(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년10월21일
(11) 등록번호 10-1562070
(24) 등록일자 2015년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 255/58 (2006.01) *C07C 253/14* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7015132
(22) 출원일자(국제) 2007년12월18일
심사청구일자 2012년12월13일
(85) 번역문제출일자 2009년07월20일
(65) 공개번호 10-2009-0096632
(43) 공개일자 2009년09월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/025800
(87) 국제공개번호 WO 2008/082502
국제공개일자 2008년07월10일
(30) 우선권주장
60/876,394 2006년12월21일 미국(US)
60/902,465 2007년02월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006062978 A1
WO1998016503 A2

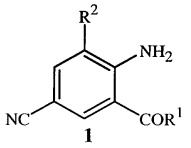
(73) 특허권자
이 아이 듀폰 디 네모아 앤드 캄파니
미국 19805 델라웨어주 윌밍톤 피.오. 박스 2915 센터 로드 974 체스트넛 런 플라자
(72) 발명자
애니스, 개리, 데이비드
미국 19350 펜실베니아주 란덴버그 프랭클린 로드 13
부르에닝, 외르크
미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 베릭 로드 612
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 양영환, 김영

전체 청구항 수 : 총 2 항 심사관 : 방성철

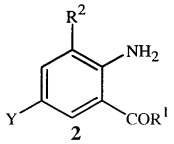
(54) 발명의 명칭 **2-아미노-5-시아노벤조산 유도체의 제조 방법**

(57) 요 약

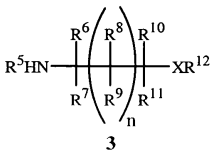
화학식 2의 화합물을 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조 방법이 개시된다:



1



2



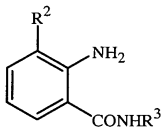
3

(여기서, R_1은 NHR_3 또는 OR_4이며; R_2는 CH_3 또는 Cl이고; R_3 는 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며; R_4는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고; Y는 Br 또는 Cl이며; X는 NR_{13} 또는 O이고; n은 0 또는 1이며; R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 명세서에서 개시된 바와 같음).

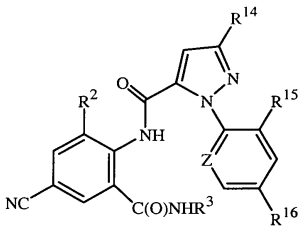
브롬을 함유한 기체를 하기 화학식 4의 화합물을 함유한 액체 내로 도입하는 단계를 포함하는, Y가 Br이고 R_1이 NHR_3인 화학식 2의 화합물의 제조 방법이 또한 개시되며, 상기에 개시된 방법에 의해 화학식 1의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 이용하여 R_{14}, R_{15}, R_{16} 및 Z가 본 명세서에서 정의된 바와 같은

(뒷면에 계속)

하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 방법이 추가로 개시된다.



4



5

(72) 발명자

커리, 마틴, 제임스

미국 19702 델라웨어주 뉴어크 파라 레인 6

뒤마, 도널드, 조지프

미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 베이나드 불러바드 407

샤피로, 라파엘

미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 프레즈노 로드 1415

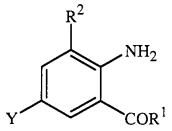
명 세 서

청구범위

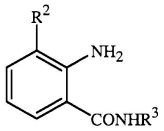
청구항 1

(a) 브롬을 함유한 기체를 (b) 하기 화학식 4의 화합물을 함유한 액체내로 도입하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 2]



[화학식 4]



(여기서,

Y는 Br이며;

R^1은 NHR^3이고;

R^2는 CH_3 또는 Cl이며;

R^3은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필임)

청구항 2

제1항에 있어서, R^3은 CH_3인, 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 3-치환 2-아미노-5-시아노벤조산 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 소정의 2-아미노-5-시아노벤조산의 제조 및 상응하는 살충성 시아노안트라닐릭 다이아미드의 제조에 있어서의 중간체로서의 그의 유용성이 개시되었다(예를 들어, 국제특허 공개 WO 2004/067528호의 도식 9; 국제특허 공개

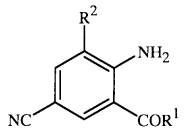
WO 2006/068669호의 도식 9 및 실시예 2, 단계 A; 및 국제특허 공개 WO 2006/062978호의 도식 15 및 실시예 6, 단계 B 참조).

[0003] 그러나, 2-아미노-5-시아노벤조산 유도체를 신속하게 제공하기에 적합한 새롭거나 개선된 방법이 계속 필요하다.

[0004] 발명의 개요

[0005] 본 발명은 하기 화학식 1:

화학식 1

[0006] 

[0007] (여기서,

[0008] R^1은 NHR^3 또는 OR^4이며;

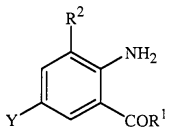
[0009] R^2는 CH_3 또는 Cl이고;

[0010] R^3은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸또는 메틸사이클로프로필이며;

[0011] R^4는 H 또는 C_1-C_4 알킬임)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며,

[0012] 본 방법은 (1) 하기 화학식 2:

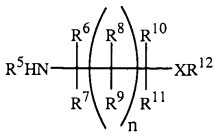
화학식 2

[0013] 

[0014] (여기서, Y는 Br 또는 Cl임)의 화합물을

[0015] (2) 금속 시안화물 시약, (3) 구리(I) 염 시약, (4) 요오드화물 염 시약 및 (5) 적어도 하나의 하기 화학식 3:

화학식 3

[0016] 

[0017] (여기서,

[0018] X는 NR^{13} 또는 O이며;

[0019] R^5, R^7, R^8, R^9, R^{11} 및 R^{12}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0020] R^6 및 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 페닐이며;

[0021] R^{13}은 H 또는 메틸이고;

[0022] n은 0 또는 1이되,

[0023] 단,

[0024] (i) n이 0이고, X가 NR^{13}이며, R^5, R^{12} 및 R^{13}이 H이면, R^6, R^7, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 두 개는 H 이외의 것이며;

[0025] (ii) n이 1이고, X가 NR^{13}이며, R^5, R^{12} 및 R^{13}이 H이면, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 두 개는 H 이외의 것이고;

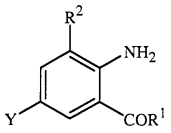
[0026] (iii) n이 0이고, X는 O이며, R^5 및 R^{12}가 H이면, R^6, R^7, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 두 개는 H 이외의 것이며;

[0027] (iv) n이 1이고, X가 O이며, R^5 및 R^{12}가 H이면, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 두 개는 H 이외의 것이고,

[0028] (v) Y가 Cl이면, R^2는 메틸임)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0029] 본 발명은 하기 화학식 2:

[0030] [화학식 2]

[0031] 

[0032] (여기서,

[0033] Y는 Br이며;

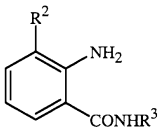
[0034] R^1은 NHR^3이고;

[0035] R^2는 CH_3 또는 Cl이며;

[0036] R^3은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필임)의 화합물을 제조하는 방법을 또한 제공하며;

[0037] 본 방법은 (a) 브롬을 함유한 기체를 (b) 하기 화학식 4의 화합물을 함유한 액체 내로 도입하는 단계를 포함한다:

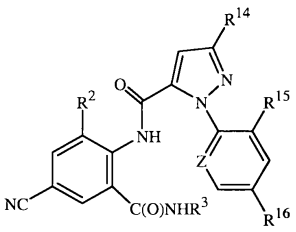
화학식 4

[0038] 

.

[0039] 본 발명은 화학식 1의 화합물을 이용하여 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 방법을 또한 제공한다:

화학식 5

[0040] 

[0041] (여기서,

[0042] R^2는 CH_3 또는 Cl이며;

[0043] R^3은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸또는 메틸사이클로프로필이고;

[0044] Z는 CR^{17} 또는 N이며;

[0045] R^{14}는 Cl, Br, CF_3, OCF_2H 또는 OCH_2CF_3이고;

[0046] R^{15}는 F, Cl 또는 Br이며;

[0047] R^{16}은 H, F 또는 Cl이고;

[0048] R^{17}은 H, F, Cl 또는 Br임). 본 방법은 상기에 개시된 방법에 의해 화학식 2의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 한다.

[0049] 본 발명의 추가의 관련 태양은 상기에 개시된 바와 같이 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계, 이어서 상기에 개시된 바와 같이 화학식 2의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계, 이어서 화학식 1의 화합물을 이용하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화학식 5의 화합물을 제조하는 방법을 비롯한 전술한 방법들의 조합에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

[0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "포함하다", "포함하는", "함유하다", "함유하는", "갖는다", "갖는"이라는 용어 또는 이들의 임의의 다른 변형은 배타적이지 않은 포함을 커버하고자 한다. 예를 들어, 요소들의 목록을 포함하는 조성물, 공정, 방법, 용품, 또는 장치는 반드시 그러한 요소만으로 제한되지는 않고, 명확하게 열거되지 않거나 그러한 조성물, 공정, 방법, 용품, 또는 장치에 내재적인 다른 요소를 포함할 수도 있다. 더욱이, 명백히 반대로 기술되지 않는다면, "또는"은 포괄적인 '또는'을 말하며 배타적인 '또는'을 말하는 것은 아니다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 하기 중 어느 하나에 의해 만족된다: A는 참 (또는 존재함)이고 B는 거짓 (또는 존재하지 않음), A는 거짓 (또는 존재하지 않음)이고 B는 참 (또는 존재함), A 및 B 둘 모두가 참 (또는 존재함).

[0051] 또한, 본 발명의 요소 또는 성분 앞의 부정 관사("a" 및 "an")는 요소 또는 성분의 경우(즉, 발생)의 수를 고려하면 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서, 부정 관사는 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 판독되어야 하며, 요소 또는 성분의 단수형 단어는 그 수가 단수형을 명백하게 의미하는 것이 아니라면 복수형을 또한 포함한다.

[0052] 본 명세서에서 일부 경우에 비는 단일 숫자로 언급되며, 이 수는 수 1에 대한 것으로서, 예를 들어, 4의 비는 4:1을 의미한다.

[0053] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 시아나이드 기를 포함하는 화합물을 언급할 때 시아나이드 당량이라는 용어는 시아나이드-함유 화합물 몰 당 시아나이드 이온 (CN^-)의 수에 관련된다. 예를 들어, 헥사시아노철(II)산염 시약은 몰 당 6개의 시아나이드 이온을 가지며; 따라서, 만일 다른 시약에 대한 헥사시아노철(II)산염 시약의 시아나이드 당량의 비가 1:1이면, 그 몰비는 0.167 : 1일 것이다.

[0054] 상기 설명에서, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지형 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 부틸, n-프로필, i-프로필, 또는 상이한 부틸 이성체를 포함한다.

[0055] 용어 "사이클로프로필사이클로프로필"은 사이클로프로필 고리 상의 사이클로프로필 치환기를 나타낸다. "사이클로프로필사이클로프로필"의 예에는 1,1'-바이사이클로프로필-1-일, 1,1'-바이사이클로-프로필-2-일 및 상이한 이성체, 예를 들어, (1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일 및 (1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일이 포함된다.

[0056] 탄소계 라디칼은 단일 결합을 통해 화학 구조의 나머지에 라디칼을 연결하는 탄소 원자를 포함하는 1가 분자 성

분을 말한다. 탄소계 라디칼은 선택적으로 포화, 불포화 및 방향족 기, 쇄, 고리 및 고리 시스템, 및 헤테로원자를 포함할 수 있다. 탄소계 라디칼은 크기가 조금도 특별하게 한정되지 않지만, 본 발명의 맥락에서 상기 라디칼은 전형적으로 1 내지 16개의 탄소 원자 및 0 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 탄소계 라디칼은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 및 페닐 - C_1-C_3 알킬, 할로겐 및 니트로로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨 - 로부터 선택됨을 주목한다.

[0057] 본 명세서에서 언급될 때, 용어 "카르복실산"은 적어도 하나의 카르복실산 작용기(즉, -C(O)OH)를 포함하는 유기 화학 화합물을 의미한다. 용어 "카르복실산"은 화합물 탄산(즉, HOC(O)OH)을 포함하지 않는다. 카르복실산은 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 클로로아세트산, 벤조산, 말레산, 및 시트르산을 포함한다. 용어 "유효 pK_a"는 카르복실산 작용기의 pK_a를 말하거나, 또는 만일 당해 화합물이 하나보다 많은 카르복실산 작용기를 가진다면, "유효 pK_a"는 가장 산성인 카르복실산 작용기의 pK_a를 말한다. 본 명세서에서 언급될 때, 반응 혼합물과 같은 비수성 물질 또는 혼합물의 "유효 pH"는 이 물질 또는 혼합물의 분취물을 약 5 내지 20 부피의 물과 혼합하고 이어서 생성된 수성 혼합물의 pH를 (예를 들어, pH 미터로) 측정하여 결정한다. 본 명세서에서 언급될 때, "사실상 무수" 물질은 물질이 약 1 중량% 이하의 물을 함유함을 의미한다. 화학명 "이사토익산 무수물"은 현재의 화학 적요 색인 명칭 "2H-3,1-벤즈옥사진-2,4(1H)-다이온"에 해당하는 다른 명칭이다.

[0058] 본 발명의 실시 형태들은 하기를 포함한다:

[0059] 실시 형태 A1. 시약 (1) (즉, 화학식 2의 화합물)을 시약 (2) (즉, 금속 시안화물 시약) 및 시약 (3) (즉, 구리(I) 염 시약), 시약 (4) (즉, 요오드화물 염 시약) 및 시약 (5) (즉, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 발명의 개요에서 개시된 화학식 1의 화합물의 제조 방법.

[0060] 실시 형태 A2. R^1이 NHR^3인 실시 형태 A1의 방법.

[0061] 실시 형태 A3. R^3이 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필인 실시 형태 A2의 방법.

[0062] 실시 형태 A4. R^3이 C_1-C_4 알킬 또는 사이클로프로필메틸인 실시 형태 A3의 방법.

[0063] 실시 형태 A5. R^3이 메틸인 실시 형태 A4의 방법.

[0064] 실시 형태 A6. Y가 Br인 실시 형태 A1의 방법.

[0065] 실시 형태 A7. 시약 (2)는 알칼리 금속 시안화물 및 알칼리 금속 헥사시아노철(II)산염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 금속 시안화물을 포함하는 실시 형태 A1의 방법.

[0066] 실시 형태 A8. 시약 (2)는 시안화나트륨, 시안화칼륨, 헥사시아노철(II)산칼륨 및 헥사시아노철(II)산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 금속 시안화물을 포함하는 실시 형태 A7의 방법.

[0067] 실시 형태 A9. 시약 (2)는 시안화나트륨, 시안화칼륨, 및 헥사시아노철(II)산칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A8의 방법.

[0068] 실시 형태 A10. 시약 (2)는 시안화나트륨 또는 헥사시아노철(II)산칼륨를 포함하는 실시 형태 A9의 방법.

[0069] 실시 형태 A11. 시약 (2)는 시안화나트륨을 포함하는 실시 형태 A10의 방법.

[0070] 실시 형태 A12. 시약 (2) 대 시약 (1)의 시안화물 당량비가 적어도 약 1인 실시 형태 A1의 방법.

[0071] 실시 형태 A13. 시약 (2) 대 시약 (1)의 시안화물 당량비가 적어도 약 1.15인 실시 형태 A12의 방법.

[0072] 실시 형태 A14. 시약 (2) 대 시약 (1)의 시안화물 당량비가 약 1.5 이하인 실시 형태 A1의 방법.

[0073] 실시 형태 A15. 시약 (2) 대 시약 (1)의 시안화물 당량비가 약 1.25 이하인 실시 형태 A14의 방법.

[0074] 실시 형태 A16. n이 0인 실시 형태 A1의 방법.

[0075] 실시 형태 A17. X는 NR^{13}인 실시 형태 A1의 방법.

[0076] 실시 형태 A18. R^{13}이 H인 실시 형태 A1의 방법.

[0077] 실시 형태 A19. R^{5}가 메틸 또는 H인 실시 형태 A1의 방법.

[0078] 실시 형태 A20. R^{6} 및 R^{10}이 H인 실시 형태 A1의 방법.

[0079] 실시 형태 A21. R^{7} 및 R^{11}이 H인 실시 형태 A1의 방법.

[0080] 실시 형태 A22. R^{12}가 메틸 또는 H인 실시 형태 A1의 방법.

[0081] 실시 형태 A23. n이 1인 실시 형태 A1의 방법.

[0082] 실시 형태 A24. R^{8} 및 R^{9}가 각각 독립적으로 메틸 또는 H인 실시 형태 A1의 방법.

[0083] 실시 형태 A25. 시약 (5)는 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민, N,N'-다이메틸-1,3-프로판다이아민 및 2,2-다이메틸-1,3-프로판다이아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A1의 방법.

[0084] 실시 형태 A26. 시약 (5)는 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민을 포함하는 실시 형태 A25의 방법.

[0085] 실시 형태 A27. 시약 (5) 대 시약 (3)의 몰비는 적어도 약 1인 실시 형태 A1의 방법.

[0086] 실시 형태 A28. 시약 (5) 대 시약 (3)의 몰비는 적어도 약 2인 실시 형태 A27의 방법.

[0087] 실시 형태 A29. 시약 (5) 대 시약 (3)의 몰비는 적어도 약 4인 실시 형태 A28의 방법.

[0088] 실시 형태 A30. 시약 (5) 대 시약 (3)의 몰비는 약 10 이하인 실시 형태 A1의 방법.

[0089] 실시 형태 A31. 시약 (5) 대 시약 (3)의 몰비는 약 6 이하인 실시 형태 A30의 방법.

[0090] 실시 형태 A32. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 0.01인 실시 형태 A1의 방법.

[0091] 실시 형태 A33. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 0.1인 실시 형태 A32의 방법.

[0092] 실시 형태 A34. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 0.15인 실시 형태 A33의 방법.

[0093] 실시 형태 A35. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 약 1 미만인 실시 형태 A1의 방법.

[0094] 실시 형태 A36. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.99 이하인 실시 형태 A1의 방법.

[0095] 실시 형태 A37. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.5 이하인 실시 형태 A36의 방법.

[0096] 실시 형태 A38. Y가 Cl이면 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.4 이하인 실시 형태 A37의 방법.

[0097] 실시 형태 A39. Y가 Cl이면 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.3 이하인 실시 형태 A38의 방법.

[0098] 실시 형태 A40. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.25 이하인 실시 형태 A37의 방법.

[0099] 실시 형태 A41. Y가 Br이면 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.2 이하인 실시 형태 A40의 방법.

[0100] 실시 형태 A42. 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 0.001인 실시 형태 A1의 방법.

[0101] 실시 형태 A43. 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 0.05인 실시 형태 A42의 방법.

[0102] 실시 형태 A44. 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 0.15인 실시 형태 A43의 방법.

[0103] 실시 형태 A45. 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 약 1 미만인 실시 형태 A1의 방법.

[0104] 실시 형태 A46. 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.5 이하인 실시 형태 A1의 방법.

[0105] 실시 형태 A47. Y가 Cl이면 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.4 이하인 실시 형태 A46의 방법.

[0106] 실시 형태 A48. Y가 Cl이면 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.3 이하인 실시 형태 A47의 방법.

[0107] 실시 형태 A49. Y가 Br이면 시약 (4) 대 시약 (1)의 몰비는 약 0.2 이하인 실시 형태 A46의 방법.

[0108] 실시 형태 A50. 시약 (3) 및 시약 (4)는 요오드화구리(I)를 포함하는 실시 형태 A1의 방법.

[0109] 실시 형태 A51. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 적합한 유기 용매에서 접촉시키는 실

시 형태 A1의 방법.

[0110] 실시 형태 A52. 시약 (1)을 적합한 유기 용매와 접촉시켜 혼합물을 형성하고, 이어서 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 순차적으로 혼합물에 첨가하는 실시 형태 A1의 방법.

[0111] 실시 형태 A53. 적합한 유기 용매는 할로겐화 및 비할로겐화 지방족 및 방향족 탄화수소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A51 및 실시 형태 A52 중 어느 하나의 방법.

[0112] 실시 형태 A54. 적합한 유기 용매는 헵탄, 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 1,2,4-트라이메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠, 에틸벤젠, (1-메틸에틸)벤젠 (쿠멘으로도 알려짐) 및 C_1-C_3 알킬-치환 나프탈렌 (예를 들어, 1-메틸나프탈렌, 2-메틸나프탈렌, 1,5-다이메틸나프탈렌, 2,6-다이메틸나프탈렌 및 1,3-다이메틸나프탈렌)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A53의 방법.

[0113] 실시 형태 A55. 적합한 유기 용매는 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 1,2,4-트라이메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠 및 1-메틸-나프탈렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A54의 방법.

[0114] 실시 형태 A56. Y는 Br이며 적합한 유기 용매는 자일렌을 포함하는 실시 형태 A51 및 실시 형태 A52 중 어느 하나의 방법.

[0115] 실시 형태 A57. Y는 Cl이며 적합한 유기 용매는 1-메틸나프탈렌을 포함하는 실시 형태 A51 및 실시 형태 A52 중 어느 하나의 방법.

[0116] 실시 형태 A58. 적합한 유기 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 적어도 약 2 mℓ/g인 실시 형태 A51, 실시 형태 A52, 실시 형태 A53, 실시 형태 A54, 실시 형태 A55, 실시 형태 A56 및 실시 형태 A57 중 어느 하나의 방법.

[0117] 실시 형태 A59. 적합한 유기 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 적어도 약 3 mℓ/g인 실시 형태 A58의 방법.

[0118] 실시 형태 A60. 적합한 유기 용매의 부피 대 시약 (1)의 비는 약 10 mℓ/g 이하인 실시 형태 A51, 실시 형태 A52, 실시 형태 A53, 실시 형태 A54, 실시 형태 A55, 실시 형태 A56 및 실시 형태 A57 중 어느 하나의 방법.

[0119] 실시 형태 A61. 적합한 유기 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 약 6 mℓ/g 이하인 실시 형태 A60의 방법.

[0120] 실시 형태 A62. 적합한 유기 용매 대 시약 (1)의 중량비는 적어도 약 2인 실시 형태 A51, 실시 형태 A52, 실시 형태 A53, 실시 형태 A54, 실시 형태 A55, 실시 형태 A56 및 실시 형태 A57 중 어느 하나의 방법.

[0121] 실시 형태 A63. 적합한 유기 용매 대 시약 (1)의 중량비는 적어도 약 3인 실시 형태 A62의 방법.

[0122] 실시 형태 A64. 적합한 유기 용매 대 시약 (1)의 중량비는 약 10 이하인 실시 형태 A51, 실시 형태 A52, 실시 형태 A53, 실시 형태 A54, 실시 형태 A55, 실시 형태 A56 및 실시 형태 A57 중 어느 하나의 방법.

[0123] 실시 형태 A65. 적합한 유기 용매 대 시약 (1)의 중량비는 약 6 이하인 실시 형태 A64의 방법.

[0124] 실시 형태 A66. 시약 (1)을 적합한 유기 용매와 접촉시켜 혼합물을 형성하며, 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 순차적으로 혼합물에 첨가하고, 이어서 혼합물을 불활성 기체로 퍼지하는 실시 형태 A51의 방법.

[0125] 실시 형태 A67. 시약 (1)을 적합한 유기 용매와 접촉시켜 혼합물을 형성하며, 시약 (2), 시약 (3), 및 시약 (4)를 순차적으로 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 불활성 기체로 퍼지하며, 이어서 시약 (5)를 첨가하는 실시 형태 A51의 방법.

[0126] 실시 형태 A68. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 적합한 유기 용매와 접촉시키며, 압력을 대기압보다 높게 증가시키고 온도를 대기압에서 용매의 비등점보다 높게 증가시키는 실시 형태 A51의 방법.

[0127] 실시 형태 A69. Y가 Cl이면 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 200℃ 이하의 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A51의 방법.

[0128] 실시 형태 A70. Y가 Cl이면 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 190℃ 이하의 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A69의 방법.

[0129] 실시 형태 A71. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 170℃ 이하의 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A51의 방법.

[0130] 실시 형태 A72. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 160℃ 이하의 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A71의 방법.

[0131] 실시 형태 A73. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 115 ℃ 보다 높은 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A51의 방법.

[0132] 실시 형태 A74. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 120℃ 보다 높은 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A73의 방법.

[0133] 실시 형태 A75. Y가 Br이면, 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 125℃보다 높은 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A74의 방법.

[0134] 실시 형태 A76. Y가 Br이면 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 130℃보다 높은 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A75의 방법.

[0135] 실시 형태 A77. Y가 Cl이면 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 140℃보다 높은 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A51의 방법.

[0136] 실시 형태 A78. Y가 Cl이면 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 약 155℃ 보다 높은 온도에서 적합한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A77의 방법.

[0137] 실시 형태 A79. Y는 Br이며 화학식 1의 화합물은 고체로서 제조되고, 시약 (1)을 적합한 유기 용매와 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계, 그리고 이어서 순차적으로 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 혼합물에 첨가하는 단계, 혼합물의 온도를 약 2 내지 약 24시간 동안 약 120 내지 160℃에서 유지하는 단계, 혼합물을 약 0 내지 50℃로 냉각하는 단계, 물을 혼합물에 첨가하는 단계, 선택적으로 약 15 내지 약 30분 동안 교반하는 단계, 그리고 이어서 화학식 1의 화합물을 혼합물로부터 고체로서 회수하는 단계를 포함하는 실시 형태 A1의 방법.

[0138] 실시 형태 A80. Y는 Cl이며 화학식 1의 화합물은 고체로서 제조되고, 시약 (1)을 적합한 유기 용매와 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계, 그리고 이어서 순차적으로 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)를 혼합물에 첨가하는 단계, 혼합물의 온도를 약 2 내지 약 24시간 동안 약 160 내지 200℃에서 유지하는 단계, 혼합물을 약 0 내지 50℃로 냉각하는 단계, 물을 혼합물에 첨가하는 단계, 선택적으로 약 15 내지 약 30분 동안 교반하는 단계, 그리고 이어서 화학식 1의 화합물을 혼합물로부터 고체로서 회수하는 단계를 포함하는 실시 형태 A1의 방법.

[0139] 실시 형태 A81. 화학식 1의 화합물이 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드인 실시 형태 A79 및 A80 중 어느 하나의 방법.

[0140] 실시 형태 A82. R^1은 NHR^3이며 Y는 Br이고, (a) 브롬을 함유한 기체를 (b) 화학식 4의 화합물을 함유한 액체 내로 도입하는 단계를 포함하는 방법을 이용하여 시약 (1)을 제조하는 것을 추가로 포함하는 실시 형태 A1의 방법.

[0141] 실시 형태 B1. 시약 (a) (즉, 브롬을 함유한 기체)를 시약 (b) (즉, 화학식 4의 화합물을 함유한 액체) 내로 도입하는 단계를 포함하는, 발명의 개요에 개시된 화학식 2의 화합물의 제조 방법.

[0142] 실시 형태 B2. 시약 (a)와 시약 (b)를 염기의 존재 하에서 접촉시키는 실시 형태 B1의 방법.

[0143] 실시 형태 B3. 염기는 알칼리 금속 수산화물, 탄산염 및 중탄산염(예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨 및 중탄산칼륨), 유기 염기(예를 들어, 트라이에틸아민, tert-부틸아민) 및 카르복실산의 알칼리 금속염(예를 들어, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 프로피온산나트륨 및 프로피온산칼륨)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 B2의 방법.

[0144] 실시 형태 B4. 염기는 수산화나트륨 또는 아세트산나트륨을 포함하는 실시 형태 B3의 방법.

[0145] 실시 형태 B5. R^3은 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필인 실시 형태 B1의 방법.

[0146] 실시 형태 B6. R^3이 C_1-C_4 알킬 또는 사이클로프로필메틸인 실시 형태 B5의 방법.

[0147] 실시 형태 B7. R^3이 메틸인 실시 형태 B6의 방법.

[0148] 실시 형태 B8. 시약 (b)는 지방족 카르복실산(예를 들어, 아세트산, 프로피온산 및 부티르산) 및 아미드(예를 들어, N,N-다이메틸포름아미드 및 N,N-다이메틸아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기 용매를 포함하는 실시 형태 B1의 방법.

[0149] 실시 형태 B9. 시약 (b)는 아세트산을 포함하는 실시 형태 B8의 방법.

[0150] 실시 형태 B10. 시약 (b)는 물을 포함하는 실시 형태 B8 및 실시 형태 B9 중 어느 하나의 방법.

[0151] 실시 형태 B11. 화학식 4의 화합물의 중량에 대한 시약 (b)에 포함되는 하나 이상의 용매의 총부피는 적어도 약 2 ㎖/g인 실시 형태 B8의 방법.

[0152] 실시 형태 B12. 화학식 4의 화합물의 중량에 대한 시약 (b)에 포함되는 하나 이상의 용매의 총부피는 적어도 약 3 ㎖/g인 실시 형태 B11의 방법.

[0153] 실시 형태 B13. 화학식 4의 화합물의 중량에 대한 시약 (b)에 포함되는 하나 이상의 용매의 총부피는 적어도 약 5 ㎖/g인 실시 형태 B12의 방법.

[0154] 실시 형태 B14. 화학식 4의 화합물의 중량에 대한 시약 (b)에 포함되는 하나 이상의 용매의 총부피는 약 10 ㎖/g 이하인 실시 형태 B8의 방법.

[0155] 실시 형태 B15. 화학식 4의 화합물의 중량에 대한 시약 (b)에 포함되는 하나 이상의 용매의 총부피는 약 6 ㎖/g 이하인 실시 형태 B14의 방법.

[0156] 실시 형태 B16. 시약 (a) 중의 브롬 대 화학식 4의 화합물의 몰비는 적어도 약 0.95인 실시 형태 B1의 방법.

[0157] 실시 형태 B17. 시약 (a) 중의 브롬 대 화학식 4의 화합물의 몰비는 적어도 약 1인 실시 형태 B16의 방법.

[0158] 실시 형태 B18. 시약 (a) 중의 브롬 대 화학식 4의 화합물의 몰비는 약 1.05 이하인 실시 형태 B1의 방법.

[0159] 실시 형태 B19. 시약 (a) 중의 브롬 대 화학식 4의 화합물의 몰비는 약 1.1 이하인 실시 형태 B18의 방법.

[0160] 실시 형태 B20. 시약 (a) 및 시약 (b)를 약 90℃ 이하의 온도에서 접촉시키는 실시 형태 B1의 방법.

[0161] 실시 형태 B21. 시약 (a) 및 시약 (b)를 약 70℃ 이하의 온도에서 접촉시키는 실시 형태 B20의 방법.

[0162] 실시 형태 B22. 시약 (a) 및 시약 (b)를 약 25℃보다 높은 온도에서 접촉시키는 실시 형태 B1의 방법.

[0163] 실시 형태 B23. 시약 (a) 및 시약 (b)를 약 45℃보다 높은 온도에서 접촉시키는 실시 형태 B22의 방법.

[0164] 실시 형태 B24. 시약 (a) 및 시약 (b)를 약 60℃보다 높은 온도에서 접촉시키는 실시 형태 B23의 방법.

[0165] 실시 형태 C1. 화학식 2의 화합물로부터 제조된 화학식 1의 화합물을 이용하여 화학식 5의 화합물을 제조하는, 발명의 개요에 개시된 방법.

[0166] 실시 형태 C2. Z가 N인 실시 형태 C1의 방법.

[0167] 실시 형태 C3. R^3이 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필인 실시 형태 C1의 방법.

[0168] 실시 형태 C4. R^3이 C_1-C_4 알킬 또는 사이클로프로필메틸인 실시 형태 C3의 방법.

[0169] 실시 형태 C5. R^3이 메틸인 실시 형태 C4의 방법.

[0170] 실시 형태 C6. R^2가 메틸인 실시 형태 C1의 방법.

[0171] 실시 형태 C7. R^{14}가 Br인 실시 형태 C1의 방법.

[0172] 실시 형태 C8. R^{15}가 Cl인 실시 형태 C1의 방법.

[0173] 실시 형태 C9. R^{16}이 H인 실시 형태 C1의 방법.

[0174] 실시 형태 C10. Z가 CH인 실시 형태 C1의 방법.

[0175] 실시 형태 D1. 시약 (2)는 하기 화학식 6:

화학식 6

[0176] M^1CN

[0177] (여기서, M^1은 알칼리 금속임)의 화합물을 포함하는 실시 형태 A1의 방법.

[0178] 실시 형태 D2. 시약 (2)는 화학식 6의 화합물인 실시 형태 D1의 방법.

[0179] 실시 형태 D3. M^1은 나트륨과 칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 실시 형태 D1 또는 실시 형태 D2의 방법.

[0180] 실시 형태 D4. M^1이 나트륨인 실시 형태 D3의 방법.

[0181] 실시 형태 D5. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 1인 실시 형태 D1 또는 실시 형태 D2의 방법.

[0182] 실시 형태 D6. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 1.15인 실시 형태 D5의 방법.

[0183] 실시 형태 D7. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 약 1.5 이하인 실시 형태 D1 또는 실시 형태 D2의 방법.

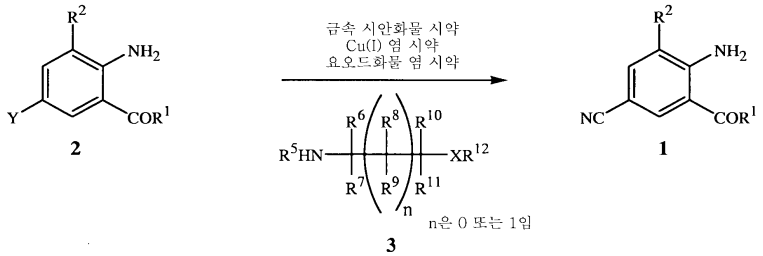
[0184] 실시 형태 D8. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 약 1.25 이하인 실시 형태 D7의 방법.

[0185] 본 발명의 실시 형태는 임의의 방식으로 조합될 수 있다. Y가 Br인 실시 형태 A1-A37, A40-A46, A49-A56, A58-A68, A71-A79, A81-A82, B1-B24, C1-C10 및 D1-D8 중 어느 하나의 방법이 주목된다. 또한 Y가 Cl인 실시 형태 A1-A5, A7-A33, A35-A40, A42-A43, A45-A48, A50-A55, A57-A72, A77-A78, A80-A81, C1-C10 및 D1-D8 중 어느 하나의 방법이 주목된다.

[0186] 하기 도식 1 내지 도식 9에서, 화학식 1 내지 12의 화합물에서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, X, Y, Z 및 n의 정의는 달리 나타내지 않으면 발명의 개요 및 실시 형태의 설명에서 상기에 정의된 바와 같다. 화학식 1a, 1b 및 1c는 화학식 1의 하위세트(subset)이다. 화학식 2a와 2b는 화학식 2의 하위세트이다.

[0187] 도식 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 방법에서 화학식 1의 화합물은 화학식 2의 화합물을 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉시켜 제조된다.

[0188] 도식 1



[0189]

[0190] 본 발명의 방법에서 금속 시안화물 시약은 특히 알칼리 금속 시안화물 또는 알칼리 금속 헥사시아노철(II)산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 적어도 하나를 포함한다. 적합한 알칼리 금속 시안화물은 화학식 M^1CN(즉, 실시 형태에서 상기에 기재된 화학식 6)의 화합물을 포함하며, 여기서 M^1은 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속이다. 적합한 알칼리 금속 헥사시아노철(II)산염에는 예를 들어, 헥사시아노철(II)산칼륨 및 헥사시아노철(II)산나트륨이 포함되며; 이들 모두는 저렴한 비용으로 구매가능하며, 비독성이며, 다루기 쉬우며, 화학식 2의 화합물로 바꾸는 데 이용가능한 6개의 시아나이드 이온을 갖는다. 화학식 1의 화합물의 최고 수율은 보통 시안화나트륨을 포함한 금속 시안화물 시약을 사용할 때 성취된다. 전형적으로 화학식 2의 화합물에 대한 금속 시안화물 시약의 시안화물 당량비는 약 1 내지 약 1.5이며, 보다 바람직하게는 약 1.15 내지 약 1.25이다. 알칼리 금속 시안화물을 사용할 때, 사용 전에 알칼리 금속 시안화물의 입자 크기를 감소시키면 화학식 1의 화

합물의 최적 수율을 촉진할 수 있다. 사용하기 전에 알칼리 금속 시안화물을 분쇄 또는 밀링하여 더 작은 입자 크기의 물질을 제공할 수 있다.

[0191] 도식 1의 방법에서, 구리(I)는 화학식 2의 화합물의 화학식 1의 화합물로의 전환을 촉매하는 화학종의 공급원으로 작용하는 것으로 여겨진다. 적합한 구리(I) 염 시약은 구리(I) 염, 예를 들어, 요오드화구리(I), 브롬화구리(I), 염화구리(I), 시안화구리(I) 및 구리(I) 트라이플레이트 ($CuOSO_2CF_3$)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함한다. (Cu(I)에 기초한) 구리(I) 염 시약 대 화학식 2의 화합물의 몰비는 약 0.01 내지 약 1이며, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.99이며, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.4이다. Y가 Br일 때, 약 0.15 내지 약 0.2의 구리(I) 염 대 화학식 2의 화합물의 몰비가 가장 바람직하다. Y가 Cl일 때, 약 0.3 내지 약 0.4의 구리(I) 염 대 화학식 2의 화합물의 몰비가 가장 바람직하다.

[0192] 임의의 특정한 이론에 의해 구애됨이 없이, 본 발명의 방법의 조건 하에서 화학식 2의 5-(브로모 또는 클로로) 벤조산 또는 유도체는 요오드화물 염의 존재 하에서 상응하는 5-요오도벤조산 또는 유도체로 전환되는 것으로 여겨진다. 적합한 요오드화물 염 시약은 4차 암모늄, 알칼리 및 알칼리 토금속 요오드화물 염, 예를 들어, 요오드화구리(I), 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화아연, 요오드화리튬, 요오드화칼슘, 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 테트라메틸암모늄 요오다이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 하나 이상을 포함한다. 요오드화물 염 대 화학식 2의 화합물의 몰비는 약 0.001 내지 약 1이며, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 0.4이며, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.4이다.

[0193] 도식 1의 방법에서 최적 반응 속도에 의한 화학식 1의 화합물의 최고 수율은 흔히 요오드화구리(I)가 구리(I) 염 시약과 요오드화물 염 시약의 공급원으로 사용될 때 얻어진다. 요오드화구리(I)가 본 발명의 방법에 사용될 때 전형적으로 몰비는 화학식 2의 화합물에 대하여 약 0.1 내지 약 0.4이다. 일부 경우에, 요오드화구리(I)를 다른 요오드화물 염 시약, 예를 들어, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화아연, 테트라부틸암모늄 요오다이드 또는 테트라메틸암모늄 요오다이드와 조합하여 사용하는 것이 유익할 수 있다. 요오드화구리(I)와 다른 요오드화물 염 시약의 유용성은 구체적인 반응 조건 및 기재(substrate)에 의존한다. 전형적으로 화학식 1의 화합물의 최적 수율은 요오드화물 염 시약의 유일한 공급원으로서 요오드화구리(I)를 사용함으로써 간단히 본 발명의 방법으로부터 얻을 수 있다.

[0194] 화학식 3의 화합물은 질소 및/또는 질소-산소 결합 부위를 포함하는 두자리(bidentate) 킬레이팅 리간드이다. 이들 리간드는 화학식 2의 화합물의 화학식 1로의 전환 속도를 가속시키는 것으로 밝혀졌다. 임의의 특정 이론에 의해 구애됨이 없이, 리간드는 구리-리간드 착물의 형성을 통해 구리(I) 촉매의 용해성 및/또는 반응성을 증가시켜 반응을 촉진하는 것으로 생각된다. 지방족 다이아민과 같은, 그러나 이에 한정되는 것은 아닌, X가 NR^{13}인 화학식 3의 화합물이 바람직하다. 도식 1의 방법에서 전형적으로 화학식 1의 화합물의 최고 수율 및 가장 유리한 반응 속도는 하기의 구매가능한 리간드 중 하나 이상의 사용에 의해 성취된다: N,N'-다이메틸에틸렌다이아민, N,N'-다이-메틸-1,3-프로판다이아민 또는 2,2-다이메틸-1,3-프로판다이아민. 화학식 3의 화합물 대 구리(I) 염 시약의 몰비는 전형적으로 약 1 내지 약 10이다. 1보다 큰 몰비는 흔히 반응을 가속화시킬 수 있는 반면, 6보다 큰 비는 일반적으로 비용을 증가시키면서 추가적인 이익을 거의 제공하지 않기 때문에, 이 비는 바람직하게는 약 4 내지 약 6이다. 반응을 촉진하는 것 외에도, 1보다 큰 화학식 3의 화합물 대 구리(I) 염 시약의 몰비를 사용하는 것은 물을 이용한 희석, 여과, 물 및 선택적으로 유기 용매를 이용한 세척과 같은 간단한 정제 후 원하는 생성물에 남아 있는 잔류 구리 불순물의 수준을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. N,N'-다이-메틸에틸렌다이아민이 리간드로 사용될 때, 전형적으로 구리(I) 염 시약에 대하여 적어도 약 5의 몰비가 화학식 1의 생성물 중 잔류 구리 불순물의 존재를 최소화하는 데 효과적이다.

[0195] 도식 1의 반응은 전형적으로 적합한 유기 용매에서 실시된다. 다양한 용매를 이용하여 이 방법을 위한 적합한 용매를 형성할 수 있다. 전형적으로, 본 방법은 화학식 2의 화합물이 바람직하게는 완전히 또는 적어도 실질적으로 용해성이며 금속 시안화물 시약이 사용되는 용매 부피에서 그리고 보통의 주위 온도에서 낮은 용해성을 갖는 용매를 이용하여 가장 만족스럽게 실시된다. 적합한 용매의 예에는 할로겐화 및 비할로겐화 지방족 및 방향족 탄화수소, 예를 들어, 헵탄, 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 1,2,4-트라이메틸-벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠, 에틸벤젠, (1-메틸에틸)벤젠 (쿠멘으로도 알려짐) 및 C_1-C_3 알킬-치환 나프탈렌 (예를 들어, 1-메틸나프탈렌, 2-메틸-나프탈렌, 1,5-다이메틸나프탈렌, 2,6-다이메틸나프탈렌 및 1,3-다이메틸-나프탈렌)이 포함된다. 용매로서 특히 주목되는 것은 1,2-다이메틸벤젠 (o-자일렌), 1,3-다이메틸벤젠 (m-자일렌), 1,4-다이메틸벤젠 (p-자일렌) 또는 그의 이성체 혼합물이며, 이는 보통 자일렌류로 알려져 있다. Y가 Br일 때, 반응은 용매의 표준 비등점 근처의 온도에서 자일렌 용매에서 신속하게 진행하여 흔히 생성물을 우수한 수율 및/또는 순도로 제공하는

것으로 밝혀졌다. 단일 자일렌 이성체(즉, o-자일렌, m-자일렌, 또는 p-자일렌)를 용매로 사용할 수 있지만, 자일렌의 이성체 혼합물이 더 낮은 비용으로 동등하게 양호한 결과를 제공하기 때문에 상기 자일렌의 이성체 혼합물의 사용이 상업적으로 바람직하다. Y가 Cl일 때, 약 160 내지 200℃의 반응 온도를 허용하는 용매가 바람직하다. 이것은 이 범위 내 또는 이 범위를 초과하는 비등점을 가진 용매를 사용함으로써 또는 자일렌과 같은 보다 낮은 비등점의 용매를 이용하여 승압에서 작업함으로써 달성될 수 있다. Y가 Cl일 때, 1-메틸나프탈렌이 특히 유용한 용매이다. 화학식 2의 화합물의 중량에 대한 유기 용매의 부피는 전형적으로 약 2 ㎖/g 내지 약 10 ㎖/g이다. 2 ㎖/g보다 많은 용매의 양은 반응 혼합물의 교반을 촉진할 수 있지만, 더 많은 양의 용매는 반응을 늦출 수 있을 뿐만 아니라 비용을 증가시킬 수 있어서 바람직하게는 화학식 2의 화합물의 중량에 대한 용매의 부피는 약 3 ㎖/g 내지 약 6 ㎖/g이다.

[0196] 본 발명의 방법에서, 반응물이 조합되는 순서는 반응 결과에 중요하지 않다. 그러나, 화학식 1의 화합물의 제조에 있어서 가장 바람직한 조합 순서는 화학식 2의 화합물을 적합한 유기 용매와 조합하여 혼합물을 형성하고, 이어서 순차적으로 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 화학식 3의 화합물 또는 화합물들을 혼합물에 첨가하는 것을 포함하는 것으로 밝혀졌다. 화학식 1의 화합물의 제조에 있어서, 특히 금속 시안화물 시약의 첨가 이전에 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체로 반응 혼합물을 퍼지하는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 방법의 주목되는 실시 형태는 화학식 2의 화합물을 적합한 유기 용매와 조합하여 혼합물을 형성하는 단계, 금속 시안화물 시약, 이어서 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약을 혼합물에 첨가하는 단계, 불활성 기체로 퍼지하는 단계, 및 그 후 화학식 3의 화합물 또는 화합물들을 첨가하는 단계를 포함한다.

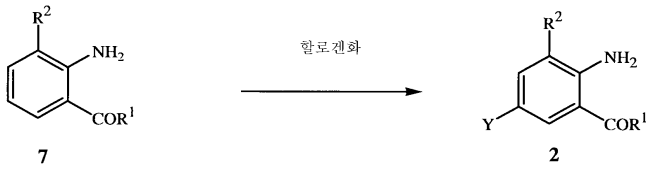
[0197] 본 발명의 방법은 전형적으로 약 115 내지 200℃ 그리고 보다 전형적으로는 약 120 내지 190℃의 온도에서 실시된다. Y가 Br일 때, 약 120 내지 160℃의 온도에 의해 흔히 가장 유리한 반응 속도에서 최고 생성물의 수율 및 순도가 성취되며; 예를 들어, 대부분의 경우에 화학식 1의 화합물이 약 3 내지 약 4시간 내에 95%를 넘는 수율로 얻어진다. Y가 Cl일 때, 약 160 내지 200℃의 온도, 그리고 더욱 전형적으로 약 170 내지 180℃ 온도가 흔히 유리한 반응 속도를 제공한다.

[0198] 화학식 1의 생성물은 여과, 추출, 증발, 및 결정화를 비롯한 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 단리될 수 있다. 예를 들어, 반응 매질은 화학식 2의 화합물에 대하여 약 2 내지 8 중량부의 물로 희석되어 반응 매질에 존재하는 무기염을 용해시킬 수 있다. 화학식 1의 화합물은 전형적으로 주위 온도에서 고체이며 반응 용매에서 일반적으로 난용성이기 때문에, 이 화합물은 여과, 이어서 물 및 선택적으로 유기 용매, 예를 들어, 반응 용매(예를 들어, 자일렌)로 세척함으로써, 가장 쉽게 단리된다. 만일 화학식 1의 화합물이 반응 용매에 용해성이면, 이는 반응 매질을 물로 희석하여 무기 염을 용해시키고, 이어서 유기상을 분리하고, 이어서 선택적으로 물로 세척하여, 잔량의 염 및/또는 금속 시안화물을 제거하고, 이어서 감압 하에서의 증발 또는 증류에 의해 용매를 제거함으로써 가장 편리하게 단리된다. 일부 경우에 화학식 1의 화합물의 단리 이전에 2,2'-티오다이에탄올과 같은 수용성 구리 킬레이팅제를 첨가하여 구리의 제거를 최적화하는 것이 유익할 수 있다. 화학식 1의 화합물은 적절한 유기 용매로부터의 재결정화에 의해 추가로 정제될 수 있다. 적절한 용매의 예에는 알코올, 예를 들어, 메탄올이 포함된다. 도식 1의 방법이 하기 실시예 2 내지 실시예 5에 예시된다.

[0199] 본 발명의 방법의 특징은 저렴한 시약을 사용하면서 3 내지 6시간 이내에, 전형적으로 고수율로(95% 초과) 화학식 1의 3-치환 2-아미노-5-시아노벤조산 유도체를 생성하는 효율적인 수단을 제공한다는 것이다. 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 출발 화합물이 아미노 치환기를 함유하며 일부 경우에는 잠재적으로 부반응에 참여할 수 있는 아미드 치환기를 함유함에도 불구하고, 본 발명의 방법이 우수한 순도로 화학식 1의 화합물의 주목할만하게 높은 수율을 제공하기 위해 사용될 수 있음이 특히 주목된다.

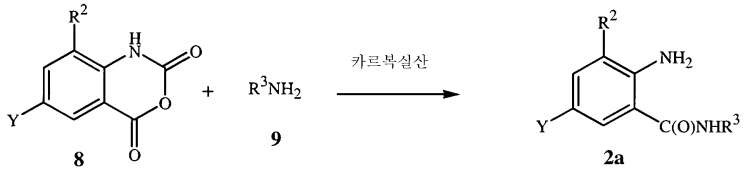
[0200] 도식 2에 나타낸 바와 같이, 화학식 2의 출발 화합물은 브롬, 염소, 설퍼릴 클로라이드, N-클로로석신이미드(NCS), N-브로모석신이미드(NBS) 및 할로겐화 시약, 예를 들어, 과산화수소 및 할로겐화수소를 포함하는 혼합물을 비롯한 문헌에 공지된 다양한 시약을 이용하여 화학식 7의 화합물의 할로겐화에 의해 제조될 수 있다. 이들 방법을 설명하는 주요 참고 문헌에 대해서는, 국제특허 공개 WO 1998/16503호 (도식 4 및 실시예 132), 국제특허 공개 WO 2006/068669호 (도식 11), 국제특허 공개 WO 2003/015519호 (도식 4 및 실시예 1, 단계 A) 및 국제특허 공개 WO 2006/062978호 (도식 15; 실시예 4, 단계 B 및 실시예 5, 단계 B)를 참고한다.

[0201] 도식 2

[0202] 

[0203] 화학식 2a (R^1이 NHR^3인 화학식 2)의 화합물은 또한 도식 3에 예시된 바와 같이 카르복실산의 존재 하에서 화학식 8의 이사토익산 무수물을 화학식 9의 알킬 아민과 접촉시켜 제조될 수 있다.

[0204] 도식 3

[0205] 

[0206] 화학식 9의 화합물과 같은 아민은 염기이므로, 카르복실산의 부재 하에서, 화학식 8과 화학식 9의 화합물의 혼합물은 염기성일 것이다(예를 들어, 유효 pH > 7). 카르복실산은 완충제로서 작용하여 반응 혼합물의 유효 pH를 감소시킨다. 매우 다양한 카르복실산이 유용하며, 이는 유일한 요건이 적어도 하나의 카르복실산기가 산성을 부여하는 것이기 때문이다. 다른 작용기가 존재할 수 있으며, 하나보다 많은 카르복실산기가 카르복실산 분자에 존재할 수 있다. 전형적으로 카르복실산은 약 2 내지 약 5 범위의 유효 pK_a를 갖는다. 카르복실산은 예를 들어, 포름산, 프로피온산, 클로로아세트산, 벤조산, 프탈산, 말레산, 타르타르산 및 시트르산을 포함한다. 비용을 이유로, 포름산, 아세트산, 프로피온산 및 벤조산과 같은 저렴한 카르복실산이 바람직하다. 무수 형태로 저렴한 비용으로 구매가능한 아세트산("빙초산"으로 알려짐)이 특히 바람직하다.

[0207] 카르복실산과 화학식 9의 염기성 아민의 조합은 카르복실산의 아민염을 형성한다. 이 아민염은 화학식 8의 이사토익산 무수물 화합물의 첨가 전에 사전형성될 수 있거나, 또는 아민염은 화학식 9의 아민을 화학식 8의 화합물과 카르복실산의 혼합물 내로 계량하여 넣음으로써 원위치에서 생성될 수 있다. 어느 첨가 양식이든, 반응 동안 혼합물의 유효 pH를 약 3 내지 약 7로 유지하는 것이 일반적으로 최상이다.

[0208] 혼합물의 유효 pH는 화학식 9의 아민과 조합된 카르복실산의 완충 효과에서 생기기 때문에, 유효 pH는 카르복실산 대 화학식 9의 아민의 몰비를 조정함으로써 카르복실산의 유효 pK_a에 따라 조정될 수 있다. 전형적으로 화학식 9의 아민 대 카르복실산의 몰양은 약 0.8 내지 약 3의 범위이다. 보다 구체적으로, 조합 양식이 화학식 8의 이사토익산 무수물 화합물과 카르복실산의 혼합물 내로 화학식 9의 아민을 계량하여 넣는 것을 포함할 때, 화학식 9의 아민 대 카르복실산의 몰비는 바람직하게는 약 0.95 내지 약 3이다. 조합의 양식이 화학식 8의 화합물의 첨가 전에 아민염을 형성하는 것을 포함할 때, 화학식 9의 아민 대 카르복실산의 몰비는 바람직하게는 약 0.8 내지 약 1.05이며; 거의 동몰비(예를 들어, 약 0.95 내지 약 1.05)의 화학식 9의 아민 대 카르복실산이 이용되는 한, 그렇게 형성된 아민염은 전형적으로 화학식 8의 화합물에 대하여 약 1.1 내지 약 5 몰당량의 비로 사용된다. 최적의 전환율을 위하여, 화학식 9의 아민 대 화학식 8의 이사토익산 무수물 화합물의 몰비는 적어도 1이어야 하지만, 이 몰비는 성분들이 어떻게 혼합되는지에 관계없이 효율과 경제성의 이유로 약 1.1 내지 약 1.5인 것이 바람직하다. 화학식 8의 화합물에 대한 화학식 9의 아민의 몰량은, 특히 거의 동몰비(예를 들어, 약 0.95 내지 약 1.05)의 아민 대 산이 사용될 때 사실상 1.5보다 클 수 있다.

[0209] 최고의 생성물 수율 및 순도는 반응 매질이 사실상 무수 매질일 때 달성된다. 따라서 반응 매질은 전형적으로 화학식 8과 9의 사실상 무수 화합물과 카르복실산으로부터 형성된다. 바람직하게는 반응 매질과 형성 물질은 약 5% 이하, 더욱 바람직하게는 약 1% 이하, 그리고 가장 바람직하게는 약 0.1% 이하의 물(중량 기준)을 함유한다. 만일 카르복실산이 아세트산이면, 이것은 바람직하게는 빙초산 형태이다.

[0210] 도식 3의 반응은 전형적으로 액체 상으로 실시된다. 많은 경우에 반응은 화학식 2a, 화학식 8, 및 화학식 9의 화합물과 카르복실산 이외의 용매 없이 실시될 수 있다. 그러나 바람직한 절차는 반응물을 현탁시키고 적어도 부분적으로 용해시킬 수 있는 용매의 사용을 포함한다. 바람직한 용매는 반응 성분과 비반응성이며 약 5 이상

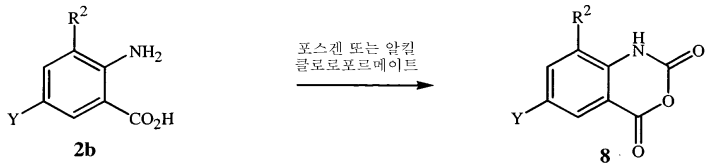
의 유전 상수를 갖는 것들, 예를 들어, 알킬 니트릴, 에스테르, 에테르 또는 케톤이다. 바람직하게는 용매는 사실상 무수 반응 매질을 달성하는 것을 촉진하기 위하여 사실상 무수 용매여야 한다. 용매 대 화학식 8의 화합물의 중량비는 전형적으로 약 1 내지 약 20이며, 바람직하게는 효율과 경제성의 이유로 약 5이다.

[0211] 이산화탄소는 도식 3의 반응의 부산물로서 형성된다. 형성된 이산화탄소의 대부분은 기체로서 반응 매질로부터 발생한다. 화학식 9의 아민을 함유한 반응 매질 내로의 화학식 8의 화합물의 첨가 또는 화학식 8의 화합물을 함유한 반응 매질 내로의 화학식 9의 아민의 첨가는 바람직하게는 이산화탄소 발생의 조절을 촉진하는 그러한 속도 및 온도에서 실시된다. 반응 매질의 온도는 전형적으로 약 5 내지 75℃이며, 더욱 전형적으로는 약 35 내지 55℃이다.

[0212] 화학식 2a의 화합물은 pH 조정, 추출, 증발, 결정화 및 크로마토그래피를 비롯한 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 단리될 수 있다. 예를 들어, 반응 매질은 화학식 8의 출발 화합물에 대하여 약 3 내지 15 중량부의 물로 희석될 수 있으며, pH는 선택적으로 산 또는 염기로 조정되어 산성 또는 염기성 불순물의 제거를 최적화할 수 있으며, 수상은 선택적으로 분리될 수 있으며, 유기 용매의 대부분은 증류 또는 감압에서의 증발에 의해 제거될 수 있다. 화학식 2a의 화합물이 전형적으로 주위 온도에서 결정질 고체이므로, 이들은 일반적으로 여과, 이어서 선택적으로 물을 이용한 세척, 그리고 그 후 건조에 의해 가장 쉽게 단리된다.

[0213] 도식 4에 나타낸 바와 같이, 화학식 8의 이사토익산 무수물은 톨루엔 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매에서 포스겐 또는 포스겐 등가물, 예를 들어, 트라이포스겐 또는 알킬 클로로포르메이트(예를 들어, 메틸 클로로포르메이트)로 안트라닐산을 처리하는 것을 포함하는 환화 반응을 통해 화학식 2b (R^1이 OR^4이고 R^4가 H인 화학식 2)의 안트라닐산으로부터 제조될 수 있다. 이 방법은 도식 4에 관련된 구체적인 예를 비롯하여 국제특허 공개 WO 2006/068669호에 개시된다. 다른 참고 문헌에 있어서, 문헌[Coppola, Synthesis 1980, 505] 및 문헌[Fabis et al., Tetrahedron, 1998, 10789]을 참고한다.

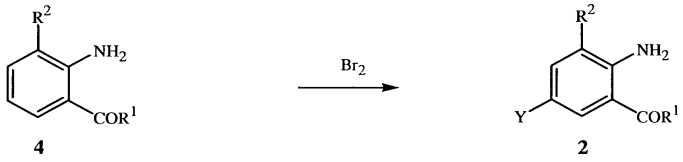
[0214] 도식 4



[0215]

[0216] 도식 2와 도식 3은 화학식 2의 화합물을 제조하는 단지 두 가지 방법을 예시한다. 본 발명의 다른 방법에서는 화학식 2의 화합물 (여기서 R^1은 NHR^3이고 Y는 Br임)은 도식 5에 나타낸 바와 같이 브롬을 함유한 기체를 화학식 4의 화합물을 함유한 액체 내로 도입함으로써 제조될 수 있다.

[0217] 도식 5



[0218] 여기서, R^1은 NHR_3이며 Y는 Br임

[0219] 도식 5의 방법에서, 화학식 4의 화합물을 함유한 액체는 화학식 4의 화합물이 현탁되거나, 부분적으로 용해되거나 또는 완전히 용해되지만, 바람직하게는 적어도 부분적으로 용해된 액체 상이다. 액체 상은 실질적으로 무수 용매인 유기 용매 또는, 선택적으로는 유기 용매들의 수성 혼합물을 포함할 수 있다. 용매는 반응물이 가열될 수 있는 온도(예를 들어, 약 90℃)에서 브롬과 비반응성이어야 한다. 당해 액체를 형성하는 데 적합한 유기 용매는 예를 들어, 지방족 카르복실산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산 및 부티르산, 및 아미드, 예를 들어, N,N-다이메틸포름아미드 및 N,N-다이메틸아세트아미드, 및 그 혼합물을 포함한다. 저렴하게 구매가능한 아세트산이 바람직하다. 아세트산의 무수 형태("빙초산"으로 알려짐) 또는 아세트산의 수성 혼합물을 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 화학식 4의 화합물의 중량에 대한 용매의 총 부피는 전형적으로 약 2 ㎖/g 내지 약 10 ㎖/g이며, 바람직하게는 약 6 ㎖/g 내지 10 ㎖/g이다. 만일 액체 상이 물을 포함하면, 바람직하게는 화학식 4의

화합물의 중량에 대한 물의 부피는 약 1.5 ㎖/g 내지 약 2 ㎖/g이다.

[0220] 도식 5의 방법이 브롬화수소산을 생성하므로, 반응은 바람직하게는 브롬화수소산에 결합할 수 있는 염기의 존재하에서 실시된다. 화학식 2의 생성물이 염기의 부재 하에서 형성되지만, 일부 경우에는 반응 혼합물 중의 브롬화수소산의 높은 농도는 브롬화를 억제하여 수율을 감소시킬 수 있다. 다양한 염기가 반응 혼합물에서 브롬화수소산의 존재를 감소시키기에 적합하며, 여기에는 알칼리 금속 수산화물, 탄산염 및 중탄산염(예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨), 유기 염기(예를 들어, 트라이에틸아민, tert-부틸아민) 및 카르복실산의 알칼리 금속 염(예를 들어, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 프로피온산나트륨 및 프로피온산칼륨)이 포함된다. 본 발명의 방법에서, 염기는 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물 및 카르복실산의 알칼리 금속 염으로부터 선택된 화합물 하나 이상을 포함한다. 가장 바람직하게는 염기는 수산화나트륨 또는 아세트산나트륨을 포함한다. 염기 대 화학식 4의 화합물의 몰비는 전형적으로 약 1 내지 약 1.2이며, 바람직하게는 약 1.1 내지 약 1.15이다. 염기는 무수 형태로 또는 수성 혼합물로서 첨가될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에서 만일 수산화나트륨이 사용되면 이것은 전형적으로 수용액으로서(예를 들어, 3 M) 반응 혼합물에 첨가된다. 만일 염기의 수성 혼합물이 사용되면, 염기와 함께 첨가되는 물에 반응 과정 동안 임의의 다른 시점에 첨가되는 물(예를 들어, 수성 유기 용매 중의 물)을 더한 것을 포함하는, 반응 혼합물에 첨가되는 물의 총량은 전형적으로 상기에 기재된 범위 내이다.

[0221] 도식 5의 방법은 기체 브롬을 이용하여 실시된다. 용어 기체 브롬은 브롬 기체, 증기 또는 미스트(mist) - 이는 기체처럼 취급될 수 있음 - 를 의미한다. 기체 브롬을 위한 임의의 다른 공급원이 사용될 수 있지만, 액체 브롬이 기체 브롬 생성을 위한 공급원으로서 가장 편리하게 사용된다. 액체 브롬이 상대적으로 낮은 비용으로 쉽게 입수가능하기 때문에 그리고 이것은 상대적으로 높은 증기압을 가져 기체가 액체로부터 쉽게 증발되도록 하기 때문에 액체 브롬은 (기체 브롬의 공급원으로서) 바람직하다. 도식 5의 방법에서 액체 브롬은 전형적으로 주위 온도이지만; 액체 브롬의 증기압이 온도 증가에 따라 증가하므로, 원한다면 액체 브롬은 가열될 수 있다. 어느 경우에서든, 기체 브롬은 반응 혼합물의 표면 아래에서 가장 잘 도입되어 화학식 4의 화합물의 화학식 2의 화합물로의 높은 전환율을 보장하며 브롬 손실을 최소화한다. 만일 액체 브롬이 기체 브롬을 공급하기 위해 사용되면, 기체 브롬은 반응 혼합물을 함유한 용기를 액체 브롬을 함유한 다른 용기에 연결하고, 이어서 액체 브롬 표면 아래로 불활성 기체(예를 들어, 질소)를 유동시키고, 질소 기체 내에 반출되는 브롬 증기가 액체 브롬을 함유한 용기 밖으로 유동하여 반응 혼합물을 함유한 용기로, 가장 바람직하게는 반응 혼합물의 표면 아래로 들어가도록 함으로써 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 반응 혼합물과 액체 브롬을 함유한 용기들, 및 이들 용기를 연결하는 용구(예를 들어, 딥 튜브(dip tube))는 브롬 및 브롬화물과 상용성인 재료(예를 들어, 유리, 테플론(Teflon)(등록상표) 및 내부식성 금속 합금, 예를 들어, 하스텔로이(Hastelloy)(등록상표))로 만들어져야 한다. 화학식 2의 화합물의 최적 수율을 위하여, 브롬 대 화학식 4의 화합물의 몰비는 전형적으로 약 0.95 내지 약 1.1이며; 불활성 기체 중의 브롬의 농도는 전형적으로 불활성 기체 리터 당 약 0.005 내지 약 0.02 몰 범위이다.

[0222] 도식 5의 방법에서, 바람직한 조합의 순서는 화학식 4의 화합물을 하나 이상의 용매와 조합하고 이어서 기체 브롬을 첨가하는 것을 포함하는 것으로 밝혀졌다. 만일 염기가 사용되면, 화학식 4의 화합물은 전형적으로 먼저 하나 이상의 용매와 조합되며, 이어서 염기가 첨가되고, 이어서 기체 브롬이 첨가된다.

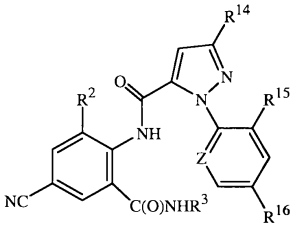
[0223] 도식 5의 방법은 전형적으로 약 25 내지 90℃, 그리고 보다 전형적으로 약 45 내지 60℃에서 실시된다. 이 온도 범위에서 반응이 성취되기 위하여, 성분들은 전형적으로 대략 주위 온도(예를 들어, 약 15 내지 40℃)에서 조합되며 이어서 반응 혼합물의 온도는 약 45 내지 60℃로 상승된다. 더욱 바람직하게는, 화학식 4의 화합물을 함유한 액체를 염기와 조합하고, 온도를 약45 내지 60℃로 상승시키고, 이어서 기체 브롬을 첨가한다. 반응 시간은 보통 약 2 내지 3시간 이하이지만, 조건, 예를 들어, 브롬이 반응 혼합물에 첨가되는 속도 및 반응 온도에 따라 변할 수 있다.

[0224] 화학식 2의 생성물은 여과, 추출, 증발, 및 결정화를 비롯한 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 단리될 수 있다. 부가적으로, 반응 혼합물의 pH는 브롬화수소산 부산물을 제거하기 위하여 염기를 첨가하여 화학식 2의 화합물을 단리하기 전에 조정될 수 있다. 예를 들어, 화학식 4의 출발 화합물에 대한 약 3 내지 15 중량부의 6 M 수산화나트륨 수용액의 첨가는 흔히 반응 혼합물 중의 브롬화수소산을 완전히 중화시키기에 충분하다. 화학식 2의 화합물이 전형적으로 결정질 고체이므로, 이것은 일반적으로 여과, 이어서 선택적으로 물 및 유기 용매, 예를 들어, 에탄올 또는 메탄올을 이용한 세척, 그리고 그 후 건조에 의해 가장 쉽게 단리된다.

[0225] 본 발명의 다른 태양에서, 도식 1의 방법에 의해 제조된 화학식 1의 화합물은 화학식 5의 화합물의 제조를 위한

중간체로서 유용하다. 하기 화학식 5의 화합물은 예를 들어, 국제특허 공개 WO 2003/015518호 및 WO 2006/055922호에 개시된 바와 같이, 살충제로서 유용하다:

[0226] [화학식 5]



[0227]

[0228] (여기서,

[0229] R^2는 CH_3 또는 Cl이며;

[0230] R^3은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이고;

[0231] Z는 CR^{17} 또는 N이며;

[0232] R^{14}는 Cl, Br, CF_3, OCF_2H 또는 OCH_2CF_3이고;

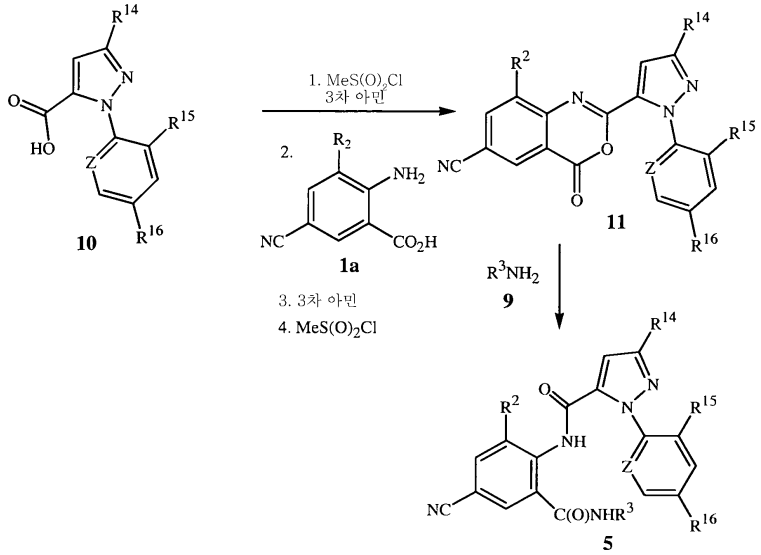
[0233] R^{15}는 F, Cl 또는 Br이며;

[0234] R^{16}은 H, F 또는 Cl이고;

[0235] R^{17}은 H, F, Cl 또는 Br임).

[0236] 화학식 1의 화합물로부터의 화학식 5의 화합물의 제조에 있어서 다양한 경로가 가능하다. 도식 6에 약술된 바와 같이, 한 가지 그러한 방법은 화학식 1a의 화합물 (R^1이 OR^4이고 R^4는 H인 화학식 1)을 화학식 10의 피라졸-5-카르복실산과 커플링시켜, 화학식 11의 시아노벤즈옥사지논을 생성하는 것을 포함한다. 시아노벤즈옥사지논과 화학식 9의 아민의 후속 반응은 화학식 5의 화합물을 제공한다. 첫 번째 단계를 위한 조건은 트라이에틸아민 또는 피리딘과 같은 3차 아민의 존재 하에서 화학식 10의 피라졸에 메탄설포닐 클로라이드를 잇따라 첨가하고, 이어서 화학식 1a의 화합물을 첨가하고, 이어서 3차 아민과 메탄설포닐 클로라이드를 두 번째 첨가하는 것을 포함한다. 반응은 순수하게 또는 테트라하이드로푸란, 다이에틸 에테르, 다이옥산, 톨루엔, 다이클로로메탄 또는 클로로포름을 비롯한 다양한 적합한 용매에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 최적 온도를 이용하여 실시될 수 있다. 두 번째 단계인 안트라닐아미드를 생성하기 위한 벤즈옥사지논과 아민의 반응은 화학 문헌에 잘 기록되어 있다. 벤즈옥사지논의 화학적 특성의 일반적인 개관에 대해서는, 문헌[Jakobsen et al., Biorganic and Medicinal Chemistry 2000, 8, 2095-2103] 및 그 안에 인용된 참고 문헌, 및 문헌[G. M. Coppola, J. Heterocyclic Chemistry 1999, 36, 563-588]을 참고한다. 또한 국제특허 공개 WO 2004/067528호를 참고하는데, 이는 도식 6에 관련된 실험예를 비롯하여 도식 6에 나타낸 일반적인 방법을 교시한다.

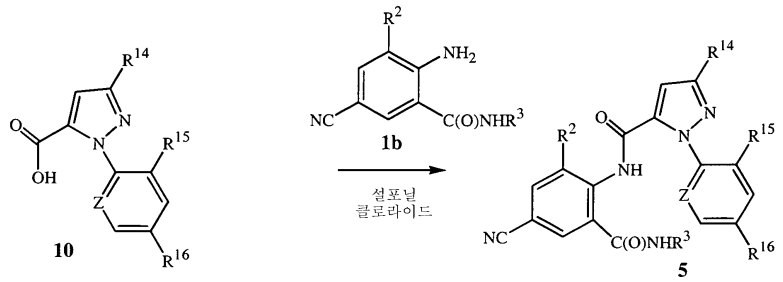
[0237] 도식 6



[0238]

[0239] 화학식 5의 화합물의 다른 제조 방법이 도식 7에 나타내어져 있다. 이 방법에서는 화학식 5의 화합물은 화학식 1b의 화합물 (R^1이 NHR^3인 화학식 1), 화학식 10의 피라졸 및 설포닐 클로라이드를, 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된 국제특허 공개 WO 2006/062978호에 교시된 일반 방법에 따라 조합함으로써 제조된다.

[0240] 도식 7



[0241]

[0242] 국제특허 공개 WO 2006/062978호에 개시된 바와 같이, 이 방법을 위하여 다양한 반응 조건이 가능하다. 전형적으로 설포닐 클로라이드는 용매와 염기의 존재 하에서 화학식 1b와 10의 화합물의 혼합물에 첨가된다. 설포닐 클로라이드는 일반적으로 화학식 $RS(O)_2Cl$의 것이며, 여기서 R은 탄소계 라디칼이다. 전형적으로 이 방법에 있어서 R 은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 또는 페닐 - 할로겐, C_1-C_3 알킬 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨 - 이다. 구매가능한 설포닐 클로라이드는 메탄설포닐 클로라이드 (R은 CH_3), 프로판설포닐 클로라이드 (R은 $(CH_2)_2CH_3$), 벤젠설포닐 클로라이드 (R은 페닐), 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (R은 4-메틸페닐)를 포함한다. 메탄설포닐 클로라이드가 보다 낮은 비용, 첨가 용이성 및/또는 보다 적은 폐기물을 이유로 주목된다. 화학식 10의 화합물 몰 당 적어도 1 몰 당량의 설포닐 클로라이드가 완전한 전환을 위해 화학량론적으로 필요하다. 전형적으로 설포닐 클로라이드 대 화학식 10의 화합물의 몰비는 약 2.5 이하이며, 더욱 전형적으로는 약 1.4 이하이다.

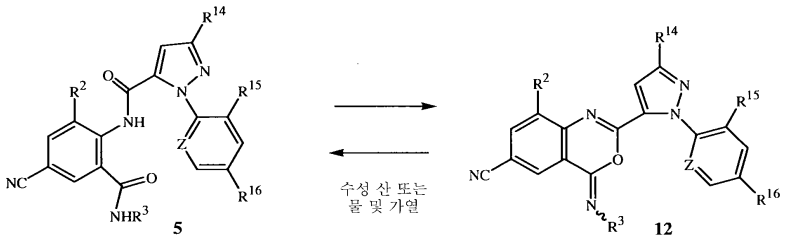
[0243] 화학식 5의 화합물은 화학식 1b, 10의 출발 화합물 및 설포닐 클로라이드가, 각각이 적어도 부분적으로 용해성인 조합된 액체 상에서 서로와 접촉될 때 형성된다. 특히 화학식 1b 및 10의 출발 물질이 보통의 주위 온도에서 전형적으로 고체이므로, 본 방법은 출발 화합물이 상당한 용해도를 갖는 용매를 이용하여 가장 만족스럽게 실시된다. 따라서 전형적으로 본 방법은 용매를 포함하는 액체 상에서 실시된다. 일부 경우에 화학식 10의 카르복실산은 단지 약간의 용해도를 가질 수 있으나, 첨가된 염기와의 그 염은 용매에서 더 큰 용해도를 가질 수 있다. 이 방법에 적합한 용매는 니트릴, 예를 들어, 아세토니트릴과 프로피오니트릴; 에스테르, 예를 들어, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 및 부틸 아세테이트; 케톤, 예를 들어, 아세톤, 메틸 에틸 케톤(MEK), 및 메

틸 부틸 케톤; 할로알칸, 예를 들어, 다이클로로메탄 및 트라이클로로메탄; 에테르, 예를 들어, 에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란(THF), 및 p-다이옥산; 방향족 탄화수소, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 클로로벤젠, 및 다이클로로벤젠; 3차 아민, 예를 들어, 트라이알킬아민, 다이알킬아닐린, 및 선택적으로 치환된 피리딘; 및 전술한 것들의 혼합물을 포함한다. 주목되는 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 에틸 아세테이트, 아세톤, MEK, 다이클로로메탄, 메틸 tert-부틸 에테르, THF, p-다이옥산, 톨루엔, 및 클로로벤젠을 포함한다. 특히 주목할 용매는 아세토니트릴이며, 그 이유는 이것이 흔히 탁월한 수율 및/또는 순도로 생성물을 제공하기 때문이다.

[0244] 본 발명의 방법의 반응은 부산물로서 염화수소를 생성하며, 이 부산물은 그렇지 않다면 화학식 1b, 5, 및 10의 화합물 상의 염기성 중심에 결합할 것이므로, 본 방법은 적어도 하나의 첨가된 염기의 존재 하에서 가장 만족스럽게 실시된다. 염기는 또한 카르복실산과 설포닐 클로라이드 화합물 및 안트라닐아미드와의 구성적 상호작용을 촉진할 수 있다. 첨가된 염기와 화학식 10의 카르복실산의 반응은 염을 형성하며, 이 염은 반응 매질에서 카르복실산보다 더 큰 용해도를 가질 수 있다. 염기는 동시에, 교번하여, 또는 심지어 설포닐 클로라이드의 첨가 후에 첨가될 수 있지만, 염기는 전형적으로 설포닐 클로라이드의 첨가 전에 첨가된다. 3차 아민과 같은 일부 용매는 또한 염기로서의 역할을 하며, 이들이 용매로 사용될 때 이들은 염기로서 큰 화학량론적 과량일 것이다. 염기가 용매로 사용되지 않을 때, 염기 대 설포닐 클로라이드의 공칭 몰비는 전형적으로 약 2.0 내지 2.2이며, 바람직하게는 약 2.1 내지 2.2이다. 바람직한 염기는 3차 아민이며, 이는 치환된 피리딘을 포함한다. 더욱 바람직한 염기는 2-피콜린, 3-피콜린, 2,6-루티딘, 및 피리딘을 포함한다. 염기로서 특히 주목되는 것은 3-피콜린이며, 이는 화학식 10의 카르복실산과의 그 염이 흔히 아세토니트릴과 같은 용매에서 매우 용해성이기 때문이다.

[0245] 결정화, 여과 및 추출을 비롯한 당업계에 공지된 다양한 방법을 이용하여 화학식 5의 화합물을 단리할 수 있다. 국제특허 공개 WO 2006/062978호에 개시된 바와 같이, 일부 경우에 도식 7의 커플링 반응 조건 하에서 화학식 5의 화합물은 부분적으로 환화되어 화학식 12의 이미노벤즈옥사진 유도체를 형성할 수 있으며, 이는 하기 도식 8에 나타낸 바와 같다.

[0246] 도식 8



[0247]

[0248] 국제특허 공개 WO 2006/062978호에 개시된 바와 같이, 이들 경우에 화학식 12의 이미노벤즈옥사진 화합물을 단리 전에 화학식 5의 아미드로 다시 전환시키는 것이 흔히 유리하다. 이 전환은 반응 혼합물을 수성 산 용액(예를 들어, 수성 염산)으로 처리하거나; 또는 화학식 12와 화학식 5의 화합물의 혼합물을 단리하고, 이어서 선택적으로 적합한 유기 용매(예를 들어, 아세토니트릴)의 존재 하에서 수성 산 용액으로 이 혼합물을 처리함으로써 성취될 수 있다. 국제특허 공개 WO2006/062978호는 화학식 5의 화합물을 단리하기 전에 수성 산 용액으로 반응 혼합물을 처리하는 것을 예시하는 실시예를 비롯하여 도식 7의 방법에 관련된 구체적인 실시예를 개시한다. 하기의 실시예 6은 또한 화학식 5의 생성물을 단리하기 전에 물과 염산으로 반응 혼합물을 처리하는 것을 포함하는 도식 7의 방법을 예시한다.

[0249] 대안적으로, 화학식 12의 화합물은 반응 혼합물을 물과 접촉시키고 가열함으로써, 단리 전에 화학식 5의 화합물로 다시 전환될 수 있다. 전형적으로, 화학식 12의 화합물의 화학식 5의 화합물로의 전환은, 화학식 1의 출발 화합물의 중량에 대하여 약 2 내지 6 중량부의 물을 첨가하고 이어서 약 45 내지 65℃로 가열함으로써 달성될 수 있다. 화학식 5의 화합물로의 화학식 12의 화합물의 전환은 보통 1시간 이하의 시간 내에 완료된다. 하기의 참고예 1은 화학식 5의 화합물을 단리하기 전에 반응 혼합물을 물로 처리하고 가열하는 것을 포함하는 도식 7의 방법을 예시한다.

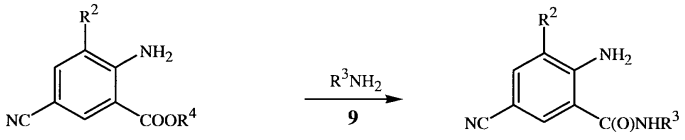
[0250] 화학식 10의 피라졸-5-카르복실산은 할로겐화 시약으로 처리하여 3-할로-4,5-다이하이드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 얻고, 그 후 이것을 산화제로 처리하여 화학식 10의 산의 에스테르를 제공함으로써 5-옥소-3-피라졸리딘카르복실레이트로부터 제조될 수 있다. 이어서 에스테르는 산(즉, 화학식 10)으로 전환될 수 있다. 사용

될 수 있는 할로겐화제는 예를 들어, 옥시할로겐화인, 삼할로겐화인, 오할로겐화인, 티오닐 클로라이드, 다이할로트라이알킬포스포란, 다이할로다이페닐포스포란, 옥살릴 클로라이드 및 포스겐을 포함한다. 산화제는 예를 들어, 과산화수소, 유기 과산화물, 과황산칼륨, 과황산나트륨, 과황산암모늄, 모노과황산칼륨(예를 들어, 옥손(등록상표)), 또는 과망간산칼륨일 수 있다. 할로겐화 및 산화 방법, 및 출발 5-옥소-3-피라졸리딘카르복실레이트를 제조하는 절차의 설명에 대해서는 국제특허 공개 WO 2003/016283호, WO2004/087689호 및 WO 2004/011453호를 참고한다. 에스테르를 카르복실산으로 전환시키기 위하여 화학 문헌에 보고된 다양한 방법을 사용할 수 있으며, 이는 무수 조건 하에서의 친핵성 절단 또는 산 또는 염기의 사용을 포함하는 가수분해를 포함한다 (방법의 개관에 대해서는 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp. 224-269] 참고). 염기-촉매 가수분해 방법은 상응하는 에스테르로부터 화학식 10의 카르복실산을 제조하기 위해 바람직하다. 적합한 염기에는 알칼리 금속(예를 들어, 리튬, 나트륨, 또는 칼륨) 수산화물이 포함된다. 예를 들어, 에스테르는 물과 알코올, 예를 들어, 메탄올의 혼합물에 용해될 수 있다. 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 이용한 처리시에, 에스테르는 비누화되어 카르복실산의 나트륨 또는 칼륨 염을 제공한다. 강산, 예를 들어, 염산 또는 황산을 이용한 산성화는 카르복실산을 제공한다. 국제특허 공개 WO 2003/016283호는 에스테르의 산으로의 전환을 위한 염기-촉매된 가수분해 방법을 예시하는 관련 실험예를 제공한다.

[0251] 대안적으로, 화학식 10의 피라졸-5-카르복실산은 에스테르를 제공하기 위하여 산-촉매 탈수 반응을 통해 4,5-다이하이드로-5-하이드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트로부터 제조될 수 있으며, 에스테르는 이어서 화학식 10의 산으로 전환될 수 있다. 전형적인 반응 조건은 4,5-다이하이드로-5-하이드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 산, 예를 들어, 황산으로, 0 내지 100℃의 온도에서 아세트산과 같은 유기 용매에서 처리하는 것을 포함한다. 이 방법은 국제특허공개 WO 2003/016282호에 개시된다. 에스테르의 산으로의 전환은 상기에 기재된 방법을 이용하여 행해질 수 있다. 또한, 국제특허 공개 WO 2003/016282호는 에스테르의 산으로의 전환을 위한 관련 실험예를 제공한다.

[0252] 또한, 화학식 1b의 안트라닐릭 아미드가 도식 9에서 하기에 나타낸 바와 같이 화학식 1c(R^1이 OR^4이고 R^4가 H 또는 C_1-C_4 알킬인 화학식 1)의 안트라닐산 또는 에스테르 유도체로부터 제조될 수 있다. 카르복실산으로부터의 아미드의 형성은 전형적으로 커플링제(예를 들어, 사염화규소, 또는 대안적으로 흔히 1-하이드록시벤조트라이아졸의 존재 하에서 다이사이클로헥실카르보다이이미드 또는 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드)의 첨가를 포함한다. 안트라닐산으로부터의 안트라닐릭 아미드의 제조는 문헌[M. J. Kornet, Journal of Heterocyclic Chemistry 1992, 29(1), 103-5]; 국제특허 공개 WO 2001/66519-A2호; 문헌[T. Asano et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(9), 2299-2302]; 문헌[H. L. Birch et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(23), 5335-5339]; 및 문헌[D. Kim et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(8), 2129-2134]에 개시된다. 또한, 티.아사노(T. Asano) 등은 N-보호된 아닐린 중간체를 통해 또는 4H-3,1-벤즈옥사진-2,4(1H)-다이온(이사토익산 무수물) 중간체를 통해 안트라닐산으로부터 안트라닐릭 아미드를 제조하는 것을 보고한다. 에스테르로부터의 아미드의 형성은 흔히 에틸렌 글리콜과 같은 극성 용매에서 적절한 아민과 함께 에스테르를 가열하는 것을 포함한다. 안트라닐릭 에스테르를 안트라닐릭 아미드로 전환하는 데 유용한 절차는 국제특허 공개 WO2006/062978호에 개시된다. 또한, 문헌[E. B. Skibo et al., Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45(25), 5543-5555]은 시안화나트륨 촉매를 이용하여 상응하는 안트라닐릭 에스테르 및 아민으로부터 안트라닐릭 아미드를 제조하는 것을 개시한다.

[0253] 도식 9



[0254] 1c 1b

[0255] 도식 6과 도식 7의 방법은 화학식 1의 화합물을 화학식 5의 카르복스아미드 화합물로 전환하는 많은 방법 중 단지 두 가지를 예시한다. 카르복실산과 아민으로부터 카르복스아미드를 제조하는 매우 다양한 일반적인 방법이 당업계에 알려져 있다. 일반적인 개관에 대해서는 문헌[M. North, Contemporary Org. Synth. 1995, 2, 269-287]을 참고한다. 구체적인 방법은 국제특허공개 WO 2003/15518호에 일반적으로 개시된 바와 같이, 전형적으로

다이클로로메탄 또는 N,N-다이메틸포름아미드와 같은 불활성 용매에서, 탈수 커플링제, 예를 들어, 1,1'카르보닐다이이미다졸, 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드 또는 벤조트라이아졸-1-일옥시트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 또는 중합체-결합 유사 시약, 예를 들어, 중합체-결합 다이사이클로헥실카르보다이이미드의 존재 하에서, 화학식 1b의 화합물을 화학식 10의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 전형적으로 테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 에틸 에테르 또는 다이클로로메탄과 같은 불활성 용매에서, 촉매량의 N,N-다이메틸포름아미드의 존재 하에서 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 접촉시키고, 이어서 유도된 아실 클로라이드를 산 제거제, 예를 들어, 아민 염기(예를 들어, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 및 중합체-지지 유사체) 또는 수산화물 또는 탄산염(예를 들어, NaOH, KOH, Na_2CO_3, K_2CO_3)의 존재 하에서 화학식 1b의 화합물과 접촉시키는 것과 같은, 화학식 10의 화합물의 아실 클로라이드 대응체의 제조 방법이 또한 국제특허 공개 WO 2003/15518호에 개시된다. 생성물인 화학식 5의 화합물은 결정화, 여과 및 추출을 비롯한 당업계에 공지된 방법에 의해 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0256] 추가로 상술함이 없이, 이전의 설명을 이용하는 당업자라면 본 발명을 완전히 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 그러므로, 하기 실시예는 단순히 예시적인 것으로 그리고 어떠한 임의의 방식으로든 본 개시 내용을 한정하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 하기 실시예는 합성 절차를 예시하며, 각 실시예의 출발 물질은 그 절차가 다른 실시예에 개시된 특정 제조 실행예에 의해 반드시 제조되었을 필요는 없을 수도 있다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 테트라메틸실란으로부터 다운필드(downfield)에서 ppm으로 보고되며; s는 단일 피크(singlet)이며, d는 이중 피크(doublet)이며, m은 다중 피크(multiplet)이며, br s는 브로드 단일 피크(broad singlet)이며, br d는 브로드 이중 피크를 의미한다.

[0257] 실시예1

[0258] 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (화학식 2의 화합물)의 제조

[0259] 기계적 교반기, 열전쌍, 응축기 및 테플론(등록상표) 플루오로중합체 튜빙(tubing) (0.16 ㎝ (1/16") I.D. × 0.32 ㎝ (1/8") O.D.) (튜빙의 단부가 반응 혼합물의 표면 아래에 침잠되도록 위치시킴)을 구비한 1000-㎖ 플라스크를 아세트산 (226 ㎖)으로 충전시켰다. 물(85 g) 중의 수산화나트륨(50%, 25 g)의 수용액을 15분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (50 g, 0.305 ㏖) (제조 방법에 대해서는 국제특허 공개 WO 2006/062978호 참고)를 첨가하고 이 혼합물을 55℃로 가열하였다. 하나의 목에 테플론(등록상표) 튜빙을 구비한 2-목 200-㎖ 플라스크에 액체 브롬 (50.1 g)을 충전시키고, 이어서 다른 목을 1000-㎖ 플라스크의 테플론(등록상표) 튜빙에 연결하였다. 이어서 질소 가스를 2.5 시간 동안 약 0.012 ㎥ (0.4 cu ft)/h의 속도로 액체 브롬의 표면 아래의 테플론(등록상표) 튜빙을 통해 유동시켰으며, 그 시간 동안 모든 액체 브롬은 증발하였으며 브롬 증기는 2-목 200-㎖ 플라스크로부터 유동하여 나와 1000-㎖ 플라스크 내의 테플론(등록상표) 튜빙을 통해 반응 혼합물로 들어가는 질소 가스 내에서 반출되었다. 반응 온도를 브롬 증기 첨가 동안 그리고 그 후 30분 동안 약 55℃에서 유지하였으며, 이어서 45℃로 냉각하고 하룻밤 교반하였다. 물 (88 ㎖) 중의 수산화나트륨(50%, 52 g)의 수용액을 0.8 ㎖/분의 속도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 수산화나트륨 용액의 총부피의 약 10%를 첨가한 후, 첨가를 중단하고 반응 혼합물을 1시간 동안 45℃에서 교반하였다. 1시간 후 나머지 수산화나트륨 용액을 0.8 ㎖/분의 속도로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 30분 동안 45℃에서 교반하고, 이어서 10℃로 냉각하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 수집된 고체를 메탄올 (130 ㎖) 및 물 (260 ㎖)로 세척하고, 이어서 45℃의 진공-오븐에서 일정한 중량으로 건조시켜 133-135℃에서 용융하는 고체 (67 g, HPLC에 의하면 99.4 면적%의 순도, 89.7% 수율)로서 표제 화합물을 얻었다.

[0260] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.30 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.35 (br s, 2H), 2.70 (d, 3H), 2.06 (s, 3H).

[0261] 실시예 2

[0262] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (화학식 1의 화합물)의 제조

[0263] 기계적 교반기, 열전쌍, 응축기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버(scrubber)를 구비한 500-㎖ 4-목 플라스크를, 응축기에 연결된 기체 주입 라인을 통해 아르곤 분위기를 유지하면서, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드(실시예 1의 방법에 의해 제조됨)(99.1% 순도, 24.1 g, 0.10 ㏖) 및 자일렌 (100 g)으로 충전시켰다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 분말화된 시안화나트륨(사용 직전에 분말화됨) (6.2 g, 0.121 ㏖, 95% 순도로 추정됨), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 ㏖) 및 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 (7.6 g, 0.085 ㏖)을 첨가

하였다. 혼합물을 아르곤으로 퍼지하면서 추가로 15 내지 20분 동안 교반을 계속하였으며, 그 시간 후 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 유지하였다. 스크러버를 통해 배출하면서 혼합물을 환류에서(약 140℃) 가열하였다. 4.5시간 후, 혼합물을 25℃로 냉각하고, 물(100 ㎖)을 5분에 걸쳐 첨가하고, 추가로 30분 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 여과하고 수집된 고체를 물 (2 × 50 ㎖) 및 자일렌 (50 ㎖)으로 세척하고, 이어서 55℃의 진공-오븐에서 일정한 중량으로 건조시켜 203 내지 204℃에서 용융하는 회백색 고체로서 표제 화합물 (18.2 g)을 얻었다.

[0264] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.17 (br s, 2H), 2.73 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0265] 실시예 3

[0266] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 두 번째 제조

[0267] 기계적 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 100-㎖ 3-목 플라스크를, 응축기에 연결된 기체 주입 라인을 통해 질소 유동을 유지하면서, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (실시예 1의 방법에 의해 제조됨) (99.1% 순도, 5.0 g, 0.02 ㏖) 및 클로로벤젠 (20 g)으로 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 분말화된 시안화나트륨(사용 직전에 분말화함)(1.25 g, 0.024 ㏖, 95% 순도로 추정됨), 요오드화구리(I) (0.57 g, 0.003 ㏖) 및 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 (1.51 g, 0.017 ㏖)을 첨가하였다. 혼합물을 4.5시간 동안 환류에서(약 130℃) 가열하고, 이어서 25℃로 냉각하고, 물 (20 ㎖)을 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 물 (2 × 10 ㎖) 및 클로로벤젠 (10 ㎖)으로 세척하고, 이어서 50℃의 진공-오븐에서 일정한 중량으로 건조시켜 202 내지 203℃에서 용융하는 회백색 고체로서 표제 화합물 (3.6 g)을 얻었다.

[0268] 1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.17 (br s, 2H), 2.73 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0269] 실시예 4

[0270] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 세 번째 제조

[0271] 기계적 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 100-㎖ 3-목 플라스크를, 응축기에 연결된 기체 주입 라인을 통해 질소 유동을 유지하면서, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (실시예 1의 방법에 의해 제조됨) (99.1% 순도, 5.0 g, 0.02 ㏖) 및 1,3,5-트라이메틸벤젠 (20 g)으로 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 분말화된 시안화나트륨(사용 직전에 분말화함)(1.25 g, 0.024 ㏖, 95% 순도로 추정됨), 요오드화구리(I) (0.57 g, 0.003 ㏖) 및 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 (1.51 g, 0.017 ㏖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 약 138 내지 140℃로 가열하고, 이어서 가열 환류(약 155℃)시키고, 이어서 23℃로 냉각하고, 물 (20 ㎖)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 이어서 여과하였다. 수집된 고체를 물 (2 × 10 ㎖) 및 클로로벤젠 (10 ㎖)으로 세척하고, 이어서 50℃의 진공-오븐에서 일정한 중량으로 건조시켜 202 내지 203℃에서 용융하는 회백색 고체로서 표제 화합물 (3.3 g)을 얻었다.

[0272] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.17 (br s, 2H), 2.73 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0273] 실시예 5

[0274] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 네 번째 제조

[0275] 기계적 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 100-㎖ 3-목 플라스크를, 응축기에 연결된 기체 주입 라인을 통해 질소 유동을 유지하면서, 2-아미노-5-클로로-N,3-다이메틸벤즈아미드 (제조 방법에 대해서는 국제특허 공개 WO 2006/062978호 참고) (4.0 g, 0.02 ㏖) 및 1-메틸나프탈렌 (20 g)으로 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 분말화된 시안화나트륨(사용 직전에 분말화함)(1.25 g, 0.024 ㏖, 95% 순도로 추정됨), 요오드화구리(I) (1.15 g, 0.006 ㏖) 및 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 (1.51 g, 0.017 ㏖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 약 180℃로 가열하였다. 반응 혼합물의 HPLC 분석에 의하면 2-아미노-5-클로로-N,3-다이메틸벤즈아미드의 약 95% 전환율이 나타났으며 이때 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드가 주요 생성물이었다.

[0276] 실시예 6

[0277] 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-N-[4-시아노-2-메틸-6-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (화학식 5의 화합물)의 제조

[0278] 아세토니트릴 (24 ㎖) 중의 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복실산(제조 방법에 대해서는 국제특허 공개 WO 2003/015519호 참고) (97.6% 순도, 3.10 g, 0.01 ㏖) 및 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (즉, 실시예 2의 방법에 의해 제조됨)(2.00 g, 0.01㏖)의 혼합물에 3-피콜린 (2.92 ㎖, 0.03 ㏖)을 첨가하였다. 혼합물을 -5 내지 -10℃로 냉각하고, 이어서 메탄설포닐 클로라이드 (1.08 ㎖, 0.014 ㏖)를 적가하였다. 혼합물을 -10 내지 -5℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서 3시간 동안 0 내지 5℃에서 교반하였다. 3시간 후, 온도를 0 내지 5℃로 유지하면서 물 (11 ㎖)을 혼합물에 적가하였다. 15분 후, 진한 염산 (1.0 ㎖)을 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 0 내지 5℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 수집된 고체를 아세토니트릴-물(2:1 혼합물, 2 × 2 ㎖) 및 아세토니트릴 (2 × 2 ㎖)로 세척하고, 이어서 질소 하에서 건조시켜 206 내지 208℃에서 용융하는 회백색 고체로서 표제 화합물 (4.78 g, 95 %의 분석치에 기초하면 95.8%의 보정된 수율)을 얻었다.

[0279] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.52 (br s, 1H) 8.50 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0280] 참고예 1

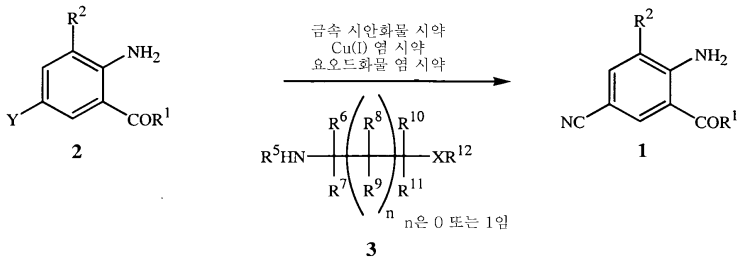
[0281] 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-N-[4-시아노-2-메틸-6-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (화학식 5의 화합물)의 제조

[0282] 아세토니트릴 (80 ㎖) 중의 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복실산(제조 방법에 대해서는 국제특허 공개 WO 2003/015519호 참고) (97.4% 순도, 15g, 0.049 ㏖) 및 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드(제조 방법에 대해서는 국제 특허공개 WO 2006/62978호 참고) (10.0 g, 0.0525 ㏖)의 혼합물에 3-피콜린 (13.9 g, 0.148 ㏖)을 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 20℃로 냉각하고, 이어서 메탄설포닐 클로라이드 (8.2 g, 0.071 ㏖)를 적가하였다. 1시간 후, 온도를 15 내지 20℃로 유지하면서 물 (37.3 g)을 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 45 내지 50℃에서 가열하고, 이어서 15 내지 25℃로 1시간 동안 냉각하였다. 혼합물을 여과하고 수집된 고체를 아세토니트릴-물(약 5:1 혼합물, 2 × 10 ㎖) 및 아세토니트릴 (2 × 10 ㎖)로 세척하고, 이어서 질소 하에서 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물 (24.0 g, 91.6%의 분석치에 기초하면 93.6%의 보정된 수율)을 얻었다.

[0283] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.53 (br s, 1H) 8.49 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.67 (d, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0284] 표 1은 본 발명의 방법에 따라 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 특별한 변형을 예시한다. 이들 변형의 경우, 구리(I) 염 시약과 요오드화물 염 시약은 요오드화구리(I)이다. 표 1 및 하기 표에서 t는 3차를 의미하며, s는 2차를 의미하며, n은 노말을 의미하며, i는 아이소를 의미하며, c는 사이클로를 의미하며, Me는 메틸을 의미하며, Et는 에틸을 의미하며, Pr은 프로필을 의미하며, Bu는 부틸을 의미한다. 기의 연쇄화는 유사하게 약칭되며; 예를 들어, "c-PrCH_2"는 사이클로프로필메틸을 의미한다.

표 1



[0285]

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-$PrCH_2$	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 NHR^3이며, Y는 Cl이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-$PrCH_2$	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me

[0286]

R^1은 NHR^3이며, Y는 Cl이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Cl	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	c-PrCH_2	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	1,1'-바이사이클로프로펜-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	1,1'-바이사이클로프로펜-1-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로펜-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로펜-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 1임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Et	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H

[0287]

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 1임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	n-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	i-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	n-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	i-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	s-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	t-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	c-PrCH_2	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1-CH_3-c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	2-CH_3-c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	c-PrCH_2	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	(1S,2R)-1,1'-	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me

[0288]

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 1임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	바이사이클로프로펠-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
	(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일									

R^1은 NHR^3이며, Y는 Cl이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 1임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Et	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	n-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	i-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	n-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	i-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	s-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	t-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	c-$PrCH_2$	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1-CH_3-c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	2-CH_3-c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로펜-2-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로펜-1-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로펜-2-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me

[0289]

R^1은 NHR^3이며, Y는 Cl이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 1임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	c-PrCH_2	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me

R^1은 OR^4이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^4	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 OR^4이며, Y는 Cl이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^4	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me

[0290]

R^1은 OR^4이며, Y는 Cl이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^4	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 OR^4이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^4	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Cl	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 헥사시아노철(II)산칼륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-PrCH_2	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me

[0291]

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 헥사시아노철(II)산칼륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 NHR^3이며, Y는 Cl이고, 금속 시안화물 시약은 헥사시아노철(II)산칼륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 0임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	c-$PrCH_2$	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로펜-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로펜-1-일	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로펜-2-일	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 헥사시아노철(II)산칼륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 1임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Et	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	n-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	i-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H

[0292]

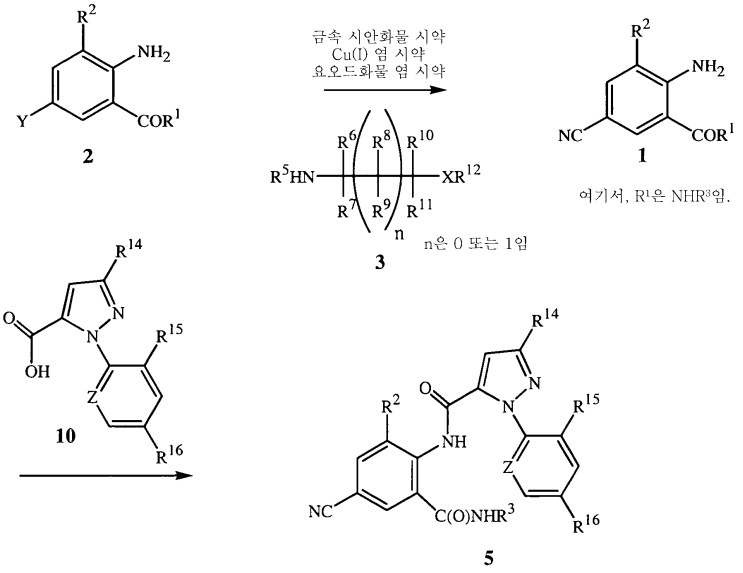
R^1은 NHR^3이며, Y는 Br이고, 금속 시안화물 시약은 헥사시아노철(II)산칼륨이며, X는 NR^{13}이고 n은 1임.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	n-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	i-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	s-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	t-Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	c-PrCH_2	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1-CH_3-c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	2-CH_3-c-Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	n-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	i-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	s-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	t-Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	c-PrCH_2	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH_3-c-Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me

[0293]

[0294] 표 2는 본 발명의 방법에 따라 화학식 2의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 제조하기 위한 특별한 변형을 예시한다. 화학식 1의 화합물의 화학식 5의 화합물로의 전환은 예를 들어, 아세토니트릴과 같은 용매와 3-피콜린과 같은 염기의 존재 하에서 메탄설포닐 클로라이드와 같은 설포닐 클로라이드를 이용하여 도식 7의 방법에 따라 달성될 수 있다. 이들 변형의 경우, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이고, 구리(I) 염 시약과 요오드화물 염 시약은 요오드화구리(I)이며, 화학식 3의 화합물은 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 (즉, n은 0이며, X는 NR^{13}이고, R^6, R^7, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 수소이고, R^5와 R^{13}은 메틸임)이다.

표 2



[0295]

R2는 Me이며, Y는 Br이고, R16은 H이며 Z는 N임.

R3	R14	R15
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
n-Pr	Br	F
i-Pr	Br	F
n-Bu	Br	F
i-Bu	Br	F
s-Bu	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH2	Br	F
1-CH3-c-Pr	Br	F
2-CH3-c-Pr	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
n-Pr	Br	Cl
i-Pr	Br	Cl
n-Bu	Br	Cl
i-Bu	Br	Cl
s-Bu	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH2	Br	Cl
1-CH3-c-Pr	Br	Cl
2-CH3-c-Pr	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl

R2는 Cl이며, Y는 Br이고, R16은 H이며 Z는 N임.

R3	R14	R15
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
n-Pr	Br	F
i-Pr	Br	F
n-Bu	Br	F
i-Bu	Br	F
s-Bu	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH2	Br	F
1-CH3-c-Pr	Br	F
2-CH3-c-Pr	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
n-Pr	Br	Cl
i-Pr	Br	Cl
n-Bu	Br	Cl
i-Bu	Br	Cl
s-Bu	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH2	Br	Cl
1-CH3-c-Pr	Br	Cl
2-CH3-c-Pr	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl

[0296]

[0297]

R^3는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1-CH_3-c-Pr	Br	Br
2-CH_3-c-Pr	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
n-Pr	Cl	F
i-Pr	Cl	F
n-Bu	Cl	F
i-Bu	Cl	F
s-Bu	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1-CH_3-c-Pr	Cl	F
2-CH_3-c-Pr	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl

R^3는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1-CH_3-c-Pr	Br	Br
2-CH_3-c-Pr	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
n-Pr	Cl	F
i-Pr	Cl	F
n-Bu	Cl	F
i-Bu	Cl	F
s-Bu	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1-CH_3-c-Pr	Cl	F
2-CH_3-c-Pr	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Et	Cl	Cl
n-Pr	Cl	Cl
i-Pr	Cl	Cl
n-Bu	Cl	Cl
i-Bu	Cl	Cl
s-Bu	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1-CH_3-c-Pr	Cl	Cl
2-CH_3-c-Pr	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1-CH_3-c-Pr	Cl	Br
2-CH_3-c-Pr	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
1-CH_3-c-Pr	CF_3	F

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Et	Cl	Cl
n-Pr	Cl	Cl
i-Pr	Cl	Cl
n-Bu	Cl	Cl
i-Bu	Cl	Cl
s-Bu	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1-CH_3-c-Pr	Cl	Cl
2-CH_3-c-Pr	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1-CH_3-c-Pr	Cl	Br
2-CH_3-c-Pr	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
1-CH_3-c-Pr	CF_3	F

[0298]

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
1-CH_3-c-Pr	CF_3	Cl
2-CH_3-c-Pr	CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	Cl
H	CF_3	Br
Me	CF_3	Br
t-Bu	CF_3	Br
1-CH_3-c-Pr	CF_3	Br
2-CH_3-c-Pr	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
H	OCH_2CF_3	F
Me	OCH_2CF_3	F
t-Bu	OCH_2CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	F
H	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Cl
t-Bu	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
H	OCH_2CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	Br
t-Bu	OCH_2CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Br
H	OCF_2H	F
Me	OCF_2H	F
t-Bu	OCF_2H	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	F
H	OCF_2H	Cl

[0299]

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
1-CH_3-c-Pr	CF_3	Cl
2-CH_3-c-Pr	CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	Cl
H	CF_3	Br
Me	CF_3	Br
t-Bu	CF_3	Br
1-CH_3-c-Pr	CF_3	Br
2-CH_3-c-Pr	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
H	OCH_2CF_3	F
Me	OCH_2CF_3	F
t-Bu	OCH_2CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	F
H	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Cl
t-Bu	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
H	OCH_2CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	Br
t-Bu	OCH_2CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Br
H	OCF_2H	F
Me	OCF_2H	F
t-Bu	OCF_2H	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	F
H	OCF_2H	Cl

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	OCF_2H	Cl
t-Bu	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF_2H	Cl
H	OCF_2H	Br
Me	OCF_2H	Br
t-Bu	OCF_2H	Br

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	OCF_2H	Cl
t-Bu	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF_2H	Cl
H	OCF_2H	Br
Me	OCF_2H	Br
t-Bu	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br

[0300]

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	Cl
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	Cl
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl

[0301]

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	CF_3	Cl
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	F
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl

[0302]

[0303]

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Cl

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Cl

[0304]

[0305]

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br

R^2는 Me이며, Y는 Br이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	F
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Cl이며, Y는 Br이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	F
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Cl

[0306]

[0307]

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	Br	F
Et	Br	F
n-Pr	Br	F
i-Pr	Br	F
n-Bu	Br	F
i-Bu	Br	F
s-Bu	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH_2	Br	F
1-CH_3-c-Pr	Br	F
2-CH_3-c-Pr	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH_2	Br	Br
1-CH_3-c-Pr	Br	Br
2-CH_3-c-Pr	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	Cl

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
n-Pr	Br	Cl
i-Pr	Br	Cl
n-Bu	Br	Cl
i-Bu	Br	Cl
s-Bu	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH_2	Br	Cl
1-CH_3-c-Pr	Br	Cl
2-CH_3-c-Pr	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
n-Pr	Cl	F
i-Pr	Cl	F
n-Bu	Cl	F
i-Bu	Cl	F
s-Bu	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH_2	Cl	F
1-CH_3-c-Pr	Cl	F
2-CH_3-c-Pr	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
n-Pr	Cl	Cl
i-Pr	Cl	Cl
n-Bu	Cl	Cl
i-Bu	Cl	Cl
s-Bu	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH$_2$	Cl	Cl
1-CH$_3$-c-Pr	Cl	Cl
2-CH$_3$-c-Pr	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	CF$_3$	F
Me	CF$_3$	F
t-Bu	CF$_3$	F
1-CH$_3$-c-Pr	CF$_3$	F
2-CH$_3$-c-Pr	CF$_3$	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF$_3$	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF$_3$	F
H	CF$_3$	Br
Me	CF$_3$	Br
t-Bu	CF$_3$	Br
1-CH$_3$-c-Pr	CF$_3$	Br
2-CH$_3$-c-Pr	CF$_3$	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF$_3$	Br
H	OCF$_2$H	F
Me	OCF$_2$H	F
t-Bu	OCF$_2$H	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF$_2$H	F

[0308]

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH$_2$	Cl	Br
1-CH$_3$-c-Pr	Cl	Br
2-CH$_3$-c-Pr	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
H	CF$_3$	Cl
Me	CF$_3$	Cl
t-Bu	CF$_3$	Cl
1-CH$_3$-c-Pr	CF$_3$	Cl
2-CH$_3$-c-Pr	CF$_3$	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF$_3$	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF$_3$	Cl
H	OCH$_2$CF$_3$	F
Me	OCH$_2$CF$_3$	F
t-Bu	OCH$_2$CF$_3$	F
1-CH$_3$-c-Pr	OCH$_2$CF$_3$	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH$_2$CF$_3$	F
H	OCH$_2$CF$_3$	Cl
Me	OCH$_2$CF$_3$	Cl
t-Bu	OCH$_2$CF$_3$	Cl
2-CH$_3$-c-Pr	OCH$_2$CF$_3$	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH$_2$CF$_3$	Cl

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Cl
t-Bu	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	Cl
H	OCF_2H	Br
Me	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	OCH_2CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	Br
t-Bu	OCH_2CF_3	Br
1-CH_3-c-Pr	OCH_2CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCH_2CF_3	Br
t-Bu	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br

[0309]

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	F
Me	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
c-Pr	OCH_2CF_3	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 H이며 Z는 CH임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F

[0310]

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
c-Pr	CF_3	Cl
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF_3	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 F이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl

[0311]

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-$PrCH_2$	Br	F
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-$PrCH_2$	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Br	Br
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-$PrCH_2$	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	Br
H	CF_3	F
Me	CF_3	F
t-Bu	CF_3	F
2-CH_3-c-Pr	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	CF_3	F
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	CF_3	F
H	CF_3	Cl
Me	CF_3	Cl
t-Bu	CF_3	Cl
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
c-Pr	CF_3	Br
c-$PrCH_2$	CF_3	Br
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	CF_3	Br

R^2는 Me이며, Y는 Cl이고, R^{16}은 Cl이며 Z는 N임.

R^3	R^{14}	R^{15}
c-$PrCH_2$	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-$PrCH_2$	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-$PrCH_2$	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	Cl	Cl
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
c-Pr	OCH_2CF_3	Cl
c-$PrCH_2$	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-1-일	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
c-Pr	OCF_2H	Cl
c-$PrCH_2$	OCF_2H	Cl
1,1'-바이사이클로프로펠-2-일	OCF_2H	F
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

[0312]