

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2016-0074543

(43) 공개일자

2016년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A01N 43/56 (2006.01) A01N 47/40 (2006.01)

C07D 231/38 (2006.01) C07D 231/40 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A01N 43/56 (2013.01)

A01N 47/40 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2016-7012461

(22) 출원일자(국제)

2014년10월17일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2016년05월12일

(86) 국제출원번호

PCT/US2014/061016

(87) 국제공개번호

WO 2015/058024

국제공개일자

2015년04월23일

(30) 우선권주장

61/892,113 2013년10월17일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

다우 아그로사이언시즈 엘엘씨

미국 인디애나주 46268-1054 인디애나폴리스 자이언스빌 로드 9330

(72) 발명자

양 치양

미국 46077 인디애나주 자이언스빌 미어스 드라이브 11437

로스배취 베쓰

미국 46220 인디애나주 인디애나폴리스 헤이버포드 에비뉴 6034

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 류현경

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭

살충성 화합물의 제조 방법

(57) 요약

본원은 살충성 화합물의 제조 방법, 및 살충제로서 유용하며 살충성 화합물의 제조에서 유용한 화합물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07D 231/38 (2013.01)

C07D 231/40 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

Y10S 424/10 (2013.01)

Y10S 514/919 (2013.01)

(72) 발명자

휘테커 그렉

미국 46032 인디애나주 카멜 어텀 드라이브 337

로쓰 게리

미국 48640 미시건주 미들랜드 이스트 스튜어트 로드 1250

데미시스 칼

미국 46236 인디애나주 인디애나폴리스 에코 리지 레인 11321

클락 토마스 피

미국 48640 미시건주 미들랜드 홀리루드 스트리트 906

그레이 케이틀린

미국 48623 미시건주 프리랜드 엔 리버 로드 8110

캔터크 벨긴

미국 46032 인디애나주 카멜 엔 펜실베이니아 스트리트 12415 유닛 310

케인 엘리자베쓰 제이

미국 48640 미시건주 미들랜드 이스트론 드라이브 609 아파트먼트 101

장 유

미국 46074 인디애나주 카멜 라블랑카 벤드 13481

무후히 조셉 엠

미국 48642 미시건주 미들랜드 노쓰 올드 파인 트레일 2140

(30) 우선권주장

62/001,923 2014년05월22일 미국(US)

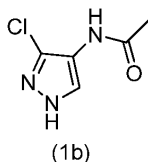
62/041,943 2014년08월26일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

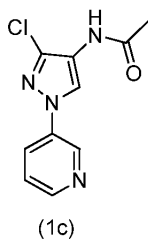
하기 화학식을 갖는 분자.



N-(3-클로로-1*H*-피라졸-4-일)아세트아미드

청구항 2

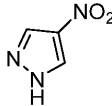
하기 화학식을 갖는 분자.

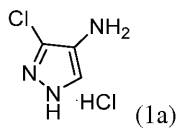


N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)아세트아미드

청구항 3

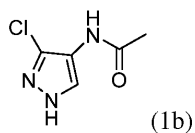
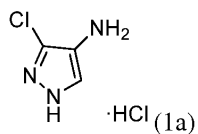
약 10℃ 내지 약 20℃의 온도에서 진한 염산을 사용하고 약 1 당량 내지 약 4 당량의 트리에틸실란 및 약 1 중

량% 내지 약 10 중량%의 알루미늄상 팔라듐을 사용하여 4-니트로피라졸  을 할로젠화 및 환원시키는 것을 포함하는, 하기 3-클로로-1*H*-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a)의 제조 방법.



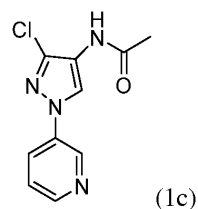
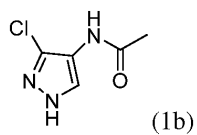
청구항 4

염기의 존재 하에 아민 (1a)을 아세트산 무수물로 아실화시켜 하기 아미드 (1b)를 얻는 것을 포함하는, 하기 3-클로로-1*H*-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a)의 선택적 모노-아실화 방법.



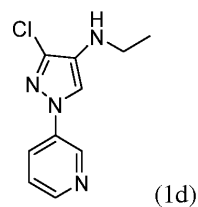
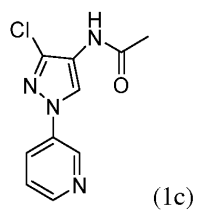
청구항 5

구리 염, 아민 및 염기의 존재 하에 하기 N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1b)를 적절한 할로피리딘과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)의 제조 방법.



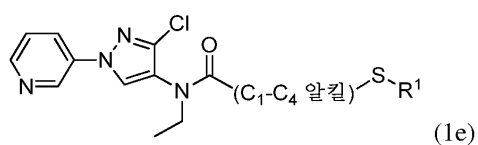
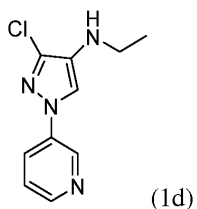
청구항 6

산의 존재 하에 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 적절한 환원제와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 2급 아민 (1d)의 제조 방법.



청구항 7

염기의 존재 하에 하기 아민 (1d)을 적절한 활성화된 카르복실산, 카르복실산 무수물 또는 카르복실산의 산 염화물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 티오에테르 (1e)의 제조 방법.



(여기서, R^1 은 C_1-C_4 할로알킬 및 C_1-C_4 알킬- C_3-C_6 할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 8

제7항에 있어서, R^1 이 C_1-C_4 할로알킬인 방법.

청구항 9

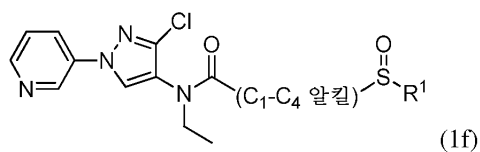
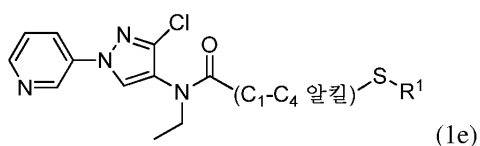
제7항에 있어서, R^1 이 $CH_2CH_2CF_3$ 인 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, R^1 이 $CH_2(2,2\text{-디플루오로시클로프로필})$ 인 방법.

청구항 11

과산화수소를 포함하는 산화제로 하기 티오에테르 (1e)를 산화시키는 것을 포함하는, 하기 (1f)의 구조를 갖는 살충성 솔폭시드의 제조 방법.



(여기서, R^1 은 C_1-C_4 할로알킬 및 C_1-C_4 알킬- C_3-C_6 할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 12

제11항에 있어서, R^1 이 $CH_2CH_2CF_3$ 인 방법.

청구항 13

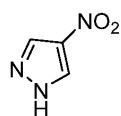
제11항에 있어서, R^1 이 $CH_2(2,2\text{-디플루오로시클로프로필})$ 인 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 따른 분자를 생육지에 적용하여 상기 생육지에 서식하는 곤충을 방제하는 것을 포함하는 곤충 방제 방법.

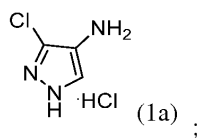
청구항 15

(a) 약 10°C 내지 약 20°C 의 온도에서 진한 염산을 사용하고 약 1 내지 약 4 당량의 트리에틸실란 및 약 1 내지

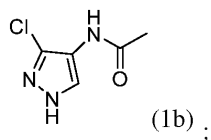


10 중량%의 알루미늄상 팔라듐을 사용하여 4-니트로피라졸-1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a)를 얻고:

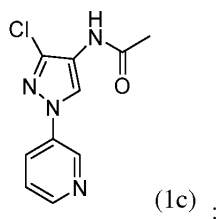
을 할로겐화 및 환원시켜 하기 3-클로로



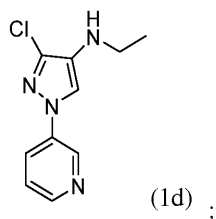
(b) 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a)을 염기의 존재 하에 아세트산 무수물로 모노-아실화시켜 하기 (1b)를 얻고:



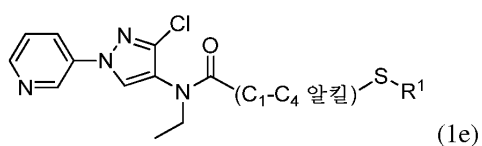
(c) 1(b)를 구리 염, 아민 및 염기의 존재 하에 적절한 할로피리딘과 반응시켜 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 얻고:



(d) 1(c)를 산의 존재 하에 적절한 환원제와 반응시켜 하기 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을 얻고:



(e) 1(d)를 적절한 활성화된 카르복실산, 카르복실산 무수물 또는 카르복실산의 산 염화물과 반응시켜 하기 티오에테르 (1e)를 얻는 것:



(여기서, R¹은 C₁-C₄ 할로알킬 및 C₁-C₄ 알킬-C₃-C₆ 할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)

을 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, R¹이 C₁-C₄ 할로알킬인 방법.

청구항 17

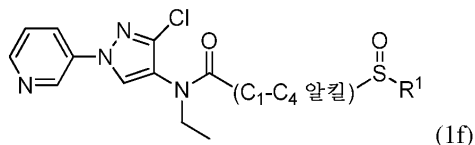
제15항에 있어서, R¹이 CH₂CH₂CF₃인 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, R¹이 CH₂(2,2-디플루오로시클로프로필)인 방법.

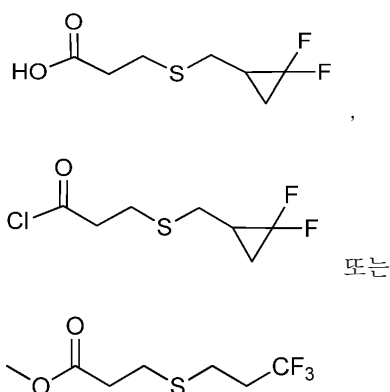
청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 과산화수소를 포함하는 산화제로 1(e)를 산화시켜 하기 (1f)를 얻는 것을 추가로 포함하는 방법.



청구항 20

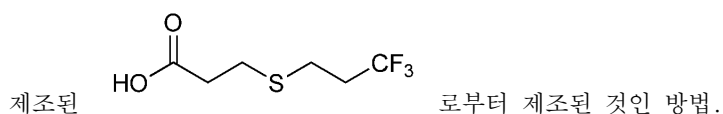
하기 구조:



중 하나를 갖는 분자.

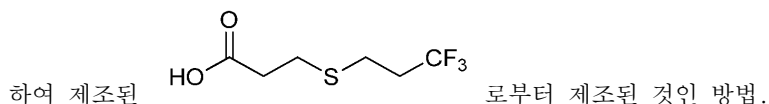
청구항 21

제7항에 있어서, R¹이 CH₂CH₂CF₃이고, 적절한 활성화된 카르복실산, 카르복실산 무수물 또는 카르복실산의 산 염화물이, 2,2-디메톡시-2-페닐아세트페논 개시제 및 장파장 UV 광의 존재 하에 불활성 유기 용매 중에서 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로피온산 및 그의 에스테르의 광화학 자유-라디칼 커플링에 의하여



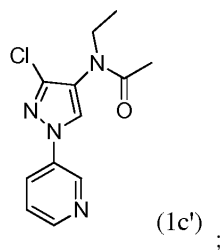
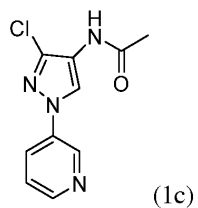
청구항 22

제15항에 있어서, R¹이 CH₂CH₂CF₃이고, 적절한 활성화된 카르복실산, 카르복실산 무수물 또는 카르복실산의 산 염화물이, 2,2-디메톡시-2-페닐아세트페논 개시제 및 장파장 UV 광의 존재 하에 불활성 유기 용매 중에서 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로피온산 및 그의 에스테르의 광화학 자유-라디칼 커플링에 의하여

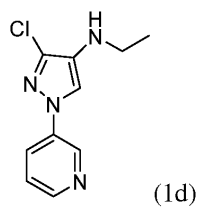


청구항 23

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

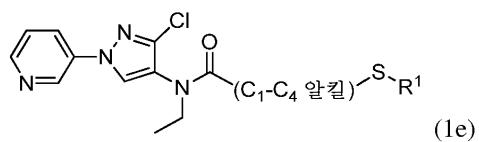


(b) (1c')를 약 70℃ 내지 약 90℃의 온도에서 물 중의 염산과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)의 제조 방법.



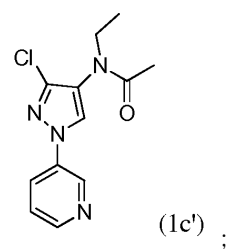
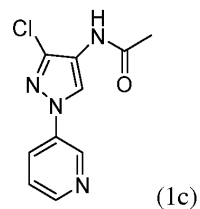
청구항 24

제7항 또는 제15항에 있어서, 하기 티오에테르 (1e)가

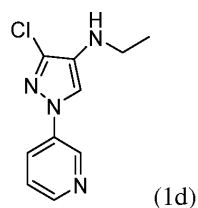


(여기서, R¹은 C₁-C₄ 할로알킬 및 C₁-C₄ 알킬-C₃-C₆ 할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨),

(a) 염기 및 첨가제의 존재 하에 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 에틸 브로마이드로 알킬화시켜 하기 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c')를 제조 하고:



(b) (1c')를 약 70℃ 내지 약 90℃의 온도에서 물 중의 염산과 반응시키는 것에 의해 제조된 하기 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d):



로부터 제조되는 것인 방법.

발명의 설명

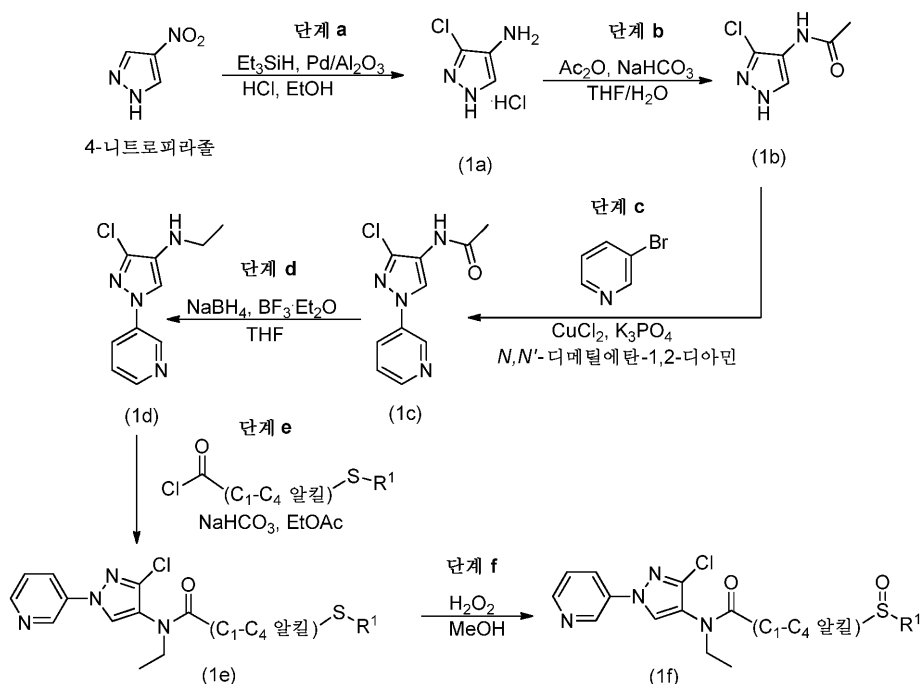
기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본원은 2014년 8월 26일자로 출원된 미국 가출원 제62/041,943호, 2014년 5월 22일자로 출원된 미국 가출원 제62/001,923호 및 2013년 10월 17일자로 출원된 미국 가출원 제61/892,113호를 우선권 주장하며, 이들 출원의 전체 개시내용은 본원에 참조로 명백하게 포함된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본원은 살충성 티오에테르 및 살충성 술폰시드의 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 술폰시드를 효율적으로 및 높은 수율로 제조하는 것이 유리하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

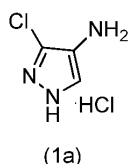
- [0005] 상세한 설명
- [0006] 하기 정의는 다른 의미로 구체적인 경우로 한정하지 않는다면 본 명세서를 통하여 사용된 바와 같은 용어에 적용된다.
- [0007] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 분지형 또는 비분지형 탄화수소쇄를 나타낸다.
- [0008] 다른 의미로 나타내지 않는다면, 본원에서 단독으로 사용된 바와 같은 용어 "시클로알킬"은 포화 시클릭 탄화수소기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다.
- [0009] 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 바와 같은 용어 "티오"는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

[0012] <반응식 1>



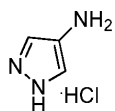
[0013]

[0014] 반응식 1의 단계 a에서, 4-니트로피라졸을 할로겐화시키고, 환원시켜 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a)을 얻는다. 할로겐화는 진한 (37 중량%) 염산 (HCl)을 사용하여 3-탄소에서 발생한다. 환원은 트리에틸실란 (Et_3SiH) 및 알루미늄산화 팔라듐 ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$, 바람직하게는 약 1 내지 10 중량%의 알루미늄산화 팔라듐, 더욱 바람직하게는 약 5 중량%)을 사용하여 발생한다. 이러한 반응은 약 0°C 내지 약 40°C , 바람직하게는 약 10°C 내지 약 20°C 의 온도에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 극성 양성자성 용매, 예컨대 메탄올 (MeOH) 또는 에탄올 (EtOH), 바람직하게는 에탄올 중에서 수행될 수 있다. 놀랍게도, 반응을 약 10°C 내지 약 20°C 에서 수행하면서, 이 단계에서 약 1 당량 내지 약 4 당량, 바람직하게는, 약 2.5 당량 내지 약 3.5 당량의 트리에틸실란을 사용하여 약 10:1 몰비의 하기 원하는 할로겐화 생성물 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a):



[0015]

[0016] 대 원치 않는 생성물:



[0017]

[0018] 1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드

[0019] 를 얻는다는 것을 발견하였다.

[0020] 반응식 1의 단계 b에서, 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a)을 염기, 바람직하게는 무기 염기, 예컨대 중탄산나트륨 (NaHCO_3)의 존재 하에 약 0°C 내지 약 10°C , 바람직하게는 약 5°C 에서 아세트산 무수물 (Ac_2O)로 아실화시켜 N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1b)를 얻는다. 놀랍게도 반응이 완료되도록 진행시키고, 또한 과아실화를 방지하기 위하여 클로로 치환기는 이러한 반응의 경우 3-위치에 존재하여야만 한다는 것을 발견하였다. 본원에는 2중 아실화된 생성물을 산출하는 3-위치에서 할로겐을 사용하지 않은 비교예

가 기재되어 있다 ("CE-1" 참조). 추가로, 3-위치에서의 브로모 기를 사용한 비교예는 클로로 기를 사용한 수율에 비하여 놀랍게도 낮은 수율로 생성물을 얻었다 ("CE-2" 참조).

[0021] 반응식 1의 단계 c에서, N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1b)는 구리 염 (예컨대 염화구리 (I) (CuCl), 염화구리 (II) (CuCl₂) 및 아이오딘화구리 (I) (CuI)), 무기 염기, 예컨대 인산칼륨 (K₃PO₄) 및 아민, 예컨대 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민의 존재 하에 할로피리딘, 예컨대 3-브로모피리딘 또는 3-아이오도피리딘과 반응하여 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 얻는다. 그러한 방법은 극성 용매, 예컨대 아세토니트릴 (MeCN) 디옥산 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서 약 50℃ 내지 약 110℃의 온도에서 수행될 수 있다. 놀랍게도 이러한 단계의 워크-업 중에 물의 첨가는 수율을 최대화하는 것으로 밝혀졌다. 게다가, 이러한 합성 방법은 공지된 헤테로아릴화 방법에 비하여 더 단순하며, 출발 물질의 비용을 절감한다.

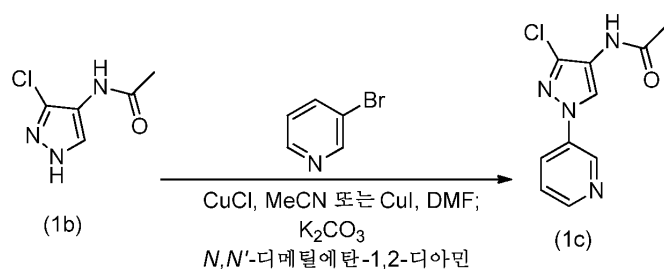
[0022] 반응식 1의 단계 d에서, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)를 히드라이드 공급원, 바람직하게는 소듐 보로히드라이드 (NaBH₄) 및 산 공급원, 예컨대 브뢴스테드 산 또는 루이스 산, 바람직하게는 루이스 산, 바람직하게는 보론트리플루오라이드 에테레이트 (BF₃·Et₂O)의 존재 하에 환원시켜 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸아민 (1d)을 얻었다. 놀랍게도 반응의 수율은 보론트리플루오라이드 에테레이트 (다양한 공급처로부터 구입 가능하나, 통상적으로 시그마 알드리치(Sigma Aldrich) 제품 번호 175501이 바람직함)의 품질에 의하여 크게 영향을 받는 것으로 밝혀졌다.

[0023] 반응식 1의 단계 e에서, 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)은 ClC(=O)C₁-C₄-알킬-S-R¹로 나타낸 아실 클로라이드와 반응하여 살충성 티오에테르 (1e)를 생성한다. R¹은 C₁-C₄-할로알킬 및 C₁-C₄-알킬-C₃-C₆-할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 R¹은 CH₂CH₂CF₃ 또는 CH₂(2,2-디플루오로시클로프로필)로부터 선택된다. 반응은 극성 비양성자성 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 (EtOAc) 중에서 수행될 수 있다. 반응은 염기, 예컨대 NaHCO₃의 존재 하에 임의로 수행되어 살충성 티오에테르 (1e)를 얻을 수 있다.

[0024] 반응식 1의 단계 f에서, 티오에테르 (1e)는 산화제, 예컨대 과산화수소 (H₂O₂)로 산화되어 살충성 술폭시드 (1f)를 얻는다. 산화는 극성 양성자성 용매, 예컨대 1급 C₁-C₄ 알콜, 특히 메탄올 중에서 수행된다.

[0025] 대안으로, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)는 하기 반응식 2에 개시된 N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1b)의 헤테로아릴화에 의하여 생성될 수 있으며, 이는 그러한 방법의 추가의 비용 절감을 제공한다.

[0026] <반응식 2>

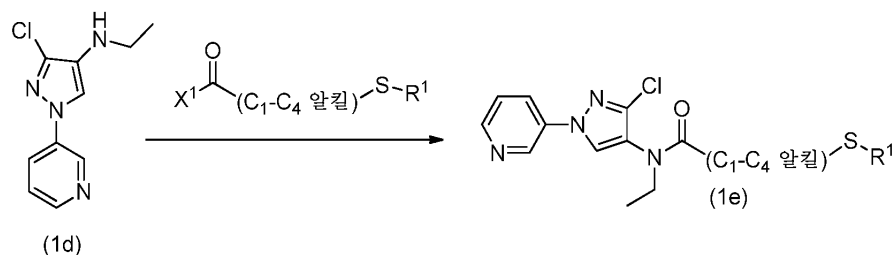


[0027]

[0028] 게다가, 반응식 3에 개시된 바와 같이, 살충성 티오에테르 (1e)는 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)을 X¹C(=O)C₁-C₄-알킬-S-R¹로 나타낸 활성화된 카르보닐 티오에테르와 반응시켜 살충성 티오에테르 (1e)를 생성하여 대안으로 생성될 수 있다. R¹은 C₁-C₄-할로알킬 및 C₁-C₄-알킬-C₃-C₆-할로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 R¹은 CH₂CH₂CF₃ 또는 CH₂(2,2-디플루오로-시클로프로필)로부터 선택된다. X¹이 OC(=O)C₁-C₄ 알킬이 경우, 반응은 염기, 바람직하게는 중탄산나트륨의 존재 하에 수행되어 살충성 티오에테르 (1e)를 얻을 수 있다. 대안으로, 약 0℃ 내지 약 80℃의 온도에서 X¹이 2,4,6-트리프로필-트리옥사트리포스피란-2,4,-트리옥시드 (T₃P), 카르보닐디이미다졸 (CDI), 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 1-에틸-3-(3-

디메틸-아미노프로필)카르보디이미드 (EDC), 바람직하게는 2,4,6-트리프로필-트리옥사트리포스포난-2,4,-트리옥시드 및 카르보닐디이미다졸과 같은 시약에 의하여 활성화되는 활성화된 카르복실산을 형성할 때 반응이 달성되며; 이러한 반응은 또한 아민 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 또는 트리에틸아민 (TEA)의 존재 하에 극성 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 테트라히드로푸란 (THF) 또는 디클로로메탄 (CH_2Cl_2) 중에서 약 -10°C 내지 약 30°C 의 온도에서 우로늄 또는 포스포늄 활성화 기, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피로리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)로 촉진되어 살충성 티오에테르 (1e)를 형성할 수 있다. 활성화된 카르보닐 티오에테르는 극성 용매, 예컨대 MeOH 또는 THF 중에서 $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$ (여기서, X^1 은 $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$)로서 나타낸 상응하는 에스테르 티오에테르를 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬과 반응시켜 생성될 수 있는, $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$ (여기서, X^1 은 OH임)로부터 생성될 수 있다. 대안으로, $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$ (여기서, X^1 은 OH 또는 $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$)은 2,2-디메톡시-2-페닐아세트페논 개시제 및 장과장 UV 광의 존재 하에 불활성 유기 용매 중에서 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로피온산 및 그의 에스테르의 광화학 자유-라디칼 커플링에 의하여 생성될 수 있다. 게다가, $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-알킬-S-R}^1$ (여기서, X^1 은 OH 또는 $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-알킬}$)은 또한 2,2'-아조비스(4-메톡시-2,4-디메틸) 발레로니트릴 (V-70) 개시제의 존재 하에 약 -50°C 내지 약 40°C 의 온도에서 불활성 유기 용매 중에서 3,3,3-트리플루오로프로펜을 사용한 3-메르캅토프로피온산 및 그의 에스테르의 저온 자유 라디칼 개시된 커플링에 의하여 생성될 수 있다.

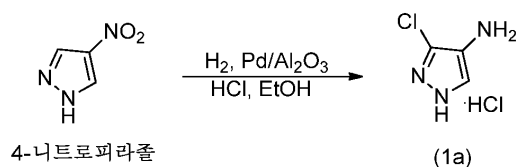
[0029] <반응식 3>



[0030]

[0031] 추가로, 하기 반응식 4에 개시된 바와 같이, 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 히드록로라이드 (1a)은 4-니트로피라졸로부터 생성될 수 있다. 4-니트로피라졸은 알루미나상 팔라듐 및 수소 (H_2)를 사용한 환원 중에 약 10°C 내지 약 20°C 에서 진한 염산의 사용에 의하여 3-탄소에서 할로젠화되어 기재된 생성물 (1a)을 제공한다.

[0032] <반응식 4>

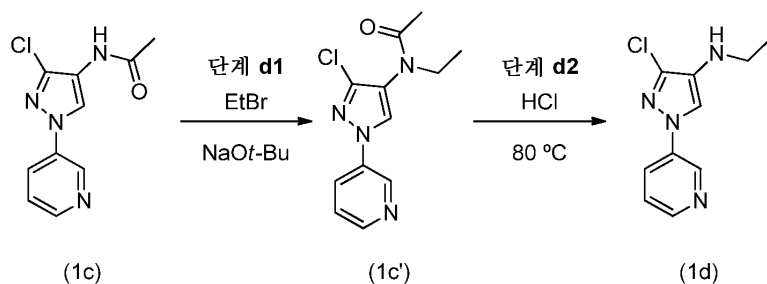


[0033]

[0034] 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d)은 하기 반응식 5에 개시된 반응 경로 시퀀스를 통하여 생성될 수 있다. 단계 d1에서, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c)는 염기, 예컨대 수소화나트륨 (NaH), 소듐 tert-부톡시드 (NaOt-Bu), 포타슘 tert-부톡시드 (KOt-Bu) 또는 포타슘 tert-아밀옥시드의 존재 하에 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 약 20°C 내지 약 40°C 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. 첨가제, 예컨대 아이오딘화칼륨 (KI) 또는 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (TBAI)의 사용은 반응을 완료하는데 필요한 시간을 약 24 시간으로 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, (에틸 브로마이드의 손실을 방지하기 위하여) 약 50°C 내지 약 70°C 에서 밀폐된 반응 기내에서 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 70°C 내지 약 90°C 의 온도에서 물 중의 염산으로 처리하여 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸아민 (1d)을 얻을 수 있다. 하기 반응식 5에 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.

[0035] <반응식 5>



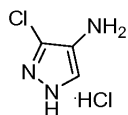
[0036]

[0037] 실시예

[0038] 하기 실시예는 본원의 방법을 더 잘 예시하기 위하여 제시한다.

[0039] 화합물 실시예

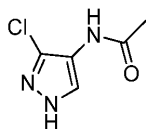
[0040] 실시예 1: 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (1a):



[0041]

[0042] 기계적 교반기, 온도 프로브 및 질소 (N₂) 유입구가 장착된 1,000-ml, 다중구 원통형 자켓 반응기에 4-니트로피라졸 (50.0 g, 429 mmol) 및 알루미늄상 팔라듐 (5 중량%, 2.5 g)을 채웠다. 에탄올 (150 ml)을 첨가한 후, 진한 염산 (37 중량%, 180 ml)을 서서히 첨가하였다. 반응을 15℃로 냉각시키고, 내부 온도를 15℃에서 유지하면서 트리에틸실란 (171 ml, 1,072 mmol)을 첨가 깔때기를 통하여 1 시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응을 15℃에서 72 시간 동안 교반하고, 그 후 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)[®] 패드를 통하여 여과하고, 패드를 따뜻한 에탄올 (40℃, 2×100 ml)로 행구었다. 합한 여과액을 분리하고, 수성층 (하부층)을 ~100 ml로 농축시켰다. 아세토니트릴 (200 ml)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 ~100 ml로 농축시켰다. 아세토니트릴 (200 ml)을 다시 첨가하고, 생성된 현탁액을 ~100 ml로 농축시켰다. 아세토니트릴 (200 ml)을 또 다시 첨가하고, 생성된 현탁액을 20℃에서 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (2×100 ml)로 행구고, 진공 하에서 20℃에서 건조시켜 백색 고체 (1a 및 1H-피라졸-4-아민의 ~10:1 혼합물, 65.5 g, 99%)를 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (bs, 3H), 8.03 (s, 1H); EIMS m/z 117 ([M]⁺).

[0043] 실시예 2: N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1b):

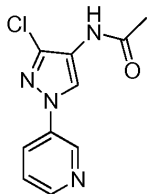


[0044]

[0045] 100-ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 히드로클로라이드 (5.00 g, 32.5 mmol) 및 물 (25 ml)을 채웠다. 중탄산나트륨 (10.9 g, 130 mmol)을 10 분에 걸쳐 서서히 첨가한 후 (첨가 중 가스 제거), 테트라히드로푸란 (25 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 내부 온도를 <10℃에서 유지하면서 아세트산 무수물 (3.48 g, 34.1 mmol)을 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 5℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 (TLC) 분석 [용리제: 에틸 아세테이트]은 출발 물질이 소실되었으며, 주요 생성물이 전적으로 형성되었다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (25 ml)로 희석하였다. 층이 분리되고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3×25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 희백색 고체를 얻고, 이를 메틸 tert-부틸에테르 (20 ml) 중에 현탁시키고, 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 메틸 tert-부틸에테르 (20 ml)로 행구고, 진공 하에서 실온 (약 22℃)에서 4 시간 동안 추가로 건조시켜 백색 고체

(4.28 g, 83%)를 얻었다: mp 162-164°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (bs, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 2.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.81, 130.07, 123.72, 116.73, 22.58; EIMS m/z 159 ($[\text{M}]^+$).

[0046] 실시예 3: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (1c):



[0047]

[0048] 250-ml, 3구 둥근 바닥 플라스크에 N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (4.8 g, 30.1 mmol), 염화구리 (II) (0.404 g, 3.01 mmol), 3-아이오도피리딘 (7.40 g, 36.1 mmol), 인산칼륨 (7.66 g, 36.1 mmol) 및 아세토니트릴 (100 ml)을 채웠다. N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민 (1.33 g, 15.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 18 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 분석 [용리제: 에틸 아세테이트]은 미량의 출발 물질이 잔존하며, 주요 생성물이 형성되었다는 것을 나타냈다. 셀라이트[®]의 패드를 통하여 여과하고, 셀라이트[®] 패드를 아세토니트릴 (50 ml)로 행구었다. 물 (300 ml)을 여과액에 첨가하고, 생성된 현탁액을 2 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 생성된 고체를 물 (2×20 ml)로 행구고, 진공 하에서 실온에서 건조시켜 백색 고체 (4.60 g, 65%)를 얻었다: mp 169-172°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) 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 ($[\text{M}]^+$).

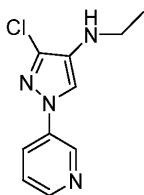
[0049] 실시예 3: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드에 대한 대안의 합성 경로:

[0050] 100-ml, 3구 둥근 바닥 플라스크에 염화구리 (I) (59.6 mg, 0.602 mmol) 및 아세토니트릴 (10 ml)을 채우고, N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민 (106 mg, 1.203 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에서 교반하여 용액을 얻었다. N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (480 mg, 3.01 mmol) 및 탄산칼륨 (831 mg, 6.02 mmol)을 첨가한 후, 3-브로모피리딘 (570 mg, 3.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 3회 퍼징시키고, 80°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 박층 크로마토그래피 분석 [용리제: 에틸 아세테이트, SM R_f = 0.5, 생성물 R_f = 0.3]은 미량의 출발 물질이 잔존하였으며, 주요 생성물이 형성되었다는 것을 나타냈다. 셀라이트[®]의 패드를 통하여 여과하고, 셀라이트[®] 패드를 아세토니트릴 (10 ml)로 행구었다. 합한 여과액을 약 5 ml로 농축시키고, 물 (10 ml)을 생성된 현탁액에 첨가하였다. 현탁액을 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 물 (2×5 ml)로 행구고, 진공 하에서 실온에서 건조시켜 백색 고체 (458 mg, 64%)를 얻었다. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적하였다.

[0051] 실시예 3: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아세트아미드에 대한 대안의 합성 경로:

[0052] 4구 둥근 바닥 플라스크에 N,N'-디메틸포름아미드 (250 ml)를 채운 후, 2-3 회 탈기시켰다. 아이오딘화구리 (I) (17.9 g, 94.0 mmol)를 첨가한 후, N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민 (16.2 g, 188 mmol)을 25-30°C에서 첨가하였다. 혼합물을 질소로 30 분 동안 퍼징시켰다. 3-브로모피리딘 (59.4 g, 376 mmol)을 첨가한 후, N-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (50.0 g, 313 mmol) 및 탄산칼륨 (87.0 g, 188 mmol)을 25-30°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 30 분 동안 퍼징시키고, 95-100°C에서 3 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 이를 25-30°C로 냉각시키고, 물 (1 l)을 30-45 분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 현탁액을 25-30°C에서 30 분 동안 교반하고, 0-10°C로 냉각시켰다. 12 시간 동안 0-10°C에서 교반한 후, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (2×250 ml)로 행구고, 건조시켜 회백색 고체 (55 g, 74%)를 얻었다. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적하였다.

[0053] 실시예 4: 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d):



[0054]

[0055] 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 얻었다. 소듐 보로하이드라이드 (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, 중탄산나트륨 염기화 및 에틸 아세테이트 추출에 의하여 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. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 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℃; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 = .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); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) 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 ($[M]^+$).

[0056] 실시예 4: 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸아민에 대한 대안의 합성 경로:

[0057] 단계 1. N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c'):

[0058] 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 2.9% (곡선 아래의 면적, AUC) 출발 물질만이 잔존하였다는 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, 60-100% 에틸 아세테이트/헥산 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 표제 생성물을 황색 고체 (4.20 g, 74%)로서 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 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℃; ESIMS m/z 265 ($[M+H]^+$).

[0059] 단계 1. N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c'):

[0060] 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℃에서 24 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 1.97% 출발 물질만이 잔존하였다는 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℃에서 추가로 건조시켜 황색 고체 (1.68 g, 89%)를 얻었다. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적

하였다.

[0061] 단계 1. N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸아세트아미드 (1c'):

[0062] 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℃로 가열하였다. 반응을 3 시간 후 분석하고, 81% 완료된 것으로 밝혀졌으며, 24 시간 후 반응은 완료된 것으로 밝혀졌다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각되도록 하고, 수산화암모늄 (NH₄OH)/포름산 (HCO₂H) 완충제 (10 ml)로 키템시켰다. 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 (37 g)를 첨가하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 고체를 얻고, 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.

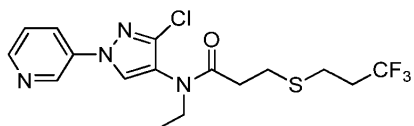
[0063] 단계 2. 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1d):

[0064] 염산 (1 N, 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℃에서 18 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 1.1% 출발 물질만이 잔존하였다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 수산화나트륨 (50 중량%, NaOH)을 사용하여 pH>9로 염기화하였다. 생성된 현탁액을 20℃에서 2 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (2×5 ml)로 행구고, 30 분 동안 상태조절하고, 공기-건조시켜 회백색 고체 (1.48 g, 95%)를 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 146.18, 138.31, 135.78, 132.82, 130.84, 124.08, 123.97, 112.23, 40.51, 14.28; ESIMS m/z 223 ([M+H]⁺).

[0065] 실시예 4: 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민에 대한 대안의 합성 경로:

[0066] 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℃로부터 27.6℃로 온도 상승을 야기함), 브로모에탄 (6.26 ml, 85 mmol)을 첨가하였다. 반응을 35℃에서 144 시간 동안 교반한 후, 이 시점에서 3.2% (AUC) 출발 물질만이 잔존하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 갈색 잔류물을 얻고, 이를 염산 (1 N, 106 ml, 106 mmol) 중에 용해시키고, 80℃에서 24 시간 동안 가열하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타냈다. 반응을 20℃로 냉각시키고, 수산화나트륨 (50 중량%)을 사용하여 pH>9로 염기화시켰다. 생성된 현탁액을 20℃에서 1 시간 동안 교반시키고, 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.

[0067] 실시예 5: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드 (화합물 5.1):



[0068]

[0069] 100-ml, 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-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)프로판아미드 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 기준 샘플을 얻었다: mp 79-81°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.24 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1 H), 3.62 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.66-2.57 (m, 2 H), 2.57-2.44 (m, 2 H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); ESIMS m/z 407 ($[M+H]^+$).

[0070] N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드에 대한 대안의 합성 경로:

[0071] 20-ml 바이알에 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산 (0.999 g, 4.94 mmol) 및 아세트니트릴 (5 ml)을 채웠다. 카르보디이미다졸 (0.947 g, 5.84 mmol) (가스 제거) 및 1H-이미다졸 히드로클로라이드 (0.563 g, 5.39 mmol)를 첨가하고, 반응을 20°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (1 g, 4.49 mmol)을 첨가하고, 반응을 75°C에서 42 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 전환율이 96%이었다는 것을 나타냈다. 반응을 20°C로 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. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적하였다.

[0072] N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드에 대한 대안의 합성 경로:

[0073] 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산 (2.18 g, 10.78 mmol) 및 3-클로로-N-에틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-아민 (2.00 g, 8.98 mmol)의 용액을 5°C로 냉각시켰다. 디소프로필에틸아민 (5.15 ml, 29.6 mmol)을 0-5°C에서 30 분에 걸쳐 적가한 후, 2,4,6-트리프로필-트리옥사트리포스포피난-2,4,-트리옥시드 (4.00 g, 12.6 mmol)를 30 분에 걸쳐 0-5°C에서 첨가하였다. 반응을 25-30°C로 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 0-5°C로 냉각시키고, 물 (12 ml)로 퀀칭시켰다. 층이 분리되고, 수성층을 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 원하는 생성물을 오일 (3.4 g, 94%)로서 얻었다. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적하였다.

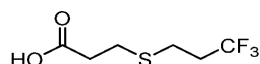
[0074] N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드에 대한 대안의 정제 조건:

[0075] 미정제 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드 (64 g)을 메탄올 (90 ml) 중에 현탁시키고, 가열하여 맑은 갈색 용액을 얻었다. 물 (30 ml)을 첨가하고, 용액을 20°C로 냉각되도록 하고, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드 고체 (50 mg)의 샘플로 씨딩(seeding)하였다. 생성된 현탁액을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 3:1 메탄올/물 (2×40 ml)로 행구고, 건조시켜 백색 고체 (49 g, 77%)를 얻었다. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적하였다.

[0076] N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드에 대한 대안의 정제 조건:

[0077] 미정제 N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드 (5.0 g)를 메틸 tert-부틸에테르 (15 ml) 중에 현탁시키고, 가열하여 맑은 갈색 용액을 얻었다. 이를 20°C로 냉각되도록 하고, N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로판아미드 고체 (20 mg)의 샘플을 씨딩하였다. 생성된 현탁액을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 헵탄 (10 ml)을 첨가하고, 고체가 자유-유동 현탁액으로서 잔존하였다. 이를 20°C에서 2 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 헵탄 (2×10 ml)으로 행구고, 건조시켜 백색 고체 (3.9 g, 78%)를 얻었다. 특징화는 이전의 방법에 의하여 생성된 샘플에 필적하였다.

[0078] 실시예 6: 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산:



[0079]

[0080] 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 첨가

하였다. 혼합물을 50℃에서 4 시간 동안 가열한 후, 염산 (2 N)으로 산성화하고, 메틸 tert-부틸에테르 (2×10 ml)로 추출하였다. 유기층을 농축 건조시켜 담황색 오일 (580 mg, 88%)을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.83 (td, J = 7.1, 0.9 Hz, 2 H), 2.78-2.64 (m, 4 H), 2.48-2.32 (m, 2 H).

[0081] 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산에 대한 대안의 합성 경로:

[0082] 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 표준물질로서 채우고, 퍼징하고, 압력을 질소로 체크하였다. 반응기를 드라이 아이스로 냉각시키고, 3,3,3-트리플루오로프로펜 (3.1 g, 32.3 mmol)을 반응기에 응축시켰다. 얼음 배스를 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 제거하였다. 혼합물을 회전 증발에 의하여 농축시키고, 수산화나트륨 (10%, 50 ml)을 첨가하였다. 용액을 메틸 tert-부틸에테르 (50 ml)로 세정한 후, 염산 (6 N)을 사용하여 pH ~1로 산성화하였다. 생성물을 메틸 tert-부틸에테르 (100 ml)로 추출하고, 황산마그네슘 (MgSO₄) 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 표제 화합물을 오일 (5.34 g, 83%)로서 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.83 (td, J = 7.1, 0.9 Hz, 2 H), 2.76 - 2.64 (m, 4 H), 2.47 - 2.30 (m, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -66.49.

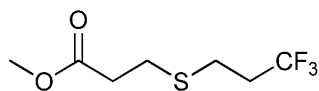
[0083] 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산에 대한 대안의 합성 경로:

[0084] 250 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 (81 ml)을 채우고, 드라이 아이스/아세톤 배스로 < -50℃로 냉각시켰다. 3,3,3-트리플루오로프로펜 (10.28 g, 107.0 mmol)을 용매에 버블링시키고, 얼음 배스를 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 mmHg)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 수산화나트륨 w/w (10%, 37.35 g) 중에 용해시키고, 톨루엔 (30 ml)으로 세정하여 비극성 불순물을 제거하였다. 염산 (2 N, 47.81 g)을 사용하여 수성층을 pH ~2-3으로 산성으로 만들고, 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.

[0085] 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노산의 대안의 합성 경로:

[0086] 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 분해하였다. 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 얻었다.

[0087] 실시예 7: 메틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피오네이트 (화합물 7.1):



[0088]

[0089] 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, 압력을 질소로 체크하였다. 반응기를 드라이 아이스로 냉각시키고, 3,3,3-트리플루오로프로펜 (5.7 g, 59.3 mmol)을 반응기에 응축시켰다. 얼음 배스를 제거하고, 반응기를 60℃로 가열하고, 24 시간 동안 교반하였다. 가열을 끄고, 반응을 실온에서 밤새 교

반되도록 하였다. 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%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 3 H), 2.82, (td, J = 7.3, 0.7 Hz, 2 H), 2.75-2.68 (m, 2 H), 2.63 (td, J = 7.2, 0.6 Hz, 2 H), 2.47-2.31 (m, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 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); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -66.53.

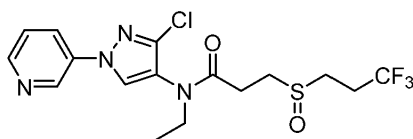
[0090] 메틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피오네이트에 대한 대안의 합성 경로:

[0091] 500 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 (200 ml)을 채우고, 드라이 아이스/아세톤 배쓰를 사용하여 < -50℃로 냉각시켰다. 가스를 냉각된 용매를 통하여 버블링시켜 3,3,3-트리플루오로프로펜 (21.8 g, 227 mmol)을 반응에 응축시키고, 얼음 배쓰를 제거하였다. 메틸 3-메르캅토프로피오네이트 (26.8 g, 223 mmol) 및 2,2-디메톡시-2-페닐아세트페논 (2.72 g, 10.61 mmol)을 첨가하고, 2 cm의 유리벽내에 배치된 UVP 램프 (4 와트)를 장파장 기능 (366 nm)으로 켜다. 반응은 램프로부터의 열로 인하여 35℃에 도달되었다. 4 시간 후, 트리플루오로프로펜 전부가 소비되거나 또는 반응으로부터 비등되어 버렸다. 광을 끄고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 22 시간 후, 더 많은 트리플루오로프로펜 (3.1 g)을 혼합물을 통하여 실온에서 버블링시키고, 추가의 2 시간 동안 광을 켜다. 반응은 93% 전환되었으며, 그리하여 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% 인-포트 수율)를 얻었다.

[0092] 메틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로피오네이트에 대한 대안의 합성 경로:

[0093] 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 배쓰로 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 분해시켰다. 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.

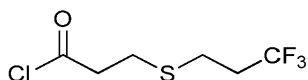
[0094] 실시예 8: N-(3-클로로-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N-에틸-3-((3,3,3-트리플루오로프로필)술폭소)프로판아미드 (화합물 8.1):



[0095]

[0096] 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 과산화수소 (43.2 ml, 423 mmol)를 주사기를 사용하여 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_2CO_3)으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 짙은 황색 오일을 제공하였다. 용리제로서 0 - 10% 메탄올/에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 미정제 생성물을 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 원하는 생성물을 오일 (42.6 g, 68%)로서 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H), 8.24 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1 H), 3.61 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 2 H), 3.20 - 2.97 (m, 2 H), 2.95 - 2.78 (m, 2 H), 2.76 - 2.57 (m, 2 H), 2.58 - 2.45 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); ESIMS m/z 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

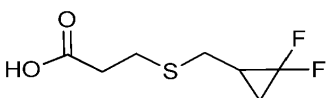
[0097] 실시예 9: 3-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)프로파노일 클로라이드:



[0098]

[0099] 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 (약 36℃) 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 진공 하에서 회전 증발기 상에서의 농축 후, 증류 (40 torr, 생성물을 123 - 127℃로부터 수집함)시켜 표제 화합물을 맑은 무색 액체 (177.3 g, 86%)로서 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.78 - 2.67 (m, 2 H), 2.48 - 2.31 (m, 2 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -66.42, -66.43, -66.44, -66.44.

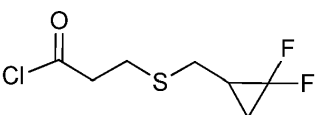
[0100] 실시예 10: 3-(((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)티오)프로파노산:



[0101]

[0102] 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, 수성 염산 (1N)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 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 (박막) 3025, 2927, 2665, 2569, 1696 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.82 - 2.56 (m, 4 H), 1.88 - 1.72 (m, 1 H), 1.53 (dddd, J = 12.3, 11.2, 7.8, 4.5 Hz, 1 H), 1.09 (dtd, J = 13.1, 7.6, 3.7 Hz, 1 H); ESIMS m/z 195 ($[\text{M-H}]^-$).

[0103] 실시예 11: 3-(((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)티오)프로파노일 클로라이드:



[0104]

[0105] 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. ^1H NMR에 의하여 반응이 완료된 것으로 측정되었다 (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. 행균액을 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: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.27 - 3.12 (m, 2 H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.67 (ddd, J = 6.8, 2.6, 1.0 Hz, 2 H), 1.78 (ddq, J = 13.0, 11.3, 7.4 Hz, 1 H), 1.64 - 1.46 (m, 1 H), 1.09 (dtd, J = 13.2, 7.7, 3.7 Hz, 1 H).

[0106] 생물학적 실시예

[0107] 실시예 A

- [0108] 복숭아혹 진딧물 ("GPA") (미주스 페르시카에(*Myzus persicae*)) (미주페(MYZUPE))에 대한 생물검정
- [0109] 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, 코올리플라워, 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.
- [0110] 본원에 개시된 수개의 분자는 하기 기재된 절차를 사용하여 GPA에 대하여 테스트하였다.
- [0111] 2-3개의 작은 (3-5 cm) 본엽을 갖는 3-인치 포트에서 성장한 양배추 묘목을 테스트 기질로서 사용하였다. 화학물질 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/MeOH (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 흡인기 타입의 분무기를 사용하여 용액을 양배추 잎의 양면에 흘려넘칠 때까지 분무하였다. 대조 식물 (용매 체크)에 20 부피% 아세톤/MeOH (1:1) 용매만을 함유하는 희석제를 분무하였다. 등급을 매기기 이전에, 처리한 식물을 3 일 동안 약 25℃ 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 수확식 (W.S. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" *J. Econ. Entomol* 18 (1925), pp.265-267)을 사용하여 측정하였다:
- [0112] 교정된 방제율 (%) = $100 \times (X - Y) / X$
- [0113] (여기서,
- [0114] X = 용매 체크 식물에서의 살아 있는 진딧물의 개수
- [0115] Y = 처리한 식물에서의 살아 있는 진딧물의 개수)
- [0116] 결과는 하기 "<표 1> GPA (미주페) 및 고구마 가루이-약충 (베미타(BEMITA)) 평가표"라는 명칭의 표에 제시한다.
- [0117] 실시예 B
- [0118] 고구마 가루이 약충 (베미시아 타바키(*Bemisia tabaci*)) (베미타)에 대한 생물검정
- [0119] 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.
- [0120] 1개의 작은 (3-5 cm) 본엽을 갖는 3-인치 포트에서 성장한 목화를 테스트 기질로서 사용하였다. 식물을 가루이 성체가 있는 룸에 두었다. 성체가 2-3 일 동안 알을 낳게 하였다. 2-3 일 산란기 후, 식물을 성체 가루이 룸으로부터 꺼내었다. 소형 드빌블리스(Devilbliss) 분무기 (23 psi)를 사용하여 성체를 잎으로부터 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 룸에 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 흘려넘칠 때까지 분무하였다. 대조 식물 (용매 체크)에 희석제만을 분무하였다. 등급을 매기기 이전에, 처리

한 식물을 8-9 일 동안 약 82°F 및 50% RH에서의 홀딩 룸에 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:

[0121] <표 1> GPA (미주페) 및 고구마 가루이-약충 (베미타) 평가표

실시에 화합물	베미타	미주페
1a	B	B
1b	B	B
1c	B	B
1d	B	B
화합물 5.1	A	A
화합물 7.1	C	C
화합물 8.1	A	A

[0122]

[0123] 치사 방제율 (%) 평가

[0124] 80-100 A

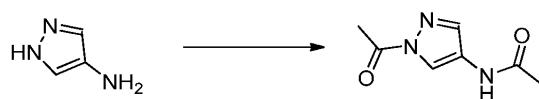
[0125] 0 초과 - 80 미만 B

[0126] 테스트하지 않음 C

[0127] 이 생물검정에서 검출된 활성 없음 D

[0128] 비교예

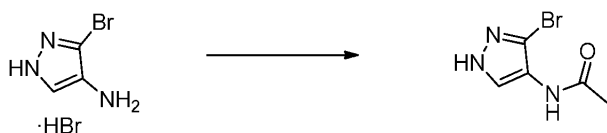
[0129] 실시예 CE-1: N-(1-아세틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드:



[0130]

[0131] 250-ml 3구 플라스크에 1H-피라졸-4-아민 (5 g, 60.2 mmol) 및 디클로로메탄 (50 ml)을 채웠다. 생성된 현탁액을 5°C로 냉각시키고, 트리에틸아민 (9.13 g, 90.0 mmol)을 첨가한 후, 아세트산 무수물 (7.37 g, 72.2 mmol)을 <20°C에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 [용리제: 에틸 아세테이트] 분석은 반응이 완료되지 않았다는 것을 나타냈다. 추가의 트리에틸아민 (4.57 g, 45.0 mmol) 및 아세트산 무수물 (3.70 g, 36.0 mmol)을 첨가하고, 반응을 30°C에서 추가의 3 시간 동안 가열하여 짙은 용액을 얻었으며, 이 시점에서 박층 크로마토그래피 분석은 미량의 출발 물질만이 잔존하였다는 것을 나타냈다. 용리제로서 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 반응 혼합물을 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축 건조시켜 회백색 고체를 얻었다. 고체를 진공 하에서 실온에서 18 시간 동안 건조시켰다 (5.55 g, 55%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.03 (s, 3H); EIMS m/z 167 ([M]⁺).

[0132] 실시예 CE-2: N-(3-브로모-1H-피라졸-4-일)아세트아미드:



[0133]

[0134] 250 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 1H-피라졸-4-아민 · 브로민화수소산염 (4.00 g, 24.7 mmol) 및 물 (23 ml)을 채웠다. 이 혼합물에 중탄산나트륨 (8.30 g, 99.0 mmol)을 10 분에 걸쳐 서서히 첨가한 후, 테트라히드로푸란 (23 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 5°C로 냉각시키고, 내부 온도를 <10°C에서 유지하면서 아세트산 무수물 (2.60 g, 25.4 mmol)을 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 ~5°C에서 20 분 동안 교반하고, 이 시점에서 ¹H NMR

및 UPLC 분석은 출발 물질이 소비되었으며, 원하는 생성물뿐 아니라, 비스-아세틸화 부산물이 형성되었다는 것을 나타냈다. 반응을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 혼합물을 메틸 tert-부틸에테르로 분쇄시켜 비스아세틸화 생성물을 제거하여 ~1.24 g의 백색 고체를 얻었다. ^1H NMR 분석은 1:1.1 원하는 대 원치 않는 비스아세틸화 생성물이었다는 것을 나타냈다. 고체를 용리제로서 50-100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체 (380 mg, 7.5%)로서 및 비스아세틸화 생성물을 백색 고체 (~800 mg)로서 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.94, 123.93, 119.19, 119.11, 22.63; ESIMS m/z 204 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0135]

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.