	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0072154 (43) 공개일자 2016년06월22일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  <i>C07D 213/77</i> (2006.01) <i>A01N 43/56</i> (2006.01)  <i>A01N 47/40</i> (2006.01) <i>C07D 401/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류  <i>C07D 213/77</i> (2013.01)  <i>A01N 43/56</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7012456  (22) 출원일자(국제) 2014년10월17일  심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년05월12일  (86) 국제출원번호 PCT/US2014/061027  (87) 국제공개번호 WO 2015/058028  국제공개일자 2015년04월23일</p> <p>(30) 우선권주장  61/892,132 2013년10월17일 미국(US)  (뒷면에 계속)</p>		<p>(71) 출원인  <b>다우 아그로사이언시즈 엘엘씨</b>  미국 인디애나주 46268-1054 인디애나폴리스 자이언스빌 로드 9330</p> <p>(72) 발명자  <b>양 치양</b>  미국 46077 인디애나주 지온스빌 미어스 드라이브 11437  <b>로르스바흐 베스</b>  미국 46220 인디애나주 인디애나폴리스 해버포드 애비뉴 6034  (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인  <b>양영준, 류현경</b></p>

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **살충성 화합물의 제조 방법**

### (57) 요약

본원은 살충성 화합물의 제조 방법, 및 살충제로서 유용하며 살충성 화합물의 제조에서 유용한 화합물을 제공한다. 본원은 추가로 시판 중인 출발 물질로부터 높은 수율로 살충성 티오에테르 및 살충성 술폰시드를 제조하기 위한 효율적 및 경제적인 합성 화학적 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A01N 47/40** (2013.01)

**C07D 401/04** (2013.01)

(72) 발명자

**로쓰 개리**

미국 48640 미시건주 미들랜드 이스트 스튜어트 로드 1250

**니야즈 노오르모하메드 엠**

미국 46280 인디애나주 인디애나폴리스 새러토가 서클 1034

**니센 제프리**

미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 오일 크릭 드라이브 4348

**로스 로날드 주니어**

미국 46077 인디애나주 지온스빌 웨스트 호손 스트리트 445

**휘테커 그렉**

미국 46032 인디애나주 카멜 어텀 드라이브 337

**데미시스 칼**

미국 46236 인디애나주 인디애나폴리스 에코 리지레인 11321

**그레이 케이틀린**

미국 48623 미시건주 프리랜드 노쓰 리버 로드 8110

**장 유**

미국 46074 인디애나주 카멜 라블렌카 벤드 13481

(30) 우선권주장

62/001,928 2014년05월22일 미국(US)

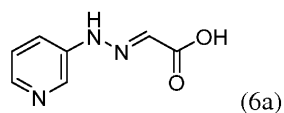
62/042,559 2014년08월27일 미국(US)

## 명세서

## 청구범위

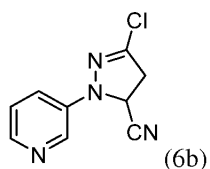
### 청구항 1

3-히드라지노피리딘 디히드로클로라이드를 글리옥실산과 반응시켜 하기 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 얻는 것을 포함하는 방법.



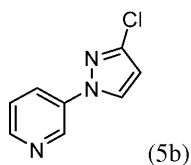
### 청구항 2

염기의 존재 하에 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 아크릴로니트릴 및 염소 공급원과 반응시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 얻는 것을 포함하는 방법.



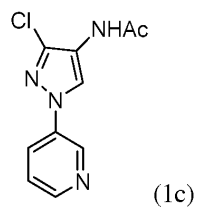
### 청구항 3

염기의 존재 하에 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 탈히드로시아노화시켜 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻는 것을 포함하는 방법.



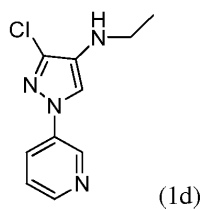
### 청구항 4

염기의 존재 하에 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 아세트산 무수물로 아실화시켜 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 얻는 것을 포함하는 방법.



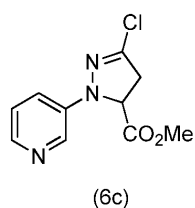
### 청구항 5

3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 아세트알데히드와 축합시키고, 환원시켜 하기 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1d)을 얻는 것을 포함하는 방법.



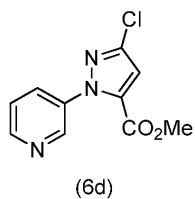
#### 청구항 6

염소 공급원, 무기 염기 및 아화화량론적 양의 물의 존재 하에 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 메틸 아크릴레이트와 반응시켜 하기 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)를 얻는 것을 포함하는 방법.



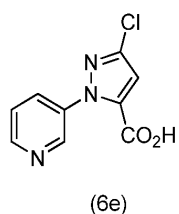
#### 청구항 7

메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)를 디암모늄 세륨 (IV) 니트레이트 (CAN)로 산화시켜 하기 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 얻는 것을 포함하는 방법.



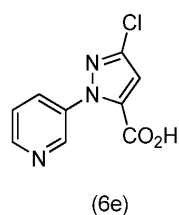
#### 청구항 8

메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 비누화시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 얻는 것을 포함하는 방법.



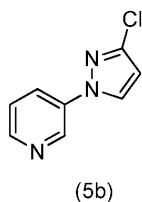
#### 청구항 9

메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 가수분해시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 얻는 것을 포함하는 방법.



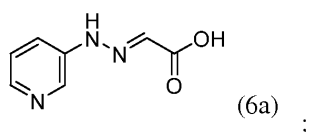
# 청구항 10

산화구리 (II)의 존재 하에 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 탈카르복실화시켜 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻는 것을 포함하는 방법.

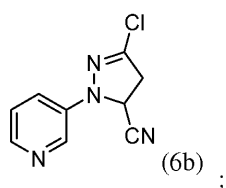


# 청구항 11

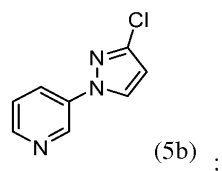
(a) 3-히드라지노피리딘 디히드로클로라이드를 글리옥실산과 반응시켜 하기 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 얻고:



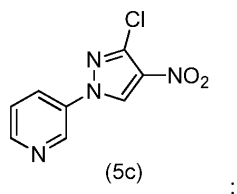
(b) (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 염기의 존재 하에 아크릴로니트릴 및 염소 공급원과 반응시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 얻고:



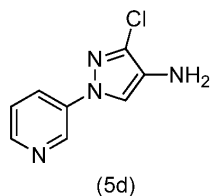
(c) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 염기의 존재 하에 탈히드로시안화시켜 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻고:



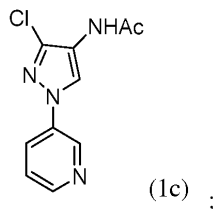
(d) 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 질산 (HNO<sub>3</sub>)으로 니트로화시켜 하기 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)을 얻고:



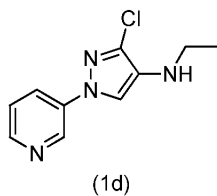
(e) 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)을 환원시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 얻고:



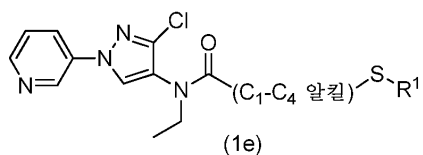
(f) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 무기 염기의 존재 하에 아세트산 무수물로 아실화시켜 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 얻고:



(g) N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 환원시켜 하기 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을 얻고:



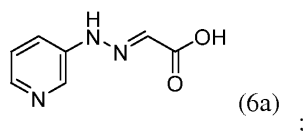
(h) 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을 화학식  $X^1C(=O)C_1-C_4\text{-알킬-S-R}^1$  (여기서,  $R^1$ 은  $C_1-C_4$ -할로알킬 및  $C_1-C_4$ -알킬- $C_3-C_6$ -할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,  $X^1$ 은 Cl,  $OC(=O)C_1-C_4$  알킬 또는 활성화된 카르복실산으로부터 선택됨)의 활성화된 카르보닐 티오에테르와 반응시켜 하기 살충성 티오에테르 (1e)를 얻는 것:



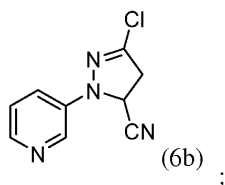
을 포함하는 방법.

## 청구항 12

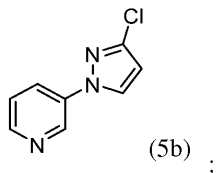
(a) 3-히드라지노피리딘 디히드로클로라이드를 글리옥실산과 반응시켜 하기 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 얻고:



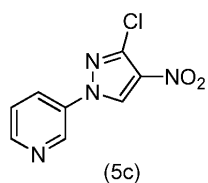
(b) (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 염기의 존재 하에 아크릴로니트릴 및 염소 공급원과 반응시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 얻고:



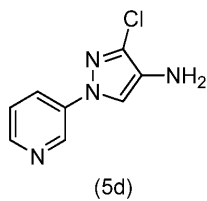
(c) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 염기의 존재 하에 탈히드로시안 화시켜 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻고:



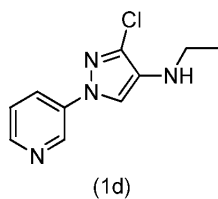
(d) 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 질산 (HNO<sub>3</sub>)으로 니트로화시켜 하기 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)을 얻고:



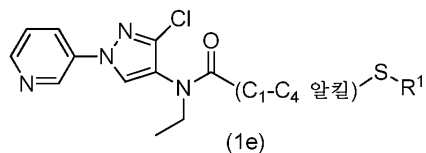
(e) 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)을 환원시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 얻고:



(f) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 아세트알데히드와 축합시키고, 환원시켜 하기 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1d)을 얻고:



(g) 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을 화학식  $X^1C(=O)C_1-C_4$ -알킬-S-R<sup>1</sup> (여기서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, X<sup>1</sup>은 Cl, OC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 활성화된 카르복실산으로부터 선택됨)의 활성화된 카르보닐 티오에테르와 반응시켜 하기 살충성 티오에테르 (1e)를 얻는 것:

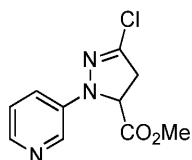


을 포함하는 방법.

### 청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)이

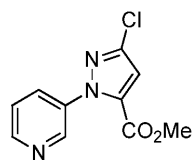
(a) 염소 공급원, 염기 및 아화학량론적 양의 물의 존재 하에 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 메틸 아크릴레이트와 반응시켜 하기 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)를 얻고:



(6c)

;

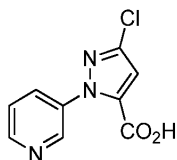
(b) 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)를 디암모늄 세륨 (IV) 니트레이트 (CAN)로 산화시켜 하기 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 얻고:



(6d)

;

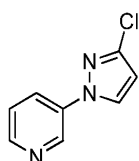
(c) 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 가수분해시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 얻고:



(6e)

;

(d) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 산화구리 (II)의 존재 하에 탈카르복실화시켜 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일) 피리딘 (5b)을 얻는 것:



(5b)

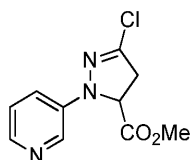
을 포함하는 방법에 의하여 제조되는 것인 방법.

### 청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)이

(a) 염소 공급원, 무기 염기 및 아화학량론적 양의 물의 존재 하에 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 메틸 아크릴레이트와 반응시켜 하기 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)를 얻고:

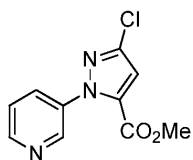




(6c)

;

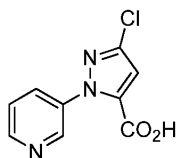
(b) 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)를 디암모늄 세륨 (IV) 니트레이트 (CAN)로 산화시켜 하기 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 얻고:



(6d)

;

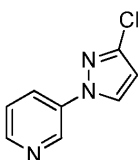
(c) 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 비누화시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 얻고:



(6e)

;

(d) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 산화구리 (II)의 존재 하에 탈카르복실화시켜 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻는 것:

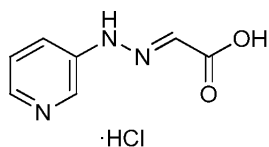


(5b)

을 포함하는 방법에 의하여 제조되는 것인 방법.

## 청구항 15

하기 화합물 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 히드로클로라이드 (6a).

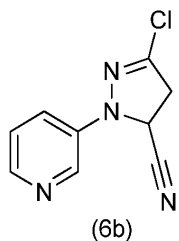


·HCl

(6a)

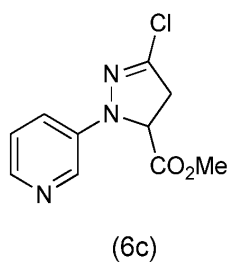
청구항 16

하기 화합물 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b).



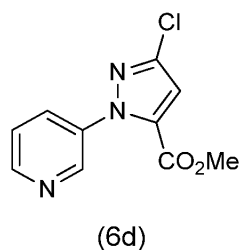
청구항 17

하기 화합물 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c).



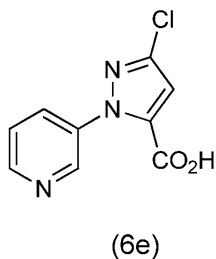
청구항 18

하기 화합물 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d).



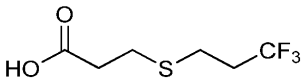
청구항 19

하기 화합물 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e).



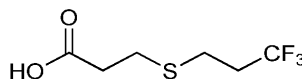
청구항 20

제11항 또는 제12항에 있어서, R<sup>1</sup>이 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이고, 적절한 활성화된 카르복실산, 카르복실산 무수물 또는 카르복실산의 산 염화물은, 불활성 유기 용매 중에서 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논 개시제 및 장파장 UV 광의 존재 하에 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로피온산 및 그의 에스테르의 광화학 자유-라디칼 커

플링에 의하여 제조된 로부터 제조된 것인 방법.

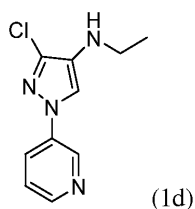
#### 청구항 21

제11항 또는 제12항에 있어서, R<sup>1</sup>이 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이고, 적합한 활성화된 카르복실산, 카르복실산 무수물 또는 카르복실산의 산 염화물은, 2,2'-아조비스(4-메톡시-2,4-디메틸) 발레로니트릴 (V-70) 개시제의 존재 하에 약 -50℃ 내지 약 40℃의 온도에서 불활성 유기 용매 중에서 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로피온산의

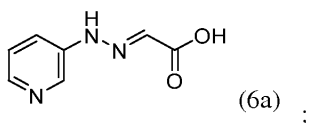
저온 자유-라디칼 개시된 커플링에 의하여 제조된 로부터 제조된 것인 방법.

#### 청구항 22

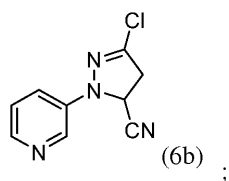
제11항 또는 제12항에 있어서, 하기 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)이



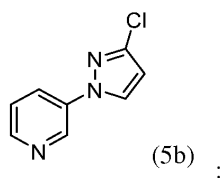
(a) 3-히드라지노피리딘 디히드로클로라이드를 글리옥실산과 반응시켜 하기 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 얻고:



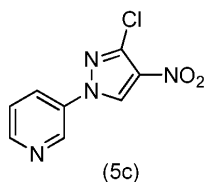
(b) (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 염기의 존재 하에 아크릴로니트릴 및 염소 공급원과 반응시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 얻고:



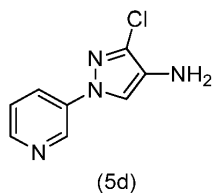
(c) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 염기의 존재 하에 탈히드로시안화시켜 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻고:



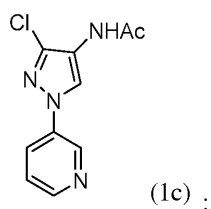
(d) 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 질산 (HNO<sub>3</sub>)으로 니트로화시켜 하기 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)을 얻고:



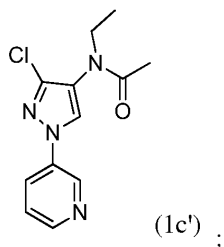
(e) 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)을 환원시켜 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 얻고:



(f) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 무기 염기의 존재 하에 아세트산 무수물로 아실화시켜 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 얻고:



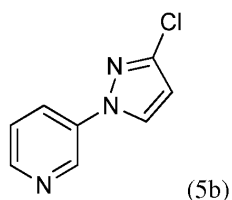
(g) N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 염기의 존재 하에 에틸 브로마이드로 알킬화시켜 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')를 얻고:



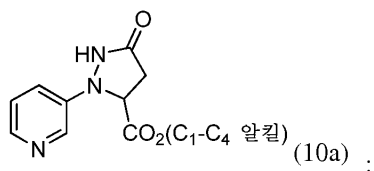
(h) (1c')를 약 70℃ 내지 약 90℃의 온도에서 물 중의 염산과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의하여 제조되는 것인 방법.

### 청구항 23

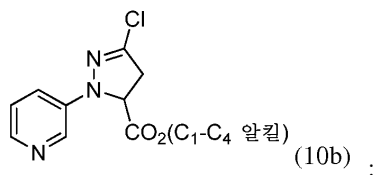
제11항 또는 제12항에 있어서, 하기 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)이



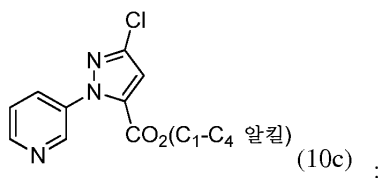
a) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 지방족 알콜 중에서 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 알칼리 금속 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시드의 존재 하에 3-히드라지노피리딘 · 디히드로클로라이드를 디-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 말레에이트로 처리하여 하기 피라졸리딘 카르복실레이트 (10a)를 제공하며:



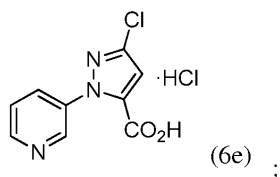
b) 피라졸리딘 카르복실레이트를 불활성 유기 용매 중에서 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 염소화제로 처리하여 하기 염소화된 디히드로피라졸 카르복실레이트 (10b)를 제공하며:



c) 염소화된 디히드로피라졸 카르복실레이트를 불활성 유기 용매 중에서 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 산화제로 처리하여 염소화된 피라졸 카르복실레이트 (10c)를 제공하며:



d) 염소화된 피라졸 카르복실레이트를 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수성 염산으로 처리하여 하기 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (6e)를 제공하며:

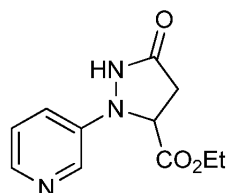


e) 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (6e)를 극성 비양성자성 용매 중에서 약 80℃ 내지 약 140℃의 온도에서 산화구리 (II)로 처리하는 것

을 포함하는 방법에 의하여 제조되는 것인 방법.

#### 청구항 24

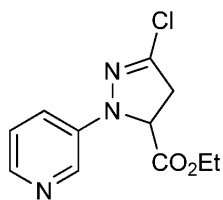
하기 화합물 에틸 5-옥소-2-(피리딘-3-일)피라졸리딘-3-카르복실레이트 (화합물 18.6).



(화합물 18.6)

## 청구항 25

하기 화합물 에틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (화합물 19.6).



(화합물 19.6)

## 발명의 설명

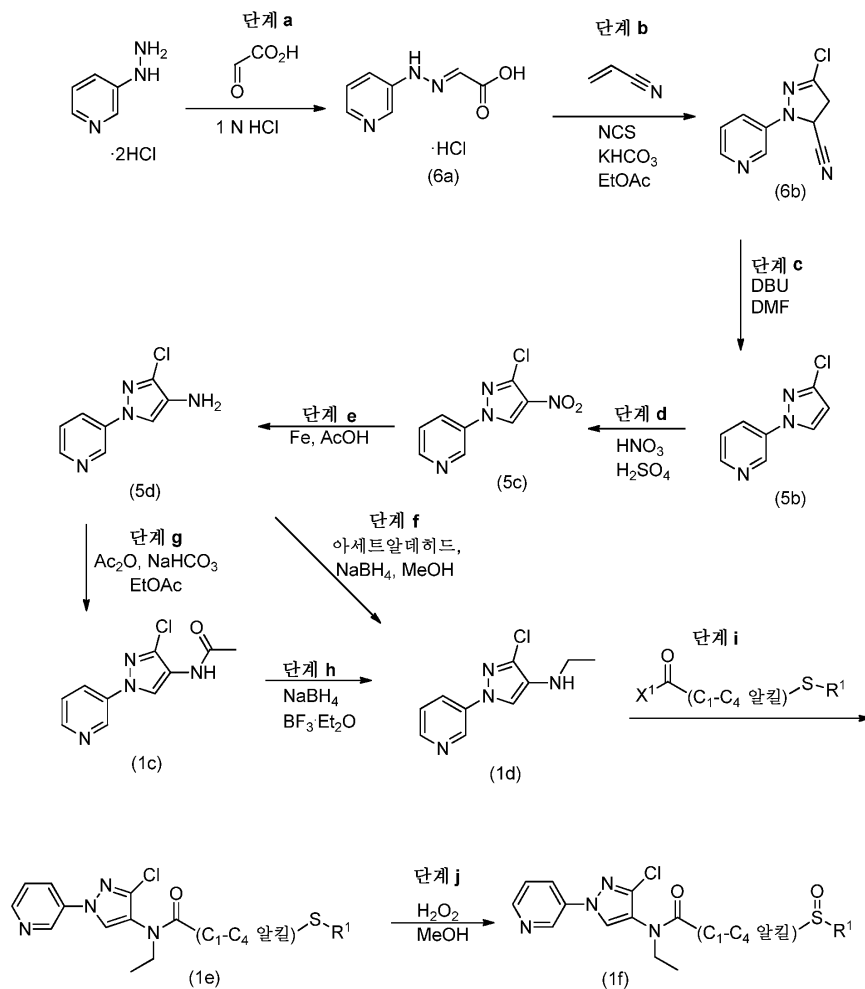
## 기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본원은 2014년 8월 27일자로 출원된 미국 가출원 제62/042,559호, 2014년 5월 22일자로 출원된 미국 가출원 제62/001,928호, 2013년 10월 17일자로 출원된 미국 가출원 제61/892,132호를 우선권 주장하며, 이들 출원의 전체 개시내용은 본원에 참조로 명백하게 포함된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본원은 살충성 티오에테르 및 살충성 술폭시드의 제조를 위한 효율적 및 경제적인 합성 화학적 방법에 관한 것이다. 추가로, 본원은 그의 합성에 필요한 특정한 신규한 화합물에 관한 것이다. 시판 중인 출발 물질로부터 살충성 티오에테르 및 살충성 술폭시드를 효율적으로 및 높은 수율로 제조하는 것이 유리하다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0005] 상세한 설명
- [0006] 하기 정의는 다른 의미로 구체적인 경우로 한정하지 않는다면 본 명세서를 통하여 사용된 바와 같은 용어에 적용된다.
- [0007] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 분지형 또는 비분지형 탄화수소쇄를 나타낸다.
- [0008] 다른 의미로 나타내지 않는다면, 본원에서 단독으로 사용된 바와 같은 용어 "시클로알킬"은 포화 시클릭 탄화수소 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실이다.
- [0009] 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 바와 같은 용어 "티오"는 2개의 기 사이의 링커로서 작용하는 황 원자를 지칭한다.
- [0010] 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 바와 같은 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브로민, 플루오린 및 아이오딘을 지칭한다.
- [0011] 본원의 화합물 및 방법은 하기 반응식 1에 상세하게 기재된다.

[0012] <반응식 1>



[0013]

[0014]

반응식 1의 단계 a에서, 3-히드라지노피리딘 디히드로클로라이드를 글리옥실산과 반응시켜 (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 얻었다. 반응은 산을 사용하거나 또는 사용하지 않고 수행될 수 있으나, 산을 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 염산 (HCl)을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 반응은 양성자성 용매, 예를 들면 물 중에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0015]

반응식 1의 단계 b에서, 화합물 (6a)을 아크릴로니트릴 및 염소 공급원과 반응시켜 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)을 얻는다. 염소 공급원은 예를 들면 N-클로로소스인이미드 (NCS)일 수 있다. 반응은 또한 무기 염기, 바람직하게는 금속 탄산염, 금속 수산화물, 금속 인산염 또는 금속 수소화물, 더욱 바람직하게는 중탄산칼륨 (KHCO<sub>3</sub>)의 존재 하에 수행된다. 반응은 또한 극성 비양성자성 용매, 바람직하게는 에틸 아세테이트 (EtOAc) 중에서 수행된다. 이러한 반응은 약 -10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0016]

반응식 1의 단계 c에서, 화합물 (6b)은 탈히드로시아화를 수행하여 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻는다. 이러한 반응은 탈히드로시아화를 촉진시키는 유기 또는 무기 염기, 예컨대 1,8-디아자비시클로-[5.4.0] 운데크-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비시클로[4.3.0] 논-5-엔 (DBN) 또는 수산화칼륨의 존재 하에 수행된다. 반응은 극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸-포름아미드 (DMF), 에탄올 (EtOH) 또는 테트라히드로푸란 (THF) 중에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 약 -10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0017]

반응식 1의 단계 d에서, 화합물 (5b)을 바람직하게는 황산 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)의 존재 하에 질산 (HNO<sub>3</sub>)으로 니트로화시켜 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)을 얻는다. 니트로화는 약 -10℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0018]

반응식 1의 단계 e에서, 화합물 (5c)을 환원시켜 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 얻는다. 예를 들면, 화합물 (5c)은 아세트산 (AcOH) 중의 철을 사용하여 환원시킬 수 있다. 화합물 (5c)은 또한 철 및

암모늄 클로라이드 ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )를 사용하여 환원시킬 수 있다. 대안으로, 이러한 환원은 관련 기술분야의 기타 기술을 사용하여 수행할 수 있으며, 예를 들면, 화합물 (5c)은 수소 ( $\text{H}_2$ )의 존재 하에 탄소상 팔라듐을 사용하여 환원시킬 수 있다. 이러한 반응은 약  $-10^\circ\text{C}$  내지 약  $30^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행될 수 있다.

[0019] 반응식 1의 단계 g에서, 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)은 아세틸화제, 예컨대 아세틸 클로라이드 또는 아세트산 무수물, 바람직하게는 아세트산 무수물 ( $\text{Ac}_2\text{O}$ )로 아실화시켜 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 얻는다. 아실화는 염기, 바람직하게는 무기 염기, 예컨대 중탄산나트륨 ( $\text{NaHCO}_3$ ) 및 바람직하게는 극성 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 및/또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 약  $-10^\circ\text{C}$  내지 약  $30^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행될 수 있다.

[0020] 반응식 1의 단계 h에서, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 환원시켜 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을 얻었다. 반응은 히드라이드 공급원, 바람직하게는 소듐 보로히드라이드 ( $\text{NaBH}_4$ ) 및 산 공급원, 예컨대 브뢴스테드 산 또는 루이스 산, 바람직하게는 루이스 산, 바람직하게는 보론티리플루오라이드 에테레이트 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )의 존재 하에 수행된다. 놀랍게도 반응의 수율은 보론티리플루오라이드 에테레이트 (다양한 공급처로부터 구입 가능하나, 통상적으로 시그마 알드리치(Sigma Aldrich) 제품 번호 175501이 바람직함)의 품질에 의하여 영향을 받는 것으로 밝혀졌다. 이러한 반응은 약  $-10^\circ\text{C}$  내지 약  $70^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행될 수 있다.

[0021] 대안으로, 반응식 1의 단계 g 및 h 대신에 단계 f에서, 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)을 아세트알데히드와 축합시킨 후, 이민 중간체를 환원시켜 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1d)을 얻었다. 반응은 극성 양성자성 용매, 예컨대 메탄올 ( $\text{MeOH}$ ) 중에서 약  $-10^\circ\text{C}$  내지 약  $40^\circ\text{C}$ 의 온도에서 히드라이드 공급원, 예컨대 소듐 보로히드라이드를 사용하여 수행될 수 있다.

[0022] 반응식 1의 단계 i에서, 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을  $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$ 로 나타낸 활성화된 카르보닐 티오에테르와 반응시켜 살충성 티오에테르 (1e)를 얻는다.  $\text{R}^1$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-할로알킬}$  및  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-C}_3\text{-C}_6\text{-할로시클로알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는  $\text{R}^1$ 은  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  또는  $\text{CH}_2(2,2\text{-디플루오로시클로프로필})$ 로부터 선택된다.  $\text{X}^1$ 은 Cl,  $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$ , 또는 활성화된 카르복실산을 형성하는 기로부터 선택된다.  $\text{X}^1$ 이 Cl 또는  $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$ 인 경우, 반응은 염기, 바람직하게는 중탄산나트륨의 존재 하에 수행되어 살충성 티오에테르 (1e)를 얻을 수 있다.  $\text{X}^1$ 이 Cl 또는  $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$ 인 경우, 반응은 또한 염기의 부재하에서 수행되어 살충성 티오에테르 (1e)를 얻을 수 있다. 대안으로, 반응은  $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$ 이 2,4,6-트리프로필-트리옥사트리포스피난-2,4-트리옥시드 ( $\text{T}_3\text{P}$ ), 카르보닐디이미다졸 (CDI), 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDC), 바람직하게는 2,4,6-트리프로필-트리옥사트리포스피난-2,4,6-트리옥시드 및 카르보닐디이미다졸과 같은 시약에 의하여 활성화되는 활성화된 카르복실산인 경우 약  $0^\circ\text{C}$  내지 약  $80^\circ\text{C}$ 의 온도에서 달성될 수 있으며; 이러한 반응은 또한 극성 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 중의 아민 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 또는 tri에틸아민 (TEA)의 존재 하에 약  $-10^\circ\text{C}$  내지 약  $30^\circ\text{C}$ 의 온도에서 우로늄 또는 포스포늄 활성화 기, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)로 촉진되어 살충성 티오에테르 (1e)를 형성할 수 있다. 활성화된 카르보닐 티오에테르는 극성 용매, 예컨대 메탄올 또는 테트라히드로푸란 중에서  $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$  (여기서,  $\text{X}^1$ 은  $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$ )로서 나타낸 상응하는 에스테르 티오에테르를 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬 ( $\text{LiOH}$ )과 반응시켜 생성될 수 있는  $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$  (여기서,  $\text{X}^1$ 은 OH임)로부터 생성될 수 있다.

[0023] 대안으로,  $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$  (여기서,  $\text{X}^1$ 은 OH 또는  $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$ )은 불활성 유기 용매 중에서 2,2-디메톡시-2-페닐아세트페논 개시제 및 장파장 UV 광의 존재 하에 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로



피온산 및 그의 에스테르의 광화학 자유-라디칼 커플링에 의하여 생성될 수 있다. 화학량론적 양의 3-메르캅토프로피온산 또는 그의 에스테르 및 3,3,3-트리플루오로프로펜이 요구되는 한편, 그의 낮은 비점으로 인하여, 통상의 손실을 보상하기 위하여 과잉의 3,3,3-트리플루오로프로펜이 일반적으로 사용된다. 약 1 내지 약 10 몰% 개시제, 2,2-디메톡시-2-페닐-아세토페논이 통상적으로 사용되지만, 약 5 몰%가 바람직하다. 장파장 UV 광은 때때로 "흑광"으로 지칭되며, 약 400 내지 약 365 nm 범위내이다. 광화학 커플링은 불활성 유기 용매 중에서 수행된다. 통상의 불활성 유기 용매는 액체를 약 -50℃로 유지하여야만 하며, 자유 라디칼 조건에 대하여 비교적 불활성을 유지하여야만 하며, 반응 온도에서 반응물을 용해시켜야만 한다. 바람직한 불활성 유기 용매는 톨루엔과 같은 방향족 및 지방족 탄화수소이다. 반응이 수행되는 온도는 중요하지 않지만, 일반적으로 약 -50℃ 내지 약 35℃이다. 그러나, 증가된 선택율을 위하여서는 더 낮은 온도가 더 낫다. 초기에, 3,3,3-트리플루오로프로펜의 비점 미만, 즉 약 -18 내지 약 -16℃로 온도를 유지하는 것이 중요하다. 통상의 반응에서, 불활성 유기 용매는 약 -50℃ 미만으로 냉각시키며, 3,3,3-트리플루오로프로펜을 용매에 버블링시킨다. 3-메르캅토프로피온산 또는 그의 에스테르 및 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논을 첨가하고, 장파장 기능 (366 nm) UVP 램프 (4 와트)를 켜고, 3-메르캅토프로피온산 또는 그의 에스테르의 충분한 전환 후, 광을 끄고, 용매를 제거한다.

[0024]

3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피온산은 또한 2,2'-아조비스(4-메톡시-2,4-디메틸) 발레로니트릴 (V-70) 개시제의 존재 하에 약 -50℃ 내지 약 40℃의 온도에서 불활성 유기 용매 중에서 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로피온산의 저온 자유-라디칼 개시된 커플링에 의하여 생성될 수 있다. 화학량론적 양의 3-메르캅토프로피온산 및 3,3,3-트리플루오로프로펜이 요구되지만, 그의 낮은 비점으로 인하여, 통상의 손실을 보상하기 위하여 과잉의 3,3,3-트리플루오로프로펜이 일반적으로 사용된다. 약 1 내지 약 10 몰% 개시제인 V-70이 통상적으로 사용되며, 약 5 몰%가 바람직하다. 저온 자유-라디칼 개시된 커플링은 불활성 유기 용매 중에서 수행된다. 통상의 불활성 유기 용매는 액체를 약 -50℃로 유지하여야만 하며, 자유 라디칼 조건에 대하여 비교적 불활성을 유지하여야만 하며, 반응 온도에서 반응물을 용해시켜야만 한다. 바람직한 불활성 유기 용매는 톨루엔, 에틸 아세테이트 및 메탄올이다. 반응이 수행되는 온도는 약 -50℃ 내지 약 40℃이다. 초기에, 3,3,3-트리플루오로프로펜의 비점 미만, 즉 약 -18 내지 약 -16℃로 온도를 유지하는 것이 중요하다. 용액을 약 -50℃ 미만으로 냉각시키고, 3,3,3-트리플루오로프로펜을 반응 혼합물로 옮긴다. 실온에서 24 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 약 50℃로 약 1 시간 동안 가열하여 임의의 잔존하는 V-70 개시제를 분해시킨 후, 냉각시키고, 용매를 제거한다.

[0025]

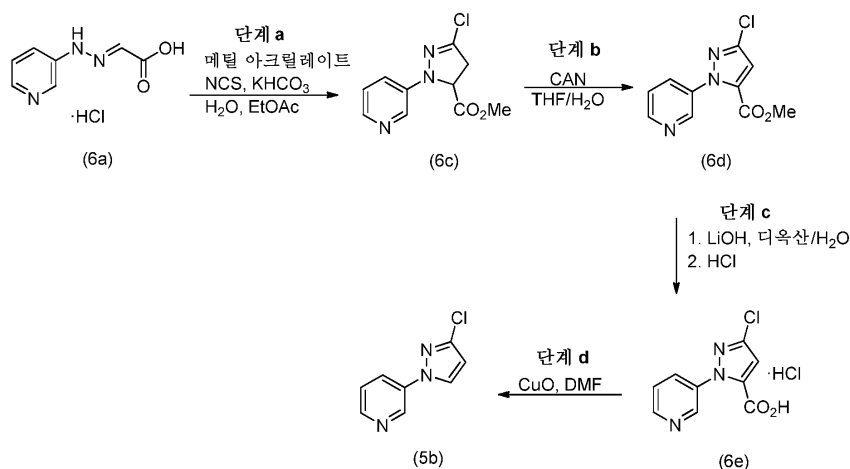
반응식 1의 단계 j에서, 티오에테르 (1e)를 메탄올 중의 과산화수소 ( $H_2O_2$ )로 산화시켜 살충성 술폭시드 (1f)를 얻는다.

[0026]

대안으로, 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)은 하기 반응식 2에 개시된 반응 경로를 통하여 생성될 수 있다.

[0027]

<반응식 2>



[0028]

[0029]

반응식 2의 단계 a에서, (E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 (6a)을 염소 공급원, 예컨대 N-클로로숙신 이미드, 무기 염기, 바람직하게는 금속 탄산염, 금속 수산화물, 금속 인산염 또는 금속 수소화물, 더욱 바람직하게는 중탄산칼륨 및 극성 비양성자성 용매, 바람직하게는 에틸 아세테이트의 존재 하에 메틸 아크릴레이트와 반응시키고, 화학량론적 양의 물을 첨가하여 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르

복실레이트 (6c)를 얻는다. 이러한 반응은 약 -10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행할 수 있다.

[0030]

반응식 2의 단계 b에서, 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)를 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 물 및 극성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중의 디암모늄 세륨 (IV) 니트레이트 (CAN)로 산화시켜 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 얻는다. 놀랍게도, 단계 b에서의 산화가 또한 극성 용매, 예컨대 아세톤 중에서 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 산화제로서 과망가니즈 산칼륨 (KMnO<sub>4</sub>)을 사용하여 진행시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 다수의 표준 산화 절차, 예컨대 과황 산칼륨 (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), 오산화아이오딘 (I<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), 산화구리 (CuO) 및 과산화수소는 효과가 없는 것으로 밝혀졌다.

[0031]

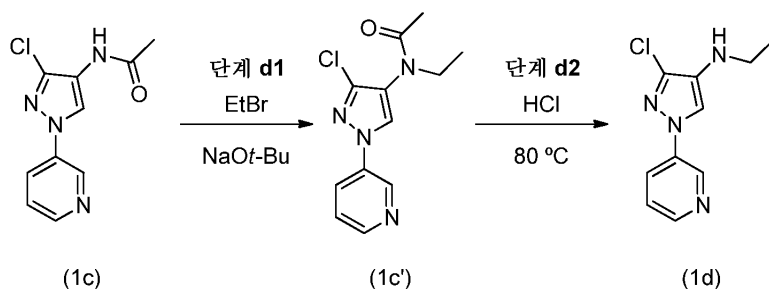
반응식 2의 단계 c에서, 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)는 물 및 극성 용매, 예컨대 디옥산 중의 무기 염기, 바람직하게는 금속 수산화물 또는 그의 수화물, 예컨대 수산화리튬 수화물 (LiOH·H<sub>2</sub>O)의 존재 하에 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 비누화시켜 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 얻는다. 대안으로, 이러한 프로세스는 또한 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)를 약 30℃ 내지 약 100℃의 온도에서 물 중의 진한 산, 예컨대 염산에 노출시켜 가수분해에 의하여 달성될 수 있다.

[0032]

반응식 2의 단계 d에서, 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)은 극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 중의 산화구리 (II)의 존재 하에 약 80℃ 내지 약 140℃의 온도에서 탈카르복실화시켜 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻는다. 놀랍게도 이러한 탈카르복실화만이 산화구리 (II)의 존재 하에 발생되는 것으로 밝혀졌다. 문헌, 예컨대 염산 (대안의 합성 경로, 실시예 14 참조), 황산 및 팔라듐 (II) 트리플루오로아세테이트/트리플루오로아세트산 (Pd(TFA)<sub>2</sub>/TFA) ("CE-5" 참조)로부터의 수개의 공지된 탈카르복실화제는 원하는 생성물을 생성하지 않는다.

[0033]

<반응식 3>

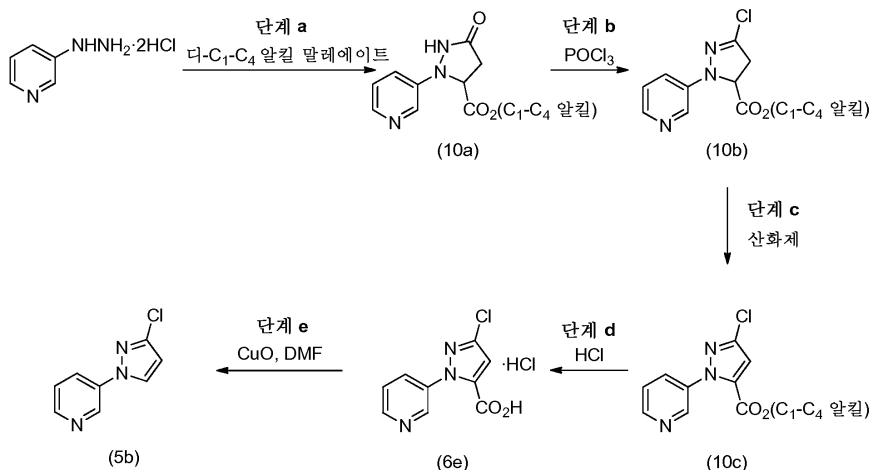


[0034]

[0035]

3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)은 반응식 3에 개시된 반응 경로 시퀀스를 통하여 생성될 수 있다. 단계 d1에서, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)는 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중의 염기, 예컨대 수소화나트륨 (NaH), 소듐 tert-부톡사이드 (NaOt-Bu), 포타슘 tert-부톡사이드 (KOt-Bu) 또는 소듐 tert-아밀옥사이드의 존재 하에 약 20℃ 내지 약 40℃의 온도에서 약 60 시간 내지 약 168 시간의 기간에 걸쳐 에틸 브로마이드 (EtBr)로 알킬화시켜 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')를 얻을 수 있다. 아이오딘화물 첨가제, 예컨대 아이오딘화칼륨 (KI) 또는 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (TBAI)의 사용은 반응이 일어나는데 필요한 시간을 약 24 시간으로 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, (에틸 브로마이드의 손실을 방지하기 위하여) 밀폐된 반응기 내에서 약 50℃ 내지 약 70℃에서의 반응의 가열은 반응 시간을 약 24 시간으로 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 단계 d2에서, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')는 약 50℃ 내지 약 90℃의 온도에서 물 중의 염산으로 처리하여 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을 얻을 수 있다. 반응식 3에 개시된 반응 경로 시퀀스는 또한 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')의 분리 없이 수행될 수 있다.

[0036] <반응식 4>



[0037]

[0038] 반응식 4의 단계 a에서, 3-히드라지노피리딘 · 디히드로클로라이드를 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 지방족 알콜 중에서 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 알칼리 금속 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시드의 존재 하에 디-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 말레에이트, 예컨대 디에틸 말레에이트로 처리하여 피라졸리딘 카르복실레이트 (10a)를 제공한다. 화학량론적 양의 3-히드라지노피리딘 · 디히드로클로라이드 및 디-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 말레에이트가 요구되는 한편, 종종 1.5 배 내지 약 2 배 과잉의 디-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 말레에이트를 사용하는 것이 편리하다. 고리화는 알칼리 금속 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시드 염기, 예컨대 소듐 에톡시드의 존재 하에 수행한다. 종종 약 2 배 내지 약 5 배 과잉의 염기를 사용하는 것이 편리하다. 고리화는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 지방족 알콜, 예컨대 에탄올 중에서 수행된다. 알콕시드 염기 및 알콜 용매는 동일하며, 예를 들면 에탄올 중의 소듐 에톡시드인 것이 가장 편리하다.

[0039]

반응식 4의 단계 b에서, 피라졸리딘 카르복실레이트 (10a)는 불활성 유기 용매 중에서 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 염소화제로 처리하여 염소화된 디히드로피라졸 카르복실레이트 (10b)를 제공할 수 있다. 적절한 염소화제는 포스포릴 트리클로라이드 및 포스포러스 펜타클로라이드를 포함한다. 포스포릴 트리클로라이드가 바람직하다. 종종 약 1.1 배 내지 약 10 배 과잉의 염소화제를 사용하는 것이 편리하다. 염소화는 염소화제에 대하여 불활성인 유기 용매 중에서 수행된다. 적절한 용매는 니트릴, 예컨대 아세토니트릴을 포함한다. 염소화제로서 포스포릴 트리클로라이드를 사용하며, 아세토니트릴이 바람직한 용매이다.

[0040]

반응식 4의 단계 c에서, 염소화된 디히드로피라졸 카르복실레이트 (10b)는 유기 용매 중에서 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 산화제로 처리하여 염소화된 피라졸 카르복실레이트 (10c)를 제공할 수 있다. 적절한 산화제는 산화망가니즈 (IV) 및 과황산나트륨/황산을 포함한다. 종종 약 1.5 배 내지 약 15 배 과량의 산화제를 사용하는 것이 편리하다. 산화는 산화제에 대하여 불활성인 유기 용매 중에서 수행된다. 적절한 용매는 니트릴, 예컨대 아세토니트릴을 포함한다. 산화제로서 산화망가니즈 (IV) (MnO<sub>2</sub>) 또는 과황산나트륨/황산을 사용하며, 아세토니트릴이 바람직한 용매이다.

[0041]

반응식 4의 단계 d에서, 염소화된 피라졸 카르복실레이트 (10c)는 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수성 염산 중에서의 처리에 의하여 원하는 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (6e)로 전환시킬 수 있다. 화학량론적 양의 시약이 요구되면, 종종 염소화된 피라졸 카르복실레이트에 대하여 과량의 시약을 사용하는 것이 편리하다. 그래서, 수성 염산은 반응 매체로서 큰 과량으로 사용된다. 대안으로, 염소화된 피라졸 카르복실레이트는 물 및 극성 용매, 예컨대 디옥산 중의 무기 염기, 바람직하게는 금속 수산화물 또는 그의 수화물, 예컨대 수산화리튬 수화물 (LiOH · H<sub>2</sub>O)의 존재 하에 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 비누화되어 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 (6e)을 얻을 수 있다.

[0042]

반응식 4의 단계 e에서, 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (6e)는 극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 중의 산화구리 (II)의 존재 하에 약 80℃ 내지 약 140℃의 온도에서 탈카르복실화되어 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)을 얻는다. 놀랍게도, 이러한 탈카르복실화만이 산화구리 (II)의 존재 하에 발생하는 것으로 밝혀졌다. 문헌, 예컨대 염산 (대안의 합성 경로, 실시예 14 참조), 황산 및 팔라듐 (II) 트리플루오로아세테이트/트리플루오로아세트산 ("CE-5" 참조)으로부터의 수개의 공지된 탈카르

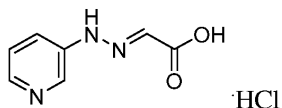
복합화제는 원하는 생성물을 산출하지 않는다.

[0043] 실시예

[0044] 하기 실시예는 본원의 방법을 더 잘 예시하기 위하여 제시한다.

[0045] 화합물 실시예

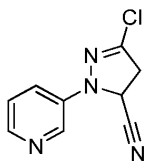
[0046] 실시예 1: (E)-2-((2-피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 히드로클로라이드 (6a)



[0047]

[0048] 글리옥실산 (물 중의 50%) (54.5 ml, 494 mmol) 및 1 N 염산 (~100 ml)을 3-히드라지노피리딘 디히드로클로라이드 (60.0 g, 330 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온 (약 22℃)에서 2 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 고체가 침전되기 시작하였다. 반응을 24 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LC/MS는 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 아세트니트릴 (1 l)을 사용하여 혼합물을 플라스크로 옮겼다. 혼합물을 아세트니트릴 (1 l)로부터 3회 공비시켰다. 생성된 현탁액을 여과하여 녹색 고체를 얻고, 이를 아세트니트릴로 세정하고, 40℃에서 진공 건조시켜 원하는 생성물 (68.3 g, 98%)을 얻었다: mp 173-174℃;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (dt, J = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (ddd, J = 8.7, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  164.29, 143.15, 133.15, 131.85, 127.97, 127.61, 126.30; ESIMS m/z 166 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

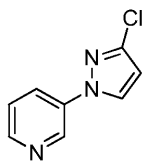
[0049] 실시예 2: 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (6b)



[0050]

[0051] (E)-2-((2-피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 히드로클로라이드 (2.00 g, 9.42 mmol)를 에틸 아세테이트 (47.1 ml) 중에서 교반하였다. N-클로로숙신이미드 (2.36 g, 19.3 mmol), 아크릴로니트릴 (1.85 ml, 28.3 mmol) 및 중탄산칼륨 (2.86 g, 28.3 mmol)을 첨가하였다. 물 (0.05 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화나트륨 (염수, 50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트(Celite)<sup>®</sup>를 통하여 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (40 ml)로 세정하고, 층이 분리되었다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 생성된 잔류물을 용리제로서 80-100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 오렌지색 고체 (1.40 g, 57.5%)로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.5, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 17.4, 11.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 17.4, 5.9 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.34, 142.79, 140.11, 136.16, 123.92, 121.93, 115.80, 51.39, 43.04; ESIMS m/z 207 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0052] 실시예 3: 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5b)



[0053]

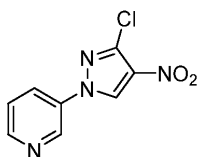
[0054] 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르보니트릴 (0.500 g, 2.42 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (6.05 ml) 중에서 교반하였다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (0.543 ml, 3.63 mmol)을 첨가하

고, 질은 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 혼합물을 농축시키고, 질은 오일을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 15% 수성 염화리튬 (LiCl) 및 염수로 세정하였다. 유기 부분을 황산나트륨 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 잔류물을 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 잔류물을 45℃에서 진공 건조시켜 원하는 생성물을 백색 고체 (450 mg, 93%)로서 얻었다: mp: 66-68℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (d, J = 27 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.3, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.01, 142.72, 140.12, 135.99, 128.64, 126.41, 124.01, 108.0.

[0055] 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘에 대한 대안의 합성 경로 (반응식 2)

[0056] 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (1.00 g, 3.65 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 중에서 교반하였다. 산화구리 (II) (58.0 mg, 0.730 mmol)를 첨가하고, 반응을 120℃에서 16 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 반응이 ~20% 완료되었다. 추가의 산화구리 (II) (112 mg, 1.46 mmol)를 첨가하고, 반응을 5 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 (TLC) [용리제: 에틸 아세테이트]에 의하면 반응이 완료되었다. 혼합물을 수산화암모늄 (NH<sub>4</sub>OH) 및 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 15% 염화리튬으로 세정하고, 농축시켜 오렌지색 고체를 제공하였다. 잔류물을 용리제로서 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하고, 순수한 분획을 농축시켜 원하는 생성물을 백색 고체 (481 mg, 69.7%)로서 얻었다. 분광학 특징화는 이전에 생성된 생성물과 일치하였다.

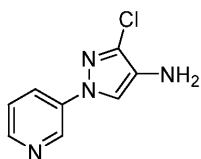
[0057] 실시예 4: 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5c)



[0058]

[0059] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 3-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (2.0 g, 11 mmol) 및 진한 황산 (4 ml)을 채웠다. 이러한 현탁액을 ~5℃로 냉각시키고, 2:1 (v/v) 진한 질산/황산 (3 ml, 진한 황산을 질산의 교반 및 냉각중인 용액에 첨가하여 생성됨)을 내부 온도가 <15℃에서 유지되도록 하는 속도로 적가하였다. 반응을 20℃로 가온되도록 하고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 샘플을 물에 조심스럽게 희석하고, 50% 수산화나트륨 (NaOH)으로 염기화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층의 분석은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 <20℃에서 빙냉수 (100 ml)에 조심스럽게 첨가하고, <20℃에서 50% 수산화나트륨으로 염기화하였다. 생성된 담황색 현탁액을 2 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (3×20 ml)로 헹구고, 건조시켜 회백색 고체 (2.5 g, 정량적)를 얻었다: mp 141-143℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (s, 1H), 9.23-9.06 (m, 1H), 8.75-8.60 (m, 1H), 8.33 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.5, 4.7, 0.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 149.49, 140.75, 136.02, 134.43, 132.14, 131.76, 127.22, 124.31; EIMS m/z 224 ([M]<sup>+</sup>).

[0060] 실시예 5: 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d)



[0061]

[0062] 100 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (2.40 g, 10.7 mmol), 아세트산 (4 ml), 에탄올 (4.8 ml) 및 물 (4.8 ml)을 채웠다. 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 철 분말 (2.98 g, 53.4 mmol)을 ~15 분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 반응을 20℃에서 18 시간 동안 교반되도록 하고, 물로 50 ml로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통하여 여과하고, 여과액을 50% 수산화나트륨 용액으로 조심스럽게 염기화



하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트<sup>®</sup>를 통하여 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3×20 ml)로 추출하였다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 황갈색 고체를 얻고, 이를 진공 하에서 18 시간 동안 추가로 건조시켰다 (2.2 g, 정량적): mp 145-147°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 146.35, 138.53, 135.72, 132.09, 130.09, 124.29, 124.11, 114.09; EIMS m/z 194 ([M]<sup>+</sup>).

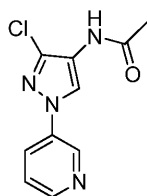
[0063] 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민에 대한 대안의 합성 경로

[0064] 메탄올 (20 ml) 중의 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (1.00 g, 4.45 mmol) 및 탄소상 팔라듐 (10 중량%, 0.05 g, 0.467 mmol)의 현탁액을 질소 (N<sub>2</sub>)로 3회 퍼징한 후, 수소로 3회 퍼징시켰다. 반응을 20°C에서 40 psi의 수소 하에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 질소로 3회 퍼징시키고, 박층 크로마토그래피 [용리제: 10% 메탄올/디클로로메탄]에 의하여 분석하여 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 패드를 통하여 여과하고, 패드를 메탄올 (2×10 ml)로 행구었다. 여과액을 농축 건조시켜 약간 분홍색인 고체 (0.82 g, 95%)를 얻었다. 분광학 특징화는 이전에 생성된 생성물과 일치하였다.

[0065] 3-(3-클로로-4-아미노-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5d)에 대한 대안의 합성 경로

[0066] 250 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에서 3-(3-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리딘 (5.00 g, 21.8 mmol), 에탄올 (80 ml), 물 (40 ml) 및 암모늄 클로라이드 (5.84 g, 109 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 질소 흐름 하에서 5 분 동안 교반한 후, 철 분말 (4.87 g, 87.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 가열하고 (~ 80°C), 여기서, 4 시간 동안 유지하였다. 4 시간 후, 취한 반응 분액은 HPLC 분석에 의하여 반응이 완전 전환되었다는 것을 나타냈다. 에틸 아세테이트 (120 ml) 및 셀라이트<sup>®</sup> (10 g)를 반응 혼합물에 첨가하고, 10 분 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 흑색 현탁액을 셀라이트<sup>®</sup> 패드에 의하여 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트 (80 ml)로 행구었다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 (30 ml)으로 세정하고, 유기층을 검정하였다. 검정은 (4.19 g, 99%)의 생성물을 산출하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하여 갈색 미정제 고체를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

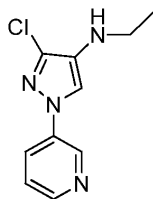
[0067] 실시예 6: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)



[0068]

[0069] 100 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1.00 g, 5.14 mmol) 및 에틸 아세테이트 (10 ml)를 채웠다. 중탄산나트륨 (1.08 g, 12.9 mmol)을 첨가한 후, <20°C에서 아세트산 무수물 (0.629 g, 6.17 mmol)을 적가하였다. 반응을 20°C에서 2 시간 동안 교반하여 현탁액을 얻고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 분석 [용리제: 에틸 아세테이트]은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 반응을 물 (50 ml)로 희석하고, 생성된 현탁액을 여과하였다. 고체를 물 (10 ml)에 이어서 메탄올 (5 ml)로 행구었다. 고체를 진공 하에서 20°C에서 추가로 건조시켜 원하는 생성물을 백색 고체 (0.804 g, 66%)로서 얻었다: mp 169-172°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.84 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54, (ddd, J = 8.3, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.12, 147.46, 139.42, 135.46, 133.60, 125.47, 124.21, 122.21, 120.16, 22.62; EIMS m/z 236 ([M]<sup>+</sup>).

[0070] 실시예 7: 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1d)



[0071]

[0072] 100 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (475 mg, 2.01 mmol) 및 테트라히드로푸란 (10 ml)을 채웠다. 보론트리플루오라이드 에테레이트 (0.63 ml, 5.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하여 현탁액을 생성하였다. 소듐 보로히드라이드 (228 mg, 6.02 mmol)를 첨가하고, 반응을 60℃에서 4 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 분석 [용리제: 에틸 아세테이트, 반응 혼합물을 염산으로 처리한 후, 중탄산나트륨으로 염기화하고, 에틸 아세테이트 추출하여 샘플을 생성함]은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 물 (10 ml) 및 진한 염산 (1 ml)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증류시켜 테트라히드로푸란을 제거하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 pH ~8로 중화시켜 현탁액을 얻고, 이를 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (10 ml)로 행구고, 진공 하에서 건조시켜 백색 고체 (352 mg, 79%)를 얻었다: mp 93-96℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.06-2.92 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 146.17, 138.31, 135.81, 132.82, 130.84, 124.10, 123.96, 112.23, 40.51, 14.28; EIMS m/z 222 ([M]<sup>+</sup>).

[0073] 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1d)에 대한 대안의 합성 경로

[0074] 3구, 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5d) (500 mg, 2.57 mmol) 및 메탄올 (5 ml)을 채웠다. 혼합물을 5 분 동안 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 아세트알데히드 (136 mg, 3.09 mmol)를 첨가하고, 반응을 20℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 소듐 보로히드라이드 (194 mg, 5.14 mmol)를 첨가하고, 반응을 20℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 분석 [용리제: 에틸 아세테이트]은 일부 출발 물질이 잔존하며, 주요 생성물이 형성되었다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 켄칭시키고, 감압 하에서 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 에틸 아세테이트 (10 ml)를 첨가하고, 유기층을 농축 건조시켰다. 잔류물을 용리제로서 20-40% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 백색 고체 (328 mg, 58%)를 얻었다. 분광학 특징화는 이전에 생성된 생성물과 일치하였다.

[0075] 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민에 대한 대안의 합성 경로

[0076] 단계 1. N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')

[0077] 3구, 100-ml 둥근 바닥 플라스크에 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (5.00 g, 21.1 mmol) 및 테트라히드로푸란 (50 ml)을 채웠다. 소듐 tert-부톡시드 (3.05 g, 31.7 mmol)를 첨가한 후 (22℃로부터 27.9℃로 온도 상승을 야기함), 브로모에탄 (4.70 ml, 63.4 mmol)을 첨가하였다. 반응을 35℃에서 168 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 단지 2.9% (곡선 아래의 면적, AUC) 출발 물질이 잔존한다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 농축시켜 갈색 잔류물을 얻고, 이를 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 물 (50 ml)로 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (4×50 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 농축시켜 갈색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄 (2×10 ml) 중에 용해시키고, 용리제로서 60-100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 표제 생성물을 황색 고체 (4.20 g, 74%)로서 얻었다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (d, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 8.3, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.71 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.69, 148.56, 140.89, 139.95, 135.64, 126.22, 126.08, 124.86, 124.09, 43.77, 22.27, 13.15; mp:

87-91°C; ESIMS m/z 265 ([M+H]<sup>+</sup>).

[0078] 단계 1. N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')

[0079] 3구, 100-ml 둥근 바닥 플라스크에 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1.66 g, 7.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (16 ml)을 채웠다. 소듐 tert-부톡시드 (0.843 g, 8.77 mmol, 1.25 eq) 및 에틸 브로마이드 (0.78 ml, 10.52 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고, 반응기에 격막으로 마개를 씌웠다. 반응을 58°C에서 24 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 1.97% 출발 물질만이 잔존한다는 것을 나타냈다. 혼합물을 농축시켜 갈색 잔류물을 얻고, 이를 물 (20 ml) 및 에틸 아세테이트 (20 ml) 중에 용해시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×20 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플러그 (40 g 실리카)에 통과시키고, 에틸 아세테이트 (200 ml)로 용리시켰다. 여과액을 농축 건조시키고, 진공 하에서 20°C에서 추가로 건조시켜 황색 고체 (1.68 g, 89%)를 얻었다. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적하였다.

[0080] 단계 1. N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')

[0081] 125 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (2.57 g, 9.44 mmol), 테트라히드로푸란 (55 ml) 및 소듐 tert-부톡시드 (1.81 g, 18.9 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 5 분 동안 교반한 후, 에틸 브로마이드 (1.41 ml, 18.9 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (67 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 생성된 회색 현탁액을 38°C로 가열하였다. 반응을 3 시간 후 분석하고, 81% 완료된 것으로 밝혀졌으며, 24 시간 후 반응이 완료된 것으로 밝혀졌다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각되도록 하고, 수산화암모늄/포름산 (HCO<sub>2</sub>H) 완충액 (10 ml)으로 채팅시켰다. 그 후, 혼합물을 테트라히드로푸란 (40 ml), 에틸 아세테이트 (120 ml) 및 포화 중탄산나트륨 (30 ml)으로 희석하였다. 층이 분리되고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2×30 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 실리카 겔 (37 g)을 첨가하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 고체를 얻고, 이를 반-자동 실리카 겔 크로마토그래피 (레디셉(RediSep) 실리카 220 g 칼럼; 헥산 (0.2% 트리에틸아민)/에틸 아세테이트, 40/60 내지 0/100 구배 용리 시스템, 유속 150 ml/분)를 사용하여 정제하고, 농축후 오렌지색 고체 (2.19 g, 88%)를 계량하였다.

[0082] 단계 2. 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)

[0083] 1 N 염산 (34 ml) 중의 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1.8 g, 6.80 mmol)의 용액을 80°C에서 18 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 단지 1.1% 출발 물질이 잔존하였다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 20°C로 냉각시키고, 50 중량% 수산화나트륨으로 pH>9로 염기화하였다. 생성된 현탁액을 20°C에서 2 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (2×5 ml)로 행구고, 30 분 동안 상 태조절하고, 공기 건조시켜 회백색 고체 (1.48 g, 95%)를 얻었다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.11 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (qd, J = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 146.18, 138.31, 135.78, 132.82, 130.84, 124.08, 123.97, 112.23, 40.51, 14.28; ESIMS 223 ([M+H]<sup>+</sup>).

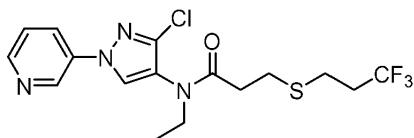
[0084] 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민에 대한 대안의 합성 경로

[0085] 3구, 100-ml 둥근 바닥 플라스크에 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (5 g, 21.13 mmol) 및 테트라히드로푸란 (50 ml)을 채웠다. 소듐 tert-부톡시드 (4.06 g, 42.3 mmol)를 첨가한 후 (22°C로부터 27.6°C로 온도 상승을 야기함), 에틸 브로마이드 (6.26 ml, 85 mmol)를 첨가하였다. 반응을 35°C에서 144 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 3.2% (AUC) 출발 물질만이 잔존하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 갈색 잔류물을 얻고, 이를 1N 염산 (106 ml, 106 mmol) 중에 용해시키고, 80°C에서 24 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타냈다. 반응을 20°C로 냉각시키고, 50% 수산화나트륨으로 pH>9로 염기화하였다. 생성된 현탁액을 20°C에서 1 시간 동안 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 물 (25 ml)로 행구어 갈색 고체 (5.18 g)를 얻었다. 생성된 미정제 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용리제로서 에틸 아세테이트 (500 ml)를 사용하는 실리카 겔 플러그 (50 g)에 통과시켰다. 여과액을 농축 건조시켜 백색 고체 (3.8 g, 80%)를 얻었다.

[0086] 실시예 8: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아



미드 (화합물 8.6)



[0087]

[0088]

100 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (5.00 g, 22.5 mmol) 및 에틸 아세테이트 (50 ml)를 채웠다. 중탄산나트륨 (4.72 g, 56.1 mmol)을 첨가한 후, 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노일 클로라이드 (5.95 g, 26.9 mmol)를 <20℃에서 2 시간 동안 적가하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 반응을 물 (50 ml)로 희석하고 (가스 제거), 층이 분리되었다. 수성층을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 농축 건조시켜 담갈색 고체 (10.1 g, 정량적)를 얻었다. 미정제 생성물의 작은 샘플을 용리제로서 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 분석 샘플을 얻었다: mp 79-81℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66-2.57 (m 2H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H). EIMS m/z 406 ([M]<sup>+</sup>).

[0089]

N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드에 대한 대안의 합성 경로

[0090]

20 ml 바이알에 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산 (0.999 g, 4.94 mmol) 및 아세트니트릴 (5 ml)을 채웠다. 카르보닐디이미다졸 (0.947 g, 5.84 mmol) (가스 제거) 및 1H-이미다졸 히드로클로라이드 (0.563 g, 5.39 mmol)를 첨가하고, 반응을 20℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1.00 g, 4.49 mmol)을 첨가하고, 반응을 75℃에서 42 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 전환율이 96%이었다는 것을 나타냈다. 반응을 20℃로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 용리제로서 80% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 담황색 고체 (1.58 g, 86%)를 얻었다.

[0091]

N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드에 대한 대안의 합성 경로

[0092]

에틸 아세테이트 (16 ml) 중의 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산 (2.18 g, 10.8 mmol) 및 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (2.00 g, 8.98 mmol)의 용액을 5℃로 냉각시켰다. 디이소프로필에틸아민 (5.15 ml, 29.6 mmol)을 0-5℃에서 30 분에 걸쳐 적가한 후, 2,4,6-트리프로필-트리옥사트리포스포피난-2,4,6-트리옥사이드 (4.00 g, 12.6 mmol)를 30 분에 걸쳐 0-5℃에서 첨가하였다. 반응을 25-30℃로 가온되도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료시, 반응 혼합물을 0-5℃로 냉각시키고, 물 (12 ml)로 켄칭시켰다. 층이 분리되고, 수성층을 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 원하는 생성물을 오일 (3.40 g, 94%)로서 얻었다.

[0093]

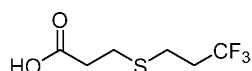
N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드에 대한 대안의 합성 경로

[0094]

교반 바아, 열전쌍 및 질소 유입구가 장착된 500 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (40.10 g, 91.7 중량%, 165.1 mmol) 및 디클로로메탄 (199.1 g)을 채워서 갈색 용액을 생성하고, 이는 혼합시 흡열이었다. 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산 (52.51 g, 70.0 중량%, 166.6 mmol)을 주사기 펌프에 의하여 20 분에 걸쳐 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 첨가하였다. 반응은 첨가시 맑은 갈색으로부터 겨자색 황색 슬러리로, 다시 맑은 갈색으로 변색되었다. 1 시간 후, 물 (123.3 g)에 이어서 20 중량% 수산화나트륨 (40.3 g)을 첨가하였다. pH를 테스트하였고, ~13이었다. 15 분 동안 혼합한 후, 층이 50 분에 걸쳐 분리되도록 하였다. 수성층 (172.1 g)을 메탄올 (119.62 g) 및 2 N 염산 (28.20 g)으로 처리하여 pH ~1의 맑은 용액을 얻었다 (320.0 g, 0.1 중량% 활성, 0.3730 g 활성, 0.5% 수율 손실). 유기 층 (278.1 g)을 증류용 500 ml 플라스크에 수집하였다. 증류 헤드에 유기 층을 함유하는 500 ml 3목 둥근 바닥 플라스크에 부착시켰다. 디클로로메탄의 약 2/3를 증류시킨 후, 지속된 증류와 함께 메탄올을 첨가하여 잔류 디클로로메탄 및 톨루엔을 제거하였다. 톨루엔이 2.5 중량% 미만이 될 때까지 증류를 지속하

였다. 디클로로메탄 및 톨루엔이 메탄올 (98.49 g 메탄올 용액, HPLC 내부 검정에 의하여 65.2 중량%, 64.2 g 활성, 95.8% 인치(in) 프로세스 수율)과 교환되면 인치-포트 수율을 측정하였다. 미정제 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)-프로판아미드의 용액을 함유하는 플라스크에 메탄올 (61.82 g)을 첨가하여 40 중량% 용액으로 만들고, 플라스크에 질소 유입구 및 227 RPM에서의 오버헤드 교반기 (바나나 블레이드)를 장착하였다. 물 (35.23 g)을 동시에 첨가하고, 용액을 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드 (96 mg)로 26.8℃에서 씨딩(seeding)하였다. 밤새 실온에서 교반한 후, 짙은 갈색 슬러리를 얼음 배쓰로 5 시간 동안 1℃로 냉각시켰다. 고체를 거친 유리 프릿을 통한 여과에 의하여 분리하였다. 초콜렛 갈색의 모래 고체를 저온의 1:1 v:v 메탄올/물 (80 ml, 74.2 g)로 세정하였다. 젖은 케이크 (70.58 g)를 밤새 일정한 중량으로 공기 건조되도록 하여 표제 화합물을 갈색 고체 (52.3 g, HPLC 내부 표준 검정에 의하여 94.1 중량%, 49.23 g 활성, 73.5% 수율)로서 얻었다.

[0095] 실시예 9: 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산



[0096]

[0097] 100 ml, 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모프로파노산 (500 mg, 3.27 mmol) 및 메탄올 (10 ml)을 채우고, 수산화칼륨 (KOH, 403 mg, 7.19 mmol)을 첨가한 후, 3,3,3-트리플루오로프로판-1-티올 (468 mg, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 4 시간 동안 가열하고, 그 후 이를 2 N 염산으로 산성화하고, 메틸 tert-부틸에테르 (MTBE, 2×10 ml)로 추출하였다. 유기층을 농축 건조시켜 담황색 오일 (580 mg, 88%)을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.83 (td,  $J$  = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 2.78-2.64 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 2H).

[0098] 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산에 대한 대안의 합성 경로

[0099]

100 ml 스테인레스 스틸 파르(Parr) 반응기에 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN, 0.231 g, 1.41 mmol), 톨루엔 (45 ml), 3-메르캅토프로피온산 (3.40 g, 32.0 mmol) 및 옥타노페논 (526.2 mg)을 내부 표준 물질로서 채우고, 퍼징하고, 질소로 압력을 체크하였다. 반응기를 드라이 아이스로 냉각시키고, 3,3,3-트리플루오로프로펜 (3.1 g, 32.3 mmol)을 반응기에 응축시켰다. 얼음 배쓰를 제거하고, 반응기를 60℃로 가열하고, 27 시간 동안 교반하였다. 반응의 내부 수율은 옥타노페논 내부 표준물질의 사용에 의하여 80%인 것으로 측정되었다. 압력을 해제하고, 미정제 혼합물을 반응기로부터 꺼내었다. 혼합물을 회전 증발에 의하여 농축시키고, 50 ml의 10% 수산화나트륨을 첨가하였다. 용액을 메틸 tert-부틸에테르 (50 ml)로 세정한 후, 6 N 염산으로 pH ~1로 산성화하였다. 생성물을 100 ml 메틸 tert-부틸에테르로 추출하고, 황산마그네슘 ( $\text{MgSO}_4$ ) 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 표제 화합물을 오일 (5.34 g, 26.4 mmol, 83%, GC에서 87.5 면적%)로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.83 (td,  $J$  = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 4H), 2.47 - 2.30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.68, 125.91 (q,  $J$  = 277.1 Hz), 34.58 (q,  $J$  = 28.8 Hz), 34.39, 26.63, 24.09 (q,  $J$  = 3.3 Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.49.

[0100] 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산에 대한 대안의 합성 경로

[0101]

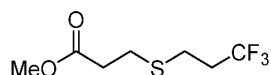
250 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 (81 ml)을 채우고, 드라이 아이스/아세톤 배쓰를 사용하여 < -50℃로 냉각시켰다. 3,3,3-트리플루오로프로펜 (10.28 g, 107.0 mmol)을 용매에 버블링시키고, 얼음 배쓰를 제거하였다. 3-메르캅토프로피온산 (9.200 g, 86.70 mmol) 및 2,2-디메톡시-2-페닐아세트페논 (1.070 g, 4.170 mmol)을 첨가하고, 장파장 광 (366 nm, 4 와트 UVP 램프)을 켜다 (출발 온도: -24℃). 반응은 램프로부터의 열로 인하여 27.5℃의 고온에 도달하였다. 반응을 흑광과 함께 4 시간 동안 교반하였다. 4 시간 후, 흑광을 끄고, 반응을 회전 증발 (41℃, 6 mm Hg)에 의하여 농축시켜 담황색 오일 (18.09 g, 51:1 선형:분지형 이성질체, GC 내부 표준 검정에 의하여 90 중량% 선형 이성질체, 16.26 g 활성, 93%)을 얻었다. 미정제 물질을 10% 수산화나트륨 w/w (37.35 g) 중에 용해시키고, 톨루엔 (30 ml)으로 세정하여 비극성 불순물을 제거하였다. 염산 (2 N, 47.81 g)을 사용하여 수성층을 pH ~2-3로 산성화하고, 톨루엔 (50 ml)으로 추출하였다. 유기층을 물 (40 ml)로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발에 의하여 농축시켜 담황색 오일 (14.15 g, 34:1 선형:분지형 이성질체, GC 내부 표준 검정에 의하여 94 중량% 선형 이성질체, 13.26 g 활성, 76%)을 얻었다.

다.

[0102] 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피오산의 대안의 합성

[0103] 100 ml 스테인레스 스틸 파르 반응기에 3-메르캅토프로피온산 (3.67 g, 34.6 mmol), 톨루엔 (30.26 g) 및 2,2'-아조비스(4-메톡시-2,4-디메틸) 발레로니트릴 (V-70, 0.543 g, 1.76 mmol)을 채우고, 반응기를 드라이 아이스/아세톤 배스로 냉각시키고, 질소로 퍼징시키고, 압력을 체크하였다. 3,3,3-트리플루오로프로펜 (3.20 g, 33.3 mmol)을 전달 실린더를 통하여 첨가하고, 반응을 20℃로 가온되도록 하였다. 24 시간 후, 반응을 50℃로 1 시간 동안 가열하여 임의의 잔존하는 V-70 개시제를 분해시켰다. 반응을 실온으로 냉각되도록 하였다. 용액을 회전 증발에 의하여 농축시켜 표제 화합물 (6.80 g, GC 내부 표준 검정에 의하여 77.5 중량% 선형 이성질체, 5.27 g 활성, 76%, GC에 의하여 200:1 선형:분지형, 플루오린 NMR에 의하여 40:1 선형:분지형)을 제공하였다.

[0104] 실시예 10: 메틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피오네이트 (화합물 10.6)



[0105]

[0106] 100 ml 스테인레스 스틸 파르 반응기에 아조비스이소부티로니트릴 (0.465 g, 2.83 mmol), 톨루엔 (60 ml) 및 메틸-3-메르캅토프로피오네이트 (7.40 g, 61.6 mmol)를 채우고, 퍼징하고, 질소로 압력을 체크하였다. 반응기를 드라이 아이스로 냉각시키고, 3,3,3-트리플루오로프로펜 (5.7 g, 59.3 mmol)을 반응기에 응축시켰다. 얼음 배쓰를 제거하고, 반응기를 60℃로 가열하고, 24 시간 동안 교반하였다. 가열을 끄고, 반응을 실온에서 밤새 방치하였다. 혼합물을 반응기로부터 꺼내고, 농축시켜 황색 액체를 얻었다. 액체를 진공 증류 (2 torr, 85℃)에 의하여 증류시키고, 3개의 분획을 수집하였다: 분획 1 (1.3 g, 6.01 mmol, 10%, GC에 의하여 70.9 면적%), 분획 2 (3.7 g, 17.1 mmol, 29%, GC에 의하여 87 면적%) 및 분획 3 (4.9 g, 22.7 mmol, 38%, GC에 의하여 90.6 면적%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.71 (s, 3H), 2.82, (td, J= 7.3, 0.7 Hz, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.63 (td, J= 7.2, 0.6 Hz, 2H), 2.47-2.31 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.04, 125.93 (q, J = 277.2 Hz), 51.86, 34.68 (q, J = 28.6 Hz), 34.39, 27.06, 24.11 (q, J = 3.3 Hz); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -66.53.

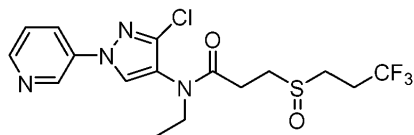
[0107] 메틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피오네이트에 대한 대안의 합성 경로

[0108] 500 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 (200 ml)을 채우고, 드라이 아이스/아세톤 배쓰를 사용하여 < -50℃로 냉각시켰다. 냉각된 용매를 통하여 가스를 버블링시켜 3,3,3-트리플루오로프로펜 (21.8 g, 227 mmol)을 반응으로 응축시키고, 얼음 배쓰를 제거하였다. 메틸 3-메르캅토프로피오네이트 (26.8 g, 223 mmol) 및 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논 (2.72 g, 10.61 mmol)을 첨가하고, 2 cm 유리벽 내에 배치된 UVP 램프 (4 와트)를 장파장 기능 (366 nm)으로 켜었다. 반응은 램프로부터의 열로 인하여 35℃가 되었다. 4 시간 후, 트리플루오로프로펜 모두가 소비되거나 또는 반응으로부터 비등되었다. 광을 끄고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 22 시간 후, 더 많은 트리플루오로프로펜 (3.1 g)을 혼합물을 통하여 실온에서 버블링시키고, 광을 추가의 2 시간 동안 켜었다. 반응은 93% 전환되어 트리플루오로프로펜을 더 이상 첨가하지 않았다. 광을 끄고, 혼합물을 회전증발기 (40℃, 20 torr)에서 농축시켜 황색 액체 (45.7 g, 21.3:1 선형:분지형 이성질체, GC 내부 표준 검정에 의하여 측정된 75 중량% 순수한 선형 이성질체, 34.3 g 활성, 71% 인치-포트 수율)를 얻었다.

[0109] 메틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피오네이트에 대한 대안의 합성 경로

[0110] 100 ml 스테인레스 스틸 파르 반응기에 메틸 3-메르캅토프로피오네이트 (4.15 g, 34.5 mmol), 톨루엔 (30.3 g) 및 2,2'-아조비스(4-메톡시-2,4-디메틸) 발레로니트릴 (V-70, 0.531 g, 1.72 mmol)을 채우고, 반응기를 드라이 아이스/아세톤 배스로 냉각시키고, 질소로 퍼징시키고, 압력을 체크하였다. 3,3,3-트리플루오로프로펜 (3.40 g, 35.4 mmol)을 전달 실린더를 통하여 첨가하고, 반응을 20℃로 가온되도록 하였다. 23 시간 후, 반응을 50℃로 1 시간 동안 가열하여 임의의 잔존하는 V-70 개시제를 분해하였다. 반응을 실온으로 냉각되도록 하였다. 용액을 농축시켜 표제 화합물 (7.01 g, 66%, GC 내부 표준 검정에 의하여 70.3 중량% 선형 이성질체, 4.93 g 활성, 66%, GC에 의하여 24:1 선형:분지형, 플루오린 NMR에 의하여 18:1 선형:분지형)을 제공하였다.

[0111] 실시예 11: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폭소)프로판 아마이드 (화합물 11.6)



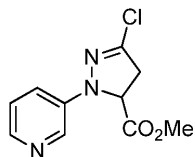
[0112]

[0113]

N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드 (57.4 g, 141 mmol)를 메탄올 (180 ml) 중에서 교반하였다. 생성된 용액에 주사기를 사용하여 과산화수소 (43.2 ml, 423 mmol)를 적가하였다. 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS 분석은 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타냈다. 혼합물을 디클로로메탄 (360 ml)에 붓고, 수성 탄산나트륨 (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 짙은 황색 오일을 제공하였다. 용리제로서 0 - 10% 메탄올/에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 미정제 생성물을 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 원하는 생성물을 오일 (42.6 g, 68%)로서 얻었다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 2H), 3.20 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESIMS m/z 423 ([M+H]<sup>+</sup>).

[0114]

실시예 12: 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6c)



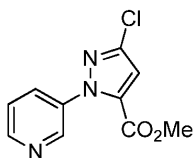
[0115]

[0116]

(E)-2-(2-(피리딘-3-일)히드라조노)아세트산 히드록로라이드 (13.6 g, 64.1 mmol)를 에틸 아세테이트 (250 ml) 중에서 교반하였다. N-클로로숙신이미드 (17.9 g, 131 mmol)를 첨가하고, 반응을 10 분 동안 교반하였다. 메틸 아크릴레이트 (35.2 ml, 385 mmol)를 첨가한 후, 중탄산칼륨 (19.4 g, 192 mmol)을 첨가하였다. 물 (0.05 ml)을 첨가하고, 혼합물을 18°C에서 교반하였다. 반응 온도는 1 시간에 걸쳐 18°C로부터 21°C로 승온되었으며, 반응을 20 시간 동안 교반하였다. 물 (300 ml) 및 포화 수성 탄산나트륨 (~100 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통하여 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트 (2×500 ml)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용리제로서 50 - 100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 오렌지색 오일 (10.1 g, 62.5%)로서 얻었다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.5, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 17.8, 12.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 17.8, 6.9 Hz, 1H); ESIMS m/z 240 ([M+H]<sup>+</sup>).

[0117]

실시예 13: 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (6d)



[0118]

[0119]

메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (2.63 g, 11.0 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 ml) 및 물 (50 ml) 중에서 0°C에서 교반하였다. 디암모늄 세륨 (IV) 니트레이트 (15.0 g, 27.4 mmol)를 여러 부분으로 첨가하고, 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피 분석은 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타냈다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×300 ml)로 추출하고, 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용리제로서 50-100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 분획을 농축시켜 원하는 생성물을 황색 고체 (1.50 g, 52%)로서 얻었다: mp

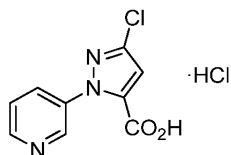


99-102°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00 (dd,  $J$  = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.83 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (ddd,  $J$  = 8.3, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd,  $J$  = 8.3, 5.2, 0.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.34, 149.90, 146.89, 141.39, 136.09, 134.77, 133.30, 123.14, 112.01, 52.53; ESIMS  $m/z$  238 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0120] 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트에 대한 대안의 합성 경로

[0121] 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.500 g, 2.09 mmol)를 아세톤 (10 mL) 중에서 교반하였다. 과망가니즈산칼륨 (0.330 g, 2.09 mmol)을 한번에 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 분석 (70% 에틸 아세테이트/헥산)은 반응이 <50% 완료되었다는 것을 나타냈다. 추가의 과망가니즈산칼륨 (520 mg, 3.29 mmol)을 첨가하고, 반응을 추가의 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 용리제로서 80-100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체 (180 mg 36%)로서 얻었다.

[0122] 실시예 14: 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (6e)



[0123]

[0124] 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (3.83 g, 16.1 mmol)를 디옥산 (53.7 mL) 중에서 교반하였다. 용액이 될 때까지 오렌지색 현탁액을 가열하였다. 물 (26.9 mL) 중의 수산화리튬 수화물 (1.01 g, 24.2 mmol)을 첨가하여 더 짙은 적색 용액을 얻었다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 상응하는 산이 주요 생성물이 되는 것으로 나타났다. 오렌지색 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 디옥산 (100 mL) 중의 4 N 염산과 혼합하였다. 현탁액을 1 시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 디옥산으로 행구었다. 고체를 50°C에서 진공 건조시켜 원하는 생성물을 백색 고체 (4.00 g, 91%)로서 얻었다: mp 244-246°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00 (dd,  $J$  = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.82 (dd,  $J$  = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.35 (ddd,  $J$  = 8.3, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (ddd,  $J$  = 8.3, 5.2, 0.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.71, 146.00, 143.44, 140.36, 137.00, 136.83, 125.19, 111.71; ESIMS  $m/z$  224 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0125] 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드에 대한 대안의 합성 경로

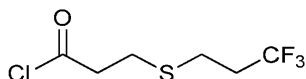
[0126] 메틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (1.5 g, 6.0 mmol)를 진한 염산 (25 mL) 중에서 교반하였다. 반응 혼합물을 환류 가열하여 황색 용액을 얻었다. 밤새 가열한 후, 고체가 침전되었으며, 혼합물의 LCMS 분석은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 디옥산 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 아세트니트릴 (50 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 40°C에서 진공 건조시켜 원하는 생성물을 황색 고체 (1.6 g, 97%)로서 얻었다.

[0127] 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드에 대한 대안의 합성 경로

[0128] 3구 둥근 바닥 플라스크 (100 mL)에 에틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.200 g, 0.795 mmol) 및 염산 (37%, 4 mL)을 채웠다. 반응을 90°C에서 18 시간 동안 가열하고, 20°C로 냉각시켰다. 디옥산 (5 mL)을 생성된 현탁액에 첨가하고, 농축 건조시켰다. 디옥산 (5 mL)을 첨가하고, 현탁액을 다시 농축시켜 백색 고체를 얻었다. 디옥산 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 1 시간 동안 20°C에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 고체를 디옥산 (2 mL)으로 행구었다. 필터 케이크를 진공 하에서 20°C에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (0.218 g, 100%)로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (dd,  $J$  = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.84 (dd,  $J$  = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (ddd,  $J$  = 8.3, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (ddd,  $J$  = 8.3, 5.2, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.71, 146.00, 143.44, 140.36, 137.76, 137.00,

136.83, 125.19, 111.71.

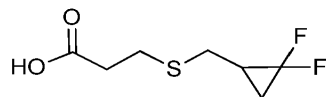
[0129] 실시예 15: 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노일 클로라이드



[0130]

[0131] 자기 교반기, 질소 유입구, 환류 응축기 및 온도계가 장착된 건조 5 ℓ 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (3 ℓ) 중의 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산 (188 g, 883 mmol)을 채웠다. 그 후, 티오닐 클로라이드 (525 g, 321 ml, 4.42 mol)를 50 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열 (약 36℃)한 후 실온으로 냉각시켰다. 진공 하에서 회전 증발기 상에서 농축시킨 후, 증류시켜 (40 torr, 생성물은 123 - 127℃로부터 수집함) 표제 화합물을 맑은 무색 액체 (177.3 g, 86%)로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.42, -66.43, -66.44, -66.44.

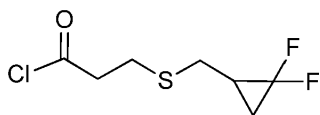
[0132] 실시예 16: 3-(((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)티오)프로파노산



[0133]

[0134] 분말 수산화칼륨 (423 mg, 7.54 mmol) 및 2-(브로모메틸)-1,1-디플루오로시클로프로판 (657 mg, 3.84 mmol)을 메탄올 (2 ml) 중의 3-메르캅토프로파노산 (400 mg, 3.77 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 65℃에서 3 시간 동안 교반하고, 1N 수성 염산으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 표제 분자를 무색 오일 (652 mg, 84%)로서 얻었다: IR (KBr 박막) 3025, 2927, 2665, 2569, 1696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.56 (m, 4H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 1.53 (dddd, J = 12.3, 11.2, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 1.09 (dtd, J = 13.1, 7.6, 3.7 Hz, 1H); ESIMS m/z 195.1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

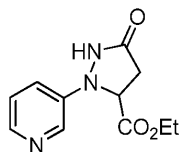
[0135] 실시예 17: 3-(((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)티오)프로파노일 클로라이드



[0136]

[0137] 오버헤드 교반기, 온도 프로브 및 첨가 깔때기 및 질소 유입구가 장착된 3 ℓ 3구 둥근 바닥 플라스크에 교반하면서 디클로로메탄 (140 ml) 중에서 즉시 취한 3-(((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)티오)프로파노산 (90.0 g, 459 mmol)을 채웠다. 실온에서, 디클로로메탄 (100 ml) 중의 티오닐 클로라이드 (170 ml, 2,293 mmol)를 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 2 시간 동안 가열하였다. 반응은  $^1\text{H}$  NMR에 의하여 완료된 것으로 결정되었다 (반응 혼합물의 분액을 취하고, 회전 증발기에 의하여 농축시켰다). 반응을 실온으로 냉각되도록 하고, 혼합물을 건조 3 ℓ 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 회전 증발기에 의하여 농축시켰다. 이는 95 g의 꿀색 오일을 생성하였다. 내용물을 여과지에 의하여 중력 여과하고, 여과지를 디에틸 에테르 (10 ml)로 행구었다. 행구액을 플라스크에 첨가하였다. 이는 맑은 황색 액체를 얻었다. 액체를 회전 증발기에 두어 에테르를 제거하였다. 이는 92.4 g의 황색 오일을 생성하였다. 오일을 쿠겔로(Kugelrohr) 증류시켜 (bp 100-110℃/0.8-0.9 mm Hg) 표제 화합물을 무색 오일 (81.4 g, 81 %)로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (ddd, J = 6.8, 2.6, 1.0 Hz, 2H), 1.78 (ddq, J = 13.0, 11.3, 7.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.46 (m, 1H), 1.09 (dtd, J = 13.2, 7.7, 3.7 Hz, 1H).

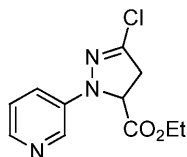
[0138] 실시예 18: 에틸 5-옥소-2-(피리딘-3-일)피라졸리딘-3-카르복실레이트 (화합물 18.6)



[0139]

[0140] 4구 둥근 바닥 플라스크 (250 ml)에 소듐 에톡사이드 (에탄올 중의 21 중량%, 56 ml, 192 mmol)를 채웠다. 3-히드라지노피리딘·디히드로클로라이드 (10.0 g, 55.0 mmol)를 첨가하여 20℃로부터 32℃로의 발열을 야기하였다. 반응이 20℃로 냉각되도록 하고, 디에틸 말레레이트 (13.4 ml, 82.0 mmol)를 첨가하고, 반응을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응을 20℃로 냉각시키고, 아세트산으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×100 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축 건조시키고, 잔류물을 용리제로서 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물을 청색 오일 (6.60 g, 51%)로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.40 (s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.21 (m, 2H), 4.77 (dd,  $J$  = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 4.22 (qd,  $J$  = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 3.05 (dd,  $J$  = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.37, 146.60, 142.60, 137.28, 123.54, 121.94, 65.49, 61.32, 32.15, 20.72, 13.94; ESIMS  $m/z$  236 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

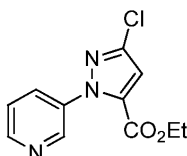
[0141] 실시예 19: 에틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (화합물 19.6)



[0142]

[0143] 3구 둥근 바닥 플라스크 (100 ml)에 에틸 5-옥소-2-(피리딘-3-일)피라졸리딘-3-카르복실레이트 (8.50 g, 36.1 mmol) 및 아세트니트릴 (40 ml)을 채웠다. 포스포릴 트리클로라이드 (4.05 ml, 43.4 mmol)를 채우고, 반응을 60℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응을 20℃로 냉각시키고, 물 (100 ml)을 첨가하였다. 탄산나트륨을 첨가하여 pH를 8로 조절하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×100 ml)로 추출하였다. 유기층을 농축 건조시키고, 잔류물을 용리제로서 30-80% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (7.30 g, 79%)로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (dd,  $J$  = 2.9, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J$  = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J$  = 8.4, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J$  = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 4.24 (qd,  $J$  = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.55 (dd,  $J$  = 17.7, 12.4 Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J$  = 17.8, 6.9 Hz, 1H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.65, 141.90, 141.33, 141.09, 135.13, 123.53, 120.37, 62.89, 62.35, 42.45, 14.03; ESIMS  $m/z$  254 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0144] 실시예 20: 에틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[0145]

[0146] 3구 둥근 바닥 플라스크 (100 ml)에 에틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-디히드로피라졸-5-카르복실레이트 (2.00 g, 7.88 mmol) 및 아세트니트릴 (20 ml)을 채웠다. 산화망가니즈 (IV) (3.43 g, 39.4 mmol)를 첨가하여 20℃로부터 21℃로의 발열을 야기하였다. 반응을 60℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 추가의 산화망가니즈 (IV) (3.43 g, 39.4 mmol)를 첨가하고, 반응을 80℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통하여 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트 (20 ml)로 행구었다. 합한 여과액을 농축 건조시키고, 잔류물을 10-60%

에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 분획을 농축 건조시켜 백색 고체 (1.84 g, 93%)를 건조 후 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 - 8.64 (m, 2H), 7.79 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J$  = 8.2, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.27 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.90, 149.88, 147.01, 141.41, 136.24, 135.27, 133.34, 123.11, 111.97, 61.87, 13.98; ESIMS  $m/z$  252 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[0147] 에틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트에 대한 대안의 합성 경로

[0148] 바이알 (20 mL)에 에틸 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-디히드로피라졸-5-카르복실레이트 (0.500 g, 1.97 mmol) 및 아세트니트릴 (5 mL)을 채웠다. 과황산나트륨 (0.799 g, 2.96 mmol)에 이어서 황산 (0.733 g, 7.88 mmol)을 첨가하였다 (발열!). 반응을 60°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응을 20°C로 냉각시키고, 물 (20 mL)에 부었다. 혼합물을 탄산나트륨으로 pH 9로 염기화하고, 에틸 아세테이트 (2×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 잔류물로 농축시키고, 이를 용리제로서 50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.280 g, 56%)로서 제공하였다.

[0149] 방법 실시예

[0150] 실시예 A

[0151] 복숭아혹 진딧물 ("GPA") (미주스 페르시카에(*Myzus persicae*)) (미주페(MYZUPE))에 대한 생물검정

[0152] GPA는 복숭아 나무의 가장 심각한 진딧물 해충이어서 감소된 성장, 잎의 시듦 및 다양한 조직의 괴사를 야기한다. 또한, 식물 바이러스, 예컨대 감자 바이러스 Y 및 감자 잎마름병 바이러스의 가지속/감자 가지과 (*Solanaceae*)의 구성원으로서의 수송 및 각종 모자이크 바이러스의 다수의 기타 식용 작물로의 수송에 대한 벡터로서 작용하므로 유해하다. GPA는 기타 식물 중에서도 브로콜리, 우엉, 양배추, 당근, 코울리플라워, 무, 가지, 그린 빈, 상추, 마카다미아, 파파야, 후추, 고구마, 토마토, 물냉이 및 주키니와 같은 식물을 공격한다. GPA는 또한 다수의 관상 작물, 예컨대 카네이션, 국화, 플라워링 화이트 캐비지, 포인세티아 및 장미를 공격한다. GPA는 다수의 살충제에 대한 내성이 생성되어 왔다.

[0153] 본원에 개시된 수개의 분자는 하기 기재된 절차를 사용하여 GPA에 대하여 테스트하였다.

[0154] 2-3개의 작은 (3-5 cm) 본엽을 갖는 3-인치 포트에서 성장한 양배추 묘목을 테스트 기질로서 사용하였다. 화학 물질 적용 1일 전 묘목은 20-5-GPA (날개 없는 성체 및 유충 단계)가 들끓었다. 개개의 묘목이 있는 4개의 포트를 각각의 처리에 사용하였다. 테스트 화합물 (2 mg)을 2 mL의 아세톤/메탄올 (1:1) 용매 중에 용해시켜 1,000 ppm 테스트 화합물의 스톡 용액을 형성하였다. 스톡 용액을 물 중의 0.025% 트윈(Tween) 20으로 5배 희석하여 200 ppm 테스트 화합물에서의 용액을 얻었다. 소형 흡입기 타입의 분무기를 사용하여 용액을 양배추 잎의 양면에 홀려넘칠 때까지 분무하였다. 대조 식물 (용매 체크)에 20 부피% 아세톤/메탄올 (1:1) 용매만을 함유하는 희석제를 분무하였다. 등급을 매기기 이전에, 처리한 식물을 3 일 동안 약 25°C 및 주위 상대 습도 (RH)에서의 홀딩 룸에 두었다. 현미경 아래에서 식물 1개당 살아있는 진딧물의 개수를 세어 평가를 수행하였다. 방제율은 하기와 같은 애보트(Abbott) 교정 수학적식 (W.S. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" *J. Econ. Entomol* 18 (1925), pp.265-267)을 사용하여 측정하였다:

[0155] 교정된 방제율 (%) =  $100 \times (X - Y) / X$

[0156] (여기서,

[0157]  $X$  = 용매 체크 식물에서의 살아 있는 진딧물의 개수

[0158]  $Y$  = 처리한 식물에서의 살아 있는 진딧물의 개수)

[0159] 결과는 하기 "<표 1> GPA (미주페) 및 고구마 가루이-약충 (베미타(BEMITA)) 평가표"라는 명칭의 표에 제시한다.

[0160] 실시예 B

[0161] 고구마 가루이 약충 (베미시아 타바키(*Bemisia tabaci*)) (베미타)에 대한 생물검정

[0162] 고구마 가루이, 베미시아 타바키 (게나디우스(Gennadius))는 1800년대 후반 이래로 미국에서 기록되어 있다.



1986년 플로리다에서, 베미시아 타바키는 매우 경제적인 해충이 되었다. 가루이는 일반적으로 그의 숙주 식물의 잎의 하부면에서 먹고 산다. 알로부터, 현미경으로 보이는 가늘고 긴 구기를 꽂아서 수액을 체관부로부터 빨아 먹을 때까지 잎의 주위에서 움직이는 극히 작은 약충 단계로 부화된다. 성체 및 유충은 짙은 그을음 병균이 자라는 끈적이는 점성 액체인 단물 (대개는 체관부에서의 먹이로부터의 식물 당)을 분비한다. 성체 및 그의 자손이 심각하게 우글거리면 간단히 수액 제거로 인하여 묘목 괴사 또는 더 큰 식물의 활력 및 수확량의 감소를 야기할 수 있다. 단물은 생면이 함께 붙게 하여 조면을 더 곤란하게 하여 그의 가치를 떨어뜨릴 수 있다. 그을음 병균은 단물이 덮힌 기질 위에서 자라며, 잎을 우중충하게 하며, 광합성을 감소시키며, 과실의 품질 등급을 떨어뜨린다. 이는 중경 작물에 영향을 미치지 않았으며, 식물 생리적 질병, 예컨대 토마토의 불규칙한 숙성 및 은빛잎 질병을 유발하는 식물-병원성 바이러스를 전염시켰다. 가루이는 다수의 종래에 효과적인 살충제에 대하여 내성을 갖는다.

[0163] 1개의 작은 (3-5 cm) 본엽을 갖는 3-인치 포트에서 성장한 목화를 테스트 기질로서 사용하였다. 식물을 가루이 성체가 있는 림에 두었다. 성체가 2-3 일 동안 알을 낳게 하였다. 2-3 일 산란기 후, 식물을 성체 가루이 림으로부터 꺼내었다. 소형 드빌블리스(Devilbliss) 분무기 (23 psi)를 사용하여 성체를 림으로부터 날려보냈다. 알이 우글거리는 식물 (식물당 100-300개의 알)을 알 부화 및 약충 단계로 성장하게 하기 위하여 82°F 및 50% RH에서 5-6 일 동안 홀딩 림에 두었다. 4개의 목화를 각각의 처리에 사용하였다. 화합물 (2 mg)을 1 ml의 아세톤 용매 중에 용해시켜 2,000 ppm의 스톡 용액을 형성하였다. 스톡 용액을 물 중의 0.025% 트윈 20으로 10배 희석하여 200 ppm에서의 테스트 용액을 얻었다. 소형 드빌블리스 분무기를 사용하여 용액을 목화 잎의 양면에 흘려넘길 때까지 분무하였다. 대조 식물 (용매 체크)에 희석제만을 분무하였다. 등급을 매기기 이전에, 처리한 식물을 8-9 일 동안 약 82°F 및 50% RH에서의 홀딩 림에 두었다. 현미경 아래에서 식물 1개당 살아있는 유충의 개수를 세어 평가를 수행하였다. 살충성 활성은 애보트 교정 수확식 (상기 참조)을 사용하여 측정하고, 하기 표 1에 제시하였다:

[0164] <표 1> GPA (미주페) 및 고구마 가루이-약충 (베미타) 평가표

실시에 화합물	베미타	미주페
6a	B	B
6b	D	B
6c	A	B
6d	D	B
6e	D	B
화합물 8.6	A	A
화합물 11.6	A	A
화합물 18.6	B	B
화합물 19.6	B	B

[0165]

[0166] 치사 방제율 (%)      평가

[0167] 80-100      A

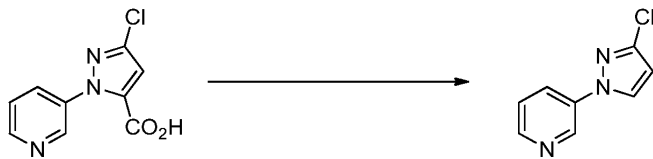
[0168] 0 초과 - 80 미만      B

[0169] 테스트하지 않음      C

[0170] 이 생물검정에서 검출된 활성 없음 D

[0171] 비교예

[0172] 실시예 CE-5: 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민



[0173]

[0174] 황산을 사용한 시도된 탈카르복실화:

[0175] 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (1.00 g, 2.50 mmol)를 따뜻한 술폴란 (12.5 ml) 중에 용해시켰다. 황산 (1.35 ml, 25.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 가열하였다. 1 시간 동안 교반한 후, LCMS는 반응이 발생하지 않았다는 것을 나타냈다. 반응을 130℃에서 2 시간 동안 추가로 가열하고, 이 시점에서 LCMS는 변화를 나타내지 않았다. 추가의 황산 (4 ml)을 첨가하고, 반응을 150℃에서 2 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 LCMS는 원하는 생성물에 해당하지 않는 새로운 주요 피크를 나타냈다.

[0176] 팔라듐 (II) 트리플루오로아세테이트/트리플루오로아세트산을 사용한 시도된 탈카르복실화:

[0177] 3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (1.00 g, 2.50 mmol)를 디메틸술폭시드 (0.625 ml) 및 N,N-디메틸포름아미드 (11.9 ml)의 혼합물 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (1.93 ml, 25.0 mmol)을 첨가한 후, 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트 (0.332 g, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 반응을 100℃에서 밤새 가열하고, 이때 LCMS는 반응은 발생하였으나, 원하는 생성물이 형성되지 않았다는 것을 나타냈다.

[0178] 본 발명은 상세하게 명시된 구체적인 실시양태에 관하여 본원에 기재되었으며, 그러한 실시양태는 본 발명의 일반적인 원리의 예시에 의하여 제시되며, 본 발명은 이에 반드시 한정되지 않는 것으로 이해하여야 한다. 임의의 제시된 물질, 방법 단계 또는 화학식에서의 특정한 변형예 및 수정예는 본 발명의 진정한 정신 및 범주로부터 벗어남이 없이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이며, 그러한 변형예 및 수정예 모두는 하기의 청구범위의 범주내에 포함되는 것으로 간주하여야 한다.