카복실산 하이드라지드를 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$ 에서 아질산으로 처리한 후, 수득된 중간체 아지드를 후처리하고, 이것을 바람직하게는 환류 조건하에  $C_1$  내지  $C_4$ 알칸올로 처리하여, 원하는  $-NHCO_2(C_1$  내지  $C_4$  알킬) 그룹으로 전환시키며 ; (b) "Het"상에 있는  $-NHCO_2(C_1$  내지  $C_4$  알킬)치환체는 환류 조건하에 염기성 조건하에, 예를들어  $C_1$  내지  $C_4$  알칸올(예 : 에탄올 또는 이소프로판올)중 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 수용액을 사용하여 가수분해시킴으로써 아미노 치환체로 전환시킬 수 있으며 ; (c) "Het"상에 있는 니트로 치환체는 통상의 공정에 의해 아미노치환체로 환원시킬 수 있다. 바람직하게는, 환원은 적당한 촉매(예 : 팔라듐/차콜)를 사용하여 적당한 유기용매(예 : 에탄올)중에 촉매적 수소화함으로써 수행한다. 환원은, 또한 적당한 유기 용매(예 : 에탄올)중에서 환류 온도 이하, 바람직하게는 환류 온도에서 염화 주석을 사용하여 수행할 수도 있고 ; (d) "Het"상에 있는 아미노 치환체는,  $C_2$  내지  $C_4$ 알카노일)할라이드 또는 일반식( $C_2$  내지  $C_4$ 알카노일) $_2O$ 의 산 무수물로 아실화함으로써 일반식  $-NH(C_2$  내지  $C_4$ 알카노일)의 치환체로 전환시킬 수 있다. 알카노일 할라이드를 사용하는 경우, 반응은 적당한 유기용매(예 : 메틸렌 클로라이드)중에서 적당한 산 수용체(예 : 트리에틸아민 또는 피리딘)의 존재하에 전형적으로  $0^\circ\text{C}$  내지 실온에서 수행한다. 반응은, 또한 피리딘을 용매 및 산 수용체 둘다로서 사용하여 수행할 수도 있다. 산 무수물을 사용하는 경우, 반응은 전형적으로 환류 온도 이하, 바람직하게는  $100^\circ\text{C}$ 에서 적당히 혼화성인 유기 용매(예 :  $C_2$  내지  $C_4$  알칸산)중에서 수행하며 ; (e) " Het"상에 있는 아미노 치환체는 통상의 기술을 사용하여, 예를들면, 아세트산-포름산 무수물을 사용하여 포르밀화시킴으로써 구조식  $-NHCHO$ 의 치환체로 전환시킬 수 있으며 ; (f) "Het"상에 있는 아미노 치환체는 먼저 적당히 혼화성인 수성 무기산(예 : 수성 염산 또는 황산)중에서 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$ 에서 아질산 나트륨과 반응시켜 디아조늄 염 중간체를 형성함으로써 할로 치환체로 전환될 수 있다. 추가로

(i) 적합하게는, 염화 구리 또는 브롬화 구리로 처리하여 "Het"상에 클로로 또는 브로모 치환체를 도입하거나 ; (ii) 요오드화 칼륨으로 처리하여 "Het"상에 요오드 치환체를 도입하거나 ; (iii) 불화 붕산으로 처리하여 디아조늄 플루오로보레이트의 침전물을 수득하고, 여과하여, 건조시키고, 열분해시켜 "Het"상에 플루오로 치환체를 도입한다.

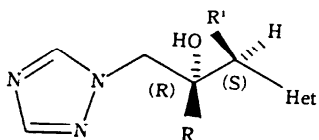
상기 모든 반응은 통상적이며, 이를 수행하기 위한 적당한 시약 및 반응조건, 및 바람직한 생성물을 분리하는 공정은 선행 문헌에 따라 하기의 실시예를 참조로 하여, 당해 기술 분야의 숙련자에게는 잘 이해될 것이다.

$R^1$  이  $R^2$  와 동일한 경우, 일반식 ( I ) 의 화합물은 하나 이상의 비대칭탄소를 함유하고, 따라서 한쌍의 대장체 또는 대장체의 부분입체 이성질체 쌍으로서 존재한다.  $R^1$  및  $R^2$  가 다른 경우, 일반식 ( I ) 의 화합물은 두개 이상의 비대칭탄소(☆)를 함유하며, 따라서 하기와 같은 일반식(1)의 대장체의 두개 이상의 부분입체 이성질체 쌍으로서 존재한다.



본 발명은, 일반식 ( I ) 의 화합물의 각각의 입체이성질체 및 이의 혼합물 모두를 포함한다. 분리 (resolution)는 통상의 기술을 사용함으로써, 예를들면, 모 화합물 또는 이의 적당한 염 또는 이의 유도체의 입체이성질체 혼합물을 분별결정, 크로마토그래피 또는 H.P.L.C.함으로써, 성취할 수 있다. 가장 바람직하게는, 두개 이상의 비대칭탄소를 함유한 일반식 ( I ) 의 화합물의 대장체 각각의 부분입체 이성질체 또는 분리된 부분입체 이성질체 쌍은 분리된 중간체로부터 하기 실시예 부분에서 설명한 바와 같은 방법으로 제조한다.

$R^2$  가 H인 일반식 ( I ) 의 바람직한 화합물은 하기와 같은 (2R, 3S) 배위를 갖는다.



특히 바람직한 각각의 부분입체 이성질체는

(2R, 3S)-2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-2-일)-1-(1H, 1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올,

(2R, 3S)-2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 및

(2R, 3S)-2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 ; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

약제학적으로 허용되는 산부가염은 동물의 유리 염기 및 바람직한 산을 함유하는 용액을 혼합함으로써 쉽게 제조한다. 산은 통상적으로 용액으로부터 침전되며, 여과에 의해 수거되거나 용매의 증발에 의해 회수된다.

일반식 ( I ) 이 화합물 및 이의 염은 인간을 포함한 동물의 진균성 감염을 치료 또는 예방 처리하는

데 유용한 항진균제이다. 예를들어, 이들은 기타 미생물 중 칸디다(Candida), 트리코피톤(Trichophyton), 마이크로스포룸(Microsporium) 또는 에피더모피톤(Epidermophyton)의 종에 의해 유발된 인간의 국소적 진균성 감염 또는 칸디다 알비칸스(Candida albicans)에 의해 유발된 점막 감염(예 : 아구창 및 칸디다증)을 치료하는데 유용하다. 이들은, 또한 예를들어, 칸디다 알비칸스, 크립토크스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스퍼질루스 플라부스(Aspergillus flavus), 아스퍼질루스 푸미가투스(A. fumigatus), 코키디오이데스(Coccidioides), 파라코키디오이데스(Paracoccidioides), 히스토플라스마(Histoplasma) 또는 블라스토 마이세스(Blastomyces)에 의해 유발된 전신의 진균성 감염을 치료하는데 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물이 임상적으로 중요한 아스퍼질루스 종의 진균에 대해 의외의 우수한 활성을 지니고 있다.

화합물의 항진균성 활성의 시험관내 측정은, 특정 미생물의 성장만을 유발시키지 않는 적당한 배지에서 시험 화합물의 농도인 최소 억제 농도(m.i.c.)를 측정함으로써 수행할 수 있다. 실제, 각각 특정 농도의 시험 화합물과 혼합시킨 일련의 한천 평판에 표준 배양물(예 : 칸디다 알비칸스)를 접종하고, 그후 각 평판을 37°C에서 48시간 동안 배양한다. 그후, 평판을 진균 성장의 존재 또는 부재에 대해 시험하고 적당한 최소억제농도(m.i.c.)값을 기록한다. 이러한 시험에 사용되는 기타의 미생물은 아스퍼질루스푸미가 투스, 트리코피톤 종, 마이크로스포룸 종, 에피더모피톤 플로코숨(E. floccosum), 코키디오이데스 이미티스(C. immitis) 및 토룰롭시스글라브라타(Torulopsis glabrata)를 포함할 수 있다.

화합물의 생체내 측정은, 예를들어 칸디다 알비칸스 또는 아스퍼질루스 푸미가투스의 균주를 접종시킨 마우스에 일련의 용량농도를 복강내, 정맥내 또는 경구투여하여 수행할 수 있다. 활성은, 치료되지 않은 마우스 그룹이 죽고 난 후의 치료된 마우스 그룹의 생존률을 기준으로 한다. 감염의 치사 효과에 대한 50%보호율(PD<sub>50</sub>)을 제공하는 화합물의 용량 농도를 기록한다.

인간에 대해 사용되는 경우, 일반식( I )의 항진균성 화합물 및 이의 염은 단독으로 투여할 수 있으나, 통상적으로 지정된 투여 경로 및 표준 약제학적 관행에 따라 선택되는 약제학적 담체와의 혼합제로서 투여할 수 있다. 예를 들어, 이들은 부형제(예 : 전분 또는 유당)를 함유하는 정제 ; 단독 또는 부형제와의 혼합제로서의 캡슐제 또는 포낭(ovule) ; 또는 향미제 또는 착색제를 함유하는 엘릭시르제 또는 현탁제의 형태로 경구투여할 수 있다. 이들은 비경구적으로, 예를 들어 정맥내, 근육내 또는 피하로 투여할 수 있다. 비경구 투여를 위해, 이들은 기타 물질(예 : 혈액과 등장성인 용액을 만들기 위해 충분한 염 또는 글루코즈)을 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 가장 잘 사용된다.

인간 환자에 대한 경구 및 비경구 투여를 위한, 일반식( I )의 항진균성 화합물 및 이의 염의 일일 용량 농도는, 경구 또는 비경구 경로로 투여시 0.01 내지 20mg/kg (한꺼번에 또는 분할 용량으로)일 수 있다. 따라서, 화합물의 정제 또는 캡슐제는, 경우에 따라 한꺼번에 또는 2회 이상으로 투여하기 위한 활성 화합물 5mg 내지 0.5g을 함유한다. 어느 경우에서든지 의사는 각 환자에 가장 적당한 실제 용량을 결정하며, 이 용량은 특정 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 수 있다. 상기 용량은 통상의 경우에 대한 전형적인 예이다 ; 물론, 높은 또는 낮은 용량 범위가 유리한 각 경우가 있을 수 있으며, 이러한 점은 본 발명의 관점내에 있다.

또는, 일반식( I )의 항진균성 화합물은 좌제 또는 질내 삽입제의 형태로 투여할 수 있거나, 이들은 로션제, 액제, 크림제, 연고제 또는 산포제의 형태로 국소 적용할 수 있다. 예를 들어, 이들은 폴리에틸렌 글리콜 또는 유동 파라핀의 수성 유화제로 구성된 크림제에 혼합할 수 있거나 ; 백납 또는 백색의 액성 파라핀으로 구성된 연고제에 필요로 할 수 있는 이러한 안정화제 및 보존제와 함께 1 내지 10%의 농도로 혼합할 수 있다.

또한, 일반식( I ) (여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이고, R 및 "Het"는 일반식( I )에서 정의한 바와 같다)의 화합물이 동물 내에서 항진균 활성을 가지며, 이들이 특히 아스퍼질루스 종 진균에 대해 활성을 나타냄이 밝혀졌다.

따라서, 본 발명은 또한 일반식( I )의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

또 추가로, 본 발명은 약제로서, 특히 항진균제로서 사용하기 위한 일반식( I )의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 항진균제를 제조하기 위한, 일반식( I )의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물의 용도를 제공한다.

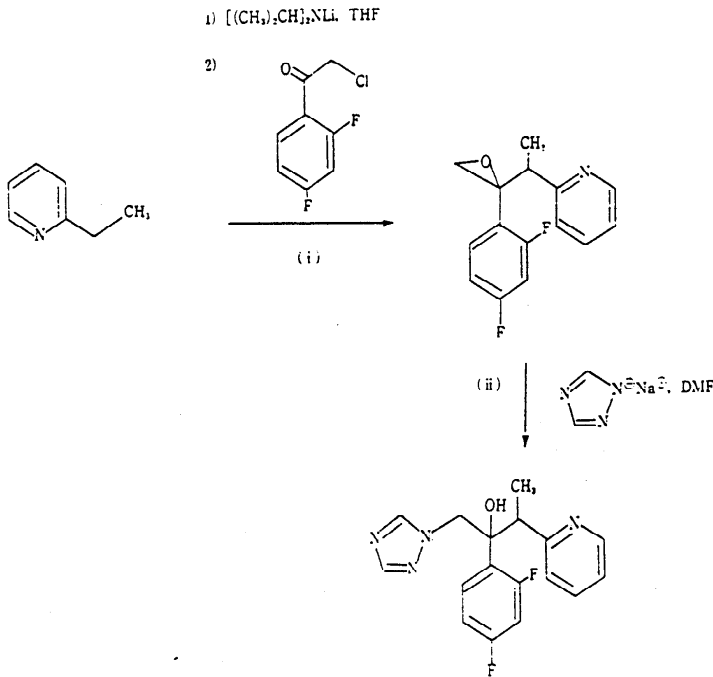
본 발명은, 또 추가로, 유효량의 일반식( I )의 화합물, 또는, 경우에 따라, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물을 사용하여 동물(인간을 포함)을 치료함을 특징으로 하여, 진균성 감염을 치료 또는 예방하기위해 동물을 처리하는 방법을 제공한다.

본 발명은, 또한 일반식(IV), (VI), (IX) 및 (X)의 화합물과 같은 본 명세서에서 기술된 신규한 중간체는 어느 것이나 포함한다.

하기 실시예는, 본 발명을 설명하며, 모든 온도는 °C를 말한다.

[실시예 1]

2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-2-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



(i) 2-(2, 4-디플루오로페닐)-2-(1-[피리딘-2-일]에틸)옥시란

n-부틸리튬(헥산중 1.6M 용액 19.7ml)을 무수 질소의 대기하에  $-70^{\circ}C$ 에서 무수 테트라하이드로푸란(50ml) 중 디이소프로필아민(3.18g)의 교반된 용액에 가한다. 용액을  $-70^{\circ}C$ 에서 0.17시간, 이후에  $0^{\circ}C$ 에서 0.17시간 동안 교반한 후,  $-70^{\circ}C$ 로 재냉각시킨다. 2-에틸피리딘(3.37g)을 0.08시간에 걸쳐 가하고, 수득된 적색 용액을  $-70^{\circ}C$ 에서 0.33시간 동안 교반한 후,  $-70^{\circ}C$ 에서 무수 테트라하이드로푸란(50ml)중 2-클로로-2', 4'-디플루오로아세트페논(5.00g)의 교반된 용액에 주입기를 통해 가한다. 용액을  $-70^{\circ}C$ 에서 3시간동안 교반한후, 실온에서 18시간동안 교반한다. 물(4ml)을 가하고, 용액을 증발시킨다. 잔사성 오일을 물(80ml) 및 디클로로메탄(100ml)사이에 분배시킨다. 유기층을 분리하고 물(80ml)로 세척한 후, 2N 염산(2×80ml)으로 추출한다. 합한 산성 추출물을 2N 수산화나트륨 용액으로 pH12로 염기성화시키고, 디클로로메탄(3×75ml)으로 추출한다. 합한 유기층을( $Na_2SO_4$ ) 건조시키고, 증발시키며, 잔사를 실리카겔상에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 용출시키고 적당한 분획을 혼합 및 증발시켜 표제화합물(2.25g)을 황색 오일로서 수득하며, 이것은 직접 다음 단계에 사용된다.

(ii) 2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-2-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

N,N-디메틸포름아미드(15ml)중 부분(i)의 생성물(2.20g)과 1H-1, 2, 4-트리아졸 나트륨염(1.53g)의 혼합물을 교반하에  $60^{\circ}C$ 에서 18시간동안 가열한 후, 증발시킨다. 물(50ml)을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출한다. 합한 추출물을( $Na_2SO_4$ )로 건조시키고, 증발시키며, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화하여, 융점이  $146$  내지  $148^{\circ}C$ 인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(0.93g)을 먼저 수득한다.

$C_{17}H_{16}F_2N_4O$ 에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 61.69, H ; 4.73, N ; 16.88

이론치 : C ; 61.81, H ; 4.88, N ; 16.96

상기 화합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화하여, 융점이  $151$  내지  $152^{\circ}C$ 인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(0.63g)를 수득한다.

$C_{17}H_{16}F_2N_4O$ 에 대한 원소분석(%) :

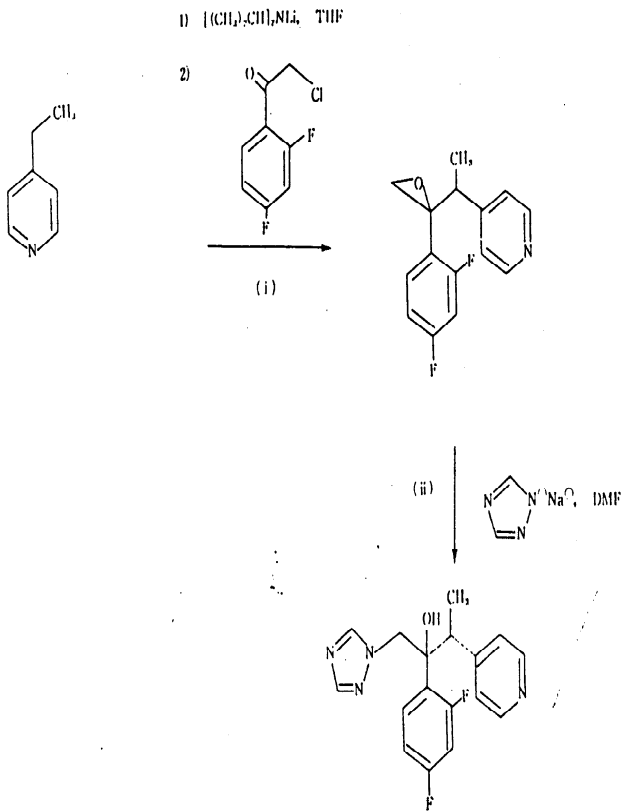
실측치 : C ; 61.68, H ; 4.79, N ; 17.01

이론치 : C ; 61.81, H ; 4.88, N ; 16.96

[실시예 2]

2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

방법 A



(i) 2-(2, 4-디플루오로페닐)-2-(1-[피리딘-4-일]에틸)옥시란

무수 테트라하이드로푸란(50ml) 중 디이소프로필아민(3.18g)의 용액에 n-부틸리튬(헥산중 1.6M 용액 19.7ml)을 가함으로써 리튬 디이소프로필아미드를 제조하고, 수득된 용액을 4-에틸피리딘(3.37g) 및 무수 테트라하이드로푸란(50ml)중 2-클로로-2', 4'-디플루오로아세트페논(5.00g)의 용액으로 실시예 1(i)의 방법에 따라 계속해서 처리한다. 실시예(1)과 같이 반응 혼합물을 후처리하여 표제 화합물(1.05g)을 황색 오일로서 수득하며, 이것은 다음 단계에 직접 사용된다.

(ii) 2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

부분(i)의 생성물(1.02g)을 N, N-디메틸포름아미드(10ml)중 1H-1, 2, 4-트리아졸 나트륨염(0.71g)을 사용하여 실시예1(ii)의 방법에 의해 처리하고, 계속해서 조 생성물을 용출제로서 디클로로메탄/메탄올(97 : 3)을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피함으로써, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화하여, 융점이 161 내지 163°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(0.22g)를 먼저 수득한다.

$C_{17}H_{16}F_2N_4O$ 에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 61.87, H ; 4.89, N ; 16.96

이론치 : C ; 61.81, H ; 4.88, N ; 16.96

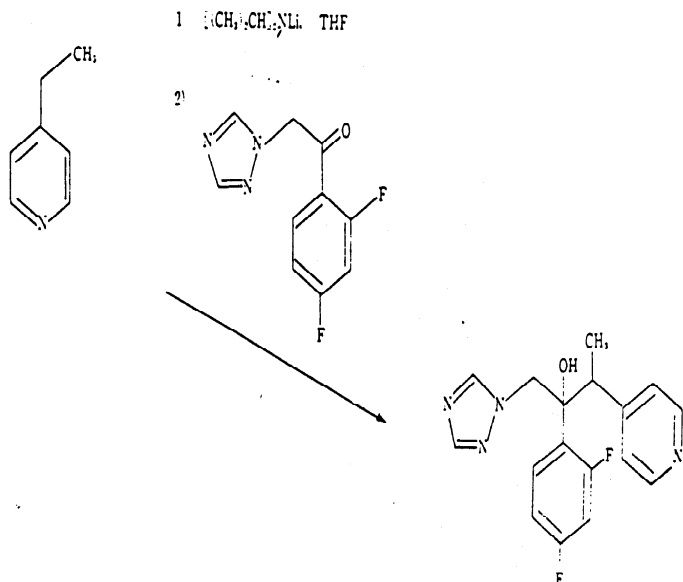
상기 화합물을 디클로로메탄/메탄올(97 : 3)을 사용하여 추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화하여 융점이 156 내지 158°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(0.35g)을 수득한다.

$C_{17}H_{16}F_2N_4O$ 에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 61.79, H ; 4.86, N ; 17.31

이론치 : C ; 61.81, H ; 4.88, N ; 16.96

방법 B



2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

무수 질소 대개하에 무수 테트라하이드로푸란(800ml)중 디이소프로필아민(40.4g) 및 n-부틸리튬(헥산중 2.5M 용액 160ml)으로부터 실시예1(i)에 기술된 바와 같이 하여 리튬 디이소프로필아미드 용액을 제조한다. 이 용액에, -70℃에서 4-에틸피리딘(42.8g)을 0.17시간에 걸쳐 교반하에 적가한다. 이 용액을 -70℃에서 0.33시간 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로푸란(350ml)중 1-(2, 4-디플루오로페닐)-2-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)에탄온(89.2g)의 용액을 0.33시간에 걸쳐 가한다. 용액을 -70℃에서 추가의 0.75시간 동안 교반한 후, 아세트산(40ml)을 적가한다. 용액을 실온으로 승온시키고, 물로 희석시킨다. 혼합물을 에테르로 3회 추출하고, 합한 추출물을 물로 세척한다. 수성 세척물은 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 유기 추출물을 합하며, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로) 건조 시키고, 증발시킨다. 잔사를 비등하는 디클로로메탄에 용해시키고, 동일용적의 에테르를 가한 후, 용액을 냉각시킨다. 침전된 고체를 여과하여 케톤 출발 물질(17.5g)을 회수한다. 여액을 증발시키고, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트/헥산(1 : 1)을 사용하여 1차 용출시켜 케톤 출발 물질을 추가로 수득한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 추가로 용출시켜, 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(추가로 처리되지 않음)를 함유하는 분획을 수득한다. 이후에, 용매를 에틸 아세테이트/메탄올(19 : 1)로 바꾸고, 표제 화합물, 즉 입체이성질체 쌍 B를 함유하는 순수한 분획이 수득될 때까지 용출시킨다. 이들 분획을 합하고 증발시키며, 잔사를 디클로로메탄/에테르로부터 결정화하여 용점이 155 내지 157℃인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(20.5g)를 수득한다 [N.M.R.[300MHz]스펙트럼은 방법 A, 부분(ii)에 기술된 바와 같이 제조된 부분입체 이성질체 쌍 B의 샘플에 대해 수득된 것과 동일하다].

아세토니트릴로부터 재결정화하여 용점이 165.5 내지 166.5℃인 다형(polymorph) 결정을 수득한다.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 원소분석(%) :

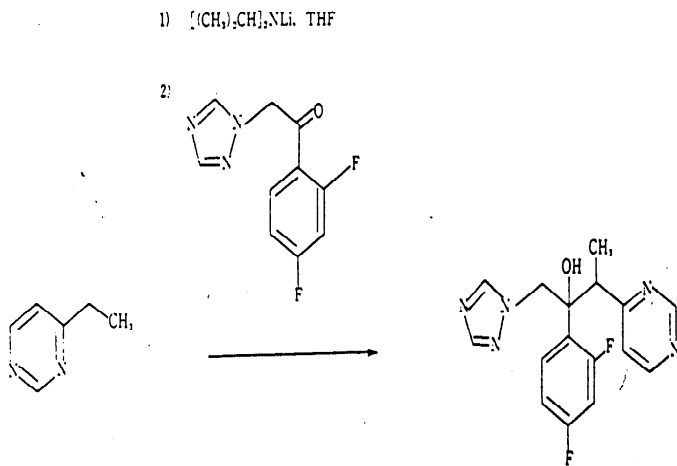
실측치 : C ; 61.69, H ; 4.85, N ; 16.85

이론치 : C ; 61.81, H ; 4.88, N ; 16.96

X-선 결정학에 의해, 입체이성질체 쌍 B의 입체화학이 (2R, 3S) 및 (2S, 3R) 부분입체 이성질체의 라세미체 혼합물로서 나타남이 제시되었다.

[실시예 3]

2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



n-부틸리튬(헥산중 2.5M 용액 4.0ml)을 무수 질소의 대기하에 -70℃에서 무수 테트라하이드로푸란(30ml)중 디이소프로필아민(1.01g)의 교반된 용액에 가한다. 용액을 용액을 -70℃에서 0.17시간, 이후에, 0℃에서 0.17시간 동안 교반한 후, -70℃로 재냉각시킨다. 4-에틸피리미딘(1.08g)을 가하고, 용액을 -78℃에서 0.75시간 동안 교반한다. 무수 테트라하이드로푸란(30ml)중 1-(2, 4-디플루오로페닐)-2-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)에탄온(2.23g)의 용액을 0.17시간에 걸쳐 가한다. 용액을 -70℃에서 1시간 교반한 후, 아세트산(1ml)을 가한다. 용액을 실온으로 승온시킨 후, 물로 희석시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 추출물을 물로 세척한 후, (NO<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트/헥산(3 : 2)을 사용하여 1차 용출시켜 케톤 출발 물질을 수득한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르/헥산으로부터 결정화시켜 융점이 114 내지 115.5℃인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(0.305g)를 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.76, H ; 4.45, N ; 21.26

이론치 : C ; 58.00; H ; 4.56, N ; 21.14

상기 화합물을 에틸 아세테이트/메탄올(19 : 1)을 사용하여 추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르/헥산으로부터 결정화시켜, 융점이 104 내지 105℃인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(0.125g)를 수득한다.

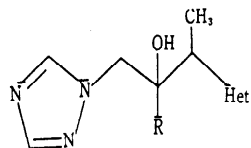
C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.63, H ; 4.44, N ; 21.36

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

[실시에 4 내지 7]

하기 일반식을 갖는, 하기표에 예시된 화합물은, 실시에 3의 방법과 유사한 방법에 의해, 적당한 에틸헥테로 사이클을 리튬 디이소프로필아미드로 처리한 후, 수득된 카르보 음이온을 동일 반응계에서 적당한 1-아릴-2-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)에탄온 유도체와 반응시킴으로써 제조한다 :



| 실시에<br>번호 | R | Het | 부분입체<br>이성질체<br>쌍 <sup>(1)</sup> | 용점(℃)   | 원소 분석 (%)   |
|-----------|---|-----|----------------------------------|---------|---|
| 4         |   |     | A                                | 120-121 | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O :<br>실측치 : C ; 61.34, H ; 5.11, N ; 22.36<br>이론치 : C ; 61.44, H ; 5.22, N ; 22.02 |
|           |   |     | B                                | 101-103 | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O :<br>실측치 : C ; 60.62, H ; 5.28, N ; 21.73<br>이론치 : C ; 61.44, H ; 5.22, N ; 22.02 |

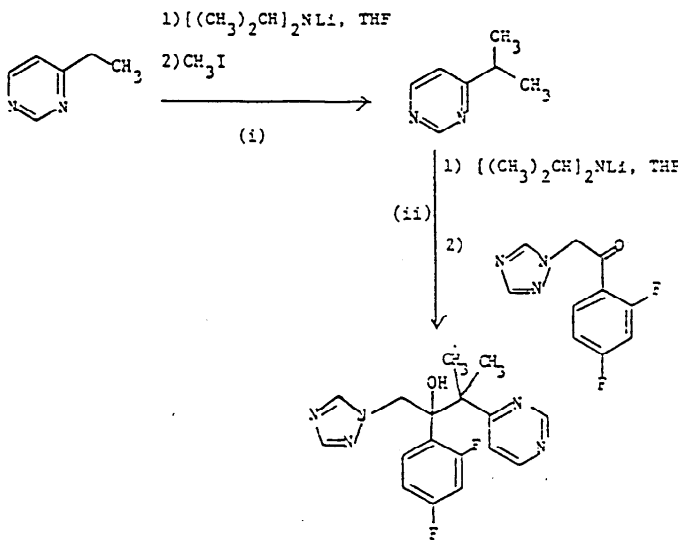
|   |  |                  |             |  |
|---|--|------------------|-------------|--|
| 5 |  | A                | 127-128.5   | $C_{17}H_{17}ClN_2O$<br>실측치 : C : 61.70, H : 5.25, N : 17.02<br>이론치 : C : 62.10, H : 5.21, N : 17.04 |
|   |  | B                | 128-129.5   | $C_{17}H_{17}ClN_2O$<br>실측치 : C : 62.40, H : 5.28, N : 16.99<br>이론치 : C : 62.10, H : 5.21, N : 17.04 |
| 6 |  | B <sup>iii</sup> | 151-152.5   | $C_{17}H_{17}ClN_2O$<br>실측치 : C : 61.94, H : 5.17, N : 17.18<br>이론치 : C : 62.10, H : 5.21, N : 17.04 |
| 7 |  | A                | 130-131.5   | $C_{18}H_{18}ClN_2O$<br>실측치 : C : 58.58, H : 4.99, N : 21.00<br>이론치 : C : 58.27, H : 4.89, N : 21.24 |
|   |  | B                | 135.5-136.5 | $C_{18}H_{18}ClN_2O$<br>실측치 : C : 58.25, H : 4.93, N : 21.32<br>이론치 : C : 58.27, H : 4.89, N : 21.24 |

(1) 부분입체 이성질체 쌍 B는 표에 기재된 모든 실시예에서 부분입체 이성질체 쌍 A보다 T.L.C(실리카겔)상에서 더 극성이다.

(2) 덜 극성인 부분입체 이성질체 쌍 A는 이 경우에 분리되지 않는다.

[실시예 8]

2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-메틸-3-(피리미딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



(i) 4-(1-메틸에틸)피리미딘

무수 질소대기하에 무수 테트라하이드로푸란(180ml)중 디이소프로필아민(6.88g) 및 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M 용액 27.0ml)으로부터 실시예 1(i)에 기술된 바와 같이 리튬 이디소프로필아미드 용액을 제조한다. 이 용액에, -70°C에서 무수 테트라하이드로푸란(20ml)중 4-에틸피리미딘(7.35g)의 용액을 0.17시간에 걸쳐 적가한다. 이 용액을 -70°C에서 0.75시간 동안 교반한 후, 요오도메탄(11.60g)을 가한다. 혼합물을 추가로 3시간동안 교반한 후, 실온으로 가온한다. 물을 가하고, 용액을 적은 부피로 증발시킨 후, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하며, 유기 분획을 합하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로) 건조시킨다. 용매를 증발시켜 오일을 수득하고 용출제로서 디클로로메탄/에테르(9 : 1)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피시킨다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발시키고, 오일 잔사를 증류시켜 15mmHg에서의 비점이 52 내지 56°C인 표제 화합물(3.14g)을 수득한다.

(ii) 2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-메틸-3-(피리미딘-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

부분(i)의 생성물(2.46g)을 무수 테트라하이드로푸란중 리튬 디이소프로필아미드(0.02몰), 이후에 1-(2, 4-디플루오로페닐)-2-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)에탄온(4.49g)을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 처리하고, 에테르로부터 결정화시켜 용점이 126 내지 127°C인 표제 화합물(0.185g)을 수득한다.

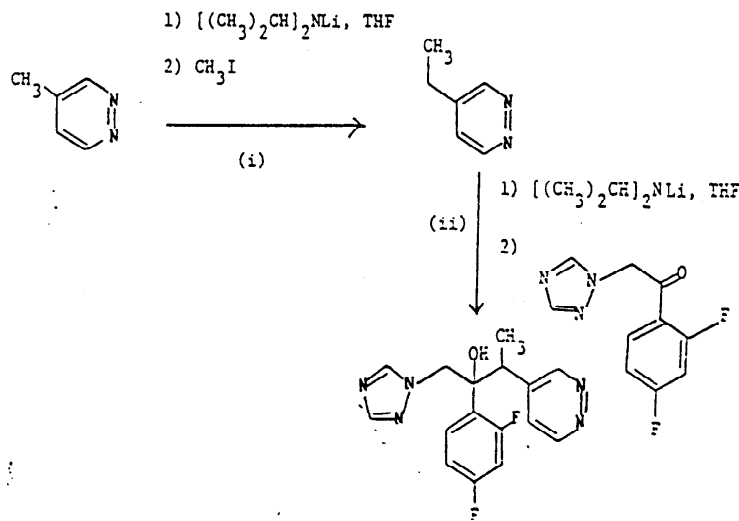
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 59.15, H ; 4.87, N ; 20.41

이론치 : C ; 59.12, H ; 4.96, N ; 20.28

[실시예 9]

2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리다진-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



(i) 4-에틸피리다진

무수 질소 대기하에 무수테트라하이드로푸란(300ml)중 디이소프로필아민(17.9g) 및 n-부틸리튬(헥산중 2.5M용액 70.4ml)으로부터 실시예 1(i)에 기술된 바와 같이 하여, 리튬 디이소프로필아미드의 용액을 제조한다. 이 용액에, -70℃에서 4-메틸피리다진을 교반하면서 적가하되, 온도가, -60℃이상 상승되지 않도록 한다. 요오도메탄(27.25g)을 서서히 교반하면서 가하고, 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온한다. 물을 가하고, 용액을 적은 부피로 증발시킨다. 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 합한 추출물을 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로)건조시키고, 증발시킨다. 잔사를 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에 크로마토그래피시킨다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발시키고, 잔사 오일을 증류시켜 0.1mmHg에서 비점이 65 내지 66℃인 표제 화합물(10.4g)을 수득한다.

N.M.R(300MHz)

δ(CDCl<sub>3</sub>)-1.21(t, 3H, J=7.6Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61(q, 2H, J=7.6Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.24(m, 1H, H<sub>방향족</sub>), 8.97(m, 2H, H<sub>방향족</sub>)p.p.m.

(ii) 2-(2, 4-디플루오로페닐)-3-(피리다진-4-일)-1-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

무수 질소의 대기하에 무수 테트라하이드로푸란(60ml)중 디이소프로필아민(2.02.g) 및 n-부틸리튬(헥산중 2.5M 용액 8.01ml)으로부터 실시예 1(i)에 기술된 바와 같이 하여, 리튬 디이소프로필아미드의 용액을 제조한다. 이 용액에, -70℃에서 4-에틸피리다진 (2.16g)을 교반하면서 적가한다. 황색의 용액을 -70℃에서 0.4시간동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로푸란(20ml)중 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에탄온(4.46g)의 용액을 가하되, 온도를 -65℃ 이하로 유지한다. 용액을 상기 온도에서 추가의 1시간동안 교반한 후, 아세트산(1ml)을 가한다. 용액을 실온으로 가온시키고, 물로 희석시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 추출물을 물로 세척하며, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로)건조시킨다. 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득한다. 합한 수성층을 디클로로메탄을 사용하여 추출하여 추가의 조 생성물을 수득한다. 이렇게 수득된 조 생성물의 두 수득물을 합하고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 디클로로메탄/에테르(50 : 1)를 사용하여 용출시켜 케톤 출발물질을 먼저 수득한다. 동일한 용매를 사용하여 추가로 용출시켜, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 디클로로메탄/에테르로부터 결정화하여 융점이 172 내지 174℃인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(0.98g)를 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.80, H ; 4.57, N ; 21.08

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

디클로로메탄/에탄올(50 : 1)을 사용하여 추가로 용출시켜, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 아세토니트릴로부터 결정화하여, 융점이 187 내지 188℃인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(1.58g)를 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

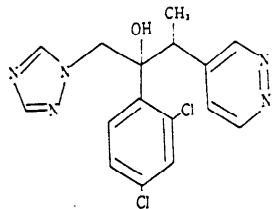
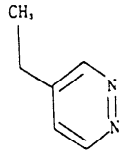
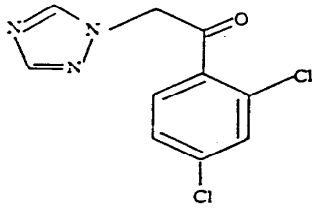
실측치 : C ; 58.00, H ; 4.54, N ; 21.05

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

[실시예 10]

2-(2,4-디클로로페닐)-3-(피리다진-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

1)  $[(CH_3)_2CH]_2NLi$ , THF  
2)



4-에틸피리다진(2.16g)을 무수 테트라하이드로푸란중 리튬 디이소프로필아민(0.02몰), 이후에 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에탄온(5.12g)을 사용하여 실시예 9(ii)의 방법에 따라 처리함으로써, 융점이 174 내지 177°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(1.24g) :

$C_{16}H_{15}Cl_2N_5O$ 에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 52.22, H ; 4.12, N ; 19.05

이론치 : C ; 52.76, H ; 4.15, N ; 19.23

및 융점이 173 내지 176°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(1.45g) :

$C_{16}H_{15}Cl_2N_5O$ 에 대한 원소분석(%) :

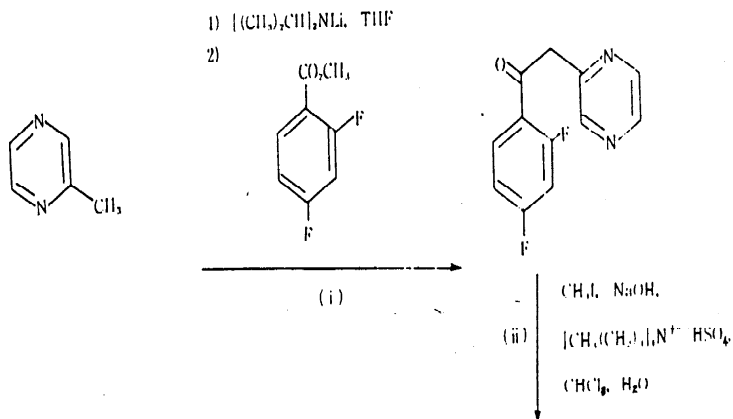
실측치 : C ; 52.41, H ; 4.08, N ; 18.85

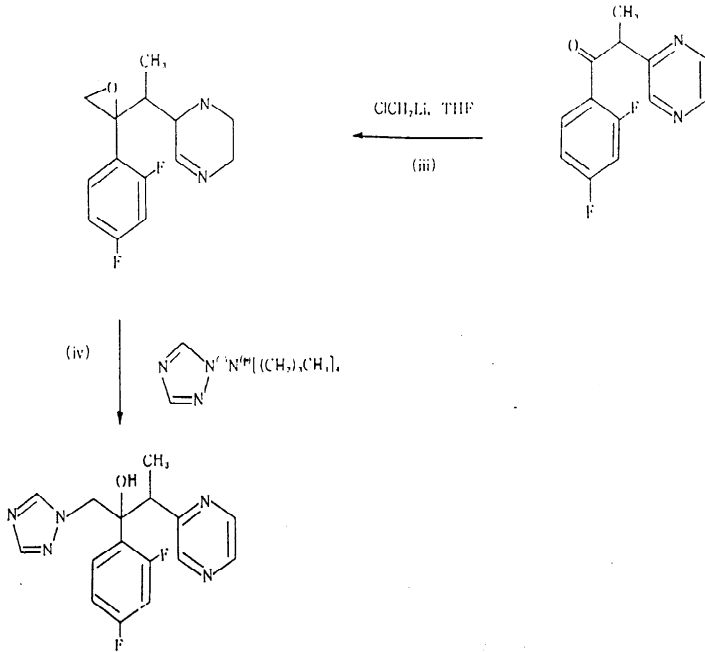
이론치 : C ; 52.75, H ; 4.15, N ; 19.23

를 수득한다.

[실시예 11]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리다진-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올





(i) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(피라진-2-일)에탄올

무수 질소 대기하에 무수 테트라하이드로푸란(100ml)중 n-부틸리튬(헥산중 2.5M 용액 20ml) 및 디이소프로필아민(5.06g)으로부터 실시예 1( i )에 기술된 바와 같이 하여, 리튬 디이소프로필아미드의 용액을 제조한다. 이 용액에, -70℃에서 2-메틸피라진(4.70g)을 가하고, 수득된 자주색 용액을 -70℃에서 0.5시간동안 교반한다. 무수 테트라하이드로푸란(75ml)중 메틸 2,4-디플루오로벤조에이트(8.60g)의 용액을 0.5시간에 걸쳐 가하고, -70℃에서 추가로 0.5시간동안 계속해서 교반한다. 아세트산(10ml)을 가하고, 온도를 실온으로 가온시킨다. 용액을 물로 희석시키고, pH를 중탄산나트륨으로 7로 조정한다. 혼합물을 에틸아세테이트로 3회 추출하며, 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로)건조시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트/헥산(3 : 7)을 사용하여 용출시켜, 적당한 분획을 혼합하고 증발시키고, 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물(5.90g)을 용점이 107 내지 108℃인 고체로서 수득한다.

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 61.50, H ; 3.32, N ; 12.02

이론치 : C ; 61.54, H ; 3.44, N ; 11.96

(ii) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(피라진-2-일)프로판-1-온

수(40ml)중 수산화나트륨(1.98g)의 용액을 클로로포름(40ml)중 부분(i)의 생성물(5.80g), 요오드 메탄(8.79g) 및 테트라-n-부틸암모늄 하이드로겐 설페이트(8.40g)의 교반된 빙냉 용액에 적가한다. 혼합물을 실온에서 3시간동안 격렬하게 교반한 후, 물 및 디클로로메탄으로 희석시킨다. 아세트산(3ml)을 가하고, 수성층의 pH를 중탄산나트륨을 사용하여 7로 조절한다. 유기층을 분리하고, 물로 2회 세척하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로)건조시킨다. 용매를 증발시켜, 추가의 정제없이 사용되는 오일(5.57g)로서 조생성물을 수득한다[NMR분광분석법에 의하면 출발물질(부분( i )의 생성물)이 10% 존재하는 것으로 나타난다].

(iii) 2-(2,4-디플루오로페닐)-2-(1-[피라진-2-일]에틸)옥시란

n-부틸리튬(헥산중 2.5M 용액 9.3ml)을 무수 테트라하이드로푸란(125ml)중 부분(ii)의 생성물(5.50g) 및 브로모클로로메탄(3.16g)의 교반된 냉(-70℃) 용액에 무수 질소 대기하에서, 온도가 -65℃ 이상으로 상승되지 않을 정도의 속도로 가한다. 용액을 -70℃에서 6시간 교반한 후, 실온에서 18시간 교반한다. 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로)건조시킨다. 용매를 증발시키고 오일을 수득하고, 이것을 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트/헥산(1 : 5)으로 용출시켜 오일(4.80g)을 수득하며, 이것은 NMR 분광 분석법에 의하면, 표제 화합물 약 70%가 불순물과 함께 함유되어 있는 것으로 나타난다. 생성물은 추가의 정제없이 직접 사용된다.

(iv) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피라진-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

1H-1,2,4-트리아졸 테트라-n-부틸암모늄 염[참조 : US-A-4259505] (5.49g)을 실온에서 무수 테트라하이드로푸란(25ml)중 부분(iii)의 생성물의 교반된 용액에 가하고, 4일간 계속 교반한다. 이후에, 용매를 증발시키고 잔사를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 아세트산(1ml)을 가하고, 혼합물을 아비셀(Avicel ; 셀룰로오스계 여과기의 상품명)을 통해 여과한다. 유기층을 분리하고, 물로 3회 세척하며, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로)건조시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피

한다. 컬럼을 먼저 에틸 아세테이트/헥산(3 : 2)으로 용출시켜 불순물을 제거한다. 에틸 아세테이트/헥산(9 : 1)을 사용하여 추가로 용출시켜, 적당한 분획을 합하고, 증발시키고, 디클로로메탄/헥산으로부터 결정화시켜 융점이 107 내지 109°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(0.85g)를 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.76, H ; 4.44, N ; 21.3

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

에틸 아세테이트/메탄올(19 : 1)을 사용하여 추가로 용출시켜, 적당한 분획을 혼합하고 증발시키고, 디클로로메탄/헥산으로부터 결정화시켜 융점이 133 내지 135°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(0.29g)를 수득한다.

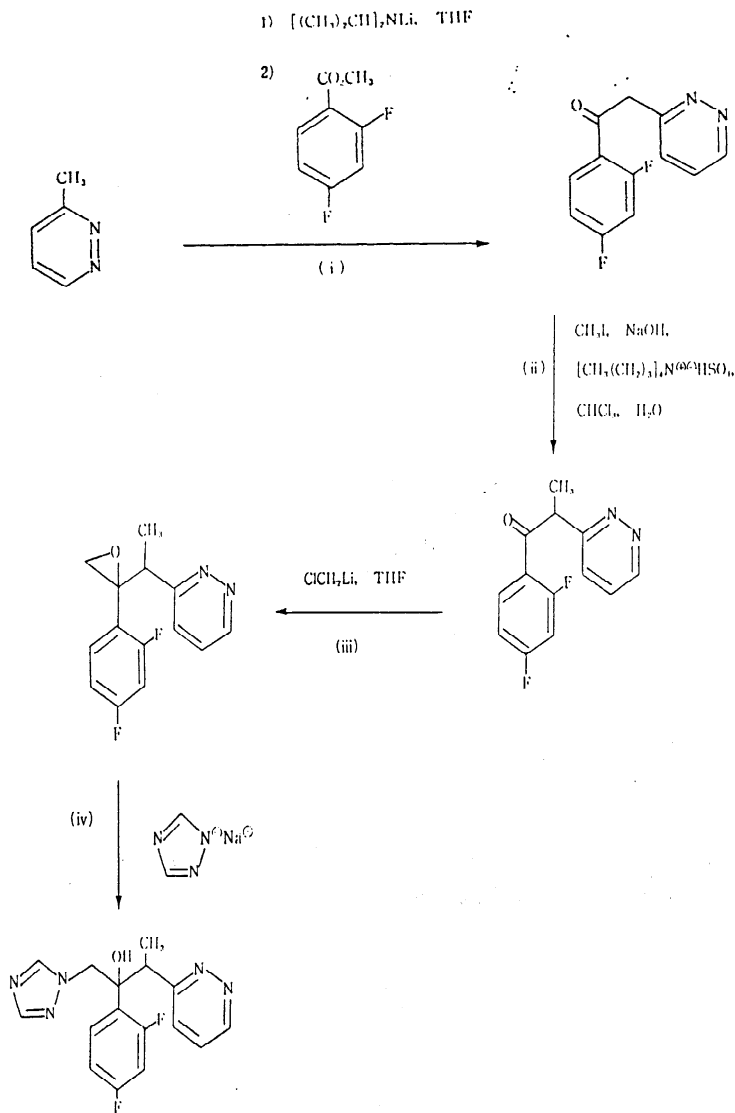
C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.82, H ; 4.53, N ; 21.00

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

[실시예 12]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리다진-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



(i) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(피리다진-3-일)에탄온

3-메틸피리다진(4.70g)을 실시예 11(i)의 방법에 따라 무수 테트라하이드로푸란중 리튬 디이소프로필아미드(0.05몰), 이후에 메틸 2, 4-디플루오로벤조에이트(8.60g)로 처리하고, 에테르로부터 결정화시켜, 융점이 115.5 내지 117.5°C인 표제 화합물 (3.40g)을 수득한다.

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 61.68, H ; 3.40, N ; 11.77

이론치 : C ; 61.54, H ; 3.44, N ; 11.96

(ii) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(피리다진-3-일)프로판-1-온

부분(i)의 생성물(3.30g)을 실시예 11(ii)의 방법에 따라 요오도메탄(5.0g)으로 메틸화시켜, 표제 화합물을 다음 단계에 직접 사용되는 고무(2.25g)로서 수득한다.

(iii) 2-(2,4-디플루오로페닐)-2-[1-(피리다진-3-일)에틸]옥시란

부분(ii)의 생성물(2.0g)을 실시예 11(iii)의 방법에 따라 브로모클로로메탄(1.15g) 및 n-부틸리튬 (헥산중 1.6M 용액 5.28ml)으로 처리하여, 표제 화합물을 다음 단계에서 직접 사용되는 고무(1.20g)로서 수득한다.

(iv) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리다진-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

부분(iii)의 생성물(1.15g)을 N, N-디메틸포름아미드(15ml)중 1H-1,2,4-트리아졸 나트륨염(0.80g)을 사용하여 실시예 1(ii)의 방법에 따라 처리한 다음, 조생성물을 용출제로서 디클로로메탄/메탄올(50 : 1)을 사용하여 실리카겔 상에 크로마토그래피하고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화시켜, 용점이 134 내지 135°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(0.35g)를 먼저 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 58.04, H ; 4.57, N ; 20.87

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

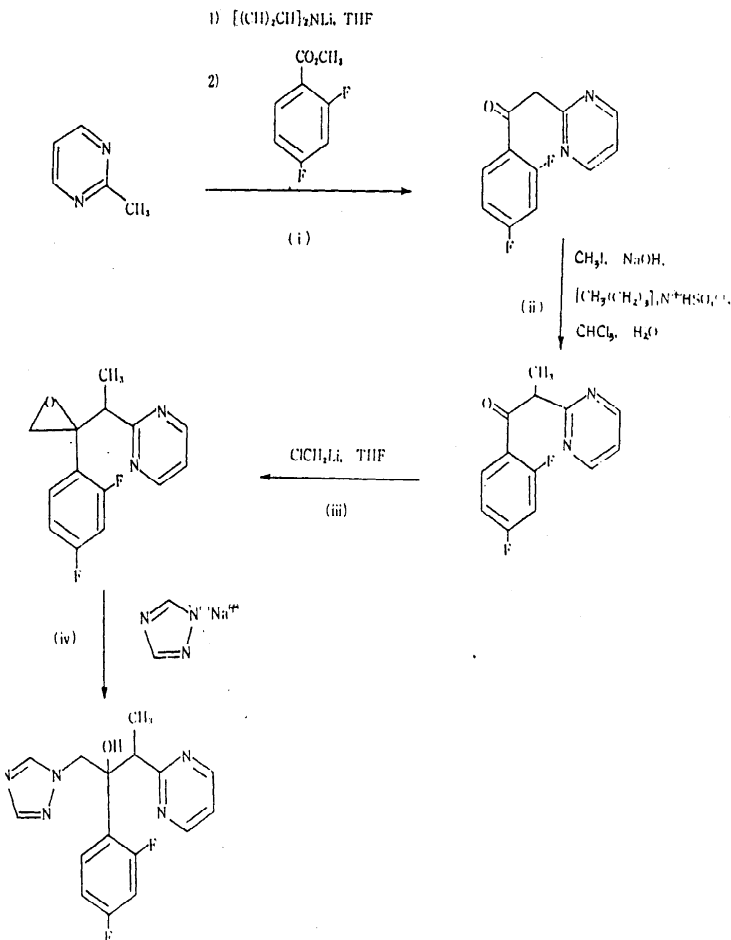
동일한 용매를 사용하여 추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시켜 무정형 발포체로서 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(84mg)를 수득한다.

N.M.R.(300MHz)

δ (CDCl<sub>3</sub>)=1.20(d, 2H, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>), 3.95(q, 1H, J=7.2Hz, CHCH<sub>3</sub>), 4.40 및 4.91(d, 1H, J=14.2Hz, CH<sub>2</sub>), 6.18(s, 1H, OH), 6.82(m, 2H, H방향족), 7.67(m, 1H, H방향족), 7.56(m, 2H, H방향족), 7.64(s, 1H, H방향족), 7.94(s, 1H, H방향족), 9.18(m, 1H, H방향족)p.p.m.

[실시예 13]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



(i) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-피리미딘-2-일)에탄온

2-메틸피리미딘(8.50g)을 실시예 11(i)의 방법에 따라 무수 테트라하이드로푸란중 리튬 디소프로필아미드(0.09몰), 이후에 메틸, 2,4-디플루오로벤조에이트(15.5g)로 처리하고, 헥산으로부터 결정화시켜 용점이 86 내지 88°C인 표제화합물(3.65g)을 수득한다.

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 61.67, H ; 3.41, N ; 12.01

이론치 : C ; 61.54, H ; 3.44, N ; 11.96

(ii) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(피리미딘-2-일)프로판-1-온

부분(i)의 생성물(3.50g)을 실시예 11(ii)의 방법에 따라 요오도메탄(5.32g)으로 메틸화시켜 용점이 118 내지 119°C인 표제화합물(3.30g)을 수득한다.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 63.17, H ; 4.18, N ; 11.02

이론치 : C ; 62.90, H ; 4.06, N ; 11.29

(iii) 2-(2,4-디플루오로페닐)-2-[1-(피리미딘-2-일)에틸]옥시란

부분(ii)의 생성물(3.10g)을 실시예 11(iii)의 방법에 따라 클로로메틸리튬[브로모클로로메탄(1.78g) 및 헥산(8.20ml)중 n-부틸리튬의 1.6M 용액으로부터 제조됨]으로 처리하여, 표제 화합물을 다음 단계에 직접 사용되는 고무(2.25g)로서 수득한다.

(iv) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

부분(iii)의 생성물(0.80g)을 N, N-디메틸포름아미드중 1H-1,2,4-트리아졸 나트륨 염(0.82g)을 사용하여 실시예 12(iv)의 방법에 따라 처리한 후, 조 생성물을 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔상에 크로마토그래피하고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 디클로메탄/에테르로부터 결정화시켜 용점이 193 내지 195°C인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(0.26g)를 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.50, H ; 4.57, N ; 21.03

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

아세테이트/메탄올(20 : 1)을 사용하여 추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화시켜, 용점이 104 내지 106°C인 표제화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(0.055g)를 수득한다.

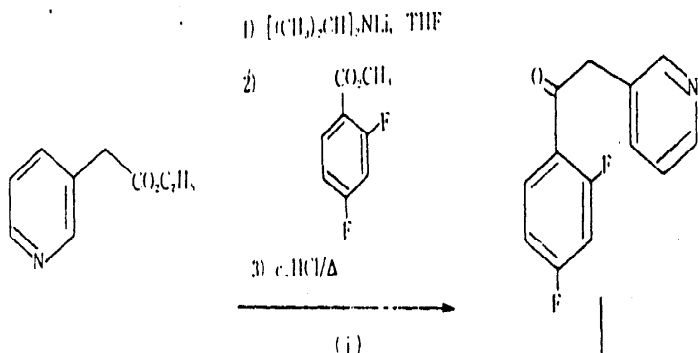
C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

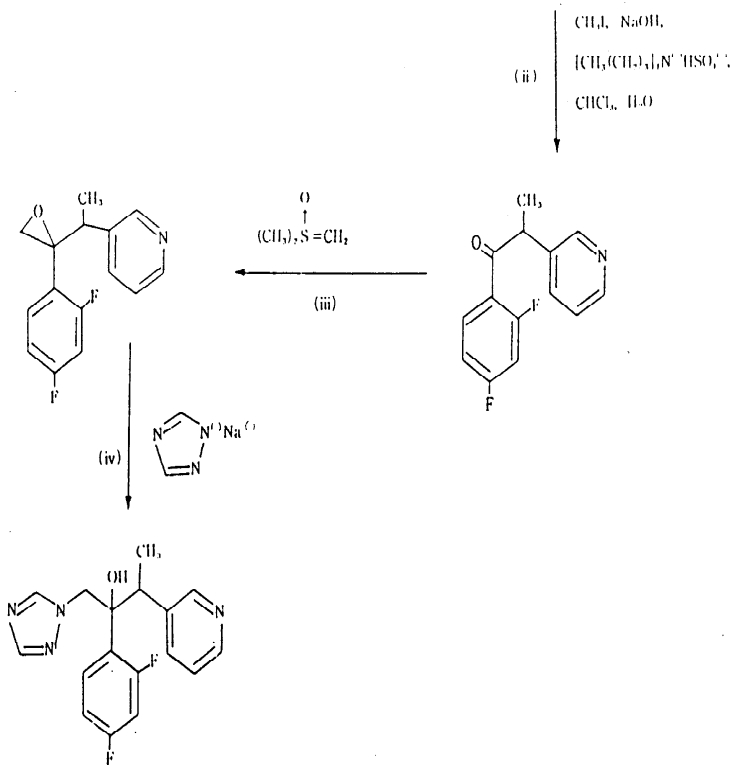
실측치 : C ; 57.27, H ; 4.37, N ; 20.55

이론치 : C ; 58.00, H ; 4.56, N ; 21.14

[실시예 14]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올





( i ) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(피리딘-3-일)에탄온

무수 질소 대기하에 무수 테트라하이드로푸란(200ml)중 n-부틸리튬(헥산중 1.6M 용액 66ml) 및 디이소프로필아민(10.8g)을 사용하여 실시예 1( i )에 기술된 바와같이 하여 리튬 디이소프로필아미드의 용액을 제조한다. 이 용액에, -70℃에서 에틸 3-피리딜 아세테이트를 적가한다. 농후한 혼합물을 -70℃에서 0.25시간동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로푸란(100ml)중 메틸 2,4-디플루오로벤조에이트(18.36g)를 0.05시간에 걸쳐 가한다. 냉각중탕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 5시간동안 교반한다. 아세트산(12ml)을 가하고, 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 유기층을 분리하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로) 건조 시키고, 증발시키고 오일을 수득하고, 이것을 진한 염산 (40ml)중에서 환류하에 5시간동안 가열한다. 용액을 증발시키고 잔사를 물에 용해시키고, 진한 암모니아 용액을 pH가 약 7 이 될때까지 가한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로) 건조시킨다. 용매를 증발시켜 오일을 수득하고, 이것을 실리카 겔상에서 크로마토그래피 한다. 디클로로메탄/에틸 아세테이트(70 : 30)를 사용하여 용출시켜 표제 화합물을 다음 단계에 직접 사용되는 오일(6.98g)로서 수득한다.

( ii ) 1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(피리딘-3-일)프로판-1-온

부분( i )의 생성물(5.0g)을 실시예 11(ii)의 방법에 따라 요오도메탄(7.60g)으로 메틸화시켜, 표제화합물을 다음 단계에 직접 사용되는 오일(3.90g)로서 수득한다.

( iii ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-2-[1-(피리딘-3-일)에틸]옥시란

디메틸설폭소늄 메틸리드의 용액(테트라하이드로푸란중 0.6M 용액 36.5ml)를 -20℃에서 테트라하이드로푸란(35ml)중 부분(ii)의 생성물(4.36g)의 용액에 적가한다. 용액을 실온으로 가온하고, 18시간동안 계속 교반한 후, 물로 희석 시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 추출물을 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로) 건조시킨다. 용매를 증발시켜, 표제 화합물을 다음 단계에 직접 사용되는 오일(4.50g)로서 수득한다.

( iv ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

부분(iii)의 생성물(4.30g)을 N,N-디메틸 포름아미드(50ml)중 1H-1,2,4-트리아졸 나트륨 염(3.0g)을 사용하여 실시예 1(ii)의 방법에 따라 처리한 다음 조 생성물을 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상에 크로마토그래피하고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화시켜, 융점이 113 내지 114℃인 표제 화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 A(1.13g)를 먼저 수득한다.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 62.10, H ; 4.90, N ; 16.96

이론치 : C ; 61.81, H ; 4.88, N ; 16.96

에틸 아세테이트/메탄올(20 : 1)을 사용하여 추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시키고, 에테르로부터 결정화시켜, 융점이 115 내지 116℃인 표제화합물, 즉 부분입체 이성질체 쌍 B(1.25g)를 수득한다.

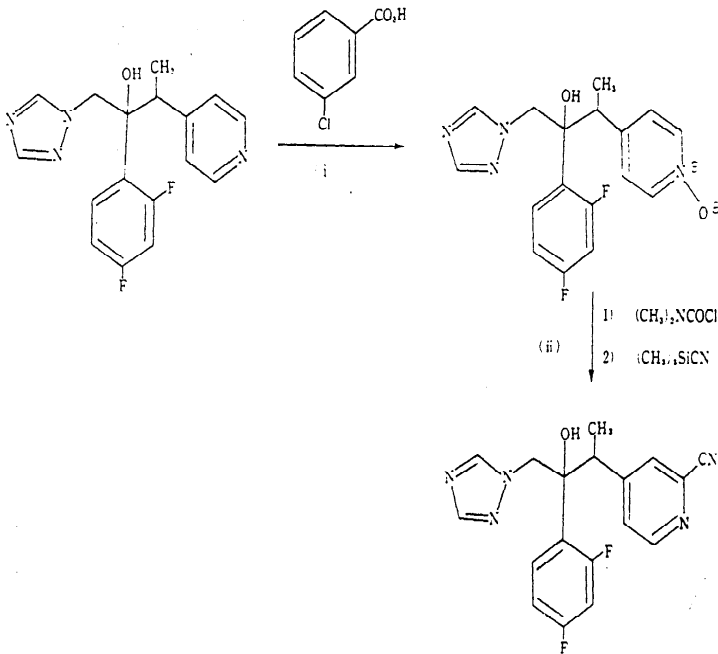
C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 61.92, H ; 4.95, N ; 16.87

이론치 : C ; 61.81, H ; 4.88, N ; 16.96

[실시에 15]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



( i ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(1-옥시도피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(250ml)중 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(실시에 2에서의 부분입체 이성질체 쌍 B)(20.0g) 및 85%(W/W) 3-클로로퍼옥시벤조산(12.3g)의 용액을 실온에서 18시간동안 교반한다. 이후에, 추가로 3-클로로퍼옥시벤조산(2.50g)을 가하고, 24시간 계속 교반한다. 용액을 증발시키고, 잔사를 에테르에 용해시킨다. 정지시 고체가 생성되는데, 이것을 여과하고, 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 디클로로메탄/메탄올/0.88 암모니아 용액(100 : 4 : 0.5)을 사용하여 용출시킴으로서, 표제 화합물을 용점이 195 내지 198℃인 고체(20.0g)로서 수득한다.

( ii ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(250ml)중 부분( i )의 생성물(20.0g) 및 N, N-디메틸카바모일 클로라이드(6.80g)의 혼합물을 실온에서 2.5일동안 교반하여 맑은 용액을 수득한다. 트리메틸실릴 시아나이드(6.35g)을 가하고, 추가로 48시간동안 계속 교반한다. 이후에, N, N-디메틸카바모일 클로라이드(1.30g) 및 트리메틸실릴 시아나이드(1.30g) 추가량을 가하고, 용액을 추가로 36시간 동안 교반한다. 이후에, 반응물을 10% 탄산칼륨 용액 및 염수로 차례로 세척한 후, (MgSO<sub>4</sub>로)건조 시킨다. 용매를 증발시켜 고체를 수득하고, 에테르와 함께 교반하고 여과함으로써 용점이 188 내지 189℃인 표제 화합물(19.2g)을 수득한다.

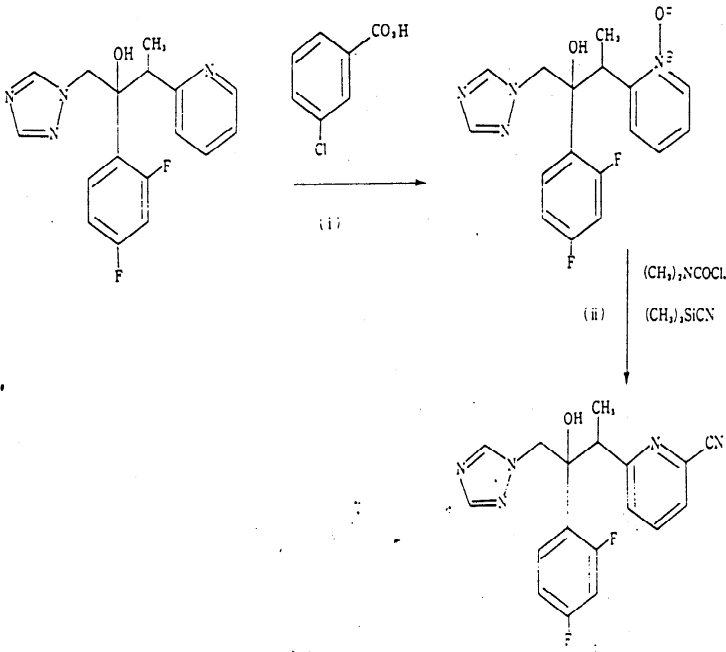
C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 60.89, H ; 4.24, N ; 19.44

이론치 : C ; 60.84, H ; 4.25, N ; 19.71

[실시에 16]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6-시아노피리딘-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



( i ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(1-옥시도피리딘-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(10ml)중 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(실시예 1에서의 부분입체 이성질체 쌍 B)(1.60g) 및 85%(W/W) 3-클로로퍼옥시벤조산(1.60g)의 용액을 실온에서 36시간동안 교반한 후, 실시예 15( i )에 기술된 바와같이 후처리하여 융점이 159 내지 160℃인 표제 화합물(0.92g)을 수득한다.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 59.27, H ; 4.96, N ; 16.58

이론치 : C ; 58.96, H ; 4.45, N ; 15.47

( ii ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6-시아노피리딘-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(10ml)중 부분 ( i )의 생성물(0.90g), N, N-디메틸카바모일 클로라이드(0.80g) 및 트리메틸실릴 시아나이드(0.80g)의 혼합물을 실온에서 7일동안 교반하고, 수득된 용액을 증발시킨다. 잔사를 5N 염산(10ml)으로 처리하고, 혼합물을 초음파욕에서 0.05시간동안 진탕시켜 맑은 용액을 수득한다. 정치시 생성된 고체를 여과하고, 아세톤, 이후에 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 융점이 219℃(분해)인 염산염(0.28g)으로서 수득한다.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O · HCl에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 55.19, H ; 4.10, N ; 18.00

이론치 : C ; 55.18, H ; 4.12, N ; 17.87

산성 여액을 0.88 암모니아 용액으로 염기성화(약 pH8)시키고, 용액을 디클로로메탄으로 추출한다. 유기추출물을 (MgSO<sub>4</sub> 로) 건조시키고, 증발시킨다. 잔사를 에테르로 연마하고, 여과하여, 표제 화합물을 융점이 144 내지 146℃인 유리 염기(0.13g)로서 수득한다.

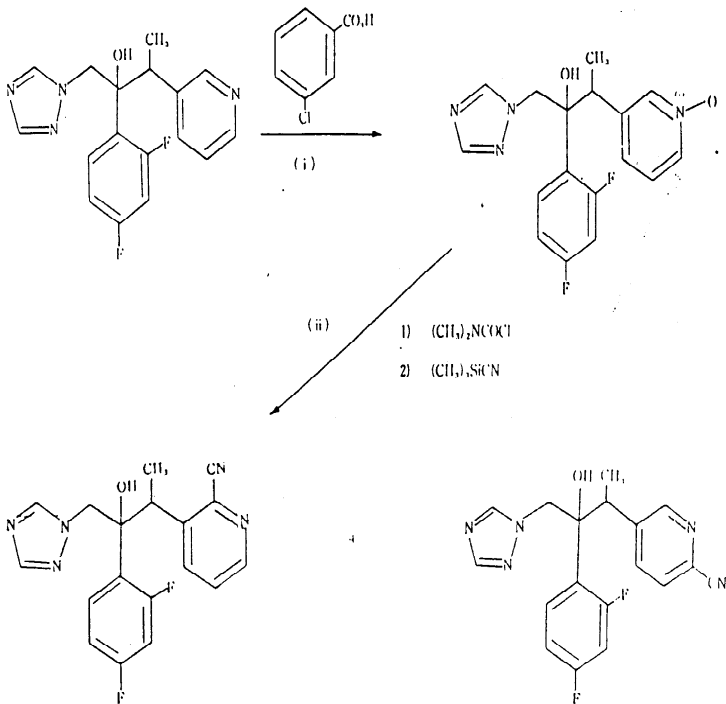
C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 60.84, H ; 4.25, N ; 19.71

이론치 : C ; 60.48, H ; 4.17, N ; 19.90

[실시예 17]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 및 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-5-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



( i ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(1-옥시도피리딘-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(20ml)중 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

(실시에 14에서의 부분임체 이성질체 쌍 B)(1.00g) 및 85%(W/W) 3-클로로퍼옥시벤조산(1.30g)의 용액을 실온에서 18시간동안 교반한 후, 증발시킨다. 잔사를 에테르와 함께 교반하고, 고체를 여과하고, 건조시켜 융점이 190 내지 193°C인 표제 화합물(0.93)을 수득한다.

( ii ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 및 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-5-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(10ml)중 부분 ( i )의 생성물(0.93g) 및 N, N-디메틸카바모일 크롤라이드(0.40g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 트리메틸실릴시아나이드(0.40g)를 가하고, 추가로 60시간 동안 계속 교반한다. 용액을 10% 탄산나트륨 용액으로 세척하고, 수성층을 분리하고, 디클로로메탄으로 세척한다. 합한 유기층을(MgSO<sub>4</sub> 로)건조시키고, 증발시킨다. 잔사를 용출제로서 헥산/이소프로판올(4 : 1)을 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피함으로써 융점이 136 내지 141°C인 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-5-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(0.18g)을 수득한다.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C : 60.89, H : 4.59, N : 19.47

이론치 : C : 60.84, H : 4.25, N : 19.71

N. M. R.(300 MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>)=1.17(d, 3H, J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>), 3.47(q, 1H, J=7.1Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3.81 및 4.85(d, 1H, J=13.8Hz, CH<sub>2</sub>), 5.19(s, 1H, OH), 6.81(m, 2H, H방향족), 7.47(m, 1H, H방향족), 7.75(d, 1H, J=8Hz, 피리딘 H-3), 7.76 및 7.79(s, 1H, 트리아졸 H), 8.10(m, 1H, 피리딘 H-4), 8.80(d, 1H, J=1.8Hz, 피리딘 H-6) p.p.m.

동일한 용매 혼합물을 사용하여 추가로 용출시켜, 적당한 분획을 혼합 및 증발시켜 융점이 180 내지 182°C인 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-3-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(0.23g)을 수득한다.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

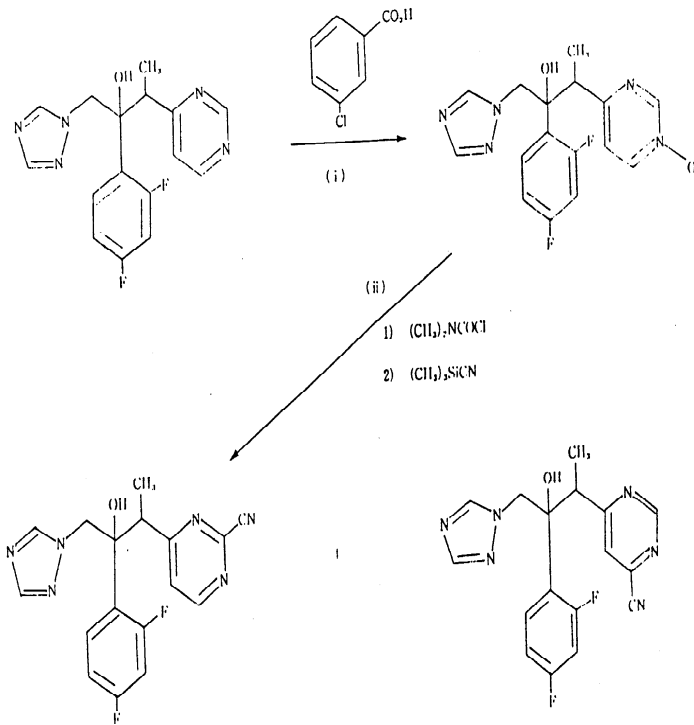
실측치 : C : 60.85, H : 4.33, N : 19.51

이론치 : C : 60.84, H : 4.25, N : 19.71

N.M.R.(300 MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>)=(d,3H,J=7.0Hz,CH<sub>3</sub>), 3.82 및 5.17(d,1H,J=13.8Hz, CH<sub>2</sub>), 4.05(q,1H,J=7.0Hz,CHCH<sub>3</sub>), 5.21(s, 1H,OH), 6.82(m,2H,H방향족), 7.46(m,1H,H방향족), 7.60(m,1H, 피리딘 H-5), 7.76 및 7.83(s,1H, 트리아졸 H), 8.32(m,1H, 피리딘 H-4), 8.68(m,1H,피리딘 H-6)p.p.m.

[실시에 18]

2-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리미딘-4-일)-1-(1H,1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 및 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6-시아노-피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



( i ) 2-(2,4-디플루오페닐)-3-(1-옥시도피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(20ml)중 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-부탄-2-올(실시에 3에서의 부분입체 이성질체 쌍 B)(3.31g) 및 85%(W/W) 3-클로로퍼옥시벤조산(2.03g)의 용액을 실온에서 48시간동안 교반한다. 추가로 85%(W/W) 3-클로로퍼옥시벤조산(2.03g)의 용액을 실온에서 48시간동안 교반한다. 추가로 85%(W/W) 3-클로로퍼옥시벤조산(2.03g)을 가하고, 추가로 18시간동안 계속 교반한다. 실시에 15( i )에서 기술한 바와같이 후처리하여, 융점이 157 내지 160°C인 표제화합물(0.80g)을 수득한다.

( ii ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올( 및 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6-시아노피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

디클로로메탄(10ml)중 부분( i )의 생성물(0.80g) 및 N, N-디메틸카바모일 클로라이드(0.50g)의 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한다. 트리메틸실릴 시아나이드(0.50g)를 가하고, 추가로 6일 동안 계속 교반한다. 용액을 증발시키고 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 디클로로메탄/메탄올(100 : 1)을 사용하여 용출시켜 생성물을 수득하고 실리카 겔상에서 다시 크로마토그래피한다. 에테르로 용출을 개시하고, 메탄올 6용적% 이하를 첨가함으로써 용출제의 극성을 점차로 증가시킨다. 초기 생성물-함유 분획을 합하고 증발시켜 융점이 148 내지 149°C인 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6-시아노피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(30ml)을 수득한다.

N.M.R. (300MHz) δ (CDCl<sub>3</sub>)=1.16(d, 3H, J=7.17Hz, CH<sub>3</sub>), 3.77(q, 1H, J=7.17Hz, CHCH<sub>3</sub>), 4.09 및 4.88(d, 1H, J=14.15Hz, CH<sub>2</sub>), 5.74(s, 1H, OH), 6.85(m, 2H, H 방향족), 7.55(m, 1H, H 방향족), 7.69 및 7.87(s, 1H, 트리아졸 H), 7.89(d, 1H, J=1Hz, 피리미딘 H-5), 9.24(d, 1H, J=1Hz, 피리미딘 H-2)p.p.m.

추가로 용출시키고, 적당한 분획을 혼합 및 증발시켜, 융점이 155 내지 157°C인 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(203mg)을 수득한다.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O에 대한 원소분석(%) :

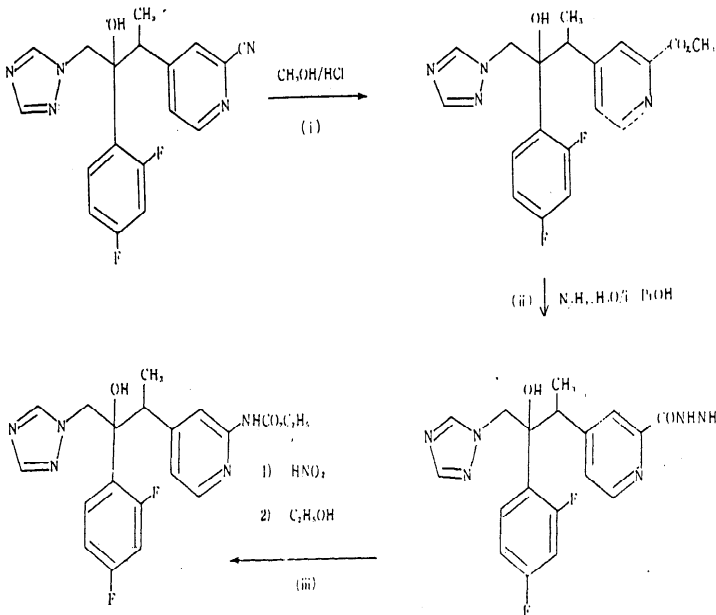
실측치 : C ; 57.30, H ; 3.96, N ; 23.59

이론치 : C ; 57.36, H ; 3.97, N ; 23.66

N.M.R. (300MHz) δ (CDCl<sub>3</sub>)=1.17(d, 3H, J=7.16Hz, CH<sub>3</sub>), 3.73(q, 1H, J=7.16Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3.99 및 4.99(d, 1H, J=14.2Hz, CH<sub>2</sub>), 5.39(s, 1H, OH), 6.82(m, 2H, H방향족), 7.51(m, 1H, H방향족), 7.71 및 7.88(s, 1H, 트리아졸 H), 7.77(d, 1H, J=5.3Hz, 피리미딘 H-5), 8.84(d, 1H, J=5.3Hz, 피리미딘 H-6)p.p.m.

[실시에 19]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-에톡시카보닐아미노피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



( i ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-메톡시카보닐피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

메탄올(50ml)중 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올(실시예 15참조)(5.0g)의 현탁액을 기체염화수소로 포화시키고, 환류하에 2시간동안 가열한후, 실온에서 18시간동안 정치시킨다. 용액을 증발시키고, 잔사를 묽은 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시킨다. 혼합물을 디클로로메탄으로 여러번 추출하고, 합한 추출물을( $\text{MgSO}_4$  로) 건조 시키고, 증발시킨다. 잔사를 메틸 아세테이트로부터 결정화하여, 융점이 182 내지 183°C인 표제 화합물(4.90g)을 수득한다.

( ii ) 4-[3-(2,4-디플루오로페닐)-3-하이드록시-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부트-2-일]피리딘-2-카복실산 하이드라지드

이소프로판올(20ml)중 부분(i)의 생성물(3.80g) 및 하이드라진 수화물(6.0ml)을 환류하에 2.5시간 동안 가열한 후, 증발시킨다. 잔사에 물을 가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 여러번 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고( $\text{MgSO}_4$  로)건조 시킨다. 용매를 증발시킴으로써, 표제 화합물(3.30g)을 다음 단계에 직접 사용되는 무정형 발포체로서 수득한다.

( iii ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-에톡시카보닐아미노피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

부분(ii)의 생성물(1.40g)을 6N 염산에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시킨다. 수(2ml)중 아질산나트륨(0.276g)의 용액을 교반하면서 적가하고, 1시간 동안 계속 교반한다. 이후에, 용액을 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 수득된 혼합물을 디클로로메탄을 사용하여 여러번 추출한다. 합한 유기 추출물을( $\text{MgSO}_4$  로) 건조시키고, 증발시킨다. 잔사를 에탄올(50ml)에 용해시키고, 용액을 환류하에 2.5시간동안 가열한 후, 증발시킨다. 잔사를 에테르로부터 결정화시켜, 융점이 177 내지 176°C인 표제 화합물(1.12g)을 수득한다.

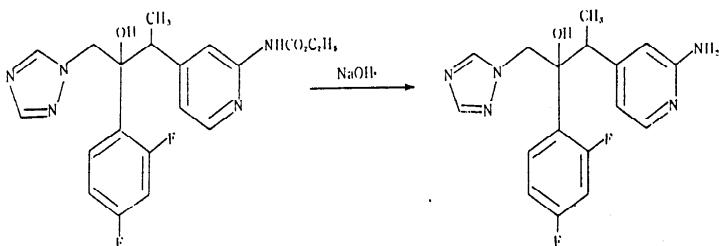
$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.90, H ; 5.25, N ; 16.81

이론치 : C ; 57.55, H ; 5.07, N ; 16.78

[실시예 20]

3-(2-아미노피리딘-4-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



40% 수산화나트륨 용액(2.0ml)을 함유하는 에탄올(30ml)중 실시예 19의 생성물(0.80g)의 용액을 환류하에 2시간 동안 가열한 후, 증발시킨다. 물을 잔사에 가하고, 혼합물을 메틸 아세테이트로 여러번 추출한다. 합한 유기 추출물을( $\text{MgSO}_4$  로)건조시키고, 용매를 증발시켜 고무를 수득한다. 고무

를 에테르에 용해시키고, 정치시켜 융점이 182 내지 185°C인 표제 화합물(0.45g)을 결정화시킨다.

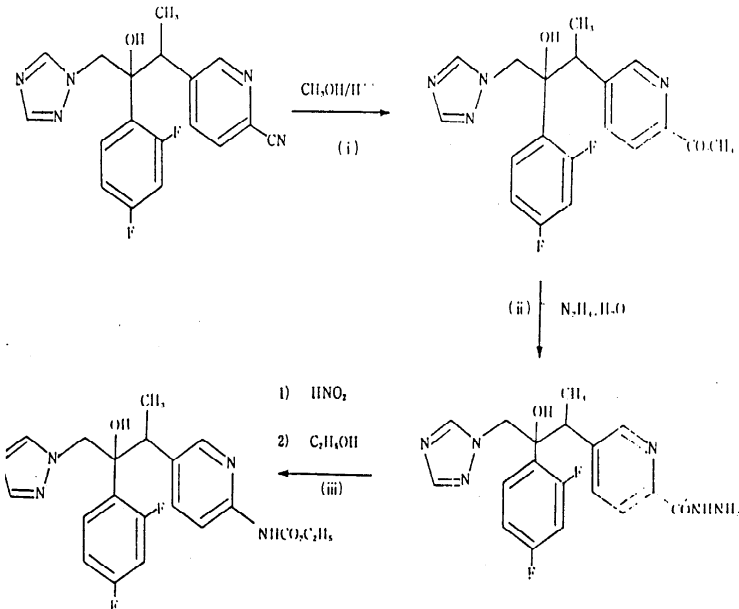
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 59.34, H ; 5.03, N ; 19.92

이론치 : C ; 59.13, H ; 4.96, N ; 20.28

[실시에 21]

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-에톡시카보닐아미노피리딘-5-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



( i ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-에톡시카보닐피리딘-5-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-시아노피리딘-5-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (실시에 17 참조) (1.0g)을 실시에 19(i)의 방법에 따라 염화 수소 존재하에 메탄올(20ml)로 처리하여, 표제 화합물을 다음 단계에 직접 사용되는 고무 (0.75g)로서 수득한다.

( ii ) 5-[3-(2,4-디플루오로페닐)-3-하이드록시-4-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)]부트-2-일]피리딘-2-카복실산 하이드라지드

부분 ( i )의 생성물(0.75g)을 실시에 19(ii)의 방법에 따라 이소프로판올(10ml)중 하이드라진 수화물(2.0ml)로 처리하여, 표제 화합물(0.36g)을 다음 단계에 직접 사용되는 무정형 발포체로서 수득한다.

( iii ) 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-에톡시카보닐아미노피리딘-5-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

부분 (ii)의 생성물(0.36g)을 아질산으로 처리한 다음, 수득된 아지드 중간체를 실시에 19(iii)의 방법에 따라 에탄올중에서 가열함으로써 조 생성물을 수득하고, 이것을 실리카 겔상에 크로마토그래피시킨다. 에틸아세테이트로 용출시키고, 적당한 분획을 합하고 증발시킨 후, 에틸 아세테이트/에테르로부터 결정화시켜 표제화합물(0.12g)을 융점이 167 내지 168°C인 고체로서 수득한다.

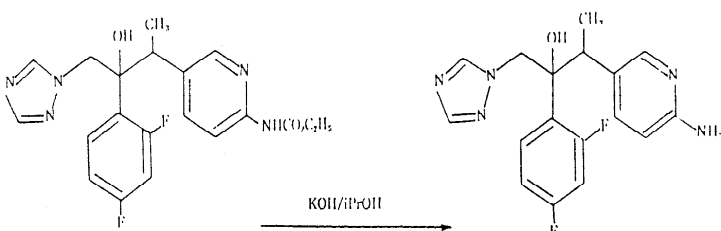
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 57.81, H ; 5.00, N ; 16.46

이론치 : C ; 57.55, H ; 5.07, N ; 16.78

[실시에 22]

3-(2-아미노피리딘-5-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



50% 수성 수산화 칼륨(4방울)을 함유하는 이소프로판올(4ml)중 실시에 21의 생성물(70mg)의 용액을

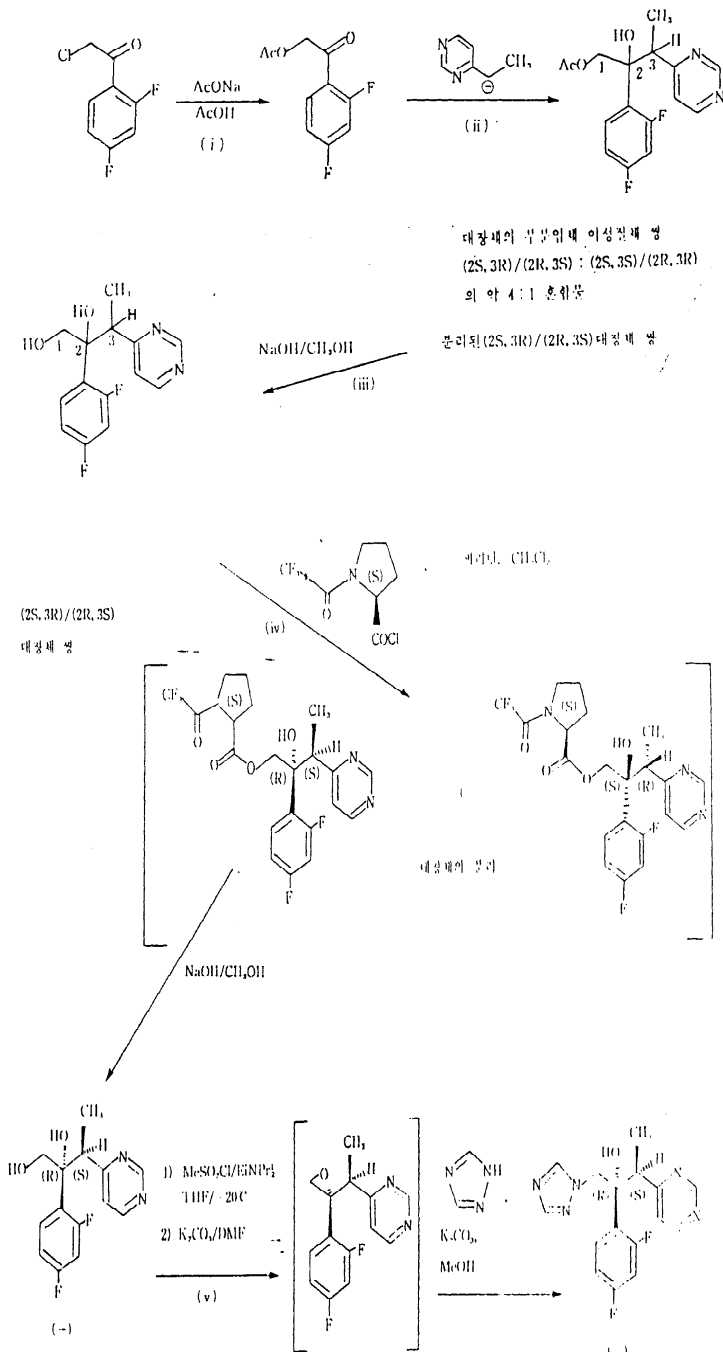
환류하에 4시간 동안 가열한 후, 증발시킨다. 잔사에 물을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 여러번 추출한다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, (MgSO<sub>4</sub>)로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 무정형 발포체(49mg)로서 수득한다.

N.M.R. (300MHz)

δ (CDCl<sub>3</sub>)=1.06(d, 3H, J=7.12Hz, CH<sub>3</sub>), 3.23(q, 1H, J=7.12Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3.93 및 4.77(d, 1H, J=14.2Hz, CH<sub>2</sub>), 4.63(넓은 s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.54(d, 1H, J=8.5Hz, 피리딘 H-3), 6.75(m, 2H, H 방향족), 7.45(m, 1H, H 방향족), 약 7.70(m, 1H, 피리딘, H-4), 7.71 및 7.76(s, 1H, 트리아졸 H), 8.04(s, 1H, 피리딘 H-6)p.p.m.

[실시예 23]

(-)-(2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)-1-(1-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올



( i ) 2-아세톡시-2',4'-디플루오로아세트페논

아세트산(50ml)중 2-클로로-2',4'-디플루오로 아세트페논(19.0g) 및 무수 나트륨 아세테이트(16.4 g)의 용액을 환류하에 4시간 동안 가열한 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸아세테이트와 물사이에 분배시킨다. 유기층을 분리하고 중탄산나트륨 용액을 세척하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로)건조시킨다. 용매를 증발시켜 오일을 수득하고 이것을 헥산으로 연마한다. 수득된 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 융점이 54 내지 56℃인 표제 화합물(16.2g)을 수득한다.

( ii ) (±)-(2R,3S) 및 (2S,3R)-1-아세톡시-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)부탄-2-올

무수 테트라하이드로푸란(400ml)중 디이소프로필아민(30.3g)의 용액을 n-부틸리튬(헥산중 1.6M용액 188ml), 이후에 4-에틸 피리미딘(32.4g)으로 실시예 3의 방법에 따라 연속적으로 처리한다. 무수 테트라하이드로푸란(400ml)중 부분(i)의 생성물(64.0g)의 용액을 교반하에 -40 내지 -50℃에서 0.58시간에 걸쳐 가한다. 이후에, 아세트산(30ml)을 가하고 용액을 실온으로 가온시킨다. 에테르(1000ml) 및 물(1000 ml)을 가하고, 혼합물을 진탕시킨다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하며, (MgSO<sub>4</sub>)로 건조시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 에테르/헥산(1 : 4)을 사용하여 용출시켜 출발물질인 케톤을 수득한다. 에테르/헥산(1 : 1)을 사용하여, 순수한 에테르가 사용될 때까지 헥산의 비율을 감소시키면서 추가로 용출시켜, 표제화합물의 (±)-대장체 혼합물 및 대장체의 (2R,3S)-및 (2S,3R)-부분입체 이성질체 쌍으로 구성된 반고형물을 수득한다. 많은 용액을 수득할 때까지 에테르를 가한 후, 헥산(20용적%)을 가한다. 혼합물을 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 융점이 102 내지 103.5℃인 표제 화합물의 (±)-대장체 혼합물을 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 59.68, H ; 5.09, N ; 8.55

이론치 : C ; 59.62, H ; 5.00, N ; 8.69

(iii) (±)-(2R,3S) 및 (2S,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)부탄-1,2-디올

2N 수산화나트륨 용액(40ml)을 메탄올(80ml)중 부분(ii)의 생성물(23.3g)의 용액에 교반하여 0.25시간에 걸쳐 가하고, 추가로 0.25시간 동안 계속 교반한다. 물(150ml)을 가하고, 세척하고, 건조시켜 융점이 148.5 내지 150.5인 표제 화합물(17.4g)을 수득한다.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 59.80, H ; 5.09, N ; 10.12

이론치 : C ; 60.00, H ; 5.04, N ; 10.00

(iv) (-)-(2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)부탄-1,2-디올

(S)-N-(트리플루오로아세틸)프로필 클로라이드(디클로메탄 중 1.0M 용액 72ml)를 무수 디클로로메탄(50ml)중 부분(iii)의 생성물(16.7g) 및 피리딘(8.7ml)의 빙냉 용액에 적가한다. 용액을 0.5시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄을 증발시킨다. 에틸 아세테이트 및 물을 가하고, 혼합물을 2N 염산으로 pH3으로 산성화시킨다. 유기층으로 분리하고, 0.1N 염산 및 물을 사용하여 연속적으로 세척한 후, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 컬럼을 헥산/에테르/디에틸아민(65 : 30 : 5)으로 용출시키고, 초기 생성물-함유 분획을 합하고, 증발시킨다. 잔사를 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여, 융점이 91 내지 92.5℃인 표제 화합물(2R,3S)-대장체의 (S)-N-(트리플루오로아세틸)프롤릴 에스테르를 수득한다.

컬럼을 추가로 용출시켜, 두개의 (2R,3S)-및 (2S,3R)-대장체의 혼합물을 이들의 (S)-N-(트리플루오로아세틸)프롤릴 에스테르로서 함유하는 분획을 수득한다. 적당한 분획을 합하고, 증발시키고, 이 잔사를 상기 결정화로 부터 수득된 모액을 증발시킴으로서 수득한 잔사와 합한다. 합한 혼합물을 소량의 디이소프로필 에테르에 용해시키고, 용액을 순수한(2R,3S)-생성물의 결정으로 씨딩(seeding)하고, 4시간 동안 냉각시킨다. 여과하여, 순수한(2R,3S)-대장체를(S)-N-(트리플루오로아세틸)프롤릴 에스테르로서 추가로 1.90g을 수득한다.

이 생성물의 절대 입체화학적 구조는 X-선 결정학에 의해 확인한다.

표제 화합물의 상기 에스테르(6.0g)를 메탄올(28ml)에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 용액(14ml)을 가한다. 0.25시간 후, 물(100ml)을 가하고, 혼합물을 1시간 동안 빙냉시킨다. 고체를 여과하고, 물로 세척하여, 건조시켜 융점이 147.5 내지 148.5℃인 표제화합물(2.50g)을 수득한다.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 59.94, H ; 5.16, N ; 9.97

이론치 : C ; 60.00, H ; 5.04, N ; 10.00

(v) (1)-(2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올

메탄설폰일 클로라이드(1.15g)을 무수 질소 대기하에 -10 내지 -20℃에서 무수 테트라하이드로푸란(30ml)중 부분(iv)의 생성물(2.35g) 및 디이소프로필에틸아민(2.38g)의 교반된 용액에 가한다. 용액을 동일온도에서 1시간동안 교반한 후, 무수 탄산 칼륨(7.0g) 및 무수 N,N-디메틸포름아미드(25ml)를 가한다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 물과 에테르 사이에 분배시킨다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 오일을 수득하고 이것을 즉시 메탄올(50ml)에 용해시킨다. 1H-1,2,4-트리아졸(6.0g) 및 무수 탄산나트륨(6.0g)을 가하고, 혼합물을 교반하에 60℃에서 40시간 동안 가열한 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트/에테르(1 : 1)와 물 사이에 분배시키고, 유기층을 분리하며, 물로 세척한 후, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 1차 용출시켜 불순물-함유 분획을 수득한 후, 에틸 아세테이트/메탄올(20 : 1)을 사용하여 후속적으로 추가로 용출시켜, 적당한 분획을 합하고 증발시킨 후 융점이 55 내지 58℃인 표제화합물(0.87g)을 수득한다.

$[\alpha]_D^{25} -65.1^\circ$  (메탄올중 0.55%)

N.M.R. (300MHz)

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>)=1.13(d,3H,J=7.12Hz,CH<sub>3</sub>), 3.68(q,1H,J=7.12Hz,CHCH<sub>3</sub>), 4.16 및 4.78(d,1H,J=14.1Hz,CH<sub>2</sub>), 6.60(s,1H,OH), 6.82(m,2H,H 방향족), 7.44(d,1H,J=5.0Hz, 피리미딘 H-5), 7.57(m,1H,H 방향족), 7.61 and 7.96(s,1H, 트리아졸 H), 8.77(d,1H,J=5.0Hz,피리미딘 H-6), 9.17(s, 1H,피리미딘 H-2)p.p.m.

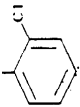

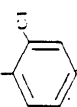

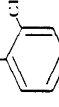

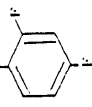

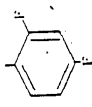

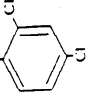

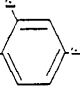

부분입체 이성질체 쌍 B를 상기 실시예에서 분리하였으나, 이것은(2R, 3S) 및 (2S, 3R) 부분입체 이성질체의 혼합물로 추정된다.








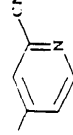

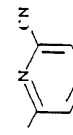

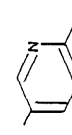

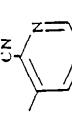
약리학적 활성시험

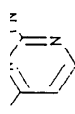
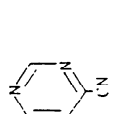
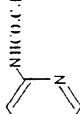
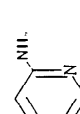
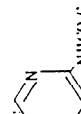
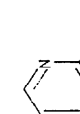






본원 명세서 전반부에서 기술한 방식으로 측정된 본 발명의 화합물의 시험관내 및 생체내 항진균 활성 시험의 결과를 하기 표에 나타낸다 :

이리화적 활성 데이터

| 실험에<br>인도 | 부분입체<br>이성질체 쌍 | R | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | "Het" | 최소 억제 농도 (m.i.c.) (μg/ml) |                 |                  | PD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>마우스 vs 갈더다 알비진스 |
|-----------|----------------|---|-----------------|----------------|-------|---------------------------|-----------------|------------------|---|
|           |                |   |                 |                |       | 갈더다<br>알비진스               | 아스타르부스<br>부미가부스 | 코립토프루스<br>비오포프루스 |   |
| 1         | B              |   | CH <sub>3</sub> | H              |       | 0.02                      | 0.19            | 0.19             | 4.21  |
| 2         | B              |   | CH <sub>3</sub> | H              |       | 0.065                     | 0.045           | 1.56             | 3.41  |
| 3         | B              |   | CH <sub>3</sub> | H              |       | 0.06                      | 0.3             | 0.78             | 0.81  |
| 4         | B              |   | CH <sub>3</sub> | H              |       | 0.1                       | 0.39            | 0.78             | 2.24  |

|    |   |   |                 |                 |   |       |       |      |      |
|----|---|---|-----------------|-----------------|---|-------|-------|------|------|
| 5  | B |  | CH <sub>3</sub> | H               |  | 0.012 | 0.19  | 0.39 | 2.24 |
| 6  | B |  | CH <sub>3</sub> | H               |  | 0.021 | 0.098 | 0.78 | 0.69 |
| 7  | B |  | CH <sub>3</sub> | H               |  | 0.039 | 0.098 | 0.78 | 0.42 |
| 8  | - |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |  | 0.3   | 3.1   | 12.5 | 3.44 |
| 9  | B |  | CH <sub>3</sub> | H               |  | 2.2   | 12.5  | 6.3  | >5   |
| 10 | B |  | CH <sub>3</sub> | H               |  | 0.74  | 6.3   | 12.5 | 4.21 |
| 11 | B |  | CH <sub>3</sub> | H               |  | 0.1   | 1.56  | -    | 2.24 |

|    |   |   |                 |   |   |       |       |      |      |
|----|---|---|-----------------|---|---|-------|-------|------|------|
| 12 | B |  | CH <sub>3</sub> | H |  | 0.42  | 6.3   | 6.3  | 3.07 |
| 13 | B |  | CH <sub>3</sub> | H |  | 0.096 | 6.3   | 3.1  | 0.75 |
| 14 | B |  | CH <sub>3</sub> | H |  | 0.09  | 0.39  | 1.56 | 4.21 |
| 15 | - |  | CH <sub>3</sub> | H |  | 0.49  | 12.5  | 3.1  | 0.49 |
| 16 | - |  | CH <sub>3</sub> | H |  | 0.24  | 6.3   | 0.78 | 0.32 |
| 17 | - |  | CH <sub>3</sub> | H |  | 0.18  | 0.78  | 1.56 | 0.20 |
| 17 | - |  | CH <sub>3</sub> | H |  | 4.3   | > 100 | 50.0 | 3.07 |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
| 1.56   | 1.73   | >5   | 4.21   | 0.75   | 4.21   |
| 3.1  | 3.1  | 12.5   | 6.3  | 1.56   | 6.3  |
| 6.3  | 25   | 6.3  | 1.56   | 0.39   | 1.56   |
| 0.6  | 0.6  | 0.24   | 0.048  | 0.034  | 0.49   |
|   |   |   |   |   |   |
| H  | H  | H  | H  | H  | H  |
| CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  |
|  |  |  |  |  |  |
| 18   | 18   | 19   | 20   | 21   | 22   |

독성 시험

실시에 3에서 부분입체 이성질체 쌍 B로서 확인된 화합물을 래트에 대하여 7일 동안 10, 30 또는 80mg/kg일의 경구 투여량을 사용하여 시험한 결과, 10 및 30mg/kg 일의 투여량 수준에서는 심각한 독성 영향을 나타내지 않았으며, 80mg/kg/일의 투여량 수준에서는 간 중량이 13% 증가하는 것이 관찰되었으나 심각한 것으로서 생각되지 않는다.

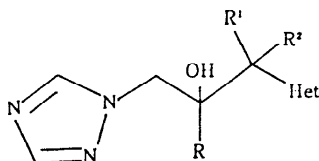
실시에 2에서 부분입체 이성질체 쌍 B로서 확인된 화합물을 상기한 바와 동일한 시험 방식으로 평가한 결과, 어떤 투여량에서도 심각한 독성 영향이 전혀 나타나지 않았으며, 단지 간 중량이 매우 조금 증가했을 뿐이다.

따라서, 상기 실시예 3의 화합물 및 실시예 2의 화합물은 독성이 낮은 것으로 생각된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식 ( I ) 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



( I )

상기식에서, R은 할로 및 CF<sub>3</sub> 중에서 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의 치환된 페닐이고 ; R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬이며 ; R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬이고 ; "Het"는 환 탄소원자에 의해 인접한 탄소 원자에 결합되어 있고, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 트리아진일 중에서 선택되며, "Het"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> -NH( C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>

알카노일) 또는  $-NHCO_2$  (  $C_1$  내지  $C_4$ 알킬)로 임의 치환된다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, "Het"가  $C_1$  내지  $C_4$  알킬,  $C_1$  내지  $C_4$ 알콕시, 할로,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  또는  $-NH$ (  $C_1$  내지  $C_4$  알카노일)로 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 트리아진일 중에서 선택되는 일반식 ( 1 )의 화합물.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서, "Het"가  $C_1$  내지  $C_4$ 알킬,  $C_1$  내지  $C_4$ 알콕시, 할로,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $-NH$ (  $C_1$  내지  $C_4$ 알카노일) 및  $-NHCO_2$  (  $C_1$  내지  $C_4$ 알킬)중에서 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 모두 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 트리아진일 중에서 선택되는 일반식 ( 1 )의 화합물.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서, "Het"  $C_1$  내지  $C_4$ 알킬,  $C_1$  내지  $C_4$ 알콕시, 할로,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $-NH$ (  $C_1$  내지  $C_4$ 알카노일) 및  $-NHCO_2$  (  $C_1$  내지  $C_4$ 알킬)중에서 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 모두 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 및 피라진일 중에서 선택되는 일반식 ( 1 )의 화합물.

**청구항 5**

제 4 항에 있어서, "Het"가 하나의  $CN$ ,  $NH_2$  또는  $-NHCO_2$  (  $C_1$  내지  $C_4$ 알킬)치환체로 모두 임의치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 및 피라진일중에서 선택되는 일반식( 1 )의 화합물.

**청구항 6**

제1 내지 5항중 어느 한 항에 있어서, "Het"가 2-피리딘일, 4-피리딘일 또는 4-피리미딘일인 일반식 ( 1 )의 화합물

**청구항 7**

제 1 항에 있어서, R이 1 내지 3개의 할로치환체로 치환된 페닐 그룹인 일반식( 1 )의 화합물.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서, R이 1 또는 2개의 할로치환체로 치환된 페닐 그룹인 일반식( 1 )의 화합물.

**청구항 9**

제 8 항에 있어서, R이 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-플루오로페닐 또는 2-클로로페닐인 일반식( 1 )의 화합물.

**청구항 10**

제 9 항에 있어서, R이 2,4-디플루오로페닐인 일반식( 1 )의 화합물.

**청구항 11**

제 1 항에 있어서,  $R^1$ 이 메틸이고,  $R^2$ 가 H 또는 메틸인 일반식( 1 )의 화합물.

**청구항 12**

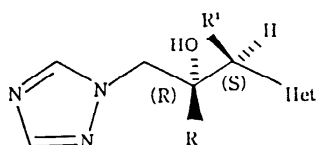
제11항에 있어서,  $R^1$ 이 메틸이고  $R^2$ 가 H인 일반식( 1 )의 화합물.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서, 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-2-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올, 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 또는 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(피리미딘-4-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-부탄-2-올인 일반식( 1 )의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 14**

제 1 항에 있어서,  $R^2$ 가 H이며 하기와 같은 (2R,3S) 배위를 갖는 일반식 ( 1 )화합물.

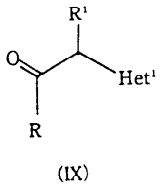
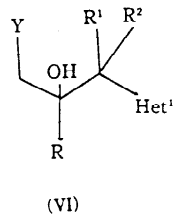
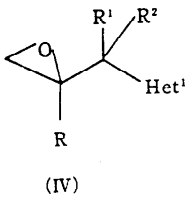


**청구항 15**

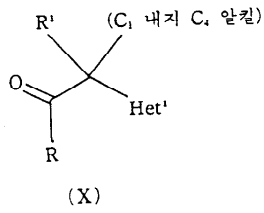
제 1 항에 따른 일반식( I )의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 함유하는, 항진균제로서 사용하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 16**

일반식(IV), (VI), (IX) 또는 (X)의 화합물.



또는



상기식에서, R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제 1 항에서 정의한 바와 같고 ; "Het<sup>1</sup>"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알콕시, 할로, CF<sub>3</sub>, CN 또는 NO<sub>2</sub>로 임의 치환된 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 또는 트리아진일 그룹이며 ; Y는 이탈 그룹이다.

**청구항 17**

제 16항에 있어서, Y가 클로로, 브로모 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>알칸설포닐옥시인 일반식(VI)의 화합물.