



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0000902
(43) 공개일자 2015년01월05일

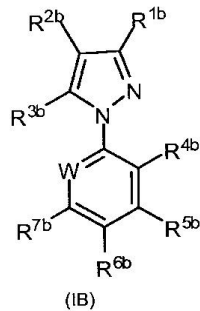
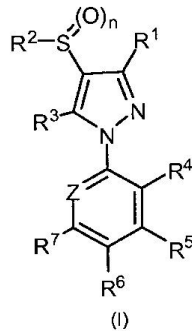
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 231/18 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
 A61P 33/14 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7031914
 (22) 출원일자(국제) 2013년04월22일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2014년11월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2013/037596
 (87) 국제공개번호 WO 2013/159094
 국제공개일자 2013년10월24일
 (30) 우선권주장
 61/635,969 2012년04월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 메리얼 리미티드
 미국 30096 조지아주 델루스 새털라이트 블러바드
 3239 빌딩 500
 (72) 발명자
 명 찰스 큐
 미국 30097 조지아주 존스 크릭 벨크레스트 드라
 이브 7158
 르 이르 드 팔루아 루아끄 파트리끄
 미국 27517 노스 캐롤라이나주 채플 힐 홀리 레인
 404
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물의 개선된 제조 방법**

(57) 요약

피라졸 고리의 5-위치에 탄소-연결된 관능기로 치환되어 있는 식 (I) 및 (IB) 의 1-아릴 피라졸 화합물의 개선된 제조 방법을 제공한다. 상기한 방법은 효율적이고 확장가능하며 유해한 술페닐 할라이드 시약을 이용하지 않는다.



(72) 발명자

이 형익

미국 27519 노스 캐롤라이나주 캐리 라운드탑 로드 103

잔 신시

중국 100176 베이징 비디에이 타이허 로드 6

라브로스 장-로베르

프랑스 에프-34160 생 일레르 드 보부아 로띠스명 앙시엔 물랭 7

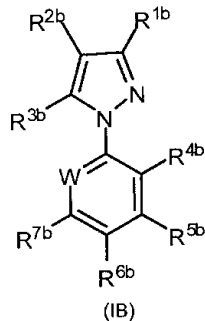
뮐로즈 미셸

프랑스 에프-69370 생 디디에 오 몽 도르 아브뉴 가브리엘 페리 22

특허청구의 범위

청구항 1

식 (IB) 의 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물의 제조 방법으로서:



(식 중,

R^{1b} 는 수소, 시아노, 할로젠, R^{8b} , 포르밀, $-CO_2H$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고;

R^{2b} 가 R^{8b} 또는 $-S(O)_mR^{11b}$ 이고;

R^{3b} 가 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $R^{8b}NH$, $(R^{8b})_2N$, $R^{8b}O$, $R^{8b}S$ 또는 $R^{8b}C(O)CH_2-$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} 및 R^{13b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노 또는 니트로이고;

R^{6b} 는 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 니트로, $-C(O)R^{12b}$, $-S(O)_nR^{12b}$ 또는 SF_5 이고;

W 는 질소 또는 $C-R^{13b}$ 이고;

R^{8b} 는 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

R^{9b} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

R^{11b} 는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 시클로알킬 또는 할로시클로알킬이고;

R^{12b} 는 알킬 또는 할로알킬이고;

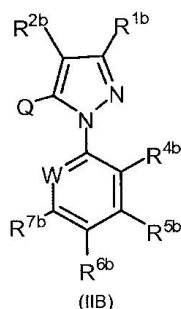
m 은 0, 1 또는 2 이고; 및

n 은 0, 1 또는 2 임)

하기를 포함하는 제조 방법:

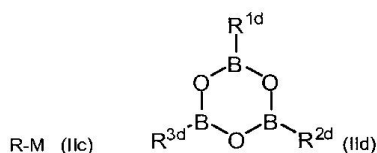
(i) 전이 금속 촉매의 존재 하에서,

식 (IIB) 의 화합물:



(식 중, R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} 및 W 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같고, Q 는 요오도, 브로모, 클로로 또는 할로알킬술포네이트기임)

을 식 (IIc) 또는 (IId) 의 화합물과 반응시키거나:



(식 중, R, R^{1d} , R^{2d} 및 R^{3d} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기는 임의로 할로겐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 $-C(S)NH_2$ 기 중 하나 이상으로 치환될 수 있고; M 은 MgX , ZnX , RZn , BY_2 , BF_3 또는 SnR'_3 이고; X 는 요오도, 브로모 또는 클로로이고; Y 는 OH 또는 알콕시이거나, 또는 각각의 Y 는 글리콜 유도체 $Y-(CR''R''')_a-Y$ (여기서, R'' 및 R''' 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고, a 는 2, 3 또는 4 임) 의 일부인 알콕시기일 수 있고; 및 R' 는 알킬 또는 할로알킬임);

또는

식 (IIB) 의 화합물을 $R^{8b}NH_2$, $(R^{8b})_2NH$, $R^{8b}OH$, $R^{8b}SH$ 또는 에놀레이트 음이온 $R^{8b}C(O)CH_2^-$ (여기서, R^{8b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같음) 과 반응시켜;

식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것;

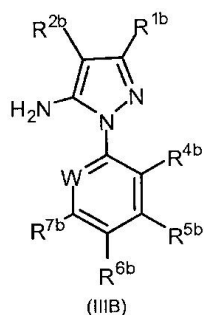
(ii) 식 (IB) 의 화합물에서 R^{1b} 가 $-C(O)OR^{8b}$ 또는 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 인 경우, 임의로, 관능기 개질을 통해, $-C(O)OR^{8b}$ 또는 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 기를 시아노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 포르밀, $-C(O)R^{8b}$ 또는 $-C(S)NH_2$ (여기서 R^{8b} , R^{9b} 및 R^{10b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같음) 로 전환시키는 것; 및

(iii) R^{2b} 가 $-S(O)_mR^{11b}$ 인 경우, 임의로 기 $-S(O)_mR^{11b}$ (여기서, m 은 0 또는 1 임) 를 산화시켜 식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것;

여기서 단계 ii) 및 iii) 의 순서는 서로 바뀔 수 있음.

청구항 2

제 1 항에 있어서, Q 가 I, Br 또는 Cl 인 식 (IIB) 의 화합물이, 식 (IIIB) 의 화합물과, Br, Cl 또는 I 의 공급원 및 니트라이트 화합물 T-ONO (여기서, T 는 수소 또는 알킬임) 또는 그 염을 반응시킴으로써 제조되는 방법:



(식 중, R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} 및 W 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 제 1 항에서 정의한 바와 같음).

청구항 3

제 1 항에 있어서, 전이 금속 촉매가 팔라듐 촉매인 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서, T-ONO 가 나트륨 니트라이트, 이소펜틸 니트라이트, 또는 *tert*-부틸 니트라이트인 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, Q 가 브로모인 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, M 이 ZnX 또는 RZn 인 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, M 이 BY_2 인 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, Y 가 히드록시인 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 식 (IIB) 의 화합물을 식 (IIId) 의 화합물과 반응시키는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 식 (IIId) 의 화합물이 트리메틸보록신인 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 단계 (i) 에서 식 (IIB) 의 화합물을 M 이 BY_2 인 식 (IIc) 의 화합물, 또는 식 (IIId) 의 화합물과 반응시키며, 반응 혼합물에 대한 염기의 첨가를 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염인 방법.

청구항 13

제 3 항에 있어서, 팔라듐 촉매가 $(Ph_3P)_4Pd$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$ 또는 $(dppf)PdCl_2$ 로부터 선택되는 방법.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 단계 (i) 에서, 식 (IIB) 의 화합물을 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 및 탄산칼륨의 존재 하에서 식 (IIId) 의 화합물과 반응시키는 방법.

청구항 15

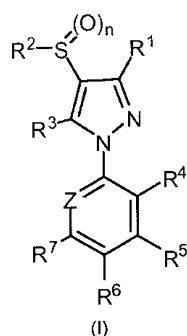
제 2 항에 있어서, 식 (IIIB) 의 화합물이 피프로닐인 방법.

청구항 16

제 4 항에 있어서, T-ONO 가 나트륨 니트라이트이고 Br 의 공급원이 HBr 인 방법.

청구항 17

식 (I) 의 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물의 제조 방법으로서:



(식 중,

R^1 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 시아노, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 포르밀, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 또는 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 또는 할로알킬티오; 알킬 또는 할로알킬 술피닐; 알킬 또는 할로알킬 술포닐; 니트로, 시아노 및 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 중 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R^2 는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 시클로알킬 또는 할로시클로알킬이고;

R^4 , R^5 , R^7 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노 또는 니트로이고;

R^6 은 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 니트로, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ 또는 SF_5 이고;

Z 는 질소 또는 $\text{C}-\text{R}^{12}$ 이고;

R^8 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 할로시클로알킬이고;

R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

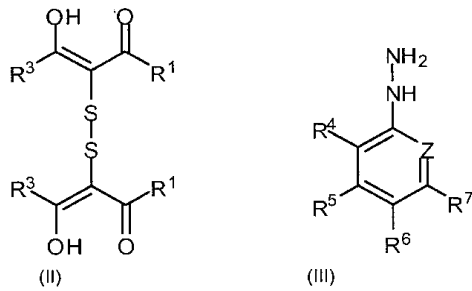
R^{11} 은 알킬 또는 할로알킬이고;

n 은 0, 1 또는 2 이고; 및

m 은 0, 1 또는 2 임)

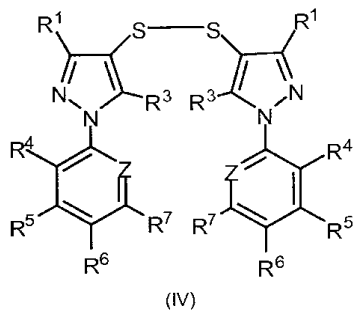
하기를 포함하는 제조 방법:

(i) 식 (II)의 디설피드 화합물을 식 (III)의 아릴히드라진:



(식 중, R^1 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 포르밀, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 또는 할로알킬티오; 알킬 또는 할로알킬 술피닐; 알킬 또는 할로알킬 술폰닐; 니트로, 시아노 및 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상으로 치환될 수 있고; 및 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 는 식 (I)의 화합물에 대해 정의한 바와 같음)

과 반응시켜 식 (IV)의 피라졸 디설피드를 형성하는 것:



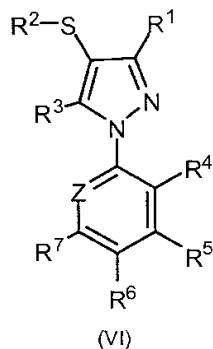
(식 중, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 는 식 (I)의 화합물에 대해 정의한 바와 같음);

(ii) 식 (IV)의 화합물을 식 (V)의 화합물:



(식 중, R^2 는 식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같고, LG는 이탈기임)

과 반응시켜 식 (VI)의 화합물을 형성하는 것:



(iii) 식 (VI)의 화합물에 있어서, R^1 또는 R^3 이 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 인 경우, 임의로 식 (VI)의 화합

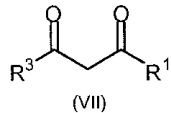
물에서의 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 기를 시아노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 포르밀, $-C(O)R^8$ 또는 $-C(S)NH_2$ 로 전환시키는 것; 및

(iv) 임의로 $-SR^2$ 를 산화시켜 식 (I) 의 화합물을 형성하는 것;

여기서 단계 iii) 및 iv) 의 순서는 서로 바뀔 수 있음.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 식 (II) 의 디설피드가 식 (VII) 의 -디케톤과 디설피드 디할라이드 시약의 반응에 의해 형성되는 방법.



청구항 19

제 17 항에 있어서, 단계 ii) 에서 식 (IV) 의 화합물과 식 (V) 의 화합물의 반응이 환원제의 존재 하에서 실시되는 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 환원제가 테트라키스(디메틸아미노)에틸렌, 나트륨 보로히드라이드, 나트륨 디티오나이트, 나트륨 히드록시메탄설피네이트, 아연 히드록시메탄설피네이트, 포름산 또는 나트륨 포르메이트인 방법.

청구항 21

제 17 항에 있어서,

R^2 가 알킬 또는 할로알킬이고;

R^1 이 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 이고; 및

R^3 이 알킬인 방법.

청구항 22

제 17 항에 있어서, 단계 ii) 에서 이탈기 LG 가 요오다이드인 방법.

명세서

기술분야

[0001]

관련 출원의 상호 참조

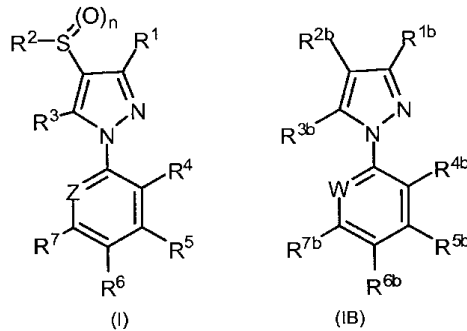
[0002]

본 출원은 2012 년 4 월 20 일자로 출원된 미국 가출원 번호 61/635,969 에 대해 우선권을 주장하며, 이 전체 내용은 본원에 참조로 인용된다.

[0003]

발명의 분야

[0004] 본 발명은 일반식 (I) 및 (IB) 의, 1-아릴 피라졸 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0005]

[0006] (식 중,

[0007] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Z, R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}$ 및 W 및 n 은 이하에 정의하는 바와 같음)

[0008] 식 (I) 및 (IB) 의 화합물은 외부 기생충에 대해 동물을 치료 및 보호하는데 있어 유용하다.

배경 기술

[0009]

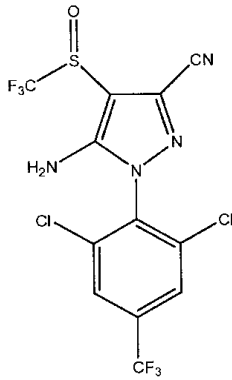
포유류 및 조류 등의 동물은 종종 기생충 침입되기 쉽다. 이러한 기생충은 외부 기생충, 예컨대 벼룩 (*Ctenocephalides felis*), 크테노세팔리데스 속 (*Ctenocephalides sp.*) 등), 진드기 (*Rhipicephalus* 속 (*Rhipicephalus sp.*), 익소테스 속 (*Ixodes sp.*), 데르마센토르 속 (*Dermacentor sp.*), 암블리오마 속 (*Amblyoma sp.*) 등), 응애류 (데모덱스 속 (*Demodex sp.*), 사르코프테스 속 (*Sarcoptes sp.*), 오토덱테스 속 (*Otodectes sp.*) 등), 이 (트리코덱테스 속 (*Trichodectes sp.*), 케일레티엘라 속 (*Cheyletiella sp.*), 리그노나투스 속 (*Lignonathus sp.*) 등), 및 파리 (헤마토비아 속 (*Hematobia sp.*), 무카스 속 (*Musca sp.*), 스토목시스 속 (*Stomoxys sp.*), 데마토비아 속 (*Dematobia sp.*), 코클리오미아 속 (*Coclyomia sp.*) 등), 모기 (모기과 계통) 등일 수 있다. 동물은 또한 사상충 및 유충 등의 내부 기생충에 의해 감염되기 쉬울 수도 있다.

[0010]

절지동물 및 곤충을 비롯한 광범위한 외부 기생충에 대하여 고도의 활성을 나타내는 화합물이 당분야에 공지되어 있다. 한 가지 상기 부류 화합물로서는 예컨대 미국 특허 Nos. 5,122,530; 5,246,255; 5,576,429; 5,885,607; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,685,954; EP 0 234 119 및 EP 0 295 117 (미국 특허 Nos. 5,232,940; 5,547,974; 5,608,077; 5,714,191; 5,916,618 및 6,372,774); EP 0 352 944 (미국 특허 No. 4,963,575); EP 0 780 378 (미국 특허 No. 5,817,688; 5,922,885; 5,994,386; 6,124,339; 6,180,798 및 6,395,906); EP 0 846 686 (미국 특허 No. 6,069,157); 및 WO 98/28278 에 언급된 아릴피라졸이 있으며, 상기 문헌들은 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0011]

아릴피라졸은 벼룩 및 진드기 등 외부 기생충에 대해 우수한 활성을 보유하는 것으로 알려져 있다. 이러한 부류의 화합물 중에서, 피프로닐, 5-아미노-3-시아노-1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로-메틸페닐)-4-트리플루오로메틸술폰피라졸이 곤충 및 진드기류에 대해 유난히 강력한 것으로 밝혀졌다. 피프로닐은 고양이 및 개에서 벼룩, 진드기 및 무는이의 처리 및 방제를 위한 익히 공지된 Frontline® 부류의 제품의 유효 성분이다. 피프로닐은 무척추 동물 뉴런의 세포막에서 감마 아미노부티르산 (GABA) 수용체에 결합하여, 사망에 이르게 하는 막힌 형태의 채널을 기능적으로 안정화시킨다. 피프로닐 하기 화학 구조를 가진다:



[0012]

[0013]

피프로닐은 수년 동안 상업화되어 농업 분야 및 외부 기생충에 대해 동물 보호 양쪽으로 사용되고 있다. 따라서, 피프로닐을 대량으로 제조하는 효율적인 방법이 알려져 있다.

[0014]

최근에는, 벼룩 및 진드기를 비롯한 외부 기생충에 대해 특별한 활성을 나타내는 1-아릴-5-알킬 피라졸 유도체가, Lee 등의 WO 2008/005489 및 US 2008/0031902 (현재 미국 특허 No. 7,759,381 B2) 에 보고된 바 있으며, 상기 문헌은 본원에 참조로 포함된다. 상기 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물은 피프로닐과 상이한데, 특히, 이들은 아미노기보다는 알킬 또는 할로알킬기와 피라졸 고리의 5-위치에 치환되어 있다. 또한, 문헌에 기재된 어떠한 1-아릴-5-알킬피라졸 화합물도 페닐 고리 및 4-술피닐기 상에 혼합된 할로겐 치환을 포함하고 있다. 공지된 피프로닐의 제조 방법은 신규 1-아릴-5-알킬피라졸 화합물의 합성에 적절하지 않다.

[0015]

WO 02/058690 및 US 2004/0087627 은 1,3-디케톤과, 1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)에틸 치환기를 지니는 페닐히드라진과의 반응에 의한, (2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(트리플루오로메틸))에틸 치환기를 지니는 피라졸의 합성에 관한 것이다 (스킵 4, 페이지 11, US 2004/0087627). 이 방법에 의한 특정 화합물, 5-메틸-1-[(1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)에틸)페닐]-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르의 합성이 언급되어 있다 (US 2004/0087627, 페이지 23-24, 실시예 8). 그러나, 5-아미노기의 존재 하에 또는 3 개의 치환기가 모두 동일한 경우 (메틸) 를 제외하고는 3,4,5-디치환 피라졸을 제조하는 실시예는 제시되지 않았다.

[0016]

3-에스테르-4-비치환 피라졸의 합성이 또한 US 2005/0020564 (페이지 10, 스킵 3) 에 언급되어 있다.

[0017]

WO 2008/005489 및 US 2008/0031902 A1 은 술피닐 할라이드 시약과 1,3-디케톤 화합물의 반응에 의해 2-티오-1,3-디케톤 유도체를 제조하여, 이를 적절히 치환된 아릴히드라진 화합물과 추가 반응시켜 1-아릴-5-알킬피라졸 화합물을 제조하고, 이를 추가로 조정하여 원하는 피라졸 화합물을 제조할 수 있는 방법에 의한, 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물의 합성을 개시하고 있다. 그러나, 상기 기재된 방법은 할로알킬 술피닐 할라이드 시약 (예, 트리플루오로메틸 술피닐 클로라이드 및 디클로로메틸 술피닐 클로라이드) 을 이용하고 있는데, 이것은 특히 위험하고 구하기가 어렵다. 따라서, 비용 효과적이고 스케일 업에 채택가능한, 1-아릴-5-알킬피라졸 화합물을 비롯한 피라졸 고리의 5-위치에서 탄소-결합된 기를 함유하는 1-아릴피라졸 화합물의 개선된 제조 방법이 요구된다.

[0018]

본원에 인용 또는 참조하는 임의의 모든 문헌 ("본원 인용 문헌") 및 본원 인용 문헌에서 인용 또는 참조하는 모든 문헌은, 임의의 제조업체의 지시사항, 설명서, 제품 사양서, 및 본원 또는 본원에 참조로 포함되는 임의의 문헌에 언급된 임의의 제품의 제품 시트와 함께, 본원에 참조로 포함되며, 이는 본 발명의 실시예에 채용될 수 있다. 본 출원에서의 임의의 문헌의 인용 또는 식별은 해당 문헌이 본 발명에 선행기술로 이용가능하다고 승인하는 것은 아니다.

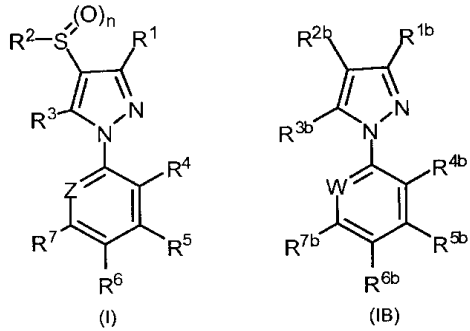
발명의 내용

[0019]

발명의 목적 및 요약

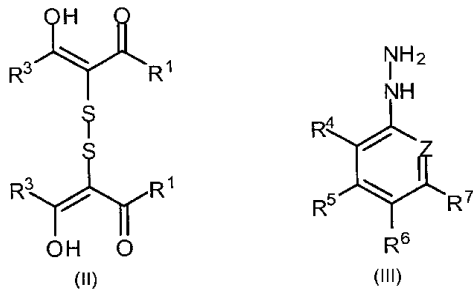
[0020]

본 발명은 하기 제시되는 식 (I) 및 (IB) 의 1-아릴피라졸 화합물의 개선된 제조 방법을 제공하며, 식에서 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} 및 W 및 n 은 본원에서 정의된다.



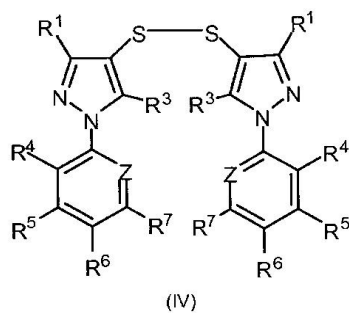
본 발명의 제 1 양태에서, 하기를 포함하는 식 (I) 의 화합물의 제조 방법이 제공된다:

(i) 식 (II) 의 디설피드 화합물을 식 (III) 의 아릴히드라진:



(식 중, R^1 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 포르밀, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 또는 할로알킬티오; 알킬 또는 할로알킬 술피닐; 알킬 또는 할로알킬 술포닐; 니트로, 시아노 및 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상으로 치환될 수 있고; 및 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 는 하기 식 (I) 의 화합물에 대해 정의되는 바와 같음)

과 반응시켜 식 (IV) 의 피라졸 디설피드를 형성하는 것:



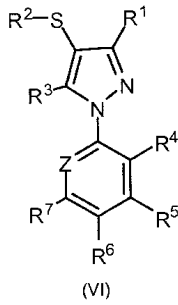
(식 중, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 정의되는 바와 같음);

(ii) 상기 식 (IV) 의 화합물을 식 (V) 의 화합물:



(식 중, R^2 는 식 (I) 의 화합물에 대해 정의되는 바와 같고, LG 는 이탈기임)

과 반응시켜 식 (VI) 의 화합물을 형성하는 것:

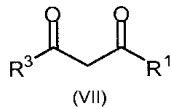


(iii) 식 (VI)의 화합물에 있어서, R^1 또는 R^3 이 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 인 경우, 임의로 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 기를 시아노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 포르밀, $-C(O)R^8$ 또는 $-C(S)NH_2$ 로 전환시키는 것; 및

(iv) 임의로 $-SR^2$ 기를 산화시켜 식 (I)의 화합물을 형성하는 것;

여기서 단계 (iii) 및 (iv)의 순서는 서로 바뀔 수 있음.

상기 방법의 한 구현예에서, 식 (II)의 디설피드는 식 (VII)의 β -디케톤:



과 디설피드 디할라이드 시약의 반응에 의해 형성된다.

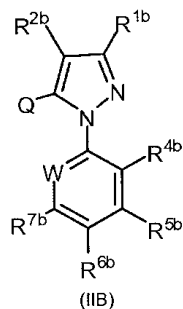
또다른 구현예에서, 단계 (ii)에서 식 (IV)의 화합물과 식 (V)의 화합물과의 반응은 환원제의 존재 하에서 실시된다. 한 구현예에서, 환원제는 테트라키스(디메틸아미노)에틸렌, 나트륨 보로히드라이드, 나트륨 디티오나이트, 나트륨 히드록시메탄술피네이트, 아연 히드록시메탄술피네이트, 포름산 또는 나트륨 포르메이트이다.

상기 방법의 또다른 구현예에서, R^2 가 알킬 또는 할로알킬이고; R^1 이 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 이고; 및 R^3 이 알킬인 식 (I)의 화합물이 제조된다. 상기 방법의 또다른 구현예에서, 단계 (ii)에서 식 (V)의 화합물의 이탈기 LG는 요오다이드이다.

본 발명의 제 2 양태에서, 하기를 포함하는 식 (IB)의 화합물의 제조 방법이 제공된다:

(i) 전이 금속 촉매의 존재 하에서,

식 (IIB)의 화합물:



(식 중, R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} 및 W는 식 (IB)의 화합물에 대해 하기 정의하는 바와 같고, Q는 요오도, 브로모, 클로로 또는 할로알킬술포네이트기임)

[0047] 을 식 (IIc) 또는 (IIId) 의 화합물과 반응시키거나:



[0049] (식 중, R, R^{1d}, R^{2d} 및 R^{3d} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노 및 -C(S)NH₂ 기 하나 이상으로 치환될 수 있고; M 은 MgX, ZnX, RZn, BY₂, BF₃ 또는 SnR'₃ 이고; X 는 요오드, 브로모 또는 클로로이고; Y 는 OH 또는 알콕시이거나, 또는 각각의 Y 는 글리콜 유도체 Y-(CR''R''')_a-Y (여기서, R'' 및 R''' 는 독립적으로 수소 및 C₁-C₃알킬이고, a 는 2, 3 또는 4 임) 의 일부인 알콕시기일 수 있고; 및 R' 는 알킬 또는 할로알킬임);

[0050] 또는

[0051] 식 (IIB) 의 화합물을 R^{8b}NH₂, (R^{8b})₂NH, R^{8b}OH, R^{8b}SH 또는 에놀레이트 음이온 R^{8b}C(O)CH₂⁻ (여기서, R^{8b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 하기 정의하는 바와 같음) 과 반응시켜;

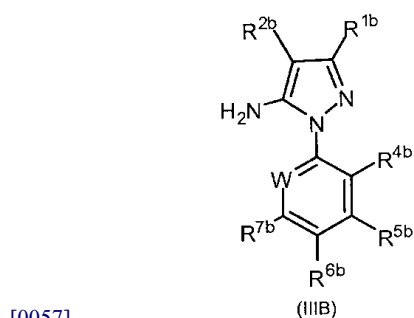
[0052] 식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것;

[0053] (ii) 식 (IB) 의 화합물에서 R^{1b} 가 -C(O)OR^{8b} 또는 -C(O)NR^{9b}R^{10b} 인 경우, 임의로, 관능기 전환을 통해, -C(O)OR^{8b} 또는 -C(O)NR^{9b}R^{10b} 기를 시아노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 포르밀, -C(O)R^{8b} 또는 -C(S)NH₂ (여기서 R^{8b}, R^{9b} 및 R^{10b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 하기 정의하는 바와 같음) 로 전환시키는 것; 및

[0054] (iii) R^{2b} 가 -S(O)_mR^{11b} 인 경우, 임의로 -S(O)_mR^{11b} (여기서, R^{11b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 하기 정의하는 바와 같고, m 은 0 또는 1 임) 를 산화시켜 식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것;

[0055] 여기서 단계 ii) 및 iii) 의 순서는 서로 바뀔 수 있음.

[0056] 한 구현예에서, Q 가 I, Br 또는 Cl 인 식 (IIB) 의 화합물은 식 (IIIB) 의 화합물:



[0058] (식 중, R^{1b}, R^{2b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b} 및 W 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 하기 정의하는 바와 같음)

[0059] 과 Br, Cl 또는 I 의 공급원을 니트라이트 화합물 T-ONO (여기서, T 는 수소 또는 알킬임) 또는 그 염의 존재 하에서 반응시켜 제조된다.

[0060] 또다른 구현예에서, 단계 (i) 의 전이 금속 촉매는 팔라듐 촉매이다.

[0061] 상기 방법의 또다른 구현예에서, 식 T-ONO 의 화합물은 나트륨 니트라이트, 이소펜틸 니트라이트, 또는 tert-부틸 니트라이트이다.

- [0062] 또한 또다른 구현예에서, 식 (IIB) 의 화합물에서의 변수 Q 는 브로모이다.
- [0063] 방법의 단계 (i) 의 또다른 구현예에서, 식 (IIc) 의 화합물에서의 M 은 ZnX 또는 RZn 이다. 또다른 구현예에서, M 은 BY_2 이다. 또한 또다른 구현예에서, B 는 BY_2 이고 이때 Y 는 히드록시이다.
- [0064] 상기 방법의 또다른 구현예에서, 단계 (i) 에서 식 (IIB) 의 화합물을 식 (IIId) 의 화합물과 반응시킨다. 또한 또다른 구현예에서, 식 (IIB) 의 화합물을 트리메틸보록신과 반응시킨다.
- [0065] 상기 방법의 또다른 구현예에서, 단계 (i) 에서 식 (IIB) 의 화합물을 M 은 BY_2 인 (IIc) 의 화합물 또는 식 (IIId) 의 화합물과 반응시키며, 이때 염기를 반응 혼합물에 추가 첨가한다. 한 구현예에서, 염기는 알칼리 금속 히드록시드 또는 알칼리 금속 카르보네이트이다.
- [0066] 상기 방법의 한 구현예에서, 단계 (i) 에서의 팔라듐 촉매는 $(Ph_3P)_4Pd$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$ 또는 $(dppf)PdCl_2$ 로부터 선택된다.
- [0067] 또다른 구현예에서, 단계 (i) 에서, 식 (IIIB) 의 화합물을 식 (IIId) 의 화합물과 $Pd_2(dba)_3$ 및 탄산칼륨의 존재 하에서 반응시킨다.
- [0068] 또한 상기 방법의 또다른 구현예에서, 식 (IIB) 의 화합물은 피프로닐이고, 식 (IIId) 의 화합물은 트리메틸보록신이다.
- [0069] 또한 상기 방법의 또다른 구현예에서, 식 (IIIB) 의 화합물로부터 식 (IIB) 의 화합물의 형성에 있어서, T-ONO 는 나트륨 니트라이트이고 Br 의 공급원은 HBr 이다.
- [0070] 개선된 방법은, 특별히, 특히 위험하고 구하기 매우 어려운 것으로 알려져 있는 할로알킬술페닐 클로라이드 시약의 사용 없이, 1-아릴-5-알킬-4-할로알킬술페닐 또는 1-아릴-5-할로알킬-4-할로알킬술페닐 피라졸 화합물을 수득하게 한다. 또한, 개선된 방법은 스케일 업에 채택가능하며 원하는 1-아릴피라졸 화합물의 최적 수율 및 품질을 제공한다.
- [0071] 본 명세서 및 특허청구범위에서, "포함하다", "포함된", "포함하는" 등의 용어는 미국 특허법에서 제공되는 의미일 수 있으며; 예컨대 이들은 "포괄하다", "포괄된", "포괄하는" 등의 의미일 수 있고; "본질적으로 이루어진" 및 "본질적으로 이루어지다" 등의 용어는 미국 특허법에 귀속되는 의미일 수 있으며, 예컨대 명백히 언급되지 않은 구성요소에 대하여 허용하나 선행 기술에서 밝혀졌거나 본 발명의 기본적인 또는 신규 특징에 영향을 주는 구성요소는 배제한다.
- [0072] 나아가, 본 발명은 임의의 이전의 개시된 화합물, 생성물, 생성물의 제조 방법 또는 생성물의 사용 방법을 본 발명의 범위내에 포함하고자 함이 아닌 것에 주목하며, 이것은 미국특허상표청 (35 U.S.C. 112, 첫번째 단락) 또는 유럽특허청 (EPC 제 83조) 의 명시적 기재 및 실시가능 요건을 만족시켜, 출원인(들)이 권리를 보유하고 이에 의해 임의의 이전 개시된 생성물, 생성물의 제조 방법 또는 생성물의 사용 방법의 포기를 개시하는 것이다. 따라서 본 발명의 의도는, 미국 특허 Nos. 5,122,530; 5,246,255; 5,576,429; 5,885,607; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,685,954; EP 0 234 119 및 EP 0 295 117 (미국 특허 Nos. 5,232,940; 5,547,974; 5,608,077; 5,714,191; 5,916,618 및 6,372,774 에 대응); EP 0 352 944 (미국 특허 No. 4,963,575 에 대응); EP 0 780 378 (미국 특허 No. 5,817,688; 5,922,885; 5,994,386; 6,124,339; 6,180,798 및 6,395,906 에 대응); EP 0 846 686 (미국 특허 No. 6,069,157 에 대응); 및 WO 98/28278 (모두 본원에 참고로 포함됨) 을 제한없이 포함하는, 본원에 언급된 임의의 선행 기술을 제한없이 포함하는, 선행 기술에 명시적으로 개시되어 있거나 해당 선행 기술에 의해 신규성이 없어지는 화합물, 생성물, 생성물 또는 화합물의 제조 방법, 또는 생성물 또는 화합물의 사용 방법을 명백히 포괄하는 것이 아니며; 출원인(들)은 임의의 이전에 개시된 화합물, 생성물, 생성물의 제조 방법 또는 생성물의 사용 방법에 대하여 포기 주장하는 권리를 명백히 보유한다.
- [0073] 상기 및 다른 구현예들이 개시되거나 또는 이하 상세한 설명으로부터 명백해지며 그에 의해 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0074] 정의
- [0075] 본 출원의 목적을 위해, 명세서에 달리 명시하지 않는 한, 하기 용어는 이하에 언급된 기술을 지닌다.

- [0076] (1) 알킬은 직쇄, 분지형 탄소 사슬 및 시클릭 탄화수소기 양방을 지칭한다. 알킬의 한 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 1-20 이고, 알킬의 다른 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 1-12, 1-10 또는 1-8 탄소 원자이다. 알킬의 또한 또다른 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 1-6 또는 1-4 탄소 원자이다. 탄소 개수의 다른 범위는 또한 분자 상의 알킬 부분의 위치에 따라 고려된다.
- [0077] C_1 - C_{10} 알킬의 예로서는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 헵틸, 옥틸, 2-에틸헥실, 노닐 및 데실 및 그 이성체를 들 수 있다. C_1 - C_4 -알킬은 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는 1,1-디메틸에틸을 의미한다.
- [0078] 시클릭 알킬기는, 용어 "알킬" 에 포함되며, "시클로알킬" 로서 지칭될 수 있으며, 단일 또는 다중 축합 고리를 갖는 탄소수 3 내지 10 의 것을 들 수 있다. 시클로알킬기의 비제한적 예로서는, 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 들 수 있다.
- [0079] 본원에 개시된 알킬 및 시클로알킬기는 비치환되거나 또는 알킬, 할로, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아미도, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 아지도, 티올, 이미노, 술폰산, 술페이트, 술폰일, 술폰닐, 술폰피닐, 술폰모일, 에스테르, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 무수물, 옥심, 히드라진, 카르바메이트, 포스포산, 포스포네이트, 또는 예를 들어 본원에 참고문헌으로 포함되는 문헌 [Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 제 4 판, 2007] 에 교시되어 있는 바와 같이 당업자에게 공지되어 있는, 필요에 따라 탈보호 또는 보호되어 있는 본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 저해하지 않는 임의의 기타 이용가능한 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부분으로 치환될 수 있다.
- [0080] (2) 알케닐은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 및 분지형 탄소 사슬 양방을 지칭한다. 알케닐의 한 구현예에서, 이중 결합의 개수는 1-3 이고, 알케닐의 또다른 구현예에서, 이중 결합의 개수는 1 이다. 알케닐의 한 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 2-20 이고, 알케닐의 또다른 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 2-12, 2-10, 2-8 또는 2-6 이다. 알케닐의 또한 또다른 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 2-4 이다. 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소 개수의 다른 범위는 또한 분자 상의 알케닐 부분의 위치에 따라 고려된다;
- [0081] " C_2 - C_{10} -알케닐" 기는 사슬 내 1 개 초과와 이중 결합을 포함할 수 있다. 그 예로서는, 비제한적으로, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸-에테닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐; 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-메틸-1-부테닐, 2-메틸-1-부테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 2-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,2-디메틸-1-프로페닐, 1,2-디메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-메틸-1-펜테닐, 2-메틸-1-펜테닐, 3-메틸-1-펜테닐, 4-메틸-1-펜테닐, 1-메틸-2-펜테닐, 2-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1-메틸-3-펜테닐, 2-메틸-3-펜테닐, 3-메틸-3-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-메틸-4-펜테닐, 2-메틸-4-펜테닐, 3-메틸-4-펜테닐, 4-메틸-4-펜테닐, 1,1-디메틸-2-부테닐, 1,1-디메틸-3-부테닐, 1,2-디메틸-1-부테닐, 1,2-디메틸-2-부테닐, 1,2-디메틸-3-부테닐, 1,3-디메틸-1-부테닐, 1,3-디메틸-2-부테닐, 1,3-디메틸-3-부테닐, 2,2-디메틸-3-부테닐, 2,3-디메틸-1-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-3-부테닐, 3,3-디메틸-1-부테닐, 3,3-디메틸-2-부테닐, 1-에틸-1-부테닐, 1-에틸-2-부테닐, 1-에틸-3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 2-에틸-3-부테닐, 1,1,2-트리메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-1-프로페닐 및 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐을 들 수 있다.
- [0082] (3) 알키닐은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 및 분지형 탄소 사슬 양방을 지칭한다. 알키닐의 한 구현예에서, 삼중 결합의 개수는 1-3 이고; 알키닐의 또다른 구현예에서, 삼중 결합의 개수는 1 개이다. 알키닐의 한 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 2-20 이고, 알키닐의 다른 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 2-12, 2-10, 2-8 또는 2-6 이다. 알키닐의 또한 또다른 구현예에서, 탄소 원자의 개수는 2-4 이다. 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소 개수의 다른 범위는 또한 분자 상의 알케닐 부분의 위치에 따라 고려된다.
- [0083] 예를 들어, 본원에 사용되는 용어 " C_2 - C_{10} -알키닐" 은 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 탄소수 2 내지 10 의

직쇄 또는 분지형 불포화 탄화수소기, 예컨대 에틸닐, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일, n-부트-1-인-1-일, n-부트-1-인-3-일, n-부트-1-인-4-일, n-부트-2-인-1-일, n-펜트-1-인-1-일, n-펜트-1-인-3-일, n-펜트-1-인-4-일, n-펜트-1-인-5-일, n-펜트-2-인-1-일, n-펜트-2-인-4-일, n-펜트-2-인-5-일, 3-메틸부트-1-인-3-일, 3-메틸부트-1-인-4-일, n-헥스-1-인-1-일, n-헥스-1-인-3-일, n-헥스-1-인-4-일, n-헥스-1-인-5-일, n-헥스-1-인-6-일, n-헥스-2-인-1-일, n-헥스-2-인-4-일, n-헥스-2-인-5-일, n-헥스-2-인-6-일, n-헥스-3-인-1-일, n-헥스-3-인-2-일, 3-메틸펜트-1-인-1-일, 3-메틸펜트-1-인-3-일, 3-메틸펜트-1-인-4-일, 3-메틸펜트-1-인-5-일, 4-메틸펜트-1-인-1-일, 4-메틸펜트-2-인-4-일 또는 4-메틸펜트-2-인-5-일 등을 지칭한다.

[0084]

(4) 아릴은 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 C_6-C_{14} 방향족 카르보시클릭 고리 구조를 지칭한다. 일부 구현예에서, 아릴 고리는 중심 구조에 부착 지점이 방향족 고리를 통해 있다면 비-방향족 고리와 축합될 수 있다. 아릴기로서는, 비제한적으로, 페닐, 바이페닐 및 나프틸을 들 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴로서는 테트라히드로나프틸 및 인다닐을 들 수 있다. 아릴기는 비치환이거나 또는 할로겐, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시, 할로알케닐옥시, 할로알키닐옥시, 시클로알콕시, 시클로알케닐옥시, 할로시클로알콕시, 할로시클로알케닐옥시, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 시클로알킬티오, 할로시클로알킬티오, 알킬술피닐, 알케닐술피닐, 알키닐-술피닐, 할로알킬술피닐, 할로알케닐술피닐, 할로알키닐술피닐, 알킬숤포닐, 알케닐숤포닐, 알키닐숤포닐, 할로알킬-숤포닐, 할로알케닐숤포닐, 할로알키닐숤포닐, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 디(알킬)아미노, 디(알케닐)-아미노, 디(알키닐)아미노, 또는 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 부분으로 치환될 수 있다. 아릴의 한 구현예에서, 상기 부분은 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 페닐시클로프로필 및 인다닐이고; 아릴의 또다른 구현예에서 상기 부분은 페닐이다.

[0085]

(5) 알콕시는 -O-알킬을 지칭하며, 이때 알킬은 (1) 에 정의된 바와 같다;

[0086]

(6) 알콕시카르보닐은 -C(=O)-O-알킬을 지칭하며, 이때 알콕시는 (5) 에 정의된 바와 같다;

[0087]

(7) 점두사로서 시클로 (예, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐) 는 고리에 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 시클릭 고리 구조를 지칭하며, 그 범주는 상기 아릴의 정의와 구별되고 별개의 것으로 의도된다. 시클로의 한 구현예에서, 고리 크기의 범위는 탄소수 4-7 이고; 시클로의 다른 구현예에서 고리 크기의 범위는 3-4 이다. 탄소 개수의 다른 범위는 또한 분자 상의 시클로- 부분의 위치에 따라 고려된다;

[0088]

(8) 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 의미한다. "할로" (예, 용어 할로알킬로 설명되는 바와 같음) 의 의미는 단일 치환기 내지 퍼할로 (perhalo) 치환기 (예, 클로로메틸 ($-CH_2Cl$), 디클로로메틸 ($-CHCl_2$), 트리클로로메틸 ($-CCl_3$) 과 같은 메틸로 설명됨) 의 모든 치환도를 의미한다;

[0089]

(9) 헤테로사이클, 헤테로시클릭, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로는 고리 내 하나 이상의 헤테로원자를 갖는, 완전 포화 또는 불포화 시클릭기, 예를 들어, 4 내지 7 원 모노시클릭, 7 내지 11 원 바이시클릭, 또는 10 내지 15 원 트리시클릭 고리계를 지칭한다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및/또는 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자 1, 2, 3 또는 4 개를 가질 수 있고, 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4 급화될 수 있다. 헤테로시클릭기는 고리 또는 고리계의 임의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다.

[0090]

(10) 헤테로아릴은 고리 내에 하나 이상의 산소, 질소 및 황 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자, 또는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖고 있는, 5 내지 15 개의 원자, 바람직하게는 5 내지 10 개의 원자의 1 가 방향족 고리를 지칭한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화되어 있을 수 있다. 그러한 헤테로아릴기는 단일 고리 (예를 들어, 피리딜 또는 푸릴) 또는 부착점이 헤테로아릴 고리 원자를 통해 있는 다중 축합 고리를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로아릴로는, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 푸라닐, 티오펜릴, 푸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐을 들 수 있다. 헤테로아릴 고리는 비치환이거나 또는 상기 아릴에 대해 기재된 하나 이상의 부분으로 치환될 수 있다.

[0091]

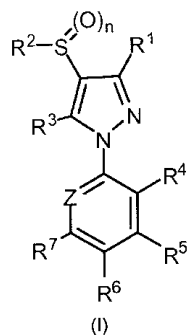
예시적인 모노시클릭 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴기로서는, 비제한적으로, 피롤리디닐, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디

닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥시디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴 등을 들 수 있다.

[0092] 예시적인 바이시클릭 헤테로시클릭기로서는, 비제한적으로, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조티에닐, 퀴누클리디닐, 테트라-히드로이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐 (예컨대, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐] 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라히드로퀴놀릴 등을 들 수 있다.

[0093] 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭기로서는, 비제한적으로, 카르바졸릴, 벤지돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 잔테닐 등을 들 수 있다.

[0094] 본 발명의 제 1 양태에서, 유해한 술페닐 할라이드 시약을 사용하지 않는, 식 (I) 의 1-아릴피라졸 화합물의 제조 방법으로서:



[0095]

[0096] (식 중,

[0097] R^1 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 시아노, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 포르밀, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-CO_2H$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 또는 할로알킬티오, 알킬 또는 할로알킬술폰, 알킬 또는 할로알킬술폰; 니트로, 시아노 또는 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상으로 치환될 수 있고;

[0098] R^2 는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 시클로알킬 또는 할로시클로알킬이고;

[0099] R^4 , R^5 , R^7 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노 또는 니트로이고;

[0100] R^6 은 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 니트로, $-C(O)R^{11}$, $-S(O)_mR^{11}$ 또는 SF_5 이고;

[0101] Z 는 질소 또는 $C-R^{12}$ 이고;

[0102] R^8 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 할로시클로알킬이고;

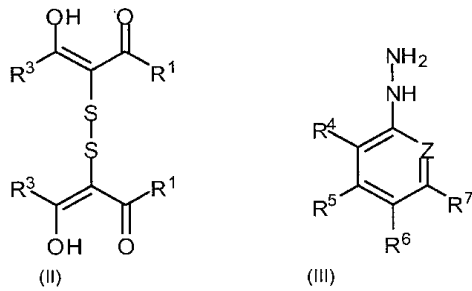
[0103] R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

[0104] R^{11} 은 알킬 또는 할로알킬이고; 및

[0105] m 및 n 은 독립적으로 0, 1 또는 2 임)

[0106] 하기를 포함하는 제조 방법이 제공된다:

[0107] i) 식 (II)의 디설피드 화합물을 식 (III)의 아릴히드라진:



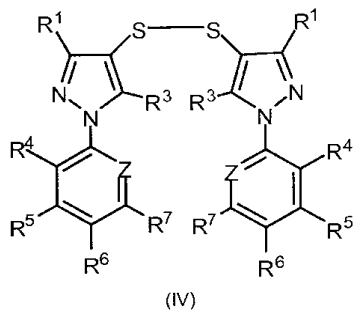
[0108]

[0109]

(식 중, R^1 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 포르밀, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 또는 할로알킬티오, 알킬 또는 할로알킬술피닐, 알킬 또는 할로알킬술포닐, 니트로, 시아노 또는 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상으로 치환될 수 있고; 및 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 는 식 (I)의 화합물에 대해 정의하는 바와 같음)

[0110]

과 반응시켜 식 (IV)의 피라졸 디설피드를 형성하는 것:



[0111]

[0112]

(식 중, R^1 및 R^3 은 상기 식 (II)에 대해 정의한 바와 같고; 및 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 는 식 (I)의 화합물에 대해 정의한 바와 같음);

[0113]

ii) 식 (IV)의 화합물을 식 (V)의 화합물:

[0114]

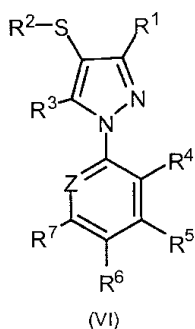


[0115]

(식 중, R^2 는 식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, LG 는 이탈기임)

[0116]

과 반응시켜 식 (VI)의 화합물을 형성하는 것:



[0117]

- [0118] (식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같음);
- [0119] iii) 식 (VI) 의 화합물에 있어서, R^1 또는 R^3 이 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 인 경우, 임의로 관능기 전환을 통해 $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 기를 시아노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 포르밀, $-C(O)R^8$ 또는 $-C(S)NH_2$ 로 전환시키는 것; 및
- [0120] (iv) 임의로 기 $-SR^2$ 를 산화시켜 식 (I) 의 화합물을 형성하는 것;
- [0121] 여기서 단계 iii) 및 iv) 의 순서는 서로 바뀔 수 있음.
- [0122] 본원에 기재된 방법의 합성 단계 순서는 변할 수 있으며 특히 특정 기재에 존재하는 다른 관능기의 성질, 핵심 중간체의 이용가능성, 및 채택되는 보호기 전략 (존재할 경우) (예컨대, "Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition)" eds. Greene and Wuts, Wiley-Interscience, (1999) 참조) 등의 인자에 따라 달라질 것임은 당업자에게 명백할 것이다. 분명히, 이러한 인자는 합성 단계에 사용되는 시약 선택에도 또한 영향을 미칠 것이다.
- [0123] 나아가, 식 (I) 의 특정 바람직한 화합물은 식 (VII) 의 화합물에서의 기 R^1 및 R^3 및 식 (III) 의 화합물에서의 기 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 Z 를 적절히 선택함으로써 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 화합물에 존재하는 관능기를 추가 조절함으로써, 예컨대 익히 공지된 관능기 변형을 이용하여 피라졸 고리의 3- 또는 5-위치의 에스테르 $-(O)OR^8$ 을 카르복실산, 히드록시메틸기, 아마이드 등으로 전환시킴으로써 식 (I) 의 특정 화합물을 제조할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 미국 특허 No. 7,759,381 (본원에 참조로 포함됨) 에 기재된 바와 같이, 에스테르기 또는 아마이드기를 시아노기로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 에스테르기는, 카르복실산으로 가수분해한 후, 아마이드 형성 및 아마이드를 탈수화제, 예컨대 $SOCl_2$ 로 처리하여 시아노기를 형성함으로써 처리될 수 있다. 기 $-C(S)NH_2$ 는, 미국 특허 번호 6,265,430 및 6,518,296 (둘 모두 전체내용이 본원에 참조로 포함됨) 에 기재된 바와 같이, 황화수소로의 처리에 의해 상응하는 시아노기로부터 형성될 수 있다.
- [0124] 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^1 이 시아노, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0125] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^3 이 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 임의 치환된 C_1-C_6 알킬인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0126] 또한 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^3 이 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0127] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^3 이 메틸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , 에틸, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, 또는 $-CHFCH_3$ 인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0128] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^2 가 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0129] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^2 가 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-CCl_2F$ 또는 $-CF_2Cl$ 인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0130] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^1 이 시아노, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고; R^3 이 하나 이상의 할로겐 원자로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 및 R^5 및 R^7 이 각각 수소인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0131] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^1 이 시아노, $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 이고; R^3 이 1 내지 5 개의 할로

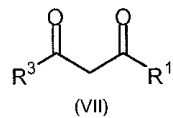
겐 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸이고; R^5 및 R^7 이 각각 수소이고; 및 R^4 가 할로젠인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0132] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^1 이 시아노, $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 이고; R^3 이 1 내지 5 개의 할로젠 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸이고; R^2 가 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬이고; R^5 및 R^7 이 각각 수소이고; Z 가 $C-R^{12}$ 이고; 및 R^4 및 R^{12} 가 클로로 또는 플루오로인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0133] 또한 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^1 이 시아노, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고; R^3 이 메틸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , 에틸, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, 또는 $-CHFCF_3$ 이고; 및 R^2 가 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-CCl_2F$ 또는 $-CF_2Cl$ 인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0134] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^1 이 시아노, $-C(O)OR^8$ 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 이고; R^3 이 메틸이고; 및 R^2 가 CF_3 , $-CCl_2F$ 또는 $-CF_2Cl$ 이고; R^5 및 R^7 이 각각 수소이고; Z 가 $C-R^{12}$ 이고; 및 R^4 및 R^{12} 가 클로로 또는 플루오로인 식 (I) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0135] 식 (II) 의 디설파이드 화합물은 식 (VII) 의 1,3-디카르보닐 화합물:



[0136] (식 중, R^1 및 R^3 은 식 (II) 의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0137]

[0138] 과 식 $LG-S-S-LG$ (여기서 LG 는 이탈기임) 에서와 같이 각각의 황 원자 상에 이탈기를 갖는 디설파이드 시약을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 한 구현예에서, 디설파이드 시약은 디설파이드 디할라이드 시약이다. 바람직한 구현예에서, 디설파이드 디할라이드 시약은 디설파이드 디클로라이드 ($Cl-S-S-Cl$) 또는 디설파이드 디브로마이드 ($Br-S-S-Br$) 이다.

[0139] 식 (VII) 의 1,3-디카르보닐 화합물은, R^1 및/또는 R^3 이 알킬, 할로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴인 화합물을 비롯하여, 다양한 상이한 R^1 및 R^3 기에 대해 당업계에 익히 공지되어 있다. 또한, 2-위치에 치환된 1,3-디카르보닐 화합물이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, Chem. Ber. 1973, 106, 1418-14-22; J. Org. Chem., 1973, 38, 2809-2813; J. Org. Chem. 1981, 46, 153-157; J. Org. Chem. 1984, 49, 3494-3498; 및 미국 특허 No. 3,742,046 (이는 본원에 참조로 포함됨) 에 기재되어 있다. 하기 표 1 은 당업계에 공지된 방대한 식 (VII) 의 1,3-디케톤 화합물 중 매우 제한된 조사 결과를 그들의 CAS Registry Number 를 참조하여 제공한다.

표 1

[표 1] 비제한적인 식(VII)의 화합물

R ¹	R ²	CAS No.
CF ₃	메틸	367-57-7
CF ₂ CF ₃	메틸	356-40-1
CO ₂ H	에틸	4383-93-1
CO ₂ H	메틸	5699-58-1
CO ₂ H	<i>n</i> -프로필	60415-20-5
CO ₂ Me	메틸	20577-61-1
CO ₂ Et	에틸	13246-52-1
CONH ₂	메틸	725240-73-3
CONH ₂	Ph	66287-48-4
CONH ₂	<i>t</i> -부틸	362685-25-4
CONHPh	메틸	503300-35-4
메틸	-C=CH ₂	52204-69-0
메틸	-C(CH ₃)=CH ₂	20583-46-4
메틸	-CH ₂ -CH=CH ₂	53754-66-8
메틸	 H	92836-61-8
메틸	 Me	1259209-00-1
메틸	 Ph	115546-08-2
메틸	벤즈이미다졸-2-일	106-971-56-6
CF ₃	N-메틸이미다졸-2-일	942223-89-4
Ph	벤즈이미다졸-2-일	840523-77-5
시클로프로필	벤즈이미다졸-2-일	1284702-45-9
메틸	3-피리디닐	3594-37-4
메틸	시클로헥실	15972-15-3

[0140]

[0141]

또한, 식 (VII)의 화합물을 화학 문헌에 기재된 공지의 방법을 적용 또는 채택하여 제조할 수 있다. 식 (VII)의 화합물의 제조 방법은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 상이한 치환 패턴을 갖는 다수의 화합물이 수득가능하다 (예를 들어, Levine, R. et al., *JACS*, **1945**, 67, pp. 1510-1512 및 Fargeas, V. et al., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10359-10364 참조).

[0142]

일부 구현예에서, 식 (VII)의 1,3-디카르보닐 화합물과 디설파이드 디할라이드 시약을 비롯한 디설파이드 시약 LG-S-S-LG의 반응은 염기의 존재 하에 수행할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (VII)의 1,3-디카르보닐 화합물과 디설파이드 시약 LG-S-S-LG의 반응은 루이스산의 존재 하에 수행할 수 있다. 적절한 염기로서는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염, 중탄산염, 수산화물 및 알콕시드; 및 비제한적으로, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-3-엔 (DBN); 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO); 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데-7-엔 (DBU) 등을 포함하는 유기 아민 염기; 및, 비제한적으로, 리튬 디이소프로필아미드 (LDA), 나트륨 또는 리튬 헥사메틸디실라잔 등을 포함하는 알칼리 금속 아미드 염기를 들 수 있다.

[0143]

식 (VII)의 화합물과 디설파이드 디할라이드 시약을 비롯한 LG-S-S-LG와의 반응에 사용될 수 있는 루이스산으로서, 비제한적으로, Cu(OAc)₂, TiCl₄, BF₃-에테레이트, 스칸디움 III 트리플레이트, ZnCl₂, 란탄 III 트리플루오로메탄술포네이트 등을 포함하는, 구리 염을 들 수 있다. 특히 바람직한 루이스산은 Cu(OAc)₂이다.

다른 적합한 루이스산이 또한 반응을 실시하는데 사용될 수 있다.

- [0144] 상기 반응은 적절한 반응 전환이 과잉의 부산물 형성 없이 수득되는 임의 온도 범위에서 수행될 수 있다. 온도 범위로서는, 비제한적으로, 약 -78℃ 내지 약 110℃; 약 -78℃ 내지 약 80℃; 약 -78℃ 내지 약 50℃; 약 -78℃ 내지 약 30℃; 약 -78℃ 내지 약 20℃; 또는 약 -78℃ 내지 약 0℃ 를 비롯한, 약 -78℃ 내지 사용 용매 비점을 들 수 있다. 다른 구현예에서, 반응은 약 0℃ 내지 약 50℃; 약 0℃ 내지 약 30℃; 또는 약 0℃ 내지 약 20℃ 에서 실행된다.
- [0145] 특정 바람직한 구현예에서 염기가 사용되는 경우 반응은 보다 저온에서 시작한 후 가온시켜 완결 반응을 보장한다. 다른 구현예에서, 반응 온도는 적절한 반응 전환이 달성될 때까지의 시간 동안 일정하게 유지될 수 있다. 당업자는 반응의 순도 및 전환율을 모니터링함으로써 불순물 형성을 최소화 유지하면서 적절한 반응 속도를 달성하도록 최적 반응 온도를 결정할 수 있다.
- [0146] 반응은 비반응성 유기 용매 등 식 (VII) 의 화합물 또는 디설피드 시약의 개입 또는 그와 반응하지 않는 용매의 존재 하에서 수행될 수 있다. 비-반응성 유기 용매로서는, 비제한적으로, 비양성자성 유기 용매, 예컨대 방향족 용매, 예컨대 톨루엔, 자일렌, 에틸벤젠, 아니솔 등; 염소화 용매, 예컨대 디클로로메탄 및 클로로포름; 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디옥산, 에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르 등; 에스테르 용매, 예컨대 알킬 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, n-프로필아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트 등을 들 수 있다. 일부 구현예에서, 반응은 용매 없이 또는 용매 및 염기 양방으로서의 염기를 이용하여 수행될 수 있다.
- [0147] 식 (VII) 의 화합물과 디설피드 시약 LG-S-S-LG 의 반응으로부터 수득되는 식 (II) 의 화합물을 당업계에 공지된 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있거나, 또는 분리 및/또는 정제 없이 바로 사용할 수 있다. 한 구현예에서, 식 (II) 의 화합물은 적절한 용매로부터의 적정 또는 결정화에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 정제된다.
- [0148] 마찬가지로, 식 (III) 의 화합물은 당업계에 이미 개시된 바 있다. 예를 들어, 식 (III) 의 아릴히드라진 화합물의 제조는 특히 미국 특허 Nos. 4,909,832; 4,810,720; 4,127,575; 3,609,158; 5,256,364; U.K. 특허 공개 Nos. GB1469610 및 GB2136427; 및 J. Chem. Soc. C, 1971, 167-174 (모두 본원에 참조로 포함됨) 에 개시되어 있다. 식 (III) 의 아릴히드라진 화합물은 또한 공지의 방법의 채택에 의해 제조될 수 있다 (예컨대 Advanced Organic Chemistry, Third Edition by Jerry March, Wiley-Interscience, New York 에 기재된 것).
- [0149] 식 (III) 의 화합물 또는 그 염과, 식 (II) 의 화합물과의 반응에 의해 식 (IV) 의 화합물을 수득하는 것은 약 -20℃ 내지 약 100℃ 의 온도에서 유기 용매 중에서 실시될 수 있다. 전형적으로 상기 반응은 약 0℃ 내지 약 70℃, 약 0℃ 내지 약 50℃, 약 0℃ 내지 약 30℃, 또는 약 0℃ 내지 약 20℃ 의 온도에서 수행될 수 있다. 보다 전형적으로, 상기 반응은 약 -5℃ 내지 약 5℃, 약 -5℃ 내지 약 10℃, 또는 약 0℃ 내지 약 10℃ 의 온도에서 실시될 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 반응은 약 15℃ 내지 약 25℃, 또는 약 20℃ 내지 약 30℃ 의 온도에서 실행된다.
- [0150] 상기 반응은 비제한적으로 C₁-C₄ 알코올 용매, 예컨대 에탄올, 메탄올 또는 이소프로판올; 할로젠화 용매, 예컨대 디클로로메탄, 클로로포름 등; 방향족 용매, 예컨대 톨루엔, 자일렌, 에틸벤젠 등; 에테르 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 에틸 에테르 등; 아마이드 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸아세트아미드 (DMA) 등을 비롯한 다양한 유기 용매 중에서 실시될 수 있다.
- [0151] 특정 구현예에서, 반응은 바람직하게는 산 촉매 또는 루이스산 촉매의 존재 하에서 실시된다. 적절한 산으로서, 비제한적으로, 카르복실산, 예컨대 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 벤조산, 푸마르산 등; 광산, 예컨대 염산, 황산 및 인산; 술폰산, 예컨대 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등을 들 수 있다. 적합한 루이스산 촉매로서는, 비제한적으로, TiCl₄, BF₃-에테레이트, Cu(OAc)₂, 스칸듐 III 트리플레이트, ZnCl₂, 루타튬 III 트리플루오로메탄술폰포네이트 등을 들 수 있다.
- [0152] 식 (IV) 의 화합물은 적절한 용매로부터의 결정화 등 당업계에 공지된 표준 기법에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (II) 의 화합물의 치환 패턴에 따라서, 반응은 위치이성질체 화합물 (예, R¹ ≠ R³ 이라면) 을 생성할 수 있다. 이러한 환경에서, 전형적으로 추가 반응 실시 전에 생성물을 정제하는 것이 유용할 것이다. 그러나, 상당량의 원치않는 이성질체가 허용될 수 있는 특정 다른 구현예에서는, 값비싼 분리 및/또는 정제 단계를 회피하기 위해 식 (IV) 의 화합물을 다른 단계로 추가로 가

공하는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주요 생성물로서 식 (IV) 의 화합물의 1 개의 위치이성질체를 제공하는 특정 치환 패턴 및 조건도 알 수 있다.

[0153]

피라졸 디설파이드 화합물은 예를 들어 Alabaster et al., Journal of the Chemical Society, 1965, pp. 4974-4978; Journal of the Chemical Society -C, 1970, pp. 78-81; 및 Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1, 1976, pp. 428-433 에 개시되어 있다. R^3 이 $-NH_2$ 인 식 (IV) 의 화합물은 당업계예 예를 들어 미국 특허 Nos. 4,810,720; 4,804,675; 5,283,337; 5,232,940; 6,881,848, (모두 본원에 참조로 포함됨), 및 Clavel et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, pp. 3371-3375 에 개시되어 있다. 이들 문헌에 개시된 바와 같이, R^3 이 NH_2 인 식 (IV) 의 화합물은 상응하는 4-티오시아나토-5-아미노피라졸 화합물로부터 에탄올 등의 용매 중에서 수성 염산과의 반응에 의해 제조할 수 있다. 4-티오시아나토-5-아미노피라졸 화합물은 공지되어 있거나 (예를 들어 Farmaco Ed. Sci. 1983, 38, 274-282 참조) 또는 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 브롬 및 아세트산의 존재 하에서 4-비치환-5-아미노피라졸 화합물과 암모늄 티오시아네이트의 반응에 의해 수득할 수 있다.

[0154]

그러나, 출원인은 피라졸 고리의 5-위치의 R^3 이 탄소-연결된 기인 (예컨대, 기 R^3 이 탄소 원자에 의해 피라졸에 연결됨) 식 (IV) 의 디설파이드 화합물은 공지의 방법에 의해서는, 특히 3-위치가 카르보닐 또는 시아노 치환기를 함유할 때, 쉽게 수득되지 않는 것을 알게 되었다. 또한, 5 위치에서 탄소-연결된 기로 치환되는 4-티오시아나토 피라졸 화합물, 특히 3-위치가 카르보닐기 또는 시아노기를 갖는 것 - 이로부터 상응하는 피라졸 디설파이드 화합물을 제조함 - 은 당업계에 보고된 반응 조건에 의해서는 쉽게 제조되지 않는다. 따라서, 본 발명의 식 (IV) 의 화합물의 제조는 간단하지 않으며, 공지의 방법에 의해 이들 화합물을 수득하는 것은 문제가 된다.

[0155]

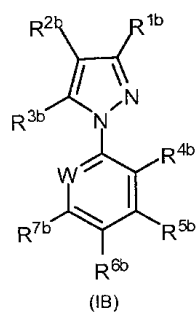
R^3 이 NH_2 인 식 (IV) 의 화합물은 당해 화합물을 환원제의 존재 하에 퍼플루오로알킬 할라이드와 반응시킴으로써 R^3 이 NH_2 이고, R^2 가 퍼플루오로알킬이고, n 이 0 인 식 (I) 의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어 미국 특허 Nos. 4,810,720; 4,804,675; 5,283,337; 5,232,940; 6,881,848 (모두 본원에 참고로 인용됨), 및 Clavel et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, pp. 3371-3375 에 기재되어 있다. 그러나, 출원인은 R^3 이 아미노기가 아닌 식 (IV) 의 화합물, 특히 R^1 이 카르보닐기 또는 시아노기인 화합물의 반응은 식 (I) 의 화합물을 생성하는 당업계에 기재된 반응 조건을 이용해 진행되지 않는다는 것을 알아 냈다. 따라서, 식 (IV) 의 디설파이드 화합물의 중간체는 R^3 이 아미노기가 아닌 경우 식 (I) 의 화합물로의 용이한 접근을 제공하지 않는다. 따라서, 본 발명의 양태 1 은 R^3 이 탄소-연결된 관능기인 식 (I) 의 화합물의 합성을 위한 개선된 방법을 제공한다. 이들 화합물은 페닐피라졸 화합물에 대해 당업계에 공지된 합성 방법을 이용하여서는 쉽게 수득되지 않는다.

[0156]

그러나, 출원인은 놀랍게도, R^3 이 탄소 원자에 의해 피라졸 고리에 연결된 관능기인 식 (IV) 의 디설파이드 화합물이, 환원제로서의 테트라키스(디메틸아미노)에틸렌 (TDAE) 의 존재 하에서 식 (V) R^2 -LG (바람직하게는 LG 는 할로젠 원자임) 의 화합물을 이용하여 반응이 실시되는 경우 식 (I) 의 화합물을 제공한다는 것을 알아냈다.

[0157]

본 발명의 제 2 양태는 유해한 술페닐 할라이드 시약의 사용을 회피하는 식 (IB) 의 화합물의 제조 방법으로서:



[0158]

(식 중,

[0159]

[0160] R^{1b} 는 수소, 시아노, 할로젠, R^{8b} , 포르밀, $-CO_2H$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고;

[0161] R^{2b} 는 R^{8b} 또는 $-S(O)_mR^{11b}$ 이고;

[0162] R^{3b} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $R^{8b}NH$, $(R^{8b})_2N$, $R^{8b}O$, $R^{8b}S$ 또는 $R^{8b}C(O)CH_2-$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상으로 치환될 수 있고;

[0163] R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} 및 R^{13b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노 또는 니트로이고;

[0164] R^{6b} 는 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 니트로, $-C(O)R^{12b}$, $-S(O)_nR^{12b}$ 또는 SF_5 이고;

[0165] W 는 질소 또는 $C-R^{13b}$ 이고;

[0166] R^{8b} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 히드록시알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0167] R^{9b} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

[0168] R^{11b} 는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 시클로알킬 또는 할로시클로알킬이고;

[0169] R^{12b} 는 알킬 또는 할로알킬이고;

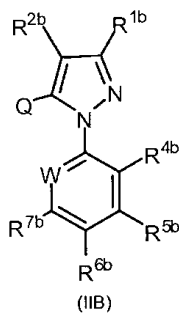
[0170] m 은 0, 1 또는 2 이고; 및

[0171] n 은 0, 1 또는 2 임)

[0172] 하기를 포함하는 제조 방법을 제공한다:

[0173] (i) 전이 금속 촉매의 존재 하에서

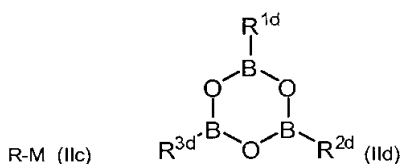
[0174] 식 (IIB) 의 화합물:



[0175]

[0176] (식 중, R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} 및 W 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 정의한 바와 같고, Q 는 요오도, 브로모, 클로로, 또는 트리플레이트 (트리플루오로메탄술포네이트) 를 비제한적으로 포함하는 할로알킬술포네이트 기 ($-OS(O)_2$ 할로알킬) 임)

[0177] 을 식 (IIc) 또는 (IIId) 의 화합물과 반응시키거나:



[0178]

[0179] (식 중, R , R^{1d} , R^{2d} 및 R^{3d} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로겐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상에 의해 치환될 수 있고; M 은 MgX , ZnX , RZn , BY_2 , BF_3 또는 SnR'_3 이고; X 는 요오도, 브로모 또는 클로로이고; Y 는 OH 또는 알콕시이거나, 또는 각각의 Y 는 글리콜 유도체 $Y-(CR''R''')_a-Y$ (여기서, R'' 및 R''' 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고, a 는 2, 3 또는 4 임) 의 일부인 알콕시기일 수 있고; 및 R' 는 알킬 또는 할로알킬임);

[0180] 또는

[0181] 식 (IIB) 의 화합물을 $R^{8b}NH_2$, $(R^{8b})_2NH$, $R^{8b}OH$, $R^{8b}SH$ 또는 에놀레이트 음이온 $R^{8b}C(O)CH_2^-$ (여기서, R^{8b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 정의한 바와 같음) 과 반응시켜;

[0182] 식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것;

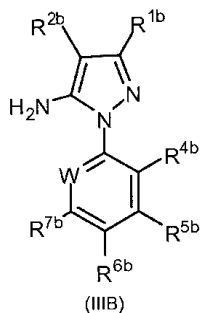
[0183] (ii) 식 (IB) 의 화합물에서 R^{1b} 가 $-C(O)OR^{8b}$ 또는 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 인 경우, 임의로, 관능기 전환을 통해, $-C(O)OR^{8b}$ 또는 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 기를 시아노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 포르밀, $-C(O)R^{8b}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 로 전환시키는 것 (여기서 R^{8b} , R^{9b} 및 R^{10b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같음); 및

[0184] (iii) R^{2b} 가 $-S(O)_mR^{11b}$ 인 경우, 임의로 $-S(O)_mR^{11b}$ (여기서, R^{11b} 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같고, m 은 0 또는 1 임) 를 산화시켜 식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것;

[0185] 여기서 단계 ii) 및 iii) 의 순서는 서로 바뀔 수 있음.

[0186] Q 가 Br , Cl 또는 I 인 식 (IIB) 의 화합물은 당업계에, 예컨대 EP 0 295 117 및 US 5,232,940 (두 문헌은 본원에 참조로 포함됨) 에 공지되어 있다. 또한, 이들 화합물은 하기 제시되는 식 (IIIB) 의 5-아미노-치환 아릴피라졸 화합물로부터 제조할 수 있다.

[0187] 상기 방법의 한 구현예에서, Q 가 I , Br 또는 Cl 인 식 (IIB) 의 화합물은 식 (IIIB) 의 화합물:



[0188]

[0189] (식 중, R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} 및 W 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같음)

[0190] 을 Br , Cl 또는 I 의 공급원과 니트라이트 화합물 $T-ONO$ (여기서, T 는 수소 또는 알킬임) 또는 그 염의 존재 하에서 반응시킴으로써 제조된다. 니트라이트 화합물 $T-ONO$ 의 예로서는, 비제한적으로, 니트라이트 염, 예컨대 $NaNO_2$ 및 알킬 니트라이트 예컨대 이소펜틸 니트라이트, tert-부틸 니트라이트 등을 들 수 있다.

[0191] 다양한 5-아미노 피라졸 화합물이 당업계에 공지되어 있으며, 이들 화합물의 합성도 널리 보고된 바 있다. 예를 들어, 식 (IIIB) 의 화합물을 공지의 방법 (즉, 지금까지 사용되거나 화학 문헌에 기재된 방법) 의 적용 또는 채택에 의해: 일반적으로 피라졸 고리 형성 이후 필요한 경우 치환기 변경; 또는 미국 특허 Nos. 5,232,940; 5,618,945; 5,306,694; 4,772,312; 4,804,675; 4,614,533; 3,402,308; 6,620,943; EP 0 295 117 및 WO 2009/077853 (상기 모두는 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨) 중 하나 이상에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0192] 아미노-치환 아릴 화합물을 중간체 디아조늄 염을 경유하여 할로겐-치환 아릴 화합물로 전환시키는 것이 당업계

에 익히 공지되어 있다. 이러한 변형에 대해 한 가지 익히 공지된 방법은 Sandmeyer 반응으로 불리운다 (예컨대 Advanced Organic Chemistry, Third Edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York; Butler, R.N. 참조, 아민의 디아조화에 대하여, *Chemical Reviews*, 1975, vol. 75(2), 241-257 참조). Sandmeyer 반응에서는 아릴 디아조늄 염을 염화제1구리로 처리하여 상응하는 아릴 클로라이드를 수득하는 것이 관여된다.

디아조늄기를 할라이드로 전환하는 것은 또한 구리 없이 HBr 또는 HCl 을 이용하여 실시될 수 있으며 이를 Gatterman 반응이라 부른다. 아릴 브로마이드 및 아릴 클로라이드는 또한 상응하는 아민으로부터 아민을 니트라이트 시약 및 CuCl_2 또는 CuBr_2 로 처리하는 것을 비롯한 각종 방법에 의해 1 단계로 제조할 수 있다. 이것은 아민으로부터 디아조늄 형성 이후 중간체 염을 원하는 아릴 할라이드로 전환시키는 것에 해당한다. 아릴 요오다이드는 또한 상응하는 아릴 디아조늄 염으로부터 KI, NaI, LiI 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 적합한 요오다이드 공급원과의 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0193]

피라졸 화합물과의 특정 반응은 또한 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, Colomer 등은 5-아미노-1H-피라졸-4-카본니트릴의 디아조화에 의한 피라졸로[3,4-d][1,2,3]트리아진-4-온의 합성을 기재하고 있다 (Colomer and Moyano, *Tett. Lett.*, 2011, 52(14), 1561-1565). Yamamoto 등은, 상응하는 5-아미노피라졸 화합물로부터 5-클로로피라졸 화합물의 합성을 기재하고 있다 (*J. Heterocyclic Chemistry*, 1991, 28(6), 1545-1547). Gorja 등은 팔라듐-촉매화된 알킬닐화에 따르는 상응하는 5-아미노 피라졸 화합물로부터의 5-요오도-피라졸-4-카르복실산 화합물의 제조를 기재하고 있다 (Gorja et al., *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2009, 5(64)). 그러나, 이들 문헌에 기재된 피라졸 화합물은 식 (IIIB)의 페닐피라졸 화합물과는 구별되는 치환 패턴을 지닌다.

[0194]

상기 방법에서의 니트라이트 T-ONO의 사용량은 식 (IIIB)의 화합물의 식 (IIB)의 화합물로의 최선의 전환을 달성할 수 있도록 다양할 수 있다. 한 구현예에서는, 식 (IIIB)의 화합물 1 몰 당 니트라이트 화합물 약 0.8 내지 약 5 당량이 사용될 수 있다. 또다른 구현예에서, 약 1.0 내지 약 4 당량이 사용될 수 있다. 또한 다른 구현예에서, 약 1.0 내지 약 3.0 당량의 니트라이트 화합물이 사용될 수 있다. 또한 또다른 구현예에서, 약 2.0 당량의 니트라이트 화합물이 사용될 수 있다.

[0195]

한 구현예에서, Br, Cl 또는 I의 공급원은 HBr, HCl 또는 HI 일 것이다. 히드로할라이드산이 할라이드 공급원으로서 사용되는 경우, 상기 산의 양은 식 (IIIB)의 화합물의 식 (IIB)의 화합물로의 최선의 전환을 달성할 수 있도록 조절될 수 있다. 한 구현예에서, 사용된 히드로할라이드 산은 산의 수용액일 것이다. 또다른 구현예에서, 사용된 산의 양은 식 (IIIB)의 화합물 1 몰 당 약 1 당량 내지 약 20 당량일 것이다. 또다른 구현예에서, 약 1 당량 내지 약 10 당량의 산이 사용될 것이다. 또한 다른 구현예에서, 약 2 당량 내지 약 8 당량의 산이 사용될 것이다. 또한 또다른 구현예에서, 약 3 당량 내지 약 7 당량의 산이 사용될 것이다. 본 발명의 특정 구현예에서, 약 5 당량의 산이 사용될 것이다.

[0196]

또다른 구현예에서, Br, Cl 또는 I의 공급원은 브롬, 염소 또는 요오드일 것이다.

[0197]

또다른 구현예에서, Br, Cl 또는 I의 공급원은 산의 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 세슘 또는 칼륨 일 것이다. 한 구현예에서, 나트륨, 리튬, 칼륨 또는 세슘 브로마이드가 사용될 수 있다. 또다른 구현예에서, 나트륨, 리튬, 칼륨 또는 세슘 클로라이드가 사용될 수 있다. 또한 또다른 구현예에서, 나트륨, 리튬, 칼륨 또는 세슘 요오다이드가 사용될 수 있다. 알칼리 금속 염의 사용량은 다양할 수 있다. 한 구현예에서, 식 (IIIB)의 화합물 1 몰당 약 0.5 내지 약 10 당량의 염이 사용될 수 있다. 또다른 구현예에서, 약 0.5 내지 약 5 당량의 염이 사용될 수 있다. 또한 또다른 구현예에서, 약 1.0 내지 약 3 당량의 알칼리 금속 염이 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 한 구현예에서, 식 (IIIB)의 화합물과 3 당량의 NaNO_2 및 5 당량의 HBr의 반응에 브로마이드 공급원으로서 KBr 1.2 당량을 첨가하게 되면 0 °C에서 30 분 및 50 °C에서 5 시간 이후 86.5%의 생성물을 형성하게 됨을 알게 되었다.

[0198]

또한 또다른 구현예에서, Br, Cl 또는 I의 공급원은 구리 (I) 또는 구리 (II) 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드일 것이다. 구리 (I) 또는 (II) 할라이드는 식 (IIIB)의 화합물 1 몰 당 촉매량 또는 화학양론적 양으로 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 약 0.2 당량 내지 약 2 당량의 구리 할라이드가 사용될 수 있다. 또다른 구현예에서, 약 0.3 내지 약 2 당량 또는 약 0.3 내지 약 1.5 당량의 구리 (I) 또는 구리 (II) 할라이드가 상기 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 0.3 당량의 CuBr은 2 당량의 NaNO_2 및 5 당량의 HBr과 함께 원하는 생성물을 효과적으로 제공하는 것으로 확인되었다. 마찬가지로, 1 당량의 CuBr은 원하는 생성물을 제공하는 것으로 확인되었다. 다른 구현예에서, 0.5 당량의 CuBr 또는 CuBr_2 는 원하는 생성물로의 효

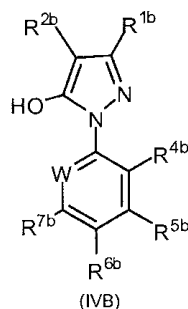
율적 전환을 제공하는 것으로 확인되었다.

- [0199] 또한 또다른 구현예에서, Br, Cl 또는 I 의 공급원은 브로모포름, 클로로포름 또는 요오도포름일 것이다.
- [0200] 또다른 구현예에서, 상기 반응은 Br, Cl 또는 I 의 상이한 공급원의 조합에 의해 실시된다. 예를 들어, 반응은 구리 (I) 할라이드 또는 구리 (II) 할라이드 및 알칼리 금속 할라이드 염을 이용해 실시될 수 있다. 한 구현예에서, 식 (IIIB) 의 화합물의 식 (IIB) 의 화합물로의 반응은 CuBr_2 및/또는 CuBr 및 KBr 을 이용해 실시된다. 또다른 구현예에서, 반응은 CuBr_2 및/또는 CuBr 및 NaBr 을 이용해 실시된다. 또한 또다른 구현예에서, 반응은 CuBr_2 및/또는 CuBr 및 LiBr 을 이용해 실시된다. 또다른 구현예에서, 반응은 CuBr_2 및/또는 CuBr 및 CsBr 을 이용해 실시된다.
- [0201] 한 구현예에서, 식 (IIIB) 의 화합물의 반응에 의해 식 (IIB) 의 화합물을 제공하는 것은 CuCl_2 및/또는 CuCl 및 KCl 을 이용해 실시된다. 또다른 구현예에서, 반응은 CuCl_2 및/또는 CuCl 및 NaCl 을 이용해 실시된다. 또한 또다른 구현예에서, 반응은 CuCl_2 및/또는 CuCl 및 LiCl 을 이용해 실시된다. 또다른 구현예에서, 반응은 CuCl_2 및/또는 CuCl 및 CsCl 을 이용해 실시된다. 또한 한 구현예에서, 식 (IIIB) 의 화합물의 반응에 의해 식 (IIB) 의 화합물을 제공하는 것은 CuI_2 및/또는 CuI 및 KI 을 이용해 실시된다. 또다른 구현예에서, 반응은 CuI_2 및/또는 CuI 및 NaI 을 이용해 실시된다. 또한 또다른 구현예에서, 반응은 CuI_2 및/또는 CuI 및 LiI 을 이용해 실시된다. 또다른 구현예에서, 반응은 CuI_2 및/또는 CuI 및 CsI 을 이용해 실시된다.
- [0202] 본 발명의 한 구현예에서, 식 (IIIB) 의 화합물의 식 (IIB) 의 화합물로의 전환은 식 (IIIB) 의 화합물 1 몰 당 약 2 내지 약 5 당량의 T-ONO 와 함께 약 3 내지 약 8 당량의 히드로할라이드 산 HX (여기서, X 는 Br, Cl 또는 I 임) 의 조합을 이용할 것이다. 또다른 구현예에서, 상기 방법은 약 3 내지 약 5 당량의 T-ONO 및 약 3 내지 약 6 당량의 HX 를 이용할 것이다. 또한 또다른 구현예에서, 상기 방법은 약 3 당량의 T-ONO 및 약 3 당량의 HX 를 이용할 것이다. 또다른 구현예에서, 상기 방법은 약 3 당량의 T-ONO 및 약 5 당량의 HX 를 이용할 것이다.
- [0203] 디아조늄 염 형성-할로젠화 반응은 과잉의 부산물 형성 없이 적절한 반응 전환이 달성되는 임의의 온도 범위에서 수행될 수 있다. 반응 온도로서는, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 사용 용매 비점, 예컨대 약 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $60\text{ }^\circ\text{C}$, 또는 약 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 를 들 수 있다. 다른 구현예에서, 반응은 약 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $20\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $30\text{ }^\circ\text{C}$, 또는 약 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 실행된다. 또한 다른 구현예에서, 반응은 약 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 또는 약 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 약 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 의 온도에서 실행될 수 있다. 한 구현예에서, 반응은 약 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 실행된다.
- [0204] 특정 구현예에서는 반응을 저온에서 출발한 후 혼합물을 가온시켜 적당한 전환율을 달성하는 것이 바람직할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 저온에서, 예컨대 대략 상온 미만에서, 예컨대 약 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 시약을 첨가한 후, 반응 혼합물을 적절한 온도 범위 (상기 온도 범위 중 하나, 예컨대 약 $50\text{ }^\circ\text{C}$) 로 가온시켜 전환율을 향상시키고 적합한 반응 전환율을 달성하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0205] 당업자는 반응 진행에 따라 반응 혼합물의 조성 및 반응 전환율을 모니터링함으로써 불순물 형성을 최소로 유지하면서 적합한 반응 속도를 획득하는 최적의 반응 온도를 정할 수 있다. 이것은 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 등과 같은 표준 크로마토그래피 기법을 이용해 행할 수 있다.
- [0206] 일부 구현예에서, 반응은 반응에 개입하지 않거나 출발 물질, 생성물 또는 시약과 반응하지 않는 용매의 존재 하에서 실시될 수 있다. 유용한 용매로서는 당업계에 공지된 비반응성 및/또는 비친핵성 유기 용매를 들 수 있다. 비친핵성 용매로서는, 비제한적으로, 탄화수소 용매, 방향족 용매, 에테르, 할로젠화 용매, 에스테르 용매, 케톤 용매, 아미드 용매, 니트릴 용매 등을 들 수 있다. 탄화수소 용매로서는 헵탄, 시클로헥산, 메틸시클로헥산, 이소옥탄 등을 들 수 있다. 방향족 용매로서는, 비제한적으로, 톨루엔, 자일렌, 에틸벤젠, 아니솔 등을 들 수 있다. 에테르로서는, 비제한적으로, 디옥산, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 부틸 에테르 등을 들 수 있다. 에스테르 용매로서는 알킬 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트 등을 들 수 있다. 니트릴 용매로서는 아세토니트릴 등을 들 수 있다. 케톤 용매로서는 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 이소프로필 케톤, 및 기타를 들 수 있다.

아미드 용매로서는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 등을 들 수 있다.

[0207]

또다른 구현예에서, Q 가 할로알킬술포네이트인 식 (IIB) 의 화합물은 5-위치에 히드록실기를 갖는 하기 제시된 식 (IVB) 의 화합물 (여기서 변수 R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} 및 W 는 식 (IB) 의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같음) 과 식 $R^T S(O)_2-L$ (여기서, R^T 는 할로알킬기이고, L 은 이탈기임) 의 화합물과의 반응에 의해 형성될 수 있다.



[0208]

[0209]

피라졸 고리 상의 5-히드록시기를 갖는 페닐피라졸 화합물이 당업계에, 예컨대 WO 01/40195, US 6,569,886, EP 0 385 809 및 US 5,047,550 (모두 본원에 참조로 포함됨) 에 기재되어 있다. 또한, 피라졸 고리의 5-위치에 5-히드록실기를 갖는 페닐피라졸 화합물은 산성 매질 중에서 물을 이용해 중간체 디아조늄 염을 처리함으로써 제조될 수 있다 (Advanced Organic Chemistry, Third Edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York, pp. 601 참조). 물론, 5-히드록실-치환 화합물의 다른 제조 방법도 사용될 수 있다.

[0210]

일부 구현예에서, L 은 트리플레이트기 $-OS(O)_2CF_3$ 일 수 있다. 적합한 시약으로서, 비제한적으로, 트리플루오로메탄술포산 무수물, N-페닐-비스(트리플루오로메탄)술포이미드, N-(5-클로로-2-피리딜)비스(트리플루오로메탄)술포이미드, 2-클로로피리딘 트리플레이트 (수지 지지체 상에 포함) 및 N-(4-tert-부틸페닐)비스(트리플루오로메탄)술포이미드 등을 들 수 있다.

[0211]

식 (IVB) 의 화합물과 $R^T S(O)_2-L$ 의 반응은 상기 제시된 비반응성 탄화수소 용매, 방향족 용매, 에테르, 할로겐화 용매, 에스테르 용매, 케톤 용매, 아미드 용매, 니트릴 용매 등을 비롯한 적절한 비반응성 용매 중에서 실시될 수 있다.

[0212]

상기 반응은 원하는 전환율을 달성하기 위해, 비제한적으로, $-78^\circ C$ 내지 용매 비점을 포함하는 적절한 온도에서 실시될 수 있다. 적절한 온도 범위로서는, 비제한적으로, 약 $-78^\circ C$ 내지 $100^\circ C$, 약 $-78^\circ C$ 내지 약 $80^\circ C$, 약 $-78^\circ C$ 내지 약 $50^\circ C$, 약 $-78^\circ C$ 내지 약 $30^\circ C$, 약 $-78^\circ C$ 내지 약 $20^\circ C$, 약 $-78^\circ C$ 내지 $0^\circ C$, 약 $-78^\circ C$ 내지 약 $-20^\circ C$ 를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 반응은 약 $-20^\circ C$ 내지 약 $20^\circ C$, 약 $-20^\circ C$ 내지 약 $10^\circ C$ 또는 약 $-20^\circ C$ 내지 약 $0^\circ C$ 에서 실시된다. 상기 논의된 바와 같이, 보다 낮은 온도에서 반응을 시작한 후 혼합물을 가온하여 적당한 전환율을 달성하는 것이 특정 구현예에서 바람직할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0213]

식 (IIB) 의 화합물을 형성하는 식 (IIIB) 의 화합물에 관한 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 후처리하여 시약을 케칭시키고 반응 혼합물로부터 원하는 생성물을 정제할 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 적합한 후처리 절차를 사용하여 케칭액을 제거하고 과잉의 시약을 제거하고, 생성물을 분리한다. 상응하는 할라이드를 생성하는 아릴 또는 헤테로아릴 아민의 반응에 관한 적합한 후처리 절차가 당업계에 공지되어 있으며, 당업자는 적합한 절차를 결정할 수 있을 것이다.

[0214]

한 구현예에서, 반응 혼합물을 농축하여 과잉의 반응 용매를 제거 및/또는 반응 용매를 또다른 용매로 치환하여 생성물을 정제 및 분리한다. 예를 들어, 물과 혼화가능한 용매를 비-혼화성 용매로 치환하여 혼합물을 물로 추출하여 수용성 성분을 제거할 수 있도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 한 구현예에서 반응 혼합물을 증류하여 반응 용매 일부를 제거하고 제 2 의 비-수혼화성 용매를 첨가한다. 비-수혼화성 용매는 당업계에 익히 공지되어 있으며, 탄화수소 용매, 에테르 용매, 에스테르 용매, 방향족 용매, 염소화 용매 등을 들 수 있다. 한 구현예에서, 반응 용매를 증류에 의해 제거하고 메틸 tert-부틸 에테르 등의 에테르 용매로 치환한다.

- [0215] 생성된 혼합물을 이후 수성 세정액으로 세정하여 켄칭시키고 산화성 및 산성 성분을 혼합물로부터 제거할 수 있다. 한 구현예에서, 혼합물을 수성 나트륨 티오술페이트 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 로 세정하여 산화성 부산물 예컨대 브롬을 제거할 수 있다. 또다른 구현예에서, 혼합물을 묽은 염기성 수용액으로 세정하여 산성 성분을 제거할 수 있다. 적합한 염기로서는 알칼리 금속 탄산염 및 중탄산염, 수산화물 및 기타를 들 수 있다. 또한 또다른 구현예에서, 혼합물을 물 및 염수로 추가 세정할 수 있다.
- [0216] 또다른 구현예에서, 반응 혼합물을 적절한 필터를 통해 여과함으로써 후처리하여 고체 물질을 제거할 수 있고, 생성물을 당업계에 공지된 기법에 의해 정제할 수 있다.
- [0217] 규모에 따라서, 수득한 유기 용액을 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 크로마포그래피 또는 재결정화에 의해 추가 정제할 수 있거나 또는 고체가 용액으로부터 직접 결정화되어 나오게 하도록 혼합물을 처리할 수도 있다.
- [0218] 또다른 구현예에서, 반응 혼합물을 냉각시킨 후 반응 용매 일부를 증류시켜 내어 농축시킨다. 상기 용매를 냉각시 생성물이 결정화되는 또다른 용매로 치환할 수 있다. 일단 용매가 바뀌면, 혼합물을 가열하여 고체 모두를 용해시킨 후 냉각시켜 생성물을 결정화시켜 나오게 한다. 한 구현예에서, 반응 용매를 제거하고 이소프로판올로 치환한다. 한 구현예에서, 혼합물을 실온 이하로 냉각시키는 경우 원하는 생성물이 적절한 농도의 이소프로판올로부터 결정화된다. 할로-치환 아릴 또는 헤테로아릴 화합물과 각종 친핵체와의 전이 금속 촉매화된 커플링 반응에 의해 치환 아릴 또는 헤테로아릴 화합물을 수득하는 것이 또한 당업계에 익히 공지되어 있다 (예컨대 "Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions" Wiley-VCH publishers, 1998, F. Diedrich and P.J. Stang, chapter 4 by T.N. Mitchell; "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis" Eds. L. Kurti, B. Czako, Elsevier Academic Press, 2005; Suzuki et al., *Tetrahedron Letters* **20** (36): 3437440 Corriu, R. J. P. 및 Masse, J. P., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1972**, (3): 144a; Suzuki, A. et al. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457; Kumada, Makoto et al., *J. Am. Chem. Soc.* **94** (12): 4374-4376; Stille, J. K. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636; E-I. Negishi et al., *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* **1977**, (19): 683; Heck, R.F. et al., *J. Org. Chem.*, 1972, **37** (14): 2320322; Heck, R.F., *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146; Heck, R.F. *Chem. Rev.* 2000, *100*, 3009; Sonogashira, K., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653: 469; Hartwig, J.F., *Pure Appl. Chem* **1999**, **71** (8): 1416423; Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Topics in Curr. Chem.* **2002**, 219: 13109; Buchwald et al., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 805-818; Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 852-860 참조). WO 2008/005489 및 US 2008/0031902 에는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐의 존재 하에 5-브로모치환 피라졸 화합물과 트리부틸비닐 스타난의 반응에 의해 5-비닐 치환 화합물을 수득하고, 이를 이후 환원시켜 4-에틸 치환 화합물을 형성하는 것이 기재되어 있다. 그럼에도, 이 금속-촉매화된 반응은 피라졸 고리의 5-위치에 알킬 치환기를 일단계로 직접 도입하는 것에는 적용되지 않았다.
- [0219] 한 구현예에서, 단계 (i) 에서의 전이 금속 촉매는 팔라듐 촉매이다. 또다른 구현예에서, 금속 촉매는 구리 촉매이다. 또한 또다른 구현예에서, 금속 촉매는 니켈 또는 로듐 촉매이다. 또한 또다른 구현예에서, 촉매는 망간 촉매이며, 이로서는 MnCl_2 를 비제한적으로 포함한다.
- [0220] 팔라듐 촉매는 당업계에 익히 공지되어 있으며 Pd(0) 및 P(II) 공급원을 들 수 있다. 한 구현예에서, 탄소 상 팔라듐이 촉매로서 사용될 수 있다. 또다른 구현예에서, 팔라듐 금속에 결합된 리간드를 하나 이상 전형적으로 포함하는 팔라듐 촉매 종이 사용될 수 있다.
- [0221] 다양한 리간드가 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 포스핀 리간드가 있으며 이것이 전형적으로 바람직하다 (예컨대 C. Amatore and A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180 및 511-528). 상기 방법에 유용한 포스핀 리간드로서는, 비제한적으로, 트리페닐포스핀, 트리(o-톨릴)포스핀 (CAS # 6163-58-2), 트리(2-푸릴)포스핀 (CAS # 5518-52-5), 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄 (dppe, CAS # 1663-45-2), 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (dppb), 2,3-비스(디페닐포스피노)부탄 (Chiraphos), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (Xantphos), 1,2-비스(2,5-디메틸포스폴라노)벤젠 (Me-DuPhos), 디페닐포스피노]페로세닐]에틸디시클로헥실포스핀 (Josiphos), 비스(디페닐포스피노)메탄 (dppm, CAS # 2071-20-7), 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (CAS # 7688-25-7), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (dppp, CAS # 6737-42-4), 1,2-비스(디시클로헥실포스피노)에탄 (dcpe, CAS # 23743-26-2), 트리시클로헥실포스핀 (CAS # 2622-14-2), 트리부틸포스핀 (CAS # 998-40-3), 트리-tert-부틸포스핀 (CAS # 13716-12-6), 트리스(펜타플루오로페닐포스핀) (CAS # 1259-35-4), 트리스(2,4,6-트리메틸페닐)포스핀 (CAS # 23897-15-6), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (binap), (2-바이페닐)디-tert-부틸포스핀 (CAS # 224311-51-7), (2-바이페닐)디시클로헥실포스핀 (CAS # 247940-06-3), 2-디-tert-부틸

포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐 ("tert-부틸 XPhos", CAS # 564483-19-8), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 ("Sphos" CAS # 657408-07-6), 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)바이페닐 ("DavePhos" CAS # 213697-53-1), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐 ("Xphos" CAS # 564483-18-7) 등을 들 수 있다.

[0222] 또한, 팔라듐 커플링 반응은, 비제한적으로, 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸륨 클로라이드 (CAS # 141556-45-8), 1,3-비스(2,6-다이소프로필페닐)이미다졸륨 클로라이드 (CAS # 250285-32-6), 1,3-비스(2,6-다이소프로필페닐)이미다졸리디늄 테트라플루오로보레이트 (CAS # 282109-83-5), 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리디늄 테트라플루오로보레이트 (CAS # 141556-45-8) 등을 포함하는 N-헤테로시클릭 카르벤 리간드 (예컨대 Hillier, A.C. et al., *J. Organomet. Chem.* **2002**, 69-82) 를 들 수 있다.

[0223] 촉매는 예비형성된 착물, 예컨대 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$ (*[1,1'-H/스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드*) 등으로부터 유래할 수 있거나 또는 촉매는 비제한적으로, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 등을 포함하는 팔라듐 공급원, 및 적합한 리간드의 조합으로부터 원위치에서 형성될 수 있다. 한 구현예에서 촉매는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 이다. 또다른 구현예에서, 아민 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 등을 반응 혼합물에 첨가하여 촉매를 안정화시킨다.

[0224] 또다른 구현예에서, 팔라듐 촉매는 차콜상 팔라듐일 수 있다. 각종 유형의 차콜상 팔라듐은 Johnson-Matthey 및 기타 공급처로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0225] 또다른 구현예에서, 촉매는 지지된 팔라듐 촉매일 것이다. 이들 촉매로서는 금속, 예컨대 금속 결합 부위를 포함하는 중합체 지지체 상에 지지된 팔라듐을 들 수 있다. 한 구현예에서, 지지된 중합체는, 비제한적으로, Johnson-Matthey 로부터의 Smopex[®] 폴리올레핀 기재 섬유 등의 폴리올레핀 기재 섬유를 포함하는 폴리머 기재 섬유 상의 팔라듐이다.

[0226] 또다른 구현예에서, 지지된 촉매는 팔라듐 금속이 중합체 사슬과 공유 결합되어 있는 중합체-앵커 균질 촉매이며, 상기 중합체 사슬은 보통의 유기 용매에 불용성인 불활성 폴리올레핀 섬유에 추가 연결될 수 있다. 적합한 지지된 촉매로서는 Johnson-Matthey 로부터의 상표명 FibreCat[®], 특히 Johnson-Matthey 에 의해 판매되는 1000 시리즈의 FibreCat[®] 지지된 중합체를 들 수 있다. 물론, 비제한적으로, 폴리스티렌계 지지된 촉매 등을 비롯한, 중합체상 지지체 상에 지지된 다른 유형의 팔라듐 촉매의 사용도 가능하다.

[0227] 일부 구현예에서, 리간드의 산화 및 촉매의 탈안정화를 회피하기 위해 촉매가 존재하고 있는 용매 및/또는 용액으로부터의 산소 제거가 요망된다. 이는 진공을 혼합물에 교대하여 적용한 후 질소 또는 또다른 적합한 불활성 기체를 도입함으로써 혼합물을 탈기시키는 것 등의 당업계에 임의 공지된 방식으로 행해질 수 있다. 다르게는, 질소 또는 또다른 불활성 기체를 촉매 함유 용매 또는 용액을 통해 버블링시킬 수 있다.

[0228] 상기 방법의 일부 구현예에서, 단계 (i) 의 반응을 M 이 BY_2 인 식 (IIc) 의 화합물 또는 식 (IId) 을 이용하여 실시하는 경우, 촉매 이외에 적절한 염기를 반응 혼합물에 첨가하는 것이 요구될 수 있다. 적절한 염기로서는, 비제한적으로, 알칼리 금속 수산화물 또는 알콕시드, 예컨대 NaOH, LiOH 및 KOH; 알칼리 토금속 수산화물 또는 알콕시드, 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 나트륨, 칼륨 및 세슘 탄산염, 알칼리 토금속 탄산염, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 인산염, 알칼리 금속 아세트산염, 알칼리 토금속 아세트산염, 및 아민 염기, 예컨대, 비제한적으로, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU); 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-3-엔 (DBN); 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO) 등을 포함하는 트리알킬아민을 들 수 있다.

[0229] 한 구현예에서, 방법의 단계 (i) 는 Q 가 브로모 또는 요오도인 식 (IIB) 의 화합물의 반응을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 방법의 단계 (i) 는 Q 가 트리플레이트인 식 (IIB) 의 화합물의 반응을 포함한다.

[0230] 또다른 구현예에서, 방법의 단계 (i) 는 Q 가 브로모, 요오도 또는 트리플레이트인 식 (IIB) 의 화합물과, M 이 ZnX , RZn 또는 BY_2 이고; X 가 브로모 또는 클로로이고; R 이 하나 이상의 할로겐 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸이고; 및 Y 가 OH 또는 알콕시인 식 (IIc) 의 화합물과의 반응을 포함한다.

[0231] 또다른 구현예에서, 방법의 단계 (i) 는 Q 가 브로모, 요오도 또는 트리플레이트인 식 (IIB) 의 화합물과, R^{Id} ,

R^{2d} 및 R^{3d} 가 독립적으로 C_1 - C_3 알킬 또는 C_1 - C_3 할로알킬인 식 (IIc) 의 화합물과의 반응을 포함한다.

[0232] 본 발명의 방법은 식 (IIB), (IIIB) 또는 (IVB) 의 화합물에서의 변수 R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} 및 W 에 대해 적절한 기를 선택함으로써 특정한 바람직한 치환 패턴을 갖는 식 (IB) 의 특정 아릴피라졸 화합물을 제조하는데 있어서 채택될 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다.

[0233] 또한 본원에 기재된 방법의 범위내에서, 이용된 합성 단계 순서는 변할 수 있으며 특히 특정 기재에 존재하는 다른 관능기의 성질, 핵심 중간체의 이용가능성, 및 채택되는 보호기 전략 (존재할 경우) 등의 인자에 따라 달라질 것임이 당업자에게 자명할 것이다 (예컨대, "Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition)" eds. Greene and Wuts, Wiley-Interscience, (1999) 참조). 분명히, 이러한 인자는 합성 단계에 사용되는 시약 선택에도 또한 영향을 미칠 것이다.

[0234] 단계 (i) 에서의 팔라듐 커플링 반응은 전형적으로 반응에 개입하지 않는 용매 중에서 실시된다. 유용한 용매로서는, 비제한적으로, 탄화수소 용매, 방향족 용매, 에테르, 할로겐화 용매, 에스테르 용매, 케톤 용매, 아미드 용매, 니트릴 용매 등을 들 수 있다. 탄화수소 용매로서는 헵탄, 시클로헥산, 메틸시클로헥산, 이소옥탄 등을 들 수 있다. 방향족 용매로서는, 비제한적으로, 톨루엔, 자일렌, 에틸벤젠, 아니솔 등을 들 수 있다. 에테르로서는, 비제한적으로, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 부틸 에테르, 디옥산 등을 들 수 있다. 에스테르 용매로서는 알킬 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, n-프로필아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸아세테이트, 이소부틸아세테이트 등을 들 수 있다. 니트릴 용매로서는, 아세토니트릴 등을 들 수 있다. 케톤 용매로서는 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 이소프로필 케톤, 및 기타를 들 수 있다. 아미드 용매로서는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 등을 들 수 있다.

[0235] 일부 구현예에서, 방법의 단계 (i) 에서, 식 (IIc) 의 화합물은 식 (IIB) 의 화합물의 양을 기준으로 약 0.8 내지 약 5 몰 당량으로 존재할 것이다. 일부 구현예에서, 방법의 단계 (i) 에서 식 (IIc) 의 화합물의 사용량은 최선의 반응 전환율 및 수율이 수득될 수 있도록 식 (IIB) 의 화합물과 비교해 몰 과잉의 양일 것이다. 일부 구현예에서, 식 (IIc) 의 화합물은 약 1.0 내지 약 5 당량, 약 1.0 내지 약 3 당량, 약 1.0 내지 약 2 당량 또는 약 1.0 내지 약 1.5 당량의 양으로 존재할 것이다. 또한 또다른 구현예에서, 식 (IIc) 의 화합물의 양은 약 1.0 내지 약 1.3 몰 당량일 것이다.

[0236] 다른 구현예에서, 방법의 단계 (i) 에서 식 (IIId) 의 화합물은 화합물 (IIB) 의 화합물의 양을 기준으로 약 0.3 내지 약 5 몰 당량으로 존재할 것이다. 또다른 구현예에서, 식 (IIId) 의 화합물은 약 0.3 내지 약 2 당량으로 존재할 것이다. 일부 구현예에서, 방법의 단계 (i) 에 사용된 식 (IIId) 의 화합물의 양은 최선의 반응 전환 및 수율이 수득될 수 있도록 식 (IIB) 의 화합물에 비해 약간 몰 과잉일 것이다. 일부 구현예에서, 식 (IIId) 의 화합물은 약 1.0 내지 약 2 몰 당량, 약 1.0 내지 약 1.5 당량, 약 1.0 내지 약 1.3 몰 당량 또는 약 1.0 내지 약 1.2 몰 당량의 양으로 존재할 것이다.

[0237] 또다른 구현예에서, 단계 (i) 에서의 식 (IIId) 의 화합물의 양은, 식 (IIId) 의 화합물이 반응에 참여할 가능성이 있는 3 개의 메틸기를 함유하기 때문에, 식 (IIB) 의 화합물을 기준으로 1 몰 당량 미만으로 존재할 것이다. 한 구현예에서, 식 (IIId) 의 화합물은 식 (IIB) 의 화합물의 약 0.3 내지 약 1.0 몰 당량으로 존재할 것이다. 또다른 구현예에서, 식 (IIId) 의 화합물은 식 (IIB) 의 화합물의 0.3 내지 0.9 당량, 약 0.5 내지 약 0.9 당량 또는 약 0.7 내지 약 0.9 몰 당량으로 존재할 것이다.

[0238] 일부 구현예에서, 방법의 단계 (i) 에 사용되는 촉매의 양은 식 (IIB) 의 피라졸 화합물의 약 0.001 내지 약 0.5 몰 당량, 약 0.01 내지 약 0.5 당량, 약 0.01 내지 약 0.25 당량, 약 0.01 내지 약 0.15 당량 또는 약 0.01 내지 약 0.1 당량이다. 다른 구현예에서, 사용된 촉매의 양은 약 0.01 내지 약 0.05, 약 0.01 내지 약 0.025 당량 또는 약 0.025 내지 약 0.075 당량이다. 한 구현예에서, 약 0.05 몰 당량의 팔라듐 촉매가 사용된다.

[0239] 염기가 반응 혼합물에 사용되는 일부 구현예에서는, 과잉의 염기를 사용하는 것이 요망될 수 있다. 일부 구현예에서, 염기 사용량은 식 (IIB) 의 피라졸 화합물의 약 0.5 내지 약 20 몰 당량이다. 다른 구현예에서, 염기의 양은 약 1 내지 약 10 당량, 약 1 내지 약 8 당량 또는 약 1 내지 약 5 당량이다. 다른 구현예에서, 염기의 사용량은 약 2 내지 약 8 당량, 약 3 내지 약 7 당량 또는 약 3 내지 약 5 당량이다.

[0240] 본 발명의 또다른 구현예에서, 식 (IB) 의 화합물은 임의의 중간체의 단리 또는 정제 없이 일단계로 식 (IIIB)

의 5-아미노 화합물로부터 제조될 수 있다. 한 구현예에서, 식 (IIIB)의 화합물은 디아조늄 염으로 전환되어 팔라듐 촉매의 존재 하에서 식 (IIc) 또는 (IId)의 화합물과 커플링 반응에 참여할 수 있다. 또다른 구현예에서, 식 (IIB)의 화합물은 식 (IIIB)의 화합물로부터 형성되고 단리 없이 식 (IIc) 또는 (IId)의 화합물과 직접 반응할 수 있다.

[0241] 식 (IB)의 화합물을 형성하는 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 후처리하여 여분의 시약을 제거하고 반응 혼합물로부터 원하는 생성물을 정제할 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 적합한 후처리 절차를 사용하여 켄칭 및 여분의 시약 제거 및 생성물을 정제 및 단리할 수 있다.

[0242] 한 구현예에서, 혼합물을 물 또는 수용액에 첨가하여 원하는 성분을 수층 내로 추출해낼 수 있다. 층 분리하여 수층을 유기 용매로 다시 추출할 수 있다. 합친 유기 층을 염수로 추가 세정할 수 있다.

[0243] 규모에 따라, 생성된 유기 용매를 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 추가 정제할 수 있다. 또다른 구현예에서, 후처리된 혼합물을 추가 가공하여 고체를 용액으로부터 직접 결정화시킬 수 있다.

[0244] 한 구현예에서, 반응 혼합물을 활성탄으로 처리하여 불순물 및 팔라듐 촉매를 제거할 수 있다. 적합한 기간 후, 혼합물을 여과하여 활성탄 및 불순물을 제거할 수 있다. 일부 구현예에서, 여과를 규조토 (Cellite®) 등의 적합한 필터 매체의 케이크를 통해 수행하여 활성탄 및 불순물의 제거를 도울 수 있다.

[0245] 또다른 구현예에서, 용매 일부를 증류해 내어 여액을 농축시킨다. 혼합물을 가열하여 고체를 용해시킨 후 천천히 냉각시켜 용액으로부터 생성물을 결정화시킬 수 있다. 또다른 구현예에서, 용매는 냉각시 생성물이 결정화되는 또다른 용매로 치환될 수 있다. 생성물을 적절한 농도로 적절한 용매와 혼합하고 나면, 혼합물을 가열하여 모든 고체를 용해시킨 후, 천천히 냉각시켜 생성물을 결정화시킬 수 있다. 한 구현예에서, 혼합물이 상온 이하로 냉각되는 경우 원하는 생성물을 적합한 농도의 이소프로판올로부터 결정화시킨다.

[0246] 한 구현예에서, 본 발명의 방법은

[0247] R^{1b} 가 수소, 시아노, 할로젠, R^{8b} , 포르밀, $-CO_2H$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고;

[0248] R^{2b} 가 R^{8b} 또는 $-S(O)_mR^{11b}$ 이고;

[0249] R^{3b} 가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 할로시클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{14} 아릴, C_5-C_{14} 헤테로아릴, C_5-C_{14} 헤테로시클릴, $R^{8b}NH$, $(R^{8b})_2N$, $R^{8b}O$, $R^{8b}S$ 또는 $R^{8b}C(O)CH_2-$ 이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{14} 아릴, C_5-C_{14} 헤테로시클릴 또는 C_5-C_{14} 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 $-C(S)NH_2$ 중 하나 이상에 의해 치환될 수 있고;

[0250] R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} 및 R^{13b} 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시아노 또는 니트로이고;

[0251] R^{6b} 가 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 시아노, 니트로, $-C(O)R^{12b}$, $-S(O)_nR^{12b}$ 또는 SF_5 이고;

[0252] W가 질소 또는 $C-R^{13b}$ 이고;

[0253] R^{8b} 가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 할로시클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_6-C_{14} 아릴, C_5-C_{14} 헤테로시클릴 또는 C_5-C_{14} 헤테로아릴이고;

[0254] R^{9b} 및 R^{10b} 가 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 히드록시 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

[0255] R^{11b} 가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_8 시클로알킬

또는 C₃-C₆할로시클로알킬이고;

[0256] R^{12b} 가 C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0257] m 이 0, 1 또는 2 이고; 및

[0258] n 이 0, 1 또는 2 인

[0259] 식 (IB) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0260] 또다른 구현예에서, 상기 방법은

[0261] R^{1b} 가 시아노, -C(O)OR^{8b}, -C(O)NR^{9b,10b} 또는 -C(S)NH₂ 이고;

[0262] R^{2b} 가 -S(O)_mR^{11b} 이고;

[0263] R^{3b} 가 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃할로알킬이고;

[0264] R^{4b}, R^{5b}, R^{7b} 및 R^{13b} 가 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[0265] R^{6b} 가 C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆할로알콕시 또는 SF₅ 이고;

[0266] W 가 C-R^{13b} 이고;

[0267] R^{8b} 가 C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0268] R^{9b} 및 R^{10b} 가 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0269] R^{11b} 가 C₁-C₃할로알킬이고;

[0270] R^{12b} 가 C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0271] m 이 0, 1 또는 2 이고; 및

[0272] n 이 0, 1 또는 2 인

[0273] 식 (IB) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0274] 또한 또다른 본 발명의 구현예에서, 상기 방법은

[0275] R^{1b} 가 시아노 또는 -C(S)NH₂ 이고;

[0276] R^{2b} 가 -S(O)_mR^{11b} 이고;

[0277] R^{3b} 가 1 내지 5 개의 할로젠 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸이고;

[0278] R^{4b}, R^{5b}, R^{7b} 및 R^{13b} 가 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[0279] R^{6b} 가 C₁-C₆할로알킬이고;

[0280] W 가 C-R^{13b} 이고;

[0281] R^{11b} 가 CF₃, CClF₂ 또는 CCl₂F 이고;

[0282] m 이 0, 1 또는 2 이고; 및

- [0283] n 이 0, 1 또는 2 인
- [0284] 식 (IB) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0285] 본 발명의 제 2 양태의 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{1b} 가 시아노, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 인 식 (IB) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0286] 본 발명의 제 2 양태의 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{3b} 가 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬인 식 (IB) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0287] 본 발명의 제 2 양태의 또한 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{3b} 가 1 내지 5 개의 할로젠 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸인 식 (IB) 의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0288] 본 발명의 제 2 양태의 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{2b} 가 $-S(O)_mR^{11b}$ (여기서, R^{11b} 는 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬임) 인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0289] 본 발명의 제 2 양태의 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{3b} 가 메틸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , 에틸, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, 또는 $-CHFCF_3$ 이고; W 가 CR^{13b} 이고; R^{4b} 및 R^{13b} 가 할로젠이고; R^{5b} 및 R^{7b} 가 수소이고; 및 R^{6b} 가 CF_3 인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0290] 본 발명의 제 2 양태의 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{2b} 가 $-S(O)_mR^{11b}$ (여기서, R^{11b} 는 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-CCl_2F$ 또는 $-CF_2Cl$ 임) 인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0291] 본 발명의 제 2 양태의 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{1b} 가 시아노, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 또는 $-C(S)NH_2$ 이고; 및 R^{3b} 가 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0292] 본 발명의 제 2 양태의 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{1b} 가 시아노, $-C(O)OR^{8b}$ 또는 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 이고; 및 R^3 이 1 내지 5 개의 할로젠 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0293] 본 발명의 제 2 양태의 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{1b} 가 시아노이고; R^3 이 1 내지 5 개의 할로젠 원자로 임의 치환된 메틸 또는 에틸이고; 및 R^{2b} 가 $-S(O)_mR^{11b}$ (여기서, R^{11b} 는 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬임) 인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0294] 본 발명의 제 2 양태의 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{1b} 가 시아노이고; R^{3b} 가 메틸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , 에틸, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, 또는 $-CHFCF_3$ 이고; 및 R^{2b} 가 $-S(O)_mR^{11b}$ (여기서, R^{11b} 는 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-CCl_2F$ 또는 $-CF_2Cl$ 임) 인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0295] 본 발명의 제 2 양태의 한 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 R^{1b} 가 시아노이고; R^{3b} 가 메틸 또는 에틸이고; 및 R^{2b} 가 $-S(O)_mR^{11b}$ (여기서, R^{11b} 는 CF_3 , $-CCl_2F$ 또는 $-CF_2Cl$ 임) 인 식 (IB) 의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0296] 당업자에게는 식 (I) 및 (IB) 의 특정 화합물은 피라졸 고리의 3- 또는 5-위치에서의 에스테르 $-C(O)OR^{8b}$ 를 익히 공지된 관능기 변형을 이용해 카르복실산, 히드록시메틸기, 아마이드 등으로 전환시킴으로써, 화합물에 존재하는 관능기를 추가 조정하여 제조될 수 있다는 것이 자명할 것이다. 또한, 미국 특허 No. 7,759,381 에 기재된 바와 같이, 카르복실산으로의 가수분해, 아마이드의 형성 및 아마이드를 $SOCl_2$ 등의 탈수제로 처리함으로써 에스

테르기를 시아노기로 전환시킬 수 있다. 기 $-C(S)NH_2$ 는, 미국 특허 Nos. 6,265,430 및 6,518,296 (둘 모두 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨) 에 기재된 바와 같이, 황화수소에 의한 처리에 의해 상응하는 시아노기로부터 형성될 수 있다.

[0297] 본 발명의 또다른 구현예에서, R^3 및 R^{3b} 가 할로메틸인 식 (I) 및 (IB) 의 화합물은, R^3 및 R^{3b} 가 각각 히드록시메틸인 상응하는 식 (I) 및 (IB) 의 화합물과, 브롬 또는 N-브로모숙신이미드와 트리페닐포스핀의 혼합물, 브롬화수소 등의 브롬화 시약; 또는 디메틸아미노황 트리플루오라이드, 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (DASTTM) 또는 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (DeoxofluorTM) 등의 불화 시약을 비롯한 할로겐화 시약과의 반응에 의해 형성된다. 상기 반응은 통상, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등의 용매 중에서 통상 $-100^\circ C$ 내지 $40^\circ C$ 의 온도에서 수행된다. 이러한 방법의 요약은 Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, R.C. Larock, pp. 353-360 에서 확인된다.

[0298] 식 (I) 및 (IB) 의 화합물에서의 관능기를 개질하는 관능기 개질 단계로서, 비제한적으로, 하기를 들 수 있다:

[0299] (a) 에스테르 또는 아미드의 카르복실산 $-CO_2H$ 로의 가수분해;

[0300] (b) 탈카르복실화 단계;

[0301] (c) 카르복실산과 아민의 커플링에 의한 아미드 형성;

[0302] (d) 카르복실산의 아실 할라이드로의 전환;

[0303] (e) (i) $-CO_2H$ 부분의 $-CH_2OH$ 로의 환원;

[0304] (ii) $-CHO$ 를 형성하는 산화 단계;

[0305] (iii) 포르밀기, 에스테르기 또는 아미드기와 알킬 또는 아릴 금속 친핵체, 예컨대 Grignard 시약 (예, R^8-Mg -할로젠 또는 $R^{8b}-Mg$ -할로젠) 또는 유기리튬 시약 (예, R^8-Li 또는 $R^{8b}-Mg$ -할로젠 (여기서, R^8 및 R^{8b} 는 식 (I) 또는 (IB) 에 대해 상기 정의한 바와 같음)) 과의 반응;

[0306] (iv) 추가적인 산화 단계; 또는

[0307] (ia) $-CO_2H$ 부분과, 상응하는 N-메톡시-N-메틸 아미드 (Weinreb 아미드) 를 형성하는 제제와의 반응; 및

[0308] (iia) 알킬 또는 아릴 금속 친핵체, 예컨대 Grignard 시약 (e.g. R^8-Mg -할로젠 또는 $R^{8b}-Mg$ -할로젠 (여기서, R^8 및 R^{8b} 는 식 (I) 또는 (IB) 에 대해 상기 정의한 바와 같음) 또는 유기리튬 시약 (예, R^8-Li 또는 $R^{8b}-Li$ (여기서, R^8 및 R^{8b} 는 식 (I) 또는 (IB) 에 대해 상기 정의한 바와 같음)) 과의 반응

[0309] Weinreb 아미드로부터의 일반적인 케톤 형성이 [March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms 및 Structure (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), page 1448, (2007)] 에 기재되어 있다.

[0310] 한 구현예에서, 피라졸 고리의 3- 및/또는 5-위치 상에 카르복실기 $-CO_2H$ 를 갖는 식 (I) 또는 (IB) 의 화합물의 탈카르복실화는, 상응하는 위치가 수소인 화합물을 생성한다.

[0311] 본 발명의 또다른 구현예에서, 탈카르복실산 단계 이후 할로겐화 단계는 피라졸 고리 상의 상응하는 위치가 할로젠 원자인 식 (I) 또는 (IB) 의 화합물을 생성한다. 탈카르복실화 이후 할로겐화에 대한 일반적인 방법의 예시는 [Morimoto et al, "Synthesis of Halosulfuron-methyl via Selective Chlorination at 3- and/or 5-position of Pyrazole-4-carboxylates J. Het. Chem., 34: 537-540 (1997)] 가 있다.

[0312] 본 발명의 또다른 구현예에서, 카르복실산 치환기를 갖는 식 (I) 또는 (IB) 의 화합물은 디시클로헥실카르보디이미드 등과 같은 커플링제의 존재 하에서 아민 HNR^9R^{10} 또는 HNR^9R^{10b} (여기서, R^9 , R^{10} , R^9 및 R^{10b} 는 식 (I) 및 (IB) 에 대해 상기 정의한 바와 같음) 과 반응하여, R^1 및/또는 R^3 이 $CONR^9R^{10}$ 인 식 (I) 의 화합물; 또는 R^{1b} 및/또는 R^{3b} 가 $CONR^9R^{10b}$ 인 식 (IB) 의 화합물을 형성한다. 이러한 변형의 일반적인 설명은 March's

Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), page 1430-1434 (16-74 - Acylation of Amines by Carboxylic Acids - Amino-de-hydroxylation), (2007) 에 기재되어 있다.

[0313]

본 발명의 또다른 구현예에서, 관능기 개질은 R^1 및/또는 R^3 이 $C(O)NH_2$ 인 식 (I) 의 화합물 또는 R^{1b} 가 $C(O)NH_2$ 인 식 (IB) 의 화합물을 탈수화제, 예컨대 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드 등과 반응시켜, R^1 및/또는 R^3 이 시아노인 식 (I) 의 화합물 또는 R^{1b} 가 시아노인 식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것을 포함한다.

이러한 변형의 일반적인 설명은 *March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure* (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), page 1549-1550 (17-30 - Dehydration of Unsubstituted Amides - *N,N*-dihydro-*C*-oxo-bielimination), (2007) 에 기재되어 있다.

[0314]

본 발명의 또다른 구현예에서, 상기 방법은 R^1 및/또는 R^3 이 아미드 $-C(O)NH_2$ 인 식 (I) 의 화합물 또는 R^{1b} 가 $-C(O)NH_2$ 인 식 (IB) 의 화합물과, 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아다포스페탄-2,4-디설피드 (*Lawesson 시약* 으로 알려짐) 및 관련 시약과 반응시켜, R^1 및/또는 R^3 이 $C(S)NH_2$ 인 식 (I) 의 티오아미드 또는 R^{1b} 가 $C(S)NH_2$ 인 식 (IB) 의 화합물을 형성하는 것을 포함한다.

이러한 변형의 일반적인 설명은 *March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure* (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), page 1277-1278 (16-11 - The Addition of H_2S and Thiols to Carbonyl Compounds - *O*-Hydro-*C*-mercapto-addition), (2007) 에 기재되어 있다.

[0315]

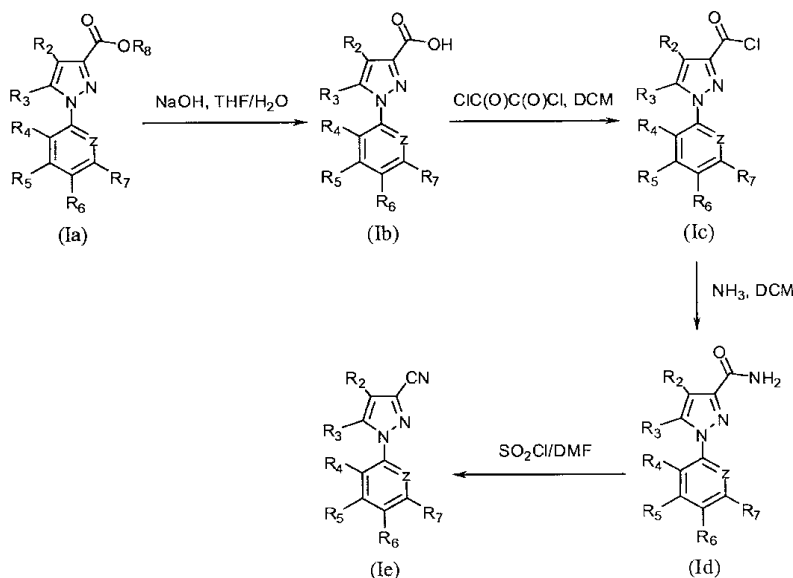
본 발명의 또다른 구현예에서, 상기 방법은 다음을 포함한다: (i) 피라졸 고리 상의 $-CO_2H$ 부분의 $-CH_2OH$ 으로의 환원; (ii) $-CH_2OH$ 부분의 산화에 의한 $-CHO$ 부분의 형성; (iii) $-CHO$ 부분과 Grignard 시약 (예, R^8-Mg -할로젠 또는 $R^{8b}-Mg$ -할로젠) 또는 유기리튬 시약 (R^8-Li 또는 $R^{8b}-Li$) 의 반응; 및 (iv) 추가 산화 단계.

[0316]

본 발명의 또다른 구현예에서, 상기 방법은 다음을 포함한다: (i) 피라졸 고리 상의 $-CO_2H$ 부분의 $-CH_2OH$ 로의 환원; (ii) $-CH_2OH$ 부분의 산화에 의한 식 (IIa) 의 화합물에서의 $-CHO$ 부분의 형성; (iii) Grignard 시약 (예, R^8-Mg -할로젠 또는 $R^{8b}-Mg$ -할로젠) 또는 유기리튬 시약 (예, R^8-Li 또는 $R^{8b}-Li$) 과의 반응; 및 (iv) 생성된 히드록실 부분의 추가 환원 단계에 의해 R^1 및/또는 R^3 이 R^8 인 식 (I) 의 화합물 또는 R^{1b} 가 R^{8b} 인 식 (IB) 의 화합물을 수득하는 것.

[0317]

본 발명의 한 바람직한 구현예에서, 식 (I) 의 화합물에서의 R^1 이 $-C(O)OR^8$ 이거나 또는 식 (IB) 의 화합물에서의 R^{1b} 가 $-C(O)OR^8$ 인 경우, 단계 1 이 에스테르기를 가수분해하여 카르복실산을 형성하는 것을 포함하고, 단계 2 가 카르복실산과 할로젠화제를 반응시켜 아실 할라이드를 형성하는 것을 포함하고, 단계 3 이 아실 할라이드와 암모니아를 반응시켜 비치환 아미드기 $-C(O)NH_2$ 를 형성하고, 및 단계 4 가 비치환 아미드기를 지니는 화합물과 $SOCl_2$ 등의 탈수화제를 반응시켜 피라졸 고리의 3-위치의 시아노기로 치환된 식 (I) 또는 (IB) 의 화합물을 형성하는 것인 4 단계 방법을 통해 에스테르 기를 CN 기로 전환하여 화합물이 추가로 유도된다. 상기 방법은 Lee 등에게 허여된 미국 특허 No. 7,759,381 B2 (본원에 참조로 포함됨) 에 기재되어 있으며 하기 스킴에서의 식 (I) 의 화합물에 대해 예시된다.



본 발명에 사용된 산, 염기 및 용매 및 개개의 공정 단계, 예컨대 알킬화, Grignard 반응/시약, 할로젠화 및 산화는 당업자에게 명백할 것이다 (예, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (Fifth Edition), Furniss et al., Longman Scientific & Technical (1989); *Protective Groups in Organic Synthesis* (Third Edition), Greene & Wuts, Wiley Interscience (1999); *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (6th Edition), March & Smith, Wiley, (2007); *Advanced Organic Chemistry (Part A - Structure and Mechanisms - 4th Edition)*, Carey & Sundberg, Springer Science (2000); *Advanced Organic Chemistry (Part B - Reaction and Synthesis - 4th Edition)*, Carey & Sundberg, Springer Science (2001); *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Kurti and Czako, Academic Press (2005).

본 발명을 추가로 예시하는 이하의 비제한적 예시에 의해 본 발명을 추가로 설명하며, 이는 본 발명의 범위를 한정하지 않는 것으로 의도되거나 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실시예

모든 온도는 섭씨 온도로 제시되고; 실온은 20 내지 25 °C 를 의미한다. 시약은 상업적 공급원으로부터 구입하였거나 이하의 문헌 절차에 따라 제조했다.

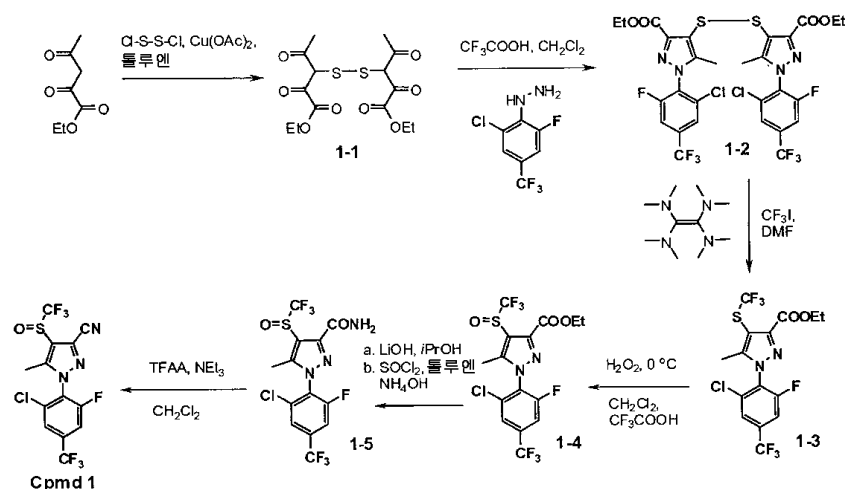
달리 지시하지 않는 한, 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 소량의 적절한 용매, 바람직하게는 정제에 사용된 용매 중에 미정제 잔사를 용해하고, 실리카 겔로 충전된 칼럼을 통해 혼합물을 용리시켜 실시했다. 일부 경우, 50 mm Varian Dynamax HPLC 21.4 mm Microsorb Guard-8 C8 칼럼을 이용하는 Chromeleon™ 소프트웨어에 의해 관리되는 HPLC 정제 시스템에 의해 화합물을 정제하였다. 생성된 분획을 분석, 적절히 조합, 이후 증발시켜 정제 물질을 수득했다.

프로톤 및 불소 자기 공명 (각각 ¹H NMR 및 ¹⁹F NMR) 스펙트럼을 Varian INOVA NMR 분광계 [400 MHz (¹H) 및 377 MHz (¹⁹F)] 상에 기록했다. 모든 스펙트럼을 지시 용매 중에서 측정했다. 화학적 시프트를 ¹H NMR 에 대한 각 용매 피크의 잔여 프로톤 피크를 참조하여, 테트라메틸실란 (TMS) 의 ppm 다운필드로 보고한다. 인터프로톤 커플링 상수는 Hertz (Hz) 로 보고한다. Phenomenex Aqua 5 마이크론 C18 125A 50 x 4.60 mm 칼럼 및 3 분에 걸친 55% MeOH: H₂O 중의 1% CH₃CN 에서 100% MeOH 로의 선형 구배를 이용하는, Thermofinnigan AQA MS ESI 인스트루먼트를 이용해 LC-MS 스펙트럼을 수득했다. 100% MeOH 를 2 분 동안 유지했다. 용점을 Thomas Hoover 캐필러리 용점 장치를 이용해 구하였으며 이는 보정하지 않은 것이다.

실시예 1: 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술폰피닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (화합물 1) 의 제조

스킴 1 에 도시하고 이하 설명하는 바와 같이 본 발명의 제 1 양태에 따른 방법을 이용해 화합물 1 을 제조했다

스킴 1



3-(1-에톡시옥살릴-2-옥소-프로필디설파닐)-2,4-디옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (1-1)

톨루엔 (300 mL) 중의 에틸 디옥소발레레이트 (20 g, 126 mmol) 의 충분히 교반된 용액에 7 °C 에서 구리 (II) 아세테이트 (27.5 g, 151 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 1.5 시간 동안 7 °C 에서 교반한 후, 0 °C 로 냉각하였다. 황 모노클로라이드 (9.4 g, 70 mmol) 를 0 °C 에서 천천히 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2.5 시간 동안 0 °C 에서 교반했다. 수성 염산 (1 N, 350 mL) 을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액의 층을 분리하고, 수층을 톨루엔으로 추출했다. 수합한 유기 층을 감압 농축했다. 잔사를 에탄올 (110 mL) 로 희석했다. 수득한 침전물을 흡입 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 세정하여 3-(1-에톡시옥살릴-2-옥소-프로필디설파닐)-2,4-디옥소-펜탄산 에틸 에스테르를 녹색 고체로서 수득했다 (13.5 g, 36 mmol, 56%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (t, J=7.1 Hz, 6H), 2.46 (s, 6H), 3.74 (m, 2H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 4H).

페닐피라졸 디설파이드 (1-2)

디클로로메탄 (50 mL) 중의 2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐히드라진 (7.3 g, 42 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 트리플루오로아세트산 (18.6 g, 160 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C 에서 교반하고, 3-(1-에톡시옥살릴-2-옥소-프로필디설파닐)-2,4-디옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (7.2 g, 19 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C 에서 교반한 후, 이를 실온으로 천천히 가온되도록 했다. 휘발물질을 감압 증발시켰다. 잔사를 헵탄/EtOAc 으로 용리하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 생성물 (2) 를 담황색 고체로서 수득했다 (7.5 g, 11 mmol, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 - 1.43 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.37 - 4.50 (m, 4H), 7.47 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.8 (d, J=7.9 Hz, 1F), -113.5 (d, J=8.6 Hz, 1F), -63.7 (s, 3F), -63.7 (s, 3F).

1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메틸설파닐-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (1-3)

DMF (20 mL) 중의 디설파이드 2 (3.9 g, 5.9 mmol) 의 충분히 교반된 용액에 -60 °C 의 테트라디메틸아미노에틸렌 (2.1 g, 10.5 mmol), 이후 요오도트리플루오로메탄 (5.0 g, 25.5 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 천천히 -5°C 로 가온시켰다. 반응 플라스크를 빙욕으로 옮기고 추가 1 시간 동안 0 °C 에서 교반했다. 반응을 에테르 및 물을 이용해 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 층 분리했다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 감압 농축시켰다. 잔사를 헵탄/EtOAc 으로 용리하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메틸설파닐-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 오프 화이트 고체로서 수득하였다 (3.6 g, 8.0 mmol, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.47 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.52 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.69

(s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.3 (d, J=7.9 Hz, 1F), -63.8 (s, 3F), -44.4 (s, 3F)

[0335] **1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (1-4)**

[0336] 디클로로메탄 (6 mL) 중의 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (1.2 g, 2.7 mmol) 의 용액에 0 °C 의 트리플루오로아세트산 (2.4 mL) 을 첨가했다. 반응 혼합물에 0 °C 에서 과산화수소 (30 wt%, 0.9 g, 8.3 mmol) 의 수용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 0 °C 에서 교반했다. 반응을 물 (12 mL) 중의 중아황산나트륨 (0.8 g) 의 용액 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 건조하고 (Na₂SO₄), 감압 농축했다. 잔사를 헵탄/EtOAc 로 용리하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했다 (1.2 g, 2.6 mmol, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.36 - 4.55 (m, 2H), 7.54 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.2 (d, J=7.9 Hz, 0.5F), -112.8 (d, J=9.2 Hz, 0.5F), -74.0 (s, 1.5F), -73.8 (s, 1.5F), -63.8 (s, 3F).

[0337] **1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드 (1-5)**

[0338] a. **1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산**

[0339] 이소프로판올 (10 mL) 및 물 (2.5 mL) 중의 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (1.2 g, 2.6 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 수산화리튬 (0.2 g, 8.4 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 수성 염산 (37 wt%, 0.9 mL) 및 물 (7 mL) 을 첨가했다. 생성된 혼합물을 EtOAc 로 추출했다. 유기층을 물로 세정하고, 건조하고 (MgSO₄), 감압 농축하여 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산을 오프-화이트 고체로서 수득했다 (1.1 g). 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 이용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.52 (s, 3H), 7.56 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.4 (d, J=8.6 Hz, 0.5F), -112.9 (d, J=7.9 Hz, 0.5F), -73.9 (s, 1.5F), -73.7 (s, 1.5F), -63.8 (s, 3F).

[0340] b. **1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드 (1-5)**

[0341] 톨루엔 (5.4 mL) 중의 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 (1.07 g) 의 용액에 DMF (0.03 mL) 및 이후 티오닐 클로라이드 (0.49 g, 4.1 mmol) 를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 60 °C 에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 수성 수산화암모늄 (20%, 3.5 mL) 에 0 °C 에서 적가했다. 생성된 혼합물을 물로 희석 후 EtOAc 로 추출했다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 감압 농축시켜 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드를 오프 화이트 고체 (1.17 g) 로서 수득했다.

이 물질을 정제 없이 다음 단계에 이용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.49 (s, 3H), 5.89 (br. s., 1H), 6.72 (br. s., 1H), 7.57 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.4 (d, J=7.9 Hz, 0.5F), -113.1 (d, J=8.6 Hz, 0.5F), -74.0 (s, 1.5F), -73.8 (s, 1.5F), -63.8 (d, J=1.3 Hz, 3F)

[0342] **1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (화합물 1)**

[0343] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐

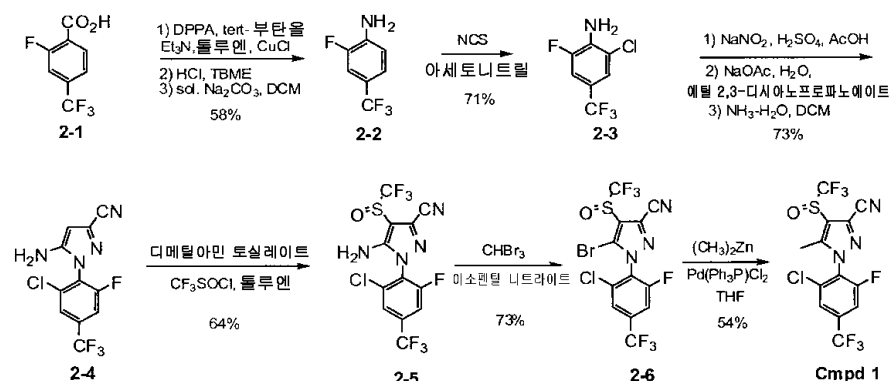
-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드 (0.98 g) 의 용액에 트리에틸아민 (0.63 g, 6.2 mmol) 에 이어서 트리플루오로아세트산 무수물 (0.89 g, 4.2 mmol) 을 0 °C 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 3 시간 동안 교반하고, 물 (2.0 mL) 을 0 °C 에서 첨가하여 쉼팅시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온 후, 디클로메탄으로 추출했다. 유기 층을 건조하고 (Na₂SO₄), 감압 농축시켰다. 잔사를 헵탄/EtOAc 으로 용리하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득했다 (0.85 g, 2.0 mmol, 3 단계에서 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.45 (s, 3H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.76 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.3 (d, J=7.9 Hz, 0.5F), -113.0 (d, J=7.9 Hz, 0.5F), -73.9 (s, 1.5F), -73.8 (s, 1.5F), -63.9 (s, 3F).

실시예 2: 본 발명의 제 2 양태에 따른 1-(2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메탄술피닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (화합물 1) 의 제조

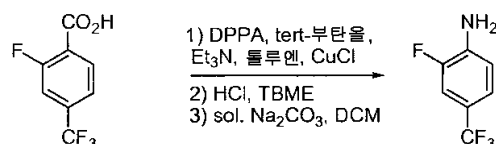
스킴 2 에 제시되고 하기 기재되는 바와 같은 본 발명의 제 2 양태에 따른 방법을 이용해 화합물 1 을 제조했다. 스킴 2 에 제시된 바와 같이, 화합물 1 은, 페닐 고리 상의 클로로-플루오로 혼합 치환을 지니는 것이며, 카르복실산 **2-1** 로부터 출발하여 6 단계로 합성했다. 그러나, 당업자라면 임의의 쉽게 입수가능한 식 (IIIB) 의 5-아미노페닐피라졸 화합물, 예컨대 피프로닐, 5-할로-1-아릴피라졸 또는 식 (IIB) 의 5-할로알킬술포네이트 화합물 또는 다른 적합한 페닐피라졸 화합물을 이용해 상기 방법을 개시할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

카르복실산 **2-1** 을 Curtius 재배치를 통해 아닐린 **2-2** 으로 전환시켰다. 그 후, NCS 에 의해 **2-2** 를 염소화하여 아닐린 **2-3** 을 수득했다. 아닐린 **2-3** 과 에틸 2,3-디시아노프로파노에이트의 시클로-축합 이후 탈카르복실화에 의해, 피라졸 **2-4** 를 수득했다. CF₃SOCl 을 이용한 피라졸 **2-4** 의 술폰화화에 의해 **2-5** 를 수득했다. **2-5** 의 아미노기를 브롬으로 전환시켜 **2-6** 을 수득했다. Me₂Zn 에 의한 **2-6** 의 팔라듐-결합된 크로스-커플링에 의해 원하는 메틸화된 생성물 화합물 1 을 수득했다.

스킴 2



단계 1 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린의 합성



t-BuOH (11.7 L) 중의 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (1 kg, 4.805 mol, 1.00 당량 "eq.") 및 CuCl (14.26 g, 0.144 mol, 0.03 eq.) 의 용액에 트리에틸아민 (TEA, 533.8 g, 5.286 mol, 1.10 eq.) 을 실온 (rt) 에서 적가했다. 그 후, 용액을 50 °C 로 가열하고, 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA, 1393 g, 5.045 mol, 1.05 eq.) 를 상기 용액에 50-60°C 에서 적가했다. 80-85°C 에서 밤새 가열 후, 용액을 진공 농축시켰다. 잔사를 H₂O 에 용해하고, 여과했다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조

시키고, 여과하고, 진공 농축시켰다. 잔사를 *tert*-부틸 메틸 에테르 (TBME) 에 용해하고, HCl (가스) 를 2 시간 동안 버블링시켜 넣었다. 여액을 수집하고, 물에 용해하고, 2 M NaOH 로 염기화하였다. 용액을 TBME 로 추출했다. 유기층을 건조하고, 진공 농축시켜 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (498 g, 58%) 을 적색 오일로서 수득했다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.05 (bs, 2H)

MS: $m/z = 180$ [M+H]⁺

단계 2 2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린의 합성



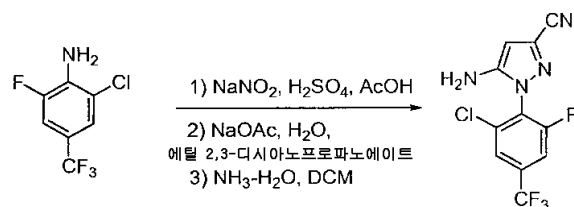
아세토니트릴 (5 L) 중의 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (498 g, 2.783 mmol, 1.00 eq.) 의 용액에 N-클로로숙신이미드 (NCS, 408 g, 3.06 mmol, 1.1 eq.) 를 첨가했다. 그 후, 상기 용액을 3 시간 동안 환류 하에 가열한 후, 진공 농축시키고, 석유 에테르 (PE 1 L) 로 희석하고, 여과했다. 여액을 진공 농축시켜 적색 오일을 수득했다. 오일성 생성물을 진공 증류에 의해 정제하여 2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 황색 액체로서 수득했다 (420 g, 71%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.43 (bs, 2H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -63.24 (s, 3F), -111.04 (s, 1F)

MS: $m/z = 214$ [M+H]⁺

단계 3 5-아미노-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴의 합성



교반된 진한 H₂SO₄ (473 mL) 에 NaNO₂ (81.63 g, 1.18 mol, 1.20 eq.) 를 0~5℃ 에서 여러번 나누어 첨가했다.

그 후, 혼합물을 45~50℃ 로 가열하고, 이 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 이러한 산 혼합물을 -0℃ 로 냉각하고, 다음 단계에 사용하기 위해 보존했다.

아세트산 (1.05 L) 중의 2-클로로-6-플루오로-4-트리플루오로메틸아닐린 (210 g, 985.9 mmol) 의 용액에 진한 H₂SO₄ (44.45 mL) 을 실온에서 농축시켰다. 그 후, 용액을 상기 H₂SO₄-NaNO₂ 혼합물에 0℃ 에서 적가했다.

그 후, 혼합물을 50℃ 로 가열했다. 1 시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 H₂O (1.05 L) 중의 1,2-디시아노-3-히드록시프로프-2-엔 (224 g, 1.48 mol, 1.5 eq.) 및 무수 나트륨 아세테이트 (1.68 kg, 20.4 mol, 13.78 eq.) 의 현탁액에 5~10℃ 에서 첨가했다. 1 시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄 (DCM) 으로 추출했다. 유기층을 30% 수산화암모늄 용액을 이용해 밤새 격렬히 교반했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축시켜 황색 고체를 수득했다. 상기 고체를 에틸 아세테이트 (EA) 로부터 재결정화하여 5-아미노-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 황색 고체로서 수득했다 (220 g, 73%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.83 (s, 2H)

[0365]

MS: $m/z = 305$ $[M+H]^+$

[0366]

단계 4 5-아미노-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴의 합성



[0367]

[0368]

톨루엔 (840 mL) 중의 5-아미노-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (140 g, 459.6 mmol, 1.00 eq.) 및 디메틸아민 토실레이트 (151.8 g, 698.6 mmol, 1.52 eq.) 의 용액에 CF_3SOCl (89.7 g, 588.3 mmol, 1.28 eq.) 을 첨가했다. 혼합물을 40 °C 에서 16 시간 동안 교반 후, 질소를 용액을 통해 버블링시키고, 용액을 rt 로 냉각시켰다. 그 후, 혼합물을 2 L 얼음/물에 붓고, 1 시간 동안 0 °C 에서 교반했다. 석출된 고체를 여과에 의해 단리하고 진공 하에 건조시켰다. 고체를 톨루엔을 이용해 재결정화하여 5-아미노-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (125 g, 64%) 을 황색 고체로서 수득했다.

[0369]

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 5.26 (s, 2H)

[0370]

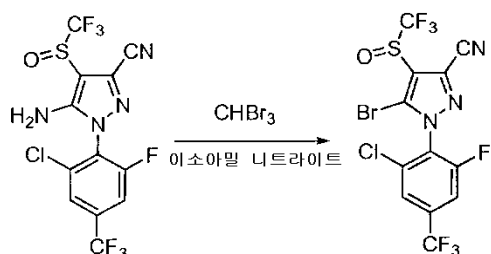
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.40 (s, 3F), -74.71 (d, $J = 42.86$ Hz, 3F), -110.96 (s, 1F)

[0371]

MS: $m/z = 421$ $[M+H]^+$

[0372]

단계 5 5-브로모-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴의 합성



[0373]

[0374]

$CHBr_3$ (520 mL) 중의 5-아미노-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (130 g, 310.3 mmol, 1.00 eq.) 의 용액에 이소아밀 니트라이트 (109 g, 930.8 mmol, 3.00 eq.) 를 55 ~ 60 °C 에서 적가했다. 이소아밀 니트라이트를 모두 첨가 후, 용액을 30 분 동안 60 °C 에서 교반했다. 그 후, 혼합물을 진공 농축하여 적색 고체를 수득했다. 고체를 이소프로필 알코올을 이용해 재결정화하여 5-브로모-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (110 g, 73%) 을 황색 고체로서 수득했다.

[0375]

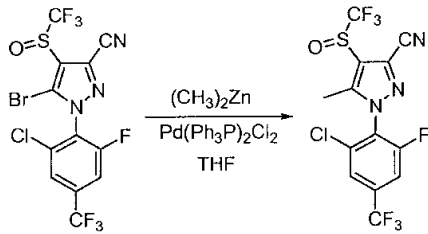
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.61 (m, 1H).

[0376]

MS: $m/z = 484$ $[M+H]^+$

[0377]

단계 6: 1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (화합물 1)



[0378]

[0379]

탈기 THF (600 mL) 중의 5-브로모-1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (210 g, 432 mol, 1.00 eq.) 의 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15.18 g, 21.63 mmol, 0.05 eq.) 를 질소 하에 첨가했다. 반응 혼합물을 질소를 이용해 플라싱했다. 그 후, Me₂Zn (톨루엔 중 1.2 M) (300 mL, 360 mmol, 0.83 eq.) 를 상기 용액에 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 40~45℃ 로 5 시간 동안 가열했다. 그 후 용액을 실온으로 냉각시키고 얼음/H₂O 에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출했다.

유기층을 건조시키고, 진공 농축시키고, 실리카 겔 (PE: EA =20:1~10:1) 에 의해 정제하여 115 g 황색 고체를 수득했다. 이 고체를 EtOH 로 재결정화하여 1-(2-클로로-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸술피닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (99 g, 54%) 을 백색 고체로서 수득했다.

[0380]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3 H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 및 7.76 (s, 1 H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) - 63.40 (d, J = 29.61 Hz, 3F), -73.47 (dd, J = 6.77 Hz, J = 27.64 Hz, 3F), -112.60 (d, J = 79.8 Hz, 1F)

[0381]

MS: m/z = 420 [M+H]⁺.

[0382]

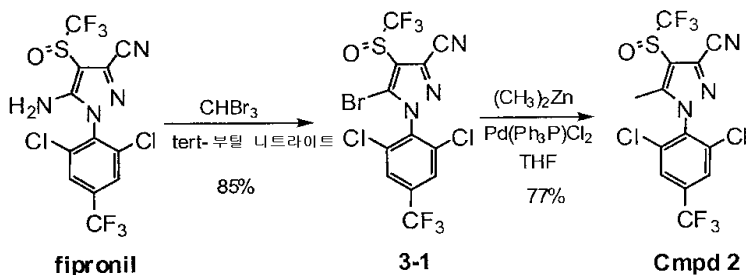
실시예 3: 본 발명의 제 2 양태에 따른 1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메틸술피닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (화합물 2) 의 제조

[0383]

화합물 2 를, 스킴 3 에 제시되고 이하 설명하는 바와 같은 본 발명의 제 2 양태에 따른 방법을 이용해 제조했다. 스킴 3 에 제시된 방법의 출발 물질은 피프로닐로서, 익히 공지된 시판되는 5-아미노피라졸 화합물 (예컨대 EP 0 295 117 참조) 이다. 화합물 2 는 전체 수율 65% 로 피프로닐로부터 오직 2 단계로만 제조했다.

[0384]

스킴 3



[0385]

[0386]

단계 1: 5-브로모-1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸페닐)-4-트리플루오로메틸술피닐-3--1H-피라졸-3-카르보니트릴 (화합물 3-1).

[0387]

1160 그램 (20 eq.) 의 브로모포름을 질소 분위기 하에 반응 용기에 충전한 후 100 그램의 피프로닐 (1 eq.) 을 충전했다. 그 후, 혼합물을 50-60℃ 로 가열하고 1344 그램의 tert-부틸 니트라이트 (2.0 eq.) 를 첨가했다. 혼합물을 3 시간 동안 55-60℃ 에서 에이징시키고, 이 시점에서는 1% 미만의 출발 물질이 존재하였다.

이 시간 후, 반응 혼합물을 70-80℃ 에서 진공 농축시켜 1 부피로 만들었다. 농축된 혼합물을 5 부피 이소프로필 알코올로 희석한 후, 10 분 당 10℃ 의 속도로 환류 가열하고, 30 분 동안 에이징하였다. 그 후, 혼합물을 10 분 당 10℃ 의 속도로 약 0℃ ± 5℃ 로 냉각하고, 30 분 동안 이 온도에서 에이징한 후, 고체를 여과해 내었다. 고체를 이소프로필 알코올로 세정하고, 약 40℃ ± 5℃ 에서 진공 건조하여 92 g 의 원하는 생성물을 황색 고체로서 수득했다 (80% 수율, 순도 98%).

[0388]

단계 2: 1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메틸술피닐-1H-피라졸-3-카르보니트

릴 (화합물 2).

[0389] 600 밀리리터 (3.0 부피) 의 테트라히드로푸란을 질소 분위기 하에 반응 용기에 충전한 후, 200 g 의 화합물 3-1 (1.0 eq.) 을 충전했다. 혼합물을 용액에 질소 도입시켜 30 분 동안 탈기시켰다. 그 후, 43 그램의 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (0.018 eq.) 을 용기에 첨가하고, 혼합물을 25-30 °C 로 가온했다. 이후, 톨루엔 중의 디메틸 아연 1M 용액 320 ml 를 25-35 °C 에서 적가했다. 생성된 혼합물을 35-45 °C 로 가열하고, 16 시간 동안 에이징하고, 이 시점에서 < 1% 의 출발 물질이 존재했다. 반응 완결을 확인한 후, 20-25 °C 로 냉각시키고, 이후 물 (1.5 L) 을 천천히 첨가했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2 회 세정하고, 수합한 유기층을 염수 (2 회) 로 세정했다. 유기층을 30 분 동안 20-25 °C 에서 활성탄과 함께 교반하고, 여과했다. 여액을 40-45 °C 에서 1 부피로 진공 농축하고, 7 부피의 이소프로필 알코올을 첨가했다. 회색된 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시킨 후, 10-15 °C 로 냉각시키고, 5 시간 동안 에이징하고, 여과했다. 고체를 이소프로필 알코올로 세정하고, 진공 하에 35 °C 에서 건조하여 105 그램의 황색 고체 (순도 98%, 수율 60%) 를 생성했다.

[0390] **실시예 4: 5-브로모-1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸술피닐-1H-피라졸-3-카르보닐트릴 (화합물 3-1) 의 제조**

[0391] 화합물 3-1 을, 하기 기재하는 바와 같은 본 발명의 제 2 양태의 또다른 구현예를 이용하여 제조하였다.

[0392] 60 그램의 피프로닐 (137 mmol, 1.0 eq.) 을 교반 하에 반응 용기 내에서 20 °C 에서 60 ml 의 아세트니트릴에 용해하였다. 이 후, 30 분에 걸쳐 수증의 HBr 48% 용액 78 ml (686 mmol, 5 eq.) 를 적가했다. 생성된 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 180 ml 의 물 중의 28 그램의 NaNO_2 (412 mmol, 3.0 eq.) 를 첨가했다. 0 °C 에서 30 분 후, 반응 혼합물을 50 분에 걸쳐 50 °C 로 가열하고, 50 °C 에서 추가 시간 동안 에이징하고, 이 시점에서 피프로닐의 양은 1% 미만이었다. 혼합물을 50 °C 에서 농축하여 아세트니트릴을 제거하였고, 그 동안 생성물이 결정화하기 시작하였다. 그 후, 혼합물을 20 °C 로 냉각했다. 이소프로필 알코올 (10 ml, 0.2 부피) 을 첨가하고, 혼합물을 20 °C 에서 30 분 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 20 °C 에서 여과하고, 고체를 물 (3 x 50 ml) 로 세정했다. 고체를 진공 하에 50 °C 에서 건조하여 72.2 그램의 원하는 생성물을 수득했다. 미정제 생성물을 혼합물을 가열 환류시킨 후 20 °C 로 냉각하여, 이소프로필 알코올 (2.0 부피) 로부터 재결정화하고, 생성물을 여과하고, 고체를 이소프로필 알코올 (2 x 0.5 부피) 로 세정한다. 단리한 고체를 50 °C 에서 진공 건조하여 37.66 그램의 생성물을 61.0 % 수율 (97.4% 순도) 로 수득했다.

[0393] **실시예 5: 5-브로모-1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸술피닐-1H-피라졸-3-카르보닐트릴 (화합물 3-1) 의 제조**

[0394] 화합물 3-1 을, 하기 기재하는 바와 같은 본 발명의 제 2 양태의 또다른 구현예를 이용하여 제조했다.

[0395] 질소 분위기 하에, 102.2 그램의 CuBr_2 (2.5 eq.) 을 200 ml (2.5 부피) 의 아세트니트릴에 첨가했다. 이 후, 28.31 g 의 *tert*-부틸 니트라이트 (1.5 eq.) 및 추가 40 ml (0.5 부피) 의 아세트니트릴을 첨가했다. 생성된 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 피프로닐 (80 g, 1 eq.) 을 400 ml (5 부피) 의 양으로 30 분에 걸쳐 교반 하에 첨가했다. 반응 혼합물을 이후 증류 (5 부피) 에 의한 아세트니트릴의 제거에 의해 3 부피로 농축하고, 이후 혼합물을 25 °C 로 냉각하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르 (400 ml, 5 부피), 물 (80 ml, 2 부피) 및 1 N HCl (140 ml, 3 부피) 을 첨가하고, 혼합물을 진탕시켰다. 상을 가라앉게 두고, 산성 수층을 제거했다. 유기층을 이후 20% 수산화암모늄 (400 ml, 5 부피) 및 염수 (400 ml, 5 부피) 으로 순차 세정했다. 생성된 유기층을 증류에 의해 2 부피로 농축시켰다. 5 부피 (400 ml) 의 이소프로필 알코올을 동시 첨가하면서 용매 증류를 지속하여 아세트니트릴을 치환하였다. 혼합물을 80 °C 로 가열한 후, 20 °C 로 천천히 냉각하여 생성물을 결정화하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 케이크를 0.5 부피의 이소프로판올로 2 회 세정했다. 생성물을 45 °C 에서 진공 건조하여 72.15 g 의 원하는 생성물 (78.7% 수율, 83% 순도) 을 수득했다. 미정제 생성물을 80 °C 로 가열한 후 20 °C 로 천천히 냉각하여 2 부피 이소프로판올로부터 재결정화하였다. 단리한 고체를 45 °C 에서 진공 건조하여 63.06 g (68.8% 수율, 순도 89.3%) 을 수득했다.

[0396] **실시예 6: 1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메틸술피닐-1H-피라졸-3-카르보닐트릴 (화합물 2).**

[0397] 화합물 2 을, 화합물 3-1 로부터 하기 기재하는 바와 같은 본 발명의 제 2 양태의 또다른 구현예를 이용하여 제조했다.

[0398] 37 그램의 화합물 3-1 (0.07 mol, 1.0 eq.), 40.82 그램의 탄산칼륨 (0.30 mol, 4 eq.), 3.38 그램의 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 eq.) 및 7.42 g 의 트리메틸보록신 (0.06 mol, 0.8 eq.) 을 370 ml (10 부피) 의 *n*-부틸 아세테이트를 함유하는 반응 용기에 첨가하였다. 혼합물을 이후 1 시간 40 분에 걸쳐 120 °C 로 가열하고 추가 2.5 시간 동안 에이징하였으며, 이 시점에서 <1 % 의 출발 물질이 존재하였다. 이후, 반응 혼합물을 120 °C 로 냉각하였다. 냉각한 반응 혼합물을 별도 용기에 첨가한 후, 50 ml (1.35 부피) 의 *n*-부틸 아세테이트로 행구고, 30 분 동안 20 °C 에서 1.85 그램의 활성탄과 함께 교반했다. 그 후, 생성된 혼합물을 규조토 (Celite® 545) 를 통해 여과하고, 케이크를 50 ml *n*-부틸 아세테이트로 세정했다. 물 (150 ml, 4 부피) 을 여액에 첨가하고, 혼합물을 20 °C 에서 5 분 동안 교반했다. 층을 분리하게 두고, 수층을 제거했다. 생성된 유기층을 진공 농축하여 31.2 그램의 생성물 (97.0% 수율, 76.6% 순도) 을 수득했다. 미정제 생성물을 이소프로필 알코올로부터 결정화함으로써 정제하여 원한 생성물을 77.2% 수율로 순도 94.8% 로 수득했다.

[0399] 실시예 7: 1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-4-트리플루오로메틸술피닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (화합물 2).

[0400] 화합물 2 를, 하기 기재하는 바와 같은 본 발명의 제 2 양태의 또다른 구현예를 이용해 화합물 3-1 로부터 제조했다.

[0401] 각종 중합체-지지된 촉매를 이용하는 화합물 3-1 과 0.8 당량의 트리메틸보록신의 반응을 시험했다. 시험 촉매는 Johnson-Matthey 에 의한 상표명 FibreCat® 에 의해 시판되는 것이다. 활성 팔라듐 금속은 중합체 사슬과 공유 결합하여 있고 활성 중합체는 반응 용매 중에 불용성인 불활성 폴리올레핀 섬유와 추가로 연결되어 있다. 따라서, 화합물 3-1 을 0.8 당량의 트리메틸보록시, 4 당량의 K_2CO_3 및 0.2 당량의 적절한 균질 중합체-지지된 팔라듐 촉매와 *n*-부틸 아세테이트 중에서 혼합하고, 100 °C 로 가열했다.

[0402] 하기 표는 3 가지 상이한 FibreCat® 촉매를 이용한 반응 결과를 나타낸다. 반응 혼합물을 단순 여과하고 여액을 추가 가공하여 용매를 제거 또는 용액으로부터 생성물을 결정화함으로써 생성물을 분리할 수 있다.

촉매	반응 시간 (h) (100°C)	% 화합물 3-1 (HPLC)	% 화합물 2 (HPLC)	예측 수율 (HPLC 검정)
FibreCat® 1001	2	6	55	62
FibreCat® 1001	15	Nd	54	62
FibreCat® 1007	2	24	35	23
FibreCat® 1007	15	0.7	32	23
FibreCat® 1032	2	30	44	45
FibreCat® 1032	15	Nd	50	45

[0403] Nd = 미검출

[0404] 상기 실시예는 본 발명의 제 2 양태가 중합체-지지된 팔라듐 촉매를 이용해 실시할 수 있다는 것을 입증해준다.

[0405] 본 발명의 각종 구현예를 상세하게 설명하였으나, 본 발명의 정신 또는 범위에서 벗어나지 않으면서 수많은 명백한 변경이 가능한 바, 본 발명은 상기 설명에 개시된 특정 내용에 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다.