



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0053970  
 (43) 공개일자 2014년05월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 409/06* (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)  
*A61K 31/427* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7001615
- (22) 출원일자(국제) 2012년06월20일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년01월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/043292
- (87) 국제공개번호 WO 2012/177725  
 국제공개일자 2012년12월27일
- (30) 우선권주장  
 61/500,372 2011년06월23일 미국(US)  
 61/611,917 2012년03월16일 미국(US)

- (71) 출원인  
**비아멧 파마슈티컬즈, 인코포레이티드**  
 미국, 노스캐롤라이나 27560, 모리스빌, 스위트  
 320, 페리미터 파크 드라이브 2250
- (72) 발명자  
**헉스트라, 윌리엄, 제이.**  
 미국, 노스캐롤라이나 27707, 더럼, 트레비스 플  
 레이스 7  
**스초트징거, 로버트, 제이.**  
 미국, 노스캐롤라이나 27613, 롤리, 포토맥 코트  
 7000
- (74) 대리인  
**특허법인이지**

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **금속효소 억제제 화합물**

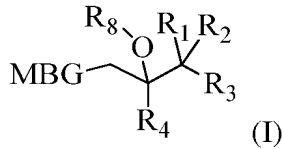
**(57) 요약**

본 발명은 금속효소 조절 활성을 가지는 화합물 및 상기 금속효소에 의해 매개된 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 개시한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

식 I의 화합물, 또는 이의 염:



MBG는 선택적으로 치환된 테트라졸릴, 선택적으로 치환된 트리아졸릴, 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피리미디닐, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 피라졸릴이고;

R<sub>1</sub>은 H, 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

R<sub>2</sub>는 H, 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

R<sub>3</sub>는 4' -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 4' -F로 치환된 1,1' -바이페닐, 또는 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>5</sub>로 선택적으로 치환될 수 있는 헤테로아릴이고;

R<sub>4</sub>는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>6</sub>으로 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬이고;

각각의 R<sub>6</sub>는 독립적으로 H, 할로, 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>6</sub>으로 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 알케닐, 할로알케닐, 아릴알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 알킬아릴, 아릴알키닐, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로사이클로알킬, 티오알킬, SF<sub>3</sub>, SF<sub>6</sub>, SCN, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)알킬, C(O)OH, C(O)O알킬이고;

각각의 R<sub>6</sub>는 독립적으로 알킬, 티오알킬, 시아노, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로, 할로알콕시, -C(O)알킬, -C(O)OH, -C(O)O알킬, SF<sub>3</sub>, SF<sub>6</sub>, SCN, SO<sub>3</sub>H; 및 SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>이고;

R<sub>7</sub>은 독립적으로 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;

R<sub>8</sub>은 아미노로 선택적으로 치환된 H, -Si(R<sub>9</sub>)<sub>3</sub>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, 또는 -C(O)알킬이고;

R<sub>9</sub>는 독립적으로 알킬 또는 아릴이고;

및 여기서 R<sub>3</sub>는 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>5</sub>로 선택적으로 치환된 2-피리딜이 아니다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>1</sub>은 플루오로인 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>2</sub>는 플루오로인 화합물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 플루오로인 화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서,  
상기  $R_4$ 는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_6$ 로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기  $R_4$ 는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인 할로로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기  $R_4$ 는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인 플루오로로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기  $R_4$ 는 2,4-디플루오로페닐인 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기  $R_5$ 는 할로인 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기  $R_3$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_5$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화합물; 여기서 적어도 하나의  $R_5$ 는 할로이다.

**청구항 11**

제1항에 있어서,  
상기  $R_1$ 은 플루오로이고;  
상기  $R_2$ 는 플루오로이고;  
상기  $R_4$ 는 2,4-디플루오로페닐이고; 및  
상기  $R_3$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_5$ 로 치환된 2-피리딜이 아닌 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 12**

제1항에 있어서,  
상기  $R_1$ 은 플루오로이고;  
상기  $R_2$ 는 플루오로이고;  
상기  $R_4$ 는 2,4-디플루오로페닐이고; 및

상기 R<sub>3</sub>는 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>5</sub>로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 13**

제1항에 있어서,

상기 R<sub>3</sub>는 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>5</sub>로 치환된 2-퀴놀리닐인 화합물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 화합물은

1-(5-클로로티오펜-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (1);

1-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (2);

4-(2-(2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-히드록시-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로필)티아졸-4-일)벤조나이트릴 (3);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (4);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(퀴놀린-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일) 프로판-2-올 (5);

1-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (6);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(피리미딘-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일) 프로판-2-올 (7);

2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (8);

1-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (9);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (10);

1-(6-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (11);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(티아졸-2-일)프로판-2-올 (12);

1-(5-브로모티오펜-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (13);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(티오펜-2-일)프로판-2-올 (14);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-2-(4-메톡시페닐)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (15);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (16);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-플루오로퀴놀린-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (17);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (18);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(2,2,2-트리플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (19);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (20);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (21);

2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-

2-올 (22);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (23);

2-(2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-히드록시-3-(1H-테트라졸-1-일)프로필)퀴놀린-6-카르보나이트릴 (24);

1-(6-(디플루오로메틸)퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (25);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-메틸퀴놀린-2-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (26);

1-(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (27);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(2H-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (28);

1-(5,6-디클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (29);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(5-(2,2,2-트리플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (30);

1-(5-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (31);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (32);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판-2-올 (33);

2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (34);

1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)프로판-2-올 (35);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)피리딘-3-일)프로판-2-올 (36);

1-(7-클로로이소퀴놀린-3-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (37);

1-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (38);

1-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (39);

1-(5-(4-클로로페닐)피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (40);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)프로판-2-올 (41);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)프로판-2-올 (42);

1-(5-(4-브로모페닐)피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (43);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(5-(3,4-디플루오로페닐)피라진-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (44);

1,1-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)프로판-2-올 (45);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올

(46);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)-3-(2H-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (47);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-메톡시페닐)피라진-2-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (48);

1-(5-클로로피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (49);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-((4-플루오로페닐)에티닐)피라진-2-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (50);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-((4-플루오로페닐)에티닐)피라진-2-일)-3-(2H-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (51);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로펜에틸)피라진-2-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (52);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로펜에틸)피라진-2-일)-3-(2H-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (53);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-(트리플루오로메톡시)퀴놀살린-2-일)프로판-2-올 (54);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-플루오로퀴놀살린-2-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (55);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리다진-3-일)프로판-2-올 (56);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피리다진-3-일)프로판-2-올 (57);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (58);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-비닐퀴놀살린-2-일)프로판-2-올 (59);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(4'-(2,2-트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)프로판-2-올 (60);

2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (61) 중 어느 하나인 화합물.

### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기의 유형 중 하나 이상의 금속과의 화학적 상호작용 또는 결합의 형성에 의해 금속효소에 대한 친화력을 가지는 화합물: 시그마 결합, 공유 결합, 배위-공유 결합, 이온 결합, 파이 결합, 델타 결합 또는 역결합성 상호작용.

### 청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 금속과 결합하는 화합물.

**청구항 17**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리와 결합하는 화합물.

**청구항 18**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 시토크롬 P450족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시나아제, 카보닉 안히드라아제, 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 하나의 효소군을 억제하는 화합물.

**청구항 19**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데히드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안히드라아제 족, 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로릴 히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 티로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제, 및 크산틴 옥시다아제로부터 선택되는 하나의 효소를 억제하는 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 1-데옥시-D-자일루오스-5-포스페이트 리덕토아이스머라아제 (DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제/17,20-리아제 (CYP17), 알돌스테론 신타아제 (CYP11B2), 아미노펩티다아제 P, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, D-Ala D-Ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카복시펩티다아제 II, 글루타밀 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포틸라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 릴락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈관 부착단백질-1 (VAP-1), 및 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)로부터 선택되는 하나의 효소를 억제하는 화합물.

**청구항 21**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 금속과 결합하는 것으로 식별되는 화합물.

**청구항 22**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리와 결합하는 것으로 식별되는 화합물.

### 청구항 23

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 시토크롬 P450족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시나아제, 카보닉 안히드라아제, 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 하나의 효소군을 억제하는 것으로 식별되는 화합물.

### 청구항 24

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데히드로제아아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP 19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안히드라아제 족, 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로릴 히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 티로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제, 및 크산틴 옥시다아제로부터 선택되는 하나의 효소를 억제하는 것으로 식별되는 화합물.

### 청구항 25

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 라노스테롤 데메틸라아제 (CYP51)를 억제하는(또는 억제하는 것으로 식별되는) 화합물.

### 청구항 26

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 표적 생물에 대한 활성 범위를 가짐으로써 식별되는 화합물 (예를 들어, *C. albicans* MIC<0.25 µg/mL).

### 청구항 27

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물이 금속효소와 접촉하는 것을 포함하는 금속효소 활성을 억제하는 방법.

### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 접촉은 인비보(in vivo)에서 이루어지는 방법.



**청구항 29**

제27항에 있어서, 상기 접촉은 인비트로(in vitro)에서 이루어지는 방법.

**청구항 30**

제27항에 있어서,

상기 금속효소는 철, 아연, 헵철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리인 금속원자를 포함하는 방법.

**청구항 31**

제27항에 있어서,

상기 금속효소는 시토크롬 P450 족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시제나아제, 카보닉 안하이드라아제, 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 효소군에 속하는 방법.

**청구항 32**

제27항에 있어서, 상기 금속효소는 라노스테롤 데메틸라아제 (CYP51)인 방법.

**청구항 33**

제27항에 있어서,

상기 금속효소는 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데하이드로제나아제, 아미노펩티다아제 N, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제 (CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로릴 히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 메틸라아제 (CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제 (CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제, 및 크산틴 옥시다아제인 방법.

**청구항 34**

제27항에 있어서,

상기 금속효소는 1-데옥시-D-자일루오스-5-포스페이트 리덕토아이스오머라아제(DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제 /17,20-리아제 (CYP 17), 알돌스테론 신타아제(CYP11B2), 아미노펩티다아제 P, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, D-A1a D-A1a 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타밀 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포틸라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 릴락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제 (LpxC), 혈관 부착단백질-1 (VAP-1), 또는 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)인 방법.

**청구항 35**

제27항에 있어서, 대상체에 상기 화합물을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

**청구항 36**

제27항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 표적 생물에 대한 활성 범위를 가짐으로써 식별되는 방법(예를 들어, *C. albicans* MIC<0.25 μg/mL).

**청구항 37**

금속효소 활성을 조절하기에 충분한 조건 하에서 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 양의 제1항에 따른 화합물을 대상에 접촉하는 것을 포함하는 대상의 금속효소 활성을 조절하는 방법.

**청구항 38**

제1항에 따른 화합물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법.

**청구항 39**

제1항에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 상기 대상이 장애가 치료되는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.

**청구항 40**

제1항에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 상기 대상의 금속효소 활성이 조절 (예를 들어, 하향 조절, 억제)되는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.

**청구항 41**

제40항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데하이드로제나아제, 아미노펩티다아제 N, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제 (CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로릴 히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 메틸라아제 (CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제 (CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제, 또는 크산틴 옥시다아제 중 어느 하나에 의해 매개되는 것인 방법.

**청구항 42**

제40항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 1-데옥시-D-자일루오스-5-포스페이트 리덕토아이스머라아제(DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제/17,20-리아제 (CYP17), 알돌스테론 신타아제(CYP11B2), 아미노펩티다아제 P, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, D-Ala D-Ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타밀 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포밀라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 릴락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈관 부착 단백질-1 (VAP-1), 또는 비타민 D 히드록실라아제(CYP24) 중 어느 하나에 의해 매개되는 것인 방법.

**청구항 43**

제40항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 암, 심혈관계 질환, 내분비계 질환, 염증성 질환, 감염성 질환, 부인과 질환, 대사 질환, 안과 질환, 중추신경계 (CNS) 질환, 비뇨기 질환, 또는 위장질환인 방법.

**청구항 44**

제40항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 전신성 진균증 (systemic fungal infection) 또는 조갑진균증 (onychomycosis)인 방법.

**청구항 45**

제1항에 따른 화합물 및 억제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 조성물.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 추가적인 치료제를 더 포함하는 조성물.

**청구항 47**

제45항에 있어서,

항암제, 항진균제, 심혈관성 치료제, 소염제, 화학치료제, 항혈관생성제, 세포독성 치료제, 항증식제, 대사성 질환 치료제, 안과 질환 치료제, 중추신경계 (CNS) 질환 치료제, 비뇨기 질환 치료제, 또는 위장 질환 치료제인 추가적인 치료제를 더 포함하는 조성물.

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 화합물 중의 임의의 하나), 금속효소의 활성을 조절하는 방법, 및 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하는 방법에 대한 것이다. 상기 방법은 본원의 화합물을 포함할 수 있다.

**배경기술**

[0001]

- [0002] 생물은 특이적으로 금속을 유입하고, 금속을 세포내 저장 부위로 수송하며, 및 궁극적으로 사용되는 위치로 수송하는, 엄격하게 조절된 과정에 의해 발달해왔다. 생물학적 시스템 내에서 아연 및 철과 같은 금속의 가장 중요한 기능 중 하나는 금속효소의 활성을 활성화한다는 것이다. 금속효소는 효소 활성화 부위에 금속 이온이 결합하며, 촉매 과정의 일부로서 금속을 사용하는 효소이다. 식별된 모든 효소 중 1/3 이상이 금속효소이다.
- [0003] 금속효소의 기능은 효소의 활성화 부위 내의 금속 이온의 존재 여부에 강하게 의존한다. 활성화 부위 금속 이온에 결합하고 비활성화하는 물질은 효소의 활성을 급격하게 감소시키는 것으로 잘 알려져 있다. 자연계는 동일한 전략을 적용하여 효소적 활성이 불필요한 기간 동안 특정 금속효소의 활성을 감소시킨다. 예를 들어, TIMP 단백질(메탈로프로테아제의 조직 억제제)은 다양한 기질 메탈로프로테아제(matrix metalloprotease) 효소의 활성화 부위 내의 아연 이온에 결합하여, 효소적 활성을 차단한다. 제약 업체는 치료제를 설계하는데 있어 동일한 전략을 사용해왔다. 예를 들어, 아졸 항진균제 플루코나졸 및 보리코나졸은 타겟 효소 라노스테롤 데메틸라아제의 활성 부위에 존재하는 헴(heme) 철에 결합하여 효소를 불활성화하는 1-(1,2,4-트리아졸)기를 포함한다. 다른 예는 기질 메탈로프로테아제(matrix metalloproteinase) 및 히스톤 데아세틸라아제(histone deacetylase)의 가장 일반화된 억제제 내에 포함되어 있는 아연-결합성 히드록삼산(hydroxamic acid) 기를 포함한다. 또 다른 예는 가장 일반화된 안지오텐신-전환 효소 억제제 내에 포함되어 있는 아연-결합성 카복실산(carboxylic acid) 기이다.
- [0004] 임상적으로 안전하고 효과적인 금속효소 억제제를 설계함에 있어서, 특정 표적 및 임상적 적응(clinical indication)에 가장 적절한 금속-결합성기(metal-binding group)를 사용하는 것이 중요하다. 만일 약하게 결합하는 금속-결합성 기가 사용될 경우, 효능이 적합하지 않을 수 있다. 만일 매우 강하게 결합하는 금속-결합성 기가 사용될 경우, 관련된 금속효소와 표적 효소에 대한 선택성이 적합하지 않을 수 있다. 최적의 선택성의 기여는 의도치 않은 비표적 금속효소의 억제로 인한 임상적 독성을 야기시킬 수 있다. 상기 임상적 독성의 일 예는, 현재 사용되고 있는 플루코나졸 및 보리코나졸과 같은 아졸 항진균제에 의한 의도치 않은 시토크롬 P450 2C9 (CYP2C9), CYP2C19 및 CYP3A4와 같은 인간 약물 대사 효소(human drug metabolizing enzyme)의 억제이다. 상기 비표적 억제는 주로 현재 사용되는 1-(1,2,4-트리아졸)이 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4의 활성화 부위 내의 철에 무분별하게 결합됨으로써 야기된다고 믿어진다. 다른 예는, 많은 기질 메탈로프로테아제 억제제의 임상적 시험에서 관찰되는 관절통증이다. 상기 독성은 비표적 활성화 부위 내의 아연에 무분별하게 결합하는 히드록삼산 기에 의한 비표적 금속효소의 억제와 관련되어 있다고 고려된다.
- [0005] 따라서, 효능 및 선택성의 보다 나은 균형을 달성할 수 있는 금속-결합성 기의 연구는 여전히 중요한 목표로 남아있고, 질환, 장애 및 이의 증상을 치료 및 예방에 있어 현재 충족되지 않은 요구를 다루기 위한 치료제 및 치료방법의 실현에 있어서 중요하다.

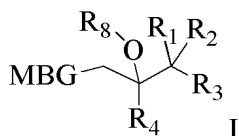
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0006] 살진균제(Fungicides)는 농업적으로 관련된 균류에 의해 야기되는 손상에 대해 식물을 보호하고 식물이 치유되도록 작용하는 천연 또는 합성의 화합물이다. 일반적으로, 살진균제는 모든 상황에 유용하지 않다. 따라서, 연구는 보다 나은 성능을 가지고, 사용하기에 보다 편리하며, 비용이 적게드는 살진균제를 제조하는 방향으로 진행중이다.

**과제의 해결 수단**

- [0007] 병원균으로부터 질병에 걸릴 위험에 있는 식물의 일부 및 식물과 인접한 지역에 식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 접촉시키는 것을 포함하는 식물의 병원균-유도 질환을 제어하는 방법:



- [0008]

- [0009] 여기서 MBG는 선택적으로 치환된 테트라졸릴, 선택적으로 치환된 트리아졸릴, 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피리미디닐, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 피라졸릴이고;
- [0010] R<sub>1</sub>은 H, 할로, 알킬, 또는 할로알킬이고;
- [0011] R<sub>2</sub>는 H, 할로, 알킬, 또는 할로알킬이고;
- [0012] R<sub>3</sub>는 4' -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 4' -F로 치환된 1,1' -바이페닐, 또는 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>5</sub>로 선택적으로 치환될 수 있는 헤테로아릴이고;
- [0013] R<sub>4</sub>는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>6</sub>으로 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0014] 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 H, 할로, 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>6</sub>으로 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 알케닐, 할로알케닐, 아릴알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 알킬아릴, 아릴알키닐, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로사이클로알킬, 티오알킬, SF<sub>3</sub>, SF<sub>6</sub>, SCN, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)알킬, C(O)OH, C(O)O알킬이고;
- [0015] 각각의 R<sub>6</sub>는 독립적으로 알킬, 티오알킬, 시아노, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로, 할로알콕시, -C(O)알킬, -C(O)OH, -C(O)O알킬, SF<sub>3</sub>, SF<sub>6</sub>, SCN, SO<sub>3</sub>H; 및 SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>이고;
- [0016] R<sub>7</sub>은 독립적으로 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;
- [0017] R<sub>8</sub>은 아미노로 선택적으로 치환된 H, -Si(R<sub>9</sub>)<sub>3</sub>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, 또는 -C(O)알킬이고;
- [0018] R<sub>9</sub>는 독립적으로 알킬 또는 아릴이고;
- [0019] 및 여기서 R<sub>3</sub>는 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>5</sub>로 선택적으로 치환된 2-피리딜이 아니다.
- [0020] 다른 측면은 본원의 식의 화합물이다:
- [0021] 여기서 R<sub>1</sub>은 플루오로이고;
- [0022] 여기서 R<sub>2</sub>는 플루오로이고;
- [0023] 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 플루오로이고;
- [0024] 여기서 R<sub>4</sub>는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>6</sub>로 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0025] 여기서 R<sub>4</sub>는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인 할로로 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0026] 여기서 R<sub>4</sub>는 0, 1, 2 또는 3개의 독립적인 플루오로로 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0027] 여기서 R<sub>4</sub>는 2,4-디플루오로페닐이고;
- [0028] 여기서 R<sub>5</sub>는 할로이고;
- [0029] 여기서 상기 R<sub>3</sub>는 1, 2 또는 3개의 독립적인 R<sub>5</sub>로 선택적으로 치환된 2-피리딜이 아닌 헤테로아릴이고;
- [0030] 여기서 적어도 하나의 R<sub>5</sub>는 할로이고;
- [0031] 여기서:
- [0032] R<sub>1</sub>은 플루오로이고;
- [0033] R<sub>2</sub>는 플루오로이고;
- [0034] R<sub>4</sub>는 2,4-디플루오로페닐이고; 및

- [0035]  $R_3$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_5$ 로 치환된 2-피리딜이 아닌 헤테로아릴이고;
- [0036] 여기서:
- [0037]  $R_1$ 은 플루오로이고;
- [0038]  $R_2$ 는 플루오로이고;
- [0039]  $R_4$ 는 2,4-디플루오로페닐이고; 및
- [0040]  $R_3$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_5$ 로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0041] 여기서  $R_3$ 는 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_5$ 로 치환된 2-퀴놀리닐이고;
- [0042] 여기서 MBG는 선택적으로 치환된 테트라졸릴 또는 선택적으로 치환된 트리아졸릴이고;
- [0043] 여기서 MBG는 1H-테트라졸-1-일, 2H-테트라졸-2-일, 4H-1,2,4-트리아졸-4일, 또는 1H-1,2,4-트리아졸-1-일이고;
- [0044] 여기서 MBG는 1H-테트라졸-1-일, 또는 2H-테트라졸-2-일이고;
- [0045] 여기서 MBG는 4H-1,2,4-트리아졸-4일, 또는 1H-1,2,4-트리아졸-1-일이고;
- [0046] 여기서  $R_3$ 는 각각 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_5$ 로 선택적으로 치환된 티에닐, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 피리딜, 벤조티아졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐이고;
- [0047] 여기서:
- [0048]  $R_1$ 은 플루오로이고;
- [0049]  $R_2$ 는 플루오로이고;
- [0050]  $R_4$ 는 2,4-디플루오로페닐이고; 및
- [0051] 여기서  $R_3$ 는 각각 1, 2 또는 3개의 독립적인  $R_5$ 로 선택적으로 치환된 티에닐, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 피리딜, 벤조티아졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐이고;
- [0052] 여기서  $R_3$ 는 각각 1, 2 또는 3개의 독립적인 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, 할로페닐로 치환된 알킬, 할로페닐로 치환된 알키닐, 또는 할로알킬로 치환된 페닐, 할로알콕시, 할로, 또는 시아노로 선택적으로 치환된 티에닐, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 피리딜, 벤조티아졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐이다.
- [0053] 본원의 화합물은 상기 화합물이 하기의 유형 중 하나 이상의 금속과의 화학적 상호작용 또는 결합에 의해 적어도 부분적으로 금속효소에 대한 친화성을 가짐으로써 식별되는 것이다: 시그마 결합, 공유 결합, 배위-공유결합, 이온 결합, 파이 결합, 델타 결합 또는 역결합성 상호작용. 또한, 상기 화합물은 반데르발스 상호작용,  $\pi$ -양이온성 상호작용,  $\pi$ -음이온성 상호작용, 쌍극자-쌍극자 상호작용, 이온-쌍극자 상호작용과 같은 금속과의 약한 상호작용을 통해 친화성을 가질 수도 있다. 일 측면에 있어서, 상기 화합물은 1-테트라졸릴 부분을 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다; 다른 측면에 있어서, 상기 화합물은 1-테트라졸릴 부분의 N2를 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다; 다른 측면에 있어서, 상기 화합물은 1-테트라졸릴 부분의 N3를 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다; 다른 측면에 있어서, 상기 화합물은 1-테트라졸릴 부분의 N4를 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다. 일 측면에서, 상기 화합물은 4-트리아졸릴 부분을 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다; 다른 측면에서, 상기 화합물은 4-트리아졸릴 부분의 N1를 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다; 다른 측면에서 상기 화합물은 4-테트라졸릴 부분의 N2를 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다.
- [0054] 금속-리간드 결합성 상호작용을 평가하는 방법은 참조 문헌 내의 예와 같이, 예를 들어, "Principles of Bioinorganic Chemistry", by Lippard 및 Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of

Inorganic Reactions", by Basolo 및 Pearson John Wiley & Sons Inc; 2판(1967, 9월); "Biological Inorganic Chemistry", by Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008), 본 발명이 속하는 기술분야에 잘 알려져 있다.

- [0055] 어떤 예에 있어서, 본 발명의 화합물은 하기 식 I (및 이의 약제학적으로 및 농업적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 또는 수화물)로부터 선택된다:
- [0056] 1-(5-클로로티오펜-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (1);
- [0057] 1-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (2);
- [0058] 4-(2-(2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-히드록시-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로필)티아졸-4-일)벤조나이트릴 (3);
- [0059] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (4);
- [0060] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(퀴놀린-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (5);
- [0061] 1-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (6);
- [0062] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(피리미딘-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일) 프로판-2-올 (7);
- [0063] 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (8);
- [0064] 1-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (9);
- [0065] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (10);
- [0066] 1-(6-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (11);
- [0067] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(티아졸-2-일)프로판-2-올 (12);
- [0068] 1-(5-브로모티오펜-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (13);
- [0069] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(티오펜-2-일)프로판-2-올 (14);
- [0070] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-2-(4-메톡시페닐)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (15);
- [0071] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (16);
- [0072] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-플루오로퀴놀린-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (17);
- [0073] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (18);
- [0074] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(2,2,2-트리플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (19);
- [0075] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (20);
- [0076] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (21);
- [0077] 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (22);
- [0078] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (23);
- [0079] 2-(2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-히드록시-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로필)퀴놀린-6-카르보나이트릴 (24);
- [0080] 1-(6-(디플루오로메틸)퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올

(25);

- [0081] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-메틸퀴놀린-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (26);
- [0082] 1-(6-브로모벤조[*d*]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (27);
- [0083] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (28);
- [0084] 1-(5,6-디클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (29);
- [0085] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(5-(2,2,2-트리플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)프로판-2-올 (30);
- [0086] 1-(5-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (31);
- [0087] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (32);
- [0088] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판-2-올 (33);
- [0089] 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (34);
- [0090] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(4*H*-1,2,4-트리아졸-4-일)프로판-2-올 (35);
- [0091] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)피리딘-3-일)프로판-2-올 (36);
- [0092] 1-(7-클로로이소퀴놀린-3-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (37);
- [0093] 1-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (38);
- [0094] 1-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (39);
- [0095] 1-(5-(4-클로로페닐)피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (40);
- [0096] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)프로판-2-올 (41);
- [0097] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)프로판-2-올 (42);
- [0098] 1-(5-(4-브로모페닐)피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (43);
- [0099] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(5-(3,4-디플루오로페닐)피라진-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (44);
- [0100] 1,1-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)프로판-2-올 (45);
- [0101] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (46);
- [0102] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (47);
- [0103] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-메톡시페닐)피라진-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (48);



- [0104] 1-(5-클로로피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (49);
- [0105] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-((4-플루오로페닐)에틸닐)피라진-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (50);
- [0106] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-((4-플루오로페닐)에틸닐)피라진-2-일)-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (51);
- [0107] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로펜에틸)피라진-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (52);
- [0108] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로펜에틸)피라진-2-일)-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (53);
- [0109] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(트리플루오로메톡시)퀴녹살린-2-일)프로판-2-올 (54);
- [0110] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-플루오로퀴녹살린-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (55);
- [0111] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리다진-3-일)프로판-2-올 (56);
- [0112] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피리다진-3-일)프로판-2-올 (57);
- [0113] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (58);
- [0114] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-비닐퀴녹살린-2-일)프로판-2-올 (59);
- [0115] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(4'-(2,2,2-트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)프로판-2-올 (60);
- [0116] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (61).
  
- [0117] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 식 I의 화합물 및 농업적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 농업적 조성물을 포함한다.
- [0118] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 중 어느 하나의 화합물을 제공하고, 여기서 상기 화합물은 라노스테롤 데메틸라아제 (CYP51)를 억제한다(또는 억제하는 것으로 식별된다).
- [0119] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 중 어느 하나의 화합물을 제공하고, 여기서 상기 화합물은 표적 생물에 대한 활성 범위를 가짐으로써 식별된다 (예를 들어, *C. albicans* 최소억제농도 (MIC) < 밀리리터 당 0.25 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); *S. tritici* 최소억제농도 (MIC) < 밀리리터 당 0.5 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); 예를 들어, *P. triticina* 최소억제농도 (MIC) < 밀리리터 당 0.5 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )).
- [0120] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0121] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 조건 하에서 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 양의 본원의 식 I의 화합물을 대상에게 접촉하는 것을 포함하는 대상의 금속효소 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0122] 일 측면에 있어서, 본 발명은 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0123] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 상기 대상이 장애가 치료되는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하

는 것으로 식별된다.

- [0124] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 상기 대상의 금속효소 활성이 조절 (예를 들어, 하향 조절, 억제)되는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.
- [0125] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애는 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데하이드로제나아제, 아미노펩티다아제 N, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제 (CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로틸 히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 메틸라아제 (CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제 (CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제, 또는 크산틴 옥시다아제 중 어느 하나에 의해 매개되는 것을 포함한다.
- [0126] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애는 1-데옥시-D-자일루오스-5-포스페이트 리덕토아이스머라아제(DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제 (CYP 17), 알도스테론 신타아제(CYP11B2), 아미노펩티다아제 P, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, D-Ala D-Ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타밀 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포질라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 킬락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자 (TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈관 부착단백질-1 (VAP-1), 및 비타민 D 히드록실라아제(CYP24) 중 어느 하나에 의해 매개되는 것을 포함한다.
- [0127] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애는 암, 심혈관계 질환, 내분비계 질환, 염증성 질환, 감염성 질환, 부인과 질환, 대사 질환, 안과 질환, 중추신경계 (CNS) 질환, 비뇨기 질환, 또는 위장질환인 것을 포함한다.
- [0128] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애는 전립선암, 유방암, 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 건선 (psoriasis), 전신성 진균증(systemic fungal infection), 외피 진균증(skin structure fungal infection), 점막 진균증(mucosal fungal infection), 또는 조갑진균증(onychomycosis)을 포함한다.
- [0129] 본원에 기재된 방법은 상기 대상이 특정한 치료를 필요로 함으로써 식별되는 것을 포함한다. 상기 치료를 필요로 하는 대상을 식별하는 것은 대상의 판단 또는 건강 관리사에 의해 이루어질 수 있으며, 주관적(예를 들어, 의견)이거나 객관적(예를 들어, 시험 또는 진단 방법에 의해 측정 가능한)일 수 있다.
- [0130] 본 발명의 다른 측면은 본원의 식의 화합물(예를 들어, 식 I) 및 농업적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 조성물이다.
- [0131] 본 발명의 다른 측면은 식물과 본원의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 금속효소-관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0132] 본 발명의 다른 측면은 식물과 본원의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 금속효소 활성을 억제하는 방법이다.

**발명의 효과**

- [0133] 본 명세서는 하기에 나타낸 식 I의 화합물, 이의 유도체 및 살진균제로서 이의 사용에 관한 것이다. 본 명세서의 화합물은 자낭균류(ascomycetes), 담자균류(basidiomycetes), 불완전균류(deuteromycetes), 및 난균류(oomycetes)에 대한 보호를 제공할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0134] 정의
- [0135] 본 발명을 보다 더 쉽게 이해하기 위해, 편의상 특정 용어를 본원에 정의한다.
- [0136] 본 발명에서 사용되는, 용어인 장애를 "치료하는" 은 장애 및/또는 장애를 야기시킬 수 있는 증상을 "예방하는", "개선하는", "완화하는" 및/또는 "관리하는"을 포함한다. 용어 "치료하는" 및 "치료" 는 질환 및/또는 이에 수반된 증상을 완화하거나 악화하는 방법을 의미한다. 본 발명에 있어서, "치료하는" 은 "예방하는", "막는", "억제하는", "약화시키는", "보호하는", "조절하는", 예를 들어, 장애의 유해한, "효과를 반전시키는", "발생을 감소시키는" 을 포함한다.
- [0137] 본 발명에서 사용되는, "억제하는" 은 "예방하는", "감소하는" 및 "진행을 막는" 을 포함한다. "효소 억제" (예를 들어, 금속효소 억제)는 구별되며, 하기에 기재되어 있다.
- [0138] 용어 "조절" 은 본 발명의 화합물에 대한 노출에 반응하여 효소의 활성이 증가 또는 감소되는 것을 의미한다.
- [0139] 용어 "분리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한" 은 일반적으로 원상태에서 발견되는 구성요소들이 상당히 또는 근본적으로 제거된 물질을 의미한다. 순도 및 동질성은 폴리악릴아마이드 겔 전기영동법 또는 고성능액체크로마토그래피와 같은 전형적으로 분석화학 기술을 사용하여 결정된다. 특히, 실시예에 있어서, 화합물은 적어도 85% 순도, 바람직하게는 적어도 90% 순도, 더 바람직하게는 적어도 95% 순도, 및 가장 바람직하게는 적어도 99% 순도이다.
- [0140] 용어 "투여" 또는 "투여하는" 은 화합물이 의도된 기능을 수행하기 위해 대상으로 도입되는 경로를 포함한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예는 주사(피하, 정맥, 비경구, 복막, 척추 강내), 국부, 경구, 흡입, 직장 및 경피이다.
- [0141] 용어 "유효량" 은 바람직한 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 시간에 있어서 효과적인 양을 포함한다. 화합물의 유효량은 대상의 질병 단계, 나이, 체중, 및 대상에게 바람직한 반응을 유도할 수 있는 화합물의 능력과 같은 요인에 따라서 다양할 수 있다. 투여량 처방(dosage regimen)은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조절될 수 있다. 또한, 유효량은 약제학적으로 이로운 효과에 의해 독성 또는 해로운 효과를 넘어서는 억제 화합물의 양이다.
- [0142] 본 발명에서 사용되는, 용어 "전신성 투여(systemic administration)", "전신에 투여되는", "말초 투여(peripheral administration)" 및 "말초 투여되는" 은 환자의 시스템으로 들어간 후, 대사 또는 다른 유사한 과정에 참여하는 화합물(들), 약제 또는 다른 물질의 투여를 의미한다.
- [0143] 용어 "치료학적 또는 농업적 유효량" 은 치료되는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나 완화하기에 충분히 투여되는 화합물의 양을 의미한다.
- [0144] 화합물의 치료학적 유효량(즉, 유효 투여량)은 범위가 체중의 킬로그램 당 약 0.005 마이크로그램( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 내지 킬로그램 당 약 200 밀리그램 ( $\text{mg}/\text{kg}$ )일 수 있으며, 바람직하게는 약 0.01  $\text{mg}/\text{kg}$  내지 약 200  $\text{mg}/\text{kg}$ 일 수 있으며, 더 바람직하게는 약 0.015  $\text{mg}/\text{kg}$  내지 약 30  $\text{mg}/\text{kg}$ 일 수 있다. 다른 실시예에 있어서, 치료학적 유효량은 범위가 약 1.0 피코몰 (pM) 내지 약 10 마이크로몰 ( $\mu\text{M}$ ) 일 수 있다. 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 심각함, 종전 치료, 대상의 건강 및/또는 나이, 과거 병력을 포함하나 이에 제한되지 않는 특정 인자는 대상을 효과적으로 치료하기 위해 요구되는 투여량에 영향을 줄 수 있다는 것을 이해할 수 있다. 게다가, 화합물의 치료학적 유효량으로 대상을 치료하는 것은 단일치료 또는 바람직하게는 연속치료를 포함할 수 있다. 일 실시예에 있어서, 대상은 체중의 약 0.005  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약 200  $\text{mg}/\text{kg}$  범위 내의 화합물로 하루에 한번, 약 1 내지 10주 동안, 바람직하게는 2 내지 8주 동안, 더 바람직하게는 약 3 내지 7주 동안, 보다 더 바람직하게는 약 4, 5 또는 6주 동안 치료된다. 다른 실시예에 있어서, 대상은 만성 질환 또는 질병 하에서 수년 동안 매일 치료될 수 있다. 또한, 치료를 위해 사용되는 화합물의 유효량은 특정 치료 방법에 따라 증가 또는 감소될 수 있음은 이해될 수 있다.
- [0145] 용어 "카이랄" 은 거울상 파트너와 겹칠 수 없는 성질을 가지고 있는 분자를 의미하며, 반면에 용어 "비카이랄" 은 분자의 거울상 파트너와 겹칠 수 있는 분자를 의미한다.
- [0146] 용어 "부분입체이성질체" 는 2개 이상의 비대칭 중심을 가지며, 서로의 분자는 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 의미한다.

- [0147] 용어 "거울상이성질체" 는 화합물의 서로의 거울상이 겹치지 않는 두 입체이성질체를 의미한다. 두 거울상이성질체의 등몰(equimolar) 혼합물은 "라세미 혼합물" 또는 "라세미체" 라 부른다.
- [0148] 용어 "이성질체" 또는 "입체이성질체" 는 동일한 화학구조를 가지고 있으나, 공간 상에 원자 또는 기(group)의 배열이 상이한 화합물을 의미한다.
- [0149] 용어 "전구약물" 은 인비보(in vivo)에서 대사될 수 있는 부분을 가진 화합물을 포함한다. 일반적으로, 전구약물은 에스테라제(esterase) 또는 다른 기작에 의해 능동형 약물(active drug)로 대사될 수 있다. 전구약물 및 이의 용도의 예는 본 발명이 속하는 기술분야에 널리 알려져 있다(예를 들어, Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19). 전구약물은 화합물의 최종 분리 및 정제동안 인 시투(in situ)에서 제조될 수 있으며, 또는 정제된 화합물의 유리산 형태 또는 히드록실기 적합한 에스테르화제(esterifying agent)와 개별적으로 반응함으로써 제조될 수 있다. 히드록실기는 카복실산의 처리를 통해 에스테르로 전환될 수 있다.
- [0150] 전구약물 부분의 예는 치환된 및 비치환된, 분기된 또는 분기되지 않은 저급 알킬 에스테르 부분을 포함하며(예를 들어, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급-알킬 에스테르(예를 들어, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스타(예를 들어, 피바로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르(페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르(예를 들어, 벤질 에스테르), 치환된(예를 들어, 메틸, 할로, 또는 메톡시 치환기로) 아릴 및 아릴-저급 알킬 에스테르, 아마이드, 저급-알킬 아마이드, 디-저급 알킬 아마이드, 및 히드록시 아마이드를 포함한다. 바람직한 전구약물 부분은 프로피온산 에스테르 및 아실 에스테르다. 또한, 인 비보(in vivo)의 다른 기작을 통해 활성 형태로 전환되는 전구약물이 포함된다. 일 측면에 있어서, 본 발명의 화합물은 상기 식의 임의의 전구약물이다.
- [0151] 용어 "대상"은 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 생쥐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 의미한다. 특정 실시예에 있어서, 대상은 인간이다.
- [0152] 청구항을 포함한 본 발명에서 사용되는 "단수"는 "단수 또는 복수"를 의미한다. 따라서, 예를 들어, "시료" 는 문맥에서 명백하게 정의하고 있지 않은 경우(예를 들어, 복수의 시료), 복수의 시료를 포함한다.
- [0153] 명세서 및 청구항에 걸쳐, 용어 "포함", "포함하다" 및 "포함하는" 은 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고는, 비제한적인 의미로 사용되었다.
- [0154] 본 발명에서 사용되는, 수치를 언급할 때 용어 "약" 은 특정 양으로부터 몇몇 실시예에서는  $\pm 20\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 10\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 5\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 1\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함하며, 변동은 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물에 적용되기에 적당한 정도이다.
- [0155] 본 발명에서 사용되는, 용어 "억제제" 는 금속효소를 억제하는 활성을 나타내는 분자를 의미한다. 여기서, "억제하다" 는 억제제가 존재하지 않을 때의 금속효소의 활성과 비교하여 금속효소의 활성을 감소하는 것이다. 몇몇 실시예에 있어서, 용어 "억제하다"는 금속효소의 활성을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 감소시키는 것을 의미한다. 다른 실시예에 있어서, "억제하다" 는 금속효소의 활성을 약 5% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 75%, 또는 약 75% 내지 100% 감소시키는 것을 의미한다. 어떤 실시예에 있어서, "억제하다" 는 금속효소의 활성을 약 95% 내지 100%, 예를 들어, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 감소시키는 것을 의미한다. 상기 감소는 본 발명이 속하는 기술분야에서 널리 알려져 있는 다양한 기술을 이용하여 측정될 수 있다. 개별적인 활성을 측정하기 위한 특정 검정은 하기에 기재되어 있다.
- [0156] 게다가 본 발명의 화합물은 각각의 기하구조를 가지고 있는 올레핀을 포함한다: "Z" 는 "시스" (동일면) 형태로서 언급되는 것을 의미하는 반면, "E" 는 "트랜스" (반대면) 형태로서 언급되는 것을 의미한다. 카이랄 중심의 명명법에 대하여, 용어 "d" 및 "l" (또는 + 및 -) 형태는 IUPAC 규칙에 의해 정의된다. 부분입체이성질체, 라세미체, 에피머 및 거울상이성질체, 용어의 사용에 대하여, 제제의 입체화학을 기재하기 위해 일반적인 문맥 내에서 사용될 것이다.
- [0157] 본 명세서에서 사용되는, 용어 'R'은 다른 언급이 없는 한, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>3-8</sub> 알케닐 또는 C<sub>3-8</sub> 알킬닐로 이루어진 군을 의미한다.
- [0158] 본원에서 사용되는, 용어 "알킬" 은 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직선-사슬 또는 분기된 탄화수소기를

의미한다. 용어 "저급 알킬" 은 C1-C6 알킬 사슬을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 및 *n*-펜틸을 포함한다. 알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0159] 용어 "알케닐" 은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 직선 사슬 또는 분기된 사슬일 수 있는 불포화된 탄화수소 사슬을 의미한다. 알케닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0160] 용어 "알키닐" 은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 직선 사슬 또는 분기된 사슬일 수 있는 불포화된 탄화수소 사슬을 의미한다. 알키닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0161] 알케닐기 및 알키닐기의  $sp^2$  또는  $sp$  탄소는 각각 선택적으로 알케닐 또는 알키닐기의 부착점일 수 있다.
- [0162] 용어 "알콕시"는 -OR 치환기를 의미한다.
- [0163] 본 발명에서 사용되는, 용어 "할로겐", "hal" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.
- [0164] 용어 "할로알콕시"는 R이 전부 또는 부분적으로 Cl, F, I 또는 Br로 치환된 -OR 치환체 또는 이의 조합을 의미한다. 할로알콕시기의 예는 트리플루오로메톡시, 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다.
- [0165] 용어 "사이클로알킬" 은 적어도 하나 이상의 포화된 고리 또는 적어도 하나 이상의 비방향족성 고리를 포함하는 탄화수소 3-8 원자 모노사이클릭 또는 7-14 원자 바이사이클릭 고리계를 의미하며, 여기서 비방향족성 고리는 약간의 불포화도를 가질 수 있다. 사이클로알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 사이클로알킬기의 각 고리의, 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 사이클로알킬기의 대표적인 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로부틸, 사이클로헵틸, 사이클로오펜틸, 사이클로펜타다이에닐, 사이클로헥세닐 및 사이클로헥사다이에닐 등을 포함한다.
- [0166] 용어 "아릴" 은 탄화수소 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 방향족성 고리계를 의미한다. 아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 아릴기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐(anthracenyl), 플루레닐(fluorenyl), 인데닐(indenyl) 및 아줄레닐(azulenyl) 등을 포함한다.
- [0167] 용어 "헤테로아릴" 은 모노사이클릭인 경우 1-4 고리 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1-6 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1-9 헤테로원자를 포함하는 방향족성 5-8 원자 모노사이클릭, 8-12 원자 바이사이클릭 또는 11-14 원자 트리사이클릭 고리계를 의미하며, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S로부터 선택되며, 남아있는 고리 원자는 탄소이다(달리 표시되어 있지 않은 경우 적당한 수소 원자와 함께). 헤테로아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 헤테로아릴기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딜(pyridyl), 푸라닐(furanyl), 티에닐(thienyl), 피롤릴(pyrrolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 옥사다리아졸릴(oxadiazolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 이속사졸릴(isoxazolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 피라졸(pyrazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리미디닐(피리미딘yl), 피라지닐(pyrazinyl), 트리아지닐(triazinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl) 및 인다졸릴(indazolyl) 등을 포함한다.
- [0168] 용어 "질소-포함 헤테로아릴" 은 모노사이클릭인 경우 1-4 고리 질소 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1-6 고리 질소 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1-9 고리 질소 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴기를 의미한다.
- [0169] 용어 "헤테로사이클로알킬" 은 모노사이클릭인 경우 1-3 헤테로 원자, 바이사이클릭인 경우 1-6 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1-9 헤테로원자를 포함하는 비방향족성 3-8 원자 모노사이클릭, 7-12 원자 바이사이클릭, 또는 10-14 원자 트리사이클릭 고리계를 의미하며, 상기 헤테로 원자는 O, N, S, B, P 또는 Si로부터 선택되며, 여기서, 비방향족성 고리계는 완전히 포화되어 있다. 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 헤테로사이클로알킬기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클로알킬기는 피페리디닐(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 테트라히드로피라닐(tetrahydropyranyl), 모르포리닐(morpholinyl), 티오모르포리닐(thiomorpholinyl), 1,3-다이옥소레인(1,3-dioxolane), 테트라히드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라히드로티에닐(tetrahydrothienyl) 및 티에닐 등을 포함한다.

- [0170] 용어 "알킬아미노" 는 하나 이상의 알킬기로 더 치환된 아미노 치환기를 의미한다. 용어 "아미노알킬" 은 하나 이상의 아미노기로 더 치환된 알킬 치환기를 의미한다. 용어 "히드록시알킬" 또는 "히드록실알킬" 은 하나 이상의 히드록실기로 더 치환된 알킬기를 의미한다. 알킬아미노, 아미노알킬, 머캅토알킬, 히드록시알킬, 머캅토알킬, 술폰알킬, 술폰아릴, 알킬카보닐, 및 알킬카보닐알킬은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0171] 본원에서 사용되는 산 및 염기는 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려진 바와 같다. 산 촉매는 자연계 내의 임의의 무기(예를 들어, 염산, 황산, 질산, 삼염화알루미늄) 또는 유기(예를 들어, 캄페솔폰산, *p*-톨루엔술폰산, 아세트산, 삼플루오르화 이테르븀) 산성 화학물질일 수 있다. 산은 화학반응을 촉진하기 위해 촉매적 또는 화학량론적으로 사용된다. 염기는 자연계 내의 임의의 무기(예를 들어, 중탄산 나트륨, 수산화칼륨) 또는 유기(예를 들어, 트리에틸아민, 피리딘) 염기 화학물질일 수 있다. 염기는 화학반응을 촉진하기 위해 촉매적 또는 화학량론적으로 사용된다.
- [0172] 알킬화제(alkylating agent)는 장애점이 되는 작용기의 알킬화에 영향을 줄 수 있는 임의의 작용제이다 (예를 들어, 알코올의 산소 원자, 아미노기의 질소 원자). 본원에 인용된 참조문헌 내의 것을 포함하는 알킬화제는 기술분야에서 알려져 있으며, 알킬할라이드(예를 들어, 메틸아이오다이드, 벤질브로마이드 또는 클로라이드), 알킬설페이트(예를 들어, 메틸 설페이트), 또는 기술분야에서 알려진 다른 알킬기-이탈기 조합을 포함한다. 본원에 인용된 참조문헌 내의 것을 포함하는 이탈기는 반응과정(예를 들어, 제거반응, 치환반응)동안 분자로부터 떨어져 질 수 있는 안정한 임의의 화학종이며, 기술분야에서 알려져 있고, 할라이드(예를 들어, I-, Cl-, Br-, F-), 히드록시, 알콕시(예를 들어, -OMe, -O-*t*-Bu), 아실옥시 음이온 (예를 들어, -OAc, -OC(O)CF<sub>3</sub>), 설포네이트 (예를 들어, 메실, 토실), 아세트아마이드(예를 들어, -NHC(O)Me), 카바메이트(예를 들어, N(Me)C(O)Ot-Bu), 포스포네이트(예를 들어, -OP(O)(OEt)<sub>2</sub>), 물 또는 알코올(양성자화 조건) 등을 포함한다.
- [0173] 어떤 실시예에 있어서, (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬과 같은) 임의의 기(group)의 치환기는 상기 기(group)의 임의의 원자에 있을 수 있으며, 여기서 치환될 수 있는 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬과 같은) 임의의 기는 각 수소 원자를 대신함으로써 하나 이상의 (동일 또는 상이할 수 있는) 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 적합한 치환기의 예는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, 할로알킬, 시아노, 나이트로, 알콕시, 아릴콕시, 히드록실, 히드록실알킬, 옥소 (즉, 카보닐), 카복실, 포밀, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시카보닐, 티오, 머캅토, 머캅토알킬, 아릴술폰닐, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 알킬아미노카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카보닐, 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아르알킬아미노, 아르알킬아미노카보닐, 아미도, 알킬아미노술폰닐, 아릴아미노술폰닐, 디알킬아미노술폰닐, 알킬술폰닐아미노, 아릴술폰닐아미노, 이미노, 카바미도, 카바밀, 티오우레이도(thioureido), 티오시아나토(thiocyanato), 술폰아미도, 술폰알킬, 술폰아릴, 머캅토알콕시, N-히드록시아미디닐 또는 N'-아릴, N''-히드록시아미디닐을 포함하나, 반드시 이에 제한되지는 않는다.
- [0174] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야에서 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 경쟁적인 부산물을 최소화하기에 필요한 반응 조건을 최적화하는 방법은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려져 있다. 반응 최적화 및 규모 확대는 적합하게 고속 병렬 합성 장치(high-speed parallel synthesis equipment) 및 컴퓨터-조절 미세반응기(computer-controlled microreactor)를 사용할 수 있다(예를 들어, *Design And Optimization in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Edition*, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Janisch, K *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 406; 및 본원에 참조된 문헌). 추가적인 반응절차 및 프로토콜은 통상 이용되는 구조-검색 데이터베이스 소프트웨어, 예를 들어 SciFinder<sup>®</sup> (Chemical Abstracts Service (CAS<sup>®</sup> division of the American Chemical Society) 및 CrossFire Beilstein<sup>®</sup> (Elsevier MDL), 또는 Google<sup>®</sup> 같은 인터넷 검색 엔진을 사용한 적당한 키워드 검색, 또는 미국 특허청 및 상표청 문헌 데이터베이스와 같은 키워드 데이터베이스를 이용하여 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정될 수 있다.
- [0175] 또한, 본원의 화합물은 결합(예를 들어, 탄소-탄소 결합)을 포함할 수 있으며, 여기서 결합 회전은 특정 결합에 관하여 제한(예를 들어, 고리 또는 이중결합의 존재로 인한 제한)되어 있다. 또한, 모든 *cis/trans* 및 *E/Z* 이성질체는 본 발명 내에서 명백히 포함되어 있다. 또한, 본원의 화합물은 복수의 토토퍼와 형태로 표현될 수 있다.

며, 이러한 경우, 본 발명은 비록 하나의 토토머화 형태로 표현됐을지라도, 본원에 기재된 모든 토토머화 형태를 명백히 포함한다. 본원의 화합물의 모든 이성질체 형태는 본 발명에 명백하게 포함되어 있다. 본원에 기재된 화합물의 모든 결정 형태 및 동소체는 본 발명에 명백하게 포함되어 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 추출물 및 분획도 포함된다. 용어 이성질체는 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 위치이성질체, 구조이성질체, 회전이성질체 및 토토머 등을 포함한다. 하나 이상의 입체 중심(stereogenic center)를 포함하는 화합물(예를 들어, 카이랄 화합물)을 위해, 본 발명의 방법은 거울상이성질체 과량 화합물, 라세미체, 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 수행될 수 있다.

[0176] 바람직한 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물은 50% 이상의 거울상이성질체 풍부, 더 바람직하게는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 이상의 거울상이성질체 풍부를 가지는 화합물이다. 바람직한 실시예에 있어서, 본 발명의 카이랄 화합물의 오직 하나의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 세포 또는 대상에게 투여된다.

[0177] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 식 I의 화합물 (또는 본 발명의 식 중 어느 하나)를 합성하는 방법을 제공한다. 다른 실시예는 본 발명에서 어느 하나의 방법, 또는 본 발명에 기재된 반응의 조합을 사용하여 식 중 어느 하나의 화합물을 제조하는 방법이다. 상기 방법은 본 발명에 기재된 중간체 또는 화학적 시약의 사용을 포함할 수 있다.

[0178] 치료방법

[0179] 일 측면에 있어서, 본 발명은 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 조건 하에서 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 양의 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I)을 대상에 접촉하는 것을 포함하는 대상의 세포의 금속효소 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0180] 일 실시예에 있어서, 상기 조절은 억제이다.

[0181] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I) 또는 이의 약제학적 또는 농업적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0182] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I) 또는 약제학적 또는 이의 농업적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 금속효소-관련 장애 또는 질환이 치료되는 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.

[0183] 어떤 실시예에 있어서, 본 발명은 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하여, 여기서 상기 장애는 암, 심혈관계 질환, 염증성 질환 또는 감염성 질환이다. 다른 실시예에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 이의 증상은 대사성 질환, 안과 질환, 중추신경계(CNS) 질환, 비뇨기 질환 또는 위장질환이다. 어떤 실시예에 있어서, 상기 질환은 전립선암, 유방암, 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 건선(psoriasis), 전신성 진균증(systemic fungal infection), 외피 진균증(skin structure fungal infection), 점막 진균증(mucosal fungal infection), 및 조갑진균증(onychomycosis)이다.

[0184] 어떤 실시예에 있어서, 상기 대상은 포유동물, 바람직하게는 영장류 또는 인간이다.

[0185] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 상기에 기재된 방법을 제공하며, 여기서 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I)의 유효량은 상기에 기재된 바와 같다.

[0186] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 상기에 기재된 방법을 제공하며, 여기서 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I)은 정맥내, 근육내, 피하, 뇌혈관내, 경구 또는 국부로 투여된다.

[0187] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 상기에 기재된 방법을 제공하며, 여기서 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I)은 단독 또는 하나 이상의 다른 치료제와 혼합하여 투여된다. 다른 실시예에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 항암제, 항진균제, 심혈관성 치료제, 소염제, 화학치료제, 항혈관생성제, 세포독성 치료제, 항증식제, 대사성 질환 치료제, 안과 질환 치료제, 중추신경계(CNS) 질환 치료제, 비뇨기 질환 치료제 또는 위장질환 치료제이다.

[0188] 본 발명의 다른 목적은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료 용도를 위한 제조에 있어서 본원에 기재된(예를

들어, 본원의 임의의 식의) 화합물의 용도이다. 본 발명의 다른 목적은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료 용도를 위한 본원에 기재된(예를 들어, 본원의 임의의 식의) 화합물의 용도이다. 본 발명의 다른 목적은 농업 또는 농경 환경에서의 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료 또는 예방 용도를 위한 본원에 기재된(예를 들어, 본원의 임의의 식의) 화합물의 용도이다.

[0189] 약제학적 조성물

[0190] 일 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I) 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0191] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 추가적인 치료제를 더 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 실시예에 있어서, 추가적인 치료제는 항암제, 항진균제, 심혈관성 치료제, 소염제, 화학치료제, 항혈관생성제, 세포독성 치료제, 항증식제, 대사성 질환 치료제, 안과 질환 치료제, 중추신경계(CNS) 질환 치료제, 비뇨기 질환 치료제 또는 위장질환 치료제이다.

[0192] 일 측면에 있어서, 본 발명은 암, 고형종양, 심혈관계 질환, 염증성 질환, 감염성 질환을 포함하는 금속효소-관련 질환 또는 장애를 가지거나 이에 민감성인 대상에게 화합물을 투여하기 위한 설명서와 함께 1회 복용량의 형태로 본원의 식 중 어느 한 화합물 (예를 들어, 식 I)의 유효량을 포함하는 키트를 제공한다. 다른 실시예에 있어서 상기 질환, 장애 또는 이의 증상은 대사성 질환, 안과 질환, 중추신경계(CNS) 질환, 비뇨기 질환 또는 위장질환이다.

[0193] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 운반체" 는 여기에 기재된 화합물 상에 존재하는 특정 치환기에 따라 상대적으로 비독성인 산 또는 염과 함께 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 포함할 경우, 염기-부가 염(base addition salt)은 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 바람직한 염기를 순수하게 또는 적당한 비활성 용매 내에서 접촉함으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기-부가 염의 예는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 암모늄염, 유기아미노염, 마그네슘염, 또는 이와 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기인 작용기를 포함할 경우, 산-부가 염(acid addition salt)은 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 바람직한 산을 순수하게 또는 적당한 비활성 용매 내에서 접촉함으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 산-부가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드산, 또는 아인산(phosphorous acid) 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염을 포함하며, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산(suberic), 푸마르산, 젯산, 만델산(mandelic), 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산(p-tolylsulfonic), 시트르산, 타르타르산 또는 메탄술폰산 등과 같이 상대적으로 비독성인 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 알기닌염(arginate) 등과 같은 아미노산의 염, 글루쿠론산(glucuronic acid) 또는 갈락투론산(galacturonic acid) 등과 같은 유기산의 염을 포함한다(예를 들어, *Berge et al., J. Phar. Sci.* **1977**, 66, 1-19 참고). 본 발명의 임의의 특이적인 화합물은 화합물이 염기- 또는 산-부가 염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 포함하고 있다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 운반체는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있다.

[0194] 화합물의 중성 형태는 상기 염을 염기 또는 산에 접촉하고, 공지의 방법으로 모화합물(parent compound)을 분리함으로써 생성될 수 있다. 화합물의 모형태(parent form)은 극성 용매에 대한 용해도와 같은 특정 물리적 성질이 다양한 염의 형태와 다르지만, 다른 염은 본 발명의 목적을 위해 화합물의 모형태와 동등할 수 있다.

[0195] 염 형태 이외에도, 본 발명은 전구약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 수행할 수 있는 화합물이다. 게다가, 전구약물은 엑스 비보(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 따라 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적당한 효소 또는 화학적 작용제와 함께 경피성 저장포 패치(transdermal patch reservoir)로 사용될 때 본 발명의 화합물로 느리게 전환될 수 있다.

[0196] 본 발명의 임의의 화합물은 수화된 형태를 포함하는 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화형태와 동등하며, 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 임의의 화합물은 복수의 결정 또는 비결정 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 있어서 동등하며, 본 발명의 범위에 포함된다.

[0197] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 유효량의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조



성물을 제공한다. 일 실시예에 있어서, 화합물은 약제학적으로-허용가능한 제제, 예를 들어, 약제학적으로-허용가능한 제제가 대상에게 투여된 후 적어도 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 1주, 2주, 3주, 또는 4주동안 대상에게 화합물의 지속적인 전달을 제공하는 약제학적으로-허용가능한 제제를 사용하여 대상에게 투여될 수 있다.

- [0198] 본 발명의 약제학적 조성물 내 활성 구성요소 투여의 실제 투여량 및 투여시간은 특정 환자, 조성물 및 투여방법에 따라 환자에게 독성 (또는 받아들이기 어려운 정도의 독성) 없이 바람직한 약제학적 반응을 일으키기 위해 효과적인 활성 구성요소의 양을 얻기 위하여 다양화될 수 있다.
- [0199] 용도에 있어서, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물은 정맥내, 근육내, 피하, 또는 뇌혈관내 주사 또는 경구 투여 또는 국부 적용을 통해 약제학적 운반체로 이를 필요로 하는 대상에게 약제학적 유효량으로 투여된다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 단독 또는 다른 2차 치료제와 함께 투여될 수 있다. "와 함께" 는 동시에, 거의 동시에 또는 순차적으로를 의미한다. 일 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물은 급성으로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 약 1일 내지 약 1주동안과 같이 단기간의 치료를 위해 투여될 수 있다. 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물은 만성 장애를 개선하기 위해 예를 들어, 치료되는 증상에 따라 약 1주 내지 몇 달과 같이 장기간 동안 투여될 수 있다.
- [0200] 본원에서 사용되는 "약제학적 유효량" 은 안전한 의학적 판단의 범위 내에서 증상을 상당히 양성적으로 개선하기에 충분히 높으며, 심각한 부작용을 회피하기에 충분히 낮은(합리적인 이익/위험 비율) 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 나이, 치료되는 환자의 신체 상태, 잠재 질병의 심각성, 치료 기간, 병행되는 치료의 특성 및 적용되는 특정 화합물 등 달성하기 위한 특정 목표에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 유아 또는 신생아에게 투여되는 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 안전한 의학적 판단에 따라 적당히 감소될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 바람직한 효과를 제공하기 위한 최소량이 될 수 있다.
- [0201] 본 발명의 확실한 실용적인 이점은 정맥내, 근육내, 피하, 경구 또는 뇌혈관내 주사 경로 또는 크림 또는 젤과 같이 국부 적용에 의한 용이한 방법으로 투여될 수 있는 화합물이다. 투여 경로에 따라, 본 발명의 화합물을 포함하는 활성 구성요소는 화합물을 불활성화시킬 수 있는 효소, 산 및 다른 자연적인 상태의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위해 코팅되는 것이 요구될 수 있다. 비경구 투여와 달리 본 발명의 화합물의 투여를 위해, 화합물은 불활성화로부터 보호하기 위한 물질로 코팅되거나 또는 물질과 함께 투여될 수 있다.
- [0202] 화합물은 경구 또는 복강내로 투여될 수 있다. 또한, 분산제는 예를 들어, 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물 및 오일 내에서 제조될 수 있다.
- [0203] 약제학적 운반체로서 제공될 수 있는 물질의 몇몇 예는 락토오스, 글루코스, 및 수크로즈와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말 트래거캔스(tragacanth); 맥아; 젤라틴; 탈크(talc); 스테아르산(stearic acid); 스테아르산 마그네슘; 황산칼슘; 땅콩 오일, 면실유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 카카오나무 오일과 같은 식물성 오일; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 한천; 알긴산(alginic acid); 발열성물질계거수; 등장성 식염수; 및 인산염 완충용액; 탈지유 분말; 및 예를 들어, 비타민 C, 에스트로겐 및 에키네이서(Echinacea)와 같은 약제학적 제제에 사용되는 호환 가능한 비독성 물질이다. 또한, 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate)과 착색제, 착향제, 윤활제, 부형제, 정제화제, 안정화제, 향산화제 및 방부제와 같은 습윤제 및 윤활제도 존재할 수 있다. 또한, 본원의 약제학적 조성물 내에 예를 들어, 크레마포어(cremaphore) 및  $\beta$ -사이클로덱스트린과 같은 가용화제가 사용될 수 있다.
- [0204] 본 발명의 목적에서 개시된 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물(또는 이의 전구약물)은 기존의 혼합, 용해, 입화(granulating), 당제-제조 가루화, 유화, 캡슐화, 포괄 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 기존의 방법으로 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 조제용 물질로의 공정을 촉진하기 위해 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 운반체, 희석제, 첨가제 또는 보조제를 사용하여 제형화될 수 있다.
- [0205] 본 발명의 목적에서 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어, 국부, 안구, 경구, 구강, 전신, 비음(비음), 주사, 경피, 직장 및 질 등을 포함하는 사실상 임의의 방법의 투여에도 적합한 형태 또는 흡입 또는 공기주입을 통한 투여에 적합한 형태를 가질 수 있다.
- [0206] 국부 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 용액, 젤, 연고, 크림 및 현탁액 등으로서 제조될 수 있다.
- [0207] 전신성 제제는 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사와 같은 투여와 경피, 경점막, 경

구, 또는 폐 투여를 위해 설계된 것을 포함한다.

- [0208] 유용한 주사 가능한 제제는 수용성 또는 오일 비히클 내의 활성 화합물의 멸균 현탁액, 용액 또는 유화제(emulsion)을 포함한다. 또한, 조성물은 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 포함할 수 있다. 주사를 위한 제제는 1회 투여량의 형태(예를 들어, 앰플 또는 다회투여량 용기)로 제조될 수 있으며, 추가적인 방부제를 포함할 수 있다.
- [0209] 또한, 주사 가능한 제제는 멸균 발열성물질제거수, 완충액, 및 텍스트로스 용액 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 적합한 비히클과 사용하기 전에 재구성되기 위한 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물은 동결건조와 같은 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려진 임의의 기술에 의해 건조, 및 사용 전 재구성될 수 있다.
- [0210] 경점막 투여를 위해, 제제에 장벽을 침투하기에 적당한 침투제가 사용된다. 상기 침투제는 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려져 있다.
- [0211] 경구 투여를 위해, 약제학적 조성물은 결합제(예를 들어, 전호화분 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 필러(예를 들어, 락토오스, 미정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 탈크 또는 실리카); 정제분해물질(예를 들어, 감자 전분 또는 글리코산전분나트륨); 또는 습윤제(예를 들어, 로틸황산나트륨)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 기존의 방법으로 제조된 예를 들어, 로렌지, 정제 또는 캡슐 형태를 가질 수 있다. 정제는 본 발명이 속하는 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 예를 들어, 당 또는 장용성 제피(enteric coating)로 코팅될 수 있다.
- [0212] 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 엘릭시르(elixir), 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 가질 수 있으며, 또는 사용하기 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과의 구성을 위한 건조된 생성물로서 제공될 수 있다.
- [0213] 상기 액체 제제는 현탁화제(예를 들어, 소비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 경화 식용 유지); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수용성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 유상 에스테르, 에틸 알코올 또는 분별된 식물성 오일); 및 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르빈산)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 기존의 방법으로 제조될 수 있다. 또한, 제제는 적당한 완충액 염, 방부제, 착향제, 착색제 및 감미제를 포함할 수 있다.
- [0214] 경구 투여를 위한 제제는 잘 알려진 바와 같이 활성 화합물 또는 전구약물의 조절된 방출을 제공하기 위해 적합하게 제형화될 수 있다.
- [0215] 구강 투여를 위해, 조성물은 기존의 방법으로 제형화된 정제 또는 로렌지 형태를 가질 수 있다.
- [0216] 직장 및 질 경로 투여를 위해, 활성 화합물(들)은 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 기존의 좌약 베이스를 포함하는 (정체 관장을 위한) 용액, 좌약, 또는 연고로서 제형화될 수 있다.
- [0217] 비음 투여 또는 흡입 또는 공기주입에 의한 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 적합한 압축가스, 예를 들어 디클로로디플루오르메테인, 트리클로로플루오르메테인, 디클로로테트라플루오르메테인, 플루오르탄소, 또는 다른 적합한 기체를 사용하는 가압된 용기 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 용이하게 전달될 수 있다.
- [0218] 가압된 에어로졸에 관하여, 투여량은 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 공기주입기(예를 들어, 젤라틴을 포함하는 캡슐 및 카트리지)로의 사용을 위한 캡슐 또는 카트리지는 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적당한 분말 베이스의 분말 혼합물을 포함하여 제형화될 수 있다.
- [0219] 통상적으로 사용가능한 비음 스프레이 장치를 사용하는 비음 투여에 적합한 수용성 현탁액 제제의 특정 예는 하기의 구성요소를 포함한다: 활성 화합물 또는 전구약물 (0.5-20 mg/ml); 벤잘코늄 클로라이드 (0.1-0.2 mg/mL); 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 mg/ml); 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 또는 미정질 셀룰로스 (1-15 mg/ml); 페닐에탄올 (1-4 mg/ml); 및 텍스트로스 (20-50 mg/ml). 최종 현탁액의 pH는 약 pH 5 내지 pH 7의 범위에서 조절될 수 있으며, 전형적으로 약 pH 5.5이다.
- [0220] 안구 투여를 위한, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 안구로의 투여에 적합한 용액, 유화제, 및 현탁액 등으로 제형화될 수 있다. 안구로의 화합물을 투여하기 위해 적합한 다양한 비히클은 기술분야에서 알려져 있다. 특정 비제한적인 예는 U.S. Patent No. 6,261,547; U.S. Patent No. 6,197,934; U.S. Patent No. 6,056,950; U.S. Patent No. 5,800,807; U.S. Patent No. 5,776,445; U.S. Patent No. 5,698,219; U.S. Patent No.

5,521,222; U.S. Patent No. 5,403,841; U.S. Patent No. 5,077,033; U.S. Patent No. 4,882,150; 및 U.S. Patent No. 4,738,851에 기재되어 있으며, 각각은 이의 전체로서 참조 문헌에 의해 본원에 포함된다.

[0221] 장기적인 전달을 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위해 데포 (depot)제로서 제조될 수 있다. 활성 구성요소는 적합한 고분자 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 내의 유화제와 같은) 또는 이온교환 수지, 또는 예를 들어, 난용성 염과 같은 난용성 유도체와 함께 제조될 수 있다. 또한, 부착성 디스크 또는 패치로 제조되어 피부로 흡수되기 위한 활성 화합물(들)이 천천히 방출되는 경피 전달계가 사용될 수 있다. 이를 위해, 투과증진제는 활성 화합물(들)의 경피 침투를 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 적당한 경피 패치의 예가 하기의 문헌에 기재되어 있다: U.S. Patent No. 5,407,713; U.S. Patent No. 5,352,456; U.S. Patent No. 5,332,213; U.S. Patent No. 5,336,168; U.S. Patent No. 5,290,561; U.S. Patent No. 5,254,346; U.S. Patent No. 5,164,189; U.S. Patent No. 5,163,899; U.S. Patent No. 5,088,977; U.S. Patent No. 5,087,240; U.S. Patent No. 5,008,110; 및 U.S. Patent No. 4,921,475, 각각은 이의 전체로서 참조 문헌에 의해 본원에 포함된다.

[0222] 또한, 다른 약제학적 전달계가 적용될 수 있다. 리포솜 및 유화제는 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)을 전달하기 위해 사용될 수 있는 전달 비히클의 예로 잘 알려져 있다. 또한, 디메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 특정 유기 용매가 적용될 수 있다.

[0223] 약제학적 조성물은 원하는 경우 활성 화합물(들)을 포함하는 1회 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 팩 또는 배출 장치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 팩은 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 포일을 포함할 수 있다. 팩 또는 배출 장치는 투여를 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[0224] 본 발명의 목적에서 개시된 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들), 또는 이의 조성물은 일반적으로 의도된 결과를 달성하기 위해 효과적인 양, 예를 들어 치료되는 특정 질환을 치료 또는 예방하기 위해 효과적인 양으로 사용될 수 있다. 화합물(들)은 치료 효과를 달성하기 위해 치료적으로 또는 예방 효과를 달성하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 치료 효과는 기저질환의 완치 또는 개선 및/또는 기저질환과 관련된 하나 이상의 증상의 완치 또는 개선되어 환자가 여전히 기저질환으로 괴로워할지라도 감정 또는 상태의 개선을 나타내는 것을 의미한다. 예를 들어, 알레르기를 앓고 있는 환자로의 화합물의 투여는 기저 알레르기 반응을 완치시키거나 개선할 뿐만 아니라, 환자가 알레르겐에 노출되었을 때 따르는 알레르기와 관련된 증상의 심각성 또는 지속성이 감소되는 치료 효과를 제공한다. 다른 예에 있어서, 천식에 있어서 치료적 효과는 천식이 발병되었을 때 따르는 호흡의 개선, 또는 천식의 빈도 또는 심각성의 감소를 포함한다. 또한, 치료적 효과는 개선을 인지하였는지 여부와 무관하게, 질환의 진행을 방지하거나 늦추는 것을 포함한다.

[0225] 예방을 위한 투여에 있어서, 화합물은 상기 기재된 질병 중 하나의 발병 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 질병의 발병 위험이 있는 환자는 적당한 의학 전문가 또는 군에 의해 정의되는 위험 환자군에 속하는 환자가 가지고 있는 특성을 가지고 있는 환자가 될 수 있다. 또한, 위험이 있는 환자는 일반적으로 또는 일상적으로 본 발명에 따른 금속효소 억제제의 투여에 의해 치료될 수 있는 기저질환의 발병 환경에 있는 환자일 수 있다. 다시 말해, 위험 환자는 일반적으로 또는 일상적으로 질병 또는 질병을 유발하는 질환에 노출되거나 제한된 시간 동안 급성적으로 노출될 수 있는 사람이다. 또한, 예방을 위한 투여는 기저질환으로 진단된 환자의 증상의 발병을 피하기 위해 적용될 수 있다.

[0226] 투여되는 화합물의 양은 예를 들어, 치료되는 특정 지표, 투여 경로, 원하는 효과가 예방 또는 치료인지 여부, 치료되는 지표의 심각성 및 환자의 나이 및 체중, 및 특정 활성 화합물의 생체이용가능성 등을 포함하는 다양한 요인에 의존할 수 있다. 유효 투여량의 결정은 통상의 기술자의 능력으로 이해될 수 있다.

[0227] 유효 투여량은 인 비트로 검정으로부터 최초로 측정될 수 있다. 예를 들어, 동물에 사용하기 위한 최초 투여량은 실시예 부분에서 기재된 인 비트로 균류 MIC 또는 최소살진균농도 MFC 및 다른 인 비트로 검정과 같은 인 비트로 검정으로 측정된 특정 화합물의 IC<sub>50</sub> 또는 그 이상이 되도록 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위해 제형화될 수 있다. 특정 화합물의 생체이용가능성을 고려한 상기 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위한 계산된 투여량은 통상의 기술자의 능력으로 이해될 수 있다. Fingl & Woodbury, "General Principles," In: *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Chapter 1, pp. 1-46, 12th edition, McGraw-Hill Professional, 및 참고문헌으로서 본원에 포함된 문헌을 참조.

[0228] 또한, 최초 투여량은 동물 모델과 같은 인 비보 데이터로부터 측정될 수 있다. 상기에 기재된 다양한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 효능을 검사하기 위해 사용되는 동물 모델은 기술분야에서 잘 알려져 있다.

- [0229] 투여량은 일반적으로 약 0.0001 또는 0.001 또는 0.01 mg/kg/day 내지 약 100 mg/kg/day일 수 있으며, 무엇보다도 생체이용가능성, 투여경로 및 상기에 언급한 다양한 요인에 따라 많아지거나 적어질 수 있다. 유효량 및 투여간격은 치료 또는 예방 효과를 유지하기에 충분한 화합물(들)의 혈장 수치를 제공하기 위해 개개인마다 조절될 수 있다. 국소적 국부 투여와 같은 국소 투여 또는 선택적 흡수에 있어서, 활성 화합물(들)의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련이 없을 수도 있다. 통상의 기술자들은 과도한 실험 없이 유효 국소량을 최적화할 수 있다.
- [0230] 화합물(들)은 무엇보다도 치료되는 정도 및 처방하는 의사의 판단에 따라 하루에 1회, 하루에 몇 회 또는 하루에 수 회 투여될 수 있다.
- [0231] 바람직하게는 화합물(들)은 상당한 독성을 야기시키지 않으면서 치료 또는 예방 효과를 제공할 수 있다. 화합물(들)의 독성은 표준 약제학적 공정을 사용하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료(또는 예방) 효과의 투여량 비율은 치료 지수(index)이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물(들)이 바람직하다.
- [0232] 본원의 임의의 변수의 정의 내의 화학적 작용기 목록의 설명은 정의를 임의의 단일의 작용기 또는 기재된 작용기의 조합으로서의 변수의 정의를 포함한다. 본원의 변수에 대한 실시예의 설명은 임의의 단일의 실시예 또는 서로 다른 실시예의 조합 또는 이의 부분으로서의 실시예를 포함한다. 본원의 실시예의 설명은 임의의 단일의 실시예 또는 서로 다른 실시예 또는 이의 부분의 조합으로서의 실시예를 포함한다.
- [0233] 농업적 적용
- [0234] 식 I의 화합물은 농업적으로 허용 가능한 산 부가염으로 제형화될 수 있다. 비제한적 예로, 아민 관능기는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 말론산, 살리실산, 말산 (malic acid), 푸마르산, 옥살산, 숙신산, 주석산, 젖산, 글루콘산, 아스코르브산, 말레산, 아스파르트산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 히드록시메탄술폰산, 및 히드록시에탄술폰산과의 염을 형성할 수 있다. 추가적으로 비제한적 예로, 산 관능기는 알칼리 또는 알칼리 토금속으로부터 파생된 염 및 암모니아 및 아민으로부터 파생된 염을 포함하는 염을 형성할 수 있다. 바람직한 양이온의 예는 나트륨, 칼륨, 및 마그네슘을 포함한다.
- [0235] 식 I의 화합물은 염 유도체로 제형화될 수 있다. 비제한적인 예로, 염 유도체는 유리 염기와 충분한 양의 바람직한 산을 접촉시켜 염을 생성하는 것에 의해 제조될 수 있다. 유리 염기는 염을 묽은 수용성 수산화나트륨 (NaOH), 탄산칼륨, 암모니아 및 소듐 바이카보네이트와 같은 적절한 묽은 수용성 염기 용액으로 처리하는 것에 의해 재생시킬 수 있다. 예로서, 많은 경우에서, 2,4-D와 같은 살충제는 이의 디메틸아민 염으로 전환되어 보다 수용성으로 된다.
- [0236] 적절한 염은 알칼리 또는 알칼리 토금속으로부터 파생된 염 및 암모니아 및 아민으로부터 파생된 염을 포함한다. 바람직한 양이온은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 및 하기 식의 암모늄 이온을 포함한다:
- [0237]  $R^{10}R^{11}R^{12}R^{13}N^+$
- [0238] 여기서 각각의  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은, 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_{12}$  알킬,  $C_3$ - $C_{12}$  알케닐 또는  $C_3$ - $C_{12}$  알킬닐로 표현되고, 이들 각각은 선택적으로 하나 이상의 히드록시,  $C_1$ - $C_4$  알콕시,  $C_1$ - $C_4$  알킬티오 또는 페닐기로 치환될 수 있으며, 단,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 입체적으로 양립될 수 있다. 부가적으로,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 두 개는 서로 1 내지 12개의 탄소 원자 및 2개 이하의 산소 또는 황 원자를 포함하는 지방족 이관능성 부분으로 표현될 수 있다. 식 I의 화합물의 염은 식 I의 화합물과 수산화나트륨과 같은 수산화금속으로 처리, 암모니아, 트리메틸아민, 디에탄올아민, 2-메틸티오프로필아민, 비스알릴아민, 2-부톡시에틸아민, 모르폴린, 사이클로도데실아민, 또는 벤질아민과 같은 아민으로 처리, 또는 테트라메틸암모늄 히드록사이드 또는 클로린 히드록사이드와 같은 테트라알킬암모늄 히드록사이드로 처리하여 제조될 수 있다. 아민 염은 수용성이고 바람직한 수용성계 살초성 조성물의 제조에 도움을 주므로 식 I의 화합물의 바람직한 형태이다.
- [0239] 본원의 화합물 및 조성물은 식물(예를 들어, 씨앗, 묘목, 풀, 잡초, 곡물)과 본원의 화합물 (또는 조성물)이 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 미생물의 금속효소 활성을 조절하는 방법으로 사용될 수 있다. 본원의 화합물 및 조성물은 대상 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역으로 화합물 또는 조성물을 투여(예를 들어, 접촉, 적용, 분사, 분무, 살분)함으로써 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역을 치료하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 제조제,

농약, 성장 조절제, 등). 투여는 발아 전 또는 발아 후에 이루어질 수 있다. 투여는 치료 또는 예방 용도로서 이루어질 수 있다.

- [0240] 일 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물(또는 조성물)을 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 진균 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이다. 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물(또는 조성물)을 접촉하는 것을 포함하는 식물 내 또는 식물 상의 진균 성장을 치료 또는 예방하는 방법이다. 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물(또는 조성물)을 접촉하는 것을 포함하는 식물 내 또는 식물 상의 미생물을 억제하는 방법이다.
- [0241] 본원의 화합물 및 조성물은 식물(예를 들어, 씨앗, 묘목, 풀, 잡초, 곡물)과 본원의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 병원균 유도 질환을 예방 또는 제어하는 방법으로 사용될 수 있다. 본원의 화합물 및 조성물은 대상 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역으로 화합물 또는 조성물을 투여 (예를 들어, 접촉, 적용, 분사, 분무, 살분)함으로써 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 투여는 발아 전 또는 발아 후에 이루어질 수 있다. 투여는 치료 또는 예방 용도로서 이루어질 수 있다. 이와 같이, 본원의 상기 화합물, 조성물 및 농업적 사용은 잔디밭, 잔디, 조경 실용 정원, 가정 정원, 농장, 초원 적용을 포함한다. 상기 균류는 식물 상의 어디에도 존재할 수 있으며 본원에 기재된 것을 포함한다.
- [0242] 본원의 일 실시예는 식 I의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 적용을 포함하는, 토양, 식물, 식물의 일부, 나뭇잎, 및/또는 씨앗에서 식물병원체에 의한 공격에 대한 식물의 보호 또는 식물병원체에 감염된 식물의 치료를 위한 식 I의 화합물의 사용이다.
- [0243] 추가적으로, 본원의 다른 실시예는 식물병원체에 의한 공격에 대한 식물의 보호 및/또는 식물병원체에 감염된 식물의 치료에 유용한 식 I의 화합물 및 식물학적으로 허용 가능한 운반체 물질을 포함하는 조성물이다.
- [0244] 본원의 화합물은 상기 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 제형으로, 다양한 알려진 기술에 의해 적용될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 식물의 상업적 가치의 손실 없이, 다양한 균류의 제어를 위해 식물의 뿌리, 씨앗 또는 나뭇잎에 적용될 수 있다.
- [0245] 본원의 화합물은 단독 또는 다른 농업적 활성제와 혼합되어 사용될 수 있다. 본원의 화합물 또는 조성물 (및 상기 조성물)의 사용은 에폭시코나졸(epoxiconazole), 테부코나졸(tebuconazole), 플루킨코나졸(fluquinconazole), 플루트리아폴(flutriafol), 메토코나졸(metconazole), 마이클로부타닐(myclobutanil), 시크프로코나졸(cyproconazole), 프로티오코나졸(prothioconazole) 및 프로피코나졸(propiconazole)로부터 선택되는 아졸 살진균제와 같은 추가적인 활성제를 더 포함할 수 있다.
- [0246] 본원의 화합물 또는 조성물 (및 상기 조성물)의 사용은 트리플록시스트로빈(trifloxystrobin), 피라클로스트로빈(pyraclostrobin), 오리사스트로빈(orysastrobin), 플루옥사스트로빈(fluxastrobin) 및 아зок시스트로빈(azoxystrobin) 그룹으로부터 선택되는 아졸 살진균제와 같은 추가적인 활성제를 더 포함할 수 있다.
- [0247] 바람직하게, 본원의 화합물은 하나 이상의 식 I의 화합물과 농업적 또는 식물학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 제형의 형태로 적용될 수 있다. 본원의 화합물을 포함하는 조성물은 분사, 분무, 살포, 도말 또는 붓기 위하여 예를 들어, 직접적으로 분사될 수 있는 수용성 용액, 분말, 현탁액, 고도로 농축된 수용성, 오일 또는 다른 현탁액 또는 분산제, 유화제, 오일 분산제, 페이스트, 가루, 도말할 수 있는 물질 또는 과립의 형태로 적용될 수 있다.
- [0248] 본원은 하나 이상의 화합물 살진균제로 전달 및 사용되기 위해 모든 비히클에 의해 제형화될 수 있는 것을 고려한다. 일반적으로, 제형은 수용성 현탁액 또는 유제로 적용될 수 있다. 수용성 용도 형태는 유제 원액(emulsion concentrate), 현탁액, 페이스트, 습윤 분말 또는 수분사형 과립으로 물을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 유화제, 페이스트 또는 오일 분산제, 오일 또는 용매에 용해되는 물질을 제조하기 위해 습윤제, 점착 부여제, 유처리제 또는 유화제로 물 내에서 균질화될 수 있다. 다만, 활성 물질, 습윤제, 점착 부여제, 유처리제 또는 유화제 및 적당한 용매 또는 오일을 포함하는 원액을 제조하는 것이 가능하며, 상기 원액은 물로 희석되기에 적합하다.
- [0249] 수화제(wettable powder)는 수화성 과립 형성을 위해 압축될 수 있고, 하나 이상의 식 I의 화합물, 비활성 운반체 및 계면활성제의 혼합물을 포함할 수 있다. 수화제 내의 화합물의 농도는 수화제 총 중량에 대하여 약 10 중량% 내지 약 90 중량%, 보다 바람직하게는 약 25 중량% 내지 약 75 중량%일 수 있다. 수화제 제형의 제조에서, 상기 화합물은 프로필라이트(prophyllite), 탈크, 초크, 석고, 산성 백토(Fuller's earth), 벤토나이트, 아티풀 자이트(attapulgit), 진분, 카제인, 글루텐, 몬모릴로나이트 점토, 규조토, 정제된 실리케이트 등과 같은 곱게

분할된 고체와 혼합될 수 있다. 이런 경우, 상기 급게 분할된 운반체 및 계면활성제는 일반적으로 상기 화합물(들)과 혼합 및 밀링된다.

- [0250] 과립, 예를 들어 코팅된 과립, 침착된 과립 및 균질화된 과립은 활성 구성요소(예를 들어, 본원의 화합물)가 고체 운반체와 결합함으로써 제조될 수 있다. 고체 운반체는 실리카, 실리카겔, 실리케이이트, 탈크, 카올린, 석회석, 석회, 백악, 교회점토, 황토, 점토, 백운석, 규조토, 황산갈슘, 황산마크네슘, 산화마크네슘, 토양 합성 물질과 같은 회토류 광물, 황산암모늄, 인산암모늄, 질산암모늄, 우레아와 같은 비료, 및 곡물가루, 나무껍질 가루, 톱밥 및 건과류 껍질 가루, 셀룰로스 분말 또는 다른 고체 운반체와 같은 식물성 유래 생성물이다.
- [0251] 본원의 화합물은 식물, 발 또는 다른 농업적 영역으로 투여되기 위해 적합한 일반적인 정제, 캡슐, 고체, 액체, 유화제, 슬러리, 오일, 미립제 또는 분말로써 제형화될 수 있다. 바람직한 실시예에 있어서, 제제는 운반체 또는 희석제 내의 1 내지 95%(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%)의 본원의 화합물을 포함한다. 본원에 기재된 조성물은 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애를 조절하기 위한 효과적인 양으로 존재하는 본원에 기재된 식의 화합물 및 추가적인 농업용 제제를 포함한다.
- [0252] 일 실시예에 있어서, 본원의 화합물은 캡슐화된 제제(액체 또는 분말)로서 제공된다. 캡슐 물질로 사용하기 위해 적합한 특정 물질은 실리카, 퍼라이트, 탈크, 점토, 파이로필라이트, 규조토, 젤라틴 및 젤, 중합체(예를 들어, 폴리옥소, 폴리우레탄, 폴리아마이드, 폴리에스테르, 등), 폴리머성 입자, 또는 셀룰로스나 같은 다공성 미립자 또는 물질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 벽을 통해 본원의 화합물을 방출하는 중공 섬유, 중공 튜브 또는 튜빙, 튜빙의 개구부의 밖으로 상기 화합물을 방출하는 모세관, 폴리머 기재 밖으로 상기 화합물을 방출하는 스트립, 블록, 정제, 디스크와 같은 다른 형태의 폴리머성 블록, 불투과성의 용기 내에 상기 화합물을 잡고 있고 측정된 투과성막을 통해 이를 방출하는 막 시스템 및 이의 조합을 포함한다. 상기 투여조제 조성물의 예는 라미네이트 중합체, 폴리비닐 클로라이드 펠렛 및 미세관이다.
- [0253] 캡슐화 공정은 일반적으로 화학적 또는 기계적으로 분류된다. 캡슐화를 위한 화학적 공정의 예는, 복합 상분리법(complex coacervation), 고분자-고분자 불화합성(polymer-polymer incompatibility), 액체 배지 내 계면중합법(interfacial polymerization), 인시투 중합법, 액체 내 건조법, 액체 배지 내 열적 및 이온적 겔화, 액체 배지 내 탈용매화, 전분-기반 화학 공정, 사이클로덱스트린 내에서 트래핑(trapping) 및 리포솜의 생성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 캡슐화를 위한 기계적 공정의 예는, 분무 건조, 분무 냉각, 유동층, 정전기 침착, 원심압출법, 회전디스크 또는 회전 현탁액 분리, 환상분사(annular-jet) 캡슐화, 액체-기체 또는 고체-기체 계면 중합, 용매 증발, 압출법, 또는 용매추출조 내로의 분무를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0254] 또한, 마이크로캡슐은 본원의 활성 화합물의 장기간 방출에 적합하다. 마이크로캡슐은 코팅 또는 셸에 의해 둘러싸인 코어 물질 또는 활성 구성요소를 포함하는 작은 입자이다. 마이크로캡슐의 크기는 일반적으로 1 내지 1000 마이크로미터이며, 캡슐이 1마이크론보다 작으면 나노캡슐로 분류되며, 1000 마이크로미터보다 크면 매크로캡슐로 분류된다. 코어 유효하중은 대개 0.1 내지 98 중량%이다. 마이크로캡슐은 다양한 구조(연속된 코어/셸, 다핵, 또는 단일체)를 가질 수 있으며, 불규칙적 또는 기하학적 모양을 가질 수 있다.
- [0255] 다른 측면에 있어서, 본원의 화합물은 오일-기반 전달계로 제공된다. 오일 방출 기질은 식물 및/또는 미네랄 오일을 포함한다. 일 실시예에 있어서, 기질은 물에 용이하게 분산될 수 있는 조성물을 만들기 위한 습윤제, 유화제, 및 분산제 등과 같은 표면 활성화제를 포함한다.
- [0256] 또한, 본 발명의 화합물은 유화제로써 제공될 수 있다. 유화제 제조는 유중수적형(w/o) 또는 수중유적형(o/w)으로 이루어질 수 있다. 액적(droplet) 크기는 나노미터 크기(콜로이드 분산)에서 수백 마이크로미터까지 다양할 수 있다. 다양한 계면활성제 및 점도증가제는 액적의 크기 조정, 유화제 안정화, 및 방출 조정을 위하여 제제에 혼합될 수 있다.
- [0257] 식 I의 화합물 유화성 농축물은 농축액의 총 중량에 대하여 적절하게는 액체로, 화합물의 약 10 중량% 내지 약 50 중량%와 같이 임의의 농도로 포함할 수 있다. 상기 화합물은 극성 용제 또는 극성 유기용제 중 하나, 및 유화제인 비활성 운반체에 용해될 수 있다. 상기 농축물은 수중 유적형 유제 내에 분무 혼합물을 형성하기 위해 물 및 오일에 희석되어 수중 유적형 유제 내에 분무 혼합물을 형성할 수 있다. 유용한 유기 용제는 방향족, 중질 방향족 나프타와 같은 페트롤륨의 특히 고-끓음 나프탈렌 및 올레핀 부분을 포함한다. 또한 다른 용제는 예를 들어, 로진 유도체, 사이클로헥사논과 같은 지방족 케톤, 및 2-에톡시에탄올과 같은 복합성 알코올을 포함하는 테르펜 용제가 사용될 수 있다.
- [0258] 본원에 유리하게 적용될 수 있는 유화제(Emulsifiers)는 당업자에 의해 이미 제조된 것일 수 있고, 다양한 비이

온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성 유화제, 또는 두개 이상의 유화제의 혼합물을 포함한다. 유화성 농축액 제조에 유용한 비이온성 유화제의 예는 폴리알킬렌 글리콜 에테르, 알킬 및 아릴 페놀, 지방족 알코올, 지방족 아민 또는 에틸렌 옥사이드를 포함하는 지방산의 응축 생성물, 에톡시화된 알킬 페놀과 같은 프로필렌 옥사이드 및 폴리올 또는 폴리옥시알킬렌으로 가용화된 카복실릭 에스테르를 포함한다. 양이온성 유화제는 4차 암모늄 화합물 및 지방아민 염을 포함한다. 음이온성 유화제는 알킬아릴 술포산의 유용성 염 (예를 들어, 칼슘), 유용성 염 또는 황산화 폴리글리콜 에테르 및 인산화 폴리글리콜 에테르의 적절한 염을 포함한다.

[0259] 본 발명의 화합물의 유화성 농축액 제조에 사용될 수 있는 대표적인 유기성 액체는 자일렌, 프로필벤젠 분획과 같은 방향족 액체; 또는 혼합된 나프탈렌 분획, 미네랄 오일, 디옥틸 프탈레이트와 같은 치환된 방향족 유기 액체; 등유; 지방산의 디알킬 아마이드, 특히 *n*-부틸 에스테르, 에틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜의 메틸 에테르과 같은 지방 글리콜의 디메틸 아마이드 및 글리콜 유도체, 트리에틸렌 글리콜의 메틸 에테르, 페트로륨 분획 또는 미네랄 오일, 방향족 용제, 파라핀유 등과 같은 탄화수소; 대두유, 유채씨유, 올리브유, 피자마유, 해바라기씨유, 코코넛유, 옥수수유, 면실유, 아마인유, 팜유, 땅콩유, 홍화유, 세사미유, 동유와 같은 식물유; 상기 식물유의 에스테르 등이 있다. 두 개 이상의 유기성 액체의 혼합물은 유화성 농축액 제조에 사용될 수 있다. 유기성 액체는 자일렌, 및 프로필 벤젠 분획을 포함하고, 자일렌이 몇몇 경우에 가장 바람직하다. 표면활성 분산제는 일반적으로 액체 제형, 및 하나 이상의 화합물과분산제의 혼합 중량에 대하여 0.1 내지 20 중량%로 사용된다. 상기 제형은 다른 호환성 첨가제, 예를 들어 식물 성장 조절제 및 농업에 사용되는 다른 생물학적 활성 화합물이 포함될 수 있다.

[0260] 수용성 현탁액은 수용성 현탁액의 총 중량에 대하여 약 5 내지 50 중량%의 범위의 농도에서 수용성 비히클에 분산된 하나 이상의 불수용성 식 I의 화합물의 현탁액을 포함한다. 현탁액은 하나 이상의 화합물을 곱게 분쇄, 및 분쇄된 물질(ground material)을 상기 논의된 동일한 유형으로부터 선택된 계면활성제 및 물을 포함하는 비히클에 힘차게 혼합하는 것에 의해 제조된다. 무기염 및 합성 또는 천연 검과 같은 다른 성분들은 수용성 수단의 밀도 및 점도를 증가시키기 위해 첨가될 수도 있다. 수용성 혼합물의 제조 및 샌드 밀(sand mill), 볼 밀(ball mill), 또는 피스톤형 균질기와 같은 도구 내에서 균질화가 동일한 시간에 분쇄 및 혼합을 위해 가장 효과적이다.

[0261] 수용성 유제는 일반적으로 수용성 유제의 총 중량에 대하여, 약 5 내지 약 50중량%의 범위 내의 농도에서 수용성 비히클에 유화된 하나 이상의 불용성 살충제 활성 성분의 유제를 포함한다. 살충제 활성 성분이 고체인 경우, 이는 반드시 수용성 유제의 제조 이전에 적절한 물과 혼합할 수 없는 용제에 용해되어야만 한다. 유제는 액체 살충제 활성 성분 또는 물과 혼합할 수 없는 용액이 일반적으로 상기 논의된 유제의 제형화 및 안정화에 도움을 주는 계면활성제를 포함하는 수용성 매체에 유화되는 것에 의해 제조된다. 이는 높은 전단 혼합기 또는 균질기에 의해 제공된 강력한 혼합의 도움으로 수행될 수 있다.

[0262] 식 I의 화합물은 또한 특히 토양 적용에 유용한 과립형 제형으로 적용될 수 있다. 과립형 제형은 일반적으로 아타풀자이트(attapulgit), 벤토나이트(bentonite), 규조토, 점토 또는 유사한 저비용의 물질과 같은 전체적으로 또는 대부분의 거칠게 분산된 비활성 물질로 이루어진 비활성 운반체 내에 분산된 상기 화합물(들)의 과립형 제형의 총 중량에 대하여 약 0.5 내지 약 10 중량%를 포함한다. 이러한 제형은 대개 적절한 용제 내에 상기 화합물을 용해 및 이를 약 0.5 내지 약 3 mm의 범위 내의 적절한 입자 크기로 형성되는 과립 운반체에 적용에 의해 제조된다. 절절한 용제는 상기 화합물을 실질적으로 또는 완전히 용해하는 용제이다. 상기 제형은 또한 상기 운반체 및 화합물 및 용제의 도우 및 페이스트 제조하고 파쇄 및 건조하여 바람직한 과립 입자를 얻음으로 인해 제조될 수도 있다.

[0263] 또한, 본 발명의 화합물은 고체 정제로 제형화될 수 있으며, 오일, 단백질/탄수화물 물질 (바람직하게는 식물 기반), 감미제 및 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 유용한 활성 구성요소를 포함 (바람직하게는 필수적으로 포함)할 수 있다. 일 실시예에 있어서, 본 발명은 고체 정제를 제공하며, 오일, 단백질/탄수화물 물질(바람직하게는 식물 기반), 감미제 및 금속효소-관련 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 유용한 활성 구성요소 (예를 들어, 본원의 화합물 또는 이의 조합 또는 유도체)를 포함한다. 정제는 일반적으로 약 4-40중량%(예를 들어, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%)의 오일(예를 들어, 옥수수, 해바라기, 땅콩, 올리브, 포도씨, 유동나무, 순무, 콩, 목화씨, 호두, 야자수, 피마자, 아몬드, 헤이즐넛, 아보카도, 참깨, 파두, 카카오, 아마인, 평지씨, 카놀라유 및 이들의 수소화 유도체와 같은 식물 오일; 페트로륨 유래 오일(예를 들어, 파라핀 및 페트로륨 젤리), 및 다른 물과 혼합되지 않는 탄화수소(예를 들어, 파라핀))를 포함한다. 또한, 정제는 일반적으로 약 5-40중량%(예를 들어, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%)의 식물-기반 단백질/탄수화물 물질을 포함한다. 물질은 탄수화물 부분(예를 들어, 밀, 호밀, 보리, 귀리, 옥수수, 벼, 기장, 수수, 버드씨드(birdseed), 메밀, 알파파, 자

주개자리, 옥수수가루, 콩가루, 곡분, 밀미들링, 밀기울, 옥수수글루텐 가루, 조류분말, 건조 효모, 콩, 벼와 같은 곡물로부터 유래한) 및 단백질 부분 둘 다를 포함한다.

[0264] 선택적으로, 다양한 부형제 및 결합제는 활성 구성요소의 전달을 보조하거나 정제의 적당한 구조를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 바람직한 부형제 및 결합제는 무수 락토오스, 미정질 셀룰로스, 옥수수 전분, 에스테르산 마그네슘, 에스테르산 칼슘, 에스테르산 아연, 카복시메틸셀룰로스 나트륨 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0265] 식 I의 화합물을 포함하는 분말은 예를 들어, 카올린 점토, 지면 화산암 등과 같은 적절한 분말성 농업성 운반체와 분말 형태의 하나 이상의 화합물을 혼합하는 것에 의해 제조될 수 있다. 분말은 분말 총 중량에 대하여, 약 1 내지 약 10 중량%의 화합물을 적절하게 포함할 수 있다.

[0266] 제형은 화합물이 타겟 작물 및 유기체로의 퇴적, 흡윤 및 침투를 향상시키기 위한 보조 계면활성제를 추가적으로 포함할 수 있다. 보조 계면활성제는 제형의 성분으로서 또는 약제혼용(tank mix)으로서 선택적으로 사용될 수 있다. 상기 보조 계면활성제의 양은 일반적으로 물의 분무체적에 대하여 0.01 내지 1.0 부피%, 바람직하게는 0.05 내지 0.5 부피%로 다양할 수 있다. 적절한 보조 계면활성제는 에톡시화 노닐 페놀, 에톡시화 합성 또는 천연 알코올, 에스테르 또는 술포숙신산의 염, 에톡시화 유기실리콘, 에톡시화 지방아민, 계면활성제와 미네랄 또는 식물유, 옥수수유 농축물 (미네랄유 (85%) + 유화제 (15%))의 혼합물; 노닐페놀 에톡실레이트; 벤질코코알킬 디메틸 4차 암모늄 염; 페트롤륨 탄화수소, 알킬 에스테르, 유기산, 및 음이온성 계면활성제의 혼합물; C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub> 알킬폴리글리코사이드; 인산화 알코올 에톡실레이트; 천연 1차 알코올 (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) 에톡실레이트; 디-sec-부틸페놀 EO-PO 블록 코폴리머; 폴리실록산-메틸 캡; 노닐페놀 에톡실레이트 + 우레아 암모늄 나이트레이트; 유화 메틸화 중유; 트리데실 알코올 (합성) 에톡실레이트 (8EO); 수지 아민 에톡실레이트 (15 EO); PEG(400) 디올리에이트-99를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 제형은 미국 특허 출원 번호 11/495,228에 기재된 바와 같은 수중 유적형 유제를 포함할 수 있으며 이의 기재는 본원에 참고문헌으로서 명백히 포함된다.

[0267] 제형은 다른 살충제 화합물을 포함하는 조합을 선택적으로 포함할 수 있다. 이러한 추가적인 살충제 화합물은 적용을 위해 선택된 매개체 내 본 발명의 화합물과 호환이 되고, 본원의 화합물의 활성에 적대적이지 않은 살진균제, 살충제, 제초제, 살선충제, 진드기 살충제, 살절지동물체(arthropodicide), 살균제 또는 이의 조합일 수 있다. 따라서 상기 실시예에서, 다른 살충제 화합물은 동일한 또는 다른 살충제 사용을 위해 추가 살충제로서 사용된다. 상기 조합 내 식 I의 화합물 및 다른 살충제 화합물은 일반적으로 1:100 내지 100:1의 중량비로 존재할 수 있다.

[0268] 본 명세서의 화합물은 살진균성 혼합물 및 이의 상승적 혼합물 형성을 위해 다른 살진균제와 혼합될 수도 있다. 본 명세서의 살진균성 화합물은 바람직하지 않은 다양한 질환의 제어를 위해 하나 이상의 다른 살진균제와 함께 적용된다. 다른 살진균제(들)과 함께 사용된 경우, 본원에 청구된 화합물은 다른 살진균제(들)과 함께 제형화, 다른 살진균제(들)과 함께 약제 혼용 또는 다른 살진균제(들)과 순차적으로 적용될 수 있다. 이러한 다른 살진균제는 2-(티오시안토메틸티오)-벤조티아졸, 2-페닐페놀, 8-히드록시퀴놀린 설페이트, 아메톡트라딘 (ametoctradin), 아미설브롬(amisulbrom), 안티마이신(antimycin), *Ampelomyces quisqualis*, 아자코나졸, 아족 시스크로빈, *Bacillus subtilis*, 베나락실(benlaxyl), 베노밀(benomyl), 벤티아발리카브-이소프로필 (benthiavalicarb-isopropyl), 벤질아미노벤젠-술포네이트 (BABS) 염, 바이카보네이트, 바이페닐, 비스머티아졸 (bismertiazol), 비터타놀(bitertanol), 비사펜(bixafen), 블라스티시딘-S(blasticidin-S), 붕사(borax), 보르도액(Bordeaux mixture), 보스칼리드(boscalid), 브로무코나졸(bromuconazole), (부피리메이트(bupirimate), 칼슘 폴리설피드, 캡타폴(captafol), 캡탄(captan), 카벤다짐(carbendazim), 카복신(carboxin), 카르프로파미드(carpropamid), 카르본(carvone), 클로로넵(chloroneb), 클로로탈로닐(chlorothalonil), 클로졸리네이트(chlozolinat), *Coniothyrium minitans*, 수산화구리, 구리 옥타노에이트, 구리 옥시클로라이드, 구리 설페이트, 구리 설페이트 (3염기), 아산화구리, 시아조파미드(cyazofamid), 시플루페나미드(cyflufenamid), 시목사닐(cymoxanil), 시프로코나졸(cyproconazole), 시프로디닐(cyprodinil), 다조멧(dazomet), 데바카브(debacarb), 디암모늄 에틸렌비스-(디티오카바메이트), 디클로로플루아니드(dichlofluanid), 디클로로펜, 디클로시멧(diclocymet), 디클로메진(diclomezine), 디클로란(dichloran), 디에토펜카브(diethofencarb), 디페노코나졸(difenoconazole), 디펜조퀴트 이온(difenzoquat ion), 디플루메토림(diflumetorim), 디메토모프(dimethomorph), 디모시스트로빈(dimoxystrobin), 디니코나졸(diniconazole), 디니코나졸-M(diniconazole-M), 디노부톤(dinobuton), 디노캡(dinocap), 디페닐아민, 디티아논(dithianon), 도데모르프(dodemorph), 도데모르프 아세테이트(dodemorph acetate), 도딘(dodine), 도딘 유리 염기(dodine free base), 에디펜포스(edifenphos), 에네스트로빈(enestrobin), 에폭시코나졸(epoxiconazole), 에타보키삼(ethaboxam), 에톡시퀸, 에트리디아졸



(etridiazole), 파목사돈(famoxadone), 페나미돈(fenamidone), 페나리몰(fenarimol), 펜부코나졸(fenbuconazole), 펜푸람(fenfuram), 펜헥사미드(fenhexamid), 페녹사닐(fenoxanil), 펜피클로닐(fenpiclonil), 펜프로피딘(fenpropidin), 펜프로피모르프(fenpropimorph), 펜피라자민(fenpyrazamine), 펜틴(fentin), 펜틴 아세테이트(fentin acetate), 펜틴 히드록사이드(fentin hydroxide), 페르밤(ferbam), 페림존(ferimzone), 플루아지남(fluzaninam), 플루디옥소닐(fludioxonil), 플루모르프(flumorph), 플루오피콜라이드(fluopicolide), 플루오피람(fluopyram), 플루오로이미드, 플루옥사스트로빈(fluoxastrobin), 플루퀸코나졸(fluquinconazole), 플루실라졸(flusilazole), 플루술폰아미드(flusulfamide), 플루티아닐(flutianil), 플루톨라닐(flutolanil), 플루트리아폴(flutriafol), 플루사피록사드(fluxapyroxad), 폴렛(folpet), 포름알데하이드, 포세틸(fosetyl), 포세틸-알루미늄, 푸버리다졸(fuberidazole), 푸라락실(furalaxyl), 푸라멧필(furametpyr), 구아자틴(guazatine), 구아자틴 아세테이트, GY-81, 헥사클로로벤젠, 헥사코나졸(hexaconazole), 히멕사졸(hymexazol), 이마자릴(imazalil), 이마자릴 설페이트, 이미벤코나졸(imibenconazole), 이미노옥타딘(iminoctadine), 이미노옥타딘 트리아세테이트, 이미노옥타딘 리스(알베실레이트)(ris(albesilate)), 아이오도카브(iodocarb), 입코나졸(ipconazole), 이프펜피라졸론(ipfenpyrazolone), 이프로벤포스(iprobenfos), 이프로디온(iprodione), 이프로바리카브(iprovalicarb), 이소프로티올란(isoprothiolane), 이소피라잠(isopyrazam), 이소티아닐(isotianil), 라미나린(laminarin), 카수가마이신(kasugamycin), 카수가마이신 염산 수화물, 크레소심-메틸(kresoxim-methyl), 만코퍼(mancopper), 만코제브(mancozeb), 만디프로파미드(mandipropamid), 마넵(maneb), 메페녹삼(mefenoxam), 메파니피림(mepanipirim), 메프로닐(mepronil), 메프틸-디노캡(meptyl-dinocap), 염화수은(II), 산화수은, 염화수은(I), 메탈락실(metalaxyl), 메타락실-M, 메탐(metam), 메탐-암모늄, 메탐-칼륨, 메탐-나트륨, 메트코나졸(metconazole), 메타술폰카브(methasulfocarb), 메틸 아이오다이드, 메틸 이소티오시아네이트, 메티람(metiram), 메토미노스트로빈(metominostrobin), 메트라페논(metrafenone), 밀디오마이신(mildiomycin), 마이클로부타닐(myclobutanil), 나밤(nabam), 니트로탈-이소프로필(nitrothal-isopropyl), 누아리몰(nuarimol), 옥틸리논(octhilinone), 오푸레이스(ofurace), 올레산(지방산), 오리사스트로빈(orysastrobin), 옥사딕실(oxadixyl), 옥신-구리(oxine-copper), 옥스포코나졸 푸마레이트(oxpoconazole fumarate), 옥시카르복신(oxycarboxin), 퍼푸라조에이트(pefurazoate), 펜코나졸(penconazole), 펜시쿠론(pencycuron), 펜플루펜(penflufen), 펜타클로로페놀, 펜타클로로페닐 라우레이트, 펜티오피라드(penthiopyrad), 페닐수은 아세테이트, 인산, 프탈라이드(phthalide), 피콕시스트로빈(picoxystrobin), 폴리옥신 B, 폴리옥신, 폴리옥소림(polyoxorim), 칼륨 바이카보네이트, 칼륨 히드록시퀴놀린 설페이트, 프로베나졸(probenazole), 프로클로라즈(prochloraz), 프로시미돈(procymidone), 프로파모카르브(propamocarb), 프로파모카르브, 프로피코나졸(propiconazole), 프로피넵(propineb), 프로퀴나지드(proquinazid), 프로티오코나졸(prothioconazole), 피라클로스트로빈(pyraclostrobin), 피라메토스트로빈(pyrametostrobin), 피라옥시스트로빈(pyraoxystrobin), 피라조포스(pyrazophos), 피라벤카르브(pyribencarb), 피리부티카르브(pyributicarb), 피리페녹스(pyrifenoxy), 피리메타닐(pyrimethanil), 피리오페논(pyriofenone), 피로퀴론(pyroquilon), 퀴노클라민(quinoclamine), 퀴노옥시펜(quinoxyfen), 퀴토젠(quintozene), *Reynoutria sachalinensis* 추출물, 세닥산(sedaxane), 실티오팜(silthiofam), 시메코나졸(simeconazole), 소듐 2-페닐페녹사이드, 소듐 바이카보네이트, 소듐 펜타클로로페녹사이드, 스피록사민(spiroxamine), 황, SYP-Z071, SYP-Z048, 타르유, 테부코나졸(tebuconazole), 테부플로퀸(tebufloquin), 테크나젠(tecnazene), 테트라코나졸(tetraconazole), 티아벤다졸(thiabendazole), 티플루자미드(thifluzamide), 티오파네이트-메틸, 티람(thiram), 티아디닐(tiadinil), 톨클로포스-메틸(tolclofos-methyl), 톨릴플루아니드(tolylfluanid), 트리아디메폰(triadimefon), 트리아메놀(triadimenol), 트리아족사이드(triazoxide), 트리시클라졸(tricyclazole), 트리데모르프(tridemorph), 트리플록시스트로빈(trifloxystrobin), 트리플루미졸(triflumizole), 트리포린(triforine), 트리티코나졸(triticonazole), 발리다마이신(validamycin), 발리페날레이트(valifenalate), 발리페날(valiphenal), 빈클로졸린(vinclozolin), 지넵(zineb), 지람(ziram), 족사미드(zoxamide), *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-디클로로페닐)-2-(메톡시메틸)-숙신이미드, 1,2-디클로로프로판, 1,3-디클로로-1,1,3,3-테트라플루오로아세톤 수화물, 1-클로로-2,4-디니트로나프탈렌, 1-클로로-2-니트로프로판, 2-(2-헵타데실-2-이미다졸린-1-일)에탄올, 2,3-디히드로-5-페닐-1,4-디티-인 1,1,4,4-테트라옥사이드, 2-메톡시에틸수은 아세테이트, 2-메톡시에톡시수은 클로라이드, 2-메톡시에톡시수은 실리케이트, 3-(4-클로로페닐)-5-메틸로다닌, 4-(2-니트로프로프-1-에닐)페닐 티오시아나템(thiocyanateme), 암프로필포스(ampropylfos), 아닐라진(anilazine), 아지티람(azithiram), 바륨 폴리술폰, Bayer 32394, 베노다닐(benodanil), 벤퀴녹스(benquinox), 벤타루론(bentaluron), 벤자마크릴(benzamacril); 벤자마크릴-이소부틸, 벤자모르프(benzamorf), 비나파크릴(binapacryl), 비스(메톡시수은) 설페이트, 비스(트리부틸틴) 옥사이드, 부티오베이트(buthiobate), 카드륨 칼

습 구리 아연 크로메이트 설페이트, 카바모르프(carbamorph), CECA, 클로로벤티아존, 클로라니포르메탄(chloraniformethan), 클로르페나졸(chlorfenazole), 클로르퀴녹스(chlorquinox), 클림바졸(climbazole), 시클라푸라미드(cyclafuramid), 시펜다졸(cypendazole), 시프로푸람(cyprofuram), 데카페틴(decafent in), 디클론(dichlone), 디클로졸린(dichlozoline), 디클로부트라졸(diclobutrazol), 디메티리몰(dimethirimol), 디녹톤(dinocton), 디노술폰(dinosulfon), 디노터르본(dinoterbon), 디피리티온(dipyriithione), 디타림포스(ditalimfos), 도디신(dodicin), 드라족솔론(drazoxolon), EBP, ESBP, 에타코나졸(etaconazole), 에템(etem), 에티림(ethirim), 페나미노술폰(fenaminosulf), 페나파닐(fenapanil), 페니트로판(fenitropan), 플루오트림아졸(fluotrimazole), 퍼카르마닐(furcarbanil), 퍼코나졸(furconazole), 퍼코나졸-cis, 퍼메사이클록스(furmecyclox), 페로파네이트(furophanate), 글로딘(glyodine), 그리세오폴빈(griseofulvin), 할라크리네이트(halacrinatate), Hercules 3944, 헥시티오포스(hexylthiofos), ICIA0858, 이소팜포스(isopamphos), 이소발레디온(isovaledione), 메베닐(mebenil), 메카르빈지드(mecarbinzid), 메타족솔론(metazoxolon), 메트퍼록삼(methfuroxam), 메톡시수은 디시아나디아미드, 메트술포바스(metsulfovax), 미넵(milneb), 무코클로릭 언하이드라이드(mucochloric anhydride), 마이클로졸린(myclozolin), N-3,5-디클로로페닐-숙신이미드, N-3-니트로페닐리타코미드, 마타마이신(natamycin), N-에틸머큐리오-4-톨루엔술폰아닐리드, 니켈 비스(디메틸디티오카바메이트), OCH, 페닐수은 디메틸디티오카바메이트, 페닐수은 나이트레이트, 포스디펜(phosdiphen), 피콜리나미드(picolinamide) UK-2A 및 이의 유도체, 프로티오카르브(prothiocarb); 프로티오카르브 염산, 피라카르볼리드(pyracarbolid), 피리디니트릴(pyridinitril), 피록시클로르(pyroxychlor), 피록시퍼르(pyroxyfur), 퀴아세톨(quinacetol), 퀴아세톨 설페이트, 퀴아자미드(quinazamid), 퀴코나졸(quinconazole), 라벤자졸(rabenzazole), 살리실라닐리드(salicylanilide), SSF-109, 술티로펜(sultropen), 테코람(tecoram), 티아디플로르(thiadifluor), 티아시오펜(thicyofen), 티오폴로르펜핌(thiochlorfenphim), 티오파네이트(thiophanate), 티오퀴녹스(thioquinox), 티옥시미드(tioxymid), 트리아미포스(triamiphos), 트리아리몰(triarimol), 트리아즈부틸(triazbutil), 트리클라미드(trichlamide), 우바시드(ubacid), 및 자릴아미드(zarilamide), 및 이의 조합을 포함할 수 있다.

[0269]

부가적으로 본 발명의 화합물은 적용을 위해 선택된 매개체 내 본 발명의 화합물과 호환이 되고, 본원의 화합물의 활성에 적대적이지 않은 살충제, 살선충제, 진드기 살충제, 살절지동물제, 살균제 또는 이의 조합을 포함하는 다른 살충제와 조합될 수 있다. 본 명세서의 살진균성 화합물은 바람직하지 않은 다양한 해충의 제어를 위해 하나 이상의 다른 살충제와 조합으로 적용될 수 있다. 다른 살충제와 함께 사용된 경우, 본원에 청구된 화합물은 다른 살충제(들)과 함께 제형화, 다른 살충제(들)과 함께 약제 혼용 또는 다른 살충제(들)과 순차적으로 적용될 수 있다. 전형적인 살충제는 1,2-디클로로프로판, 아바멕틴(abamect in), 아세페이트(acephate), 아세타미프리트(acetamiprid), 아세티온(acethion), 아세토프롤(acetoprole), 아크리나트린(acrinathrin), 아크릴로나이트릴, 알라니카르브(alanycarb), 알디카르브(aldicarb), 알도시카르브(aldoxycarb), 알드린(aldrin), 알레트린(allethrin), 알로사미딘(allosamidin), 알리시카르브(allyxycarb), 알파-시퍼메트린(alpha-cypermethrin), 알파-에크디손(alpha-ecdysone), 알파-엔도술폰(alpha-endosulfan), 아미디티온(amidithion), 아미노카르브(aminocarb), 아미톤(amiton), 아미톤 옥살레이트, 아미트라즈(amtiraz), 아나바신(anabasine), 아티다티온(athidathion), 아자디아크틴(azadirachtin), 아자메티포스(azamethiphos), 아진포스-에틸(azinphos-ethyl), 아진포스-메틸, 아조토에이트(azothoate), 바름 헥사플루오로실리케이트, 바르트린(barthrin), 벤디오카르브(bendiocarb), 벤퍼라카르브(benfuracarb), 벤술폰(bensultap), 베타-시플루트린(beta-cyfluthrin), 베타-시퍼메트린(beta-cypermethrin), 비펜트린(bifenthrin), 바이오알레트린(bioallethrin), 바이오에타노메트린(bioethanomethrin), 비오퍼메타트린(biopermethrin), 비스트리플루론(bistrifluron), 보락스(borax), 보론산, 브롬펜빈포스(bromfenvinfos), 브로모사이클렌(bromocyclen), 브로모-DDT, 브로모포스(bromophos), 브로모포스-에틸, 부펜카르브(bufencarb), 부프로페진(buprofezin), 부타카르브(butacarb), 부타티오포스(butathiofos), 부토카르복심(butocarboxim), 부토네이트(butonate), 부톡시카르복심(butoxycarboxim), 카두사포스(cadusafos), 칼슘 아르세네이트(calcium arsenate), 칼슘 폴리술폰, 캄페클로르(camphechlor), 카르바놀레이트(carbanolate), 카르바릴(carbaryl), 카르보푸란(carbofuran), 카본 디술폰, 카본 테트라클로라이드, 카르보페노티온(carbophenothion), 카르보술폰(carbosulfan), 카르텡(cartap), 카르텡 염산, 클로란트라닐리프롤(chlorantraniliprole), 클로로비사이클렌(chlorbicyclen), 클로르단(chlordane), 클로르데콘(chlordecone), 클로르디메폼(chlordimeform), 클로로디메폼 염산, 클로르에톡시포스(chlorethoxyfos), 클로르페나피르(chlorfenapyr), 클로르펜빈포스(chlorfenvinfos), 플로르플루주론(chlorfluazuron), 플로르메포스(chlormephos), 클로로포름, 클로로피크린(chloropicrin), 클로르포크심(chlorphoxim), 클로르프라조포스(chlorprazophos), 클로르피리포스(chlorpyrifos), 클로르피리포스-메틸, 클

로르티오포스(chlorthiophos), 크로마페노지드(chromafenozide), 시네린 I(cinerin I), 시네린 II, 시네린, 시스메트린(cismethrin), 클로에토카르브(cloethocarb), 클로산텔(closantel), 클로티아니딘(clothianidin), 구리 아세토아르세나이트(copper acetoarsenite), 구리 아르세네이트(copper arsenate), 구리 나프테네이트(copper naphthenate), 구리 옥살레이트, 쿠마포스(coumaphos), 쿠미토에이트(coumithoate), 크로타미톤(crotamiton), 크로톡시포스(crotoxyphos), 크루포메이트(crufomate), 크리올리트(cryolite), 시아노펜포스(cyanofenphos), 시아노포스(cyanophos), 시안토에이트(cyanthoate), 시안트라닐리프롤(cyantraniliprole), 사이클레트린(cyclethrin), 사이클로프로트린(cycloprothrin), 시플루트린(cyfluthrin), 시할로트린(cyhalothrin), 시퍼메트린(cypermethrin), 시페노트린(cyphenothrin), 시로마진(cyromazine), 시티올레이트(cythioate), DDT, 데카르보푸란(decarbofuran), 델타메트린(deltamethrin), 데메피온(demephion), 데메피온-O, 데메피온-S, 데메톤(demeton), 데메톤-메틸, 데메톤-O, 데메톤-O-메틸, 데메톤-S, 데메톤-S-메틸, 데메톤-S-메틸술폰, 디아펜티우론(diafenthiuron), 디알리포스(dialifos), 규조토(diatomaceous earth), 디아지논(diazinon), 디캡톤(dicapthon), 디클로로펜티온(dichlofenthion), 디클로르보스(dichlorvos), 디크레실(dicresyl), 디크로토포스(dicrotophos), 디사이클라닐(dicyclanil), 디엘드린(dieldrin), 디플루벤주론(diflubenzuron), 디롤(dilor), 디메플루트린(dimefluthrin), 디메포스(dimefox), 디메탄(dimetan), 디메토에이트(dimethoate), 디메트린(dimethrin), 디메틸빈포스(dimethylvinphos), 디메틸란(dimetilan), 디넥스(dinex), 디넥스-디크레신(dinex-diclexine), 디노프로프(dinoprop), 디노삼(dinosam), 디노티푸란(dinotefuran), 디오펜올란(diufenolan), 디옥사벤조포스(dioxabenzofos), 디옥사카르브(dioxacarb), 디옥사티온(dioxathion), 디술포톤(disulfoton), 디티크로포스(dithicrofos), d-리모넨, DNOC, DNOC-암모늄, DNOC-갈륨, DNOC-나트륨, 도라멕틴(doramectin), 에크디스테론(ecdysterone), 에마메틴(emamectin), 에마메틴 벤조에이트, EMPC, 엠펜트린(empenthrin), 엔도술포탄(endosulfan), 엔도티온(endothion), 엔드린(endrin), EPN, 에포페노난(epofenonane), 에피노멕틴(eprinomectin), 에스데팔레트린(esdepallethrine), 에스펜발러레이트(esfenvalerate), 에타포스(etaphos), 에티오펜카르브(ethiofencarb), 에티온(ethion), 에티프롤(ethiprole), 에토에이트-메틸(ethoate-methyl), 에토프로포스(ethoprophos), 에틸 포메이트, 에틸-DDD, 에틸렌 디브로마이드, 에틸렌 디클로라이드, 에틸렌 옥사이드, 에토펜프로크스(etofenprox), 에트림포스(etrifos), EXD, 팜푸르(famphur), 페나미포스(fenamiphos), 페나자플로르(fenazaflo), 펜플로르포스(fenclorphos), 페네타카르브(fenethacarb), 펜플루트린(fenfluthrin), 페니트로티온(fenitrothion), 페노부카르브(fenobucarb), 페녹사크림(fenoxacrim), 페녹시카르브(fenoxycarb), 펜프리트린(fenpirithrin), 펜프로파트린(fenpropathrin), 펜술포티온(fensulfothion), 펜티온(fenthion), 펜티온-에틸, 펜발러레이트(fenvalerate), 피프로닐(fipronil), 플로메토퀸(flometoquin), 플로니카미드(flonicamid), 플루벤디아미드(flubendiamide), 플루코푸론(flucofuron), 플루시클로우론(flucycloxiuron), 플루시트리네이트(flucythrinate), 플루페네림(flufenimer), 플루페녹수론(flufenoxuron), 프루펜프로크스(flufenprox), 플루피프롤(flufiprole), 플루피라디푸론(flupyradifurone), 플루발리네이트(flualinate), 폰노포스(fonofos), 포르메타네이트(formetanate), 포르메타네이트 염산, 포르모티온(formothion), 폼파라네이트(formparanate), 폼파라네이트 염산, 포스메틸란(fosmethilan), 포스피레이트(fospirate), 포스티에탄(fosthietan), 퍼라티오펜카르브(furathiocarb), 퍼레트린(furethrin), 감마-시할로트린(gamma-cyhalothrin), 감마-HCH, 할펜프로크스(halfenprox), 할로페노지드(halofenozide), HCH, HEOD, 헵타클로르(heptachlor), 헵테노포스(heptenophos), 헵테로포스(heterophos), 헥사플루무론(hexaflumuron), HHDN, 히드라메틸논(hydramethylnon), 시안화수소, 히드로프로판, 히퀸카르브(hyquincarb), 이미다클로피리드(imidacloprid), 이미프로트린(imiprothrin), 인독사카르브(indoxacarb), 아이오도메탄, IPSP, 이사조포스(isazofos), 이소벤잔(isobenzan), 이소카르보포스(isocarbophos), 이소드린(isodrin), 이소펜포스(isofenphos), 이소펜포스-메틸, 이소프로카르브(isoprocab), 이소프로티올란(isoprothiolane), 이소티올레이트(isothioate), 이소잔티온(isoxathion), 이베르멕틴(ivermectin), 자스몰린 I(jasmolin I), 자스몰린 II, 조드펜포스(jodfenphos), 유충 호르몬 I, 유충 호르몬 II, 유충 호르몬 III, 케레반(kelevan), 키노프렌(kinoprene), 람브다-시할로트린(lambda-cyhalothrin), 납 아르세네이트, 레피멕틴(lepimectin), 레프토포스(leptophos), 린단(lindane), 리림포스(lirimfos), 루페누론(lufenuron), 리티다티온(lythidathion), 말라티온(malathion), 말로노벤(malonoben), 마지독스(mazidox), 메카르밤(mecarbam), 메카르폰(mecarphon), 메나존(menazon), 메퍼플루트린(meperfluthrin), 메포스폴란(mephosfolan), 염화수은 (I), 메술펜포스(mesulfenfos), 메타플루미존(metflumizone), 메타아크리포스(methacrifos), 메타미도포스(methamidophos), 메티다티온(methidathion), 메티오펜카르브(methiocarb), 메토크로토포스(methocrotophos), 메토밀(methomyl), 메토프렌(methoprene), 메톡시클로르(methoxychlor), 메톡시페노지드(methoxyfenozide), 메틸브로마이드, 메틸 이소티오시아네이트, 메틸클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 메토프루트린(metofluthrin), 메톨카르브(metolcarb), 메톡사디아존(metoxadiazone), 메빈포스(mevinphos), 메사카르베이트(mexacarbate), 밀베

베크틴(milbemectin), 밀베마이신 옥심(milbemycin oxime), 미파폭스(mipafos), 미레스(mirex), 모로솔탭(molosultap), 모노크로토포스(monocrotophos), 모노메히포(monomehypo), 모노솔탭(monosultap), 모르포티온(morphothion), 목시데크틴(moxidectin), 나프탈로포스(naftalofos), 날레드(naled), 나프탈렌, 니코틴, 니플루리디드(nifluridide), 니텐피람(nitenpyram), 니티아진(nithiazine), 니트릴카르브(nitrilacarb), 노발루론(novaluron), 노비플루무론(noviflumuron), 오메틀레이트(omethoate), 옥사밀(oxamyl), 옥시데메톤-메틸(oxydemeton-methyl), 옥시데프로포스(oxydeprofos), 옥시디술포톤(oxydisulfoton), 파라-디클로로벤젠, 파라티온(parathion), 파라티온-메틸, 펜플루론(penfluron), 펜타클로로페놀, 페메트린(permethrin), 펜캅톤(phenkapton), 페노트린(phenothrin), 펜틀레이트(phenthoate), 포레이트(phorate), 포살론(phosalone), 포스폴란(phosfolan), 포스멧(phosmet), 포스니클로르(phosnichlor), 포스파미돈(phosphamidon), 포스핀, 폭심(phoxim), 폭심-메틸, 피리메타포스(pirimetaphos), 피리미카르브(pirimicarb), 피리미포스-에틸(pirimiphos-ethyl), 피리미포스-메틸, 칼륨 아르세나이트, 칼륨 티오시아네이트, pp'-DDT, 프랄레트린(prallethrin), 프레코센 I(precocene I), 프레코센 II, 프레코센 III, 프리미도포스(primidophos), 프로페노포스(profenofos), 프로플루라린(profluralin), 프로마실(promacyl), 프로메카르브(promecarb), 프로파포스(propaphos), 프로페탐포스(propetamphos), 프로폭수르(propoxur), 프로티다티온(prothidathion), 프로티오포스(prothiofos), 프로토에이트(prothoate), 프로트리펜부트(protrifenbute), 피라클로포스(pyraclufos), 피라플루프롤(pyrafluprole), 피라졸포스(pyrazophos), 피레스메트린(pyresmethrin), 피레트린 I(pyrethrin I), 피레트린 II, 피레트린, 피리다벤(pyridaben), 피리다틸(pyridalyl), 피라다펜티온(pyridaphenthion), 피리플루퀴나존(pyrifluquinazon), 피리미디펜(pyrimidifen), 피리미테이트(pyrimitate), 피리프롤(pyriprole), 피리프록시펜(pyriproxifen), 카시아(quassia), 퀴날포스(quinalphos), 퀴날포스-메틸, 퀴노티온(quinothion), 라폭사나이드(rafoxanide), 레스메트린(resmethrin), 레테논(rotenone), 리아니아(ryania), 사바딜라(sabadilla), 시라단(schradan), 셀라메크틴(selamectin), 실라플루오펜(silaflofen), 실리카 겔, 소듐 아르세나이트, 소듐 플루오라이드, 소듐 헥사플루오로실리케이트, 소듐 티오시아네이트, 소파미드(sophamide), 스피네토람(spinetoram), 스피노사드(spinosad), 스피로메시펜(spiromesifen), 스피로테트라멧(spirotetramat), 숄코푸론(sulcofuron), 숄코푸론-나트륨, 홀푸라미드(sulfluramid), 숄포텡(sulfotep), 홀폭사폴로르(sulfoxaflo), 숄푸릴 플루오라이드(sulfuryl fluoride), 숄프로포스(sulprofos), 타우-플루발리네이트(tau-fluvalinate), 타짐카르브(tazimcarb), TDE, 테부페노지드(tebufenozide), 테부펜피라드(tebufenpyrad), 테부피림포스(tebupirimfos), 테플루벤주론(teflubenzuron), 테플루트린(tefluthrin), 테메포스(temepfos), TEPP, 테랄레트린(terallethrin), 테부포스(terbufos), 테트라클로로에탄, 테트라클로르빈포스(tetrachlorvinphos), 테트라메트린(tetramethrin), 테트라메틸플루트린(tetramethylfluthrin), 테트라 시퍼메트린(theta-cypermethrin), 티아클로프리트(thiacloprid), 티아메톡삼(thiamethoxam), 티클로포스(thicofos), 티오카르복심(thiocarboxime), 티오사이클람(thiocyclam), 티오사이클람 옥살레이트, 티오디카르브(thiodicarb), 트오파녹스(thiofanox), 티오메톤(thiometon), 티오솔탭(thiosultap), 티오솔탭-디소듐, 티오솔탭-모노소듐, 투링지엔신(thuringiensin), 톨펜피라드(tolfenpyrad), 트랄로메트린(tralomethrin), 트랜스플루트린(transfluthrin), 트랜스페메트린(transpermethrin), 트리아라텐(triarathene), 트리아자메이트(triazamate), 트리아조포스(triazophos), 트리클로르폰(trichlorfon), 트리클로로메타포스-3(trichlormetaphos-3), 트리클로로넛(trichloronat), 트리페노포스(trifenofos), 트리플루무론(triflumuron), 트리메타카르브(trimethacarb), 트리프렌(triprene), 바미도티온(vamidothion), 바닐리프롤(vaniliprole), XMC, 자릴카르브(xylylcarb), 제타-시퍼메트린(zeta-cypermethrin), 졸라프로포스(zolaprofos), 및 이의 조합을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0270] 추가적으로, 본 발명의 화합물은 적용을 위해 선택된 매개체 내 본 발명의 화합물과 호환이 되고, 본원의 화합물의 활성에 적대적이지 않은 제초제와 조합될 수 있다. 본 명세서의 살진균성 화합물은 다양한 바람직하지 않은 식물의 제어를 위해 하나 이상의 제초제와 함께 적용될 수 있다. 제초제와 함께 사용된 경우, 본원에 청구된 화합물은 제초제(들)과 함께 제형화, 다른 제초제(들)과 함께 약제 혼용 또는 다른 제초제(들)과 순차적으로 적용될 수 있다. 전형적인 제초제는 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; 아세토클로르(acetochlor), 아시플루오르펜(acifluorfen), 아클로니펜(aclonifen), 아클로레인(acrolein), 알라클로르(alachlor), 알리도클로르(allidochlor), 알록시딴(alloxydim), 알릴 알코올, 알로락(alorac), 아메트리돈(ametridione), 아메트린(ametryn), 아미부진(amibuzin), 아미카르바존(amicarbazone), 아미도술포론(amosulfuron), 아미노사이클로피라클로르(aminocyclopyrachlor), 아미노피랄리드(aminopyralid), 아미프로포스-메틸(amiprofos-methyl), 아미트롤(amitrole), 암모늄 숄파메이트, 아닐로포스(anilofos), 아니수론(anisuron), 아솔람(asulam), 아트라톤(atraton), 아트라진(atrazine), 아자페니딘(azafenidin), 아짐술포론(azimsulfuron), 아지프로트린

(aziprotryne), 바르반(barban), BCPC, 베플루부타미드(beflubutamid), 베나졸린(benazolin), 벵카르바존(bencarbazone), 벤플루라린(benfluralin), 벤푸레세이트(benfuresate), 벤술푸론(bensulfuron), 벤술티드(bensulide), 벵타존(bentazone), 벤자독스(benzadox), 벤즈펜디존(benzfendizone), 벤지프람(benzipram), 벤조비사이클론(benzobicyclon), 벤조페납(benzofenap), 벤조플루오르(benzofluor), 벤조일프로프(benzoylprop), 벤크티아주론(benzthiazuron), 바이사이클로피론(bicyclopiron), 비페녹스(bifenox), 빌라나포스(bilanafos), 비스피리박(bispyribac), 보락스(borax), 브로마실(bromacil), 브로모보닐(bromobonil), 브로모부티드(bromobutide), 브로모페녹심(bromofenoxim), 브로옥시닐(bromoxynil), 브로모피라존(brompyrazon), 부타클로르(butachlor), 부타페나실(butafenacil), 부타미포스(butamifos), 부테나클로르(butenachlor), 부티다졸(buthidazole), 부티우론(buthiuron), 부트라린(butralin), 부트록시딤(butroxydim), 부트론(buturon), 부틸레이트, 카코딜산(cacodylic acid), 카펜스트롤(cafenstrole), 칼슘 클로레이트, 칼슘 시아나미드, 캄벤디클로르(cambendichlor), 카르바술람(carbasulam), 카르베타미드(carbetamide), 카복사졸 클로르프로카르브(carboxazole chlorprocarb), 카르펜트라존(carfentrazone), CDEA, CEPC, 플로로메톡시펜(chlometoxyfen), 클로람벤(chloramben), 클로라노크릴(chloranocryl), 클로라지포프(chlorazifop), 클로라진(chlorazine), 클로르부루론(chlorbromuron), 클로르부팜(chlorbufam), 클로레투론(chloreturon), 클로르페낙(chlorfenac), 클로르펜프롭(chlorfenprop), 클로르플루라졸(chlorflurazole), 클로르플루레놀(chlorflurenol), 클로리다존(chloridazon), 클로리무론(chlorimuron), 클로르니트로펜(chlornitrofen), 클로로폰(chloropon), 클로로톨루론(chlorotoluron), 클로록수론(chloroxuron), 클로록시닐(chloroxynil), 클로르프로팜(chlorpropham), 클로르술푸론(chlorsulfuron), 클로르탈(chlorthal), 클로르티아미드(chlorthiamid), 시니돈-에틸(cinidon-ethyl), 신메틸린(cinmethylin), 시노술푸론(cinosulfuron), 시산닐리드(cisanilide), 클레토딤(clethodim), 클리오디네이트(cliodinate), 클로디나포프(clodinafop), 클로포프(clofop), 클로마존(clomazone), 클로메프로프(clomeprop), 클로크로프(cloprop), 클로프로키딤(cloproxydim), 플로피랄리드(clopyralid), 클로란술람(cloransulam), CMA, 구리 설페이트, CPMF, CPPC, 크레다진(credazine), 크레솔(cresol), 쿠밀루론(cumyluron), 시아나트린(cyanatryn), 시아나진(cyanazine), 사이클로에이트(cycloate), 사이클로솔팜루론(cyclosulfamuron), 사이클록시딤(cycloxydim), 사이클루론(cycluron), 시할로포프(cyhalofop), 시퍼콰트(cyperquat), 시프라진(cyprazine), 시프라졸(cyprazole), 시프로미드(cypromid), 다이무론(daimuron), 달라폰(dalapon), 다졸멧(dazomet), 델라크로르(delachlor), 데스메디팜(desmedipham), 데스메트린(desmetryn), 디알레이트(di-allate), 디캄바(dicamba), 디클로로베닐(dichlobenil), 디클로랄우레아, 디클로르메이트(dichlormate), 디클로로프로프(dichlorprop), 디클로르프로프-P, 디클로포프(diclofop), 디클로술람(diclosulam), 디에탐콰트(diethamquat), 디에타틸(diethatyl), 디페노펜텐(difenopenten), 디페녹수론(difenoxuron), 디펜조콰트(difenzoquat), 디플루페니칸(diflufenican), 디플루펜조피르(diflufenzopyr), 디메푸론(dimefuron), 디메피퍼레이트(dimepiperate), 디메타클로르(dimethachlor), 디메타메트린(dimethametryn), 디메테나미드(dimethenamid), 디메테나미드-P, 디멕사노(dimexano), 디미다존(dimidazon), 디니트라민(dinitramine), 디노페네이트(dinofenate), 디노프로프(dinoprop), 디노삼(dinosam), 디노셉(dinoseb), 디노터브(dinoterb), 디페나미드(diphenamid), 디프로페트린(dipropetryn), 디콰트(diquat), 디술(disul), 디티오피르(dithiopyr), 디우론(diuron), DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, 에글리나진(eglinazine), 엔도탈(endothal), 에프로나즈(epronaz), EPTC, 에르본(erbon), 에스프로카르브(esprocarb), 에탈플루라린(ethalfuralin), 에타메술푸론(ethamet sulfuron), 에티디무론(ethidimuron), 에티올레이트(ethiolate), 에토푸메세이트(ethofumesate), 에톡시펜(ethoxyfen), 에톡시술푸론(ethoxysulfuron), 에티노펜(etinofen), 에트니프로미드(etnipromid), 에토벤자니드(etobenzanid), EXD, 페나술람(fenasulam), 페노프로프(fenoprop), 페녹사프로프(fenoxaprop), 페녹사프로프-P, 페녹사술풀론(fenoxasulfone), 펜테라콜(fenteracol), 펜티아프로프(fenthiaprop), 펜트라자미드(fentrazamide), 페누론(fenuron), 황산제1철, 플람프로프(flamprop), 플람프로프-M, 플라자술푸론(flazasulfuron), 플로라술람(florasulam), 플루아지포프(fluzafop), 플루아지포프-P, 플루아졸레이트(fluzolate), 플루카르바존(flucarbazone), 플루세토술푸론(flucetosulfuron), 플루클로라린(fluchloralin), 플루페나셋(flufenacet), 플루페니칸(flufenican), 플루펜피르(flufenpyr), 플루메트술람(flumetsulam), 플루메진(flumezin), 플루미클로락(flumiclorac), 플루미옥사진(flumioxazin), 플루미프로핀(flumipropyn), 플루메투론(flumeturon), 플루오디펜(fluorodifen), 플루오로글리코펜(fluoroglycofen), 플루오로미딘(fluoromidine), 플루오로니트로펜(fluoronitrofen), 플로오로티우론(fluothiuron), 플루폭삼(flupoxam), 플루프로파실(flupropropacil), 플루프로파네이트(flupropanate), 플루피르술푸론(flupyrsulfuron), 플루리돈(fluridone), 플루오로클로리돈(flurochloridone), 플루록시피르(fluroxyppyr), 플루르타몬(flurtamone), 플루티아셋(fluthiacet), 포멘사펜(fomesafen), 포람술푸론(foramsulfuron), 포사민(fosamine), 퍼릴록시펜(furyloxyfen), 글루포시네이트(glufosinate), 글루포시네이트-P, 글리포세이트(glyphosate), 할로사펜

(halosafen), 할로술푸론(halosulfuron), 할록시딘(haloxdyne), 할록시포프(haloxypof), 할록시포프-P, 헥사클로로아세톤, 헥사플루레이트(hexaflurate), 헥사지논(hexazinone), 이마자메타벤즈(imazamethabenz), 이마자모스(imazamox), 이마자픽(imazapic), 이마자피르(imazapyr), 이마자퀸(imazaquin), 이마제타피르(imazethapyr), 이마조술푸론(imazosulfuron), 인다노판(indanofan), 인다지플람(indaziflam), 아이오도보닐(iodobonil), 아이오도메탄(iodomethane), 아이오도술푸론(iodosulfuron), 아이오펜술푸론(iofensulfuron), 아이옥시닐(ioxynil), 이파진(ipazine), 이펜카르바존(ipfencarbazone), 이피미담(iprymidam), 이소카바미드(isocarbamid), 이소실(isocil), 이소메티오진(isomethiozin), 이소노루론(isonoruron), 이소폴리네이트(isopolinate), 이소프로팔린(isopropalin), 이소프로투론(isoproturon), 이소우론(isouron), 이속사벤(isoxaben), 이속사클로르톨(isoxachlortole), 이속사플루톨(isoxaflutole), 이속사피리포프(isoxapyrifop), 칼부틸레이트(karbutilate), 케토스피라도스(ketospiradox), 락토펜(lactofen), 레나실(lenacil), 리누론(linuron), MAA, MAMA, MCPA, MCPA-티오에틸, MCPB, 메코프로프(mecoprop), 메코프로프-P, 메디노터브(medinoterb), 메페나셋(mefenacet), 메플루이디드(mefluidide), 메소프라진(mesoprazine), 메소플푸론(mesosulfuron), 메스트리온(mesotrione), 메탐(metam), 메타미포프(metamifop), 메타니트론(metamitron), 메타자클로르(metazachlor), 메타조술푸론(metazosulfuron), 메트플루라존(metflurazon), 메타벤즈티아주론(methabenzthiazuron), 메탈프로팔린(methalpropalin), 메타졸(methazole), 메티오벤카르브(methiobencarb), 메티오졸린(methiozolin), 메티우론(methiuron), 메토메톤(methometon), 메토프로트린(methoprotryne), 메틸브로마이드, 메틸 이소티오시아네이트, 메틸디미론(methyldymron), 메토벤주론(metobenzuron), 메토브로무론(metobromuron), 메톨라클로르(metolachlor), 메토솔람(metosulam), 메토수론(metoxuron), 메트리부진(metribuzin), 메트술푸론(metsulfuron), 몰리네이트(molinate), 모날리드(monalide), 모니소우론(monisouron), 모노클로로아세트산, 모놀리누론(monolinuron), 모누론(monuron), 모르팜콰트(morfamquat), MSMA, 나프로아닐리드(naproanilide), 나프로파미드(napropamide), 나프탈람(naptalam), 네부론(neburon), 니코술푸론(nicosulfuron), 니피라클로펜(nipyraclofen), 니트랄린(nitralin), 니트로펜(nitrofen), 니트로플루오르펜(nitrofluorfen), 노르플루라존(norflurazon), 노루론(noruron), OCH, 오르벤카르브(orbencarb), *ortho*-디클로로벤젠, *ortho*-술폰아미드(*ortho*-sulfamuron), 오리잘린(oryzalin), 옥사디아르길(oxadiargyl), 옥사디아존(oxadiazon), 옥사피라존(oxapyrazon), 옥사술푸론(oxasulfuron), 옥사지클로메폰(oxaziclomefone), 옥시플루오르펜(oxyfluorfen), 파라플루론(parafuron), 파라콰트(paraquat), 페부레이트(pebulate), 펠라르곤산, 펜디메탈린(pendimethalin), 페녹솔람(penoxsulam), 펜타클로로페놀, 펜타노클로르(pentanochlor), 펜톡사존(pentoxazone), 퍼플루이돈(perfluidone), 페톡사미드(pethoxamid), 페니소팜(phenisopham), 펜메디팜(phenmedipham), 펜메디팜-에틸, 페노벤주론(phenobenzuron), 페닐수은 아세테이트, 피클로람(picloram), 피콜리나펜(picolinafen), 피녹사덴(pinoxaden), 피페로포스(piperophos), 칼륨 아르세네이트, 칼륨 아지드, 칼륨 시아네이트, 프레틸라클로르(pretilachlor), 피리미술푸론(primisulfuron), 프로시아진(procyazine), 프로디아민(prodiamine), 프로플루아졸(profluzol), 프로플루라린(profluralin), 프로폭시딤(profoxydim), 프로글리나진(proglinazine), 프로메톤(prometon), 프로메트린(prometryn), 프로파클로르(propachlor), 프로파닐(propanil), 프로파퀴자포프(propaquizafop), 프로파진(propazine), 프로팜(propham), 프로피소클로르(propisochlor), 프로폭시카르바존(propoxycarbazone), 프로피리술푸론(propyrisulfuron), 프로피자미드(propyzamide), 프로술폰린(prosulfalin), 프로술폰카르브(prosulfofocarb), 프로플푸론(prosulfuron), 프록산(proxan), 프리나클로르(prynachlor), 피다논(pydanon), 피라클로닐(pyraclonil), 피라플루펜(pyraflufen), 피라술폰(pyrasulfotole), 피라졸리네이트(pyrazolynate), 피라조술푸론(pyrazosulfuron), 피라족시펜(pyrazoxyfen), 피리벤족심(pyribenzoxim), 피리부티카르브(pyributicarb), 피리클로르(pyriclor), 피리다폴(pyridafol), 피리데이트(pyridate), 피리프탈리드(pyriftalid), 피리미노박(pyriminobac), 피리미술폰(pyrimisulfan), 피리티오박(pyriothiobac), 피록사술폰(pyroxasulfone), 피록사솔람(pyroxulam), 퀴클로락(quinclorac), 퀴메락(quinmerac), 퀴노클라민(quinoclamine), 퀴노나미드(quinonamid), 퀴잘로프로프(quizalofop), 퀴잘로프로프-P, 로데타닐(rhodethanil), 림술푸론(rimsulfuron), 사플루페나실(saflufenacil), S-메톨라클로르(S-metolachlor), 세부틸라진(sebuthylazine), 세크부메트론(secbumeton), 세톡시딤(sethoxydim), 시두론(siduron), 시마진(simazine), 시메톤(simeton), 시메트린(simetryn), SMA, 소듐 아르세네이트, 구리 아지드, 소듐 클로레이트, 술폰트리온(sulcotrione), 술폰레이트(sulfallate), 술폰트라존(sulfentrazone), 술폰메투론(sulfometuron), 술폰술푸론(sulfosulfuron), 황산, 술폰글리카핀(sulglycapin), 스웁(swep), TCA, 테부탐(tebutam), 테부티우론(tebuthiuron), 테푸릴트리온(tefuryltrione), 템보트리온(tembotrione), 테프랄록시딤(tepraloxymid), 테르바실(terbacil), 터부카르브(terbucarb), 터부클로르(terbuchlor), 터부메톤(terbumeton), 터부틸라진(terbuthylazine), 터부트린(terbutryn), 테트라플루론(tetrafluron), 테닐클로르(thenylchlor), 티아자플루론(thiazafuron), 티아조피르(thiazopyr), 티디아지민

(thidiazimin), 티디아주론(thidiazuron), 티엔카르바존-메틸(thiencarbazone-methyl), 티펜술푸론(thifensulfuron), 티오벤카르브(thiobencarb), 티오카르바질(tiocarbazil), 티오클로림(tioclorim), 토프라메존(topramezone), 트랄코시딴(tralkoxydim), 트리아파몬(triafamone), 트리-알레이트(tri-allate), 트리아술푸론(triasulfuron), 트리아지플람(triaziflam), 트리베누론(tribenuron), 트리캄바(tricamba), 트리클로피르(triclopyr), 트리디판(tridiphane), 트리에타진(trietazine), 트리플록시술푸론(trifloxysulfuron), 트리플루랄린(trifluralin), 트리플루술푸론(triflusulfuron), 트리포프(trifop), 트리포프심(trifopsime), 트리히드록시트리아진(trihydroxytriazine), 트리메투론(trimeturon), 트리프로핀단(tripropindan), 트리타크(tritac) 트리토술푸론(tritosulfuron), 베르레이트(vernolate), 및 자일라클로르(xylachlor)를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0271] 본원의 다른 실시예는 진균 공격의 제어 또는 예방방법이다. 상기 방법은 토양, 식물, 뿌리, 나뭇잎, 씨앗 또는 진균이 존재하는 곳에, 또는 감염이 예방될 곳에 하나 이상의 식 I의 화합물의 살균적인 유효량을 적용하는 것을 포함한다 (예를 들어, 곡물초에 도포). 상기 화합물은 낮은 식물독성을 보이는 반면, 살진균 수치에서 다양한 식물의 치료에 적절하다. 상기 화합물은 예방 보호제 및/또는 직접살균 방식 모두에 유용할 수 있다.

[0272] 상기 화합물은 특히 농업적 사용에 현저한 살진균 효과를 가지는 것을 발견하였다. 많은 화합물은 특히 농작물 및 원예 식물에 사용하는 것이 매우 효과적이다. 추가적인 이점은 식물의 건강 향상, 식물이 수명 향상 (예를 들어, 증가된 생물량 및/또는 값비싼 성분의 증가된 함량); 식물의 활기 향상 (예를 들어, 향상된 식물 성장 및/또는 보다 푸른 잎사귀); 식물의 질 향상 (예를 들어, 특정 성분의 증가된 함량 또는 조성); 및 식물의 무생물적 및/또는 생물적 스트레스에 대한 내성 증가를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0273] 식 I의 조성물은 *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum*, 및 *Pyricularia*로부터 선택되는 적어도 하나의 속(genera)에 속하는 식물 진균 병원체유도 질환에 효과적일 수 있다. *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis f. sp. tritici*, *Puccinia recondita tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis*, 및 *Mycosphaerella fijiensis*와 같은 병원체는 식 I의 조성물에 의해 제어될 수 있다. 추가적으로, 식 I의 조성물은 사과 반점병(apple scab), 밀의 반점 잎마름병, 사탕무의 잎 반점, 땅콩의 잎 반점, 오이 탄저병, 밀 잎녹병, 포도 백분병균, 밀 백분병균, 및 검은 바나나 병(black sigatoka)을 포함하는 질환을 예방 또는 제어하는데 효과적일 수 있다.

[0274] 본 발명은 농업적 또는 식물 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 키트를 제공한다. 일 실시예에 있어서, 키트는 식물 부위로 전달되기 위해 적합한 형태로 본원의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 포함한다. 어떤 실시예에 있어서, 키트는 본원의 식 I의 화합물을 포함하는 용기를 포함한다; 상기 용기는 박스, 앰플, 병, 약병, 튜브, 백, 파우치, 블리스터팩 또는 기술분야에서 알려진 다른 적당한 용기 형태일 수 있다. 상기 용기는 플라스틱, 유리, 접합가공지, 금속 포일 또는 화합물을 고정하기 위한 다른 적합한 물질로 제조될 수 있다.

[0275] 원하는 경우, 본 발명의 화합물(들)은 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역으로 투여하기 위한 설명서와 함께 제공된다. 설명서는 일반적으로 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조성물의 용도에 관한 정보를 포함한다. 다른 실시예에 있어서, 설명서는 하기의 사항 중 적어도 하나를 포함한다: 화합물의 성분; 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 투여 일정 및 투여량; 주의사항; 경고; 연구결과 요약; 및/또는 참조문헌. 설명서는 (존재한다면) 용기 상에 직접적으로 인쇄되거나 용기에 적용되는 라벨로서, 또는 분리된 시트, 팜플렛, 카드로서 또는 용기 내 또는 용기와 함께 제공되는 폴더일 수 있다.

[0276] 본원의 화합물은 질환-억제 및 식물학적으로 허용 가능한 양으로 식물에 사용되는 것이 효과적일 수 있다. 상기 용어 "질환-억제 및 식물학적으로 허용 가능한 양"은 바람직한 제어를 위해 식물 질환이 없어지거나 억제되는 양을 의미하나, 식물에 현저하게 독성은 아니다. 상기 양은 일반적으로 약 0.1 내지 약 1000 ppm (million 당 parts)수 있고, 1 내지 500 ppm이 바람직하다. 요구되는 화합물의 정확한 양은 제어되는 진균 질환, 사용된 제형의 유형, 적용 방법, 특정 식물 종, 기후 조건 등에 따라 달라진다. 적절한 적용 비율은 일반적으로 약 0.10 내지 약 4 pounds/acre (미터 제곱 당 약 0.01 내지 0.45 그램, g/m<sup>2</sup>)이다.

[0277] 본원에서 주어진 임의의 범위 또는 바람직한 수치는 요구되는 효과를 잃지 않고 확장 또는 변경될 수 있는 것은

본 기술분야의 통상의 기술자에 있어서 당연하다.

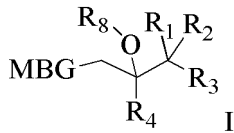
[0278] 실시예

[0279] 본 발명은 특정 실시예를 사용하여 증명될 것이나, 반드시 이에 제한되어 해석되지 않는다.

[0280] 일반적인 실험 절차

[0281] 본원의 반응식 내의 구조의 변수의 정의는 본원에 기재된 식의 해당하는 위치에 상응한다.

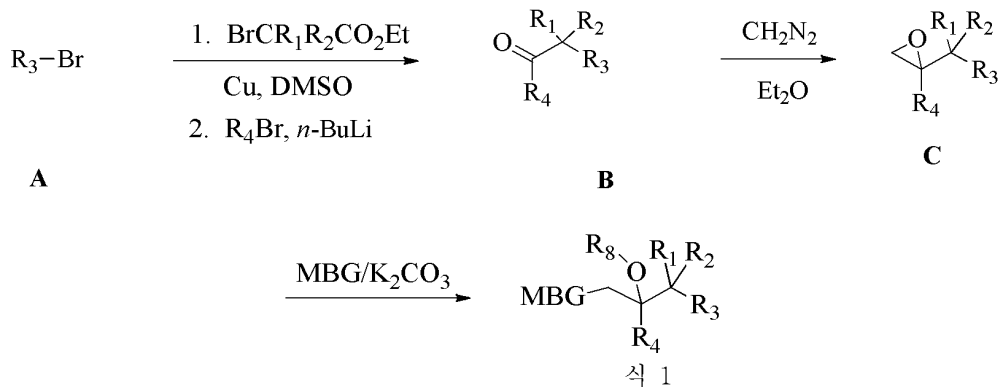
[0282] 아졸 타겟의 합성



[0283]

[0284] 아졸 타겟(식 I의 화합물)의 합성은 하기에 나타난 실시예의 합성을 사용하여 달성될 수 있다(반응식 1). 넓은 범위의 헤테로사이클은 관능화된 할로-방향족(halo-aromatic) 출발 물질(예를 들어, A)로부터 출발하여 제조될 수 있다. 이 실시예를 위해, R<sub>4</sub>는 R<sub>6</sub>로 더 치환된 아릴기이다. R<sub>3</sub>는 융합 또는 비융합 바이사이클릭 고리계(fused or unfused bicyclic ring system)의 부분일 수 있다.

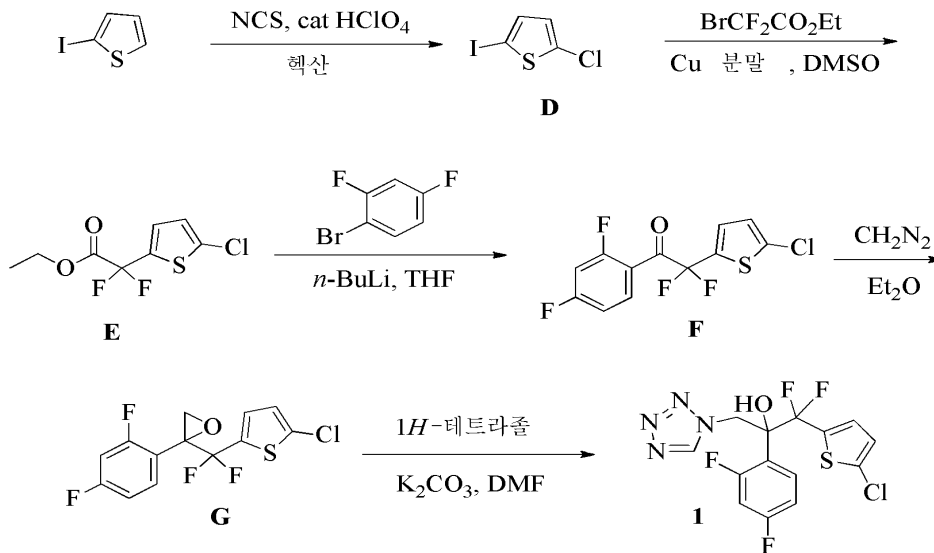
[0285] 반응식 1



[0286]



[0287] 실시예 1



[0288]

[0289] 1-(5-클로로티오펜-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (1)

[0290]

상온(RT)에서 *n*-헥산 (25 밀리리터 (mL))의 2-아이오도티오펜 (2.5 그램(g), 11.0 밀리몰 (mmol))의 교반된 용액으로 *N*-클로로숙신이미드 (NCS; 1.58 g, 11.9 mmol) 이 첨가되었고, 뒤이어 촉매량의 과염소산 (HClO<sub>4</sub>)이 첨가되었고, 상온에서 24 h 동안 계속 교반되었다. 반응 혼합물은 여과되었고, 여과물은 물(H<sub>2</sub>O) 및 소금물로 세척되었고, 무수 황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 및 진공 하에서 농축되어 액체인 **D** (1.7 g, 6.9 mmol, 58%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.18 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H).

[0291]

상온에서 디메틸설폭시화물((DMSO; 30 mL) 내의 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (1.6 mL, 13.9 mmol) 교반된 용액으로 구리 분말 (1.7 g, 27.9 mmol)이 첨가되었다. 상온에서 1 h 동안 교반된 후, 2-클로로-5-아이오도티오펜 **D** (1.7 g, 6.98 mmol)가 첨가되었고, 상온에서 추가로 12 h 동안 계속 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피 (TLC)로 확인되었다. 반응은 포화(satd) 암모늄클로라이드(NH<sub>4</sub>Cl) 용액으로 퀀칭되었고, 디클로로메탄 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 3 x 50 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기층은 H<sub>2</sub>O(2 x 50 mL) 및 소금물로 세척되었고, 무수 황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 조물질은 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 액체인 화합물 **E** (0.65 g, 2.7 mmol, 38%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19-7.17 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0292]

-78 °C의 비활성 대기 하에서 에테르(Et<sub>2</sub>O; 20 mL) 내의 1-브로모-2, 4-디플루오로벤젠 (0.3 mL, 2.7 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-부틸리튬 (*n*-BuLi, 헥산 내 1.6 M; 1.77 mL, 2.7 mmol)이 첨가되었다. -78 °C에서 15분 동안 교반된 후, 반응 혼합물로 Et<sub>2</sub>O (10 mL) 내의 화합물 **E** (0.65 g, 2.7 mmol) 용액이 첨가되었고, -78 °C에서 1 h 동안 그리고 상온에서 1 h 동안 계속 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 퀀칭되었고 에틸아세테이트(EtOAc; 3 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기층은 H<sub>2</sub>O 및 소금물로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질이 생성되었고, 조물질은 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 고체인 화합물 **F** (0.5 g, 1.62 mmol, 60%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90-7.79 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.04-6.86 (m, 3H).

[0293]

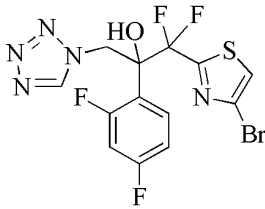
0 °C에서 Et<sub>2</sub>O (40 mL) 내의 **F** (0.5 g, 1.62 mmol) 의 교반된 용액으로 새로 준비된 다이아조메탄[10% 수산화칼륨(KOH; 40 mL) 내의 니트로실 메틸 우레아 (NMU; 0.9 g)]이 첨가되었고, 그런 다음 반응 혼합물은 상온까지 가온 되었다. 상온에서 2 h 동안 교반된 후, 휘발성 물질은 감압 하에서 증발되어 조물질을 생성하였다. 조물질은

컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 고체인 에폭사이드 **G**(0.3 g, 0.93 mmol, 57%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.09-6.75 (m, 4H), 3.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H).

[0294] 상온의 질소 (N<sub>2</sub>) 대기 하에서 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF; 5 mL) 내의 1*H*-테트라졸 (0.039 g, 0.55 mmol)의 교반된 용액으로 탄산칼륨(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 0.064 g, 0.46 mmol)이 첨가되었다. 상온에서 10분 동안 교반된 후, 반응 혼합물로 에폭사이드 **G** (0.15 g, 0.46 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 8 h 동안 65 °C에서 가열되었다. 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (40 mL)로 희석된 다음 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기상(combined organic phases)은 H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) 및 소금물 (25 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 고체인 **1** (30 mg, 0.13 mmol, 16%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 3H), 5.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 94.1%. MS(ESI): *m/z* 393 [M<sup>+</sup>+1].

[0295] 표 1의 화합물 **12-16**는 상업적으로 이용 가능한 출발 물질(표 1 참조)로부터 화합물 **1**과 동일한 조건을 사용하여 제조되었다.

[0296] **실시예 2**

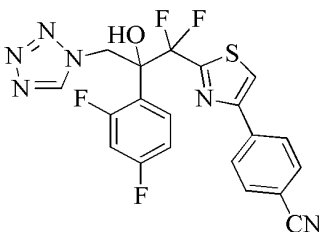


[0297]

[0298] 1-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (**2**)

[0299] 화합물 **2**는 화합물 **1**과 동일한 조건을 사용하여 합성되었다. 수율: 47% (0.022 g). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.73 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.84-6.74 (m, 2H), 5.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H). HPLC: 96.6%. MS(ESI): *m/z* 438, 440 [(M<sup>+</sup>+1)+2].

[0300] **실시예 3**



[0301]

[0302] 4-(2-(2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-히드록시-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로필) 티아졸-4-일)벤조나이트릴 (**3**)

[0303] DMSO (20 mL) 내의 구리 분말 (1.04 g, 16.46 mmol) 의 현탁액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (1.83 g, 9.0 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 상온에서 1 h 동안 교반되었다. 그런 다음 2,4-디브로모티아졸 (1.0 g, 4.11 mmol)이 첨가되었고, 상온에서 16 h 동안 계속 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반

응은 수용성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL)으로 퀀칭되었고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기층은  $\text{H}_2\text{O}$  및 소금물로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 6% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 액체인 에스테르(0.35 g, 1.22 mmol, 37%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (s, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 3H).

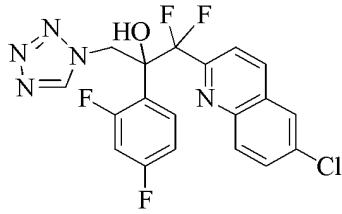
[0304]  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  에서  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.20 mL, 1.83 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 2.5 M 용액; 0.7 mL, 1.83 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 30분 동안 교반되었다.  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) 내의 이전 단계로부터의 에스테르 (0.35 g, 1.22 mmol)가 적가되었고, 혼합물은  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  에서 1 h 동안 교반되었다. 온도는 점진적으로 주변온도까지 상승되었고, 추가로 1 h 동안 계속 교반되었다. 반응 혼합물은 수용성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 혼합 유기층은  $\text{H}_2\text{O}$  및 소금물로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조화합물은 4% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 액체인 케톤 (0.13 g, 0.36 mmol, 30.09%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10-8.02 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07-6.85 (m, 2H).

[0305]  $0\text{ }^\circ\text{C}$  에서 무수  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) 내의 케톤 (0.13 g, 0.36 mmol)의 교반된 용액으로 새로 준비된 다이아조메탄[10% KOH (20 mL) 내의 NMU (0.37 g)]이 첨가되었고, 혼합물은 상온까지 가온되었다. 상온에서 1 h 동안 교반된 후, 용매는 감압 하에서 증발되었고, 조생성물을 생성하였다. 조생성물은 4% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제되었고, 액체인 에폭사이드 (0.13 g, 0.36 mmol, 74%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.30 (m, 2H), 6.94-6.75 (m, 2H), 3.58 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.05-3.03 (m, 1H).

[0306] 상온의 비활성 대기 하에서 테트라하이드로푸란(THF)/ $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL, 2:1) 내의 에폭사이드 (0.1 g, 0.27 mmol) 및 4-시아노페닐브론산 (0.059 g, 0.40 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.112 g, 0.81 mmol)가 첨가되었다. 10분 동안의 아르곤 퍼지 후, 반응 혼합물로 아르곤 대기 하에서 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센[디클로로팔라듐 (II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ; 0.049 g, 0.06 mmol)]이 첨가되었다. 그 결과로 생긴 혼합물은  $55\text{ }^\circ\text{C}$  에서 16 h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은  $\text{H}_2\text{O}$ 으로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합 유기상은  $\text{H}_2\text{O}$  및 소금물로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조 및 농축되었다. 조물질은 6% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제되어 고체인 결합 생성물(coupled product) (0.065 g, 0.16 mmol, 62%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.67-7.41 (m, 1H), 6.92-6.74 (m, 2H), 3.66 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H).

[0307] 상온의 비활성 대기 하에서 DMF (2 mL) 내의 결합 생성물(0.065 g, 0.16 mmol)의 교반된 용액으로 1*H*-테트라졸 (0.013 g, 0.19 mmol)이 첨가되었고, 뒤이어  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.011 g, 0.08 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은  $70\text{ }^\circ\text{C}$  에서 16 h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고,  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 로 희석 및 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출되었다. 유기층은  $\text{H}_2\text{O}$  및 소금물로 세척되었고 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조되었다. 여과 후, 용매는 감압 하에서 증발되어 조화합물을 생성하였다. 조화합물은 30% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **3** (15 mg, 0.03 mmol, 19%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.71 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.67 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). HPLC: 95.8%. MS(ESI):  $m/z$  461 [ $\text{M}^+$ ].

[0308] **실시예 4**



[0309]

[0310] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (4)

[0311]

상온의 N<sub>2</sub> 대기 하에서, DMSO (50 mL) 내의 구리분말(3.14 g, 47.4 mmol)의 교반된 용액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (4.99 g, 24.7 mmol)가 첨가되었다. 그런 다음 상온에서 1 h 동안 교반된 후, 2-브로모-6-클로로퀴놀린 (3.0 g, 12.3 mmol)이 첨가되고, 상온에서 16 h 동안 추가로 계속 교반되었다. 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 로 킨칭되었고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL)로 추출되었다. 혼합 유기층은 H<sub>2</sub>O 및 소금물로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 3% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 6-클로로-2-퀴놀리닐 에틸 에스테르 (2.6 g, 9.12 mmol, 73%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 3H). MS(ESI): m/z 286 [M<sup>+</sup>1].

[0312]

-70 °C의 N<sub>2</sub> 대기 하에서 Et<sub>2</sub>O (20 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.15 mL, 1.40 mmol)의 교반된 용액으로 n-BuLi (헥산 내 1.6 M; 0.87 mL, 1.40 mmol)이 첨가되었다. -70 °C 에서 15분 동안 교반된 후, 반응 혼합물로 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 에스테르 (0.4 g, 1.40 mmol)가 첨가되었다. 0 °C 에서 1 h 동안 반응 혼합물은 교반되었고, 실온까지 가온 및 추가 1 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 킨칭되었고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었다. 혼합 유기층은 H<sub>2</sub>O 및 소금물로 세척되었고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조화합물은 3% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 액체인 상응하는 케톤(0.35 g, 0.98 mmol, 70%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30-8.23 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H). MS(ESI): m/z 354, 356 [(M<sup>+</sup>1)+2].

[0313]

-5 °C에서 Et<sub>2</sub>O (15 mL) 내의 케톤(0.35 g, 0.98 mmol)의 교반된 용액으로 새로 준비된 디아조메탄[10% KOH (50 mL) 내의 NMU (0.8 g)]이 적가되었고, 혼합물은 상온까지 가온되었다. 상온에서 1 h 동안 교반된 후, 감압 하에서 휘발성 물질은 증발되고 조생성물을 생성하였다. 조생성물은 컬럼 크로마토그래피(구배로서 1-3% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 반고체인 상응하는 에폭사이드(0.14 g, 0.68 mmol, 39%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16-8.06 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 1H), 6.87-6.68 (m, 2H), 3.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.01 (br s, 1 H). MS(ESI): m/z 368 [M<sup>+</sup>1].

[0314]

상온의 비활성 대기 하에서 DMF (10 mL) 내의 에폭사이드(0.14 g, 0.38 mmol)의 교반된 용액으로 1H-테트라졸 (0.026 g, 0.38 mmol)이 첨가되었고, 뒤이어 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.079 g, 0.57 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 70 °C 에서 6 h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (5 mL)로 희석 및 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출되었다. 유기층은 H<sub>2</sub>O 및 소금물로 세척되었고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되었다. 여과 후, 용매는 감압 하에서 증발되어 조화합물을 생성하였다. 조화합물은 30% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 백색 고체인 4 (0.085 g, 0.19 mmol, 51%) 및 백색 고체인 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(2H-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (16; 0.04 g, 0.09 mmol, 24%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.60-

6.57 (m, 1H), 5.64 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). HPLC: 98.6%. MS(ESI):  $m/z$  438 [ $M^+ + 1$ ].

[0315] 라세믹 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (마이크로 생성물, **16**):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.26 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 5.85 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). HPLC: 97.8%. MS(ESI):  $m/z$  438 [ $M^+ + 1$ ].

[0316] 4 거울상 이성질체의 분리 (+ 및 -)

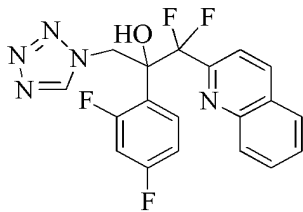
[0317] 4의 거울상 이성질체는 이동상: A) *n*-헥산, B) 이소프로필 알코올(IPA) (Isocratic A:B = 70:30) 및 유속1.00 mL/min인 CHIRALPAK IC<sup>®</sup> 컬럼 (250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ )을 이용하여 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 분리되었다.

[0318] 희석액: IPA: 헥산 (20:80)

[0319] 카이럴 분리용 HPLC 분리에 의해 **4**(-) [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: - 7.5° ( $c =$  메틸알코올( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) 내 0.1 %) 및 **4**(+) ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub> 3.58° ( $\text{CH}_3\text{OH}$  내  $c = 0.1\%$ ) 가 생성되었다.

[0320] 표 1의 화합물 **17-33**은 상업적으로 이용 가능한 출발 물질 또는 제조된 중간체 (표 1 참조)로부터 화합물 **4**와 동일한 조건을 사용하여 제조되었다.

[0321] **실시예 5**

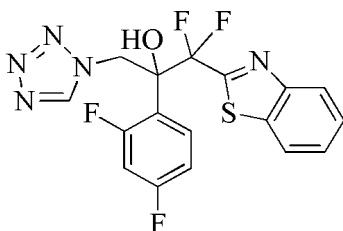


[0322]

[0323] **2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(퀴놀린-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일) 프로판-2-올 (5)**

[0324] 화합물 **5**는 **4**에 적용된 조건을 사용하여 2-브로모퀴놀린으로부터 제조되었다: 크림색 고체로 분리된 0.020 g.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 5.68 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H). HPLC: 97.65%. MS(ESI):  $m/z$  404 [ $M^+ + 1$ ].

[0325] **실시예 6**

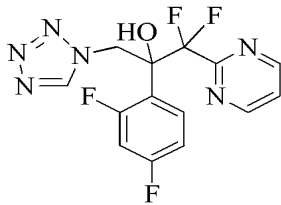


[0326]

[0327] 1-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (6)

[0328] 화합물 6은 4에 적용된 조건을 사용하여 2-브로모벤조[d]티아졸로부터 제조되었다: 황갈색 고체인 0.027 g. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (s, 1H) 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 96.1%. MS(ESI): *m/z* 410 [M<sup>+</sup>+1].

[0329] **실시예 7**

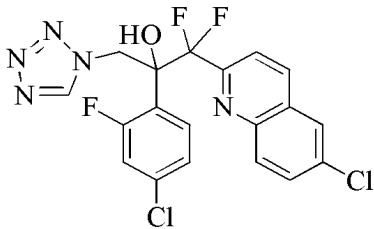


[0330]

[0331] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(피리미딘-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일) 프로판-2-올 (7)

[0332] 화합물 7은 1에 적용된 조건을 사용하여 2-아이오도피리미딘으로부터 제조되었다: 황갈색 고체 0.007 g. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.79 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 98.8%. MS(ESI): *m/z* 355 [M<sup>+</sup>+1].

[0333] **실시예 8**



[0334]

[0335] 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (8)

[0336] 화합물 8은 4에 적용된 조건을 사용하여 2-브로모-6-클로로퀴놀린 및 1-브로모-2-플루오로-4-클로로벤젠으로부터 제조되었다: 백색 고체로 분리된 0.021 g. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, OH), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 99.4%. MS (ESI): *m/z* 456 [M<sup>+</sup>+1].

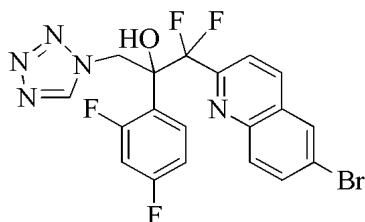
[0337] 8의 거울상 이성질체의 카이럴 분리용 HPLC 분리

[0338] 8의 거울상 이성질체(150 mg, 0.33 mmol)는 CHIRALPAK IC<sup>®</sup> 컬럼 (250 x 20 mm, 5 μ; 이동상 (A) *n*-헥산 - (B) 에탄올 (A:B = 90:10) 및 유속 15 mL/min)을 이용한 분리용 HPLC에 의해 분리되어, 희백색(off-white) 고체인 8-(-) (30 mg, 0.066 mmol, 20%) 를 생성하였다.

[0339] 분석 데이터:

[0340] 카이랄 HPLC: 99.88% ee,  $R_t = 20.29$  min (CHIRALPAK IC<sup>®</sup> 컬럼, 250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ ; 이동상 (A) *n*-헥산 - (B) 에탄올 (A:B = 90:10); 유속 1.00 mL/min). 광회전도  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-29.44^\circ$  ( $c = 0.1\%$  in CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 9.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.72 (s, OH), 7.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 12.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). MS(ESI):  $m/z$  454 [ $M^+$ ]. HPLC: 99.29%.

[0341] 실시예 9



[0342]

[0343] 1-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (9)

[0344] 화합물 9는 4에 적용된 조건을 사용하여 2,6-디브로모퀴놀린으로부터 제조되었다: 황백색 고체로 분리된 0.025 g. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (8.76 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 5.63 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1 H), 5.20 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). HPLC: 93.3%. MS (ESI):  $m/z$  482, 484 [ $M^+$ ,  $M^+ + 2$ ].

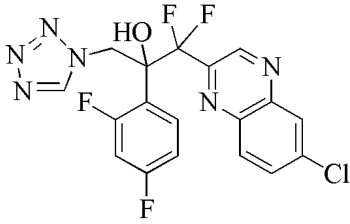
[0345] 9-(+)인 거울상 이성질체의 카이랄 분리용 HPLC 분리

[0346] 9의 거울상 이성질체(150 mg, 0.31 mmol)는 이동상 (A) *n*-헥산 - (B) [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-에탄올 (80:20)] (A:B = 75:25) 및 유속 12 mL/min의 CHIRALPAK IC<sup>®</sup> 컬럼 (250 x 20 mm, 5  $\mu$ )를 이용하여 분리되어 회백색 고체인 9-(+) (30 mg, 0.062 mmol, 20%)를 생성하였다.

[0347] 분석 데이터:

[0348] 카이랄 HPLC: 99.90% ee,  $R_t = 21.25$  min (CHIRALPAK IC<sup>®</sup> 컬럼, 250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ ; 이동상 (A) *n*-헥산 - (B) 에탄올 (A:B = 90:10); 유속 1.00 mL/min). 광학 회전  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+5.80^\circ$  ( $c = 0.1\%$  in CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 9.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.66 (br s, OH), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 5.64 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). HPLC: 99.55%. MS(ESI):  $m/z$  482 [ $M^+$ ].

[0349] **실시예 10**



[0350]

[0351] **1-(6-클로로퀴녹살린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (10)**

[0352] 화합물 10은 4에 적용된 조건을 사용하여 2-브로모-6-클로로퀴녹살린으로부터 합성되었다. 2-브로모-6-클로로퀴녹살린은 다음 방식으로 제조되었다. 6-클로로퀴녹살린-2(1H)-온 (1.0 g, 5.5 mmol) 및 포스포러스 트리브로마이드(PBr<sub>3</sub>; 3.5 mL, 36.1 mmol)의 혼합물은 4 h 동안 120 °C에서 가열되었다. 반응물은 상온까지 냉각되어, 차가운 H<sub>2</sub>O 로 희석되었고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조되어, 여과되고 진공 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 조화합물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 고체인 2-브로모-6-클로로퀴녹살린 (550 mg, 2.26 mmol, 42%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 243 [M<sup>+</sup>].

[0353] 화합물 10 (25 mg, 0.056 mmol, 26%)은 회백색 고체로 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.78 (s, 1H, OH), 5.70 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 97.9%. MS (ESI): m/z 439 [M<sup>+</sup>].

[0354] **10(-) 인 거울상 이성질체의 카이랄 분리용 HPLC 분리**

[0355] 10 (70 mg, 0.16 mmol)의 거울상 이성질체는 이동상 (A) n-헥산 - (B) 에탄올 (A:B = 70:30) 및 유속 15 mL/min인 CHIRALPAK IA<sup>®</sup> 컬럼 (250 x 20 mm, 5 μ)을 이용하여 분리용 HPLC에 의해 분리되어, 회백색 고체인 10(-) (20 mg, 0.046 mmol, 28%)을 생성하였다.

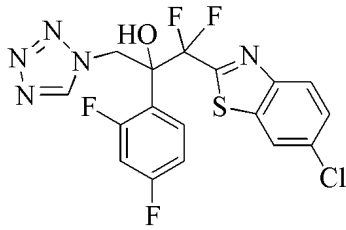
[0356] 분석 데이터:

[0357] 카이랄 HPLC: 99.68% ee, R<sub>t</sub> = 10.31 min (CHIRALPAK IA<sup>®</sup> 컬럼, 250 x 4.6 mm, 5 μ; 이동상 (A) n-헥산 - (B) 에탄올 (A:B = 85:15); 유속: 1.00 mL/min). 광회전도 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -18.52° (c = 0.1% in CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.77 (s, OH), 5.71 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 99.06%. MS(ESI): m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>.

[0358] 표 1의 화합물 34는 화합물 10에 적용된 동일한 조건을 사용하여 상업적으로 이용가능한 출발물질(표 1 참조)로부터 제조되었다.



[0359] **실시예 11**

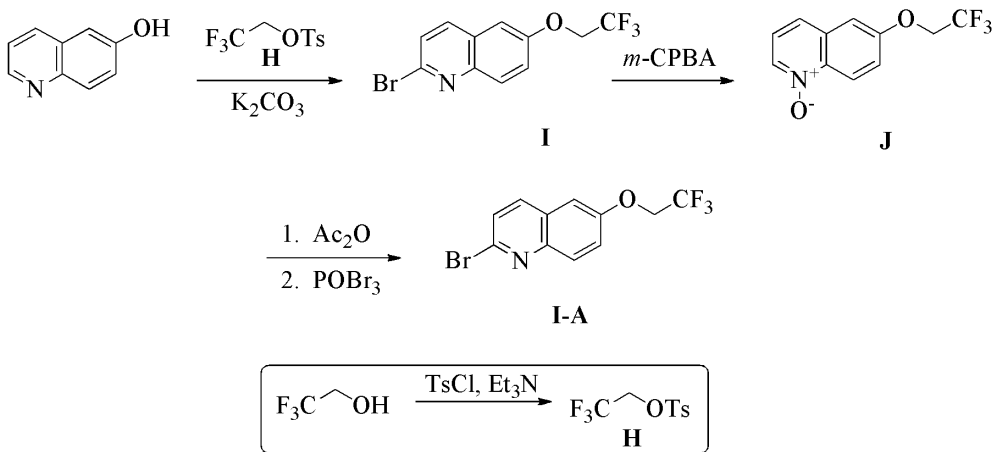


[0360]

[0361] **1-(6-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (11)**

[0362] 화합물 11은 4에 적용된 조건을 사용하여 2-브로모-6-클로로벤조[d]티아졸로부터 제조되었다: 크림색 고체로 분리된 0.017 g. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.73 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 96.6%. MS (ESI): *m/z* 444 [M<sup>+</sup>1].

[0363] **실시예 12-중간체의 제조**



[0364]

[0365] **2-브로모-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (I-A)**

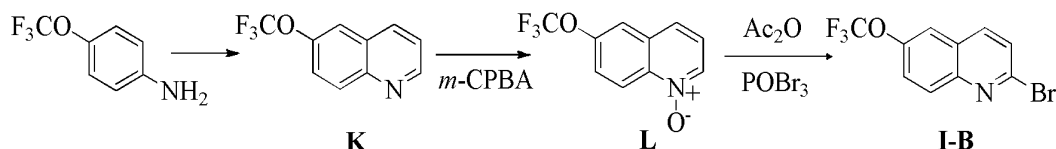
[0366] 0°C 의 비활성 대기 하에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 내의 2,2,2-트리플루오로에탄올(10.0 g, 100 mmol)의 교반된 용액으로 트리에틸아민 (Et<sub>3</sub>N; 27.8 mL, 200 mmol), *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (19.1 g, 100 mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘(DMAP; 10 mg)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 상온까지 가온되고, 추가로 5 h 동안 교반이 유지되었다. 반응 혼합물은 H<sub>2</sub>O (100 mL) 로 희석되었고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 반고체인 화합물 H (25.0 g, 98.42 mmol; 조화합물) 를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). MS(ESI): *m/z* 256 [M+2]<sup>+</sup>.

[0367] 상온에서 DMF (15 mL) 내의 6-히드록시퀴놀린(2.0 g, 13.79 mmol)의 교반된 용액으로 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.71 g, 41.38 mmol) 및 화합물 H (7.01 g, 27.59 mmol)가 첨가되었다. 반응 온도는 점진적으로 80 °C까지 증가되었고, 그 온도에서 반응 혼합물은 추가로 6 h 동안 교반되었다. 반응이 완료된 후(TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (25 mL) 로 희석 및 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출되었다. 혼합 유기 추출물은 소금물(30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 내 30-35% EtOAc 구배)에 의해 정제되어 화합물 I (2.7 g, 11.88 mmol, 86%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  8.83 (dd,  $J = 4.4, 1.8$  Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 3.0$ , 1H), 4.50 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H). MS(ESI):  $m/z$  228 [M+H]<sup>+</sup>.

[0368] 상온의 비활성 대기 하에서 EtOAc (25 mL) 내의 **I** (0.6 g, 2.64 mmol)의 교반된 용액으로 *m*-클로로퍼옥시벤조산 (*m*-CPBA; 1.14 g, 6.63 mmol)이 첨가되었다. 반응 완료 후 (6 h, TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 중탄산나트륨 (NaHCO<sub>3</sub>) 용액 (30 mL)으로 퀀칭되어 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 75-85% EtOAc 구배)에 의해 정제되어, 화합물 **J** (0.5 g, 2.06 mmol, 77.8%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.73 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 9.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.2, 6.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.50 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H). MS(ESI):  $m/z$  244 [M+H]<sup>+</sup>.

[0369] 130-140 °C의 비활성 대기 하에서 5 h 동안 아세트산 무수물 (Ac<sub>2</sub>O; 7 mL) 내의 퀴놀린 *N*-산화물 **J** (1.0 g, 4.11 mmol)의 교반된 용액이 가열되었다. 그 결과로 생긴 혼합물은 상온까지 냉각, H<sub>2</sub>O (25 mL) 로 희석 및 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 소금물 (40 mL)로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다 포스포러스(III) 옥시브로마이드 (POBr<sub>3</sub>; 2.95 g, 10.28 mmol)는 수득된 조물질과 혼합되었고, 130-140 °C까지 가열 및 비활성 대기 하에서 4h 동안 교반되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되고, 얼음물 (30 mL)로 퀀칭 및 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 내 10-15% EtOAc 구배)로 정제되어, 2-브로모-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (**I-A**; 0.55 g, 1.79 mmol, 43.7%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.46 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H). MS(ESI):  $m/z$  307 [M+H]<sup>+</sup>.



[0370]

[0371] 2-브로모-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (**I-B**)

[0372] 0 °C에서 글리세롤 (14 mL) 내의 4-(트리플루오로메톡시)아닐린 (1.0 g, 5.6 mmol), 소듐-3-니트로벤젠 설포네이트 (1.89 g, 8.4 mmol), 붕산 (0.55 g, 8.9 mmol) 및 황산철(II)(7 수화물) (FeSO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O; 0.31 g, 1.1 mmol)의 교반된 용액으로 농축된 황산 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 3.4 mL)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 150 °C까지 가열되었고, 5 h 동안 교반되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 얼음물 (100 mL) 이 부어지고, 50% 수용성 염화나트륨 용액 (10 mL) 으로 염기화되었고, Et<sub>2</sub>O (4 x 25 mL)로 추출되었다. 분리된 유기층은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여 무색 액체인 퀴놀린 **K** (0.95 g, 4.42 mmol, 79%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.96-8.94 (m, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 8.2, 4.2$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  214 [M+H]<sup>+</sup>.

[0373] 0 °C에서 EtOAc (10 mL) 내의 **K** (0.95 g, 4.40 mmol)의 교반된 용액으로 *m*-CPBA (1.5 g, 8.8 mmol) 가 첨가되었고, 반응 혼합물은 상온에서 6 h 동안 교반되었다. 반응 완료 후(TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭 및 EtOAc (2 x 50 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (20 mL) 및 소금물 (20 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 추출되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피

(10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>으로 용리)로 정제하여 무색 액체인 **L** (0.72 g, 3.1 mmol, 70%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H). MS (ESI): 230 [M+H]<sup>+</sup>

[0374]

130-140 °C의 비활성 대기 하에서 Ac<sub>2</sub>O (10 mL) 내의 퀴놀린 *N*-옥사이드 **L** (1.0 g, 4.3 mmol)의 교반된 용액이 5 h 동안 가열되었다. 그 결과로 생긴 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (30 mL) 로 희석 및 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 생성된 조물질로 POBr<sub>3</sub> (2.2 g, 7.7 mmol) 가 첨가되었고, 130-140 °C 의 비활성 대기 하에서 혼합물은 4 h 동안 가열되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 얼음물 (50 mL)로 쿼칭 및 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10-15% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 무색 액체인 화합물 **I-B** (0.55 g, 1.79 mmol, 43.7%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H). MS (ESI): 292 [M+H]<sup>+</sup>.



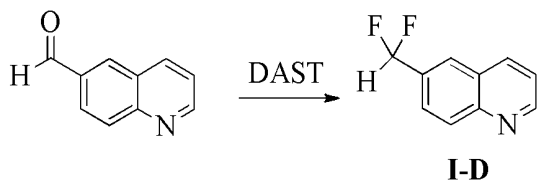
[0375]

[0376]

**퀴놀린-6-카보나이트릴 (I-C)**

[0377]

상온의 비활성 대기 하에서 피리딘 (30 mL) 내의 6-브로모퀴놀린 (2.0 g, 9.61 mmol)의 교반된 용액으로 CuCN (3.0 g, 33.6 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 200 °C까지 가열되었고 8 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 얼음물 (100 mL) 로 희석 및 EtOAc (3 x 100 mL) 로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 백색 고체인 화합물 **I-C** (1.25 g, 8.0 mmol, 83%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08-9.05 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 3H), 7.86 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H). MS (ESI): 155 [M+H]<sup>+</sup>.



[0378]

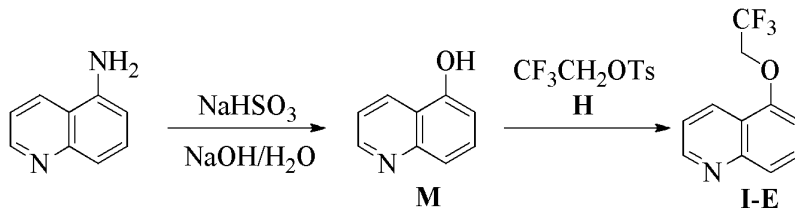
[0379]

**6-(디플루오로에틸)퀴놀린 (I-D)**

[0380]

0 °C의 비활성 대기 하에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 내의 퀴놀린-6-카르알데히드 (200 mg, 1.27 mmol)로 (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드 (DAST; 0.2 mL, 1.53 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 상온까지 가온되었고, 16 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 로 희석되었고, 그 다음 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (40 mL) 으로 쿼칭되었다. 분리된 유기층은 얼음물 (20 mL) 및 소금물 (20 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 황색 액체인 **I-D** (100 mg, 조화합물)을 생성하였다. 생성물은 <sup>1</sup>H NMR 스펙트로스코피에 의해 확인되었고, 추가적인 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (dd, *J* = 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.8,

1.4 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.8, 4.2$  Hz, 1H), 6.84 (t,  $J_{F,H} = 74.0$  Hz, 1H). MS (ESI): 180 [M+H]<sup>+</sup>.



[0381]

[0382]

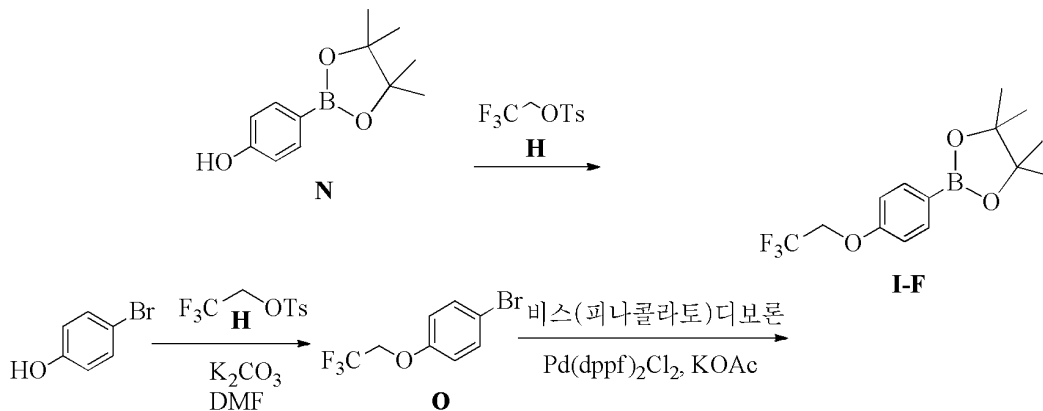
**5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (I-E)**

[0383]

상온에서 H<sub>2</sub>O (100 mL) 내의 아민 5-아미노퀴놀린 (5.0 g, 34.67 mmol)의 교반된 용액으로 아황산수소나트륨 (NaHSO<sub>3</sub>; 25.2 g, 242.1 mmol)이 첨가되었고, 혼합물은 환류 온도 (reflux temperature)에서 36 h 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 용액은 상온까지 냉각되었고, NaOH (9.7 g, 242.5 mmol)이 첨가되었고, 혼합물은 8 h 동안 환류 온도에서 교반되었다. 반응이 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, pH는 6 노르말 (N) 염화수소산 (HCl) 으로 7.0까지 조정되었다. 침전물은 여과되었고, H<sub>2</sub>O로 세척 및 강한 진공 하에서 건조되어 연노랑색(pale-yellow) 고체인 소정의 알코올 **M** (3.2 g, 22.04 mmol, 64%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H). MS (ESI):  $m/z$  146 [M+H]<sup>+</sup>.

[0384]

120 °C의 비활성 대기 하에서 DMF (40 mL) 내의 알코올 **M** (3.2 g, 22.04 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸-4-메틸벤젠설포네이트 (5.6 g, 22.04 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.12 g, 66.08 mmol)의 교반 용액이 가열되었다. 반응이 완료된 후 (16 h, TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (30 mL)로 희석되었고 그 다음 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 소금물(40 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 3-8% EtOAc 구배로 용리)에 의해 정제하여 백색 고체인 화합물 **I-E** (3.2 g, 14.08 mmol, 63.9%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  228.0 [M+H]<sup>+</sup>.



[0385]

[0386]

**4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란 (I-F)**

[0387]

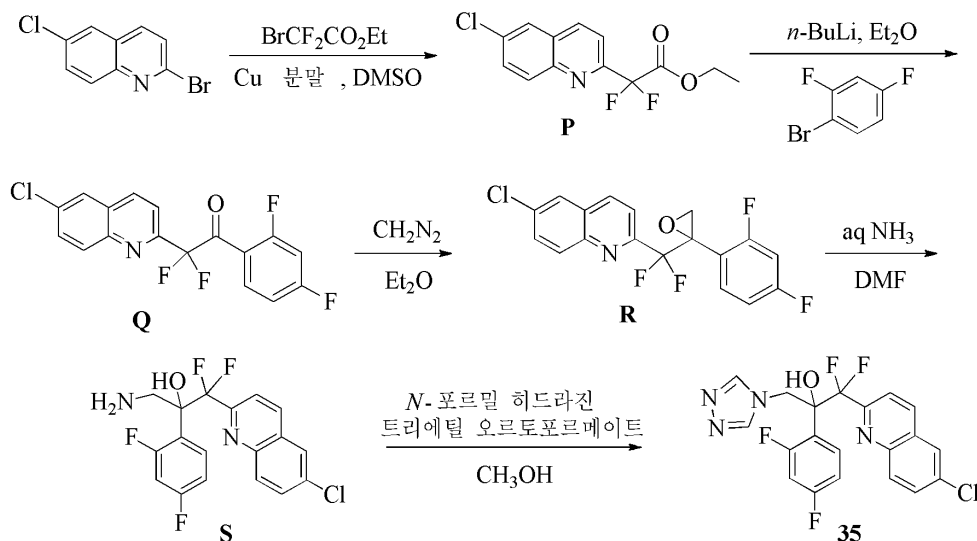
상온의 비활성 대기 하에서 DMF (10 mL) 내의 보로네이트 에스테르 (300 mg, 1.36 mmol)의 교반된 용액으로 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (940 mg, 6.81 mmol)가 첨가되었고 뒤이어 화합물 **H** (342 mg, 1.36 mmol)가 첨가되었다. 반응혼합물은 점진적으로 120 °C까지 가열되었고, 24 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (50 mL)로 희석되었다. 수용액 층은 EtOAc (2 x 50 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기층은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)으로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 진공 하에서 농축되었다. 조물질은 실

리카 겔 컬럼 크로마토그래피(4% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 반고체인 **I-F** (40 mg, 13.2 mmol, 9.7%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H).

[0388] **I-F**는 2단계 공정으로도 합성될 수 있다. 상온의 비활성 대기 하에서 DMF (15 mL) 내의 *p*-브로모 페놀 (1.5 g, 8.67 mmol)의 교반된 용액으로 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.0 g, 43.3 mmol)가 첨가되었고 뒤이어 토실(tosyl) 화합물 **H** (2.2 g, 8.67 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 4 h 동안 점진적으로 110 °C까지 가열되었다. 출발물질의 소비 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (100 mL) 로 희석되었고, 수용액 층은 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기층은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 진공 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 반고체인 **O** (1.7 g, 6.66 mmol, 76%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.38 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H).

[0389] 상온의 비활성 대기 하에서 1,4-디옥산 (50 mL) 내의 **O** (0.5 g, 1.96 mmol)의 교반된 용액으로 비스(피나콜라토) 디보론 (0.54 g, 2.15 mmol)이 첨가되었고 뒤이어 아세트산 칼륨 (KOAc; 0.576 g, 5.88 mmol)이 첨가되었다. 10분 동안 N<sub>2</sub> 퍼지 후, N<sub>2</sub> 대기 하에서 반응 혼합물로 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (72 mg, 0.09 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 점진적으로 110 °C까지 가열되었고 2 h 동안 교반되었다. 출발물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 휘발성 물질은 감압 하에서 증발되었고, 생성된 잔여물은 H<sub>2</sub>O (100 mL) 내에 용해 및 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 진공하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3-4% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 황색 시럽인 **I-F** (0.28 g, 0.92 mmol, 47%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H).

[0390] **실시예 13**



[0391]

[0392] 1-(6-클로로퀴놀린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(4-*H*-1,2,4-트리아졸-4-일)프로판-2-올 (**35**)

[0393] 상온의 N<sub>2</sub> 대기 하에서, DMSO (25 mL) 내의 구리 분말 (2.6 g, 41.23 mmol)의 교반된 용액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (2.6 mL, 20.62 mmol)가 첨가되었다. 상온에서 1 h 동안 교반된 후, 반응 혼합물로 2-브로모-6-클로로퀴놀린 (2.5 g, 10.31 mmol)가 첨가되었고, 상온에서 16 h 동안 계속 교반되었다. 반응이 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 퀀칭 및 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출되었다. 혼합된

유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 흰색 고체 형태인 **P** (2.7 g, 9.47 mmol, 91%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 1.38- 1.34 (m, 3H). MS(ESI): *m/z* 286 [M+1]<sup>+</sup>.

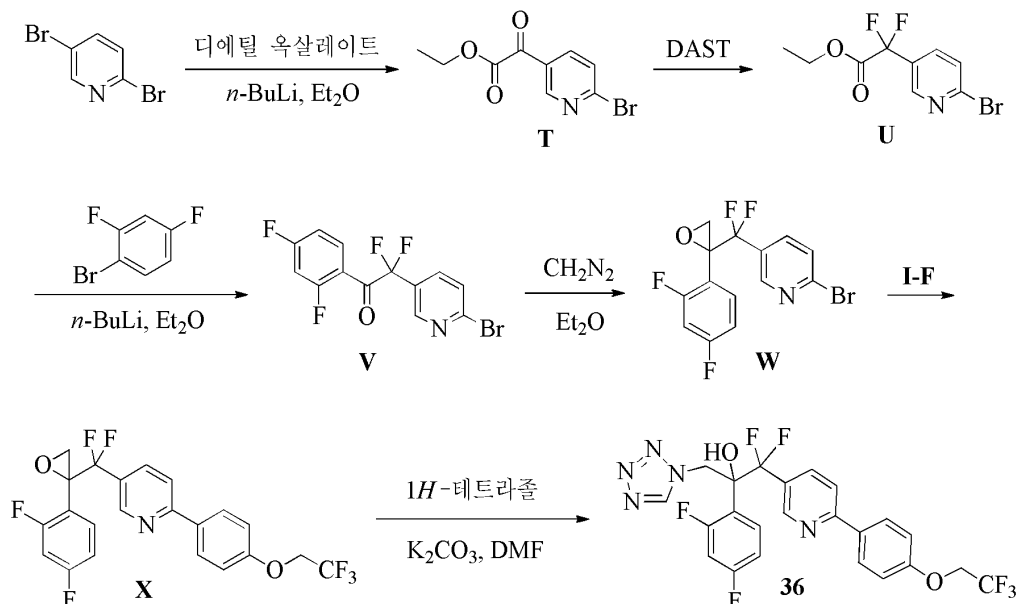
[0394] -78 °C의 N<sub>2</sub> 대기 하에서, Et<sub>2</sub>O (20 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.6 mL, 4.89 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 2.5 M; 2 mL, 4.89 mmol)이 첨가되었다. 15분 동안 교반된 후, -78 °C에서 Et<sub>2</sub>O (10 mL) 내의 에스테르 **P** (0.7 g, 2.44 mmol)가 첨가되었고 추가로 2 h 동안 계속 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 킨칭되었고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 케톤 **Q** (0.5 g, 조화합물)을 생성하였다. 조 혼합물은 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30-8.23 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.80- 6.76 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 354 [M+1]<sup>+</sup>.

[0395] Et<sub>2</sub>O (50 mL) 내의 케톤 **Q** (0.5 g, 조화합물)의 교반된 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [-5 °C 에서 10% KOH 용액 (50 mL) 및 Et<sub>2</sub>O (50 mL)의 1:1 혼합물 내에 NMU (2 g)를 용해하고, 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된] 이 첨가되었다. 상온에서 1 h 동안 교반된 후, 감압 하에서 휘발성 물질은 증발되어 조물질을 생성하였다. 조생성물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1-3% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 백색 고체인 화합물 **R** (0.35 g, 0.95 mmol)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16-8.06 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 1H), 6.87- 6.68 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 368 [M+1]<sup>+</sup>.

[0396] 상온에서 DMF (5 mL) 내의 에폭사이드 **R** (300 mg, 0.817 mmol)의 교반된 용액으로 암모니아 (NH<sub>3</sub>; 5 mL)가 추가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 80 °C까지 가온되었고 3 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 감압 하에서 휘발성 물질은 증발되었고, 잔여물은 EtOAc로 회석되었다. 그런 다음 유기층은 H<sub>2</sub>O (25 mL) 및 소금물 (25 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 용리)로 정제되어 시럽인 아민 **S** (100 mg, 0.26 mmol, 31%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14-8.01 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 6.82-6.70 (m, 2H), 3.85 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 385 [M+1]<sup>+</sup>.

[0397] 상온의 비활성 대기 하에서 CH<sub>3</sub>OH (5 mL) 내의 *N*-포르밀 히드라진 (16 mg, 0.26 mmol)의 교반된 용액으로 트리 에틸 오르토포르메이트 (0.1 mL, 0.26 mmol)가 첨가되었다. 그런 다음 반응 혼합물은 80 °C 에서 3 h 동안 가열되었다; 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 40 °C까지 냉각되었고, **S** (50 mg, 0.13 mmol)가 첨가되었고, 80 °C에서 추가로 3 h 동안 계속 교반되었다. 감압 하에서 휘발성 물질은 증발되었고, 잔여물은 EtOAc (25 mL)로 회석되었다. 유기층은 H<sub>2</sub>O (25 mL) 및 소금물 (25 mL)로 세척되었고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (7% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리)에 의해 정제되어, 무색의 반고체인 **35** (25 mg, 0.05 mmol, 44%) 를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H). HPLC: 85.3%. MS(ESI): *m/z* 437 [M+1]<sup>+</sup>.

[0398] 실시예 14



[0399]

[0400] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디프로로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)피리딘-3-일)프로판-2-올 (36)

[0401]

-78 °C에서 Et<sub>2</sub>O (200 mL) 내의 2,5-디브로모피리딘 (5.0 g, 21.09 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 2.4 M; 10.5 mL, 25.3 mmol)이 첨가되었고, 반응 혼합물은 비활성 대기 하에서 1 h 동안 교반되었다. -78 °C에서 반응 혼합물로 디에틸 옥살레이트 (4.0 mL, 25.3 mmol)가 첨가되었고, 추가로 10 분 동안 계속 교반되었다. 반응 혼합물은 0 °C까지 가온되었고 2 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 퀴칭되었고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (40 mL) 및 소금물 (40 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 연노랑색(pale-yellow) 액체인 **T** (0.87 g, 3.37 mmol 16%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.09 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* 259.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0402]

0 °C의 비활성 대기 하에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 내의 화합물 **T** (180 mg, 0.69 mmol)의 교반된 용액으로 DAST (140 mg, 0.87 mmol)가 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응물은 상온까지 가온되었고, 16 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)로 희석되었고 얼음물 (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 황색 액체인 에스테르 **U** (105 mg, 0.37 mmol, 54%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* 282 [M+2]<sup>+</sup>.

[0403]

-78 °C에서 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.1 mL, 0.38 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 2.3 M; 0.16 mL, 0.38 mmol)가 첨가되었고, 반응 혼합물은 비활성 대기 하에서 30분 동안 교반되었다. -78 °C에서 반응 혼합물로 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 에스테르 **U** (90 mg, 0.32 mmol)가 첨가되었고, 추가로 2 h 동안 계속 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 퀴칭되었고, 반응 혼합물은 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 케톤 **V** (0.37 g, 조화합물)를 생성하였다. 이것은 추

가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.60 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H). MS(ESI):  $m/z$  348  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0404]

-5 °C에서  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) 내의 케톤 **V** (80 mg, 조화합물)의 교반 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C 에서 10% KOH 용액 (20 mL) 및  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL)의 1:1 혼합물 내에 NMU (200 mg, 2.06 mmol)를 용해하고, 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된] 이 첨가되었고, 반응 혼합물은 2 h 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 상온까지 가온되었고, 추가로 16 h 동안 계속 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 조 에폭사이드 **W** (54 mg)를 생성하였다. 조생성물은  $^1\text{H}$ -NMR로 확인되었고 추가 정제없이 다음 반응에서 사용되었다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.28-7.2 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 2H), 3.28 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H). MS(ESI):  $m/z$  364  $[\text{M}+2]^+$ .

[0405]

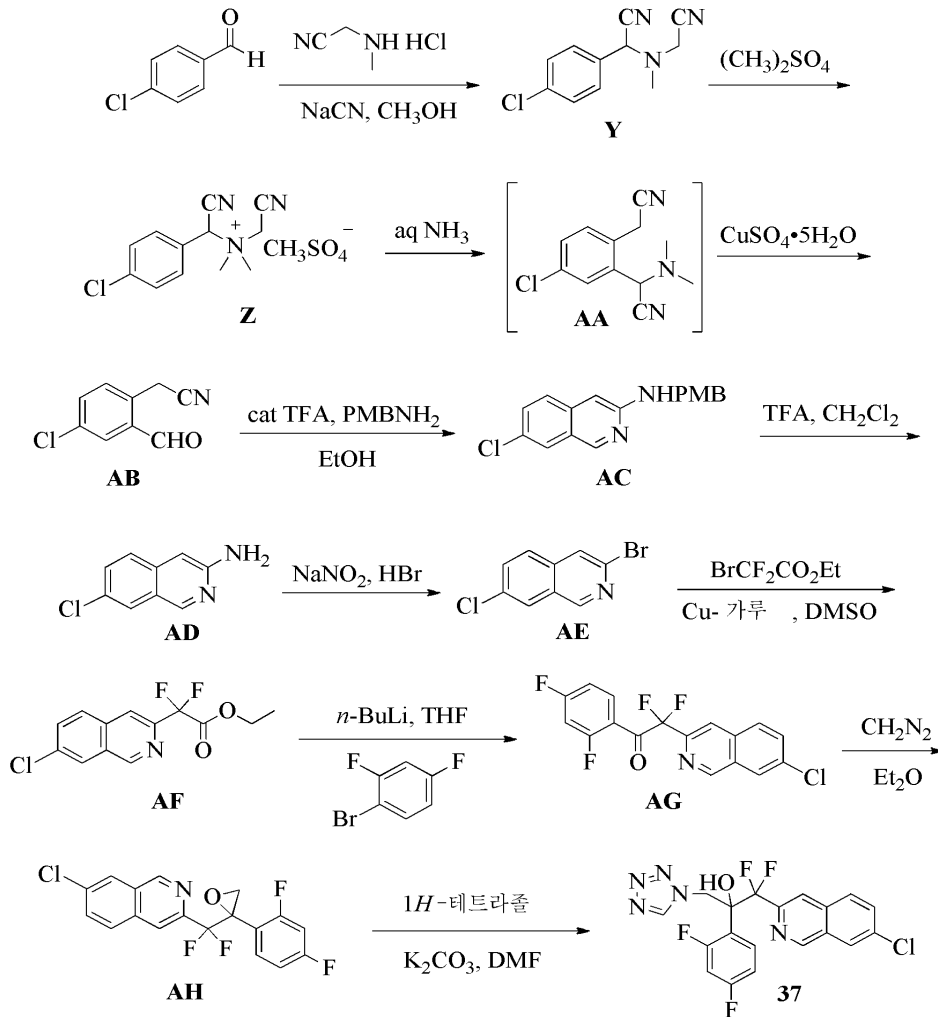
상온의 비활성 대기 하에서 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL, 8:2) 내의 에폭사이드 **W** (120 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (137 mg, 0.99 mmol)가 첨가되었고 뒤이어 보로네이트 **I-F** (110 mg, 0.363 mmol)가 첨가되었다. 45분 동안  $\text{N}_2$  퍼지 후, 비활성 대기 하에서 반응 혼합물로  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (12 mg, 0.016 mmol)가 첨가되었고, 그 결과로 생긴 혼합물은 70 °C에서 2 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고,  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)로 희석 및 수용액 층은  $\text{EtOAc}$  (2 x 200 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 및 소금물 (100 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 진공 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5-6%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리)에 의해 정제되어 백색 고체인 **X** (115 mg, 0.25 mmol, 75%) 를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 4.42 (q,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.32 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H). MS(ESI):  $m/z$  456  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0406]

상온의 비활성 대기 하에서 건식 DMF (10 mL) 내의 에폭사이드 **X** (115 mg, 0.25 mmol)의 교반된 용액으로 1*H*-테트라졸 (28 mg, 0.37 mmol)이 첨가되었고 뒤이어  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (52 mg, 0.25 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고 20 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 얼음물 (30 mL)으로 희석되었고  $\text{EtOAc}$  (2 x 50 mL)로 추출되었다. 분리된 유기층은  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (45%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리)에 의해 정제되어 희백색 (off-white) 고체인 **36** (48 mg, 0.09 mmol, 36%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 5.73 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.44 (q,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.35 (s, *OH*). HPLC: 96.1%. MS(ESI):  $m/z$  528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



[0407] 실시예 15



[0408]

[0409] 1-(7-클로로이소퀴놀릴-3-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (37)

[0410]

$\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (45 mL, 2:1 v/v) 내의 2-(메틸아미노)아세트나이트릴 히드로클로라이드 (4.17 g, 39.13 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{NaCN}$  (2.1 g, 42.68 mmol)이 첨가되었고, 반응 혼합물은 상온에서 5분 동안 유지되었다. 상기 용액으로,  $\text{CH}_3\text{OH}$  (30 mL) 내의 4-클로로벤즈알데히드 (5.0 g, 35.56 mmol)가 20분 동안 동일 온도에서 천천히 적가되었고, 그런 다음 온도는 점진적으로  $70^\circ\text{C}$ 까지 증가되어 8 h 동안 유지되었다. 반응이 완료된 후 (TLC로 확인, 20% EtOAc/헥산), 반응은  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL)로 킨칭되었고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 혼합된 추출물은  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL), 소금물 (25 mL)로 세척되어, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조생성물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 15-20% EtOAc 구배에 의해 용리)에 의해 정제되어 걸쭉한 시럽인 **Y** (4.0 g, 18.21 mmol, 51%) 를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.47 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  218  $[\text{M-H}]^-$ .

[0411]

$120^\circ\text{C}$ 의 비활성 대기 하에서 6 h 동안 디메틸설페이트 (8.6 mL, 91.04 mmol) 내의 시아노 화합물 **Y** (5.0 g, 22.76 mmol)의 니트 혼합물 (neat mixture)은 가열되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인, 30% EtOAc/헥산), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 정제 없이 바로 다음 단계에서 사용되었다.

[0412]

$-25^\circ\text{C}$ 의 비활성 대기 하에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 내의 메틸 설페이트 염 **Z** (5.0 g, 조화합물)의 교반된 용액으로 수용성  $\text{NH}_3$  용액 (40 mL)이 첨가되었고, 반응 혼합물은 동일 조건하에서 30분 동안 유지되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인, 30% EtOAc/헥산), 반응 혼합물은  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL)로 희석되었고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL)로 추출되었다. 혼

합된 유기 추출물은 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조생성물 **AA**를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.30 (s, 6H). MS(ESI):  $m/z$  234  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0413] 생성된 조생성물 **AA** (~5.0 g)은 에탄올 (EtOH; 40 mL)에 용해되었고, 비활성 대기 하에서 계속 교반되었다. 이 교반된 용액으로 상온에서 물 (40 mL) 내의 황산동 5수화물(copper(II) sulfate pentahydrate,  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; 7.5 g, 30.03 mmol)이 첨가되었고, 혼합물은 30 분 동안 환류까지 서서히 가열되었다. 반응이 완료된 후 (TLC로 확인, 30% EtOAc/헥산), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고 그런 다음 여과되었다. 여과물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 70 mL)로 추출되었다; 혼합된 추출물은 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조 및 감압 하 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 15-20% EtOAc 구배에 의해 용리)에 의해 정제되어 **AB** (1.2 g, 6.68 mmol, 3 개의 연속적 단계에 의한 전체 수율 29%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 4.23 (s, 2H). MS(ESI):  $m/z$  178  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0414] 상온에서 EtOH (25 mL) 내의 벤즈알데하이드 **AB** (2.0 g, 11.13 mmol)의 교반된 용액으로 4-메톡시벤질아민 ( $\text{PMBNH}_2$ ; 1.91 g, 13.92 mmol) 및 촉매량의 트리플루오로아세트산 (TFA; 5 mol%)이 첨가되었고, 혼합물은 비활성 대기 하에서 환류 온도까지 점진적으로 가열되었다.

[0415] 반응의 완료 후 (8 h, TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 생성된 고체 잔여물은 결정화되어 (50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /펜탄), 무색 결정형 이소퀴놀린 유도체 **AC** (2.0 g, 6.69 mmol, 60%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). MS(ESI):  $m/z$  299  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0416] 상온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) 내의 화합물 **AC** (2.0 g, 6.69 mmol)의 교반된 용액으로 TFA (20 mL)이 첨가되었고, 비활성 대기 하에서 3 h 동안 환류되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 (40 mL)으로 퀀칭 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40 mL)으로 추출되었다. 혼합된 추출물은 소금물 (25 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조 및 진공하에서 증발되었다. 생성된 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 노란빛을 띠는 고체인 아민 **AD** (1.11 g, 6.21 mmol, 93%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.48 (br s, 2H). MS(ESI):  $m/z$  179  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0417] 0 °C에서 15 분 동안 48% 수용성 하이드로브롬산 (HBr) 용액 (4.8 mL) 내의 아민 **AD** (1.0 g, 5.60 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) 내의 아질산나트륨 ( $\text{NaNO}_2$ ; 0.58 g, 8.40 mmol)이 적가되었고, 반응 혼합물은 1 h 동안 동일한 온도에서 유지되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인, 40% EtOAc/헥산), 반응 혼합물은  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL)으로 희석되었고, 2N 수용성 NaOH 용액으로 염기성 (pH 8-9)이 된 다음,  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL)으로 추출되었다.

[0418] 혼합된 유기 추출물은 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조 및 진공 하에서 증발되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 5-10% EtOAc 구배로 용리)로 정제되어 희백색 고체인 화합물 **AE** (0.3 g, 1.23 mmol, 22%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  242  $[\text{M}]^+$ .

[0419] 상온에서 DMSO (10 mL) 내의 구리 가루(Copper-Bronze, 1.52 g, 8.25 mmol)의 교반된 현탁액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (0.55 mL, 4.13 mmol)가 첨가되었다. 상온에서 1시간 동안 교반된 후, 화합물 **AE** (0.5 g, 2.06 mmol)이 소량씩 첨가되었고, 혼합물은 비활성 대기 하에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응이 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 (50 mL)로 퀀칭되었고, Celite<sup>®</sup> 패드를 통해 여과되었고,

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL)로 세척되었다. 분리된 유기층은 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 5-10% EtOAc로 용리)에 의해 정제되어, 걸쭉한 시럽인 에스테르 **AF** (0.25 g, 0.87 mmol, 42%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 286 [M+H]<sup>+</sup>.

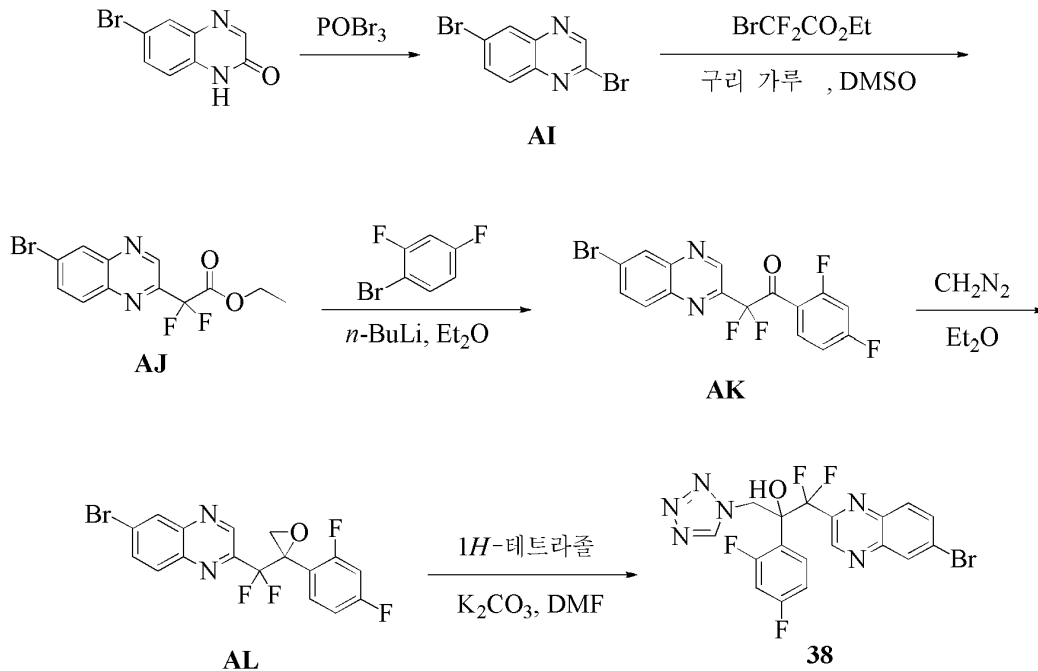
[0420] -78 °C의 비활성 대기 하에서 Et<sub>2</sub>O (6 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (68 mg, 0.35 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 1.6 M; 0.22 mL, 0.35 mmol)가 적가되었고, 그런 다음 혼합물은 20 분 동안 교반되었다. -78 °C 에서 반응 혼합물로 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 에스테르 **AF** (100 mg, 0.35 mmol)의 용액이 첨가되었고, 동일한 온도에서 1 h 그런 다음 상온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 킨칭되었고 혼합물은 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (20 mL) 및 소금물 (20 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 케톤 **AG** (100 mg, 조화합물)를 생성하였다. 조물질은 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. MS (ESI): *m/z* 354 [M+H]<sup>+</sup>.

[0421] 0 °C 에서 Et<sub>2</sub>O (25 mL) 내의 케톤 **AG** (500 mg, 조화합물)의 교반된 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C 에서 수용성 10% KOH 용액 (50 mL) 및 Et<sub>2</sub>O (25 mL)의 혼합물 내에 NMU (1.0 g, 9.71 mmol)를 용해한 다음 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된] 이 첨가되었고, 반응 혼합물은 0 °C-상온에서 4 h 동안 유지되었다. 반응의 진행은 TLC (20% EtOAc/헥산)로 확인되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 10-15% EtOAc 구배로 용리)에 의해 정제된 다음 분리용 HPLC에 의해 에폭사이드 **AH** (70 mg, 0.19 mmol, 2 단계로 에스테르 **AF**로부터 13%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 1H), 6.79-6.62 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). HPLC: 99.9%. MS(ESI): *m/z* 368 [M+H]<sup>+</sup>.

[0422] 상온의 비활성 대기 하에서 건식 DMF (5 mL) 내의 에폭사이드 **AH** (70 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액으로 1*H*-테트라졸 (20 mg, 0.28 mmol)이 첨가되었고 뒤이어 상온의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.3 mg, 0.19 mmol)가 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고 16 h 동안 교반되었다; 반응 진행은 TLC로 확인되었다. 그런 다음 반응 혼합물은 얼음물로 희석되었고 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 생성된 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 40-45% EtOAc 구배로 용리)에 의해 정제되어 회백색의 고체인 **37** (32 mg, 0.07 mmol, 38%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 99.9%. MS (ESI): *m/z* 438 [M+H]<sup>+</sup>.

[0423]

실시예 16



[0424]

[0425]

1-(6-브로모퀴놀살린-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (38)

[0426]

상온에서 6-브로모퀴놀살린-2(1H)-온 (250 mg, 1.11 mmol)으로 POBr<sub>3</sub> (500 mg, 2.61 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 130 °C까지 가열되었고 2 h 동안 교반되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 0 °C까지 냉각되었고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (50 mL)으로 중화 및 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥으로 용리)로 정제되어 회백색 고체인 화합물 AI (160 mg, 0.55 mmol, 50%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96-7.82 (m, 2H).

[0427]

상온에서 DMSO (2 mL) 내의 구리 가루 (380 mg, 2.08 mmol)의 현탁액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세트이트 (0.15 mL, 1.04 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물로 DMSO (3 mL) 내의 화합물 AI (150 mg, 0.52 mmol)의 용액이 첨가되었고, 상온에서 추가로 16 h 동안 계속 교반되었다. 반응의 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)으로 퀀칭되었고 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (100 mL) 및 소금물 (100 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 회백색 고체인 에스테르 AJ (120 mg, 0.34 mmol, 69%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.22 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS(ESI): m/z 331 [M]<sup>+</sup>.

[0428]

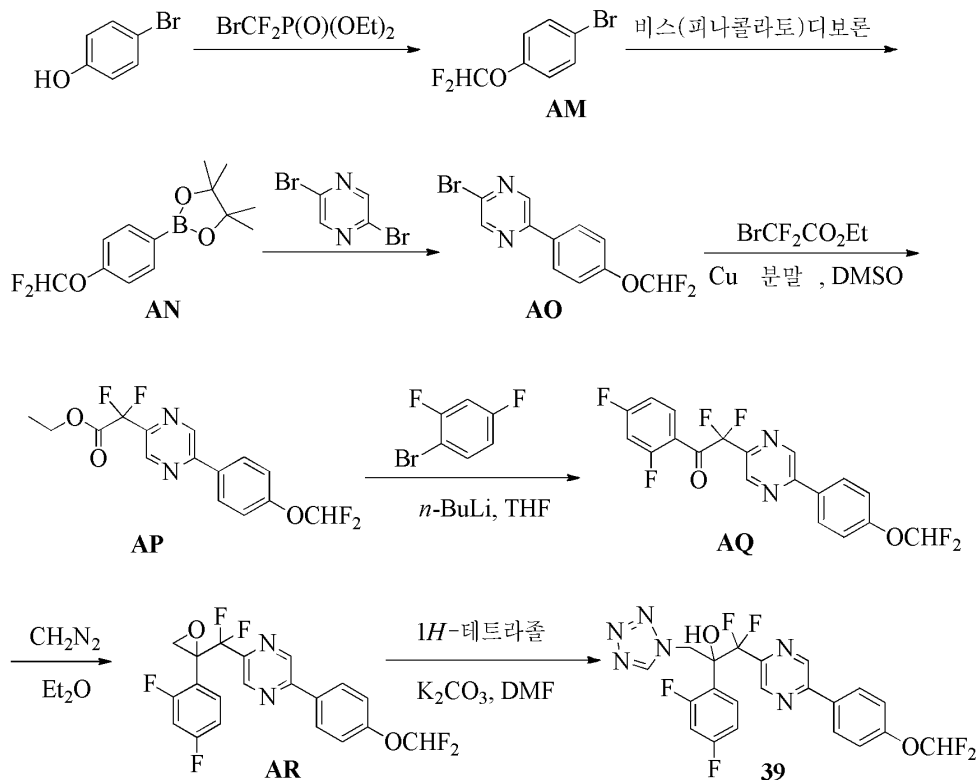
-78 °C에서 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.1 mL, 0.36 mmol)의 교반된 용액으로 n-BuLi (헥산 내 1.6 M 용액; 0.22 mL, 0.36 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 비활성 대기 하에서 30 분동안 교반되었다. -78 °C에서 반응 혼합물로 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 에스테르 AJ (0.31 g, 0.94 mmol)의 용액이 첨가되었고, 추가로 5 분 동안 계속 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (40 mL)에 의해 퀀칭되었고, 반응 혼합물은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (40 mL) 및 소금물 (40 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산에 의해 용리)에 의해 정제되어 회백색 고체인 케톤 AK (0.1 g, 0.65 mmol, 69%)을 생성하였

다.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22-7.88 (m, 3H), 7.10-6.92 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H). MS(ESI):  $m/z$  399  $[\text{M}]^+$ .

[0429] 0 °C 에서  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) 내의 케톤 **AK** (0.35 g, 0.87 mmol)의 교반된 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C 에서 10% KOH 용액 (10 mL) 및  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL)의 1:1 혼합물 내에 NMU (1.27 g, 12.5 mmol)를 용해하고 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된] 이 첨가되었고, 30분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 상온까지 가온되었고, 추가로 4 h 동안 계속 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 조생물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 황색 시럽인 에폭사이드 **AL** (0.24 g, 0.74 mmol, 85%) 를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H). MS(ESI):  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0430] 상온의 비활성 대기 하에서 건식 DMF (5 mL) 내의 에폭사이드 **AL** (140 mg, 0.34 mmol)의 교반된 용액으로 1H-테트라졸 (36 mg, 0.61 mmol)이 첨가되었고, 뒤이어  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56 mg, 0.45 mmol) 가 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고 16 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 얼음물 (40 mL) 로 희석되었고 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) 및 소금물 (40 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40% EtOAc/헥산로 용리)에 의해 정제되어 무색의 두꺼운 검(gum) 형태의 **38** (30 mg, 0.06 mmol, 18.4%) 를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06-7.93 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 5.81 (s, OH), 5.72 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). HPLC: 96.5%. MS(ESI):  $m/z$  485  $[\text{M}+2]^+$ .

[0431] **실시예 17**



[0432]

[0433] 1-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피라진-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-

## 일)프로판-2-올 (39)

- [0434] 0 °C에서 아세트니트릴 (350 mL) 내의 4-브로모페놀(5 g, 28.90 mmol)의 교반된 용액으로 KOH (32.5 g, 580.35 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 5분 동안 유지되었다. 동일한 온도에서 15분 이상 이 혼합물로 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트 (9.25 mL, 52.02 mmol)가 천천히 첨가되었고, 상온에서 혼합물은 교반되었다. 상온에서 10 h 동안 교반된 후, 반응 혼합물은 EtOAc (100 mL)로 희석되었고 유기층은 분리되었다. 유기층은 H<sub>2</sub>O (40 mL) 및 소금물 (40 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 5-10% EtOAc 구배에 의해 용리)에 의해 정제되어 **AM** (3.0 g, 13.45 mmol, 46%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 74.0 Hz, 1H).
- [0435] 상온의 비활성 대기 하에서 1,4-디옥산 (40 mL) 내의 브로모페놀 유도체 **AM** (2.0 g, 8.97 mmol)의 교반된 용액으로 비스(피나콜라토)디보론 (2.28 g, 8.97 mmol) 및 KOAc (2.64 g, 26.90 mmol)이 첨가되었고, 혼합물은 아르곤 퍼지로 20분 동안 탈기체화 되었다. 이 용액으로, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.33 g, 0.45 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 추가로 10 분 동안 탈기체화되었다. 그런 다음 반응 혼합물은 80 °C까지 가열되었고, 이 온도에서 3 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 그런 다음 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, EtOAc (30 mL)으로 희석되었다. 그 결과로 생긴 용액은 Celite<sup>®</sup> 패드를 통해 여과되었고, 그런 다음 여과물은 진공하에서 농축되었다. 조화합물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 5-10% EtOAc 구배로 용리)로 정제되어 **AN** (1.72 g, 6.37 mmol, 71%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.54 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 74.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 12H).
- [0436] 상온에서 THF-H<sub>2</sub>O (4:1; 25 mL) 내의 2,5-디브로모피라진 (1.32 g, 5.55 mmol), 보로네이트**AN** (1.5 g, 5.55 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.27 g, 16.45 mmol)가 20분 동안 아르곤 퍼지로 탈기체화되었다. 이 용액으로, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 g, 0.55 mmol) 이 첨가되었고, 혼합물은 추가로 10 분 동안 탈기체화되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 동일한 온도에서 18 h 동안 유지되었다; 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (30 mL)로 희석되었다. 유기층은 분리되었고 수용성 층은 EtOAc (2 x 20 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기 층은 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조화합물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 5-10% EtOAc 구배에 의해 용리) 로 정제되어 **AO** (0.9 g, 2.99 mmol, 54%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.58 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 74.0 Hz, 1H).
- [0437] 상온에서 DMSO (8 mL) 내의 구리 분말 (770 mg, 12.12 mmol)의 교반된 용액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세트이트 (0.77 mL, 6.0 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 1 h 동안 교반되었다. 반응 혼합물로 DMSO (2 mL) 내의 화합물 **AO** (900 mg, 2.99 mmol)가 첨가되었고, 상온에서 추가로 18 h 동안 계속 교반되었다. 반응 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 퀴칭되었고, Celite<sup>®</sup> 패드를 통해 여과되었다. Celite<sup>®</sup> 패드는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL)로 세척되었다. 분리된 유기층은 소금물로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 8% EtOAc으로 용리)로 정제되어 에스테르 **AP** (600 mg, 1.74 mmol, 58%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.02 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 73.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* 345 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0438] -78 °C의 비활성 대기 하에서 Et<sub>2</sub>O (10 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (196 mg, 1.01 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 2.5 M; 0.43 mL, 1.01 mmol)가 적가되었고, 혼합물은 40 분 동안 교반되었다. -78 °C 에서 반응 혼합물로 THF (5 mL) 내의 에스테르 **AP** (350 mg, 1.01 mmol) 용액이 첨가되었고, 10 분 동안 계속 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액에 의해 퀴칭되었고, 반응물은 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 소금물로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농

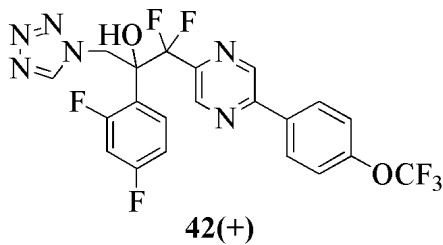
축되어 케톤 **AQ** (350 mg, 조화합물)를 생성하였다. 조생성물 **AQ** 는  $^1\text{H-NMR}$  분석으로 확인되었고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.60 (t,  $J_{\text{F-H}} = 73.0$  Hz, 1H). MS(ESI):  $m/z$  413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0439] 0 °C 에서  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) 내의 케톤 **AQ** (350 mg, 조화합물)의 교반된 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C 에서 10% 수용성 KOH 용액 (50 mL) 및  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL)의 혼합물 내에 NMU (438 mg, 4.25 mmol)를 용해하고, 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된] 이 첨가되었고, 혼합물은 3 h 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 상온에서 추가로 30 분 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 조생성물을 제공하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 15-20% EtOAc 구배로 용리)에 의해 정제되어 에폭사이드 **AR** (160 mg, 0.37 mmol, 2 단계의 에스테르 **AP** 에서 37%)를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.60 (t,  $J_{\text{F-H}} = 73.0$  Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H).

[0440] 상온의 비활성 대기 하에서 건조 DMF (5 mL) 내의 에폭사이드 **AR** (160 mg, 0.37 mmol)의 교반된 용액으로 1*H*-테트라졸이 첨가되었고, 뒤이어  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (52 mg, 0.37 mmol)가 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고, 18 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 얼음물로 희석되었고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조되었고 감압 하에서 농축되었다. 생성된 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 45-50% EtOAc 구배로 용리)에 의해 정제되어 백색 고체인 **39** (60 mg, 0.12 mmol, 32%)를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.75-6.69 (m, 1H), 6.60 (t,  $J_{\text{F-H}} = 73.0$  Hz, 1H), 6.01 (s, *OH*), 5.64 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H). HPLC: 95.07%. MS(ESI):  $m/z$  497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0441] 표 1의 화합물 **40-48** 은 상업적으로 사용가능한 출발 물질 또는 제조된 중간체(표 1 참조)로부터 화합물 **39**와 동일한 조건을 사용하여 제조되었다

[0442] **실시예 18**



[0443]

[0444] **42**의 거울상 이성질체의 카이랄 분리용 HPLC분리

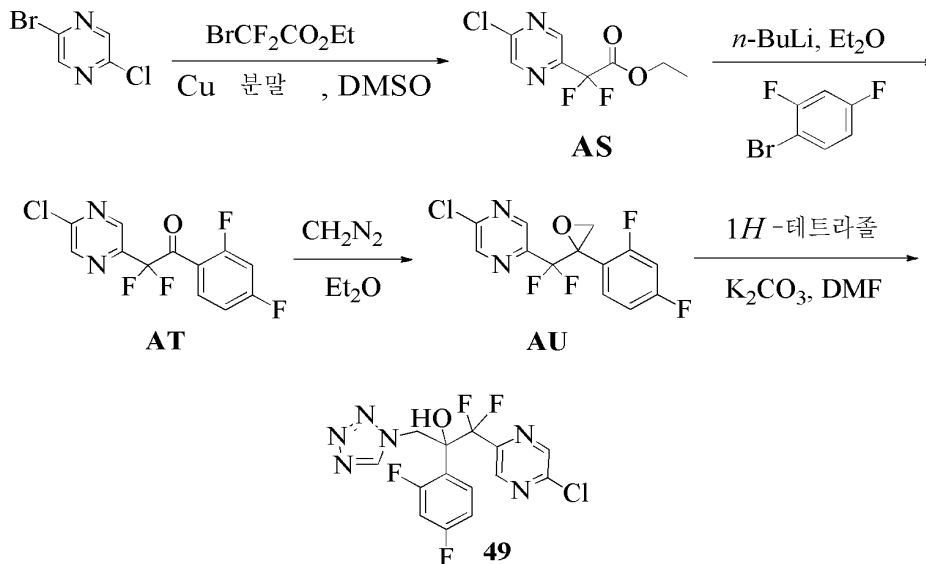
[0445] **42** (300 mg, 0.58 mmol)의 거울상 이성질체는 이동상 (A) *n*-헥산 - (B) EtOH (A:B = 90:10) 및 유속 15 mL/min인 CHIRALPAK IC<sup>®</sup> 컬럼 (250 x 20 mm, 5  $\mu$ )을 이용하여 분리용 HPLC로 분리되어 백색 고체인 **42(+)** (90 mg, 0.17 mmol, 30%)을 생성하였다.

[0446] 분석 데이터:

[0447] 카이랄 HPLC: 100% ee,  $R_t = 15.22$  min (CHIRALPAK IC<sup>®</sup> 컬럼, 250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ ; 이동상 (A) *n*-헥산 - (B)

EtOH (A:B = 90:10); 유속: 1.00 mL/min). 광학 회전  $[\alpha]_D^{25}$ : +33.04° (CH<sub>3</sub>OH내 c = 0.1%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 5.97 (s, OH), 5.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 15.0 Hz, 1H). HPLC: 99.78%. MS(ESI): m/z 515 [M+H]<sup>+</sup>.

[0448] 실시예 19



[0449]

[0450] 1-(5-클로로피리딘-2-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (49)

[0451] 상온에서 DMSO (10 mL) 내의 구리 분말 (3.0 g, 46.51 mmol)의 교반된 현탁액으로 에틸-브로모-2,2-디플루오로아세트산염 (4.7 g, 23.15 mmol)가 첨가되었고, 상온의 비활성 대기 하에서 1시간 동안 혼합물은 교반되었다. 반응 혼합물로 DMSO (20 mL) 내의 2-브로모-5-클로로피리딘 (3.0 g, 15.54 mmol)이 첨가되었고, 상온에서 추가로 16 h 동안 계속 교반되었다. 출발 물질의 소비 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 수용성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (40 mL)으로 희석되었고, Celite® 패드를 통해 여과 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL)로 세척되었다. 수집된 여과물은 H<sub>2</sub>O (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 액체인 에스테르 AS (1.12 g, 4.73 mmol, 31%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0452] -78 °C에서 Et<sub>2</sub>O (20 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.98 g, 5.08 mmol)의 교반된 용액으로 n-BuLi (헥산 내 1.6 M; 3.2 mL, 5.08 mmol)가 적가되었고, 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. -78 °C 에서 반응 혼합물로 Et<sub>2</sub>O (8 mL) 내의 화합물 AS (0.6 g, 2.54 mmol)의 용액이 첨가되었고, 추가로 5 분 동안 계속 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (20 mL)으로 퀀칭되었고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (40 mL) 및 소금물 (40 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 케톤 AT (0.7 g, 조화합물)를 생성하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H).

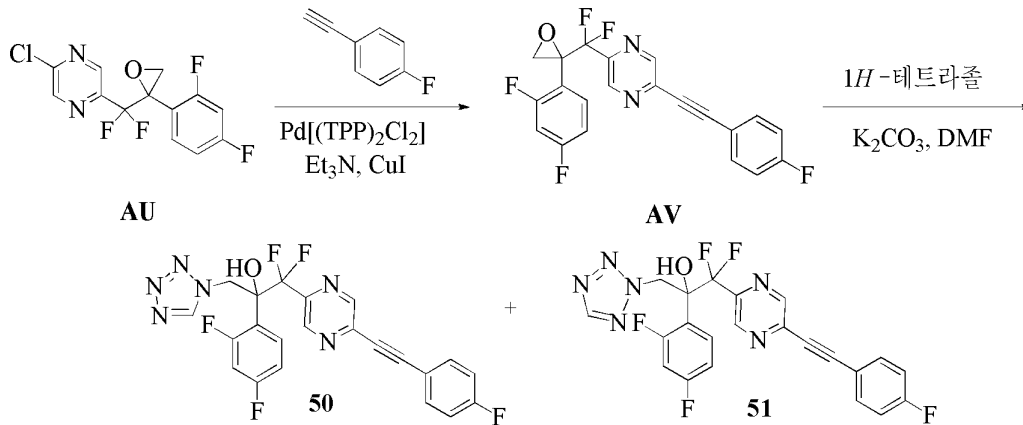
[0453] 0 °C에서 Et<sub>2</sub>O (10 mL) 내의 케톤 AT (0.6 g, 조화합물)의 교반 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C 에서 10% 수용성 KOH 용액 (50 mL) 및 Et<sub>2</sub>O (50 mL) 내에 NMU (1.0 g, 9.70 mmol)를 용해하고, 뒤이어 KOH 펠릿을



이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된] 이 첨가되었고, 0 °C 에서 30 분 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 상온까지 가열되었고, 16 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 (20% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 반고체인 에폭사이드 **AU** (0.27 g, 0.84 mmol, 2 단계를 거쳐 화합물 **AS**로부터 33%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H).

[0454] 상온의 비활성 대기 하에서 건조 DMF (6 mL) 내의 에폭사이드 **AU** (200 mg, 0.62 mmol)의 교반된 용액으로 1*H*-테트라졸 (65 mg, 0.93 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0.62 mmol)이 첨가되었다. 그 결과 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 70 °C까지 가열되어 16 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (30 mL)로 희석 및 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조혼합물을 생성하였다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (45% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 회백색 고체인 **49** (15 mg, 0.038 mmol, 6.2%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.23 (s, *OH*), 5.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H). HPLC: 95.27%. MS(ESI): *m/z* 390[M+2]<sup>+</sup>.

[0455] 실시예 20



[0456]

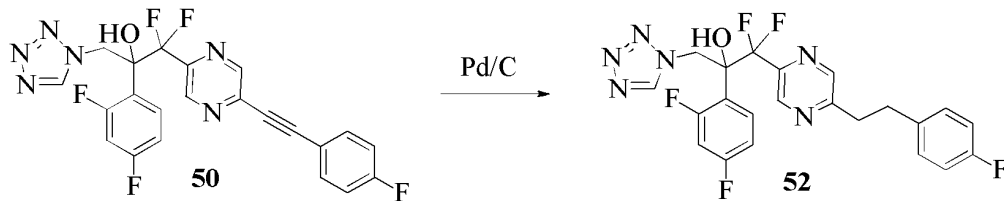
[0457] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-((4-플루오로페닐)에티닐)피라진-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (50) 및 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-((4-플루오로페닐)에티닐)피라진-2-일)-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (51)

[0458] 상온에서 THF (15 mL) 내의 에폭사이드 **AU** (94 mg, 0.29 mmol), 1-에티닐-4-플루오로벤젠 (57 mg, 0.47 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.1 mL, 0.72 mmol)의 교반된 용액으로 요오드화구리 (I) (CuI; 3 mg, 0.015 mmol)가 첨가되었다. 10 분 동안 비활성 기체 퍼지 후, 비활성 대기 하에서 반응 혼합물로 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 10.4 mg, 0.15 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 70 °C까지 가열되었고 3 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 Celite<sup>®</sup> 패드를 통해 여과되었고 EtOAc (4 x 15 mL)로 세척되었다. 여과물은 H<sub>2</sub>O (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 연노랑색(pale-yellow) 고체인 화합물 **AV** (40 mg, 0.099 mmol, 33%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H).

[0459] 상온의 비활성 대기 하에서 건조 DMF (10 mL) 내의 에폭사이드 **AV** (260 mg, 0.65 mmol)의 교반된 용액으로

$K_2CO_3$  (90 mg, 0.65 mmol) 및 1*H*-테트라졸 (70 mg, 0.97 mmol)이 연속적으로 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고, 16 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 후(TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고,  $H_2O$  (50 mL)로 희석 및 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 분리된 유기층은 무수  $Na_2SO_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 회백색의 고체인 **51** (15 mg, 0.03 mmol, 4.6%) (25% EtOAc/헥산으로 용리) 및 연갈색 고체인 **50** (30 mg, 0.06 mmol, 9.2%) (35% EtOAc/헥산으로 용리)을 생성하였다. **50**:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.63-7.60 (dd,  $J$  = 13.5, 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 5.64 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 5.61 (s, *OH*), 5.17 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 93.5%. MS(ESI):  $m/z$  472 [M-H]<sup>-</sup>. **51**:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.02 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 5.37 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 5.10 (s, *OH*). HPLC: 98.3%. MS(ESI):  $m/z$  472 [M-H]<sup>-</sup>.

[0460] **실시예 21**

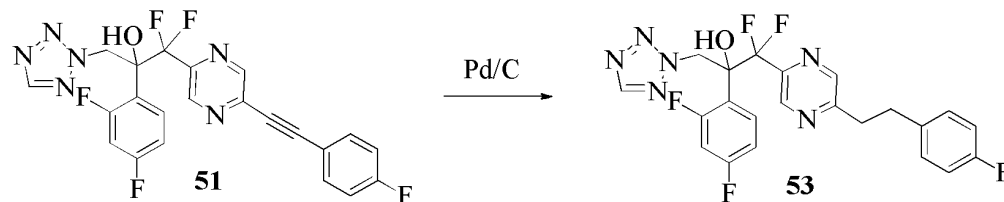


[0461]

[0462] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로펜에틸)피라진-2-일)-3-(1*H*-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (**52**)

[0463] 비활성 대기 하에서 EtOAc (10 mL) 내의 **50** (25 mg, 0.053 mmol)의 교반된 용액으로 탄소에 10% 팔라듐 (Pd/C; 5 mg)이 첨가되었고, 반응물은 상온에서 수소 대기 (풍선 압력) 하에 2 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 Celite® 패드를 통해 여과되었고 EtOAc (3 x 10 mL)로 세척되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 갈색 반고체인 **52** (22 mg, 0.046 mmol, 88%)를 생성하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.08 (s, *OH*), 5.59 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 5.15 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.15 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H). HPLC: 88.8%. MS (ESI):  $m/z$  477 [M+H]<sup>+</sup>.

[0464] **실시예 22**



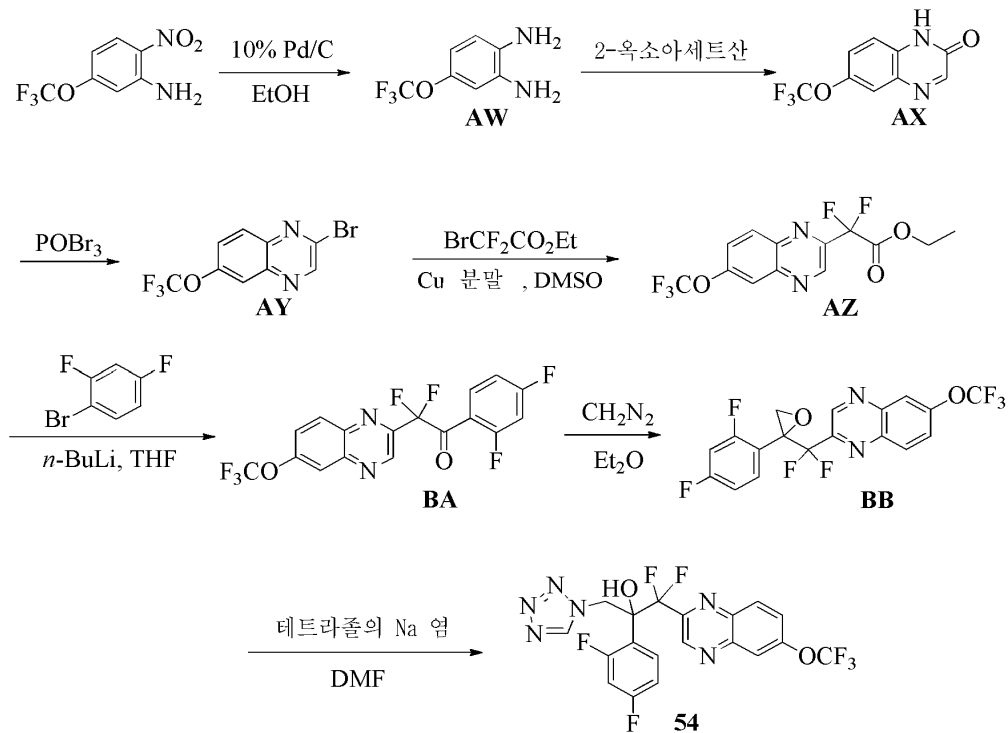
[0465]

[0466] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-1-(5-(4-플루오로펜에틸)피라진-2-일)-3-(2*H*-테트라졸-2-일)프로판-2-올 (**53**)

[0467] 비활성 대기 하에서 EtOAc (10 mL) 내의 **51** (30 mg, 0.063 mmol)의 교반된 용액으로 10% Pd/C (6 mg)으로 첨가되었고, 혼합물은 상온의 수소 대기 (풍선 압력) 하에서 2 시간 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 후 (TLC로

확인), 반응 혼합물은 Celite<sup>®</sup> 패드를 통해 여과되었고, EtOAc (3 x 10 mL)로 세척되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 갈색 반고체인 **53** (23 mg, 0.05 mmol, 76%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.95 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.32 (s, *OH*), 3.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). HPLC: 91.7%. MS(ESI): *m/z* 477 [M+H]<sup>+</sup>.

[0468] **실시예 23**



[0469]

[0470] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1*H*-테트라졸-1-일)-1-(6-(트리플루오로메톡시)퀴놀살린-2-일)프로판-2-올 (**54**)

[0471] 비활성 대기 하에서 EtOH (50 mL) 내의 2-니트로-5-(트리플루오로메톡시)아닐린 (5.0 g, 22.5 mmol)의 교반된 용액으로 10% Pd/C (1.2 g)이 첨가되었다. 그 결과 생긴 반응 혼합물은 상온의 수소 대기하에서 16 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 Celite<sup>®</sup> 패드를 통해서 여과되었고, EtOAc (3 x 50 mL)로 세척되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 오렌지색 시럽인 화합물 **AW** (4.0 g, 20.83 mmol, 93%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6.50-6.45 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.76-4.75 (br s, 4H). MS(ESI): *m/z* 194 [M+2]<sup>+</sup>.

[0472] 0 °C에서 CH<sub>3</sub>OH (40 mL) 내의 화합물 **AW** (4.0 g, 20.83 mmol)의 교반된 용액으로 2-옥소아세트산 (2.3 mL, 20.83 mmol)이 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 상온까지 가온되었고 24 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 H<sub>2</sub>O (50 mL)로 희석되었고 5 분 동안 교반되었다. 고체 침전물은 여과되었고 H<sub>2</sub>O (3 x 50 mL)로 세척되었다. 조 고체는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 연노랑색(pale-yellow) 고체인 화합물 **AX** (1.4 g, 6.08 mmol, 29.8%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.6 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 230 [M+H]<sup>+</sup>.

[0473] 상온에서 화합물 **AX** (0.85 g, 3.69 mmol)로 POBr<sub>3</sub> (2.1 g, 7.34 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로

130 °C까지 가열되었고, 2 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 얼음물로 희석 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (25 mL)으로 염기화 ((pH ~8) 되었고 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 희백색의 화합물 **AY** (0.65 g, 2.22 mmol, 65%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.89 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 295.9 [M+2]<sup>+</sup>.

[0474] DMSO (10 mL) 내의 구리 분말 (0.56 g, 0.89 mmol)의 교반된 현탁액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (0.9 g, 4.45 mmol)가 첨가되었고, 상온에서 1 h 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물로 화합물 **AY** (0.65 g, 2.22 mmol)가 첨가되었고, 상온에서 16 h 동안 계속 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)으로 퀀칭되었고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 연노랑색 (pale-yellow) 시럽인 에스테르 **AZ** (0.55 g, 1.63 mmol, 73.6%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.26 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0475] -78 °C에서 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.27 mL, 2.45 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 1.6 M; 1.5 mL, 2.45 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 비활성 대기 하에 30분 동안 교반되었다. -78 °C에서 반응 혼합물로 THF (5 mL) 내의 에스테르 **AZ** (0.55 g, 1.63 mmol) 용액이 첨가되었고, 추가로 1 h 동안 계속 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (50 mL)으로 퀀칭되고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (25 mL) 및 소금물 (25 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 황색 시럽인 케톤 **BA** (0.4 g, 0.98 mmol, 60%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 8.12-8.11 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H). MS(ESI): 405 [M+H]<sup>+</sup>.

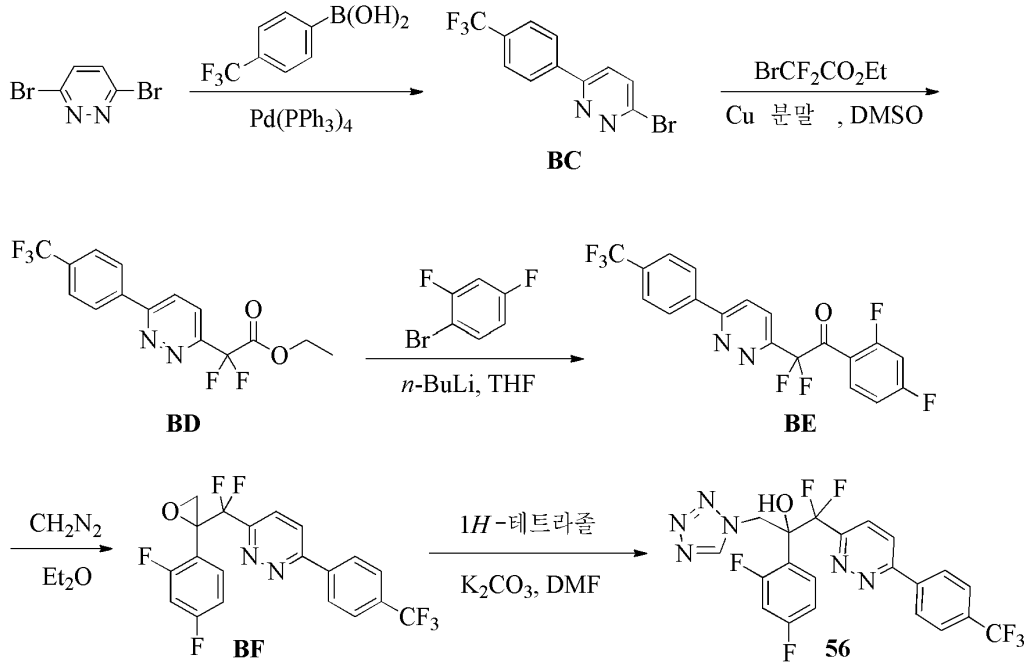
[0476] 0 °C에서 Et<sub>2</sub>O (15 mL) 내의 케톤 **BA** (0.4 g, 0.99 mmol)의 교반 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C에서 10% KOH 용액 (40 mL) 및 Et<sub>2</sub>O (40 mL)의 1:1 혼합물 내에 NMU (509 mg, 4.95 mmol)를 용해하고, 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된]이 첨가되었고, 30 분 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 상온까지 가온되었고, 추가로 4 h 동안 계속 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 휘발성 물질은 감압 하에서 증발되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 황색 시럽인 에폭사이드 **BB** (0.29 g, 0.69 mmol, 70%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). MS(ESI): 419 [M+H]<sup>+</sup>.

[0477] 상온의 비활성 대기 하에서 건조 DMF (5 mL) 내의 에폭사이드 **BB** (0.29 g, 0.69 mmol)의 교반된 용액으로 테트라졸의 나트륨염 (95 mg, 1.03 mmol)이 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고, 16 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 얼음물 (30 mL)로 희석되었고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조되었고 감압 하에서 농축되었다. 생성된 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 희백색 고체인 **54** (140 mg, 0.28 mmol, 41.4%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.69-6.68 (m, 1H), 5.73 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.67 (s, *OH*), 5.21 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC:

98.3%. MS(ESI):  $m/z$  489 [M+H]<sup>+</sup>.

[0478] 표 1의 화합물 55는 상업적으로 이용가능한 물질 또는 제조된 중간체 (표 1 참조)로부터 화합물 54와 동일한 조건을 사용하여 제조되었다.

[0479] 실시예 24



[0480]

[0481] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리다진-3-일)프로판-2-올 (56)

[0482] 상온에서 1,2-디메톡시에탄 (DME; 12 mL) 내의 3,6-디브로피리다진 (200 mg, 0.84 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)페닐브론산 (159.7 mg, 0.84 mmol) 내로 1M 소듐 카보네이트 (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 1.2 mL, 1.26 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 30 분 동안 아르곤 퍼지로 탈기체화되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물로 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; 29.1 mg, 0.025 mmol)이 첨가되었고, 혼합물은 상온에서 추가로 5 분 동안 탈기체화되었다. 반응 혼합물은 18 h 동안 환류 에서 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (50 mL) 로 희석 및 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (40 mL) 및 소금물 (40 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여 모노 및 비스-커플된 생성물 BC (150 mg, 2:1 ratio)의 혼합물을 생성하였고, 분리없이 다음 단계에서 사용되었다. (주의: 동일한 R<sub>f</sub> 에서 용리된 2 개의 화합물; 모든 특징적 양성자는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 확인되었다.) MS(ESI): 303 [M+H]<sup>+</sup>.

[0483] 상온에서 DMSO (3 mL) 내의 구리 분말 (0.75 g, 11.81 mmol)의 교반된 현탁액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (1.2 g, 5.92 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 1 h 동안 교반되었다. 혼합물로 DMSO (7 mL) 내의 화합물 BC (0.9 g, 혼합물) 용액이 첨가되었고, 상온에서 추가로 18 h 동안 계속하여 교반되었다. 반응의 완료 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)으로 퀀칭되었고 EtOAc (2 x 200 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 조물질 BD (0.7 g, 혼합물로서)를 생성하였고, 분리 없이 다음 단계에서 사용되었다. (주의: 모든 특징적 양성자는 <sup>1</sup>H NMR

스펙트럼에서 확인되었다.) LC-MS: 347.8 [M+H]<sup>+</sup> at 4.99 RT (73.75% 순도).

[0484] -78 °C에서 THF (5 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (83.67 mg, 0.43 mmol)의 교반된 용액으로 *n*-BuLi (헥산 내 1.6 M; 0.27 mL, 0.43 mmol)가 첨가되었고, 비활성 대기 하에서 1 h 동안 교반되었다. -78 °C 에서 반응 혼합물로 THF (3 mL) 내의 에스테르 **BD** (100 mg, 조화합물)가 첨가되었고, 추가로 2 h 동안 계속하여 교반 되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (50 mL)으로 킨칭되었고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되어 케톤 **BE** (100 mg, 조화합물)을 생성하였다. 혼합물은 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

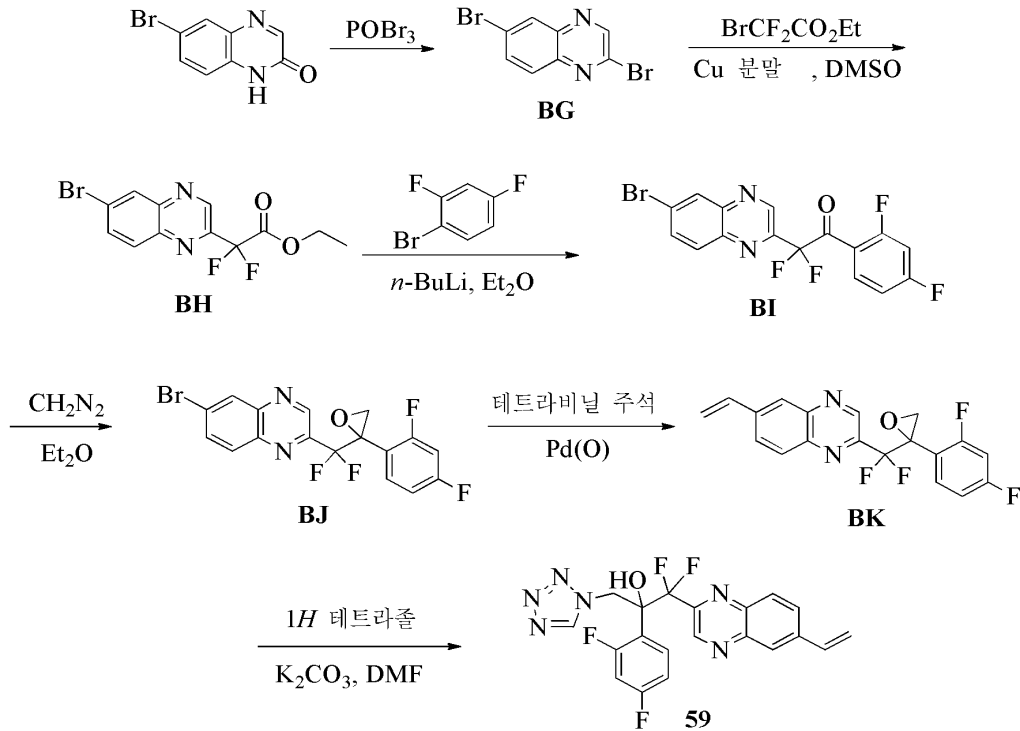
[0485] (주의: 모든 특징적 양성자는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 확인되었다.) MS(ESI): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

[0486] 0 °C 에서 Et<sub>2</sub>O (20 mL) 내의 케톤 **BE** (100 mg, 조화합물) 의 교반된 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C 에서 10% KOH 용액 (40 mL) 및 Et<sub>2</sub>O (40 mL)의 1:1 혼합물 내에 NMU (240 mg, 2.41 mmol)를 용해하고 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된] 이 첨가되었고, 혼합물은 1 h 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 상온까지 가온되었고, 추가로 5 h 동안 계속하여 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 **BF** (60 mg, 조화합물)를 생성하였다. 생성된 조혼합물은 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. (주의: 모든 특징적 양성자는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 내에서 확인되었다. MS (ESI): 429.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0487] 상온의 비활성 대기 하에서 건식 DMF (4 mL) 내의 에폭사이드 **BF** (60 mg, 조화합물)의 교반된 용액으로 1*H*-테트라졸 (19.25 mg, 0.27 mmol)이 첨가되었고, 뒤이어 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19.25 mg, 0.14 mmol)가 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고, 20 h 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 반응 혼합물은 얼음물 (50 mL)로 희석하였고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 생성된 조물질은 분리용 TLC (40% EtOAc/헥산으로 용리; R<sub>f</sub> = 0.2)로 정제되어 무색의 반고체인 **56** (11.5 mg, 0.02 mmol)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 3H), 5.70 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 97.6%. MS(ESI): *m/z* 499.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0488] 표 1의 화합물 **57** 및 **58**은 상업적으로 이용가능한 출발 물질 (표 1 참조)로부터 화합물 **56**과 동일한 조건을 이용하여 제조되었다.

[0489] 실시예 25



[0490]

[0491] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(6-비닐퀴놀살린-2-일)프로판-2-올 (59)

[0492]

상온에서 6-브로모퀴놀살린-2(1H)-온 (1.0 g, 4.44 mmol)으로  $\text{POBr}_3$  (2.54 g, 8.88 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로  $130\text{ }^\circ\text{C}$ 까지 가열되었고 2 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 중성화 및  $\text{EtOAc}$  (2 x 100 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 및 소금물 (100 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리)로 정제되어 회백색 고체인 화합물 **BG** (2.5 g, 9.0 mmol, 40%) 를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.96-7.82 (m, 2H).

[0493]

상온에서  $\text{DMSO}$  (15 mL) 내의 구리 분말 (0.77 g, 12.1 mmol)의 교반된 현탁액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세트레이트 (1.23 g, 6.09 mmol)가 첨가되었고, 반응 혼합물은 1 h 동안 교반되었다. 반응 혼합물로  $\text{DMSO}$  (5 mL) 내의 화합물 **BG** (0.85 g, 3.04 mmol) 용액이 첨가되었고, 상온에서 추가로 16 h 동안 계속하여 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 (50 mL)으로 쿨링되었고  $\text{EtOAc}$  (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리)으로 정제되어 회백색 고체인 에스테르 **BH** (0.53 g, 1.6 mmol, 53%)를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.34 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 4.40 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $\text{MS(ESI)}$ :  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0494]

$-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.32 g, 1.66 mmol)의 교반된 용액으로  $n\text{-BuLi}$  (헥산 내 1.6 M; 0.1 mL, 1.66 mmol)이 첨가되었고, 비활성 대기하에서 30 분 동안 교반되었다.  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  에서 반응 혼합물로  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) 내의 에스테르 **BH** (0.55 g, 1.66 mmol)가 첨가되었고, 추가로 5 분 동안 계속하여 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 (50 mL)으로 쿨링되었고,  $\text{EtOAc}$  (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) 및 소금물 (25 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%

EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 회백색의 고체인 케톤 **BI** (0.58 g, 1.46 mmol, 88%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22-7.88 (m, 3H), 7.10-6.92 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H). MS(ESI):  $m/z$  400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

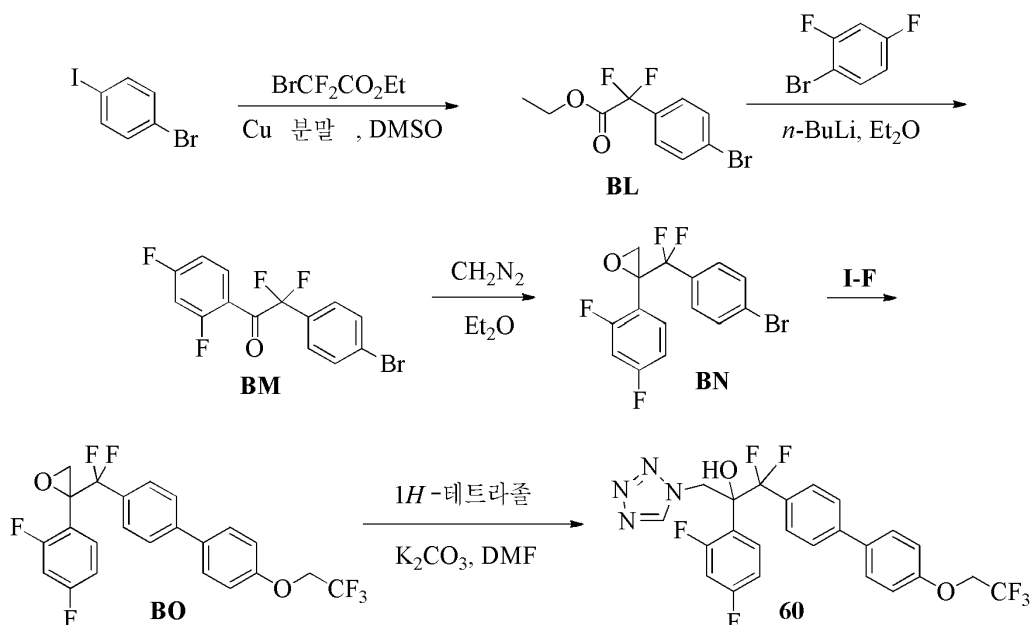
[0495] 0 °C 에서  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) 내의 케톤 **BI** (0.59 g, 1.46 mmol)의 교반된 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C 에서 10% KOH 용액 (20 mL) 및  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL)의 1:1 혼합물 내에 NMU (0.75 g, 7.3 mmol)를 용해하고 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된]이 첨가되었고, 혼합물은 30분 동안 교반되었다. 그 결과 생긴 혼합물은 상온까지 가온되었고, 추가로 4 h 동안 계속하여 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여 황색 시럽인 에폭사이드 **BJ** (0.53 g, 1.28 mmol, 88%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H). MS(ESI):  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0496] 1,4-디옥산 (20 mL) 내의 화합물 **BJ** (0.32 g, 0.72 mmol) 및 테트라비닐틴 (0.115 g, 0.72 mmol)의 교반된 용액은 상온에서 10 분 동안 비활성 기체 퍼지로 탈기체화되었다. 반응 혼합물로  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.08 g, 0.073 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 추가 10 분 동안 탈기체화되었다. 그런 다음 반응 혼합물은 70 °C에서 3 시간 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, Celite<sup>®</sup> 패드를 통해 여과되었고 여과물은 감압 하에서 농축되어 조물질을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (7% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여 무색 액체인 화합물 **BK** (0.15 g, 0.41 mmol, 57%)를 생성하였다. 이 물질은 일부 주석 불순물을 함유하고 있고 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 8.10 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.04 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H). MS(ESI):  $m/z$  361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0497] 상온의 비활성 대기 하에서 건식 DMF (10 mL) 내의 에폭사이드 **BK** (150 mg, 0.41 mmol)의 교반된 용액으로 1H-테트라졸 (43 mg, 0.61 mmol)이 첨가되었고, 뒤이어  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (57 mg, 0.41 mmol)가 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C까지 가열되었고, 16 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 얼음물 (30 mL)로 희석되었고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 크로마토 그래피 (40% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 무색의 걸쭉한 시럽인 **59** (35 mg, 0.08 mmol, 20%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.06 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 5.71 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.60 (d,  $J = 11$  Hz, 1H) 5.21 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H). HPLC: 94%. MS(ESI):  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



[0498] 실시예 26



[0499]

[0500] 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,1-디플루오로-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(4'-(2,2,2-트리플루오로에톡시)비페닐-4-일)프로판-2-올 (60)

[0501]

DMSO (20 mL) 내의 구리 분말 (1.8 g, 28.3 mmol)의 현탁액으로 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (1.8 mL, 14.13 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 상온의 비활성 대기 하에 1 h 동안 교반되었다. 그 결과로 생긴 용액으로 1-브로모-4-아이오도벤젠 (2.0 g, 7.07 mmol)이 첨가되었고, 상온에서 10 h 동안 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (30 mL)으로 킨칭되고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2.5% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여 액체인 에스테르 BL (2.1 g, 7.53 mmol, 72%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0502]

-78 °C에서 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.2 mL, 1.79 mmol)의 교반된 용액으로 n-BuLi (헥산 내 1.6 M; 1.1 mL, 1.79 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 비활성 대기 하에서 30 분 동안 교반되었다. -78 °C에서 반응 혼합물로 Et<sub>2</sub>O (5 mL) 내의 에스테르 BL (500 mg, 1.79 mmol)의 용액이 첨가되었고, 추가로 2 h 동안 계속하여 교반되었다. 출발 물질의 소비가 완료된 후 (TLC로 확인), 반응 혼합물은 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 킨칭되었고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여 연노랑색 (pale-yellow) 액체인 케톤 BM (400 mg, 1.15 mmol, 64%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85-7.80 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H).

[0503]

-5 °C에서 Et<sub>2</sub>O (15 mL) 내의 케톤 BM (1.7 g, 4.91 mmol)의 교반된 용액으로 새로 제조된 디아조메탄 [0 °C에서 10% KOH 용액 (25 mL) 및 Et<sub>2</sub>O (25 mL)의 1:1 혼합물 내에 NMU (2.5 g, 24.56 mmol)를 용해하고, 뒤이어 KOH 펠릿을 이용하여 유기층을 분리 및 건조하여 제조된]이 첨가되었고, 혼합물은 2 h 동안 교반되었다. 그 결과 생긴 반응 혼합물은 상온까지 가온되었고, 추가로 16 h 동안 계속해서 교반되었다. 반응의 진행은 TLC로 확인되었다. 그런 다음 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 조생성물을 생성하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2-3% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제되어 반고체인 에폭사이드 BN (1.5 g, 4.9 mmol, 88%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55-7.51 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.86-6.71 (m, 2H), 3.25 (d, J = 5.0 Hz,

1H), 2.97-2.91 (m, 1H).

[0504] 상온의 비활성 대기 하에서 THF-H<sub>2</sub>O (15 mL, 8:2 v/v) 내의 에폭사이드 **BN** (100 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액으로 연속적으로 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg, 0.83 mmol) 및 보로네이트 **I-F** (120 mg, 0.33 mmol)가 첨가되었다. 10 분 동안 질소 퍼지 후, 비활성 대기 하에서 반응 혼합물로 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68 mg, 0.083 mmol)가 첨가되었고, 그 결과로 생긴 혼합물은 70 °C 에서 4 h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, H<sub>2</sub>O (15 mL) 로 희석 및 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 H<sub>2</sub>O (20 mL) 및 소금물 (20 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 진공하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(3-4% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제되어 백색 고체인 **BO** (110 mg, 0.26 mmol, 86%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62-7.43 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 455 [M-H]<sup>-</sup>.

[0505] 상온의 비활성 대기 하에서 건식 DMF (5 mL) 내의 에폭사이드 **BO** (120 mg, 0.26 mmol)의 교반된 용액으로 1*H*-테트라졸 (28 mg, 0.39 mmol)이 첨가되었고, 뒤이어 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (73 mg, 0.52 mmol)가 첨가되었다. 그 결과로 생긴 반응 혼합물은 점진적으로 65 °C 까지 가열되었고 8 h 동안 교반되었다; 반응의 진행은 TLC에 의해 확인되었다. 그런 다음 반응 혼합물은 얼음물로 희석되었고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 분리된 유기층은 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 소금물 (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용리) 로 정제되어 연노랑색(pale-yellow) 고체인 **60** (20 mg, 0.04 mmol, 15%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.65 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.42-4.37 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H). MS(ESI): *m/z* 527 [M+H]<sup>+</sup>.

[0506] 표 1의 화합물 **61**은 상업적으로 이용할 수 있는 출발 물질 (표 1 참조)로부터 화합물 **60**과 동일한 조건을 사용하여 제조되었다.

[0507] HPLC 방법 A 사양

[0508] 컬럼: Aquity BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ)

[0509] 이동상: A) 아세트나이트릴; B) 0.025% aq TFA

[0510] 유속: 0.50 mL/min

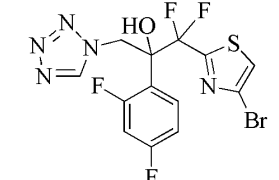
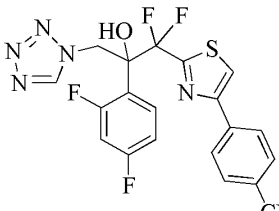
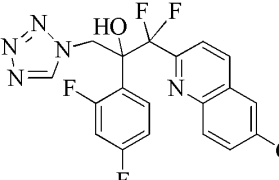
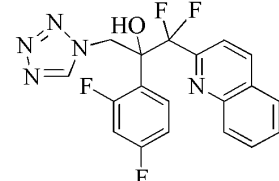
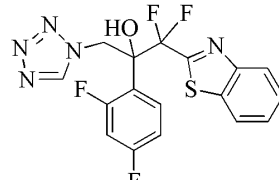
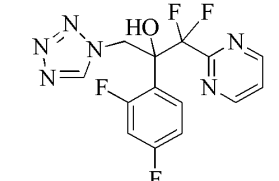
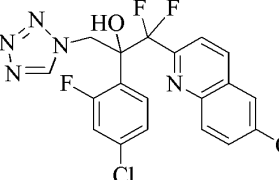
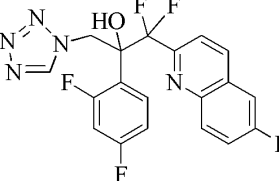
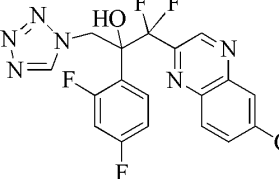
[0511] 시간 (min)/%B: 0.01/90, 0.5/90, 3/10, 6/10

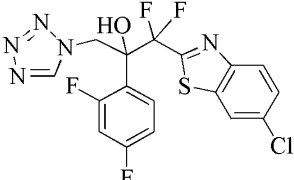
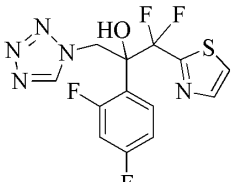
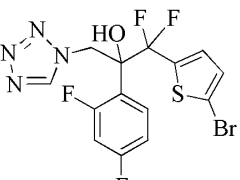
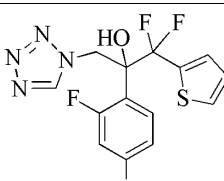
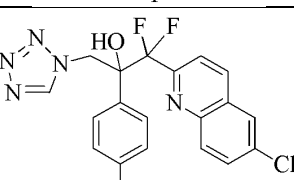
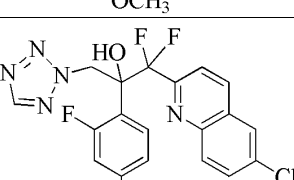
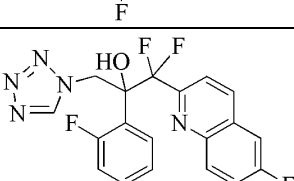
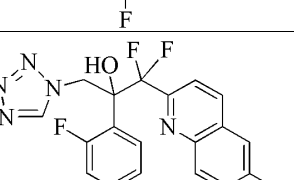
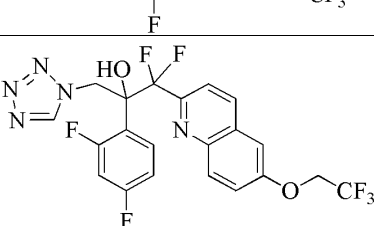
**표 1**

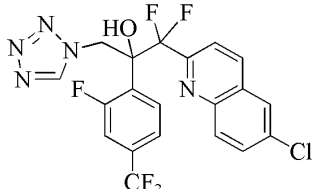
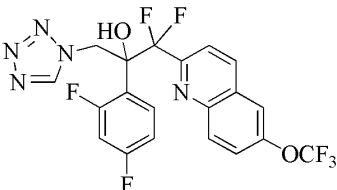
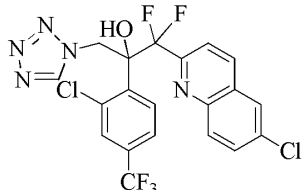
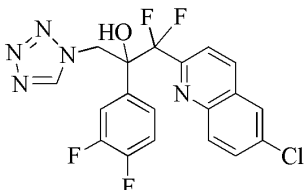
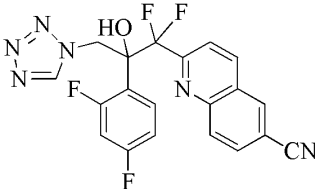
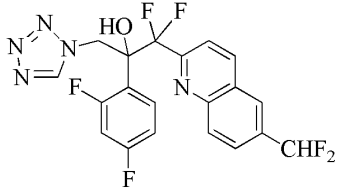
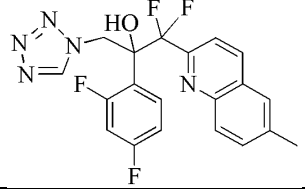
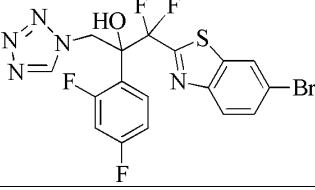
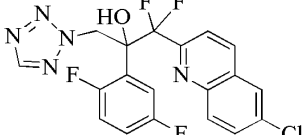
실시에 화합물의 구조

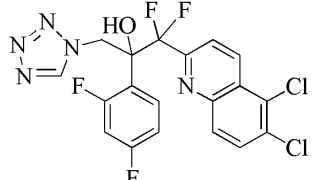
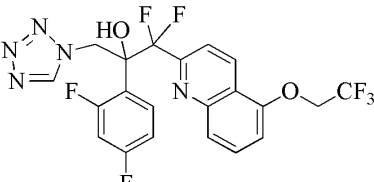
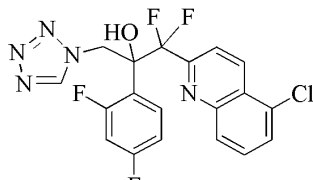
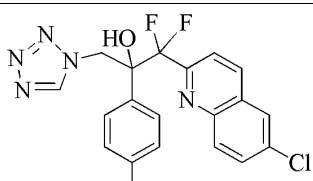
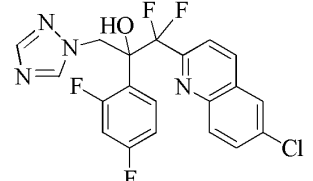
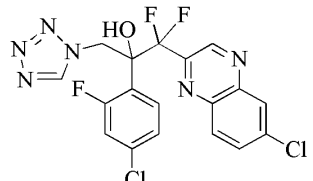
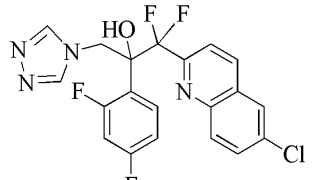
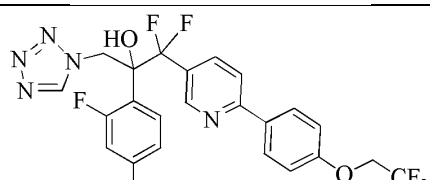
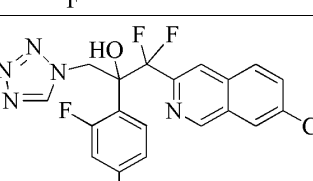
[0512]

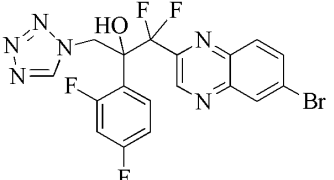
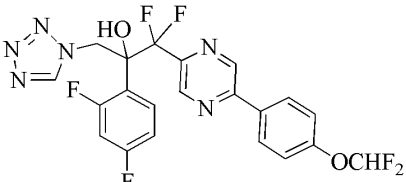
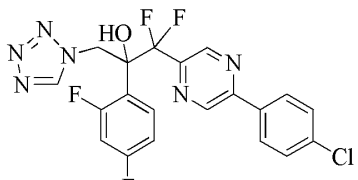
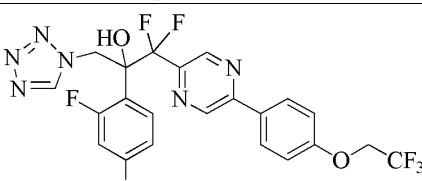
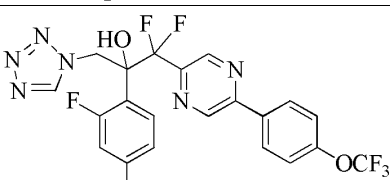
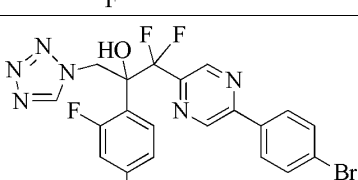
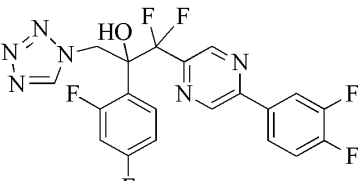
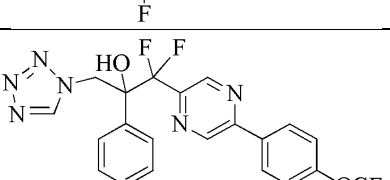
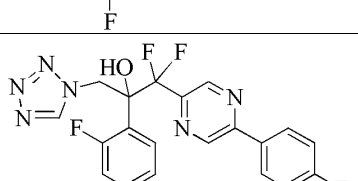
화합물 번호	구조	출발 물질
1		실시에 1 참조

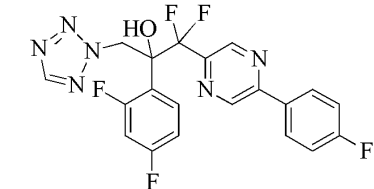
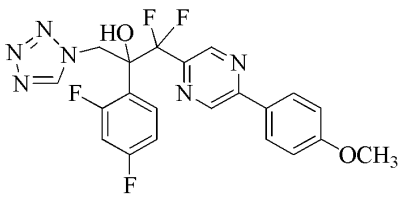
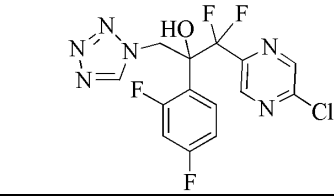
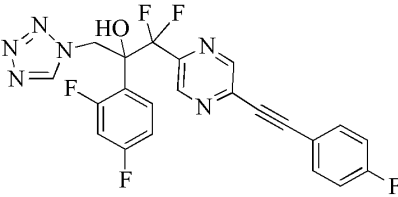
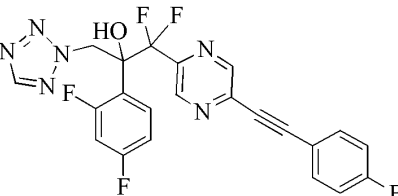
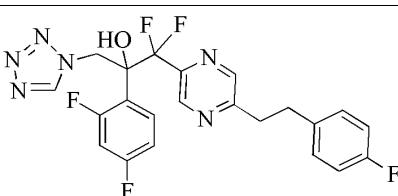
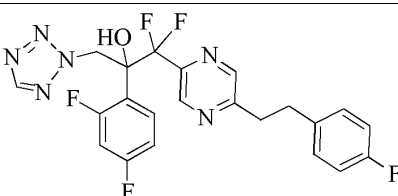
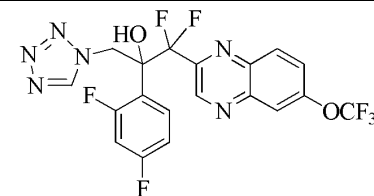
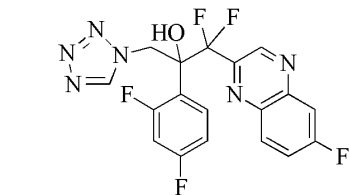
2		실시예 2 참조
3		실시예 3 참조
4		실시예 4 참조
5		실시예 5 참조
6		실시예 6 참조
7		실시예 7 참조
8		실시예 8 참조
9		실시예 9 참조
10		실시예 10 참조

11		실시예 11 참조
12		2-브로모티아졸
13		2,5-디브로모티오펜
14		2-아이오도티오펜
15		1-브로로-4-메톡시벤젠
16		2-브로모-6-클로로퀴놀린; 2-브로모-6-클로로퀴놀린
17		6-플루오로퀴놀린
18		6-(트리플루오로메틸)퀴놀린
19		2-브로모-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (I-A, 실시예 12)

20		1-브로모-2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠; 2-브로모-6-클로로퀴놀린
21		2-브로모-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (I-B, 실시예 12)
22		1-브로모-2-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤젠; 2-브로모-6-클로로퀴놀린
23		4-브로모-1,2-디플루오로벤젠; 2-브로모-6-클로로퀴놀린
24		퀴놀린-6-카르보나이트릴 (I-C, 실시예 12)
25		6-(디플루오로메틸)퀴놀린 (I-D, 실시예 12)
26		6-메틸퀴놀린
27		2,6-디브로모벤조[d]티아졸
28		2-브로모-1,4-디플루오로벤젠; 2-브로모-6-클로로퀴놀린

29		5,6-디클로로퀴놀린
30		5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린(I-E, 실시예 12)
31		5-클로로퀴놀린
32		1-브로모-4-플루오로벤젠; 2-브로모-6-클로로퀴놀린
33		1,2,4-트리아졸; 2-브로모-6-클로로퀴놀린
34		브로모-4-클로로-2-플루오로벤젠; 2-브로모-6-클로로퀴놀린
35		실시예 13 참조
36		실시예 14 참조
37		실시예 15 참조

38		실시예 16 참조
39		실시예 17 참조
40		(4-클로로페닐)보론산
41		4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보란 (I-F, 실시예 12)
42		(4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산
43		(4-브로모페닐)보론산
44		(3,4-디플루오로페닐)보론산
45		1-브로모-4-플루오로벤젠
46		(4-플루오로페닐)보론산

47	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO) and two fluorine atoms (F). This central carbon is also bonded to a 1,2,4-triazole ring and a 4-fluorophenyl ring. The triazole ring is further substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>	(4-플루오로페닐)보론산
48	 <p>The structure is similar to entry 47, but the phenyl ring attached to the triazole ring has a methoxy group (OCH<sub>3</sub>) at the para position.</p>	(4-메톡시페닐)보론산
49	 <p>The structure is similar to entry 47, but the phenyl ring attached to the triazole ring has a chlorine atom (Cl) at the para position.</p>	실시예 19 참조
50	 <p>The structure is similar to entry 47, but the phenyl ring attached to the triazole ring has an ethynyl group (-C≡C-) at the para position, which is further substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>	실시예 20 참조
51	 <p>The structure is similar to entry 50, but the ethynyl group is substituted with a 4-fluorophenyl group at the other end.</p>	실시예 20 참조
52	 <p>The structure is similar to entry 47, but the phenyl ring attached to the triazole ring has a propyl chain (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) at the para position, which is further substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>	실시예 21 참조
53	 <p>The structure is similar to entry 52, but the propyl chain is substituted with a 4-fluorophenyl group at the other end.</p>	실시예 22 참조
54	 <p>The structure is similar to entry 47, but the phenyl ring attached to the triazole ring has a trifluoromethyl group (-OCF<sub>3</sub>) at the para position.</p>	실시예 23 참조
55	 <p>The structure is similar to entry 47, but the phenyl ring attached to the triazole ring has a fluorine atom (F) at the para position.</p>	4-플루오로벤젠-1,2-디아민



56		실시예 24 참조
57		(4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산
58		(4-플루오로페닐)보론산
59		실시예 25 참조
60		실시예 26 참조
61		(4-플루오로페닐)보론산

**표 2**

표 1의 실시예 화합물의 분석 데이터

특허 실시예 #	HPLC 방법	HPLC 보존 시간 (min)	ESIMS (M+H)
1	A	2.53	393
2	A	2.32	438
3	A	2.48	460.9
4	A	2.62	438
4(-)	A	2.67	438
5	A	2.44	404
6	A	2.44	410
7	A	1.82	355
8(-)	A	2.76	454
9(+)	A	2.6	484 (M+2)
10(-)	A	2.51	439
11	A	2.65	444.6

[0513]

12	A	2.08	360
13	A	2.57	453 (M-1)
14	A	2.37	359
15	A	2.53	432
16	A	2.78	438
17	A	2.5	422
18	A	2.65	472
19	A	2.71	502
20	A	2.82	488
21	A	2.73	488
22	A	2.84	504.8
23	A	2.62	438
24	A	2.33	429
25	A	2.46	454
26	A	2.66	418.2
27	A	2.73	490.2
28	A	2.63	438
29	A	2.83	472.8
30	A	2.67	502.4
31	A	2.63	438
32	A	2.56	420
33(+)	A	2.57	437
34	A	2.55	455
35	A	2.32	437
36	A	2.69	528
37	A	2.58	438
38	A	2.56	483
39	A	2.61	497
40	A	2.78	465.1
41	A	2.72	529
42	A	2.85	515
43	A	2.85	515.4
43(+)	A	2.81	509
44	A	2.62	467.4
45	A	2.77	497.4
46	A	2.52	447.4 (M-1)
47	A	2.65	447.3 (M-1)
48	A	2.52	461.3
49	A	2.21	387.4 (M-1)
50	A	2.65	473.9
51	A	2.77	473.8
52	A	2.57	477.6
53	A	2.68	477
54	A	2.65	498.4
55	A	2.33	423.5
56	A	2.61	499.4
57	A	2.67	515.4
58	A	2.37	449.6
59	A	2.46	431.4
60	A	2.82	527
61	A	2.84	

- [0514] **실시예 27: 금속효소 활성**
- [0515] A. 최소 억제 농도 (MIC) (*C. albicans*)
- [0516] 본 명세서의 화합물은 표준화된 절차(CLSI M27-A2)를 사용하여 보통 계통인 진균, *C. albicans*의 성장을 억제하는 능력을 평가하였다.
- [0517] DMSO 내에서 시험 화합물 및 표준(standards)의 원액은 1,600 µg/mL (*C. albicans*)로 제조되었다. 순차적인 11개의 1/2 희석된 화합물이 RPMI + MOPS 내의 96-웰 플레이트에 제조되었다. 검정 농도 범위는 8 - 0.001 µg/mL (*C. albicans*)이었다. *C. albicans*의 세포 부유액은 제조되었으며, 약  $3.7 \times 10^3$  집락형성단위/mL(cfu/mL)의 농도로 각 웰에 첨가되었다. 모든 시험은 2번 진행되었다. 접종된 플레이트는  $35 \pm 1$  °C에서 약 48시간동안 배양되었다. 배양이 완료되면, 각 플레이트의 웰은 진균 생장의 존재가 육안으로 평가되었다.
- [0518] 플루코나졸 및 시험 화합물에서, MIC는 생장이 유의적으로 감소(약 50% 감소)되는 농도이다. 보리코나졸에서 MIC는 *C. albicans* 생장이 50%로 감소된 농도이다 (per CLSI, M27-A2). QC 목적을 위해 *C. krusei* 분리균 ATCC 6258 ( $4.0 \times 10^3$  cfu/mL)은 VOR 검정에 포함되었다. 상기 분리균은 보리코나졸에 대해 배향 성장(trailing growth)을 나타내지 않았으므로, MIC는 생장이 완전히 억제되는 농도이었다.
- [0519] B. 간 시토크롬 P450 효소의 억제
- [0520] 각각의 시험 화합물 용액은 각각 DMSO:MeCN (50:50 v/v)로 단계희석되어 20000, 6000, 2000, 600, 200 및 60 µM의 농도로 제조되었다. 그리고 나서, 각각의 시험 화합물 용액은 DMSO:MeCN:탈이온수 (5:5:180 v/v/v)를 사용하여 1000, 300, 100, 30, 10 및 3 µM의 농도로 20배 희석되었다. 동질효소 억제제의 혼합물(각각의 동질효소 2C9, 2C19 및 3A4의 특이적 억제제인 설파페나졸, 트라닐사이프로민 및 케토코나졸)은 DMSO:ACN (50:50 v/v)를 사용한 단계희석을 통해 6000, 2000, 600, 200, 60, 20, 6 및 2 µM 농도의 각 억제제를 포함하도록 제조되었다. 그리고 나서, 혼합된 억제제 용액은 DMSO:MeCN:탈이온수 (5:5:180 v/v/v)를 사용하여 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3 및 0.1 µM의 농도로 20배 희석되었다. 최종 반응 혼합물 내의 시험 화합물 또는 억제제 혼합물에 포함되는 유기 용매의 함량은 2% v/v였다.
- [0521] 혼주(pooled) 인간 간-마이크로솜 현탁액(20 mg/mL)은 포스페이트 버퍼로 희석되어 5 mg/mL 현탁액을 생성하였다. NADPH 용액은 5 mM 농도로 포스페이트 버퍼 내에서 제조되었다. 각 기질의 분리된 원액은 DMSO:MeCN (50:50 v/v) 내에서 제조, 혼합되었으며, 포스페이트 버퍼 내에서 희석되어 실험적으로 결정된  $K_m$  농도의 5배인 각 기질을 포함하는 단일 용액을 생성하였다. 최종 반응 혼합물 내의 기질 혼합물에 포함되는 유기 용매의 함량은 1% v/v였다.
- [0522] 기질 용액 및 마이크로솜 현탁액은 1:1 부피비로 혼합, 혼합되었으며 PCR 플레이트의 반응웰로 분배되었다. 각 농도에서의 각각의 시험 화합물 또는 혼합된 억제제 용액은 웰에 첨가되었으며, 반복적인 흡입-분주 사이클로 혼합되었다. 활성 대조군에서, 블랭크 포스페이트 버퍼 용액은 시험 화합물 용액 대신에 첨가되었다. 반응을 시작하기 위한 NADPH 용액을 첨가하기 전에 반응 혼합물은 37 °C에서 약 2분 동안 평형을 유지하였으며, 반응 혼합물은 파이펫으로 혼합되었다. NADPH가 첨가되고 10분 후, 반응 혼합물 차가운 아세트나이트릴로 쿨링되었다. 시료는 약 1분동안 오비탈 웨이킹(orbital shaking)을 통해 혼합되었으며, 10분 동안 2900 RCF에서 원심분리되었다. 상청액 부분은 양이온 모드 내에서 전자분무이온화 삼중사극자 질량 분석법에 의한 탐지와 함께 농도구배 역상(reverse-phase) HPLC로 분석되었다.
- [0523] 데이터는 S자 모양 투여량(dose)-반응 곡선에 대응되었으며, 각 시험 화합물의 억제능은 이의  $IC_{50}$  수치로 결정되었다.

[0524] 결과

실시예	Candida MIC*	CYP2C9 IC50	CYP2C19 IC50	CYP3A4 IC50
9	0.016	13	12	11
10	0.125	42	29	45
플루코나졸	0.5	29	8.2	8.0
보리코나졸	0.016	14	15	13

[0525] Candida albicans MIC 는 µg/ml 로 표현되었으며; CYP IC<sub>50</sub> 는 µM 로 표현된다.

[0526] C. 최소억제농도 (MIC) (*Septoria tritici*)

[0527] 화합물은 곰팡이를 위한 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 희석 평가 프로토콜을 기반으로 한 절차를 사용하여 보통계통인 진균 식물 병원체 *Septoria tritici* (ATCC 26517)의 성장을 억제하는 능력을 평가하였다.

[0528] DMSO 내에서 시험 화합물 및 표준(standards)의 원액은 6400 µg/mL로 제조되었다. 각각의 원액은 3-(N-모르폴리노)프로판술폰산 (MOPS) 버퍼 및 2% DMSO를 포함하는 RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) 배양액 (medium) 내에서 16 내지 0.016 µg/mL의 범위로 2-배 희석 시리즈 제조를 위해 사용되었다 (총 11개의 화합물 농도). 희석의 100 µL 표본은 96-웰 마이크로티터 플레이트의 11 (0.016 µg/mL 화합물)을 통해 컬럼 1 (16 µg/mL 화합물)로 첨가되었다. 상기 포맷은 마이크로티터 플레이트의 두 번째 줄에 복제되었다. 따라서 각각의 마이크로티터 플레이트는 두 번 복제된 네개의 시험 또는 대조 화합물의 11 농도를 포함할 수 있다. RPMI-1640/MOPS/2% DMSO 배양액의 100 µL 표본은 마이크로티터 플레이트의 컬럼 12 (화합물 대조 없음)에 첨가되었다.

[0529] *S. tritici*의 신선한 배지는 DMSO 없이 RPMI/MOPS 배양액 내에서 약 5 x 10<sup>4</sup> 집락형성단위/mL (cfu/mL) 의 용액 제조를 위해 사용되었다. 상기 용액의 100 µL 표본은 마이크로티터 플레이트 내의 모든 96 웰에 첨가되었다. 이는 1% DMSO 및 약 2.5 x 10<sup>4</sup> cfu/mL of *S. tritici*.를 포함하는 200 µL의 RPMI/MOPS 배양액 내의 8 µg/mL 내지 0.008 µg/mL의 각각 시험 또는 대조 화합물의 최종 농도이다. 상기 검정 플레이트는 7일간 22 °C에서 흔들림 없이 암흑 속에서 배양되었다. 각 화합물의 MIC는 대조군과 비교하여 *S. tritici*의 생장이 50% 감소된 농도에서 육안으로 결정되었다 (컬럼 12).

[0530] 표 3의 경우, 평가 척도는 하기와 같다:

MIC (µg/mL)	평가(Rating)
≤ 0.5	A
> 0.5 – 1.5	B
> 1.5 – 4	C
> 4	D
시험되지 않음	E

[0531]

**표 3**

[0532] 표1의 화합물의 MIC 데이터

실시예 #	<i>Septoria</i> 평가
1	E
2	C
3	E
4	A
4(-)	A
5	E

6	A
7	E
8(-)	A
9(+)	A
10(-)	A
11	A
12	D
13	A
14	B
15	C
16	B
17	A
18	A
19	B
20	B
21	A
22	C
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	C
31	C
32	A
34	A
35	C
36	C
37	A
38	A
39	A
40	B
41	A
42	A
43	A
43(+)	A
44	B
45	C
46	B
47	D
48	A
49	E
50	A
51	C
52	A
53	C
54	C
55	C
56	B

57	A
58	C
59	B
60	C
61	B

[0533] D. 살균력 vs. 적수병(leaf rust)의 평가 (병원 *Puccinia recondita tritici* = *Puccinia triticina*; Bayer code PUCCRT).

[0534] 밀 식물 (variety Yuma)은 묘목이 첫번째 잎이 완전히 확장될 때까지 흙을 사용하지 않는 이탄-기반의 화분재 혼합물(soil-less peat-based potting mixture, Metromix)에서 씨앗으로부터 성장된다. 각 화분은 3-8개의 묘목을 포함한다. 상기 식물들은 제형화된 화합물로 적셔질 때까지 분무되었다. 화합물은 10 vol.% 아세톤 + 90 vol.% 트리톤 X 물 (탈이온화된 물 99.99 wt% + 0.01 wt% 트리톤 X 100) 내에서 50 ppm으로 제형화되어, “제형화된 시험 화합물”을 생성하였다. “제형화된 시험 화합물”은 약 1500 L/ha의 분무체적이 가해지는 두개의 반대 공기 원자화 노즐 (opposing air atomization nozzles)을 사용하여 식물에 도포되었다. 다음 날, 잎은 *Puccinia recondita tritici*의 수용성 흄 현탁액으로 접종되었고 식물은 고습도에서 밤새 유지되어 흄이 싹트고 잎이 감염되었다. 이후 식물은 대조 식물의 질환이 진전 또는 치료를 받지 않을 때까지 온실로 옮겨졌다. 발병도는 병진진 속도에 따라 7-9일 후에 평가되었다. 화합물 4(-), 9(+), 11, 13, 18, 21, 25, 26, 27, 28, 32, 34, 37, 38, 39, 42, 43, 48, 51, 52, 56, 57, 및 59는 50 ppm에서 PUCCRT에 대한 시험을 위해 선택되었다. 50 ppm에서 >80% 질환 제어가 제공된 화합물은 4(-), 9(+), 11, 13, 18, 21, 25, 26, 27, 28, 32, 34, 37, 38, 39, 42, 43, 48, 52, 56, 및 57이 포함된다.

[0535] 참조 문헌의 포함

[0536] 본원에서 인용되는 모든 참조 문헌(논문, 특허등록공보, 특허공개공보 및 계류 중인 특허 출원 포함)의 내용은 본원에 참고로서 명백히 포함된다.

[0537] 등가물

[0538] 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본원에 개시된 본 발명의 특이적인 실시예의 수많은 등가물을 인식할 수 있거나, 반복 실험없이 알아낼 수 있다. 이러한 등가물은 청구항에 포함되도록 의도되어 있다.