



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월11일

(11) 등록번호 10-2586843

(24) 등록일자 2023년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 237/14 (2006.01) A01N 43/58 (2006.01)

C07D 237/16 (2006.01) C07D 237/22 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 237/14 (2013.01)

A01N 43/58 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7011979

(22) 출원일자(국제) 2019년09월26일

심사청구일자 2022년09월21일

(85) 번역문제출일자 2021년04월22일

(65) 공개번호 10-2021-0065980

(43) 공개일자 2021년06월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/053052

(87) 국제공개번호 WO 2020/069056

국제공개일자 2020년04월02일

(30) 우선권주장

62/737,897 2018년09월27일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

GB2519092 A

US4978665 A

US20140256546 A1

US9693556B2.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에프엠씨 코퍼레이션

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929

(72) 발명자

맥케인, 스테판, 프레드릭

미국 19711 델라웨어주 뉴어크 올드 스테이블 레인 11

스티븐슨, 토마스, 마틴

미국 19702 델라웨어주 뉴어크 이로쿼이스 코트 103

(74) 대리인

양영준

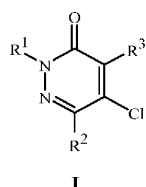
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 서진화

(54) 발명의 명칭 제초성 피리다지논의 제조를 위한 중간체

(57) 요약

화학식 I의 화합물 (그의 N-옥시드, 및 염 포함)이 개시되고, 여기서 R^1 , R^2 및 R^3 이 본 개시내용에 제시된 바와 같이 정의된다. 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 개시된다. 화학식 I의 화합물은 또한 피리다지논계 제초제를 제조하기 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있다.



(52) CPC특허분류

C07D 237/16 (2013.01)

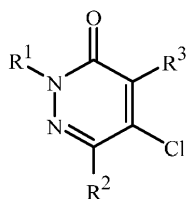
C07D 237/22 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드 또는 염.



I

(여기서

R^1 이 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

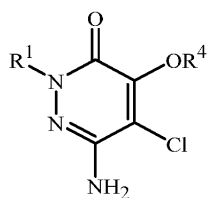
R^2 가 Cl 또는 NH_2 이고;

R^3 이 OR^4 이고;

R^4 가 C_1-C_4 알킬, SO_2CF_3 또는 $SO_2(4-Me-Ph)$ 임)

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I-A의 화합물.



I-A

(여기서

R^1 이 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^4 가 C_1-C_4 알킬임)

청구항 3

제2항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_4 알킬이고;

R^4 가 메틸, 에틸, n-프로필 또는 i-프로필인 화합물.

청구항 4

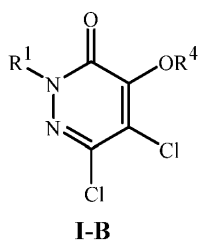
제3항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^4 가 메틸인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 I-B의 화합물.



(여기서

R^1 이 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^4 가 C_1-C_4 알킬임)

청구항 6

제5항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_4 알킬이고;

R^4 가 메틸, 에틸, n-프로필 또는 i-프로필인 화합물.

청구항 7

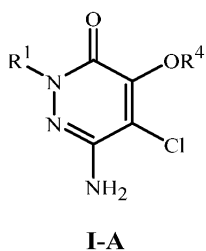
제6항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^4 가 메틸인 화합물.

청구항 8

화학식 I-A의 화합물의 제조 방법이며,

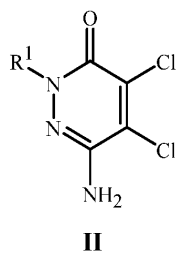


(여기서

R^1 이 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^4 가 C_1-C_4 알킬임)

화학식 II의 화합물을



(여기서

R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬임)

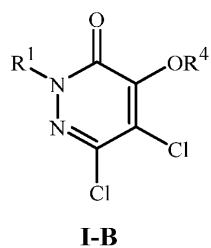
알콕실화제와 반응시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, R¹이 메틸인 방법.

청구항 10

화학식 I-B의 화합물의 제조 방법이며,

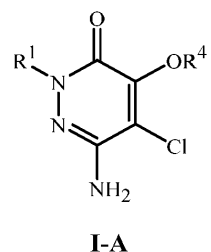


(여기서

R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R⁴가 C₁-C₄ 알킬임)

화학식 I-A의 화합물을



(여기서

R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R⁴가 C₁-C₄ 알킬임)

CuCl 또는 CuCl₂의 존재 하에 알킬 니트라이트와 반응시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, R¹이 메틸인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, R⁴가 메틸인 방법.

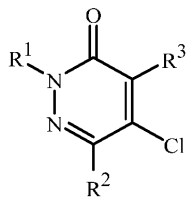
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 피리다지논 및 피리다지논의 제조 방법을 제공한다. 본원에 개시된 피리다지논은 피리다지논계 제초제를 제조하기 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있다. WO 2015/168010 및 WO 2017/074988은 제초성 피리다지논 및 제초성 피리다지논을 제조하는데 사용되는 합성 중간체를 개시한다. 제초성 피리다지논의 개선된 제조 방법에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0002] 한 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드 또는 염을 제공하고,



I

[0003]

여기서

[0004]

R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0005]

R²가 Cl 또는 NH₂이고;

[0006]

R³이 Cl 또는 OR⁴이고;

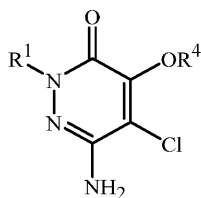
[0007]

R⁴가 C₁-C₄ 알킬, SO₂CF₃ 또는 SO₂(4-Me-Ph)이다.

[0008]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I-A의 화합물의 제조 방법이며,

[0009]



I-A

[0010]

(여기서

[0011]

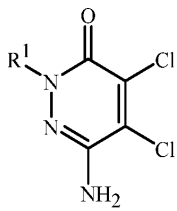
R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0012]

R⁴가 C₁-C₄ 알킬임)

[0013]

[0014] 화학식 II의 화합물을



II

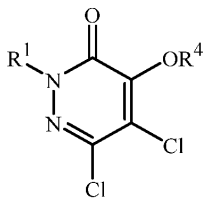
[0015]

[0016] (여기서

[0017] R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬임)

[0018] 알콕실화제와 반응시키는 것을 포함하는 제조 방법을 제공한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I-B의 화합물의 제조 방법이며,



I-B

[0020]

[0021] (여기서

[0022] R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0023] R⁴가 C₁-C₄ 알킬임)

[0024] 상기 제시된 바와 같은 화학식 I-A의 화합물을 CuCl 또는 CuCl₂의 존재 하에 알킬 니트라이트와 반응시키는 것을 포함하는 제조 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함한다", "포함하는", "포함한다", "포함한", "갖는다", "갖는", "함유한다", "함유하는", "특징으로 한다" 또는 그의 임의의 다른 변형은 명확하게 나타낸 임의의 제한을 조건으로, 비-배타적 함유물을 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 요소의 목록을 포함하는 공정 또는 방법은 반드시 단지 이들 요소에만 한정되는 것은 아니고 명시적으로 열거되지 않거나 또는 이러한 조성물 공정 또는 방법에 대해 고유한 다른 요소를 포함할 수 있다.

[0026] 전이부 어구 "로 이루어진"은 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제한다. 청구항에서라면, 이 어구는 그와 통상적으로 연관된 불순물을 제외하고 언급된 것 이외의 다른 물질을 제외한다. 어구 "로 이루어진"이 전체부 바로 뒤보다는 청구항의 본체부의 구절에 제시되는 경우, 이는 단지 그 구절에서 제시된 요소를 제한하며; 다른 요소는 청구항 전체로부터 배제되지 않는다.

[0027] 전이부 어구 "로 본질적으로 이루어진"은 문자 그대로 개시된 것에 추가로 물질, 단계, 특색, 성분 또는 요소를 포함하는 공정 또는 방법을 정의하는데 사용되며, 단 이들 추가의 물질, 단계, 특색, 성분 또는 요소는 본 개시내용의 기초 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는다. 용어 "로 본질적으로 이루어진"은 "포함하는"과 "로 이루어진" 사이의 중간 영역을 차지한다.

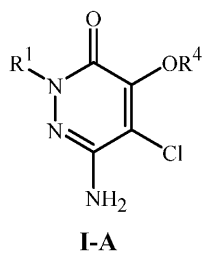
[0028] 출원인이 본 개시내용 또는 그의 부분을 "포함하는"과 같은 개방형 용어로 정의한 경우에, (달리 언급되지 않는 한) 그 기재는 또한 상기 개시내용을 용어 "로 본질적으로 이루어진" 또는 "로 이루어진"을 사용하여 기재하는 것으로 해석되어야 한다는 것이 용이하게 이해되어야 한다.

- [0029] 추가로, 달리 명백하게 언급되지 않는 한, "또는"은 포합적 논리합을 지칭하며 배타적 논리합을 지칭하지 않는다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 하기 중 임의의 하나를 충족한다: A가 참 (또는 존재함)이고 B가 거짓 (또는 존재하지 않음)임, A가 거짓 (또는 존재하지 않음)이고 B가 참 (또는 존재함)임, 및 A와 B 둘 다 참 (또는 존재함)임.
- [0030] 또한, 본 개시내용의 요소 또는 성분 앞에 오는 단수 형태 "하나"는 요소 또는 성분의 경우 (즉, 발생)의 수에 관하여 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서, "하나"는 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 해석되어야 하고, 요소 또는 성분의 단수 단어 형태도 또한 그 수가 단수인 것으로 명백하게 의도되지 않는 한 복수형을 포함한다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 기, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 또는 상이한 부틸, 펜틸, 또는 헥실 이성질체를 포함한다. 마찬가지로, 용어 " C_1-C_4 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 또는 상이한 부틸 이성질체를 포함하고, 용어 " C_1-C_3 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 및 i-프로필을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_3-C_6 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠"은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 포함한다.
- [0032] 용어 "반응" 등은 적절한 조건 하에 2종 이상의 시약을 첨가, 접촉, 또는 혼합하여 지시되고/거나 목적하는 생성물을 생성하는 것을 지칭한다. 지시되고/거나 목적하는 생성물을 생성하는 반응이 반드시 초기에 첨가되는 2종의 시약의 조합으로부터 직접 발생하는 것은 아닐 수 있다는 것, 즉 지시되고/거나 목적하는 생성물의 형성으로 궁극적으로 이어지는 혼합물에서 생성되는 1종 이상의 중간체가 있을 수 있다는 것을 인지해야 한다. 반응은 용매의 존재 또는 부재 하에, 실온 위 또는 실온 아래의 온도에서, 불활성 분위기 하에, 등에서 일어날 수 있다.
- [0033] 압력은 주위 대기압과 대비하여 측정된 압력으로 정의된다. 용어 "psig"는 제곱 인치당 파운드 게이지를 의미한다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕실화제"는 C_1-C_4 알콕시 기를 화합물에 첨가하는데 사용되는 화학 시약을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_1-C_4 알콕시"는 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시 및 다양한 부톡시 이성질체를 포함한다. 예시적인 비제한적 알콕실화제는 소듐 메톡시드 및 소듐 에톡시드를 포함한다. 마찬가지로, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "메톡실화제"는 메톡시 기, 즉, OCH_3 을 출발 화합물에 첨가하는데 사용되는 화학 시약을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬 니트라이트"는 화학식 $R-ONO$ (여기서 R이 C_1-C_6 알킬임)를 갖는 화합물을 지칭한다. 예시적인 비제한적 알킬 니트라이트는 tert-부틸 니트라이트, 아밀 니트라이트 및 n-부틸 니트라이트를 포함한다. R^4 가 " $SO_2(4-Me-Ph)$ "인 경우에 이는 대안적으로 " $SO_2(p-톨릴)$ "로 정의된다.
- [0035] 화학식 I의 화합물은 전형적으로 1종 초과와 고체 형태로 존재한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I에 의해 나타내어진 속 내의 화합물의 모든 결정질 및 비-결정질 형태를 포함한다. 비-결정질 형태는 고체, 예컨대 왁스 및 검인 실시양태뿐만 아니라 액체, 예컨대 용액 및 용융물인 실시양태를 포함한다. 결정질 형태는 본질적으로 단결정 유형을 나타내는 실시양태 및 다형체 (즉, 상이한 결정질 유형)의 혼합물을 나타내는 실시양태를 포함한다. 용어 "다형체"는 상이한 결정질 형태 (이들 형태는 결정 격자에서 분자의 상이한 배열 및/또는 입체형태를 가짐)로 결정화될 수 있는 화학적 화합물의 특정한 결정질 형태를 지칭한다. 다형체가 동일한 화학적 조성을 가질 수 있지만, 이들은 또한 격자에서 약하게 또는 강하게 결합될 수 있는 공-결정화된 물 또는 다른 분자의 존재 또는 부재로 인해 조성이 상이할 수 있다. 다형체는 결정 형상, 밀도, 경도, 색, 화학적 안정성, 용점, 흡습성, 현탁성, 용해 속도 및 생물학적 이용가능성과 같은 이러한 화학적, 물리적 및 생물학적 특성이 상이할 수 있다.
- [0036] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물의 다형체가 화학식 I의 동일한 화합물의 또 다른 다형체 또는 다형체의 혼합물에 비해 유익한 효과 (예를 들어, 개선된 용해도를 위한 적합성)를 나타낼 수 있다는 것을 인지할 것이다. 화학식 I의 화합물의 특정한 다형체의 제조 및 단리는, 예를 들어 선택되는 용매 및 온도를 사용하는 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 다형성의

포괄적 논의에 대해, 문헌 [R. Hilfiker, Ed., Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley-VCH, Weinheim, 2006]을 참조한다.

- [0037] 헤테로사이클 및 3급 아민의 N-옥시드의 제조를 위한 합성 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. N-옥시드의 제조를 위한 예시적인 절차는 퍼옥시산, 예컨대 퍼아세트산 및 m-클로로퍼벤조산 (MCPBA), 과산화수소, 알킬 히드로퍼옥시드, 예컨대 t-부틸 히드로퍼옥시드, 과불산나트륨, 및 디옥시란, 예컨대 디메틸디옥시란으로의 헤테로사이클 및 3급 아민의 산화를 포함한다. N-옥시드의 제조 방법은 문헌에 광범위하게 기재되고 검토되었으며, 예를 들어 문헌: [T. L. Gilchrist in Comprehensive Organic Synthesis, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton and A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett and B. R. T. Keene in Advances in Heterocyclic Chemistry, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler and B. Stanovnik in Advances in Heterocyclic Chemistry, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 및 G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk in Advances in Heterocyclic Chemistry, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press]을 참조한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 질소가 옥시드로의 산화를 위해 이용가능한 고립 전자 쌍을 요구하기 때문에 모든 질소-함유 헤테로사이클이 N-옥시드를 형성할 수 있는 것은 아님을 인지할 것이며; 관련 기술분야의 통상의 기술자는 N-옥시드를 형성할 수 있는 그러한 질소-함유 헤테로사이클을 인식할 것이다.
- [0038] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일부 공정 조건 하에, 화학적 화합물이 비염 또는 형태로 단리될 수 있다는 것을 인식한다. 따라서, 본원에 개시된 화합물의 매우 다양한 염은 본 발명의 공정 또는 화합물의 제조 방법에 이용되는 염기에 따른 공정을 사용하여 단리될 수 있다. 적합한 염은 무기 또는 유기 산, 예컨대 브로민화수소산, 염산, 질산, 인산, 황산, 아세트산, 부티르산, 푸마르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 프로피온산, 살리실산, 타르타르산, 4-톨루엔술폰산 또는 발레르산을 갖는 산 부가염을 포함한다.
- [0039] 본 개시내용의 실시양태는 다음을 포함한다:
- [0040] 실시양태 A1. 발명의 내용란에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드 또는 염.
- [0041] 실시양태 A2. 실시양태 A1에 있어서, R^1 이 C_1-C_4 알킬인 화합물.
- [0042] 실시양태 A3. 실시양태 A1에 있어서, R^1 이 C_3-C_6 시클로알킬인 화합물.
- [0043] 실시양태 A4. 실시양태 A1 내지 A2 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 이 메틸 또는 에틸인 화합물.
- [0044] 실시양태 A5. 실시양태 A4에 있어서, R^1 이 메틸인 화합물.
- [0045] 실시양태 A6. 실시양태 A1 내지 A5 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2 가 Cl인 화합물.
- [0046] 실시양태 A7. 실시양태 A1 내지 A5 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2 가 NH_2 인 화합물.
- [0047] 실시양태 A8. 실시양태 A1 내지 A7 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이 Cl인 화합물.
- [0048] 실시양태 A9. 실시양태 A1 내지 A7 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이 OR^4 인 화합물.
- [0049] 실시양태 A10. 실시양태 A9에 있어서, R^4 가 C_1-C_4 알킬인 화합물.
- [0050] 실시양태 A11. 실시양태 A10에 있어서, R^4 가 메틸, 에틸, n-프로필 또는 i-프로필인 화합물.
- [0051] 실시양태 A12. 실시양태 A9에 있어서, R^4 가 SO_2CF_3 또는 $SO_2(4-Me-Ph)$ 인 화합물.

[0052] 실시양태 A13. 화학식 I-A의 화합물인 발명의 내용란의 화학식 I의 화합물.



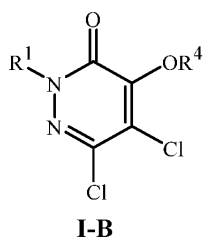
[0053]

[0054] 여기서 R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0055] R³이 OR⁴이고;

[0056] R⁴가 C₁-C₄ 알킬이다.

[0057] 실시양태 A14. 화학식 I-B의 화합물인 발명의 내용란의 화학식 I의 화합물.

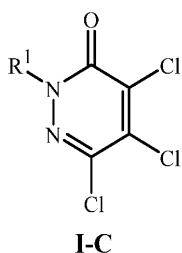


[0058]

[0059] 여기서 R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0060] R⁴가 C₁-C₄ 알킬이다.

[0061] 실시양태 A15. 화학식 I-C의 화합물인 발명의 내용란의 화학식 I의 화합물.



[0062]

[0063] 여기서 R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이다.

[0064] 실시양태 A16. 실시양태 A1, A2, A4 또는 A6 내지 A15 중 어느 한 실시양태에 있어서, R¹이 메틸인 화합물.

[0065] 실시양태 A17. 실시양태 A1 내지 A5 또는 A6 내지 A16 중 어느 한 실시양태에 있어서, R²가 Cl 이외의 것 (즉, 화학식 I-B의 화합물 또는 I-C 이외의 것임)인 화합물.

[0066] 실시양태 A18. 실시양태 A1에 있어서, 4,5,6-트리클로로-2-메틸-3(2H)-피리다진은 (CAS 번호 37648-42-3) 및 6-아미노-4,5-디클로로-2-메틸-3(2H)-피리다진은 (CAS 번호 25717-64-0) 이외의 것인 화합물.

[0067] 실시양태 B1. 발명의 내용란에 기재된 바와 같은 화학식 I-A의 화합물의 제조 방법.

[0068] 실시양태 B2. 실시양태 B1에 있어서, R¹이 C₃-C₆ 시클로알킬인 방법.

- [0069] 실시양태 B3. 실시양태 B1에 있어서, R^1 이 C_1 - C_4 알킬인 방법.
- [0070] 실시양태 B4. 실시양태 B1 또는 B3에 있어서, R^1 이 메틸인 방법.
- [0071] 실시양태 B5. 실시양태 B1 내지 B4 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 적합한 용매에서 수행되는 것인 방법.
- [0072] 실시양태 B6. 실시양태 B5에 있어서, 적합한 용매가 메탄올 또는 디옥산인 방법.
- [0073] 실시양태 B7. 실시양태 B1 내지 B6 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 0°C 이하의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0074] 실시양태 B8. 실시양태 B1 내지 B6 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 0°C 초과 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0075] 실시양태 B9. 실시양태 B1 내지 B8 중 어느 한 실시양태에 있어서, 알콕실화제가 소듐 메톡시드 또는 포타슘 메톡시드인 방법.
- [0076] 실시양태 B10. 실시양태 B1 및 B3 내지 B9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 이 메틸인 방법.
- [0077] 실시양태 B11. 실시양태 B1 내지 B10 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학식 I-A의 화합물이 단리되는 것인 방법.
- [0078] 실시양태 C1. 발명의 내용란에 기재된 바와 같은 화학식 I-B의 화합물의 제조 방법.
- [0079] 실시양태 C2. 실시양태 C1에 있어서, R^1 이 C_3 - C_6 시클로알킬인 방법.
- [0080] 실시양태 C3. 실시양태 C1에 있어서, R^1 이 C_1 - C_4 알킬인 방법.
- [0081] 실시양태 C4. 실시양태 C1 또는 C3 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 이 메틸인 방법.
- [0082] 실시양태 C5. 실시양태 C1 내지 C4 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^4 가 메틸 또는 에틸인 방법.
- [0083] 실시양태 C6. 실시양태 C1 내지 C5 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 적합한 용매에서 수행되는 것인 방법.
- [0084] 실시양태 C7. 실시양태 C6에 있어서, 적합한 용매가 아세토니트릴인 방법.
- [0085] 실시양태 C8. 실시양태 C1 내지 C7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 0°C 이하의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0086] 실시양태 C9. 실시양태 C1 내지 C7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 0°C 초과 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0087] 실시양태 C10. 실시양태 C1 내지 C9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 알킬 니트라이드가 tert-부틸 니트라이드인 방법.
- [0088] 실시양태 C11. 실시양태 C1 내지 C6 또는 C9 내지 C10 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 0°C 내지 180°C 의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0089] 실시양태 C12. 실시양태 C11에 있어서, 반응이 0°C 내지 80°C 의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0090] 실시양태 C13. 실시양태 C1, C3 또는 C5 내지 C12 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 이 메틸인 방법.
- [0091] 실시양태 C14. 실시양태 C1 내지 C13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학식 I-B의 화합물이 단리되는 것인 방법.
- [0092] 실시양태 D1. 발명의 내용란에 기재된 바와 같은 화학식 I-C의 화합물의 제조 방법.
- [0093] 실시양태 D2. 실시양태 D1에 있어서, R^1 이 C_3 - C_6 시클로알킬인 방법.

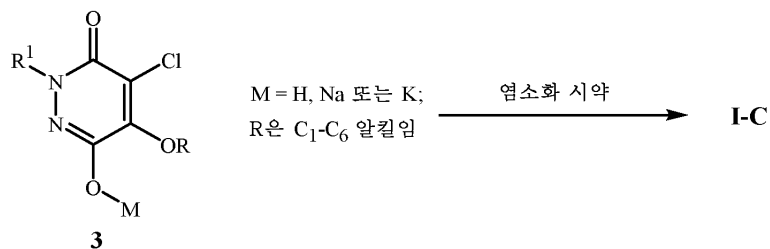
- [0094] 실시양태 D3. 실시양태 D1에 있어서, R^1 이 C_1 - C_4 알킬인 방법.
- [0095] 실시양태 D4. 실시양태 D1 또는 D3에 있어서, R^1 이 메틸인 방법.
- [0096] 실시양태 D5. 실시양태 D1 내지 D4 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 무용매로 또는 적합한 용매에서 수행되는 것인 방법.
- [0097] 실시양태 D6. 실시양태 D5에 있어서, 적합한 용매가 아세토니트릴인 방법.
- [0098] 실시양태 D7. 실시양태 D5에 있어서, 반응이 무용매로 수행되는 것인 방법.
- [0099] 실시양태 D8. 실시양태 D1 내지 D7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 80℃ 내지 150℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0100] 실시양태 D9. 실시양태 D8에 있어서, 반응이 100℃ 내지 140℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0101] 실시양태 D10. 실시양태 D8에 있어서, 반응이 120℃ 내지 140℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0102] 실시양태 D11. 실시양태 D8에 있어서, 반응이 100℃ 내지 120℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0103] 실시양태 D12. 실시양태 D8에 있어서, 반응이 120℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.
- [0104] 실시양태 D13. 실시양태 D8에 있어서, 100℃에서의 압력이 117 psig (807 kPa) 이하인 방법.
- [0105] 실시양태 D14. 실시양태 D8에 있어서, 120℃에서의 압력이 150 psig (1034 kPa) 이하인 방법.
- [0106] 실시양태 D15. 실시양태 D8에 있어서, 140℃에서의 압력이 223 psig (1538 kPa) 이하인 방법.
- [0107] 실시양태 D16. 실시양태 D1 내지 D9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 반응이 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 있는 것인 방법.
- [0108] 실시양태 D17. 실시양태 D10에 있어서, 반응이 10 mol% 내지 100 mol%의 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 있는 것인 방법.
- [0109] 실시양태 D18. 실시양태 D11에 있어서, 반응이 20 mol% 내지 30 mol%의 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 있는 것인 방법.
- [0110] 실시양태 D19. 실시양태 D1 내지 D12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학식 I-C의 화합물이 분리되는 것인 방법.
- [0111] 실시양태 A1 내지 A18, B1 내지 B11, C1 내지 C14 및 D1 내지 D19 및 임의의 다른 실시양태 또는 본원에 기재된 실시양태는 임의의 방식으로 조합될 수 있다.
- [0112] 화학식 I-B의 화합물은 반응식 1에 도시된 바와 같이 0℃ 내지 용매의 환류 온도 이하의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 1,4-디옥산 또는 테트라히드로푸란에서 소듐 또는 포타슘 알콕시드와 화학식 I-C의 트리클로로피리다진 화합물의 반응에 의해 제조할 수 있다. 화학식 I-C의 화합물의 제조는 문헌 [J. Het. Chem. 1972, vol. 9, p. 471]에 기재된다.
- [0113] 반응식 1



- [0114]
- [0115] 반응식 2에 제시된 바와 같이, 화학식 I-C의 화합물은 대안적으로 1종 이상의 염소화 시약, 예컨대 POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 및 그의 조합을 사용하여 화학식 3 (여기서 M은 H, Na 또는 K임)의 화합물의 염소화에 의해 제조할 수 있

다. 전형적으로, 반응은 80℃ 내지 150℃, 바람직하게는 대략 100℃에서 염소화 시약에서, 또는 염소화 시약의 조합에서 무용매로 수행한다.

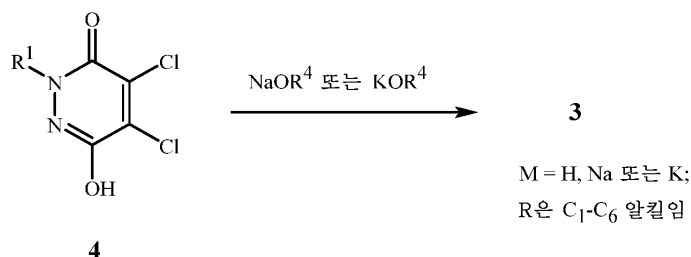
[0116] 반응식 2



[0117]

[0118] 반응식 3에 제시된 바와 같이, 화학식 3의 화합물은 유기 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 테트라히드로푸란에서 소듐 또는 포타슘 알콕사이드의 화학식 4의 화합물의 처리에 의해 제조할 수 있다. 전형적으로, 알콜성 용매에서 반응은 60℃ 내지 150℃, 바람직하게는 70℃ 내지 80℃에서 수행한다. 전형적으로, 비-알콜성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란에서, 반응은 0℃ 내지 20℃, 바람직하게는 0℃ 내지 5℃에서 수행한다. 반응식 3의 방법은 본 발명의 합성 실시예 3에 예시된다.

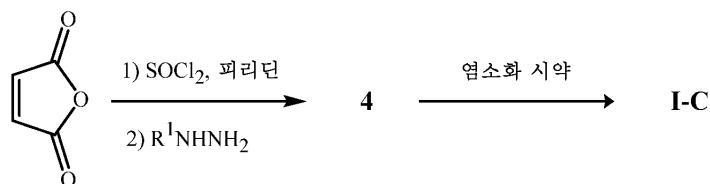
[0119] 반응식 3



[0120]

[0121] 화학식 I-C의 화합물은 또한 WO 8704321 A2 및 JP47024029B에 기재된 바 및 반응식 4에 제시된 바와 같이 2개 단계로 말레산 무수물로부터 제조할 수 있다. 반응식 4의 제2 반응을 위한 대안적 조건은 밀봉된 반응기에서 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 1종 이상의 염소화 시약, 예컨대 POCl₃, PCl₃, PCl₅ 및 그의 조합을 사용하는 것을 포함한다. 전형적으로, 반응은 80℃ 내지 150℃, 바람직하게는 100℃ 내지 120℃에서 무용매로 수행한다. N,N-디메틸포름아미드의 양은 10 mol% 내지 100 mol%, 바람직하게는 20 mol% 내지 30 mol%일 수 있다. 반응은 무용매로 또는 유기 용매, 예컨대 아세트니트릴에서 수행할 수 있다. 반응식 4의 제2 반응은 본 발명의 합성 실시예 4에 예시된다.

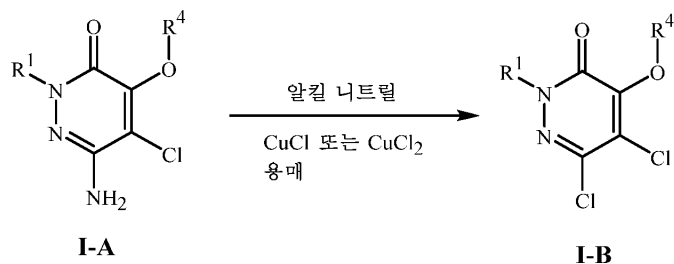
[0122] 반응식 4



[0123]

[0124] 화학식 I-B의 화합물은 반응식 5에 도시된 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 화학식 I-A의 아미노-피리다지는 화합물은 0℃ 내지 용매의 환류 온도의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 아세트니트릴에서 알킬 니트라이트, 예컨대 tert-부틸 니트라이트 또는 이소아밀 니트라이트, 및 CuCl 또는 CuCl₂로 처리할 수 있다. 유사한 절차는 WO2010/009183의 페이지 82에서 발견할 수 있다. 반응식 5의 반응을 위한 대안적 조건은 화학식 I-A의 화합물을 아질산나트륨 및 진한 염산과, 임의로 용매, 예컨대 아세트니트릴에서 반응시키는 것을 포함한다. 유사한 절차는 WO2012/091156의 페이지 223에서 발견할 수 있다.

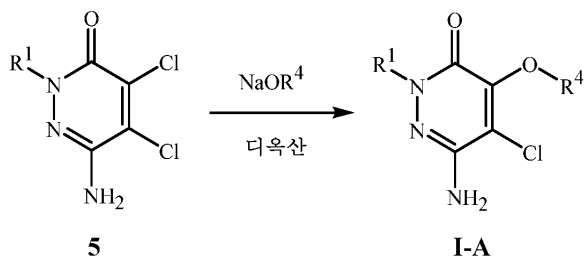
[0125] 반응식 5



[0126]

[0127] 화학식 I-A의 화합물의 제조는 반응식 6에 도시된 바와 같이 디옥산에서 소듐 알콕시드로의 화학식 5의 화합물의 처리에 의해 달성될 수 있다. 반응식 5에서, 소듐 알콕시드 (1.0-1.5 몰 당량)는, 고체로서 또는 25% 알콜성 용액으로서, 디옥산 중 화합물 5의 용액에 첨가할 수 있고, 생성된 혼합물은 바람직하게는 10℃ 내지 용매의 환류 온도 이하의 온도에서 교반할 수 있다. 화학식 5의 화합물의 제조는 문헌 [J. Het. Chem. 1996, vol. 33, p. 1915]에 기재된다. 또한 문헌 [J. Het. Chem. 1996, vol. 33, p. 1579]을 참조한다.

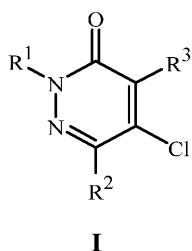
[0128] 반응식 6



[0129]

[0130] 추가 상세설명 없이도, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 기재를 사용하여 본 개시내용을 충분한 정도로 이용할 수 있다고 여겨진다. 하기 비제한적 실시예는 본 개시내용의 예시이다. 하기 실시예에서의 단계는 전체 합성 변환에서 각각의 단계에 대한 절차를 예시하고, 각각의 단계에 대한 출발 물질은 반드시 다른 실시예 또는 단계에 절차가 기재된 특정한 제조 실시예에 의해 제조된 것이 아닐 수 있다.

[0131] 본원에서 화학식 I, I-A, I-B 및 I-C의 화합물의 제조에 대해 기재된 화합물 및 방법은 제조성 피리다지논의 제조에 유용하다. 화학식 I의 화합물을



[0132]

[0133] (여기서

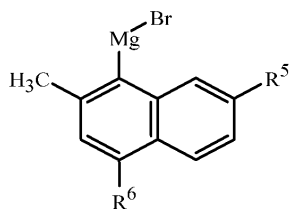
[0134] R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0135] R²가 Cl이고;

[0136] R³이 Cl 또는 OR⁴이고;

[0137] R⁴가 C₁-C₄ 알킬, SO₂CF₃ 또는 SO₂(4-Me-Ph)임)

[0138] 화학식 III의 화합물과



III

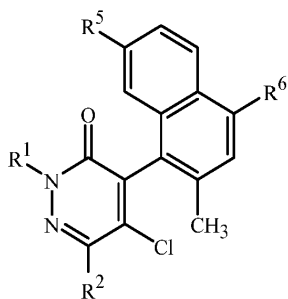
[0139]

[0140] (여기서

[0141] R⁵가 H, F, Cl 또는 CH₃이고;

[0142] R⁶이 H 또는 Cl임)

[0143] 적합한 조건 하에 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 제공할 수 있는 경우가 주목할 만하다



IV

[0144]

[0145] (여기서

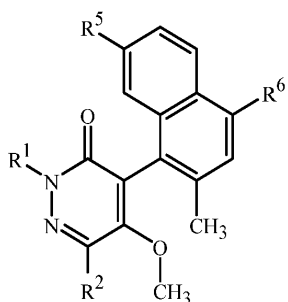
[0146] R¹이 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0147] R²가 Cl이고;

[0148] R⁵가 H, F, Cl 또는 CH₃이고;

[0149] R⁶이 H 또는 Cl임).

[0150] 화학식 IV의 화합물을 추가로 메톡실화제와 반응시켜 화학식 V의 화합물을 제조할 수 있다:



V

[0151]

[0152] (여기서

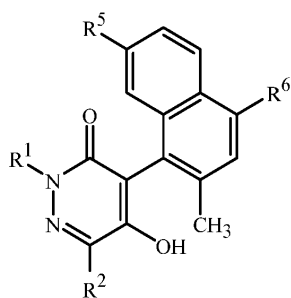
[0153] R^1 이 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0154] R^2 가 Cl이고;

[0155] R^5 가 H, F, Cl 또는 CH_3 이고;

[0156] R^6 이 H 또는 Cl임).

[0157] 화학식 V의 화합물을 탈메틸화제 (예컨대 모르폴린)와 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 제조할 수 있다:



VI

[0158]

[0159] (여기서

[0160] R^1 이 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0161] R^2 가 Cl이고;

[0162] R^5 가 H, F, Cl 또는 CH_3 이고;

[0163] R^6 이 H 또는 Cl임).

[0164] 바람직하게는 화학식 I, IV, V 및 VI의 화합물에서; R^1 이 메틸이다. 바람직하게는 화학식 IV, V 및 VI의 화합물에서; R^5 가 H이다. 바람직하게는 화학식 IV, V 및 VI의 화합물에서; R^6 이 CH_3 이다. 바람직하게는 화학식 IV, V 및 VI의 화합물에서; R^6 이 H이다. 화학식 VI의 화합물은 제초성 활성을 갖는 것으로 WO 2015/168010으로부터 공지된다.

[0165] 추가 상세설명 없이도, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 기재를 사용하여 본 개시내용을 충분한 정도로 이용할 수 있다고 여겨진다. 하기 비제한적 실시예는 본 개시내용의 예시이다. 하기 실시예에서의 단계는 전체 합성 변환에서 각각의 단계에 대한 절차를 예시하고, 각각의 단계에 대한 출발 물질은 반드시 다른 실시예 또는 단계에 절차가 기재된 특정한 제조 실시예 의해 제조된 것이 아닐 수 있다. 퍼센트는 크로마토그래피 용매 혼합물에 대한 것 또는 달리 나타낸 경우를 제외하고는 중량 기준이다. 크로마토그래피 용매 혼합물에 대한 부 및 퍼센트는 달리 나타내지 않는 한 부피 기준이다. 1H NMR 스펙트럼은 달리 나타내지 않는 한 $CDCl_3$ 중 테트라메틸실란으로부터의 ppm 다운필드로 보고되고; "s"는 단일선을 의미하고, "br s"는 넓은 단일선을 의미한다.

[0166] 합성 실시예 1

[0167] 6-아미노-5-클로로-4-메톡시-2-메틸-3(2H)-피리다지논의 제조

[0168] 메탄올 중 소듐 메톡시드의 용액 (4.4 M 용액 4.8 mL, 21.0 mmol)을 6-아미노-4,5-디클로로-2-메틸-3(2H)-피리다지논 (3.70 g, 19.1 mmol) 및 디옥산 (95 mL, 무수)의 현탁액에 빙수조로 냉각하면서 첨가하였다. 생성된 현탁액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 염화암모늄 용액 (150 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (150 mL)로 추출하였다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 2회 더 추출하고, 합한 유기

추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물 3.45 g을 황색 반고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz) δ 4.34 (br s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

[0169] 합성 실시예 2

[0170] 5,6-디클로로-4-메톡시-2-메틸-3(2H)-피리다지논의 제조

[0171] 6-아미노-5-클로로-4-메톡시-2-메틸-3(2H)-피리다지논 (즉 합성 실시예 1에서 수득한 생성물, 529 mg, 2.8 mmol), 염화구리 (II) (618 mg, 4.6 mmol) 및 아세트니트릴 (8 mL, 무수)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (0.48 mL, 90wt%, 3.6 mmol)를 빙수조로 냉각하면서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화암모늄 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화암모늄 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물 0.51 g을 황색 반고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz) δ 4.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

[0172] 합성 실시예 3

[0173] 2-메틸-4,5,6-트리클로로-3(2H)-피리다지논의 제조

[0174] 4,5-디클로로-1,2-디히드로-1-메틸-3,6-피리다진딘온 (10 g, 51 mmol), 옥시염화인 (8.4 g, 55 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (0.37 g, 5.1 mmol)의 혼합물을 압력 반응기에서 밀봉시키고, 120°C로 가열하였다. 반응물을 6시간 동안 교반하였다. 반응 동안, 반응 압력을 150 psig (1034 kPa)만큼 증가시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물 (100 mL)을 생성된 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 여과시키고, 물 (20 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 여과된 고체에 헥산 (30 mL)을 5°C에서 첨가하고, 여과시키고, 건조시켜 표제 화합물 8.7 g을 베이지색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz) δ 3.86 (s).

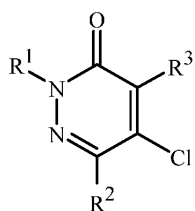
[0175] 합성 실시예 4

[0176] 5,6-디클로로-4-메톡시-2-메틸-3(2H)-피리다지논의 제조

[0177] 1°C에서 테트라히드로푸란 (96 mL) 중 2-메틸-4,5,6-트리클로로-3(2H)-피리다지논 (즉 합성 실시예 3에서 수득한 생성물, 12 g, 56 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (메탄올 중 25%, 12.7 g, 59 mmol)를 30 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 30 분에 걸쳐 가온하였다. 물 (100 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켜 베이지색 고체 21 g을 수득하였다. 고체를 메탄올/물 (60 mL/60 mL)로부터 재결정화시켜 표제 화합물 8.25 g을 베이지색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz) δ 4.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

[0178] 제조성 피리다지논의 제조에 유용한 합성 중간체의 대표적인 예는 표 1에 제시된다.

[0179] 표 1



R ¹	R ²	R ³
CH ₃	NH ₂	OCH ₃
CH ₃	Cl	OCH ₃
CH ₃	Cl	Cl

[0180]

[0181] 본원에 인용된 모든 특허 및 공보는 그 전문이 참조로 완전히 포함된다.