

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2021-0106381  
(43) 공개일자 2021년08월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 517/04 (2006.01) A61K 31/28 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 517/04 (2013.01)  
A61K 31/28 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2021-0022398  
(22) 출원일자 2021년02월19일  
심사청구일자 2021년02월19일  
(30) 우선권주장  
1020200021065 2020년02월20일 대한민국(KR)

(71) 출원인  
연세대학교 산학협력단  
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)  
(72) 발명자  
정진현  
경기도 고양시 일산동구 정발산로 95, 803동 104호 (마두동, 정발마을8단지청구빌라)  
잘라니 히테쉬쿠마르  
인도 382424 구자르트 아흐메다바드 찬드크헤다뉴 C. G.로드 오프 소나 스위트 홈 OPP C-12 파트  
에비뉴 플랫츠  
최인희  
전라남도 여수시 여객선터미널길 18-9 (교동)  
(74) 대리인  
특허법인다나

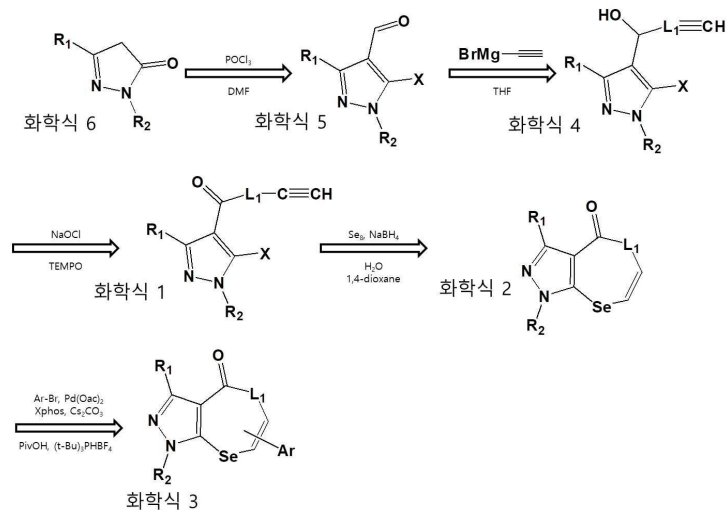
전체 청구항 수 : 총 16 항

## (54) 발명의 명칭 유기 셀레늄 화합물의 신규 합성방법

## (57) 요약

본 출원은 유기 셀레늄 화합물 중 하나인 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 간단하면서도 우수한 수율로 합성할 수 있고, 저온에서 친환경적이면서 높은 수율로 얻을 수 있는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법을 제공할 수 있다.

## 대표도 - 도3



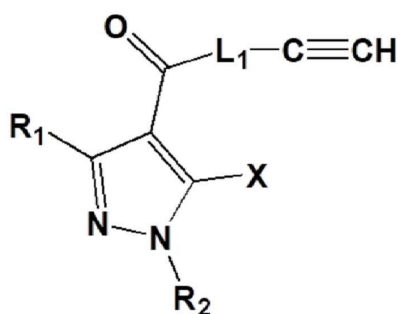
## 명세서

### 청구범위

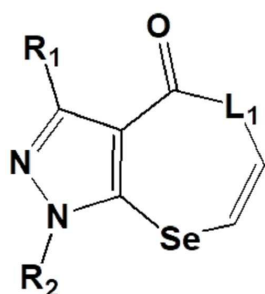
#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



화학식 1 및 2에서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알키닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알킬기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알케닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알키닐기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기 또는 환원자수 5 내지 30의 헤테로아릴기이고,

여기서, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알키닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알킬기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알케닐기 또는 탄소수 3 내지 20의 사이클로알키닐기는 각각 독립적으로 할로젠기로 치환되거나 비치환되며,

탄소수 6 내지 30의 아릴기 또는 환원자수 5 내지 30의 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알키닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알킬기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알케닐기 또는 탄소수 3 내지 20의 사이클로알키닐기로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

$L_1$ 은 단일결합, 탄소수 1 내지 20의 알킬렌기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐렌기 또는 탄소수 2 내지 20의 알키닐렌기이며,

X는 할로젠기이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물(P1)과 셀레늄(P2)의 몰 비(P1/P2)가 0.01 내지 1의 범위 내인 유

기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 무극성 용매에 용해된 것인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 상온에서 몰농도가 0.01 내지 1 mol/L의 범위 내인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 셀레늄은 양성자성 용매에 용해된 것인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 셀레늄은 상온에서 몰농도가 0.01 내지 1 mol/L의 범위 내인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 반응 단계는 환원제의 존재 하에 수행되는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 반응 온도가 100 °C 이하인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 하기 일반식 1에 따른 화학식 2로 표시되는 화합물의 수율( $Y_1$ )이 30% 이상인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법:

[일반식 1]

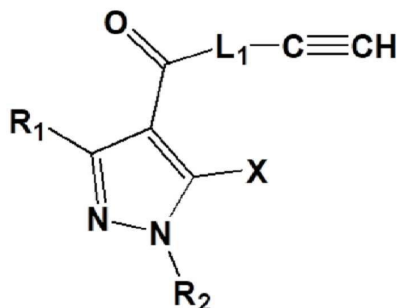
$$Y_1 = (W_{T,2} - W_{m,2}) / W_{T,2} \times 100 (\%)$$

일반식 1에서,  $W_{T,2}$ 는 이론적으로 수득할 수 있는 화학식 2로 표시되는 화합물의 중량이고,  $W_{m,2}$ 은 수득한 화학식 2로 표시되는 화합물의 중량이다.

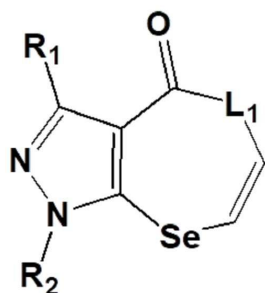
### 청구항 10

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 화합물의 합성하는 단계; 및 하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 아릴 할라이드(aryl halide)를 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 3으로 표시되는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법:

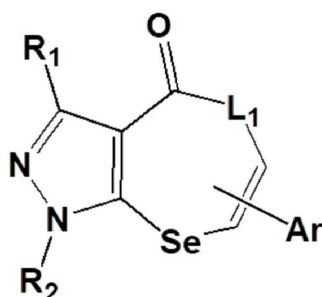
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



화학식 1 내지 3에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, 및 X는 제 1 항에서 정의한 것과 같고,

Ar은 아릴기이다.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 아릴 할라이드와 반응시키는 단계는 직접 탄소-수소 아릴화(C-H arylation) 촉매의 존재 하에 수행되고, 상기 직접 탄소-수소 아릴화 촉매는 팔라듐 화합물 및 포스핀 리간드를 포함하는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

#### 청구항 12

제10항에 있어서,

Ar은 할로젠기, 나이트로기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알키닐기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기 또는 탄소수 1 내지 20의 알킬 에스테르기로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐기인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

#### 청구항 13

제10항에 있어서, 하기 일반식 2에 따른 화학식 3으로 표시되는 화합물의 수율(Y<sub>2</sub>)이 15% 이상인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법:

[일반식 2]

$$Y_2 = (W_{T,3} - W_{m,3}) / W_{T,3} \times 100 (\%)$$

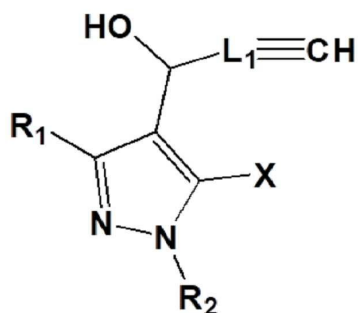
일반식 2에서, W<sub>T,3</sub>는 이론적으로 수득할 수 있는 화학식 3으로 표시되는 화합물의 중량이고, W<sub>m,3</sub>은 수득한 화학식 3으로 표시되는 화합물의 중량이다.

#### 청구항 14

제1항 또는 제10항에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 산화시켜 수득

된 유기 셀레늄 화합물의 합성방법:

[화학식 4]



화학식 4에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, 및 X는 제 1 항에서 정의한 것과 같다.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 화학식 4로 표시되는 화합물을 산화시키는 단계는,

하이포아할로젠산(hypohalous acid) 염 및 아민옥실(aminoxyl)기를 함유하는 화합물을 포함하는 산화제의 존재 하에서 수행되는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 하이포아할로젠산 염(P3)과 아민옥실기를 함유하는 화합물(P4)의 몰 비(P3/P4)가 10 내지 100의 범위 내인 유기 셀레늄 화합물의 합성방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 출원은 유기 셀레늄 화합물의 신규 합성방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0003] 유기 셀레늄 화합물은 조영장치 등으로 위치를 확인하여 환부를 절개하지 않고 치료하는 중재술(intervention) 등과 관련된 광역 생물학적 활성을 가지는 것으로 알려져있다.

[0004] 특히, 유기 셀레늄 중 하나인 메틸셀레노시스테인(MSC, methylselenocysteine)은 체내 효소에 의하여 메틸 셀레놀로 전환되어 활성화되고 활성산소를 발생하여 암세포 사멸작용을 하는 것이 밝혀져 관심의 대상이 되고 있다(비특허문헌 1 참조).

[0005] 최근 금속 및 산화제 조건 하에서 아렌 또는 헤테로아렌의 C-H활성화(C-H activation)를 통해 셀레나이드(selenide) 작용기를 삽입하는 유기 셀레늄 화합물의 합성기술이 다수 연구되고 있다. 예를 들면, 약 130℃에서 DMF(dimethylformamide) 용매에 2-클로로-3-카르보닐아렌, 셀레늄 및 붕소수소화 소듐를 사용하여 탄소-셀레늄(C-Se) 결합을 형성하였고, 팔라듐 촉매를 통한 크로스-커플링 반응(cross-coupling reaction)으로 유기 셀레늄 화합물 중 하나인 4H-셀레노크로멘-4-one(4H-selenochromen-4-one)을 형성하는 반응이 개시되어 있다(비특허문헌 2 참조). 그러나, 상기 4H-셀레노크로멘-4-one을 형성하는 반응은 고온 조건이 필요하고 상대적으로 적은 수율을 나타내어 보다 우수한 수율로 유기 셀레늄 화합물을 합성하는 방법을 개발이 요구되었다.

#### 선행기술문헌

## 비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Journal of Korean Association of Cancer Prevention 2004; 9(1): 8-18

(비특허문헌 0002) Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 3074.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 출원은 유기 셀레늄 화합물 중 하나인 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 보다 우수한 수율로 합성할 수 있는 신규한 유기 셀레늄 화합물의 합성방법을 제공하는데에 목적이 있다.

[0009] 또한, 본 출원은 저온에서 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 친환경적이면서 높은 수율로 얻을 수 있는 신규한 유기 셀레늄 화합물의 합성방법을 제공하는데에 목적이 있다.

[0010] 또한, 본 출원은 크로스-커플링 반응(cross-coupling reaction)을 통해 아릴(aryl)기로 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 얻을 수 있는 신규한 유기 셀레늄 화합물의 합성방법을 제공하는데에 목적이 있다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 본 출원에서 사용되는 용어인 상온은 특별히 가온 및 감온되지 않은 자연 상태의 온도로서, 약 10 °C 내지 30 °C 범위 내의 어느 한 온도, 예를 들면, 약 15 °C 이상, 약 18 °C 이상, 약 20 °C 이상, 또는 약 23 °C 이상이거나, 약 27 °C 이하인 온도를 의미할 수 있다.

[0013] 본 출원에서 사용되는 용어인 치환은 화합물의 탄소 원자에 결합된 수소 원자가 다른 치환기로 바뀌는 것을 의미하고, 치환되는 위치는 수소 원자가 치환되는 위치 즉, 치환기가 치환 가능한 위치라면 특별히 한정되지 않으며, 2개 이상 치환되는 경우에는 상기 치환기가 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0014] 본 출원에서 사용되는 용어인 치환기(substituent)는 탄화수소의 모체 사슬 상의 한 개 이상의 수소 원자를 대체하는 원자 또는 원자단을 의미한다. 이 때, 상기 치환기와 결합된 탄화수소의 모체 사슬에 있는 탄소를 본 출원에서는 치환 탄소라고 정의한다. 또한, 치환기는 하기에서 설명하나 이에 한정되는 것은 아니고, 상기 치환기는 본 출원에 특별한 기재가 없는 한 하기에서 설명하는 치환기로 추가로 치환되거나 어떠한 치환기로도 치환되지 않을 수 있다.

[0015] 본 출원에서 사용되는 용어인 알킬기 또는 알킬렌기는 탄소수를 특별히 한정하지 않으나 다른 기재가 없는 한, 탄소수 1 내지 20, 또는 탄소수 1 내지 16, 또는 탄소수 1 내지 12, 또는 탄소수 1 내지 8, 또는 탄소수 1 내지 6의, 또는 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기 또는 알킬렌기이거나, 탄소수 3 내지 20, 또는 탄소수 3 내지 16, 또는 탄소수 3 내지 12, 또는 탄소수 3 내지 8, 또는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기 또는 사이클로알킬렌기일 수 있다. 예를 들면, 알킬기 또는 알킬렌기는 구체적으로 메틸(렌), 에틸(렌), n-프로필(렌), 이소프로필(렌), n-부틸(렌), 이소부틸(렌), tert-부틸(렌), sec-부틸(렌), 1-메틸-부틸(렌), 1-에틸-부틸(렌), n-펜틸(렌), 이소펜틸(렌), 네오펜틸(렌), tert-펜틸(렌), n-헥실(렌), 1-메틸펜틸(렌), 2-메틸펜틸(렌), 4-메틸-2-펜틸(렌), 3,3-디메틸부틸(렌), 2-에틸부틸(렌), n-헵틸(렌), 1-메틸헥실(렌), n-옥틸(렌), tert-옥틸(렌), 1-메틸헵틸(렌), 2-에틸헥실(렌), 2-프로필펜틸(렌), n-노닐(렌), 2,2-디메틸헵틸(렌), 1-에틸프로필(렌), 1,1-디메틸프로필(렌), 이소헥실(렌), 2-메틸펜틸(렌), 4-메틸헥실(렌), 5-메틸헥실(렌) 등이 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 또한, 사이클로알킬기 또는 사이클로알킬렌기는 구체적으로 사이클로프로필(렌), 사이클로부틸(렌), 사이클로펜틸(렌), 3-메틸사이클로펜틸(렌), 2,3-디메틸사이클로펜틸(렌), 사이클로헥실(렌), 3-메틸사이클로헥실(렌), 4-메틸사이클로헥실(렌), 2,3-디메틸사이클로헥실(렌), 3,4,5-트리메틸사이클로헥실(렌), 4-tert-부틸사이클로헥실(렌), 사이클로헵틸(렌), 사이클로옥틸(렌) 등이 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0016] 본 출원에서 사용되는 용어인 알케닐기 또는 알케닐렌기는 탄소수를 특별히 한정하지 않으나 다른 기재가 없는 한 탄소수 2 내지 20, 또는 탄소수 2 내지 16, 또는 탄소수 2 내지 12, 또는 탄소수 2 내지 8, 또는 탄소수 2 내지 6, 또는 탄소수 2 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐기 또는 알케닐렌기이거나, 탄소수 3 내지 20, 또는

탄소수 3 내지 16, 또는 탄소수 3 내지 12, 또는 탄소수 3 내지 8, 또는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알케닐기 또는 사이클로알케닐렌기일 수 있다. 예를 들면, 알케닐기 또는 알케닐렌기는 구체적으로 에틸(렌), n-프로페닐(렌), 이소프로페닐(렌), n-부틸(렌), 이소부틸(렌), tert-부틸(렌), sec-부틸(렌), 1-메틸-부틸(렌), 1-에틸-부틸(렌), n-펜틸(렌), 이소펜틸(렌), 네오펜틸(렌), tert-펜틸(렌), n-헥세닐(렌), 1-메틸헥세닐(렌), 2-메틸헥세닐(렌), 4-메틸-2-헥세닐(렌), 3,3-디메틸부틸(렌), 2-에틸부틸(렌), n-헵테닐(렌), 1-메틸헥세닐(렌), n-옥테닐(렌), tert-옥테닐(렌), 1-메틸헵테닐(렌), 2-에틸헥세닐(렌), 2-프로필헵테닐(렌), n-노닐렌(렌), 2,2-디메틸헵테닐(렌), 1-에틸프로페닐(렌), 1,1-디메틸프로페닐(렌), 이소헥세닐(렌), 2-메틸헵테닐(렌), 4-메틸헥세닐(렌), 5-메틸헥세닐(렌) 등이 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 또한, 사이클로알케닐기 또는 사이클로알케닐렌기는 구체적으로 사이클로프로페닐(렌), 사이클로부틸(렌), 사이클로펜테닐(렌), 3-메틸사이클로펜테닐(렌), 2,3-디메틸사이클로펜테닐(렌), 사이클로헥세닐(렌), 3-메틸사이클로헥세닐(렌), 4-메틸사이클로헥세닐(렌), 2,3-디메틸사이클로헥세닐(렌), 3,4,5-트리메틸사이클로헥세닐(렌), 4-tert-부틸사이클로헥세닐(렌), 사이클로헵테닐(렌), 사이클로옥테닐(렌) 등이 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0017] 본 출원에서 사용되는 용어인 알킬닐기 또는 알킬닐렌기는 탄소수를 특별히 한정하지 않으나 다른 기재가 없는 한 탄소수 2 내지 20, 또는 탄소수 2 내지 16, 또는 탄소수 2 내지 12, 또는 탄소수 2 내지 8, 또는 탄소수 2 내지 6, 또는 탄소수 2 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬닐기이거나, 탄소수 3 내지 20, 또는 탄소수 3 내지 16, 또는 탄소수 3 내지 12, 또는 탄소수 3 내지 8, 또는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬닐기 또는 사이클로알킬닐렌기 일 수 있다. 예를 들면, 알킬닐기 또는 알킬닐렌기는 구체적으로 에틸(렌), n-프로피닐(렌), 이소프로피닐(렌), n-부틸(렌), 이소부틸(렌), tert-부틸(렌), sec-부틸(렌), 1-메틸-부틸(렌), 1-에틸-부틸(렌), n-펜틸(렌), 이소펜틸(렌), 네오펜틸(렌), tert-펜틸(렌), n-헥시닐(렌), 1-메틸헵틸(렌), 2-메틸헵틸(렌), 4-메틸-2-헵틸(렌), 3,3-디메틸부틸(렌), 2-에틸부틸(렌), n-헵틸(렌), 1-메틸헥시닐(렌), n-옥틸(렌), tert-옥틸(렌), 1-메틸헵틸(렌), 2-에틸헥틸(렌), 2-프로필헵틸(렌), n-노닐(렌), 2,2-디메틸헵틸(렌), 1-에틸프로피닐(렌), 1,1-디메틸프로피닐(렌), 이소헥시닐(렌), 2-메틸헵틸(렌), 4-메틸헥시닐(렌), 5-메틸헥시닐(렌) 등이 있으나, 이들에 한정되지 않고, 사이클로알킬닐기 또는 사이클로알킬닐렌기는 구체적으로 사이클로프로피닐(렌), 사이클로부틸(렌), 사이클로펜틸(렌), 3-메틸사이클로펜틸(렌), 2,3-디메틸사이클로펜틸(렌), 사이클로헥시닐(렌), 3-메틸사이클로헥시닐(렌), 4-메틸사이클로헥시닐(렌), 2,3-디메틸사이클로헥시닐(렌), 3,4,5-트리메틸사이클로헥시닐(렌), 4-tert-부틸사이클로헥시닐(렌), 사이클로헵틸(렌), 사이클로옥틸(렌) 등이 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0018] 본 출원에서 사용되는 용어인 아릴기는 방향족 탄화수소 고리로부터 하나의 수소가 제거된 방향족 고리를 의미하고, 상기 방향족 탄화수소 고리는 단환식 또는 다환식 고리를 포함할 수 있다. 상기 아릴기는 탄소수를 특별히 한정하지 않으나 다른 기재가 없는 한 탄소수 6 내지 30, 또는 탄소수 6 내지 26, 또는 탄소수 6 내지 22, 또는 탄소수 6 내지 20, 또는 탄소수 6 내지 18, 또는 탄소수 2 내지 15의 아릴기 일 수 있다. 구체적으로 예를 들면, 페닐기, 바이페닐기, 터페닐기, 나프틸기, 안트라센기, 페난트렌기, 파이레닐기, 페릴레닐기, 크라이센기, 플루오렌기 등이 될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 출원에서 사용되는 용어인 아릴렌기는 아릴기에 결합 위치가 두 개 있는 것 즉 2가기를 의미한다. 이들은 각각 2가기 인 것을 제외하고는 전술한 아릴기의 설명이 적용될 수 있다.

[0019] 본 출원에서 사용되는 용어인 헤테로아릴기는 탄소가 아닌 이종원자를 1개 이상 포함하는 방향족 고리로서, 구체적으로 상기 이종원자는 산소, 질소, 셀레늄, 규소 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 원자를 1개 이상 포함할 수 있다. 상기 이종원자를 포함하는 방향족 고리는 단환식 또는 다환식 고리를 포함할 수 있다. 상기 헤테로아릴기는 탄소수를 특별히 한정하지 않으나 다른 기재가 없는 한 탄소수 2 내지 30, 또는 탄소수 2 내지 26, 또는 탄소수 2 내지 22, 또는 탄소수 2 내지 20, 또는 탄소수 2 내지 18, 또는 탄소수 2 내지 15의 헤테로아릴기일 수 있다. 다른 예시에서 헤테로아릴기는 환원자수가 5 내지 30, 5 내지 25, 5 내지 20, 5 내지 15, 5 내지 10 또는 5 내지 8의 헤테로아릴기일 수 있다. 구체적으로 예를 들면, 티오펜기, 퓨란기, 피롤기, 이미다졸릴기, 티아졸릴기, 옥사졸릴기, 옥사디아졸릴기, 트리아졸릴기, 피리딜기, 비피리딜기, 피리미딜기, 트리아지닐기, 아크리딜기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 퀴놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 퀴놀살리닐기, 프탈라지닐기, 피리도피리미디닐기, 피리도피라지닐기, 피라지노피라지닐기, 이소퀴놀리닐기, 인돌기, 카바졸릴기, 벤즈옥사졸릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조카바졸릴기, 디벤조카바졸릴기, 벤조티오펜기, 디벤조티오펜기, 벤조퓨란기, 디벤조퓨란기, 벤조실릴기, 디벤조실릴기, 페난트롤리닐기(phenanthrolinyl group), 이소옥사졸릴기, 티아디아졸릴기, 페노티아지닐기, 페녹사진기 및 이들의 축합구조 등이 있으나, 이들에만 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 출원에서 사용되는 용어인 헤테로아릴렌기는 헤테로아릴기에 결합 위치가 두 개 있는 것 즉 2가기를 의미한다.



이들은 각각 2가인 것을 제외하고는 전술한 헤테로아릴기의 설명이 적용될 수 있다.

[0020] 본 출원에서 사용되는 용어인 할로겐기의 예시로는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 아이오딘(I)이 있다.

[0021] 본 출원에서 사용되는 용어인 알콕시기는 알킬기가 결합된 알콕시기, 사이클로알킬기가 결합된 알콕시기 또는 아릴기가 결합된 알콕시기일 수 있고, 상기 알콕시기는 탄소수를 특별히 한정하지 않으나 다른 기재가 없는 한 탄소수 1 내지 20, 또는 탄소수 1 내지 16, 또는 탄소수 1 내지 12, 또는 탄소수 1 내지 8, 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기일 수 있다. 예를 들면, 알콕시기는 구체적으로 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, i-프로필옥시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜틸옥시, 네오펜틸옥시, 이소펜틸옥시, n-헥실옥시, 3,3-디메틸부틸옥시, 2-에틸부틸옥시, n-옥틸옥시, n-노닐옥시, n-데실옥시, 벤질옥시, p-메틸벤질옥시 등이 될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0022] 본 출원에서 사용되는 용어인 알킬 에스테르기는 에스테르기에 알킬기가 치환된 것으로서 알킬기는 전술한 바와 동일하므로 구체적인 내용은 생략한다. 알킬 에스테르기는 탄소수를 특별히 한정하지 않으나 다른 기재가 없는 한 탄소수 1 내지 20, 또는 탄소수 1 내지 16, 또는 탄소수 1 내지 12, 또는 탄소수 1 내지 8, 또는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 에스테르기일 수 있다.

[0024] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 유기 셀레늄 화합물 중 하나인 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 간단하면서도 우수한 수율로 합성할 수 있다.

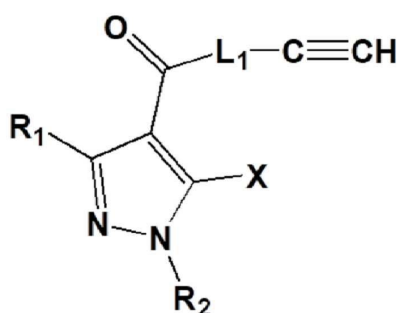
[0025] 또한, 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 종래에 약 100 °C가 넘는 고온 환경에서 낮은 수율로 유기 셀레늄 화합물을 합성할 수 있는 방법을 개선한 것으로, 저온에서 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 친환경적이면서 높은 수율로 얻을 수 있다.

[0026] 또한, 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 크로스-커플링 반응(cross-coupling reaction)을 통해 아릴(aryl)기로 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 우수한 수율로 합성할 수 있다.

[0028] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법일 수 있다.

[0029] 도 1을 참조하면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물로 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 수득하는 과정을 확인할 수 있다. 특히, 화학식 1로 표시되는 화합물의 에틸닐기와 함께, 할로젠기인 X를 제거하면서 그 자리를 셀레늄으로 채우는 고리화 과정을 확인할 수 있고, 이에 대한 반응물로 하기 화학식 2로 표시되는 화합물임을 알 수 있다.

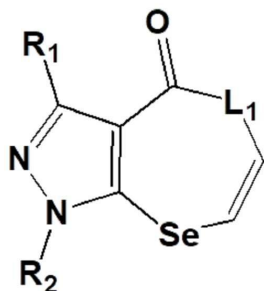
[0030] [화학식 1]



[0031]



[0032] [화학식 2]



[0033]

[0034] 화학식 1 및 2에서,

[0035]  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알키닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알킬기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알케닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알키닐기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기 또는 환원자수 5 내지 30의 헤테로아릴기일 수 있다.

[0036] 여기서, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알키닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알킬기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알케닐기 또는 탄소수 3 내지 20의 사이클로알키닐기는 각각 독립적으로 할로젠기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0037] 또한, 탄소수 6 내지 30의 아릴기 또는 환원자수 5 내지 30의 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알키닐기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알킬기, 탄소수 3 내지 20의 사이클로알케닐기 또는 탄소수 3 내지 20의 사이클로알키닐기로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0038] 화학식 1에서,  $R_1$ 은 알킬기 또는 사이클로알킬기인 것이 적절할 수 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에서 케톤기의 전자 당김힘(electron-withdrawing power)으로 인해 부반응이 발생할 수 있는데, 상기 케톤기 근처에 있는 상기  $R_1$ 이 전자가 많은 알킬기 또는 사이클로알킬기인 경우에 상기 케톤기의 전자 당김힘을 감소시켜, 수율을 높일 수 있다. 또한, 화학식 1에서,  $R_2$ 는 탄소수 6 내지 30의 아릴기인 것이 적절할 수 있다.

[0039] 화학식 1에서,  $L_1$ 은 단일결합, 탄소수 1 내지 20의 알킬렌기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐렌기 또는 탄소수 2 내지 20의 알키닐렌기일 수 있다. 또한,  $L_1$ 은 단일결합인 것이 적절할 수 있다.

[0040] 화학식 1에서,  $X$ 는 할로젠기이고, 구체적으로는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 및 아이오딘(I)으로 이루어진 군에서 선택된 하나일 수 있다.

[0041] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 에틸닐기는 셀레늄(정확히는 셀레나이드)을 통해, 할로젠기인  $X$ 를 제거하면서 그 자리를 셀레늄으로 채워 고리화한다. 즉, 상기 반응시키는 단계에서, 상기 고리화된 구조를 이루는 구성요소로써 셀레늄을 삽입할 수 있다.

[0042] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계에서, 화학식 1로 표시되는 화합물(P1)과 셀레늄(P2)의 몰 비(P1/P2)가 0.01 이상, 0.05 이상, 0.1 이상, 0.15 이상, 0.2 이상, 0.25 이상, 0.3 이상 또는 0.35 이상일 수 있고, 다른 예시에서 상기 몰 비(P1/P2)가 1 이하, 0.9 이하, 0.8 이하, 0.7 이하, 0.6 이하, 0.5 이하 또는 0.4 이하일 수 있다. 여기서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물(P1)과 셀레늄(P2)의 몰 비(P1/P2)는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다.

[0043] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 무극성 용매에 용해된 것일 수 있다. 상기 무극성 용매는 진공의 유전율에 대한 상대적인 유전율인 상대 유전 상수(dielectric constant)가 15 미만인 용매를 의미하고, 예를 들면 헥산, 벤젠, 톨루엔 및 1,4-디옥산 등이 있으며 이에 제한되는 것은 아니다.

[0044] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 무극성 용매에 용해된 경우에는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 화학적 안정성을 높여 부반응을 감소시킬 수 있다.

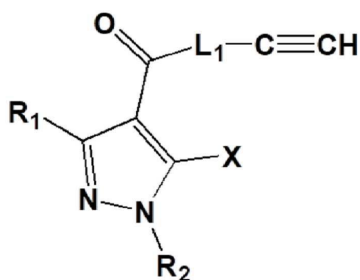
- [0045] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 무극성 용매에 용해된 것인 경우에는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 몰농도가 0.01 mol/L 이상, 0.02 mol/L 이상, 0.03 mol/L 이상, 0.04 mol/L 이상, 0.05 mol/L 이상, 0.06 mol/L 이상, 0.07 mol/L 이상 또는 0.08 mol/L 이상일 수 있고, 다른 예시에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 몰농도가 1 mol/L 이하, 0.75 mol/L 이하, 0.5 mol/L 이하, 0.25 mol/L 이하, 0.1 mol/L 이하 또는 0.09 mol/L 이하일 수 있다. 여기서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 몰농도는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다. 또한, 상기 몰농도는 상온에서의 몰농도일 수 있다.
- [0046] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계에서, 셀레늄은 양성자성 용매(protic solvent)에 용해된 것일 수 있다. 상기 양성자성 용매는 양성자를 비교적 쉽게 제공할 수 있는 용매로서 물, 히드록시기를 함유하는 화합물 또는 카르복실산 기를 함유하는 화합물 등이 될 수 있고, 예를 들면 물, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 포름산 및 아세트산 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계는 반응 온도가 100 °C 이하, 90 °C 이하, 80 °C 이하, 70 °C 이하, 60 °C 이하 또는 50 °C 이하일 수 있고, 다른 예시에서, 상기 반응 온도가 -10 °C 이상, 0 °C 이상, 10 °C 이상 또는 20 °C 이상일 수 있다. 여기서, 상기 반응 온도는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다.
- [0048] 종래의 셀레늄을 반응시키는 단계는 셀레늄과 수소화 붕소 나트륨( $\text{NaBH}_4$ , Sodium borohydride)을 무수 조건 하에서 디메틸포름아마이드(DMF, Dimethylformamide)에 용해시키고, 약 135 °C의 고온 조건에서 수행되었다. 반면에, 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계는, 상기과 같이 양성자성 용매(protic solvent)를 사용하는 경우에 반응 온도가 상기 범위 내에 있을 수 있으므로, 고온 조건에서 수행되던 종래의 셀레늄을 반응시키는 단계에 비해 저온 조건에서 수행될 수 있다.
- [0049] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계에서, 셀레늄이 양성자성 용매에 용해된 상태인 경우에는, 상기 셀레늄의 몰농도가 0.01 mol/L 이상, 0.02 mol/L 이상, 0.03 mol/L 이상, 0.04 mol/L 이상, 0.05 mol/L 이상, 0.06 mol/L 이상, 0.07 mol/L 이상, 0.08 mol/L 이상, 0.09 mol/L 이상 또는 0.1 mol/L 이상일 수 있고, 다른 예시에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 몰농도가 1 mol/L 이하, 0.8 mol/L 이하, 0.6 mol/L 이하, 0.4 mol/L 이하 또는 0.2 mol/L 이하일 수 있다. 여기서, 상기 셀레늄의 몰농도는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다. 또한, 상기 몰농도는 상온에서의 몰농도일 수 있다.
- [0050] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계에서, 환원제의 존재 하에 수행될 수 있다. 셀레늄을 삽입하기 위해서는 셀레늄을 셀레늄의 이온화 형태인 셀레나이드(selenide)인 상태로 전환하는 것이 바람직하다. 상기 셀레나이드는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 에틸기와 함께, 할로젠기인 X를 제거하면서 그 자리를 셀레늄으로 채우는 고리화에 매우 중요하며, 상기 고리화를 위해 한 용기 내(in-situ)에서 합성될 수도 있다.
- [0051] 상기 환원제는 셀레늄을 셀레나이드인 상태로 전환할 수 있다. 상기 환원제는 당업계에서 사용하는 공지된 것을 사용할 수 있고, 예를 들면 수소화 붕소 나트륨, 이산화황, 암모니아 또는 황화수소 등이 있으나, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.
- [0052] 본 출원의 일 예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시키는 단계에서, 양성자성 용매와 환원제를 동시에 사용하는 경우에는, 전술한 바와 같이 종래의 셀레늄을 반응시키는 단계에 비해 저온 조건에서 셀레늄을 반응시키는 단계가 수행될 수 있고, 더 높은 수율을 나타낼 수 있다.
- [0054] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 하기 일반식 1에 따른 화학식 2로 표시되는 화합물의 수율( $Y_1$ )이 30% 이상, 33% 이상, 36% 이상, 39% 이상 또는 42% 이상일 수 있다.
- [0055] [일반식 1]
- [0056] 
$$Y_1 = (W_{T,2} - W_{m,2}) / W_{T,2} \times 100 (\%)$$
- [0057] 일반식 1에서,  $W_{T,2}$ 는 이론적으로 수득할 수 있는 화학식 2로 표시되는 화합물의 중량이고,  $W_{m,2}$ 은 수득한 화학식 2로 표시되는 화합물의 중량이다.

[0058] 전술한 바와 같이, 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 양성자성 용매 등의 사용으로, 종래 셀레늄을 반응시키는 단계에 비해 저온 수행이 가능하고 보다 높은 수율을 확보할 수 있다.

[0060] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 셀레늄을 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 화합물의 합성하는 단계; 및 하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 아릴 할라이드(aryl halide)를 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 3으로 표시되는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법일 수 있다. 여기서, 하기 화학식 1 및 2는 전술한 바와 동일하므로 중복되는 설명은 생략하기로 한다.

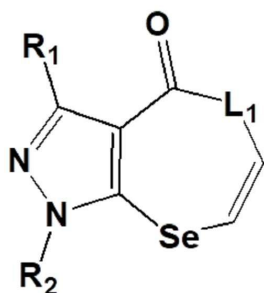
[0061] 도 2를 참조하면, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물로 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 수득하는 과정을 확인할 수 있다. 특히, 화학식 2로 표시되는 화합물의 셀레늄(Se)에 가장 인접한 탄소에서 아릴기가 치환되는 과정을 확인할 수 있고, 이에 대한 반응물로 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물임을 알 수 있다.

[0062] [화학식 1]



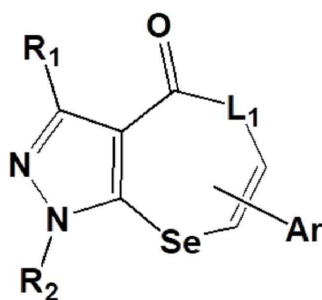
[0063]

[0064] [화학식 2]



[0065]

[0066] [화학식 3]



[0067]

[0068] 화학식 3에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 L<sub>1</sub>에 대한 설명은 상기 화학식 1의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 L<sub>1</sub>과 동일하므로 자세한 내용은 생략한다.

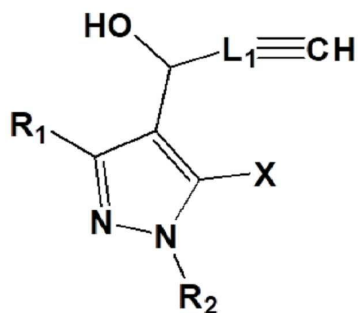
[0069] Ar은 아릴기일 수 있다. 또한, 상기 Ar은 할로젠기, 나이트로기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알케닐기, 탄소수 2 내지 20의 알킬닐기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기 또는 탄소수 1 내지 20의 알킬 에스테르기로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐기인 것이 적절할 수 있다.

[0070] 본 출원의 일 예에 따른 화학식 2로 표시되는 화합물과 아릴 할라이드(aryl halide)를 반응시키는 단계는 직접 탄소-수소 아릴화(direct C-H arylation)을 통해서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물에서 셀레늄(Se)에 가장

인접한 탄소에 아릴기를 치환할 수 있다.

- [0071] 상기 직접 탄소-수소 아릴화는 직접 탄소-수소 아릴화 촉매(C-H arylation catalyst)의 존재 하에서 수행될 수 있다.
- [0072] 상기 직접 탄소-수소 아릴화 촉매는 팔라듐 화합물 및 포스핀 리간드를 포함할 수 있다. 상기 팔라듐 화합물은 팔라듐 이온을 발생시킬 수 있으면 특별히 제한되는 것은 아니고, 당업계에서 소위 팔라듐 촉매(palladium catalyst)인 것을 사용할 수 있다. 예를 들면, 상기 팔라듐 화합물은  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  또는  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  등이 있다. 여기서, Ph는 페닐기를 의미하고, OAc는 아세테이트를 의미한다. 또한, 상기 포스핀 리간드는 인(P)을 중심원소로 하는 리간드(ligand)의 일종으로서, 당업계에서 사용하는 것이라면 특별히 제한되지 않고, 예를 들면 XPhos(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl), XantPhos(9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphine)), SPhos(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl), RuPhos(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl), JhonPhos(2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl) 또는 tBuXPhos(2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl)등이 있다.
- [0073] 팔라듐 화합물 및 포스핀 리간드를 포함한 직접 탄소-수소 아릴화 촉매는 아릴 할라이드와 상기 화학식 2로 표시되는 화합물이 결합할 때, 산화적 첨가를 시작으로 크로스-커플링 반응(cross-coupling reaction)이 이루어지고, 이로 인해 직접 탄소-수소 아릴화가 수행될 수 있다.
- [0074] 또한, 직접 탄소-수소 아릴화 촉매는 팔라듐 화합물의 팔라듐 이온이 팔라듐 반응 중간체를 형성하도록 피발산(pivalic acid) 및 알칼리 카보네이트(alkali carbonate) 추가로 포함할 수 있고, 당업계에서 팔라듐 촉매를 사용하는 아릴레이션에 주로 이용되는  $\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{HBF}_4$  등도 추가적으로 포함될 수 있다.
- [0075] 본 출원의 일 예에 따른 화학식 2로 표시되는 화합물과 아릴 할라이드(aryl halide)를 반응시키는 단계는 반응 온도가 100 °C 이상, 105 °C 이상, 110 °C 이상, 115 °C 이상, 120 °C 이상, 125 °C 이상 또는 130 °C 이상일 수 있고, 다른 예에서, 상기 반응 온도가 200 °C 이하, 180 °C 이하, 160 °C 이하 또는 140 °C 이하일 수 있다. 여기서, 상기 반응 온도는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다.
- [0076] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 하기 일반식 2에 따른 화학식 3으로 표시되는 화합물의 수율( $Y_2$ )이 15% 이상, 17% 이상, 19% 이상, 21% 이상 또는 23% 이상일 수 있다.
- [0077] [일반식 2]
- [0078]  $Y_2 = (W_{T,3} - W_{m,3}) / W_{T,3} \times 100$  (단위: %)
- [0079] 일반식 2에서,  $W_{T,3}$ 는 이론적으로 수득할 수 있는 화학식 3으로 표시되는 화합물의 중량이고,  $W_{m,3}$ 은 수득한 화학식 3으로 표시되는 화합물의 중량이다.
- [0080] 본 출원은 크로스-커플링 반응(cross-coupling reaction)을 통해 화학식 3으로 표시되는 화합물을 우수한 수율로 합성할 수 있다.
- [0082] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 산화시켜 수득할 수 있다. 하기 화학식 4로 표시되는 화합물의 2차 알코올기는 산화를 통해 케톤기로 전환될 수 있다. 즉, 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 산화시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0083] [화학식 4]



[0084]

[0085] 화학식 4에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, L<sub>1</sub> 및 X에 대한 설명은 상기 화학식 1의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, L<sub>1</sub> 및 X와 동일하므로 자세한 내용은 생략한다.

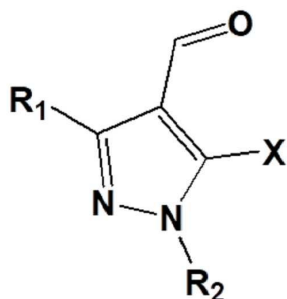
[0086] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 산화제의 존재 하에서 산화될 수 있고, 상기 산화제는 당업계에서 사용하는 공지된 것을 사용할 수 있고, 예를 들면 pyridinium chlorochromate(PCC), 이산화망간, dess-martin periodinane(DMP), TEMPO, NaOCl 또는 이들의 조합 등이 있으나, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.

[0087] 상기 산화제는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수율을 고려하면 하이포아할로젠산(hypohalous acid) 염 및 아민옥실(aminoxyl)기를 함유하는 화합물을 포함하는 산화제를 사용하는 것이 적절할 수 있다. 또한, 하이포아 할로젠산 염(P3)과 아민옥실기를 함유하는 화합물(P4)의 몰 비(P3/P4)가 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 45 이상, 50 이상 또는 55 이상일 수 있고, 다른 예시에서 상기 몰 비(P3/P4)는 100 이하, 95 이하, 90 이하, 85 이하, 80 이하, 75 이하, 70 이하 또는 65 이하일 수 있다. 여기서, 하이포아 할로젠산 염(P3)과 아민옥실기를 함유하는 화합물(P4)의 몰 비(P3/P4)는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다.

[0088] 본 출원의 일 예에 따른 화학식 4로 표시되는 화합물을 산화시키는 단계는 반응 온도가 -20 °C 이상, -15 °C 이상, -10 °C 이상, -5 °C 이상 또는 0 °C 이상일 수 있고, 다른 예시에서, 상기 반응 온도가 40 °C 이하, 30 °C 이하, 20 °C 이하 또는 10 °C 이하일 수 있다. 여기서, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 수득하는 단계의 반응 온도는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다.

[0090] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법에서, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물로 수득할 수 있다.

[0091] [화학식 5]



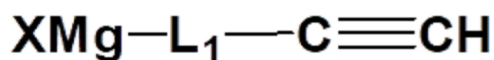
[0092]

[0093] 화학식 5에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 X에 대한 설명은 상기 화학식 1의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 X와 동일하므로 자세한 내용은 생략한다.

[0094] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물에 그리냐르 시약(Grignard reagent)으로 알려진 유기마그네슘 화합물을 적용하여 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 수득하는 것을 포함할 수 있다.

[0095] 상기 그리냐르 시약(Grignard reagent)은 하기 화학식 7로 표시될 수 있다.

[0096] [화학식 7]



[0097]

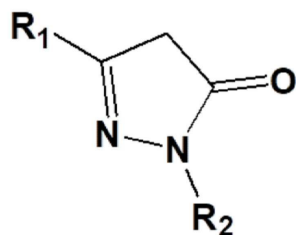
[0098] 화학식 7에서,  $\text{L}_1$  및 X에 대한 설명은 상기 화학식 1의  $\text{L}_1$  및 X와 동일하므로 자세한 내용은 생략한다.

[0099] 상기 화학식 5로 표시되는 화합물은 유기마그네슘 화합물과 그리냐르 반응(Grignard reaction)에 의해서, 포르밀기를 알코올기로 전환할 수 있다. 즉, 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 그리냐르 반응시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0100] 본 출원의 일 예에 따른 화학식 5로 표시되는 화합물을 그리냐르 반응시키는 단계는 반응 온도가  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상,  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상,  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상,  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상 또는  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상일 수 있고, 다른 예시에서, 상기 반응 온도가  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하,  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하 또는  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하일 수 있다. 여기서, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 그리냐르 반응시키는 단계의 반응 온도는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다.

[0101] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법에서, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물은 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물로 수득할 수 있다.

[0102] [화학식 6]



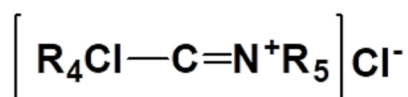
[0103]

[0104] 화학식 5에서,  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 에 대한 설명은 상기 화학식 1의  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 와 동일하므로 자세한 내용은 생략한다.

[0105] 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물에 빌스마이어 시약(Vilsmeier reagent)과 반응시켜 빌스마이어-해크 반응(Vilsmeier-Haack reaction)을 통해 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 수득하는 것을 포함할 수 있다. 즉, 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법은 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 빌스마이어-해크 반응시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0106] 상기 빌스마이어 시약(Vilsmeier reagent)은 하기 화학식 8로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0107] [화학식 8]



[0108]

[0109] 화학식 8에서,  $\text{R}_4$ 는 메틸기 또는 에틸기이고,  $\text{R}_5$ 는 수소 또는 메틸기일 수 있다. 또한, 상기 빌스마이어 시약(Vilsmeier reagent)은 당업계에서 상업적으로 입수 가능한 경우라면 그에 따라서 사용할 수도 있고, 염화포스포릴( $\text{POCl}_3$ ) 및 디메틸포름아마이드(DMF) 등을 혼합하는 등 직접 제조하여 사용할 수도 있다.

[0110] 본 출원의 일 예에 따른 화학식 6으로 표시되는 화합물을 빌스마이어-해크 반응시키는 단계는 반응 온도가  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상,  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상,  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상,  $105\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상,  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상 또는  $115\text{ }^{\circ}\text{C}$  이상일 수 있고, 다른 예시에서, 상기 반응 온도가  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하,  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하,  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하 또는  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  이하일 수 있다. 여기서, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 빌스마이어-해크 반응시키는 단계의 반응 온도는 상기 나열된 상한 및 하한을 적절히 선택하여 형성된 범위 내에 있을 수 있다.



## 발명의 효과

- [0112] 본 출원은 유기 셀레늄 화합물 중 하나인 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 간단하면서도 우수한 수율로 합성할 수 있는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법을 제공할 수 있다.
- [0113] 또한, 본 출원은 저온에서 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 친환경적이면서 높은 수율로 얻을 수 있는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법을 제공할 수 있다.
- [0114] 또한, 본 출원은 크로스-커플링 반응(cross-coupling reaction)을 통해 아릴(aryl)기로 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 우수한 수율로 합성할 수 있는 유기 셀레늄 화합물의 합성방법을 제공할 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

- [0116] 도 1은 화학식 1로 표시되는 화합물로 화학식 2로 표시되는 화합물을 수득하는 과정을 간략히 나타낸 도면이다.
- 도 2는 화학식 2로 표시되는 화합물로 화학식 3으로 표시되는 화합물을 수득하는 과정을 간략히 나타낸 도면이다.
- 도 3은 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법의 일련 과정을 간략히 나타낸 도면이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

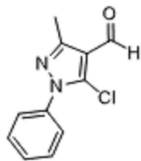
- [0117] 이하, 하기 내용을 통해 본 발명을 구체적으로 설명하나, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0118] 또한, 하기 설명에 앞서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 에티닐 케톤화 피라졸론(pyrazolone) 유도체, 화학식 2로 표시되는 화합물은 셀레노피라노 피라졸론 유도체, 화학식 3으로 표시되는 화합물은 아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체, 화학식 4로 표시되는 화합물은 에티닐 알코올화 피라졸론 유도체, 화학식 5로 표시되는 화합물은 포르밀화 피라졸론 유도체 및 화학식 6으로 표시되는 화합물은 피라졸론 유도체라고 지칭될 수 있다.
- [0119] 에티닐 케톤화 피라졸론(pyrazolone) 유도체를 수득하기 위해서는 반응물로써 에티닐 알코올화 피라졸론 유도체를 사용할 수 있다. 상기 에티닐 알코올화 피라졸론 유도체는 상업적 판매가 이루어져 입수가 가능한 경우라면 그에 따라서 수득할 수도 있으나, 하기 제조예에서와 같이 일련의 합성방법을 통해 상기 에티닐 알코올화 피라졸론 유도체를 수득할 수도 있다. 또한, 하기 제조예에서 일련의 합성방법에서 피라졸론 유도체 또는 포르밀화 피라졸론 유도체를 상업적으로 입수 가능한 경우라면 그에 따라서 수득할 수도 있고, 상기 피라졸론 유도체는 하이드라진(hydrazine)과 알킬아세토아세테이트(alkylacetoacetate) 유도체로 합성할 수 있다(참조문헌: M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 100.).
- [0120] 도 3을 참조하면 본 출원의 일 예에 따른 유기 셀레늄 화합물의 합성방법의 일련 과정을 나타내고 있다.
- [0122] 1. 에티닐 알코올화 피라졸론(pyrazolone) 유도체의 제조예
- [0123] (1) 피라졸론(pyrazolone) 유도체로 포르밀화 피라졸론 유도체를 수득하는 단계
- [0124] 상업적으로 입수한 피라졸론 유도체를 환류 시스템(reflux system) 하에서 빌스마이어 시약(Vilsmeier reagent)과 혼합하고, 약 100 내지 120 °C에서 약 20분 동안 건조 질소 분위기 하에서 반응(빌스마이어-해크 반응, Vilsmeier-Haack reaction)시켜서 포르밀화 피라졸론 유도체가 포함된 반응물을 수득하였다. 이 때, 상기 빌스마이어 시약은 염화포스포릴( $\text{POCl}_3$ , 0.12mol, 11.27mL)을 빙냉 상태의 디메틸포름아마이드(DMF, 0.52mol, 4mL)에 적가하여 준비하였다.
- [0125] 상기 반응물을 냉각시키기 위해 빙냉수(200 mL)를 부어 1시간 동안 교반시켰다. 이후, 냉각된 반응물을 에틸 아세테이트(ethyl acetate)로 추출한 후 추출물을 물로 세척하였고, 상기 세척물을 황산 나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 및 진공 농축한 뒤, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 포르밀화 피라졸론 유도체를 수득하였다.
- [0126] 하기는 본 단계에서 사용된 피라졸론 유도체와 수득된 포르밀화 피라졸론 유도체의 구체적인 예시를 나타낸 것



이다.

[0127] 가. [화합물 5a]: 5-클로로-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카발데하이드

[0128] [화합물 5a]



[0129]

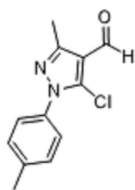
[0130] (5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde)

[0131] 상기 피라졸론 유도체는 5-메틸-2-페닐-2,4-다이하이드로-3H-피라졸-3-온 (5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 3.0g, 17.22mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 5a] 황색 고체(m.p. 143~145℃, 수율 66%) 2.5g(11.33mmol)을 수득하였다.

[0132]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.2 Hz, 5H), 2.55 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.03 (s), 151.93 (s), 137.09 (s), 129.39 (d, J = 8.1 Hz), 125.34 (s), 117.56 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 14.00 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$  221.0482 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 221.0480.

[0133] 나. [화합물 5b]: 5-클로로-3-메틸-1-(p-톨릴)-1H-피라졸-4-카발데하이드

[0134] [화합물 5b]



[0135]

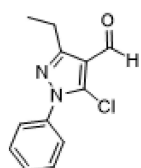
[0136] (5-chloro-3-methyl-1-(p-tolyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde)

[0137] 상기 피라졸론 유도체는 5-메틸-2-(p-톨릴)-2,4-다이하이드로-3H-피라졸-3-온(5-methyl-2-(p-tolyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 5.0g, 26.56mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 5b] 황색 고체(m.p. 178~180℃, 수율 41.71%) 2.6g(11.08mmol)을 수득하였다.

[0138]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.55 (s), 151.33 (s), 139.16 (s), 134.28 (s), 133.16 (s), 129.58 (s), 124.78 (s), 117.03 (s), 20.98 (s), 13.57 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$  235.0638 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

[0139] 다. [화합물 5c]: 5-클로로-3-에틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카발데하이드

[0140] [화합물 5c]



[0141]

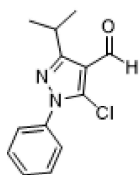
[0142] (5-chloro-3-ethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde)

[0143] 상기 피라졸론 유도체는 5-에틸-2-페닐-2,4-다이하이드로-3*H*-피라졸-3-온(5-ethyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 2.0g, 10.63mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=30:1)로 하여 상기 [화합물 5c] 황색 고체(m.p.57~58℃, 수율 80.21%) 2.0g(8.52mmol)을 수득하였다.

[0144]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 5H), 2.96 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.85 (s), 157.12 (s), 137.16 (s), 133.79 (s), 129.34 (d,  $J$  = 11.4 Hz), 125.37 (s), 116.91 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 21.74 (s), 12.72 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$  235.0638 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 235.0632.

[0145] 라. [화합물 5d]: 5-클로로-3-이소프로필-1-페닐-1*H*-피라졸-4-카발데하이드

[0146] [화합물 5d]



[0147]

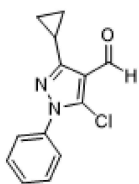
[0148] (5-chloro-3-isopropyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde)

[0149] 상기 피라졸론 유도체는 5-이소프로필-2-페닐-2,4-다이하이드로-3*H*-피라졸-3-온(5-isopropyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 2.5g, 12.36mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=30:1)로 하여 상기 [화합물 5d] 황색 액체(수율 29.86%) 0.918g(3.69mmol)을 수득하였다.

[0150]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 5H), 3.51 (dt,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.34 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.81 (s), 160.88 (s), 137.27 (s), 134.09 (s), 129.31 (d,  $J$  = 15.1 Hz), 125.44 (s), 116.39 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 27.89 (s), 21.22 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$  249.0795 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 249.0797.

[0151] 마. [화합물 5e]: 5-클로로-3-사이클로프로필-1-페닐-1*H*-피라졸-4-카발데하이드

[0152] [화합물 5e]



[0153]

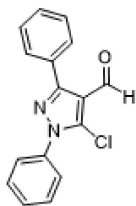
[0154] (5-chloro-3-cyclopropyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde)

[0155] 상기 피라졸론 유도체는 5-사이클로프로필-2-페닐-2,4-다이하이드로-3*H*-피라졸-3-온(5-cyclopropyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 2.0g, 9.99mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=20:1)로 하여 상기 [화합물 5e] 백색 고체(m.p.82~83℃, 수율 85.23%) 2.1g(0.278mmol)을 수득하였다.

[0156]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 5H), 2.55 (dq,  $J$  = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 1.04 (dd,  $J$  = 8.9, 5.2 Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.08 (s), 157.36 (s), 137.21 (s), 129.31 (d,  $J$  = 11.2 Hz), 125.38 (s), 117.73 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 8.97 (s), 8.34 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$  247.0638 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 247.0636.

[0157] 바. [화합물 5f]: 5-클로로-1,3-디페닐-1H-피라졸-4-카발데하이드

[0158] [화합물 5f]



[0159]

[0160] (5-chloro-1,3-diphenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde)

[0161] 상기 피라졸론 유도체는 2,5-디페닐-2,4-다이하이드로-3H-피라졸-3-온 (2,5-diphenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 3.5g, 14.81mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=30:1)로 하여 상기 [화합물 5f] 황색 고체(m.p.106~108℃, 수율 53.94%) 2.3g(8.14mmol)을 수득하였다.

[0162]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.07 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.85 (s), 154.20 (s), 136.90 (s), 133.18 (s), 130.70 (s), 129.62 - 129.15 (m), 128.88 (s), 128.52 (s), 125.41 (s), 116.37 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$  283.0638 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 283.0641.

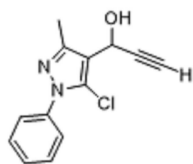
[0163] (2) 포르밀화 피라졸론 유도체로 에틸닐 알코올화 피라졸론 유도체를 수득하는 단계

[0164] 상기 단계에서 수득한 포르밀화 피라졸론 유도체를 무수 테트라하이드로퓨란(anhyd THF, 30mL)를 혼합한 용액에 테트라하이드로퓨란(THF)에 에틸닐마그네슘 브로마이드(ethynylmagnesium bromide)를 혼합한 0.5M의 용액을 약 0℃에서 첨가하고 이를 교반하였다. 이후, 상기 혼합 용액을 약 25℃에서 2 시간 정도 방치하면서 반응시켰고, 건조 질소의 불활성 분위기 상태에 있는 오븐 건조된 유리 상자 안에서 마그네틱 교반으로 실시하였다. 반응이 완료될 때쯤, 포화 염화암모늄 수용액과 에틸 아세테이트(ethyl acetate)를 첨가하여 약 30분 정도 더 교반하였다. 이후, 상기 교반물을 황산 나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 및 진공 농축한 뒤, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸닐 알코올화 피라졸론 유도체를 수득하였다.

[0165] 하기는 본 단계에서 수득된 에틸닐 알코올화 피라졸론 유도체의 구체적인 예시를 나타낸 것이다.

[0166] 가. [화합물 4a]: 1-(5-클로로-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-올

[0167] [화합물 4a]



[0168]

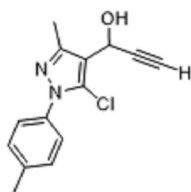
[0169] (1-(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol)

[0170] 상기 포르밀화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 5a](1.3g, 5.98mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 4a] 황색 고체(m.p. 87~90℃, 수율 96%) 1.4g(5.68mmol)을 수득하였다.

[0171]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (ddd,  $J$  = 19.9, 7.8, 3.5 Hz, 5H), 5.43 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.85 (s), 137.83 (s), 129.03 (s), 128.32 (s), 125.90 (s), 125.05 (s), 116.54 (s), 82.21 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 73.79 (s), 55.32 (s), 13.07 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$  247.0638 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 247.0646.

[0172] 나. [화합물 4b]: 1-(5-클로로-3-메틸-1-(p-톨릴)-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-올

[0173] [화합물 4b]



[0174]

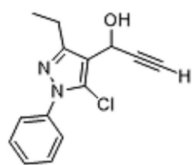
[0175] (1-(5-chloro-3-methyl-1-(p-tolyl)-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol)

[0176] 상기 포르밀화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 5b](1.0g, 4.26mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 4b] 황색 액체(수율 73%) 0.81g(3.11mmol)을 수득하였다.

[0177]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.23 (s), 138.20 (s), 135.27 (s), 129.41 (s), 125.68 (s), 124.74 (s), 115.82 (s), 81.87 (s), 73.78 (s), 55.48 (s), 20.98 (s), 12.94 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$  261.0795 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 261.0788.

[0178] 다. [화합물 4c]: 1-(5-클로로-3-에틸-1-페닐)-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-올

[0179] [화합물 4c]



[0180]

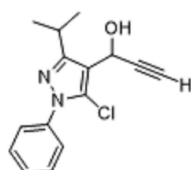
[0181] (1-(5-chloro-3-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol)

[0182] 상기 포르밀화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 5c](1.0g, 4.26mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 4c] 황색 고체(m.p. 108~110°C, 수율 60.31%) 0.67g(2.57mmol)을 수득하였다.

[0183]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.91 (s), 138.07 (s), 129.09 (s), 128.35 (s), 125.88 (s), 125.20 (s), 115.89 (s), 82.35 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 73.89 (s), 55.58 (s), 20.86 (s), 13.45 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$  261.0795 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 261.0801.

[0184] 라. [화합물 4d]: 1-(5-클로로-3-이소프로필-1-페닐)-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-올

[0185] [화합물 4d]



[0186]

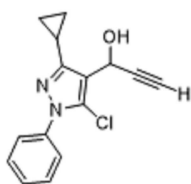
[0187] (1-(5-chloro-3-isopropyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol)

[0188] 상기 포르밀화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 5d](0.5g, 2.01mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 4d] 황색 고체(m.p. 119~120℃, 수율 59.75%) 0.33g(1.2mmol)을 수득하였다.

[0189]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (ddd,  $J$  = 29.4, 17.9, 7.1 Hz, 5H), 5.57 (s, 1H), 3.38 (dt,  $J$  = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.32 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 1.37 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  128.97 (s), 128.19 (s), 125.15 (s), 115.08 (s), 77.30 (s), 76.98 (s), 76.66 (s), 73.95 (s), 55.64 (s), 26.91 (s), 22.66 (s), 21.83 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$  275.0951 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 275.0954.

[0190] 마. [화합물 4e]: 1-(5-클로로-3-사이클로프로필-1페닐)-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-올

[0191] [화합물 4e]



[0192]

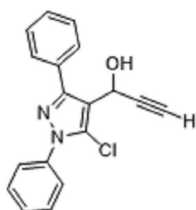
[0193] (1-(5-chloro-3-cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol)

[0194] 상기 포르밀화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 5e](1.0g, 4.05mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 하여 상기 [화합물 4e] 백색 고체(m.p. 129~130℃, 수율 90.45%) 1.0g(3.67mmol)을 수득하였다.

[0195]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.67 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.21 (ddd,  $J$  = 10.1, 7.9, 5.4 Hz, 1H), 1.10 - 0.91 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.35 (s), 138.21 (s), 129.14 (s), 128.38 (s), 125.26 (s), 117.00 (s), 82.44 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 74.17 (s), 55.96 (s), 8.04 (s), 7.81 (s), 7.46 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$  273.0795 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 273.0815.

[0196] 바. [화합물 4f]: 1-(5-클로로-1,3-디페닐)-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-올

[0197] [화합물 4f]



[0198]

[0199] (1-(5-chloro-1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol)

[0200] 상기 포르밀화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 5f](1.5g, 5.31mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 4f] 백색 고체(m.p. 195~197℃, 수율 65.32%) 1.1g(3.47mmol)을 수득하였다.

[0201]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 6H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 2.60 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.43 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.33 - 129.14 (m), 129.00 - 128.63 (m), 125.53 (s), 82.05 (s), 77.44 (t,  $J$  = 5.8 Hz), 77.29 - 77.05 (m),

76.99 - 76.74 (m), 74.60 (s), 56.19 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{18}H_{14}ClN_2O$  309.0795 ( $[M + H]^+$ ), found: 309.0820.

## 2. 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체의 합성

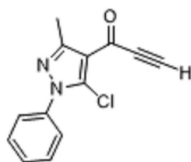
### (1) 실시예

차아염소산나트륨(NaOCl, sodium hypochlorite, 6mmol) 용액에 브롬화나트륨(NaBr, sodium bromide) 2mmol, 탄산수소나트륨( $NaHCO_3$ , sodium hydrogen carbonate) 4mmol, TEMPO 0.1mmol 및 디클로로메탄( $CH_2Cl_2$ , dichloromethane, 10mL)에 상기 단계에서 수득한 에티닐 알코올화 피라졸론 유도체를 용해한 용액을 약 0°C에서 첨가하여 건조 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 이후, 반응이 완료될 때쯤 물을 첨가하여 형성되는 유기층(organic layer)을 분리시켰고, 황산 나트륨( $Na_2SO_4$ )으로 건조 및 진공 농축한 뒤, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체를 수득하였다.

하기는 본 단계에서 수득된 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체의 구체적인 예시를 나타낸 것이다.

#### 가. [화합물 1a]: 1-(5-클로로-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-온

[화합물 1a]



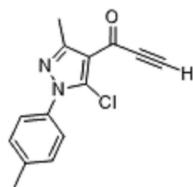
(1-(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-one)

상기 에티닐 알코올 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 4a](0.5g, 2.03mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc/ $CH_2Cl_2$ =10:1:2)로 하여 상기 [화합물 1a] 백색 고체(m.p. 96~99°C, 수율 98%) 0.488g(1.99mmol)을 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.57 - 7.45 (m, 5H), 3.43 (s, 1H), 2.59 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  129.26 (d,  $J$  = 8.6 Hz), 125.58 (s), 80.73 (s), 77.31 (s), 76.99 (s), 76.67 (s), 15.04 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{13}H_{10}ClN_2O$  245.0482 ( $[M + H]^+$ ), found: 245.0479.

#### 나. [화합물 1b]: 1-(5-클로로-3-메틸-1-(p-톨릴)-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-온

[화합물 1b]



(1-(5-chloro-3-methyl-1-(p-tolyl)-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-one)

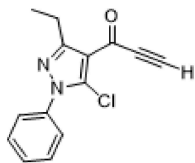
상기 에티닐 알코올 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 4b](0.6g, 2.30mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=2:1)로 하여 상기 [화합물 1b] 백색 고체(m.p. 110~112°C, 수율 97%) 0.580g(2.24mmol)을 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.75 (s), 152.55 (s), 139.69 (s), 134.74 (s), 132.13

(s), 129.93 (s), 125.56 (s), 117.59 (s), 81.57 (s), 80.82 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 21.40 (s), 15.19 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{14}H_{12}ClN_2O$  259.0638 ( $[M + H]^+$ ), found: 259.0632.

[0219] 다. [화합물 1c]: 1-(5-클로로-3-에틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-온

[0220] [화합물 1c]



[0221]

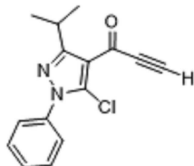
[0222] (1-(5-chloro-3-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-one )

[0223] 상기 에티닐 알코올 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 4c](0.50g, 1.92mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시 (Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=30:1)로 하여 상기 [화합물 1c] 황색 고체(m.p. 93~95°C, 수율 78.61%) 0.390g(1.51mmol)을 수득하였다.

[0224]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.55 - 7.47 (m, 5H), 3.42 (s, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.68 (s), 157.86 (s), 137.38 (s), 132.21 (s), 129.40 (d, J = 5.2 Hz), 125.83 (s), 81.51 (s), 80.70 (s), 77.49 (s), 77.17 (s), 76.85 (s), 22.41 (s), 12.77 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{14}H_{12}ClN_2O$  259.0638 ( $[M + H]^+$ ), found: 259.0632.

[0225] 라. [화합물 1d]: 1-(5-클로로-3-이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-온

[0226] [화합물 1d]



[0227]

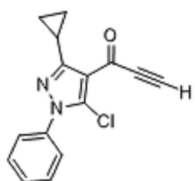
[0228] (1-(5-chloro-3-isopropyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-on)

[0229] 상기 에티닐 알코올 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 4d](0.25g, 0.91mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시 (Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 1d] 황색 고체(m.p. 102~105°C, 수율 96.71%) 0.240g(0.88mmol)을 수득하였다.

[0230]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.58 - 7.45 (m, 5H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.74 (s), 161.62 (s), 137.50 (s), 132.22 (s), 129.33 (s), 125.89 (s), 116.65 (s), 81.56 (s), 80.65 (d, J = 3.7 Hz), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 27.77 (s), 21.53 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{15}H_{14}ClN_2O$  273.0795 ( $[M + H]^+$ ), found: 273.0798.

[0231] 마. [화합물 1e]: 1-(5-클로로-3-사이클로프로필-1-페닐-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-온

[0232] [화합물 1e]



[0233]



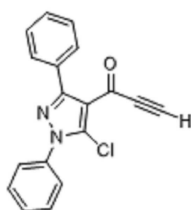
[0234] (1-(5-chloro-3-cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-one)

[0235] 상기 에티닐 알코올 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 4e](0.50g, 1.83mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=20:1:2)로 하여 상기 [화합물 1e] 백색 고체(m.p. 100~103℃, 수율 89.66%) 0.445g(1.64mmol)을 수득하였다.

[0236] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (dt, J = 6.3, 3.8 Hz, 5H), 3.43 (s, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 1.07 - 0.96 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.90 (s), 157.66 (s), 137.39 (s), 131.75 (s), 129.34 (d, J = 5.4 Hz), 125.81 (s), 81.73 (s), 80.82 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 8.90 (d, J = 18.5 Hz); HRMS (ESI-QTOF) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O 271.0638 ([M + H]<sup>+</sup>), found: 271.0611.

[0237] 바. [화합물 1f]: 1-(5-클로로-1,3-디페닐-1H-피라졸-4-일)프로프-2-엔-1-온

[0238] [화합물 1f]



[0239]

[0240] (1-(5-chloro-1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-yn-1-one)

[0241] 상기 에티닐 알코올 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 4f](0.5g, 1.62mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=20:1:2)로 하여 상기 [화합물 1f] 황색 고체(m.p. 107~109℃, 수율 78.51%) 0.39g(1.27mmol)을 수득하였다.

[0242] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (tdd, J = 6.4, 4.5, 2.0 Hz, 3H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 3.13 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.98 (s), 154.50 (s), 137.25 (s), 132.23 (s), 131.63 (s), 129.55 (dd, J = 24.3, 5.8 Hz), 128.13 (s), 125.86 (s), 117.73 (s), 81.10 (d, J = 3.1 Hz), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O 307.0638 ([M + H]<sup>+</sup>), found: 307.0641.

[0243] (2) 산화제에 따른 수율

[0244] 산화제를 하기 표 1에 나타난 바와 같이 사용한 것을 제외하면 상기 화합물 1a의 합성 실시예와 동일한 방식으로 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체를 수득하였다. 하기 표 1에 나타난 수율은 하기 일반식 3에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물(아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체)의 수율(Y<sub>3</sub>)일 수 있다.

[0245] [일반식 3]

[0246]  $Y_3 = (W_{T,1} - W_{m,2}) / W_{T,1} \times 100 (\%)$

[0247] 일반식 3에서, W<sub>T,1</sub>는 이론적으로 수득할 수 있는 화학식 1로 표시되는 화합물의 중량이고, W<sub>m,1</sub>은 수득한 화학식 1로 표시되는 화합물의 중량이다.

표 1

구분	산화제	수율(Y <sub>3</sub> , %)
1	pyridinium chlorochromate(PCC)	22
2	manganese dioxide	50
3	dess-martin periodinane(DMP)	88
4	TEMPO & NaOCl	98

[0249] 상기 표 1을 참조하면 하이포아할로젠산(hypohalous acid) 염 및 아민옥실(aminoxyl)기를 함유하는 화합물을 포함하는 산화제를 사용한 4번이 가장 높은 수율(약 98%)을 나타낸 것을 볼 수 있다.

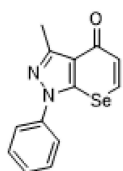
### [0251] 3. 셀레노피라노 피라졸론 유도체의 합성 실시예

[0252] 물(10mL)에 셀레늄 1.1 mmol 및 수소화붕소나트륨( $\text{NaBH}_4$ , Sodium borohydride) 1.2 mmol을 약 40 °C에서 약 30분 정도 교반하여 수소화 셀레늄 나트륨( $\text{NaHSe}$ , Sodium Hydrogen Selenide, 1.2mmol) 용액을 제조하였다. 상기 수소화 셀레늄 나트륨 용액에 1,4-디옥산(1,4-dioxane) 5mL에 상기 단계에서 수득한 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체를 첨가한 용액을 넣고 약 30분 동안 추가로 교반하여 건조 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 상기 반응물을 에틸 아세테이트(ethyl acetate)로 추출한 후 추출물을 물로 세척하였고, 상기 세척물을 황산 나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 및 진공 농축한 뒤, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 수득하였다.

[0253] 하기는 본 단계에서 수득된 셀레노피라노 피라졸론 유도체의 구체적인 예시를 나타낸 것이다.

#### [0254] 가. [화합물 2a]: 3-메틸-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0255] [화합물 2a]



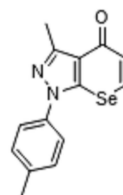
[0256] (3-methyl-1-phenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0258] 상기 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 1a](0.1g, 0.409mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=2:1)로 하여 상기 [화합물 2a] 황색 고체(m.p. 133~135°C, 수율 85%) 0.1g(0.356mmol)을 수득하였다.

[0259]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.33 (s), 152.67 (s), 139.10 (s), 136.21 (s), 131.01 (s), 129.89 (s), 129.33 (s), 128.67 (s), 122.83 (s), 118.13 (s), 77.33 (s), 77.01 (s), 76.69 (s), 14.51 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OSe}$  291.0037 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 291.0040.

#### [0260] 나. [화합물 2b]: 3-메틸-1-(p-톨릴)셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0261] [화합물 2b]



[0262] (3-methyl-1-(p-tolyl)selenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

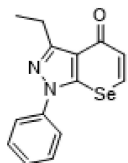
[0264] 상기 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 1b](0.1g, 0.387mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=2:1)로 하여 상기 [화합물 2b] 황색 고체(m.p. 170~172°C, 수율 43%)

38.78mg(0.102mmol)을 수득하였다.

[0265]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (dd,  $J$  = 10.5, 8.1 Hz, 4H), 7.46 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.69 (s), 152.45 (s), 147.23 (s), 138.99 (s), 137.82 (d,  $J$  = 8.5 Hz), 136.86 (s), 130.62 (d,  $J$  = 14.0 Hz), 129.49 (s), 128.77 (s), 127.17 (s), 122.98 (s), 117.15 (s), 77.63 – 77.05 (m), 76.84 (s), 21.35 (s), 14.51 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OSe}$  305.0193 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 305.0188.

[0266] 다. [화합물 2c]: 3-에틸-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0267] [화합물 2c]



[0268]

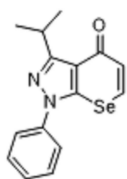
[0269] (3-ethyl-1-phenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0270] 상기 에틸닐 케톤화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 1c](0.1g, 0.387mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시 (Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 2c] 황색 고체(m.p. 134~136°C, 수율 95.56%) 0.112g(0.369mmol)을 수득하였다.

[0271]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 3.20 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.24 (s), 158.15 (s), 139.35 (s), 136.56 (s), 131.27 (s), 130.04 (s), 129.23 (s), 128.81 (s), 123.10 (s), 117.74 (s), 22.30 (s), 13.20 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OSe}$  305.0193 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 305.0210.

[0272] 라. [화합물 2d]: 3-이소프로필-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0273] [화합물 2d]



[0274]

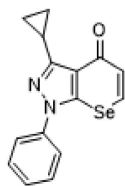
[0275] (3-isopropyl-1-phenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0276] 상기 에틸닐 케톤화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 1d](0.1g, 0.367mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시 (Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 2d] 황색 고체(m.p. 175~176°C, 수율 75.82%) 88.2mg(0.278mmol)을 수득하였다.

[0277]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.54 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 1.40 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.15 (s), 162.05 (s), 139.47 (s), 136.66 (s), 131.46 (s), 130.03 (s), 128.80 (d,  $J$  = 4.6 Hz), 123.24 (s), 117.30 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 28.18 (s), 21.64 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSe}$  319.0350 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 319.0353.

[0278] 마. [화합물 2e]: 3-사이클로프로필-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0279] [화합물 2e]



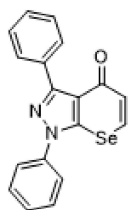
[0280]  
[0281] (3-cyclopropyl-1-phenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0282] 상기 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 1e](0.1g, 0.369mmol)이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 2e] 황색 고체(m.p. 183~184℃, 수율 69.56%) 81mg(0.257mmol)을 수득하였다.

[0283]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 1.13 - 1.05 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.57 (s), 158.51 (s), 139.41 (s), 136.10 (s), 131.36 (s), 130.00 (s), 129.02 (s), 128.74 (s), 123.08 (s), 118.47 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 9.73 (s), 8.95 (s).; HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OSe}$  317.0193 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 317.0209.

[0284] 바. [화합물 2f]: 1,3-디페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0285] [화합물 2f]



[0286]  
[0287] (1,3-diphenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0288] 상기 에티닐 케톤화 피라졸론 유도체는 상기 [화합물 1f](0.1g, 0.326mmol) 이고, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 하여 상기 [화합물 2f] 황색 고체(m.p. 195~196℃, 수율 65.49%) 75mg(0.214mmol)을 수득하였다.

[0289]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.58 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.19 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.38 (s), 154.66 (s), 139.21 (s), 132.04 (s), 131.66 (s), 130.12 (s), 129.80 (s), 129.21 (d,  $J$  = 19.4 Hz), 128.63 (s), 128.03 (s), 123.63 (s), 117.31 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OSe}$  353.0193 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 353.0178.

[0291] 4. 아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체의 합성

[0292] (1) 실시예

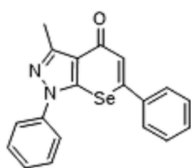
[0293] 환류 응축기(reflux condenser) 및 격막(septum)이 있는 2구 플라스크에  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  20 mol%, XPhos 40 mol% 및  $t\text{-Bu}_3\text{PHBF}_4$ (tert-butylphosphonium tetrafluoroborate) 40 mol%을 넣고, 추가적으로 피발산( $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOH}$ , Pivalic acid) 0.15 mmol, 탄산세슘( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , Caesium carbonate) 0.3 mmol 및 디메틸아세트아마이드(DMA,

Dimethylacetamide, 0.1M)에 용해된 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 첨가하였다. 여기서, 아릴 할라이드를 상기 플라스크에 첨가한 후, 상기 플라스크를 135 °C에서 15 시간 동안 건조 질소 분위기 하에서 교반하면서 반응시켰다. 반응이 종료되면 상기 반응물을 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트(ethyl acetate)로 처리하였다. 이후, 상기 처리물을 황산 나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 및 진공 농축, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 수득하였다.

[0294] 하기는 본 단계에서 수득된 아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체의 구체적인 예시를 나타낸 것이다. 또한, 수율은 상기 일반식 2에 따른 화학식 3으로 표시되는 화합물(아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체)의 수율( $Y_2$ )일 수 있다.

[0295] 가. [화합물 3a]: 3-메틸-1,6-디페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0296] [화합물 3a]



[0297] (3-methyl-1,6-diphenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

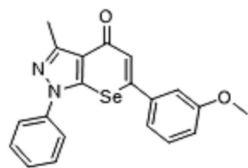
[0298]

[0299] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.03g, 0.104mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 브로모벤젠(PhBr, bromobenzene)을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =5:1:2)로 상기 [화합물 3a]의 백색 고체(m.p. 192~193 °C, 수율 75%) 25.5mg(0.078mmol)을 수득하였다.

[0300]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 2.77 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.68 (s), 152.70 (s), 147.26 (s), 139.34 (s), 137.77 (d,  $J$  = 11.2 Hz), 130.75 (s), 130.06 (s), 129.52 (s), 128.80 (s), 127.20 (s), 123.03 (s), 117.37 (s), 77.49 (s), 77.17 (s), 76.85 (s), 14.55 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSe}$  367.0350 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 367.0347.

[0301] 나. [화합물 3b]: 6-(3-메톡시페닐)-3-메틸-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0302] [화합물 3b]



[0303] (6-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0304]

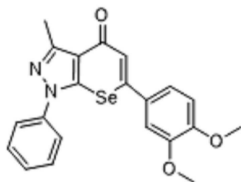
[0305] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.03mg, 0.104mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 1-브로모-3-메톡시벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 3b]의 담황색 고체(m.p. 169~170 °C, 수율 64%) 26.4mg(0.067mmol)을 수득하였다.

[0306]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.68 (s), 160.35 (s), 152.71 (s), 147.14 (s), 139.38 (s), 139.08 (s), 137.84 (s), 130.60 (s), 130.06 (s), 128.80 (s), 123.04

(s), 119.51 (s), 117.47 (s), 116.40 (s), 112.62 (s), 77.49 (s), 77.17 (s), 76.85 (s), 55.65 (s), 14.52 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{20}H_{17}N_2O_2Se$  397.0455 ( $[M + H]^+$ ), found: 379.0454.

**다. [화합물 3c]: 6-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온**

[화합물 3c]



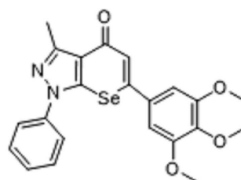
(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-1-phenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.0336g, 0.116mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 1-브로모-3,4-디메톡시벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc/ $CH_2Cl_2$ =5:1:2)로 상기 [화합물 3b]의 백색 고체(m.p. 222~223°C, 수율 23%) 11.1mg(0.026mmol)을 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  180.78 (s), 152.65 (s), 151.38 (s), 149.75 (s), 147.19 (s), 139.41 (s), 137.72 (s), 130.35 (s), 130.05 (s), 128.76 (s), 127.73 (s), 123.06 (s), 120.12 (s), 117.44 (s), 111.57 (s), 109.96 (s), 77.49 (s), 77.17 (s), 76.85 (s), 56.27 (d,  $J$  = 5.6 Hz), 14.52 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{21}H_{19}N_2O_3Se$  427.0561 ( $[M + H]^+$ ), found: 427.0559.

**라. [화합물 3d]: 6-(3,4,5-트리메틸에톡시페닐)-3-메틸-1-페닐셀레노피라노[2,3-c] 피라졸-4(1H)-온**

[화합물 3d]



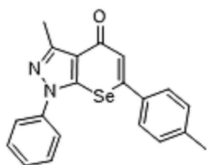
(3-methyl-1-phenyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)selenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.03g, 0.104mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 1-브로모-3,4,5-트리메톡시벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc/ $CH_2Cl_2$ =3:1:2)로 상기 [화합물 3d]의 백색 고체(m.p. 218~220°C, 수율 25%) 11.6mg(0.025mmol)을 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 2.77 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  180.48 (s), 153.78 (s), 152.53 (s), 147.15 (s), 140.10 (s), 139.19 (s), 137.51 (s), 133.07 (s), 129.91 (s), 128.65 (s), 128.26 (s), 122.90 (s), 117.31 (s), 104.37 (s), 77.30 (s), 76.98 (s), 76.66 (s), 60.96 (s), 56.37 (s), 14.34 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $C_{22}H_{21}N_2O_4Se$  457.0667 ( $[M + H]^+$ ), found: 457.0661.

**마. [화합물 3e]: 6-(p-톨릴)-3-메틸-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온**

[0320] [화합물 3e]



[0321]

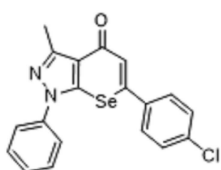
[0322] (6-(p-tolyl)-3-methyl-1-phenylselenopyrano-[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0323] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.03g, 0.104mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 1-브로모-4-메틸벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc:CHCl<sub>3</sub>=5:1:2)로 상기 [화합물 3e]의 황색 고체(m.p. 169~170℃, 수율 59%) 23.05mg(0.06mmol)을 수득하였다.

[0324] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.69 (s), 152.45 (s), 147.23 (s), 138.99 (s), 137.82 (d, J = 8.5 Hz), 136.86 (s), 130.62 (d, J = 14.0 Hz), 129.49 (s), 128.77 (s), 127.17 (s), 122.98 (s), 117.15 (s), 77.63 - 77.05 (m), 76.84 (s), 21.35 (s), 14.51 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OSe 381.0506 ([M + H]<sup>+</sup>), found: 381.0505.

[0325] 바. [화합물 3f]: 6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0326] [화합물 3f]



[0327]

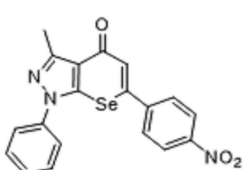
[0328] (6-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-phenylselenopyrano-[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0329] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.03g, 0.104mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 1-브로모-4-메틸벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 3f]의 백색 고체(m.p. 189~191℃, 수율 58%) 23.8mg(0.059mmol)을 수득하였다.

[0330] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 7.19 (s, 1H), 2.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.45 (s), 152.76 (s), 136.19 (s), 130.09 (s), 129.78 (s), 129.14 (s), 128.90 (s), 128.46 (s), 123.05 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 14.51 (s), 0.15 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>OSe 400.9960 ([M + H]<sup>+</sup>), found: 400.9961.

[0331] 사. [화합물 3g]: 3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1-페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0332] [화합물 3g]



[0333]

[0334] (3-methyl-6-(4-nitrophenyl)-1-phenylselenopyrano-[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

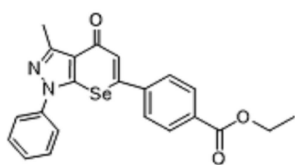


[0335] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.03g, 0.104mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 1-브로모-4-니트로벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 3g]의 황색 고체(m.p. 251~253℃, 수율 37.36%) 15.9mg(0.039mmol)을 수득하였다.

[0336]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.99 (s), 152.94 (s), 149.08 (s), 143.88 (d, J = 7.7 Hz), 130.78 (s), 130.20 (s), 129.13 (s), 128.34 (s), 124.72 (s), 123.09 (s), 77.49 (s), 77.17 (s), 76.85 (s), 14.51 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$  412.0200 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 412.0194.

[0337] **아. [화합물 3h]: 4-(3-메틸-4-옥소-1-페닐-1,4-디하이드로셀레노피라노[2,3-c]피라졸-6-일)벤조네이트**

[0338] [화합물 3h]



[0339]

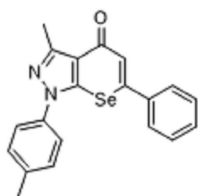
[0340] (4-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydroseleno-pyrano[2,3-c]pyrazol-6-yl)benzoate)

[0341] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2a](0.03g, 0.104mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 1-브로모-4-에틸벤조네이트를 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 3h]의 백색 고체(m.p. 172~174℃, 수율 30%) 13.8mg(0.032mmol)을 수득하였다.

[0342]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 4H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.35 (s), 165.74 (s), 152.79 (s), 145.72 (s), 141.76 (s), 139.27 (s), 137.47 (s), 132.48 (s), 130.65 (s), 130.11 (s), 129.75 (s), 128.93 (s), 127.22 (s), 123.07 (s), 117.34 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 61.58 (s), 14.48 (d, J = 5.8 Hz); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$  439.0561 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 439.0561.

[0343] **자. [화합물 3i]: 3-메틸-6-페닐-1-(p-톨릴)셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온**

[0344] [화합물 3i]



[0345]

[0346] (3-methyl-6-phenyl-1-(p-tolyl)selenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

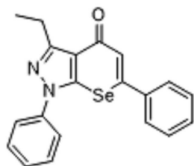
[0347] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2b](0.03g, 0.989mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 브로모벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 상기 [화합물 3i]의 황색 고체(m.p. 161~163℃, 수율 49%) 18.24mg(0.048mmol)을 수득하였다.

[0348]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 8.1

Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.69 (s), 152.45 (s), 147.23 (s), 138.99 (s), 137.82 (d,  $J$  = 8.5 Hz), 136.86 (s), 130.62 (d,  $J$  = 14.0 Hz), 129.49 (s), 128.77 (s), 127.17 (s), 122.98 (s), 117.15 (s), 77.63 - 77.05 (m), 76.84 (s), 21.35 (s), 14.51 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSe}$  381.0506 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 381.0492.

[0349] 차. [화합물 3j]: 3-에틸-1,6-디페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0350] [화합물 3j]



[0351]

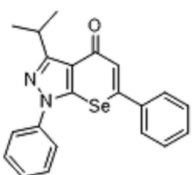
[0352] (3-ethyl-1,6-diphenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0353] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2c](0.03g, 0.099mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 브로모벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 3j]의 황색 고체(m.p. 119~120°C, 수율 82%) 30.70mg(0.048mmol)을 수득하였다.

[0354]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 6H), 7.56 (dt,  $J$  = 11.8, 5.4 Hz, 12H), 7.50 - 7.41 (m, 12H), 7.23 (s, 3H), 3.21 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 6H), 1.40 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.43 (s), 158.02 (s), 147.03 (s), 139.42 (s), 137.75 (s), 130.71 (s), 130.04 (s), 129.51 (s), 128.84 (d,  $J$  = 13.2 Hz), 127.20 (s), 123.13 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 29.85 (s), 22.20 (s), 13.25 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSe}$  381.0506 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 381.0515.

[0355] 카. [화합물 3k]: 3-이소프로필-1,6-디페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0356] [화합물 3k]



[0357]

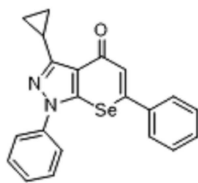
[0358] (3-isopropyl-1,6-diphenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0359] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2d](0.03g, 0.095mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 브로모벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 3k]의 황색 고체(수율 73%) 27.10mg(0.069mmol)을 수득하였다.

[0360]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 3.90 (dt,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.43 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.32 (s), 161.86 (s), 146.59 (s), 139.49 (s), 138.14 (s), 137.71 (s), 130.65 (s), 130.00 (s), 129.48 (s), 129.04 (s), 128.72 (s), 127.16 (s), 123.23 (s), 116.34 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 29.83 (s), 28.11 (s), 21.63 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OSe}$  395.0663 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 395.0661.

[0361] 다. [화합물 3l]: 3-사이클로프로필-1,6-디페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0362] [화합물 31]



[0363]

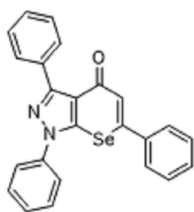
[0364] (3-cyclopropyl-1,6-diphenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0365] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2e](0.03g, 0.095mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 브로모벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 31]의 황색 고체(m.p. 148~150℃, 수율 85%) 31.50mg(0.080mmol)을 수득하였다.

[0366]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 1.15 - 1.06 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.58 (s), 158.18 (s), 146.64 (s), 139.30 (s), 137.49 (d,  $J = 11.1$  Hz), 130.54 (s), 129.82 (s), 129.34 (s), 128.78 (s), 128.54 (s), 127.04 (s), 122.93 (s), 117.37 (s), 77.31 (s), 76.99 (s), 76.67 (s), 9.55 (s), 8.73 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSe}$  393.0506 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 393.0529.

[0367] 파. [화합물 3m]: 1,3,6-트리페닐셀레노피라노[2,3-c]피라졸-4(1H)-온

[0368] [화합물 3m]



[0369]

[0370] (1,3,6-triphenylselenopyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-one)

[0371] 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체로 상기 [화합물 2f](0.03g, 0.085mmol)를 사용하였고, 아릴 할라이드로 브로모벤젠을 사용하였다. 또한, 실리카 겔상에서 플래시(Flash) 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5:1)로 상기 [화합물 3m]의 황색 고체(수율 43%) 15.75mg(0.037mmol)을 수득하였다.

[0372]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J = 9.8, 4.8$  Hz, 4H), 7.53 - 7.43 (m, 7H), 7.29 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.57 (s), 154.47 (s), 146.26 (s), 139.21 (d,  $J = 11.5$  Hz), 137.53 (s), 132.03 (s), 130.77 (s), 130.09 (s), 129.80 (s), 129.53 (s), 129.40 - 128.96 (m), 128.05 (s), 127.19 (s), 123.65 (s), 116.43 (s), 77.42 (d,  $J = 11.5$  Hz), 77.16 (s), 76.84 (s), 0.14 (s); HRMS (ESI-QTOF) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSe}$  429.0506 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), found: 429.0501.

[0373] (2) 직접 탄소-수소 아릴화 촉매에 따른 수율

[0374] 환류 응축기(reflux condenser) 및 격막(septum)이 있는 2구 플라스크에 팔라듐 화합물 20 mol%, 포스핀 리간드 40 mol% 및  $\text{t-Bu}_3\text{P}^+\text{BF}_4^-$ (tert-butylphosphonium tetrafluoroborate) 40 mol%을 넣고, 추가적으로 피발산( $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOH}$ , Pivalic acid) 0.15 mmol, 탄산세슘( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , Caesium carbonate) 0.3 mmol 및 디메틸아세트아마이드(DMA, Dimethylacetamide, 0.1M)에 용해된 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 첨가한 것을 제외하면 상기 화합물 3a의 합성 실시예와 동일한 방식으로 아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 수득하였다.

[0375] 여기서, 상기 단계에서 수득한 셀레노피라노 피라졸론 유도체는 [화합물 2a](0.03g, 0.104mmol)를 사용하였고,

상기 팔라듐 화합물과 포스핀 리간드는 하기 표 2에 정리하였다. 하기 표 2에 나타낸 수율은 상기 일반식 2에 따른 화학식 3으로 표시되는 화합물(아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체)의 수율( $Y_2$ )일 수 있다.

표 2

[0376]

구분	팔라듐 화합물	포스핀 리간드	수율( $Y_2$ , %)
1	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	XPhos	49
2	$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$	XantPhos	17
3	$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$	SPhos	18
4	$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$	RuPhos	38
5	$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$	JhonPhos	39
6	$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$	tBuXPhos	60
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	XPhos	46
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	XPhos	75

[0377]

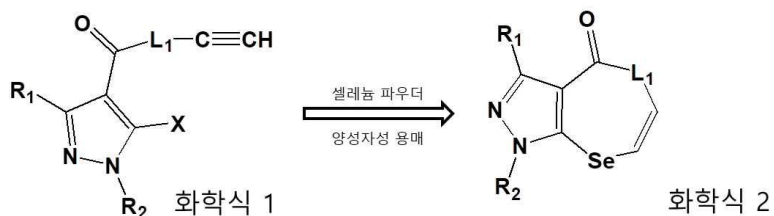
상기 표 2를 참조하면, 당업계에서 사용하는 팔라듐 화합물과 포스핀 리간드를 적절히 조합하여 아릴기가 치환된 셀레노피라노 피라졸론 유도체를 수득할 수 있다.

[0378]

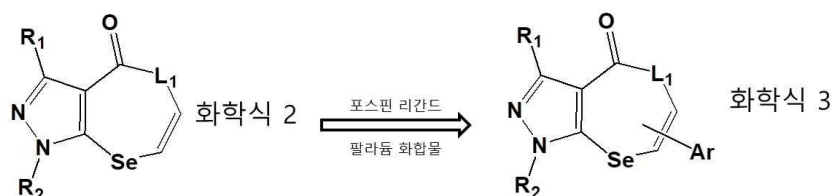
또한, 상기 표 2를 참조하면 팔라듐 화합물로  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 을 사용하고 포스핀 리간드로 XPhos을 사용하는 경우, 다른 조합에 비해서 높은 수율( $Y_2$ )을 얻을 수 있음을 확인할 수 있다.

## 도면

### 도면1



### 도면2



도면3

