



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0141901
(43) 공개일자 2022년10월20일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 317/72 (2006.01) C07D 319/08 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) C07D 491/113 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 317/72 (2013.01)
C07D 319/08 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7034113(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년07월31일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2019-7005454
원출원일자(국제) 2017년07월31일
심사청구일자 2020년07월24일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년09월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/069287</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/024659
국제공개일자 2018년02월08일</p> <p>(30) 우선권주장
16182706.8 2016년08월04일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
바이엘 크롭사이언스 악티엔게젤샤프트
독일 40789 몬하임 암 라인 알프레드-노벨-스트라
세 50</p> <p>(72) 발명자
히믈러 토마스
독일 51519 오펜탈 쇠네 아우스지흐트 1 베
한 울리아 요한나
독일 40589 뒤셀도르프 아인스타인슈트라쎄 38
크레데 요아힘
독일 42277 부퍼탈 헤르만슈트라쎄 36아</p> <p>(74) 대리인
장덕순, 이윤기</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 살충제, 살비제 또는 제초제로서 사용될 수 있는 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 신규 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 제조를 위한 신규 중간체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07D 407/12 (2013.01)

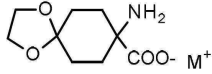
C07D 491/113 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

9,12-디옥사-1,3-디아자디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온의 화합물을 1 내지 10 몰 당량의 양으로 사용되는 수산화나트륨 수용액 또는 수산화칼륨 수용액과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 (XIX)의 화합물의 제조 방법:

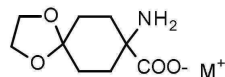


(XIX)

상기 식에서, M은 나트륨 또는 칼륨을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 9,12-디옥사-1,3-디아자디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온의 화합물을 1 내지 10 몰 당량의 양으로 사용되는 수산화나트륨 수용액 또는 수산화칼륨 수용액과 반응시킨 후, 화학식 (XIX)의 생성물을 여과로 분리하는 것을 특징으로 하는, 화학식 (XIX)의 화합물의 제조 방법:



(XIX)

상기 식에서, M은 나트륨 또는 칼륨을 나타낸다.

청구항 3

화학식 (XIX)의 화합물:



(XIX)

상기 식에서, M은 나트륨 또는 칼륨을 나타낸다.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 살충제, 살비제 또는 제초제로서 사용될 수 있는 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 신규 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 제조를 위한 신규 중간체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 특정의 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토 에놀이 살충, 살비 또는 제초 활성을 갖는 것은 이미 공지되었다 (WO 99/16748; WO 06/089633). 이러한 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 공지된 합성중 하나 (A)는 부헤러-베르크스 (Bucherer-Bergs) 반응에서 화학식 (II)의 스피로케탈-치환된 히단토인으로 전환될 수 있는 화학식 (I)의 적절히 스피로케탈-치환된 사이클로헥사논으로 시작된다. 이들 히단토인의 알칼리성 가수분해는 화학식

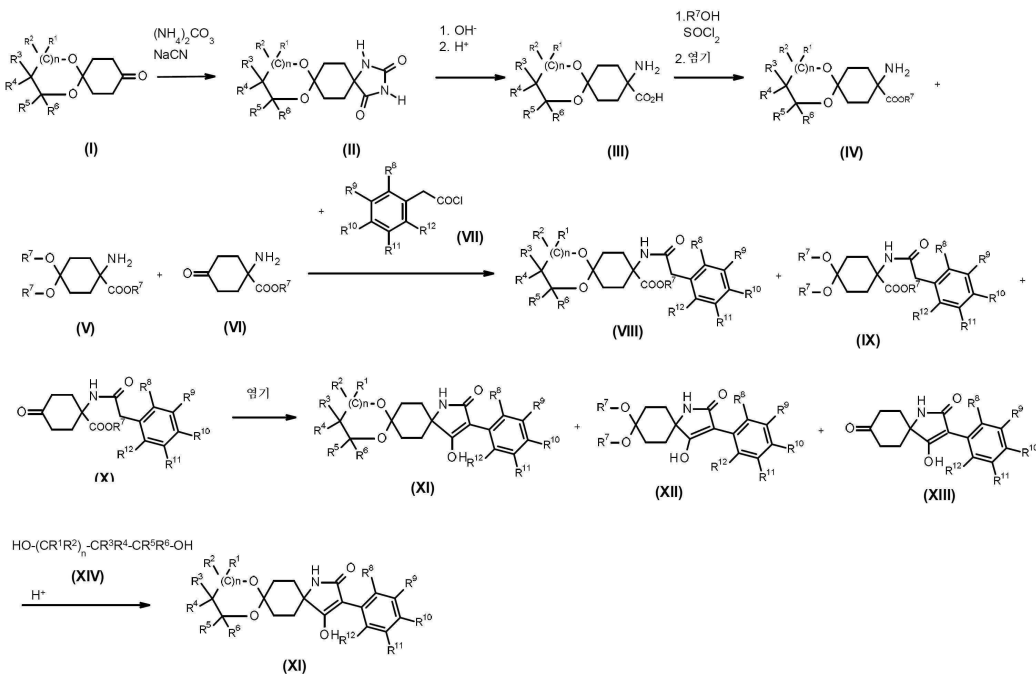
(III)의 스피로케탈-치환된 아미노산을 제공한다. 이어서, 이들 아미노산을 유기 화학의 공지된 방법에 의해 (예를 들어, 알콜 R⁷-OH 및 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해) 에스테르화시켜 화학식 (IV) (여기서, R⁷은 C₁-C₆-알킬임)의 스피로케탈-치환된 아미노산 에스테르를 제공한다. 이어서, 이들 아미노산 에스테르를 화학식 (VII)의 페닐아세틸 클로라이드로 질소에서 아실화시켜 화학식 (VIII)의 화합물을 제공한다. 이후 화학식 (VIII)의 화합물을 디크만 (Dieckmann) 반응에서 포타슘 tert-부톡시드 또는 소듐 메톡시드와 같은 강염기의 작용에 의해 폐환시켜 화학식 (XI)의 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀을 제공한다. 이 방법 (A)는 반응식 1에 나타내었다. 이 방법 (A)의 상당한 단점은 산성 조건하에서 화학식 (III)의 아미노산의 에스테르화 동안 거의 항상 사이클릭 케탈이 적어도 부분적으로 화학식 (V)의 비사이클릭 (acyclic) 케탈 (제미널 비스(알콕시) 화합물)로 재케탈화된다는 것이다. 또한, 원칙적으로 무수 조건하에서도, 적은 양이긴 하지만, 추가적인 화학식 (VI)의 케톤이 형성될 수 있음이 실제로 발견되었다. 따라서, 에스테르는 결과적으로 화학식 (IV) 및 (V)의 적어도 두 생성물의 혼합물로서 얻어지며, 따라서 마찬가지로 방법 (A)의 후속 단계에서 상응하는 생성물 혼합물을 생성한다. 또한, 비사이클릭 케탈은 쉽게 가수분해되어 화학식 (X)의 N-아실화 케톤 (화학식 (VI)의 케토 화합물의 N-아실화의 생성물과 동일함)의 형성으로 이어진다. 따라서, 화학식 (VII)의 페닐아세틸 클로라이드로의 N-아실화 후, 화학식 (VIII), (IX) 및 (X)의 아마이드가 수득된다. 이어 디크만 폐환으로 화학식 (XI), (XII) 및 (XIII)의 사이클릭 케톤의 혼합물이 유도된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 따라서, 산업 조건하에서 화학식 (XI)의 깨끗한 생성물을 수득하기 위해서는 (예를 들어, 크로마토그래피에 의한 표적 화합물의 정제가 선택 사항이 아님), 추가 단계에서, 화학식 (XI), (XII) 및 (XIII)의 화합물과 화학식 (XIV)의 디올의 혼합물을 산성 촉매의 존재하에서 화학식 (XI)의 균일 화합물로 전환시키는 것이 필수적이다. 이러한 추가 단계는 시간 소모적이고 비용이 많이 들며 비경제적이다.

[0004] 반응식 1: 방법 A



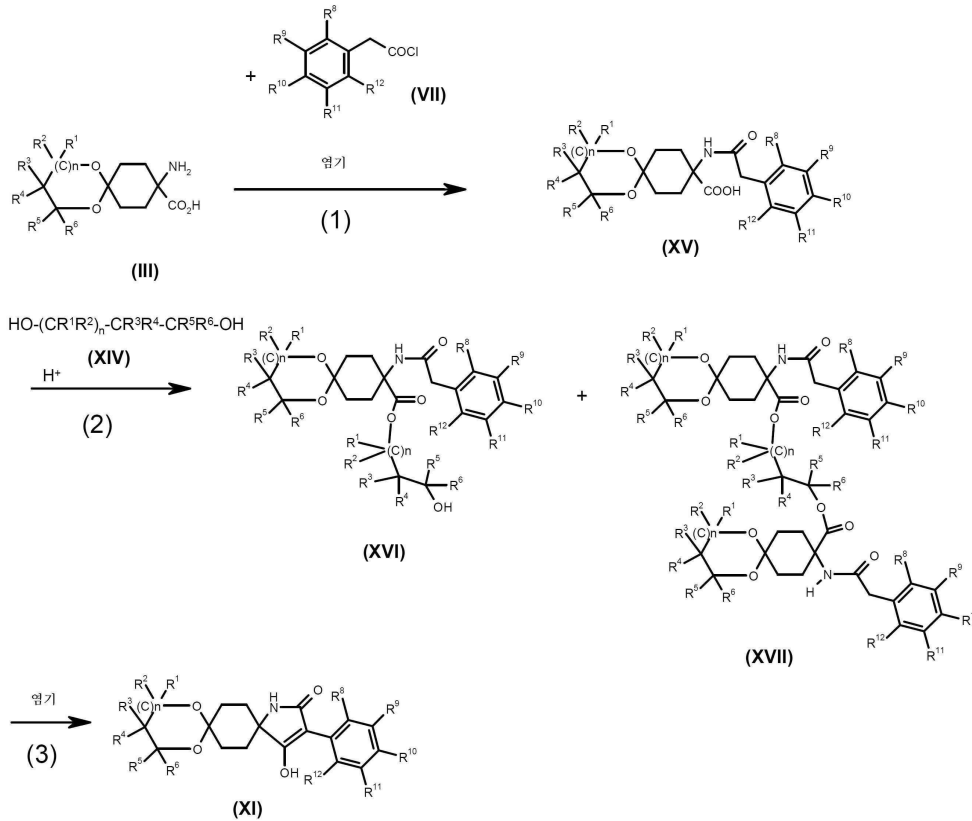
[0005]

[0006] 따라서, 화학식 (XI)의 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 제조를 위한보다 간단하고 짧은 방법이 필요하다.

[0007] 놀랍게도, 화학식 (XI)의 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 합성은 제1 단계 (1)에서 화학식 (III)의 스피로케탈-치환된 아미노산을 쇼텐-바우만 (Schotten-Baumann) 조건하에 화학식 (VII)의 페닐아세틸 클로라이드로 질소에서 아실화하여 화학식 (XV)의 아마이드를 제공한 후; 본 발명에 따른 방법의 제2 단계 (2)에서 화학식

(XVI)의 에스테르와 화학식 (XVII)의 디에스테르의 혼합물을 생성할 수 있는 산성 조건하에서 화학식 (XIV)의 디올과 에스테르화 반응을 수행한 후; 이어서 본 발명에 따른 방법의 제3 단계 (3)에서 디크만 폐환을 수행하여 화학식 (XI)의 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀을 제공함으로써 단순화할 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명에 따른 방법 (B)는 반응식 2에 나타내었다.

[0008] 반응식 2: 방법 B

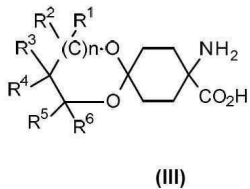


[0009]

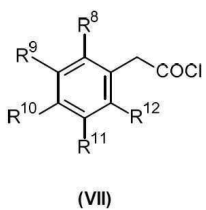
과제의 해결 수단

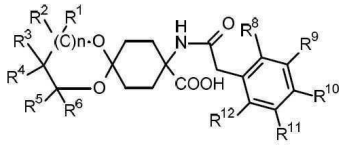
[0010] 따라서, 본 발명은 화학식 (XI)의 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀의 제조를 위한 신규 방법 (B)을 포함하며. 이 방법은 제1 단계 (1)에서, 화학식 (III)의 스피로케탈-치환된 아미노산을 열기의 존재하에 화학식 (VII)의 페닐아세틸 클로라이드와 반응시켜 화학식 (XV)의 화합물을 제공하고, 이어서 본 발명에 따른 방법 (B)의 제2 단계 (2)에서 화학식 (XV)의 화합물을 촉매로서 산의 존재하에 화학식 (XIV)의 α, ω-디올로 에스테르화하여 화학식 (XVI) 및 (XVII)의 모노- 및 디에스테르를 제공한 후, 본 발명의 방법 (B)에 따른 방법의 제3 단계 (3)에서, 화학식 (XVI) 및 (XVII)의 화합물을 가열기와 반응시켜 화학식 (XI)의 스피로케탈-치환된 사이클릭 케토에놀로 전환시키는 것을 특징으로 한다:

[0011]



[0012]





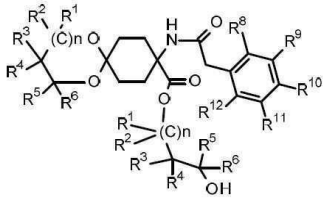
(XV)

[0013]

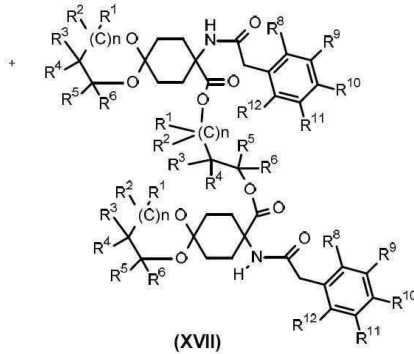


[0014]

(XIV)

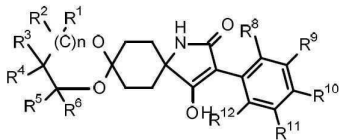


(XVI)



(XVII)

[0015]



(XI)

[0016]

[0017]

상기에서 래디칼:

[0018]

R^1 내지 R^6 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 페닐을 나타내고,

[0019]

n 은 0 또는 1을 나타내고,

[0020]

R^8 내지 R^{12} 는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 1 또는 2개의 탄소 원자 및 1 내지 5개의 불소 원자를 갖는 플루오로알킬, 할로겐, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시 또는 임의로 메틸-, 에틸-, 메톡시-, 에톡시- 또는 할로겐-치환된 페닐을 나타내고,

[0021]

화학식 (XIV)에서 n 및 래디칼 R^1 내지 R^6 은 상기 주어진 의미를 가지며, 구체적으로 각각의 경우에, 화학식 (XV)의 화합물에서의 것과 동일하고,

[0022]

화학식 (XVI) 또는 (XVII)에서 n , R^1 내지 R^6 및 R^8 내지 R^{12} 는 상기 주어진 의미를 가지며 화학식 (XVI) 또는 (XVII)의 화합물의 두 위치에서 양 n 및 대응하는 래디칼 R^1 내지 R^6 및 R^8 내지 R^{12} 는 동일하다.

[0023]

R^1 내지 R^6 은 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ 을 나타낸다.

[0024]

R^8 내지 R^{12} 는 $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ 를 나타낸다.

[0025]

화학식 (III), (VII), (XV), (XIV), (XVI), (XVII), (XI)에서,

[0026]

R^1 내지 R^6 은 서로 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

[0027]

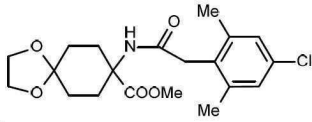
R^8 내지 R^{12} 는 서로 독립적으로 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 불소, 염소, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시 또는 임의로 메틸-, 에틸-, 메톡시-, 에톡시-, 불소-, 염소- 또는 브롬-치환된 페닐을 나타내고,

- [0028] n은 바람직하게는 0 또는 1을 나타내고;
- [0029] R¹ 내지 R⁶은 서로 독립적으로 특히 바람직하게는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0030] R⁸ 내지 R¹²는 서로 독립적으로 특히 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 불소, 염소, 메톡시, 에톡시 또는 임의로 메틸-, 에틸-, 메톡시-, 에톡시-, 불소- 또는 염소-치환된 페닐을 나타내고,
- [0031] n은 특히 바람직하게는 0 또는 1을 나타내고;
- [0032] R³ 내지 R⁶은 서로 독립적으로 또한 특히 바람직하게는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0033] R⁸ 내지 R¹²는 서로 독립적으로 또한 특히 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 불소, 염소, 메톡시, 에톡시 또는 임의로 메틸-, 메톡시-, 불소- 또는 염소-치환된 페닐을 나타내고,
- [0034] n은 또한 특히 바람직하게는 0을 나타내고;
- [0035] R³ 내지 R⁶은 서로 독립적으로 매우 특히 바람직하게는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0036] R⁸ 내지 R¹²는 서로 독립적으로 매우 특히 바람직하게는 수소, 메틸 또는 염소를 나타내고,
- [0037] n은 매우 특히 바람직하게는 0을 나타낸다.
- [0038] 강조하면, n은 0을 나타내고, R³ 내지 R⁶은 수소를 나타내고, R⁸은 메틸을 나타내고, R⁹는 수소를 나타내고, R¹⁰은 염소를 나타내고, R¹¹은 수소를 나타내고, R¹²는 메틸을 나타낸다.
- [0039] 강조하면, n은 0을 나타내고, R³ 내지 R⁶은 수소를 나타내고, R⁸은 메틸을 나타내고, R⁹는 수소를 나타내고, R¹⁰은 메틸을 나타내고, R¹¹은 수소를 나타내고, R¹²는 메틸을 나타낸다.
- [0040] 강조하면, n은 0을 나타내고, R³은 수소를 나타내고, R⁴는 메틸을 나타내고, R⁵는 수소를 나타내고, R⁶은 메틸을 나타내고, R⁸은 메틸을 나타내고, R⁹는 수소를 나타내고, R¹⁰은 수소를 나타내고, R¹¹은 메틸을 나타내고, R¹²는 수소를 나타낸다.
- [0041] 강조하면, n은 1을 나타내고, R¹은 수소를 나타내고, R²는 수소를 나타내고, R³은 메틸을 나타내고, R⁴는 메틸을 나타내고, R⁵는 수소를 나타내고, R⁶은 수소를 나타내고, R⁸은 메틸을 나타내고, R⁹는 수소를 나타내고, R¹⁰은 염소를 나타내고, R¹¹은 수소를 나타내고, R¹²는 메틸을 나타낸다.
- [0042] 강조하면, n은 1을 나타내고, R¹ 내지 R⁶은 수소를 나타내고, R⁸은 메틸을 나타내고, R⁹는 수소를 나타내고, R¹⁰은 염소를 나타내고, R¹¹은 수소를 나타내고, R¹²는 메틸을 나타낸다.
- [0043] 방법 A에 기재된 화학식 (I), (II) 및 (XIII)에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 n은 상기 언급된 의미를 가진다.
- [0044] 방법 A에 기재된 화학식 (IV), (VIII), (IX), (X) 및 (XII)에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 n은 상기 언급된 의미를 갖고, R⁷은 C₁-C₆-알킬을 나타낸다. 강조하면, n은 0을 나타내고; R³ 내지 R⁶은 수소를 나타내고; R⁸ 및 R¹²는 메틸을 나타내고; R⁹ 및 R¹¹은 수소를 나타내고; R¹⁰은 염소를 나타내고; R⁷은 메틸을 나타낸다:
- [0045] 화학식 (IV-1)의 화합물:



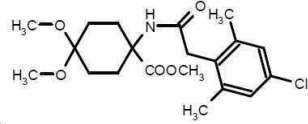
[0046]

[0047] 화학식 (VIII-1)의 화합물:



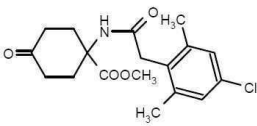
[0048]

[0049] 화학식 (IX-1)의 화합물:



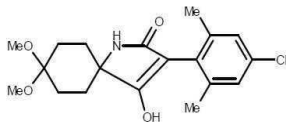
[0050]

[0051] 화학식 (X-1)의 화합물:



[0052]

[0053] 화학식 (XII-1)의 화합물:



[0054]

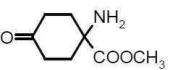
[0055] 방법 A에 기재된 화학식 (V) 및 (VI)에서, R⁷은 C₁-C₆-알킬을 나타낸다. 강조하면, R⁷은 메틸을 나타낸다 :

[0056] 화학식 (V-1)의 화합물:



[0057]

[0058] 화학식 (VI-1)의 화합물:



[0059]

[0060] (Me = CH₃ = 메틸)

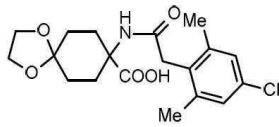
[0061] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제1 단계 (1)는 반응 조건하에서 불활성인 용매 중에서 수행된다. 가능한 용매는 예를 들어, 디클로로메탄, 톨루엔, 오르토-, 메타- 또는 파라-크실렌, 메시틸렌, 클로로벤젠, 오르토-디클로로벤젠, 아세토니트릴, 부티로니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, tert-아밀 메틸 에테르, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 물 또는 이들 용매의 혼합물을 포함한다. 톨루엔, 오르토-, 메타- 또는 파라-크실렌, 클로로벤젠, 아세토니트릴, 부티로니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, tert-아밀 메틸 에테르, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 물 또는 이들 용매의 혼합물이 바람직하다. 톨루엔, 오르토-, 메타- 또는 파라-크실렌, 클로로벤젠, 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, tert-아밀 메틸 에테르와 물의 혼합물 (쇼텐-바우만 조건)이 특히 바람직하다.

[0062] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제1 단계 (1)에서 사용하기에 적합한 염기는 예를 들어 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피페리딘, 모르폴린, 피리딘과 같은 유기 염기; 암모니아, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼슘과 같은 무기 염기를 들 수 있다. 수산화나트륨 및 수산화칼륨이 바람직하다.

- [0063] 고체 무기 염기는 고체 또는 이들의 수용액 형태로 사용될 수 있다. 수용액을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0064] 염기는 보통 생성 pH가 10 내지 14이 되도록 하는 양으로 사용된다. 바람직하게는, 반응은 11 내지 13의 pH에서 수행된다.
- [0065] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제1 단계 (1)는 -5 내지 50 °C; 바람직하게는 0 내지 30 °C의 온도에서 수행된다.
- [0066] 화학식 (XV)의 화합물의 분리는 여과, 상분리 또는 추출과 같은 유기 화학의 통상적인 방법에 의해 수행된다.
- [0067] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제2 단계 (2)에서는, 반응 조건하에서 불활성인 용매가 사용될 수 있다. 가능한 용매는 예를 들어, 디클로로메탄, 톨루엔, 오르토-, 메타- 또는 파라-크실렌, 메시틸렌, 클로로벤젠, 오르토-디클로로벤젠, 아세토니트릴, 부티로니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, tert-아밀 메틸 에테르, 1,4-디옥산 또는 이들 용매의 혼합물을 포함한다. 톨루엔, 오르토-, 메타- 또는 파라-크실렌, 클로로벤젠, 아세토니트릴, 부티로니트릴, 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, tert-아밀 메틸 에테르 또는 이들 용매의 혼합물이 바람직하다.
- [0068] 화학식 (XIV)의 α, ω -디올은 화학식 (XV)의 화합물 1 몰당 적어도 0.5 몰의 양으로 사용된다. 또한, 화학식 (XIV)의 α, ω -디올을 과량으로 사용하여 후자를 용매로서 동시에 사용하는 것도 가능하다.
- [0069] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제2 단계 (2)는 촉매량의 산의 존재하에 수행된다. 가능한 산은 예를 들어 염화수소, 황산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 파라-톨루엔설폰산 또는 산성 이온 교환 수지, 예를 들어, Amberlite 등을 포함한다. 황산 또는 파라-톨루엔설폰산을 사용하는 것이 바람직하다. 황산을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0070] 산은 화학식 (XV)의 화합물을 기준으로 하여 0.01 내지 20 중량%의 양으로 사용된다. 0.05 내지 10 중량%가 바람직하다.
- [0071] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제2 단계 (2)는 20 내지 150 °C; 바람직하게는 50 내지 120 °C의 온도에서 수행된다.
- [0072] 화학식 (XVI) 및 (XVII)의 화합물의 분리는 여과, 상분리 또는 추출과 같은 유기 화학의 통상적인 방법에 의해 수행된다.
- [0073] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제3 단계 (3)에서는, 반응 조건하에서 불활성인 용매가 사용될 수 있다. 가능한 용매는 예를 들어, 톨루엔, 오르토-, 메타- 또는 파라-크실렌, 메시틸렌, 클로로벤젠, 오르토-디클로로벤젠, 아세토니트릴, 부티로니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, tert-아밀 메틸 에테르, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 메탄올, 에탄올, 1-부탄올, tert-부탄올 또는 이들 용매의 혼합물을 포함한다. N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 메탄올, tert-부탄올 또는 이들 용매의 혼합물이 바람직하다.
- [0074] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제3 단계 (3)에서 염기로서 사용하기에 적합한 것은 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 소듐 에톡사이드, 포타슘 에톡사이드, 소듐 tert-부톡사이드 또는 포타슘 tert-부톡사이드이다. 수산화나트륨, 소듐 메톡사이드 및 포타슘 tert-부톡사이드가 바람직하다. 소듐 메톡사이드가 특히 바람직하다.
- [0075] 염기는 화학식 (XVI) 및 (XVII)의 화합물을 기준으로 하여 0.9 내지 4 몰 당량의 양으로 사용된다. 1 내지 3.5 몰 당량을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0076] 본 발명에 따른 방법 (B)의 제3 단계 (3)의 온도는 20 내지 150 °C이다. 바람직하게는, 반응은 40 내지 100 °C에서 수행된다.
- [0077] 반응 혼합물의 pH를 0 내지 8의 값으로 조정된 후 화학식 (XI)의 화합물의 분리를 여과, 상분리 또는 추출과 같은 유기 화학의 통상적인 방법에 의해 수행한다.
- [0078] 화학식 (III)의 화합물의 일부는 공지되어 있고 (WO 06/089633), 일부는 신규하거나, 또는 상기에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0079] 화학식 (VII)의 화합물 일부는 공지되어 있고 (WO 97/02243), 일부는 신규하거나, 상기에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0080] 화학식 (XIV)의 화합물은 상업적으로 입수할 수 있다.

[0081] 또한, 본 발명은 신규 화합물 1-((4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸)아미노)-4-옥소사이클로헥산카복실산 (XV-1)을 제공한다:

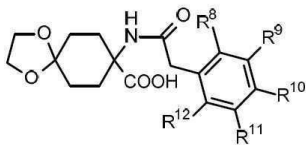


(XV-1)

[0082]

[0083] 화학식 (XV)의 화합물을 제조하기 위해 필요한 화학식 (III)의 아미노산의 일부는 신규하다. 화학식 (II)의 상응하는 히단토인의 알칼리성 가수분해후 pH를 7 이하로 조정하고 무기 염을 제거하는 제조로 달성된 수율이 항상 만족스러운 것은 아니다. 따라서, 예를 들어, *WO 06/089633*호는 화합물 9,12-디옥사-1,3-디아자디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온 (II-1)을 30% 세기 수산화칼륨 수용액 형태의 수산화칼륨 9.8 몰 당량과 비등시킴으로써 화합물 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실산 (III-1)을 제조하는 것에 대해 기술한다. 이어, 농 염산을 이용하여 pH를 5.2 내지 5.3으로 조정한다. 여과 후, 여액을 메탄올과의 공비 증류에 의해 원래 부피의 약 절반으로 농축시킨다. 염화칼륨을 흡인 여과하고 여액을 메탄올과 추가 공비 탈수시킨다. 표적 화합물의 분리 수율은 이론치의 46%에 불과하다. 추가의 공개된 방법 (*Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2012** (60) 4779-4787)에서는, 히단토인 (II-1)을 3N 수산화나트륨 수용액 형태의 수산화나트륨 7 당량과 환류하에서 4일 동안 비등시킨다. 그 다음, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 농염산으로 pH를 6으로 조정한다. 여과 후, 여액을 감압하에 원래 부피의 약 1/3로 농축시킨다. 침전된 고체를 흡인 여과하고 건조시킨다. 표적 화합물의 수율은 이론치의 48%에 불과하다.

[0084] 따라서, 화학식 (XV[#])의 화합물의 제조에 적합한 전구체를 제조하기 위한 개선된 방법이 요망된다:



(XV[#])

[0085]

[0086] 상기 식에서, 래디칼 R⁸ 내지 R¹²는 상기 주어진 의미를 갖는다.

[0087] 놀랍게도, 아미노산 (III-1) 대신에, 그의 상응하는 화학식 (XIX)의 나트륨 또는 칼륨 염을 간단한 방식으로 고 수율로 얻을 수 있는 것을 발견하였다:



(XIX)

[0088]

[0089] 상기 식에서, M은 나트륨 또는 칼륨을 나타낸다.

[0090] 따라서, 본 발명은 또한 화학식 (II-1, 9,12-디옥사-1,3-디아자디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온)의 히단토인을 수산화나트륨 수용액 또는 수산화칼륨 수용액과 함께 환류하에 가열하고, 이어서 생성된 화학식 (XIX)의 화합물을 여과에 의해 분리하는 것을 특징으로 하는, 화학식 (XIX)의 화합물의 제조를 위한 신규 방법 (C)를 제공한다.

[0091] 수산화나트륨 또는 수산화칼륨은 1 내지 10 몰 당량의 양으로 사용된다. 2 내지 7 당량을 사용하는 것이 바람직하다. 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 이러한 양으로 사용하면, 화학식 (XIX)의 화합물이 고체로서 침전된다.

[0092] 수산화나트륨을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0093] 물의 양은 히단토인 1 몰당 250 내지 1500 ml이다. 바람직하게는, 히단토인 1 몰당 300 내지 1000 ml가 사용된다.

[0094] 반응 온도는 50 °C 내지 200 °C이다. 바람직하게는 반응은 80 °C에서 150 °C에서 수행된다.

[0095] 반응은 또한 감압 또는 증압에서 수행될 수 있다.

[0096] 화학식 (XIX)의 화합물은 간단한 여과에 의해 분리된다. 분석 내용물의 결정 후, 이들은 화합물 (XV[#])을 제조하기 위한 쇼텐-바우만(Schotten-Baumann) 반응에서 유리 아미노산에 대신해 추가 정제없이 사용될 수 있는데 이는 동시에 1 당량의 염기를 절약하며 이것은 이 과정의 추가 이점을 구성한다.

[0097] 본 발명은 또한 화학식 (XIX)의 신규 화합물을 제공한다:



(XIX)

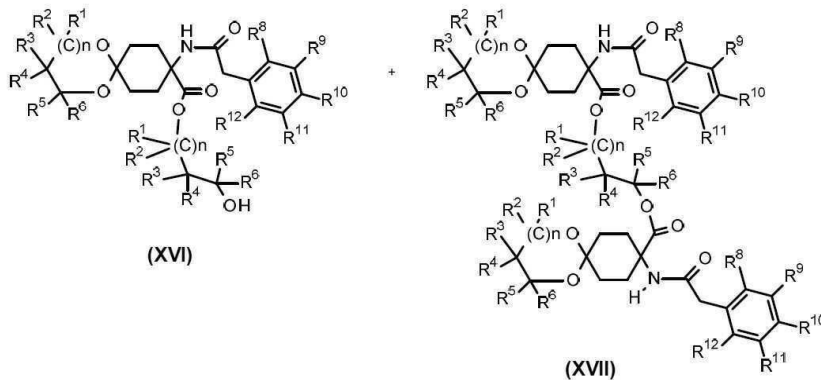
[0098]

[0099] 상기 식에서,

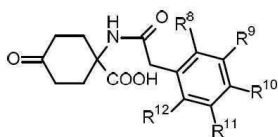
[0100] M은 나트륨 또는 칼륨을 나타낸다.

[0101] M이 나트륨을 나타내는 화학식 (XIX)의 화합물이 바람직하다.

[0102] 본 발명은 또한 화학식 (XVIII)의 케토 화합물을 촉매로서 산의 존재하에 화학식 (XIV)의 α, ω-디올과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 (XVI) 및 (XVII)의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법 (D)를 제공한다:



[0103]



(XVIII)

[0104]



(XIV)

[0105]

[0106] 상기 식에서, 래디칼

[0107] R¹ 내지 R⁶ 및 R⁸ 내지 R¹²는 상기 주어진 의미를 가지며, 화학식 (XVI) 또는 (XVII)의 화합물의 두 위치에서 대응하는 래디칼 R¹ 내지 R⁶ 및 R⁸ 내지 R¹²는 동일하고,

[0108] n은 0 또는 1을 나타내고 화학식 (XVI) 또는 (XVII)의 화합물의 두 위치에서 동일하고,

[0109] 화학식 (XIV)에서 n 및 래디칼 R¹ 내지 R⁶은 상기 주어진 의미를 가지며, 구체적으로 각각의 경우에, 화학식 (XVI) 또는 (XVII)의 화합물에서의 것과 동일하다.

- [0126] 화학식 (XVI) 및 (XVII)의 신규 화합물이 바람직하다.
- [0127] R¹ 내지 R⁶은 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고 화학식 (XVI) 또는 (XVII)의 화합물의 두 위치에서 동일하고,
- [0128] n은 0을 나타내고,
- [0129] 래디칼 R⁸ 내지 R¹²는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 불소, 염소, 메톡시, 에톡시 또는 임의로 메틸-, 에틸-, 메톡시-, 에톡시-, 불소- 또는 염소-치환된 페닐을 나타내고 화학식 (XVI) 또는 (XVII)의 화합물의 두 위치에서 동일한,
- [0130] 화학식 (XVI) 및 (XVII)의 신규 화합물이 특히 바람직하다.
- [0131] 2-하이드록시에틸 8-{{(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸}아미노}-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 ((XVI), 여기서 n=0, R³ 내지 R⁶은 수소를 나타내고, R⁸ 및 R¹²는 메틸을 나타내고, R⁹ 및 R¹¹은 수소를 나타내고, R¹⁰은 염소를 나타냄),
- [0132] 에탄-1,2-디일 비스(8-{{(2,5-디메틸페닐)아세틸}아미노}-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트) ((XVII), 여기서 n=0, R³ 내지 R⁶은 수소를 나타내고, R⁸ 및 R¹²는 메틸을 나타내고, R⁹ 및 R¹¹은 수소를 나타내고, R¹⁰은 염소를 나타냄),
- [0133] 3-하이드록시부탄-2-일 8-{{(2,5-디메틸페닐)아세틸}아미노}-2,3-디메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 ((XVI), 여기서 n=0, R³ 및 R⁵는 수소를 나타내고, R⁴ 및 R⁶은 메틸을 나타내고, R⁸ 및 R¹¹은 메틸을 나타내고, R⁹, R¹⁰ 및 R¹²는 수소를 나타냄),
- [0134] 3-하이드록시-2,2-디메틸프로필 9-{{(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸}아미노}-3,3-디메틸-1,5-디옥사스피로[5.5]운데칸-9-카복실레이트 ((XVI), 여기서 n=1, R¹, R², R⁵ 및 R⁶은 수소를 나타내고, R³ 및 R⁴는 메틸을 나타내고, R⁹ 및 R¹¹은 수소를 나타내고, R⁸ 및 R¹²는 메틸을 나타내고, R¹⁰은 염소를 나타냄)
- [0135] 가 매우 특히 바람직하다.

발명의 효과

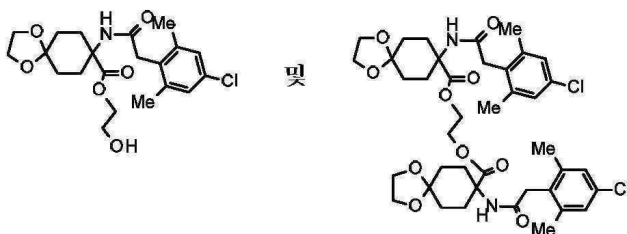
- [0136] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명이 이들로 한정되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0137] 실시예 1

- [0138] 2-하이드록시에틸 8-{{(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸}아미노}-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 XVI-1) 및 에탄-1,2-디일 비스(8-{{(2,5-디메틸페닐)아세틸}아미노}-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트) (실시예 (XVII-1))



- [0139]
- [0140] 1.862 g [30 mmol]의 에틸렌 글리콜 및 농황산 10 방울을 15 ml 클로로벤젠 중 3.82 g [10 mmol]의 8-{{(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸}아미노}-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실산의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물

을 88 내지 103 °C에서 9 시간동안 가열하였다. 5 시간 후, 농황산 8 방울을 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 30 ml의 클로로벤젠으로 희석한 뒤, 여과하였다. 필터 잔사를 석유 에테르로 세척하고, 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후 포화 중탄산나트륨 수용액 및 물로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 HPLC에 따라 2-하이드록시에틸 8-[[4-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 68.8% (이론치의 48.5%) 및 에탄-1,2-디일 비스(8-[[2,5-디메틸페닐)아세틸]아미노]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트) 14.1% (이론치의 10.7%)을 함유하는 무색 고체 3.00 g을 수득하였다.

[0141] LC/MS (ESI 포지티브): m/e = 426 (MH⁺, 1 ³⁵Cl).

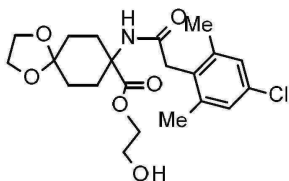
[0142] LC/MS (ESI 포지티브): m/e = 788 (MH⁺, 2 ³⁵Cl).

[0143] ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.35 (m; 2H), 1.6-1.7 (m; 2H), 1.8-1.9 (m; 2H), 2.05-2.15 (m; 2H), 2.24 (s; 6H), 2.9 (s,br; 1H), 3.51 (s; 2H), 3.7 (m, br; 2H), 3.85 (s; 4H), 4.24 (m; 2H), 5.48 (s; 1H), 7.04 (s; 2H) ppm.

[0144] ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.35 (m; 4H), 1.6-1.7 (m; 4H), 1.8-1.9 (m; 4H), 2.05-2.15 (m; 4H), 2.23-2.25 (s; 12H), 3.48 (s; 4H), 3.85 (s; 4H), 4.24 (m; 4H), 5.48 (s; 1H), 7.03 (s; 4H) ppm.

[0145] **실시예 2**

[0146] 2-하이드록시에틸 8-[[4-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 XVI-1)

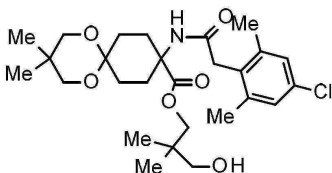


[0147]

[0148] 2.483 g [40 mmol]의 에틸렌 글리콜 및 농황산 5 방울을 7.5 ml 클로로벤젠 중 1.689 g [5 mmol]의 1-[[4-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노]-4-옥소사이클로헥산카복실산의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 내지 105 °C에서 4.5 시간동안 가열한 후, 실온에서 물 및 메틸렌 클로라이드와 교반하였다. 유기상을 분리하여 물로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. HPLC에 따라 표제 화합물 83.1%를 함유하는 무색 고체 1.98 g (이론치의 77.3%)을 수득하였다.

[0149] **실시예 3**

[0150] 3-하이드록시-2,2-디메틸프로판 9-[[4-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노]-3,3-디메틸-1,5-디옥사스피로[5.5]운데칸-9-카복실레이트 (실시예 XVI-2)

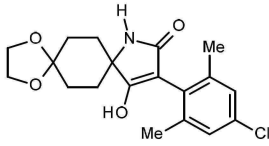


[0151]

[0152] 12.5 g [120 mmol]의 1,3-디하이드록시-2,2-디메틸프로판 및 농황산 15 방울을 22.5 ml 클로로벤젠 중 5.067 g [15 mmol]의 1-[[4-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노]-4-옥소사이클로헥산카복실산의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 96 내지 105 °C에서 4 시간동안 가열한 후, 실온에서, 25 ml의 물 및 100 ml의 메틸렌 클로라이드와 교반하였다. 유기상을 분리하여 각 경우 25 ml의 물로 3회 세척한 뒤, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. HPLC에 따라 표제 화합물 83.5%를 함유하는 무색 고체 6.51 g (이론치의 82.8%)을 수득하였다.

[0167] 실시예 6

[0168] 11-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-12-하이드록시-1,4-디옥사-9-아자디스피로[4.2.4.2]테트라텍-11-엔-10-온 (실시예 XI-1)



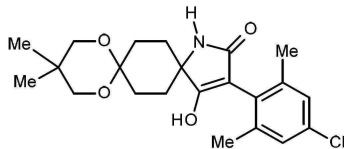
[0169]

[0170] 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조한 1.065 g [2.50 mmol]의 2-하이드록시에틸 8-[[4-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 및 0.218 g [0.28 mmol]의 에탄-1,2-디일 비스-[[2,5-디메틸페닐]아세틸]아미노]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트의 혼합물을 우선 5 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 가하였다. 75-80 °C에서 메탄올 중 30% 세기의 소듐 메톡시드 용액 1.576 g [8.75 mmol]을 2 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 75-80 °C에서 55 분동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 30 ml의 물에 용해시키고, 용액을 여과한 뒤, 여액을 아세트산으로 pH 4 내지 5로 조정하였다. 침전된 고체를 흡인 여과하고, 각 경우 5 ml의 물로 2회 세척하고 건조시켰다. 정량적 NMR에 따라 표제 화합물 80.7%로 이루어진 얼은 베이지색 고체 1.203 g을 수득하였다. 이것은 양 출발 물질 분자의 합을 기준으로 이론치의 99%의 수율에 해당한다.

[0171] ¹H-NMR (600 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.35-1.4 (m; 2H), 1.65-1.7 (m; 2H), 1.8-1.9 (m; 4H), 2.05-2.15 (m; 2H), 2.07 (s; 6H), 3.88 (s; 4H), 7.09 (s; 2H), 8.1 (s,br; 1H), 10.5 (s,br; 1H) ppm.

[0172] 실시예 7

[0173] 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-4-하이드록시-11,11-디메틸-9,13-디옥사-1-아자디스피로[4.2.5.2]펜타텍-3-엔-2-온 (실시예 XI-2)



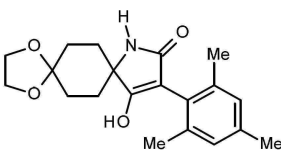
[0174]

[0175] 2.550 g [5 mmol]의 3-하이드록시-2,2-디메틸프로필 9-[[4-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노]-3,3-디메틸-1,5-디옥사스피로[5.5]운데칸-9-카복실레이트 (실시예 3)를 우선 10 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 가하였다. 75-80 °C에서 메탄올 중 30% 세기의 소듐 메톡시드 용액 3.151 g [17.5 mmol]을 2 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 75-80 °C에서 42 분동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 60 ml의 물에 용해시키고, 용액을 아세트산으로 pH 4 내지 5로 조정하였다. 침전된 고체를 흡인 여과하고, 각 경우 10 ml의 물로 2회 세척하고 건조시켰다. HPLC에 따라 표제 화합물 76%로 이루어진 얼은 베이지색 고체 2.32 g을 수득하였다. 이것은 이론치의 86.9%의 수율에 해당한다.

[0176] LC/MS (ESI 포지티브): m/e = 406 (MH⁺, 1 ³⁵C1), 811 ([2M+H]⁺, 2 ³⁵C1).

[0177] 실시예 8

[0178] 12-하이드록시-11-메틸-1,4-디옥사-9-아자디스피로[4.2.4.2]테트라텍-11-엔-10-온 (실시예 XI-3)



[0179]

[0180] 2.43 g [6.0 mmol]의 2-하이드록시에틸 8-[(메틸아세틸)아미노]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 4)를 우선 12 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 가하였다. 75-80 °C에서 메탄올 중 30% 세기의 소듐 메톡

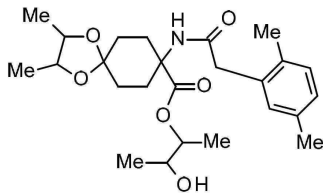
시드 용액 3.78 g [21 mmol]을 3 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 75-80 °C에서 6 시간동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 70 ml의 물에 용해시키고, 용액을 아세트산으로 pH 4로 조정하였다. 침전된 고체를 흡인 여과하고, 12 ml의 물로 세척하고 건조시켰다. HPLC에 따라 표제 화합물 87%로 이루어진 옅은 베이지색 고체 1.88 g을 수득하였다. 이것은 이론치의 79.4%의 수율에 해당한다.

[0181] LC/MS (ESI 포지티브): $m/e = 344 (MH^+)$, $687 ([2M+H]^+)$.

[0182] 1H -NMR (600 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.36-1.38$ (m; 2H), 1.67-1.69 (m; 2H), 1.83-1.88 (m; 2H), 2.04 (s; 6H), 2.06-2.1 (m; 2H), 2.2 (s; 3H), 3.88 (s; 4H), 6.81 (s; 2H) ppm.

[0183] **실시예 9**

[0184] 3-하이드록시부탄-2-일 8-{{(2,5-디메틸페닐)아세틸}아미노}-2,3-디메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 XVI-5)



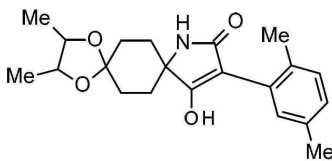
[0185]

[0186] 2.87 g [7.66 mmol]의 8-{{(2,5-디메틸페닐)아세틸}아미노}-2,3-디메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실산을 우선 20 ml의 2,3-부탄디올에 가하고, 농황산 3 방울을 첨가한 후, 혼합물을 100 °C에서 10 시간동안 교반하였다. 이어 반응 혼합물을 실온에서 메틸렌 클로라이드로 희석한 다음, 물로 2회 추출하였다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. HPLC에 따라 표적 생성물 77.1%를 함유하는 황색을 띠는 오일 4.0 g을 수득하였으며, 이는 이론치의 90%의 수율에 해당한다.

[0187] LC/MS (ESI 포지티브): $m/e = 448 (MH^+)$, $895 ([2M+H]^+)$.

[0188] **실시예 10**

[0189] 11-(2,5-디메틸페닐)-12-하이드록시-2,3-디메틸-1,4-디옥사-9-아자디스피로[4.2.4.2]테트라덱-11-엔-10-온 (실시예 XI-4)



[0190]

[0191] 1.54 g [3.45 mmol]의 3-하이드록시부탄-2-일 8-{{(2,5-디메틸페닐)아세틸}아미노}-2,3-디메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 9)를 우선 7 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 가하였다. 75-80 °C에서 메탄올 중 30% 세기의 소듐 메톡사이드 용액 2.17 g [12.1 mmol]을 5 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 75-80 °C에서 90 분동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 40 ml의 물에 용해시키고, 용액을 아세트산으로 pH 4-5로 조정하였다. 침전된 고체를 흡인 여과하고, 각 경우 5 ml의 물로 2회 세척하고 건조시켰다. HPLC에 따라 표제 화합물 82.8%로 이루어진 옅은 베이지색 고체 0.70 g을 수득하였다. 이것은 이론치의 47.1%의 수율에 해당한다.

[0192] LC/MS (ESI 포지티브): $m/e = 358 (MH^+)$, $715 ([2M+H]^+)$.

[0193] **실시예 11**

[0194] 포타슘 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 XIX-1)

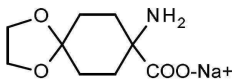


[0195]

[0196] 141.4 g [0.625 mol]의 9,12-디옥사-1,3-디아자디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온을 100 ml의 물에 현탁시켰다. 아르곤 분위기하에서 혼합물을 90 °C로 가열하고 47% 세기의 수산화칼륨 용액 형태의 수산화칼륨 298.4 g [2.5 mol]을 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 24 시간동안 교반하였다. 추가로 교반하면서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 프릿을 통한 여과로 분리하였다. 1 mbar의 감압하에 60 °C에서 건조시켜 139.0 g의 베이지색 고체를 수득하였다. 정량적 NMR: 88.0%. 이로부터 수율은 이론치의 81.8%로 계산된다.

[0197] 실시예 12

[0198] 소듐 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 XIX-2)



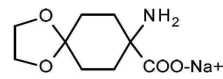
[0199]

[0200] 43.4 g [0.192 mol]의 9,12-디옥사-1,3-디아자디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온을 30 ml의 물에 현탁시켰다. 아르곤 분위기하에서 혼합물을 90 °C로 가열하고 45% 세기의 수산화나트륨 용액 형태의 수산화나트륨 68.3 g [0.768 mol]을 2 분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 27.5 시간동안 교반하였다. 추가로 교반하면서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 프릿을 통한 여과로 분리하였다. 1 mbar의 감압하에 60 °C에서 건조시켜 54.8 g의 베이지색 고체를 수득하였다. 정량적 NMR: 72.7%. 이로부터 수율은 이론치의 93.0%로 계산된다.

[0201] ¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ = 1.56-1.6 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.0-2.04 (m, 2H), 4.06 (s, 4H) ppm.

[0202] 실시예 13

[0203] 소듐 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (실시예 XIX-2)

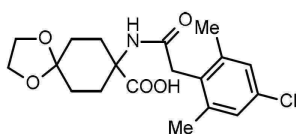


[0204]

[0205] 291.8 g [1.29 mol]의 9,12-디옥사-1,3-디아자디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온을 495 ml의 물에 현탁시켰다. 아르곤 분위기하에서 혼합물을 90 °C로 가열하고 45% 세기의 수산화나트륨 용액 형태의 수산화나트륨 773.3 g [8.7 mol]을 17 분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 20 시간동안 교반하였다. 추가로 교반하면서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 프릿을 통한 여과로 분리하였다. 1 mbar의 감압하에 60 °C에서 건조시켜 367.3 g의 베이지색 고체를 수득하였다. 정량적 NMR: 76.3%. 이로부터 수율은 이론치의 97.1%로 계산된다.

[0206] 실시예 14

[0207] 1-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노-4-옥소사이클로헥산카복실산 (실시예 XV-1)



(XV-1)

[0208]

[0209] 실온에서, 정량적 NMR에 따른 순도 81.6%의 포타슘 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 23.88

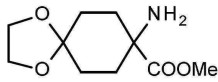
g [81.4 mmol]을 우선 65 ml의 물에 가하여 pH 약 13.6으로 하였다. 용액을 2 °C로 냉각시키고 32% 세기의 염산으로 pH 12.1로 조정하였다. 3 내지 5 °C에서 건조 테트라하이드로푸란 20 ml 중 17.68 g [81.4 mmol]의 (4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸 클로라이드 17.68 g [81.4 mmol]의 용액을 70 분에 걸쳐 적가하였다. 동시에, 32% 세기의 수산화나트륨 수용액을 반응 혼합물의 pH가 항상 11.8 내지 12.5로 유지되도록 하는 속도로 적가하였다 (소비 10.93 g [87.4 mmol]). 이어, 3 내지 5 °C에서 60 분동안 교반을 계속하고, 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 30 ml의 물로 희석하고, 효율적으로 교반하면서 반응 혼합물의 pH를 약 1.8로 조정하였다. 침전된 고체를 각 경우 30 ml의 물로 2회 세척 한 후, 약 60 °C에서 감압하에 건조시켰다. 거의 무색인 고체 29.31 g을 수득하였다.

[0210] 정량적 NMR: 88.7% 순도. 이는 이론치의 83.6%의 수율에 해당한다.

[0211] ¹H-NMR (600 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.56-1.58 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.84-1.9 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 7.05 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 12 (s, br, 1H) ppm.

[0212] **비교예 1**

[0213] 메틸 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트

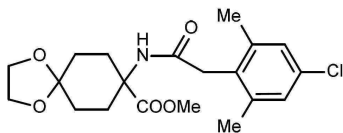


[0214]

[0215] 5 내지 10 °C에서, 960 ml 메탄올 중 64.5 g의 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실산의 현탁액에 57 g의 티오닐 클로라이드를 60 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 40 내지 45 °C로 가온하고 이 온도에서 48 시간동안 교반하였다. 5 °C로 냉각시킨 후, 고체를 흡인 여과하고 냉 메탄올 60 ml로 세척하고 건조시켰다. 교반하면서, 고체를 220 ml 물 중 54 g의 탄산칼륨 용액에 넣고 약 30 분동안 교반한다. 이어 혼합물을 각 경우에 200 ml의 메틸렌 클로라이드로 5회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고 30 °C에서 회전 증발기상에서 농축시켰다. 이로써 실릴화 후 GC/MS에 따라 대략 52.7%의 표제 화합물 및 35.7%의 메틸 1-아미노-4,4-디메톡시사이클로헥산카복실레이트를 함유하는 짙은색 오일 65.8 g을 수득하였다.

[0216] **비교예 2**

[0217] 메틸 8-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트

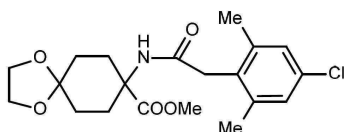


[0218]

[0219] 실온에서, 38 g의 탄산칼륨을 490 ml 건조 아세트니트릴 중 비교예 1의 생성물 33.4 g의 용액에 첨가하였다. 5 내지 10 °C의 온도에서 60 ml 건조 아세트니트릴 중 30 g의 (4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸 클로라이드 용액을 1 시간에 걸쳐 계량하였다. 교반을 5 °C에서 2 시간, 실온에서 밤새 계속하고, 반응 혼합물을 약 2 리터의 물에 첨가한 뒤, 실온에서 1 시간동안 교반하고, 침전된 고체를 여과하고, 250 ml의 물로 세척한 다음, 감압하에 50 °C에서 건조시켰다. 이로부터 GC에 따라 66.4%의 표제 화합물, 18.2%의 메틸 1-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노-4,4-디메톡시사이클로헥산카복실레이트 및 12.4%의 메틸 1-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노-4-옥소사이클로헥산카복실레이트를 함유하는 백색 고체 53.2 g을 수득하였다.

[0220] **비교예 3**

[0221] 메틸 8-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트



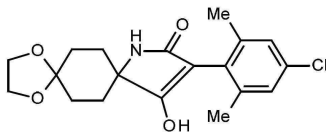
[0222]

[0223] 90 ml 물 중에 약 69% 순수한 조 메틸 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 하이드로클로라이드

28.0 g과 약 21%의 메틸 1-아미노-4,4-디메톡시사이클로헥산카복실레이트를 포함하는 용액을 10 °C로 냉각시키고, 1N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 약 7.2의 pH로 조정하였다. 10.92 g의 중탄산나트륨 및 100 ml의 크실렌을 첨가한 후, 27 ml 크실렌 중 23.88 g의 (4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸 클로라이드의 용액을 5 내지 10 °C의 온도에서 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 5 내지 10 °C에서 30 분동안 교반을 계속한 다음, 혼합물을 65 °C로 가온하고, 이 온도에서 1 시간동안 교반하였다. 이 시간 동안, 1N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 7로 유지하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전된 고체를 흡인 여과하고, 크실렌 25 ml, 각 경우 25 ml의 석유에테르로 2회 연속 세척하였다. 감압하에 50 °C에서 건조시켜 HPLC 분석에 따라 78.8%의 표제 화합물, 6.6%의 메틸 1-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노}-4,4-디메톡시사이클로헥산카복실레이트 및 11.1%의 메틸 1-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸]아미노}-4-옥소사이클로헥산카복실레이트를 함유하는 베이지색 고체를 수득하였다.

[0224] **비교예 4**

[0225] 11-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-12-하이드록시-1,4-디옥사-9-아자디스피로[4.2.4.2]테트라텍-11-엔-10-온



[0226]

[0227] 135 ml 물 중에 약 69% 순수한 조 메틸 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 하이드로클로라이드 42.0 g과 약 21%의 메틸 1-아미노-4,4-디메톡시사이클로헥산카복실레이트를 포함하는 용액을 10 °C로 냉각시키고, 1N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 약 7.2의 pH로 조정하였다. 16.4 g의 중탄산나트륨 및 150 ml의 크실렌을 첨가한 후, 36 ml 크실렌 중 29.31 g의 (4-클로로-2,6-디메틸페닐)아세틸 클로라이드의 용액을 5 내지 10 °C의 온도에서 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 5 내지 10 °C에서 30 분동안 교반을 계속한 다음, 혼합물을 65 °C로 가온시키고, 이 온도에서 1 시간동안 교반하였다. 이 시간 동안, 1N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 7로 유지하였다. 이어서, 물을 물 분리기상에서 약 250 내지 110 mbar의 감압하에 공비 증류에 의해 제거하였다. 바닥을 약 50 °C로 냉각시킨 뒤, 110 ml의 N,N-디메틸아세트아미드를 첨가하였다. 이어서, 약 70 °C의 비등점에서 약간 감소된 압력하에 크실렌을 증류 제거하였다. 그 다음, 혼합물을 50 °C로 냉각시키고, 30% 세기의 메탄올성 소듐 메톡시드 용액 36.47 g을 10 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 70 °C로 가열하고, 약 2 시간동안 약간 감소된 압력하에 메탄올을 증류 제거하였다. 감압하에, N,N-디메틸아세트아미드를 실질적으로 증류시켰다. 잔류물을 500 ml의 물에 취하고, 빙초산을 첨가하여 용액을 pH 약 5로 조정하였다. 침전된 고체를 흡인 여과하고 각 경우 80 ml의 물로 2회 세척한 뒤, 50 °C에서 감압하에 건조시켰다. LC/MS 분석에 따라 71.3%의 표제 화합물, 11.1%의 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-4-하이드록시-8,8-디메톡시-1-아자스피로[4.5]텍-3-엔-2-온 및 1.9%의 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-4-하이드록시-1-아자스피로[4.5]텍-3-엔-2,8-디온을 함유하는 베이지색 고체 51.95 g을 수득하였다.