

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0015080 (43) 공개일자 2010년02월12일
(51) Int. Cl. <i>C07D 231/12</i> (2006.01)	(21) 출원번호 10-2008-0075988 (22) 출원일자 2008년08월04일 심사청구일자 2008년08월04일	(71) 출원인 이화여자대학교 산학협력단 서울 서대문구 대현동 11-1 이화여자대학교내 (72) 발명자 이상기 서울특별시 영등포구 당산동1가 코오롱스타폴리스 304호 (74) 대리인 유수미

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 피라졸의 제조방법

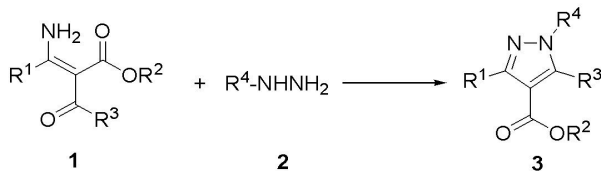
(57) 요약

본 발명은 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 이용한 피라졸의 신규한 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 제조방법에 따르면, 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트와 히드라진을 이용하여 다양한 피라졸을 위치선택적으로 고수율로 제조할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트와 하기 화학식 2의 히드라진을 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 3의 피라졸의 제조방법:



상기 식에서, R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기이고,

R₂는 C₁-C₁₀의 알킬기이며,

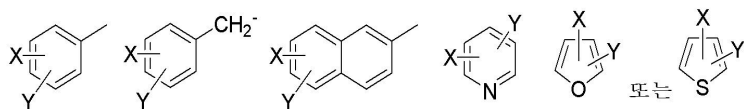
R₄는 수소, C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁ 및 R₃가 각각 독립적으로 C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 할로알킬기, 아릴기 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기 또는 아릴기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁ 및 R₃가 각각 독립적으로 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₁₀의 알킬기,



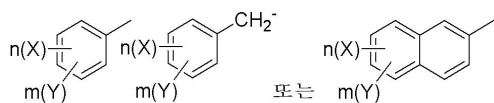
이며, 상기 식에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 할로알킬기 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, R₄가 수소; C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 할로알킬기, 아릴기 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기 또는 아릴기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, R₄가 수소; 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기,



이며, 상기 식에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 할로알킬기 또는 할로겐이고, n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 반응이 산 촉매 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 산 촉매가 황산, 염산, 질산, 파라-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 또는 아세트산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 히드라진을 상기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트에 대해 1 내지 10당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

명세서**발명의 상세한 설명****기술 분야**

[0001] 본 발명은 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 이용한 피라졸의 신규한 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트와 히드라진을 이용하여 다양한 피라졸을 위치선택적으로 고수율로 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피라졸은 중요한 파마코포어(pharmacophore) 중의 하나로서, COX-II 저해제, PDE5저해제 등 생리활성 물질의 중요한 스캐폴드(scaffold)로 이용되어 왔다[참조: T. D. Penning, et al., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347; N. K. Terrett, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1819; M. J. Genin, et al., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034; A. Guzman-Perez, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 803; W. T. Ashton, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253].

[0003] 따라서, 다양한 피라졸의 합성방법이 개발되어 왔으며, 1,3-디케톤을 출발물질로 사용하여 치환된 히드라진과 반응시키는 방법이 가장 대표적이다. 그러나, 1 번과 3번 위치에 치환된 치환체가 다른 1,3-디케톤을 출발물질로 사용하여 3,5-이치환된 비대칭(unsymmetric) 피라졸을 합성할 경우 두 케톤 그룹 사이의 켈전자성의 차이가 크지 않아 위치이성질체(regioisomer)가 생성되는 문제점이 있었다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서 1,3-디케톤을 아세틸렌 케톤 또는 올레핀 케톤으로 변형(modify)한 출발물질을 사용하는 방법이 개발되었으나. 이 방법 역시 케톤과 아세틸렌 또는 올레핀에 치환된 치환체의 전자적, 입체적 장애의 정도가 비슷할 경우에는 위치선택적 피라졸의 합성이 어려운 한계성이 있었다 [참조: Y. R. Huang, et al. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2833; X.-j. Wang, et al., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4713; A. R. Katritzky, et al., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6787; S. Peruncheralathan, et al., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9644]. 따라서, 히드라진과 니트로올레핀의 고리화 반응을 비롯한 다양한 피라졸의 위치선택적 합성방법(regioselective synthesis)에 관한 많은 연구가 진행되어 왔으나, 제한된 출발물질에 국한되어 있어, 다양한 피라졸을 보다 일반적으로 그리고 높은 위치선택성으로 제조할 수 있는 방법의 개발이 절실히 요구되어 왔다[참조: X.-j. Wang, et al, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3107; X. Deng, et al., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3505; X. Deng, et al., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2417; S. Fustero, et al., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523; T. Persson, et al., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3219].

[0004]

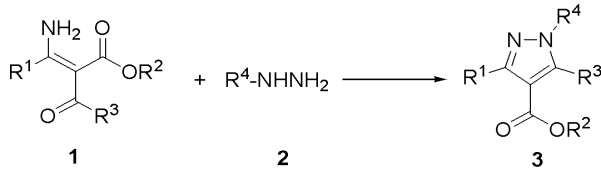
발명의 내용**해결 하고자하는 과제**

[0005] 본 발명자는 피라졸의 위치선택적 제조방법을 개발하기 위해 예의 연구 검토한 결과, 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 출발물질로 이용하여 위치선택적으로 다양한 피라졸을 제조할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

[0006] 따라서, 본 발명의 목적은 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 이용한 피라졸의 신규한 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0007] 본 발명은 하기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트와 하기 화학식 2의 히드라진을 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 3의 피라졸의 제조방법에 관한 것이다:



[0008]

[0009] 상기 식에서, R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기이고,

[0010] R₂는 C₁-C₁₀의 알킬기이며,

[0011] R₄는 수소, C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기다.

[0012] 본 명세서에서 사용되는 C₁-C₁₀의 알킬기는 탄소수 1 내지 10개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

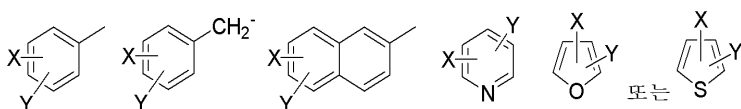
[0013] 본 명세서에서 사용되는 C₃-C₁₀의 사이클로알킬기는 탄소수 3 내지 10개로 구성된 고리형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0014] 본 명세서에서 사용되는 아릴기는 아로메틱기와 헤테로아로메틱기 및 그들의 부분적으로 환원된 유도체를 모두 포함한다. 상기 아로메틱기는 5 내지 15각형으로 이루어진 단순 또는 융합 고리형이며, 헤테로아로메틱기는 산소, 황 또는 질소를 하나 이상 포함하는 아로메틱기를 의미한다. 대표적인 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 피리디닐(pyridinyl), 푸라닐(furanyl), 티오펜일(thiophenyl), 인돌릴(indolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이미다졸리닐(imidazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 테트라히드로나프틸 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0015] 상기 C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 및 아릴기는 한 개 또는 그 이상의 수소가 C₁-C₅의 알킬기, C₂-C₆의 알케닐기, C₂-C₆의 알키닐기, C₃-C₁₀의 시클로알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 티오알콕시기, C₁-C₅의 할로알킬기, 아릴기, 아실기, 히드록시, 티오(thio), 할로젠, 아미노, 알콕시카보닐, 카복시, 카바모일, 시아노, 니트로 등으로 치환될 수 있다.

[0016]

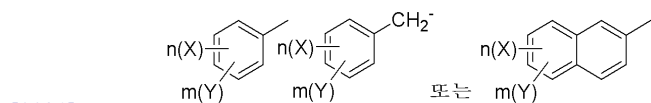
[0017] 본 발명의 제조방법에 있어서, R₁ 및 R₃는 바람직하게는 각각 독립적으로 C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 할로알킬기, 아릴기 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기 또는 아릴기이다. 보다 바람직하게는, R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기, 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C₁-C₁₀의 알킬기,



[0018]

[0019]이며, 상기 식에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 할로알킬기 또는 할로젠이다.

[0020] R_4 는 바람직하게는 수소; C_1-C_5 의 알킬기, C_1-C_5 의 알콕시기, C_1-C_5 의 할로알킬기, 아릴기 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{10} 의 알킬기 또는 아릴기이다. 보다 바람직하게는, R_4 는 수소; 치환되지 않은 C_1-C_{10} 의 알킬기,



[0022] 이며, 상기 식에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_5 의 알킬기, C_1-C_5 의 알콕시기, C_1-C_5 의 할로알킬기 또는 할로겐이고, n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이다.

[0023] 이하, 본 발명의 제조방법을 보다 상세히 설명하고자 한다. 하기에 기재된 방법은 대표적으로 사용된 방법을 예시한 것일 뿐 단위조작의 순서, 반응시약, 반응조건 등은 경우에 따라 얼마든지 변경될 수 있다.

[0024] 상기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트와 상기 화학식 2의 히드라진의 반응은 산 촉매 존재하에 수행하는 것이 바람직하다. 산 촉매로는 황산, 염산, 질산, 파라-톨루엔술포산, 메탄술포산, 아세트산 등을 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 산 촉매의 사용량은 5~20몰%가 바람직하다.

[0025] 상기 화학식 2의 히드라진은 상기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트에 대해 1~10당량으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0026] 반응용매로는 메탄올, 에탄올 등과 같은 알코올 용매, 테트라히드로푸란(THF), 디메틸포름아미드(DMF), 메틸렌 클로라이드 등을 사용하는 것이 바람직하다.

[0027] 본 발명의 제조방법에서 출발물질로 사용되는 상기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트는 계류중인 대한민국 특허출원 제2008-0054013호에 개시된 방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다.

효 과

[0028] 본 발명의 제조방법에 따르면, 다양한 피라졸을 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트와 히드라진으로부터 고수율로 제조할 수 있다. 특히, 3,5-이치환된 비대칭 피라졸을 위치선택적으로 용이하게 제조할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0029] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[0030] 실시예 1: 피라졸(3a)의 제조

[0031] 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1a) (110 mg, 0.47 mmol)를 무수 에탄올(1 mL)에 용해시키고 히드라진 일수화물(0.13 mL, 2.5 mmol)을 가한 다음, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 천천히 환류 온도까지 가열하고 1.5시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨 다음, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 유기층을 1N HCl 수용액 및 소금물로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조시킨 다음, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물을 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(Merck 60, 230-400 메쉬)로 정제하여 표제 화합물(92mg, 0.4 mmol, 85 %)를 수득하였다.

[0032] 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 12.2 (bs, 1H), 7.56 ~ 7.50 (m, 2H), 7.37 ~ 7.31 (m, 3H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

[0033] ^{13}C NMR (62.5 MHz $CDCl_3$) δ 11.9, 14.1, 59.8, 108.8, 127.9, 128.6, 129.5, 132.1, 147.5, 152.3, 164.1 ppm

[0034] 실시예 2: 피라졸(3b)의 제조

[0035] 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1a) (165 mg, 0.5 mmol)를 무수 에탄올(1 mL)에 용해시키고 페닐히드라진 (0.3 mL, 2.5 mmol)과 파라-톨루엔술포산(5 mg)을 가한 다음, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 천천히 환류 온도까지 가열하고 1.5시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨

다음, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 유기층을 포화 NaHCO_3 수용액, 1N HCl 수용액 및 소금물로 세척하고 MgSO_4 로 건조시킨 다음, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물을 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(Merck 60, 230-400 메쉬)로 정제하여 표제 화합물(139 mg, 0.45 mmol, 91 %)를 수득하였다.

[0036] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.72 ~ 7.68 (m, 2H), 7.52 ~ 7.39 (m, 8H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

[0037] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 12.8, 14.1, 60.0, 110.6, 125.8, 127.7, 128.2, 128.7, 129.3, 129.5, 133.1, 138.8, 144.8, 153.6, 164.2 ppm

[0038] **실시예 3: 피라졸(3c)의 제조**

[0039] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1b)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0040] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.15 ~ 7.32 (m, 1H) ppm

[0041] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 14.3, 59.8, 111.9, 125.3, 127.6, 127.9, 128.7, 128.8, 129.9, 130.4, 139.2, 146.3, 151.8, 163.8 ppm

[0042] **실시예 4: 피라졸(3d)의 제조**

[0043] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1c)를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0044] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 11.15 (bs, 1H), 7.26 ~ 7.16 (m, 5H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

[0045] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 12.98, 14.32, 33.17, 59.75, 108.79, 126.4, 128.5, 128.7, 138.2, 148.4, 150.9, 164.3 ppm

[0046] **실시예 5: 피라졸(3e)의 제조**

[0047] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1c)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0048] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.49 ~ 7.26 (m, 10H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

[0049] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 12.8, 14.4, 34.0, 59.8, 110.5, 125.7, 125.9, 128.1, 128.5, 128.8, 129.2, 138.8, 139.7, 144.9, 153.4, 164.2 ppm

[0050] **실시예 6: 피라졸(3f)의 제조**

[0051] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1d)를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0052] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (bs, 1H), 7.60 ~ 7.31 (m, 10H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

[0053] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 60.3, 109.0, 128.1, 128.4, 128.9, 129.1, 130.0, 130.2, 130.7, 133.2, 150.5, 164.0, 170.5 ppm

[0054] **실시예 7: 피라졸(3g)의 제조**

- [0055] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1d)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.
- [0056] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.80 ~ 7.77 (m, 2H), 7.44 ~ 7.27 (m, 13H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
- [0057] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 60.3, 112.1, 125.4, 127.9, 127.9, 128.1, 128.5, 128.8, 129.0, 129.2, 129.6, 130.4, 132.7, 139.2, 146.3, 153.4, 163.8 ppm
- [0058] **실시예 8: 피라졸(3h)의 제조**
- [0059] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1e)를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.
- [0060] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 12.74(bs, 1H), 7.39 ~ 7.23 (m, 7H), 6.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.09(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
- [0061] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 55.2, 60.2, 108.5, 113.4, 122.7, 127.9, 128.6, 129.1, 130.4, 131.2, 160.0, 164.1 ppm
- [0062] **실시예 9: 피라졸(3i)의 제조**
- [0063] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1e)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.
- [0064] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.77 ~ 7.73 (m, 2H), 7.43 ~ 6.88 (m, 10H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.09(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
- [0065] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 55.2, 60.2, 111.9, 113.5, 121.5, 125.5, 127.8, 127.9, 128.4, 128.8, 129.2, 131.8, 132.9, 139.3, 146.2, 153.3, 160.0, 163.9 ppm
- [0066] **실시예 10: 피라졸(3j)의 제조**
- [0067] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1f)를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.
- [0068] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 12.14 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.26 (m, 5H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 ~ 3.54 (m, 1H), 1.26 ~ 1.12 (m, 9H) ppm
- [0069] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 21.5, 26.4, 59.8, 107.5, 127.7, 128.4, 129.4, 132.0, 151.6, 157.0, 164.1 ppm
- [0070] **실시예 11: 피라졸(3k)의 제조**
- [0071] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1f)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.
- [0072] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.62 ~ 7.25 (m, 10H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 ~ 3.24 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
- [0073] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 20.6, 26.6, 60.4, 109.7, 112.5, 126.9, 127.7, 128.1, 129.0, 129.1, 129.2, 133.3, 139.5, 152.9, 153.3, 164.7 ppm
- [0074] **실시예 12: 피라졸(3l)의 제조**
- [0075] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1g)를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을

을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0076] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 12.27 (bs, 1H), 7.58 ~ 7.53 (m, 2H), 7.39 ~ 7.31 (m, 3H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 ~ 1.80 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm

[0077] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.2, 28.5, 34.9, 59.8, 108.4, 127.8, 128.5, 129.5, 132.3, 150.5, 152.5, 164.1 ppm

[0078] **실시예 13: 피라졸(3m)의 제조**

[0079] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1g)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0080] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.69 ~ 7.65 (m, 2H), 7.49 ~ 7.36 (m, 8H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.89 ~ 1.83 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm

[0081] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 22.2, 28.9, 33.8, 59.9, 110.2, 126.7, 127.6, 128.1, 128.8, 129.2, 129.4, 133.1, 139.1, 148.5, 153.5, 164.2 ppm

[0082] **실시예 14: 피라졸(3n)의 제조**

[0083] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1h)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0084] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.10 ~ 2.20 (m, 1H), 2.89 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.17 ~ 7.33 (m, 10H) ppm

[0085] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 22.6, 28.5, 36.9, 59.8, 111.7, 125.3, 127.5, 127.8, 128.7, 130.1, 130.4, 139.2, 146.3, 154.8, 163.9 ppm

[0086] **실시예 15: 피라졸(3o)의 제조**

[0087] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1i)를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0088] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 11.65 (bs, 1H), 7.53 ~ 7.40 (m, 5H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

[0089] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 61.1, 109.4, 118.3, 122.6, 127.1, 128.5, 129.0, 130.3, 148.5, 161.6 ppm

[0090] **실시예 16: 피라졸(3p)의 제조**

[0091] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1i)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0092] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.74 ~ 7.71 (m, 2H), 7.51 ~ 7.39 (m, 8H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

[0093] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 61.9, 115.1, 121.3, 128.4, 129.1, 129.2, 129.8, 130.9, 139.0, 151.5, 162.8 ppm

[0094] **실시예 17: 피라졸(3q)의 제조**

[0095] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1j)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물

을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0096] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.22 ~ 7.48 (m, 10H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 ~ 7.79 (m, 2H) ppm

[0097] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 60.4, 112.5, 124.9, 125.1, 125.5, 127.9, 128.3, 128.6, 129.1, 129.3, 131.0, 132.4, 133.3, 138.7, 144.8, 153.6, 163.4 ppm

[0098] **실시예 18: 피라졸(3r)의 제조**

[0099] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1k)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0100] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.25 ~ 7.39 (m, 10H), 7.70 (d, 2H), 7.93 (d, 2H) ppm

[0101] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 60.4, 112.2, 124.7, 124.8, 124.9, 125.4, 128.1, 129.0, 129.2, 129.4, 129.6, 130.4, 136.4, 139.0, 146.7, 152.0, 162.9 ppm

[0102] **실시예 19: 피라졸(3s)의 제조**

[0103] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1l)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

[0104] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.90 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 ~ 7.49 (m, 5H) ppm

[0105] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 14.3, 19.1, 59.7, 109.7, 126.1, 128.7, 129.2, 138.9, 150.4, 151.5, 164.3 ppm

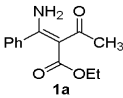
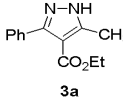
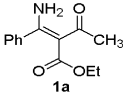
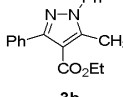
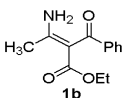
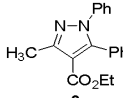
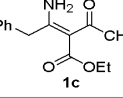
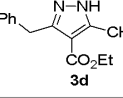
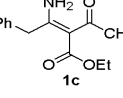
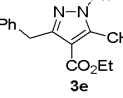
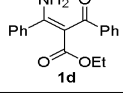
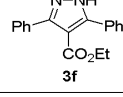
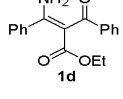
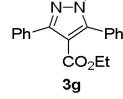
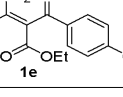
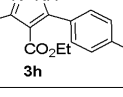
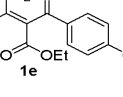
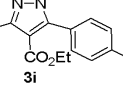
[0106] **실시예 20: 피라졸(3t)의 제조**

[0107] 하기 표 1에 도시된 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1n)를 사용하여 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

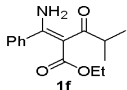
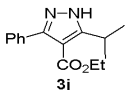
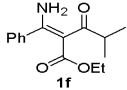
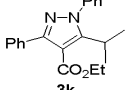
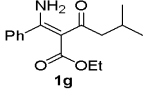
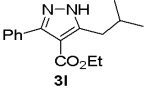
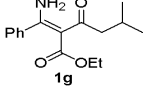
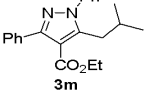
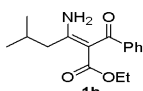
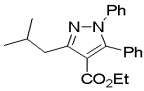
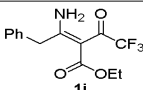
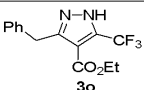
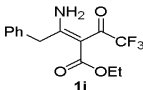
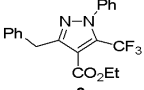
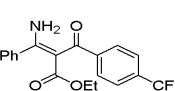
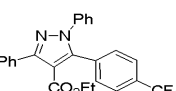
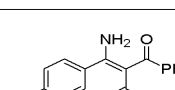
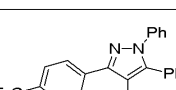
[0108] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.37 ~ 7.44 (m, 5H) ppm

[0109] ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 12.6, 13.5, 14.3, 21.7, 59.6, 110.0, 125.6, 128.3, 129.1, 138.8, 144.4, 156.6, 164.3 ppm

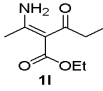
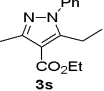
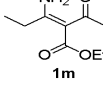
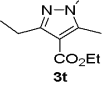
[0110] 표 1

실시예	1	2	3	수율(%) ^[a]
1	 1a	NH ₂ NH ₂	 3a	85
2	 1a	PhNHNH ₂	 3b	91
3	 1b	PhNHNH ₂	 3c	88
4	 1c	NH ₂ NH ₂	 3d	76
5	 1c	PhNHNH ₂	 3e	95
6 ^[b]	 1d	NH ₂ NH ₂	 3f	91
7 ^[b]	 1d	PhNHNH ₂	 3g	60
8 ^[b]	 1e	NH ₂ NH ₂	 3h	95
9 ^[b]	 1e	PhNHNH ₂	 3i	14

[0111]

실시예	1	2	3	수율(%) ^[a]
10	 1f	NH ₂ NH ₂	 3j	96
11	 1f	PhNHNH ₂	 3k	22
12	 1g	NH ₂ NH ₂	 3l	90
13	 1g	PhNHNH ₂	 3m	87
14	 1h	PhNHNH ₂	 3n	85
15	 1i	NH ₂ NH ₂	 3o	70
16	 1i	PhNHNH ₂	 3p	71
17	 1j	PhNHNH ₂	 3q	83
18	 1k	PhNHNH ₂	 3r	88

[0112]

19	 1l	PhNHNH ₂	 3s	91
20	 1m	PhNHNH ₂	 3t	90

[0113]

[0114] [a] 플래시 크로마토그래피후 분리된 생성물의 수율

[0115] [b] E/Z 혼합물 사용

[0116] 실시예 9 및 11에서의 수율 감소는 전자적 및 입체적으로 밀집된 1,3,4,5-테트라치환된 피라졸이 불안정하여 컬럼 크로마토그래피하는 동안 쉽게 분해되기 때문이다.