(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0156560
(43) 공개일자 2022년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 231/02 (2006.01) *C07C 233/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 231/02 (2013.01)
C07C 233/20 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7033775
(22) 출원일자(국제) 2021년03월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월28일
(86) 국제출원번호 PCT/NO2021/050069
(87) 국제공개번호 WO 2021/187992
국제공개일자 2021년09월23일
(30) 우선권주장
20200333 2020년03월20일 노르웨이(NO)

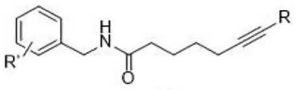
(71) 출원인
액시켐 에이에스
노르웨이 5323 클렙페스토 피.오.박스 303
(72) 발명자
라거, 에릭
노르웨이 222 35 룬드 쿵 오스카즈 베그 15비
(74) 대리인
조영현

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **캡사이신 유도체의 합성**

(57) 요 약

본 발명은 캡사이신 유도체(capsaicin derivative)의 합성에 관한 것이고, 구체적으로는 캡사이신의 6-헵틴(heptyne) 유도체의 합성에 관한 것이다.



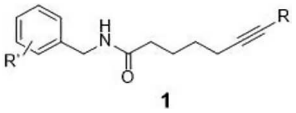
1

명 세 서

청구범위

청구항 1

일반식 1의 캡사이신(capsaicin)의 6-헵틴(heptyne) 유도체를 제조하는 방법에 있어서,



1

상기 식에서,

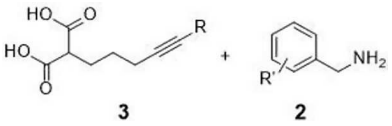
R은 C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하는 군으로부터 선택되는 치환기이고,

여기서 상기 치환된 페닐 고리는 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COO-C_1-C_6 알킬, CONH(C_1-C_6 알킬), 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환되고;

R'은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COOH, $CONH_2$, -NHCO(C_1-C_6 알킬), COO-C_1-C_6 알킬, CONH(C_1-C_6 알킬), 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타내고;

상기 방법은,

- 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI)을 사용하여 일반식 3의 화합물을 일반식 2의 벤질아민 또는 이의 임의의 적합한 염과 커플링시키는 단계(여기서 2와 3에 대한 R과 R'은 식 1에 대해서와 같이 정의됨)를



3 2

포함하는, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

R'은 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 포함하는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타내는, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R은 C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하는 군으로부터 선택되는, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 및 C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시를 포함하는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환되는 치환된 페닐 고리인, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 치환된 페닐 고리는 일치환, 이치환 또는 삼치환인, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

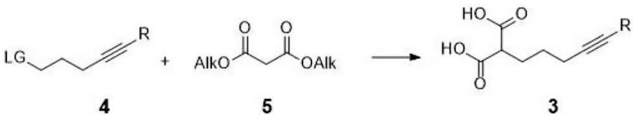
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은, 제1항의 단계 전에,

- 일반식 **4**의 화합물을 일반식 **5**의 말론산알킬과 반응시켜 (여기서 **4**에 대한 R은 식 **3**에 대해서와 같이 정의됨) 일반식 **3**의 상기 화합물을 산출하는 단계를

추가로 포함하고;



4 **5** **3**

상기 식에서,

"Alk"는 곧은 사슬, 분지 또는 고리 C_1-C_6 알킬기를 표시하고;

"LG"는 당업자에게 잘 알려진 임의의 이탈기를 표시하는, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

LG는 클로로를 표시하는, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 방법은, 제1항 및 제6항의 단계 전에 또는 단계 1 및 7 전에,

- 일반식 **7**의 에티닐 화합물과 일반식 **6**의 1,3-치환된 프로판 화합물을 반응시켜 (여기서 **6**과 **7**에 대한 LG와 R은 식 **4**에 대해서와 같이 정의됨) 일반식 **4**의 상기 화합물을 산출하는 단계를

추가로 포함하고,



6 **7** **4**

상기 식에서, LG와 LG'은 트리플레이트와 같은 퍼플루오로알킬설포네이트; 토실레이트, 메실레이트와 같은 설포네이트; 플루오로; 클로로; 브로모; 및 요오도를 포함하는 목록으로부터 선택되는 상이하거나 동일한 이탈기인, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 9

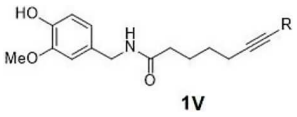
제8항에 있어서,

LG와 LG'은 둘 모두 클로로; 브로모; 및 요오도를 포함하는 목록으로부터 선택되는, 캡사이신의 6-헵틴 유도체

를 제조하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,



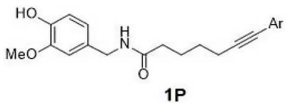
1V

캡사이신의 상기 6-헵틴 유도체는 일반식 **1V**의 화합물인, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

캡사이신의 상기 6-헵틴 유도체는 일반식 **1P**의 화합물이고,

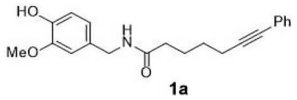


1P

상기 식에서 Ar은 페닐 고리이거나 제1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 치환된 페닐 고리인, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,



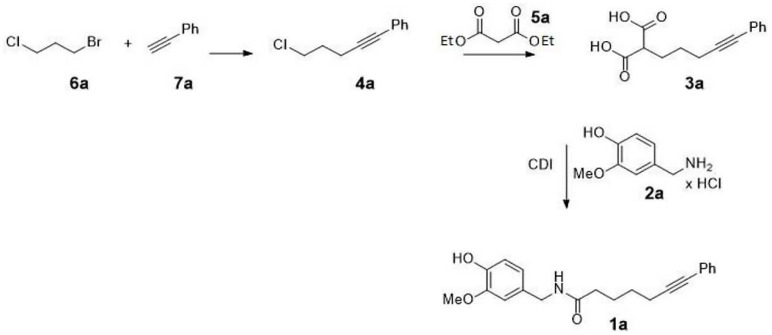
1a

캡사이신의 상기 6-헵틴 유도체는 페닐캡사이신(**1a**)인, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

다음의 경로가 사용되는:



6a **7a** **4a** **5a** **3a** **2a** **1a**

캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,

MTBE 중의 **1a**의 용액 0.05~1 g/mL에 용매 부피당 0.25~1 부피의 물을 첨가하고 -5℃ 내지 5℃ 범위의 온도에서 2~24시간 동안 교반하여 **1a**를 결정화하는 단계를 추가로 포함하는, 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 캡사이신 유도체(capsaicin derivative)의 합성에 관한 것이고, 구체적으로는 캡사이신의 6-헵틴 유도체의 합성에 관한 것이다.

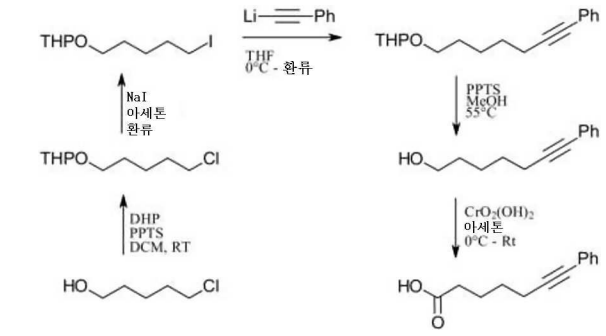
배 경 기 술

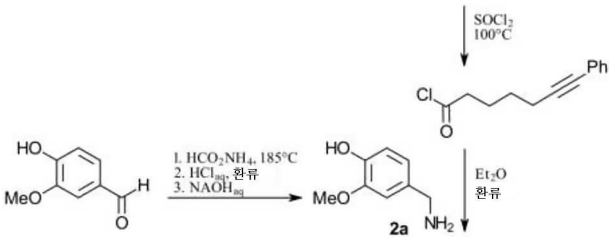
[0002] 본원에서 캡사이신류(capsaicyns)라고 하는 캡사이신(capsaicin)의 6-헵틴 유도체는 다양한 잠재적인 용도를 갖는 가치 있는 화합물이다. 캡사이신의 알켄 부분을 대체하는 알킨 부분에 의한 천연 화합물 캡사이신과는 별도로, 이들 합성 캡사이신 유도체는 식품 산업, 농업, 약리학 및 해양 오염 방지 페인트를 포함하는 다양한 분야에서 이들의 용도를 발견하였다. 아마도 가장 널리 사용되는 유도체인 페닐캡사이신 *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-페닐-6-헵틴아미드는 전신 독성이 낮고 유전자 돌연변이 및 염색체 손상과 관련하여 안전한 것으로 나타났고(Rage Paulsen *et al.*, *Toxicology Research and Application* **2018**, *2*, 1), 유럽 식품 안전청(European Food Safety Authority)에 의해 검사되어 안전한 것으로 간주되었다(EFSA NDA Panel *et al.*, *EFSA Journal* **2019**, *17*(6), e05718).

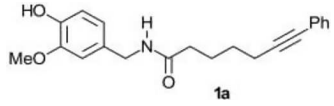
[0003] 캡사이신류의 생산은 다단계 화학 합성을 필요로 한다. 상업용 제품의 경우에는 합성이 효율적이고 경제적인 것이 중요하다. 바람직하게는 합성은 또한 소수의 합성 단계 및 분리된 중간체를 갖고, 지속 가능하고 환경에 미치는 영향이 적다.

[0004] 이전에 기술된 캡사이신류의 합성은 일반적으로 상응하는 7-치환된 6-헵틴산(heptynoic acid) 또는 산 염화물과 바닐릴아민(vanillylamine)의 커플링에 의존한다.

[0005] 이들의 특허 EP 1670310 B1에서, 출원인은 페닐캡사이신(**1a**)을 위한 방안(Scheme) 1에 나타나 있는 캡사이신류의 6단계 합성을 기술하였다.

[0006] 

[0007] 

[0008] 

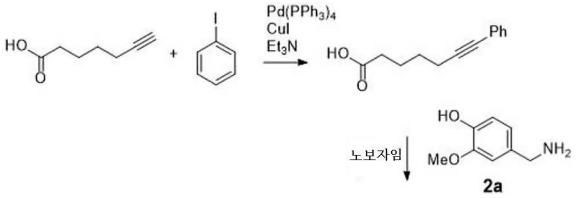
[0009] 방안 1

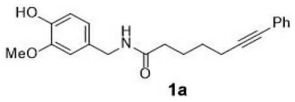
[0010] EP 1670310 B1에 개시된 합성 경로는 5-클로로-1-펜탄올로부터 출발하여 45%의 전체 수득률을 제공한다. 캡사이신 자체의 여러 보고된 합성에서와 같이 이 합성에서는, 물 또는 기타 시약과 접촉할 때 유해 가스를 격렬하게 방출할 수 있는 부식성 및 반응성 화합물인 염화티오닐이 주요 단계에 사용된다.

[0011] CN 108947863에 제공된 합성 경로는 또한 주요 단계에서 염화티오닐의 사용에 의존한다.

[0012] Cordova 등의 WO 2015/144902에 있는 합성 경로는 페닐캡사이신의 6-헵틴산으로부터 78%의 수득률을

제공하지만, 상당한 3%의 촉매 투입과 함께 제1 단계에서 팔라듐 촉매 작용에 의존한다. 이 경로는 방안 2에 나타나 있다. 풍부하지 않은 귀금속에 대한 지속적인 수요는 경제적인 문제를 야기할 뿐만 아니라 환경에도 상당한 영향을 미치기 때문에, 귀금속 촉매의 사용에서 벗어나기 위한 합성 커뮤니티(synthetic community)에 대한 관심이 커지고 있다(Ludwig and Schindler, *Chem* **2017**, *2*, 313). Cordova 등에 의해 보고된 높은 촉매 투입은 합성을 상업적 규모로 수행하는 데 매우 비용이 많이 들게 한다. 또한, 6-헵틴산의 합성은 비교적 길다(Russian Chemical Bulletin **2001**, *50*(5), 833 참조).

[0013] 

[0014] 

[0015] 방안 2

[0016] 캡사이신 자체 및 6-인 부분(6-yne moiety)이 없는 캡사이신 유도체의 합성을 위해, 주목할 만한 합성 경로는, 방안 1의 경로와 유사한 산 염화물을 통한 염화티오닐 의존 경로(예를 들어, US 2007/0293703 참조) 및 상응하는 산의 팔라듐 촉매(예를 들어, CN 107188818) 및 효소적(예를 들어, EO 2016/171538) 커플링뿐만 아니라, 비티히 반응(Wittig reaction)과 클라이젠 에스테르 재배열(Claisen ester rearrangement)을 포함하는 이중 결합의 도입에 중점을 둔 방법을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

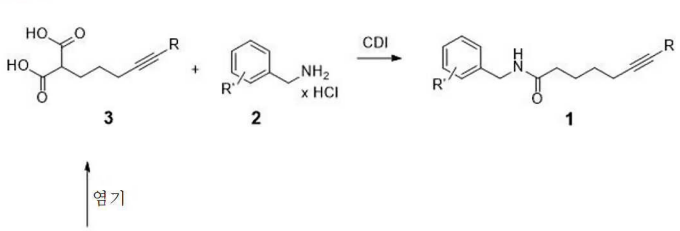
[0017] 본 발명의 목적은, 캡사이신류를 위한 대안적인 합성 경로, 예컨대 페닐캡사이신류(phenylcapsaicins)를 위한 합성 경로, 예컨대 페닐캡사이신을 위한 합성 경로, 예컨대 이전에 기술된 경로보다 더 경제적이고, 더 안전하고, 더 지속 가능하고/하거나 더 환경 친화적이고 귀금속 촉매가 없는 합성 경로를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

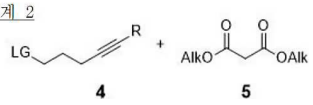
[0018] 본 발명자들은 캡사이신류에 대한 새로운 합성 경로를 발견하였다. 이 경로는 방안 3에 나타나 있다.

[0019] 새로운 경로는 쉽게 구할 수 있는 원료로부터 3개의 합성 단계로 캡사이신류를 제공한다. 단 2개의 분리된 중간체를 사용해서, 이 경로는 그것이 짧고 단순하다는 점에서 매력적이다. 경로가 짧아서 더 적은 용매와 더 적은 시약이 필요하므로 EP 1670310 B1에 기술된 더 긴 경로보다 더 경제적이고 환경 친화적이다. 적은 수의 합성 단계는 또한 시간 단위 및 반응기 부피당 제품의 생산량이 적당하고, 분리된 중간체가 거의 없어 작업자의 화학물질에 대한 노출을 감소시킨다는 것을 의미한다. 합성 경로에는 어떠한 금속 촉매도 없으므로, WO 2015/144902에 개시된 경로보다 더 지속 가능하게 만든다.

[0020] 단계 3

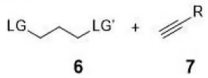


단계 2

[0021] 

염기

단계 1



6 7

[0022]

[0023] 방안 3

[0024] 주어진 합성 경로에 대해, R, R', Alk, LG, 및 LG' 각각은 해당 합성 경로의 모든 화합물에서 동일한 치환기를 표시한다.

[0025] 제시된 화합물에서, R은 C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하는 군으로부터 선택되는 치환기일 수 있고, 여기서 페닐 고리는 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COO-C_1-C_6 알킬, 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환된다.

[0026] R'은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COOH, $CONH_2$, -NHCO(C_1-C_6 알킬), COO-C_1-C_6 알킬, CONH(C_1-C_6 알킬), 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타낼 수 있다.

[0027] Alk는 C_1-C_6 곧은 사슬, 분지 또는 고리 알킬을 나타낸다. 두 Alk 기는 동일할 수 있다.

[0028] LG와 LG'은 트리플레이트와 같은 퍼플루오로알킬설포네이트; 토실레이트, 메실레이트와 같은 설포네이트; 및 플루오로; 클로로; 브로모; 및 요오도를 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택되는, 서로 상이하거나 동일할 수 있는 이탈기를 나타낸다.

[0029] 본 발명은 일반식 **1**의 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법을 제공하고, 여기서 R은 C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하는 군으로부터 선택되는 치환기이고, 여기서 상기 치환된 페닐 고리는 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COO-C_1-C_6 알킬, 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환되고; R'은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COOH, $CONH_2$, -NHCO(C_1-C_6 알킬), COO-C_1-C_6 알킬, CONH(C_1-C_6 알킬), 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타내고; 이 방법은 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI)을 사용하여 일반식 **3**의 화합물을 일반식 **2**의 벤질아민 또는 이의 임의의 적합한 염과 커플링시키는 단계(여기서 **2**와 **3**에 대한 R과 R'은 식 **1**에 대해서와 같이 정의됨)를 포함한다.

[0030] 본 발명은 위에 기술된 바와 같이 일반식 **1**의 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법을 추가로 제공하고, 여기서 이 방법은, 이전에 기술된 단계 전에, 일반식 **4**의 화합물을 일반식 **5**의 말론산알킬과 반응시켜 (여기서 **4**에 대한 R은 식 **3**에 대해서와 같이 정의됨) 일반식 **3**의 상기 화합물을 산출하는 단계를 추가로 포함하고; 여기

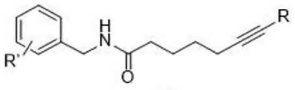
서 Alk는 곧은 사슬, 분지 또는 고리 C_1-C_6 알킬기를 표시하고; LG는 당업자에게 잘 알려진 임의의 이탈기를 표시한다.

[0031] 본 발명은 또한 위에 기술된 바와 같이 일반식 **1**의 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 방법을 제공하고, 여기서 이 방법은, 이전에 기술된 단계 전에, 일반식 **7**의 아세틸렌 화합물과 일반식 **6**의 1,3-치환된 프로판 화합물을 반응시켜 (여기서 **6**과 **7**에 대한 LG와 R은 식 **4**에 대해서와 같이 정의됨) 일반식 **4**의 상기 화합물을 산출하는 단계를 추가로 포함하고; 여기서 LG와 LG'은 트리플레이트와 같은 퍼플루오로알킬설포네이트; 토실레이트, 메실레이트와 같은 설포네이트; 플루오로; 클로로; 브로모; 및 요오도를 포함하는 목록으로부터 선택되는 상이하거나 동일한 이탈기이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학 용어 또는 전문 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어가 명확성 및/또는 즉시 참조를 위해 본원에 정의되고, 본원에 이러한 정의를 포함한다고 해서 반드시 당업계에서 일반적으로 이해되는 것에 비해 실질적인 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같은 "캡사이신류(capsaicyns)"라는 용어는 일반식 **1**의 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 나타낸다.

[0034] 

1

[0035] 숙련자는 화학 명명법에서 둘 모두 일반적인 "6-헵틴"과 "헵트-6-인(hept-6-yne)"이라는 용어가 호환적으로 사용될 수 있고 같은 의미를 갖는다는 것을 알고 있다. 본원에서 "6-헵틴"이라는 용어와, "6-헵틴의(6-heptynoic)" 등과 같은 관련 명명법을 사용하는 선택은 순전히 가독성을 위한 것이다.

[0036] 독자는 당업계에서 캡사이신 유도체에 대해 사용된 명명법이 일관되지 않고, 캡사이신류라는 용어가 사용되지만, 읽기 쉽도록 하기 위해, 화합물의 일반적인 그룹을 언급할 때는, *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-페닐-6-헵틴아미드를 언급할 때 잘 정립된 관용명(common name)인 "페닐캡사이신"이 사용될 것이고, "페닐캡사이신류"는 이의 유도체를 나타내기 위해 사용될 것이다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같은 "유도체"라는 용어는 모 화합물과 화학 구조가 상이한 분자를 나타낸다. 유도체의 예는 지방족 사슬의 길이의 차이와 같이 모 화합물의 화학 구조와 점진적으로 다른 동족체(homologue); 분자 단편; 모 화합물의 하나 이상의 작용기를 변형시켜 만들어질 수 있는 것과 같이 모 화합물과 하나 이상의 작용기가 다른 구조; 산을 그것의 짝염기로 이온화하는 것과 같이 모 화합물의 이온화 상태의 변화; 위치, 기하 및 입체 이성질체를 포함하는 이성질체; 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, "C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등과 같이 1 내지 6개의 탄소 원자의 곧은 및 분지 지방족 라디칼을 나타낸다. "C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시"라는 용어는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, *sec*-부톡시, 이소부톡시 및 *tert*-부톡시 등을 나타낸다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같은 "용매"라는 용어는 화합물을 용해시키거나 부분적으로 용해시키기 위해 주어진 농도에서 화합물이 충분히 용해되거나 부분적으로 용해될 수 있는 액체 물질을 나타낸다. 이 용어는 문맥이 달리 나타내지 않는 한 용매 블렌드(즉, 복수의 성분으로 이루어지는 용매)와 순수한 화합물(즉, 단일 성분으로 이루어지는 용매) 둘 모두를 나타낸다.

[0040] 본원에 사용된 바와 같은 "무수 용매"라는 용어는 0.5 중량% 미만의 물을 함유하고, 바람직하게는 반응 동안 질소 또는 아르곤 기체 하에 유지되고 처리되는 용매를 나타낸다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같은 "무수 조건"이라는 용어는 0.5 중량% 미만의 물을 함유하는 반응 혼합물과 같이 임의의 실질적인 양의 수분의 반응 혼합물의 회피를 나타내지만, 어떠한 수분도 전혀 없음을 의미하기 위한 것은 아니다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 "염기"라는 용어는 양성자를 수용할 수 있는 화합물을 의미한다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같은 "동시에"라는 용어는 동시에 또는 대략 같은 시간에 일어나는 임의의 둘 이상의 공정을 나타내고, 엄격하게 이해해서는 안 된다. 이 공정이 함께 시작되거나 종료되어야 하는 것은 아니다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같은 "반응 혼합물 켄칭(quench)"이라는 용어는 시약을 비활성화하고/하거나 반응을 정지시키고/시키거나 반응 혼합물의 반응 마무리(work-up)를 개시하는 것을 의미한다.

[0045] 페닐 고리는 임의의 치환기의 우선 순위에 관계 없이 입소 탄소(ipso carbon)(1)에서 출발하여 고리형으로 1에서 6까지 번호가 매겨진다.

[0046] 본원에 개시된 화합물뿐만 아니라, 다양한 입체 이성질체 형태의 광범위한 유도체, 유사체, 및/또는 염도 캡사이신의 6-헵틴 유도체를 제조하는 개시된 방법을 사용하여 본 발명에 따라 합성될 수 있다는 것이 당업자에게 명백하다.

[0047] 본원에 개시된 임의의 반응에서 얻어진 생성물은 수화물과 같은 용매화물의 형태일 수 있고/있거나 불순물을 함유할 수 있다는 것이 당업자에게 추가로 명백하다. 숙련자는 임의의 용매 잔여물을 제거하기 위한 다양한 상이한 기술에 대해 잘 알고 있다. 숙련자는 다양한 상이한 정제 기술에 대해 잘 알고 있다.

[0048] 일부 실시예에서, 본 발명은 일반 구조 1의 캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공하고, 여기서 R은 수소, C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하는 군으로부터 선택되는 치환기이고;

[0049] 여기서 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COO-C_1-C_6 알킬, 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환되고;

[0050] R'은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COOH, $CONH_2$, -NHCO(C_1-C_6 알킬), COO-C_1-C_6 알킬, CONH(C_1-C_6 알킬), 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타낸다.

[0051] 일부 실시예에서, 본 발명은 일반 구조 1의 캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공하고, 여기서, R은 수소, C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고;

[0052] 여기서 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알케닐, C_2-C_6 곧은 사슬 및 분지 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COO-C_1-C_6 알킬, 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환되고;

[0053] R'은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시, C_1-C_6 설폭시, -S-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐, C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬, COOH, $CONH_2$, -NHCO(C_1-C_6 알킬), COO-C_1-C_6 알킬, CONH(C_1-C_6 알킬), 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타낸다.

[0054] 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 시아노; 니트로; 트리플루오로메틸; C_1-C_6 곧은 사슬 및

분지 알콕시; C_1-C_6 설폭시; -S-C_1-C_6 알킬; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬; COO-C_1-C_6 알킬; 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다. 이러한 변형은 a1으로 표시된다.

[0055] 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 시아노; 니트로; 트리플루오로메틸; C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시; C_1-C_6 설폭시; -S-C_1-C_6 알킬; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 및 C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다. 이러한 변형은 a2로 표시된다.

[0056] 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 시아노; 니트로; 및 트리플루오로메틸을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다. 이러한 변형은 a3로 표시된다.

[0057] 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 및 C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다. 이러한 변형은 a4로 표시된다.

[0058] 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; C_1-C_{10} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 및 C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다. 이러한 변형은 a5로 표시된다.

[0059] 상기 치환된 페닐은 니트로; C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 및 C_1-C_4 곧은 사슬 및 분지 알콕시를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다. 이러한 변형은 a6으로 표시된다.

[0060] 상기 치환된 페닐은 C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 및 C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다. 이러한 변형은 a7로 표시된다.

[0061] 상기 치환된 페닐은 예컨대 2-위치, 예컨대 3-위치, 예컨대 4-위치에 하나의 치환기를 가질 수 있다. 상기 페닐 고리는 예컨대 위치 2와 6, 예컨대 위치 2와 5, 예컨대 위치 2와 3, 예컨대 위치 3과 5, 예컨대 위치 2와 4, 예컨대 위치 3과 4에 2개의 치환기를 가질 수 있다. 상기 페닐 고리는 예컨대 위치 2, 3 및 6, 예컨대 위치 2, 4 및 6, 예컨대 위치 2, 3 및 4, 예컨대 위치 2, 3 및 5, 예컨대 위치 3, 4 및 5에 3개의 치환기를 가질 수 있다. 상기 페닐 고리는 예컨대 위치 2, 3, 4 및 6, 예컨대 위치 2, 3, 4 및 5, 예컨대 위치 2, 3, 5 및 6에 4개의 치환기를 가질 수 있다. 상기 페닐 고리는 5개의 치환기를 가질 수 있다.

[0062] 일부 변형에서, 치환된 페닐 상의 상기 치환기 중 2개가 서로 동일하다. 일부 변형에서, 치환기 중 3개가 서로 동일하다. 일부 변형에서, 치환기 중 4개가 서로 동일하다. 일부 변형에서, 치환기 중 5개가 서로 동일하다. 다른 변형에서, 상기 치환기 모두가 서로 상이하다.

[0063] R은 수소, C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 위에 정의된 바와 같은 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 변형은 b1로 표시된다.

[0064] R은 C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 페닐; 및 위에 정의된 바와 같은 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 변형은 b2로 표시된다.

[0065] R은 수소, C_1-C_{10} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_8 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 위에 정의된 바와 같은 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 변형은 b3으로 표시된다.

[0066] R은 C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_6 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 위에 정의된 바와 같은 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어

지는 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 변형은 b4로 표시된다.

[0067] R은 C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 위에 정의된 바와 같은 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 변형은 b5로 표시된다.

[0068] R은 C_1-C_{10} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; C_3-C_8 시클로알킬; 및 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 변형은 b6으로 표시된다.

[0069] 바람직하게는, R은 비치환된 페닐 고리이다. 이러한 변형은 b7로 표시된다.

[0070] 치환된 페닐을 포함하는 것으로 기술된 모든 변형은 치환된 페닐 고리의 변형 a1~a7 중 임의의 것을 포함해서, 다음의 R 기를 생성할 수 있다: a1+b1, a1+b2, a1+b3, a1+b4, a1+b5, a2+b1, a2+b2, a2+b3, a2+b4, a2+b5, a3+b1, a3+b2, a3+b3, a3+b4, a3+b5, a4+b1, a4+b2, a4+b3, a4+b4, a4+b5, a5+b1, a5+b2, a5+b3, a5+b4, a5+b5, a6+b1, a6+b2, a6+b3, a6+b4, a6+b5, a7+b1, a7+b2, a7+b3, a7+b4, a7+b5, b6, b7.

[0071] 문자-숫자 조합은 위에 정의된 변형을 나타내므로, 예를 들어, a1+b1은 R이 수소, C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고(b1), 여기서 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 시아노; 니트로; 트리플루오로메틸; C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시; C_1-C_6 설폭시; -S-C_1-C_6 알킬; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬; COO-C_1-C_6 알킬; 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있음(a1)을 의미하고;

[0072] a7+b5는 R이 C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, 여기서 상기 치환된 페닐은 C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 및 C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있음(a7)을 의미하는 등이다.

[0073] R'은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 히드록시; 시아노; 아미노; 니트로; 트리플루오로메틸; C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시; C_1-C_6 설폭시; -S-C_1-C_6 알킬; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬; COOH; $CONH_2$; -NHCO(C_1-C_6 알킬); COO-C_1-C_6 알킬; CONH(C_1-C_6 알킬); 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타낼 수 있다. 이러한 변형은 c1로 표시된다.

[0074] R'은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, COOH, -NHCO(C_1-C_6 알킬) 및 $CONH_2$를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타낼 수 있다. 이러한 변형은 c2로 표시된다.

[0075] R'은 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타낼 수 있다. 이러한 변형은 c3으로 표시된다.

[0076] 바람직하게는, R'은 히드록시, 메톡시, 요오도, 브로모, 및 클로로를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타낸다. 이러한 변형은 c4로 표시된다.

[0077] R'은 0개의 치환기를 나타낼 수 있고, 이는 치환기로서 R'으로 그려진 페닐 고리가 실제로 치환되지 않았음을 의미한다. R'은 예컨대 2-위치, 예컨대 3-위치, 예컨대 4-위치에 있는 하나의 치환기를 나타낼 수 있다. R'은 예컨대 위치 2와 6, 예컨대 위치 2와 5, 예컨대 위치 2와 3, 예컨대 위치 3과 5, 예컨대 위치 2와 4, 예컨대 위치 3과 4에 있는 2개의 치환기를 나타낼 수 있다. R'은 예컨대 위치 2, 3 및 6, 예컨대 위치 2, 4 및 6, 예컨대

위치 2, 3 및 4, 예컨대 위치 2, 3 및 5, 예컨대 위치 3, 4 및 5에 있는 3개의 치환기를 나타낼 수 있다. R'은 예컨대 위치 2, 3, 4 및 6, 예컨대 위치 2, 3, 4 및 5, 예컨대 위치 2, 3, 5 및 6에 있는 4개의 치환기를 나타낼 수 있다. R'은 5개의 치환기를 나타낼 수 있다.

[0078] 바람직하게는, R'은 위치 3과 4에 있는 2개의 치환기를 나타낸다.

[0079] 일부 변형에서, 상기 치환기 중 2개가 서로 동일하다. 일부 변형에서, 치환기 중 3개가 서로 동일하다. 일부 변형에서, 치환기 중 4개가 서로 동일하다. 일부 변형에서, 치환기 중 5개가 서로 동일하다. 다른 변형에서, 상기 치환기 모두가 서로 상이하다.

[0080] 바람직한 변형에서, R'은 2개의 치환기인 3-메톡시와 4-히드록시를 나타낸다.

[0081] 본원에 개시된 페닐 고리 상의 가능한 R 기, R' 기, 및 치환기의 각 선택은, 본원에 개시된 페닐 고리 상의 가능한 R 기, R' 기, 및 치환기의 각 선택 및 다른 모든 선택 중 하나 이상과 임의의 조합으로 사용하기 위해 개시되어 있는 것으로 해석되어야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0082] 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명은 일반 구조 1 및 아래에 나열된 바와 같은 R과 R'의 캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공한다:

[0083] a1+b1+c1, a1+b2+c1, a1+b3+c1, a1+b4+c1, a1+b5+c1, a2+b1+c1, a2+b2+c1, a2+b3+c1, a2+b4+c1, a2+b5+c1, a3+b1+c1, a3+b2+c1, a3+b3+c1, a3+b4+c1, a3+b5+c1, a4+b1+c1, a4+b2+c1, a4+b3+c1, a4+b4+c1, a4+b5+c1, a5+b1+c1, a5+b2+c1, a5+b3+c1, a5+b4+c1, a5+b5+c1, a6+b1+c1, a6+b2+c1, a6+b3+c1, a6+b4+c1, a6+b5+c1, a7+b1+c1, a7+b2+c1, a7+b3+c1, a7+b4+c1, a7+b5+c1, b6+c1, b7+c1, a1+b1+c2, a1+b2+c2, a1+b3+c2, a1+b4+c2, a1+b5+c2, a2+b1+c2, a2+b2+c2, a2+b3+c2, a2+b4+c2, a2+b5+c2, a3+b1+c2, a3+b2+c2, a3+b3+c2, a3+b4+c2, a3+b5+c2, a4+b1+c2, a4+b2+c2, a4+b3+c2, a4+b4+c2, a4+b5+c2, a5+b1+c2, a5+b2+c2, a5+b3+c2, a5+b4+c2, a5+b5+c2, a6+b1+c2, a6+b2+c2, a6+b3+c2, a6+b4+c2, a6+b5+c2, a7+b1+c2, a7+b2+c2, a7+b3+c2, a7+b4+c2, a7+b5+c2, b6+c2, b7+c2, a1+b1+c3, a1+b2+c3, a1+b3+c3, a1+b4+c3, a1+b5+c3, a2+b1+c3, a2+b2+c3, a2+b3+c3, a2+b4+c3, a2+b5+c3, a3+b1+c3, a3+b2+c3, a3+b3+c3, a3+b4+c3, a3+b5+c3, a4+b1+c3, a4+b2+c3, a4+b3+c3, a4+b4+c3, a4+b5+c3, a5+b1+c3, a5+b2+c3, a5+b3+c3, a5+b4+c3, a5+b5+c3, a6+b1+c3, a6+b2+c3, a6+b3+c3, a6+b4+c3, a6+b5+c3, a7+b1+c3, a7+b2+c3, a7+b3+c3, a7+b4+c3, a7+b5+c3, b6+c3, b7+c3, a1+b1+c4, a1+b2+c4, a1+b3+c4, a1+b4+c4, a1+b5+c4, a2+b1+c4, a2+b2+c4, a2+b3+c4, a2+b4+c4, a2+b5+c4, a3+b1+c4, a3+b2+c4, a3+b3+c4, a3+b4+c4, a3+b5+c4, a4+b1+c4, a4+b2+c4, a4+b3+c4, a4+b4+c4, a4+b5+c4, a5+b1+c4, a5+b2+c4, a5+b3+c4, a5+b4+c4, a5+b5+c4, a6+b1+c4, a6+b2+c4, a6+b3+c4, a6+b4+c4, a6+b5+c4, a7+b1+c4, a7+b2+c4, a7+b3+c4, a7+b4+c4, a7+b5+c4, b6+c4, b7+c4.

[0084] 문자-숫자 조합은 위에 정의된 변형을 나타내므로, 예를 들어, a1+b1+c1은 R이 수소, C_1-C_{18} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; 트리플루오로메틸; C_3-C_{12} 시클로알킬; 페녹시; 페닐티오; 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 페닐; 및 치환된 페닐을 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되고(b1), 상기 치환된 페닐은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 시아노; 니트로; 트리플루오로메틸; C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시; C_1-C_6 설폭시; -S-C_1-C_6 알킬; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬; COO-C_1-C_6 알킬; 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1~5개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있고(a1); R'은 플루오로; 클로로; 브로모; 요오도; 히드록시; 시아노; 아미노; 니트로; 트리플루오로메틸; C_1-C_6 곧은 사슬 및 분지 알콕시; C_1-C_6 설폭시; -S-C_1-C_6 알킬; C_1-C_{12} 곧은 사슬 및 분지 알킬, 알케닐 및 알키닐; C_1-C_6 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬; COOH; $CONH_2$; -NHCO(C_1-C_6 알킬); COO-C_1-C_6 알킬; CONH(C_1-C_6 알킬); 및 CON(C_1-C_6 알킬)$_2$를 포함하거나 이들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0~5개의 동일하거나 상이한 치환기를 임의의 하나 이상의 위치에서 나타내는(c1) 화합물을 표시하는 등이다.

[0085] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 일반 구조 1 및 아래에 나열된 바와 같은 R과 R'의 캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공하고:

[0086] a1+b1+c1, a1+b2+c1, a1+b3+c1, a1+b4+c1, a1+b5+c1, a2+b1+c1, a2+b2+c1, a2+b3+c1, a2+b4+c1, a2+b5+c1, a3+b1+c1, a3+b2+c1, a3+b3+c1, a3+b4+c1, a3+b5+c1, a4+b1+c1, a4+b2+c1, a4+b3+c1, a4+b4+c1, a4+b5+c1, a5+b1+c1, a5+b2+c1, a5+b3+c1, a5+b4+c1, a5+b5+c1, a6+b1+c1, a6+b2+c1, a6+b3+c1, a6+b4+c1, a6+b5+c1,

a7+b1+c1, a7+b2+c1, a7+b3+c1, a7+b4+c1, a7+b5+c1, b6+c1, b7+c1, a1+b1+c2, a1+b2+c2, a1+b3+c2, a1+b4+c2, a1+b5+c2, a2+b1+c2, a2+b2+c2, a2+b3+c2, a2+b4+c2, a2+b5+c2, a3+b1+c2, a3+b2+c2, a3+b3+c2, a3+b4+c2, a3+b5+c2, a4+b1+c2, a4+b2+c2, a4+b3+c2, a4+b4+c2, a4+b5+c2, a5+b1+c2, a5+b2+c2, a5+b3+c2, a5+b4+c2, a5+b5+c2, a6+b1+c2, a6+b2+c2, a6+b3+c2, a6+b4+c2, a6+b5+c2, a7+b1+c2, a7+b2+c2, a7+b3+c2, a7+b4+c2, a7+b5+c2, b6+c2, b7+c2, a1+b1+c3, a1+b2+c3, a1+b3+c3, a1+b4+c3, a1+b5+c3, a2+b1+c3, a2+b2+c3, a2+b3+c3, a2+b4+c3, a2+b5+c3, a3+b1+c3, a3+b2+c3, a3+b3+c3, a3+b4+c3, a3+b5+c3, a4+b1+c3, a4+b2+c3, a4+b3+c3, a4+b4+c3, a4+b5+c3, a5+b1+c3, a5+b2+c3, a5+b3+c3, a5+b4+c3, a5+b5+c3, a6+b1+c3, a6+b2+c3, a6+b3+c3, a6+b4+c3, a6+b5+c3, a7+b1+c3, a7+b2+c3, a7+b3+c3, a7+b4+c3, a7+b5+c3, b6+c3, b7+c3, a1+b1+c4, a1+b2+c4, a1+b3+c4, a1+b4+c4, a1+b5+c4, a2+b1+c4, a2+b2+c4, a2+b3+c4, a2+b4+c4, a2+b5+c4, a3+b1+c4, a3+b2+c4, a3+b3+c4, a3+b4+c4, a3+b5+c4, a4+b1+c4, a4+b2+c4, a4+b3+c4, a4+b4+c4, a4+b5+c4, a5+b1+c4, a5+b2+c4, a5+b3+c4, a5+b4+c4, a5+b5+c4, a6+b1+c4, a6+b2+c4, a6+b3+c4, a6+b4+c4, a6+b5+c4, a7+b1+c4, a7+b2+c4, a7+b3+c4, a7+b4+c4, a7+b5+c4, b6+c4, b7+c4,

[0087] 여기서 R'은 위치 3과 4에 있는 2개의 치환기를 나타내고, 바람직하게는 R'은 2개의 치환기인 3-메톡시와 4-히드록시를 나타낸다.

[0088] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 일반 구조 1 및 아래에 나열된 바와 같은 R과 R'의 캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공하고:

[0089] a1+b1+c1, a1+b2+c1, a1+b3+c1, a1+b4+c1, a1+b5+c1, a2+b1+c1, a2+b2+c1, a2+b3+c1, a2+b4+c1, a2+b5+c1, a3+b1+c1, a3+b2+c1, a3+b3+c1, a3+b4+c1, a3+b5+c1, a4+b1+c1, a4+b2+c1, a4+b3+c1, a4+b4+c1, a4+b5+c1, a5+b1+c1, a5+b2+c1, a5+b3+c1, a5+b4+c1, a5+b5+c1, a6+b1+c1, a6+b2+c1, a6+b3+c1, a6+b4+c1, a6+b5+c1, a7+b1+c1, a7+b2+c1, a7+b3+c1, a7+b4+c1, a7+b5+c1, b6+c1, b7+c1, a1+b1+c2, a1+b2+c2, a1+b3+c2, a1+b4+c2, a1+b5+c2, a2+b1+c2, a2+b2+c2, a2+b3+c2, a2+b4+c2, a2+b5+c2, a3+b1+c2, a3+b2+c2, a3+b3+c2, a3+b4+c2, a3+b5+c2, a4+b1+c2, a4+b2+c2, a4+b3+c2, a4+b4+c2, a4+b5+c2, a5+b1+c2, a5+b2+c2, a5+b3+c2, a5+b4+c2, a5+b5+c2, a6+b1+c2, a6+b2+c2, a6+b3+c2, a6+b4+c2, a6+b5+c2, a7+b1+c2, a7+b2+c2, a7+b3+c2, a7+b4+c2, a7+b5+c2, b6+c2, b7+c2, a1+b1+c3, a1+b2+c3, a1+b3+c3, a1+b4+c3, a1+b5+c3, a2+b1+c3, a2+b2+c3, a2+b3+c3, a2+b4+c3, a2+b5+c3, a3+b1+c3, a3+b2+c3, a3+b3+c3, a3+b4+c3, a3+b5+c3, a4+b1+c3, a4+b2+c3, a4+b3+c3, a4+b4+c3, a4+b5+c3, a5+b1+c3, a5+b2+c3, a5+b3+c3, a5+b4+c3, a5+b5+c3, a6+b1+c3, a6+b2+c3, a6+b3+c3, a6+b4+c3, a6+b5+c3, a7+b1+c3, a7+b2+c3, a7+b3+c3, a7+b4+c3, a7+b5+c3, b6+c3, b7+c3, a1+b1+c4, a1+b2+c4, a1+b3+c4, a1+b4+c4, a1+b5+c4, a2+b1+c4, a2+b2+c4, a2+b3+c4, a2+b4+c4, a2+b5+c4, a3+b1+c4, a3+b2+c4, a3+b3+c4, a3+b4+c4, a3+b5+c4, a4+b1+c4, a4+b2+c4, a4+b3+c4, a4+b4+c4, a4+b5+c4, a5+b1+c4, a5+b2+c4, a5+b3+c4, a5+b4+c4, a5+b5+c4, a6+b1+c4, a6+b2+c4, a6+b3+c4, a6+b4+c4, a6+b5+c4, a7+b1+c4, a7+b2+c4, a7+b3+c4, a7+b4+c4, a7+b5+c4, b6+c4, b7+c4,

[0090] 각각의 문자-숫자 조합은 위에 나열된 바와 같은 치환기로 이루어지는 변형을 나타내고, 여기서 R'은 위치 3과 4에 있는 2개의 치환기를 나타내고, 바람직하게는 R'은 2개의 치환기인 3-메톡시와 4-히드록시를 나타낸다.

[0091] 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 일반 구조 1 및 아래에 나열된 바와 같은 R과 R'의 페닐캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공하고:

[0092] b7+c1, b7+c2, b7+c3, b7+c4,

[0093] 바람직하게는 여기서 R'은 위치 3과 4에 있는 2개의 치환기를 나타내고, 더 바람직하게는 R'은 2개의 치환기인 3-메톡시와 4-히드록시를 나타낸다.

[0094] 추가 바람직한 실시예에서, 본 발명은 일반 구조 1 및 아래에 나열된 바와 같은 R과 R'의 페닐캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공하고:

[0095] b7+c1, b7+c2, b7+c3, b7+c4,

[0096] 각각의 문자-숫자 조합은 위에 나열된 바와 같은 치환기로 이루어지는 변형을 나타내고, 바람직하게는 여기서 R'은 위치 3과 4에 있는 2개의 치환기를 나타내고, 더 바람직하게는 R'은 2개의 치환기인 3-메톡시와 4-히드록시를 나타낸다.

[0097] 본 발명에 따라 합성될 수 있는 캡사이신 유도체의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:

[0098] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-페닐-6-헵틴아미드(페닐캡사이신, **1a**)

[0099] *N*-벤질-7-페닐-6-헵틴아미드

[0100] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-시클로헥실-6-헵틴아미드(**1c**)

[0101] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-10-에틸-6-도데신아미드

[0102] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-8,8,8-트리플루오로-6-옥틴아미드

[0103] *N*-(3-헥실페닐)메틸-7-페닐-6-헵틴아미드 *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-(3,5-디에톡시페닐)-6-헵틴아미드

[0104] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-6-옥틴아미드

[0105] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-6-노닌아미드

[0106] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-8-메틸-6-노닌아미드

[0107] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-8,8-디메틸-6-노닌아미드 (**1b**)

[0108] *N*-(3,4-디브로모페닐)메틸-7-페닐-6-헵틴아미드

[0109] *N*-[(3-에틸-2-이소프로필-6-메틸페닐)메틸]-7-(2,6-자일릴)-6-헵틴아미드

[0110] *N*-(3,5-디에톡시페닐)메틸-7-(p-플루오로페닐)-6-헵틴아미드

[0111] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-브로모-6-헵틴아미드

[0112] *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-시클로펜틸-6-헵틴아미드

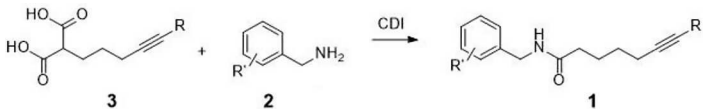
[0113] 일부 실시예에서, 본 발명은 종종 페닐캡사이신류로 지칭되는 캡사이신의 페닐 치환된 6-인 유도체에 대한 합성 경로를 제공하고, 여기서 R은 페닐 또는 치환된 페닐이고 R'은 2개의 치환기인 3-메톡시와 4-히드록시를 나타낸다.

[0114] 하나의 특정 실시예에서, 본 발명은 페닐캡사이신에 대한 합성 경로를 제공하고, 여기서 R은 페닐이고 R'은 2개의 치환기인 3-메톡시와 4-히드록시를 나타낸다.

[0115] 단계 3

[0116] 모든 실시예에서, 캡사이신 유도체 **1**은 선구 물질 **3**과 벤질아민 **2**로부터 합성된다. 이 단계를 단계 3이라고 한다. 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI)로 처리하면 온화한 조건에서 생성물 **1**이 제공된다. 반응은 Lafrance 등에 의해 처음 제시된 방법[Lafrance *et al.*, *Org. Lett.* **2011**, *13*(9), 2322]을 사용하여 수행되고, 카르보닐 이미다졸 중간체를 통해 진행되는 것으로 여겨진다. 단계 3은 방안 4에 나타나 있다.

[0117] 합성 경로의 개발 동안, 본 발명자들은 이산(diacid) **3**의 탈카르복실화에 이은 **2**와의 커플링을 위한 상응하는 산 염화물로의 변환이 놀라울 정도로 도전적이라는 것을 발견하였다. 이전에 보고된 염화티오닐 의존 경로와 더 유사한 이 가능한 탈카르복실화/커플링 경로는 탈카르복실화가 고온을 필요로 하고 가장 잘 수행되므로 반응 범위를 제한한다는 단점이 있었다. 본 발명은 이산 **3**을 직접 사용하고 별도의 탈카르복실화 단계에 대한 필요성을 회피하는 간결한 CDI 커플링에 의해 이 문제를 해결한다.

[0118] 

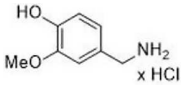
3 **2** **1**

[0119] 방안 4

[0120] 단계 3에서 사용되는 반응물은 숙련자에게 알려진 임의의 방식으로 얻어질 수 있고, 예컨대 천연 공급원에서 얻어질 수 있고, 예컨대 상업적으로 입수될 수 있고, 예컨대 임의의 경로 및 출발 재료를 사용하여 합성될 수 있다.

[0121] 벤질아민은 유리 아민이거나 염산염과 같이 임의의 적합한 염의 형태로 존재할 수 있다.

[0122] 바람직한 실시예에서, 벤질아민(2)은 바닐릴아민 염산염(2a)이다.

[0123] 

2a

[0124] 단계 3은 화합물 3을 CDI에 첨가하여 추정된 카르보닐 이미다졸 중간체를 형성함으로써 수행된다. 일부 실시예에서, 3의 첨가는 적상(dropwise)과 같이 점진적이다. 반응에 적합한 것으로 숙련자에 의해 이해되는, 사용될 수 있는 임의의 용매 또는 둘 이상의 용매의 조합에서 반응이 수행된다. 일부 실시예에서, 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르(MTBE), 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 아세토니트릴, 톨루엔, 아세트산에틸, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 용매는 MTBE이다. 용매는 무수 용매일 수 있다. 일부 실시예에서, 방안 4의 반응은 주위 온도에서 수행된다. 다른 실시예에서, 반응은 상승된 온도, 예컨대 25℃ 내지 용매의 끓는점, 예컨대 25℃ 내지 110℃, 예컨대 25℃ 내지 75℃, 예컨대 30℃ 내지 50℃, 예컨대 40℃에서 수행된다. 일부 실시예에서, 동일한 반응 온도가 반응 과정 전반에 걸쳐 유지된다. 다른 실시예에서, 반응 온도는 변화되고/되거나 반응 과정 동안 변할 수 있다. 특정 실시예에서, 반응 혼합물은 주위 온도에서 일정 시간 후 예컨대 25℃ 내지 110℃, 예컨대 25℃ 내지 75℃, 예컨대 30℃ 내지 50℃, 예컨대 40로 가열된다.

[0125] 일부 실시예에서, 화합물 2의 첨가 전 또는 화합물 2에 첨가하기 전 반응 시간은 반응 혼합물의 분석이 반응이 진행되어 완료되었음을 나타내거나, 반응 혼합물의 분석이 반응이 정지되었음을 나타내는 시기를 기반으로 결정된다. 숙련자에게 알려진 임의의 분석 방법, 예컨대 크로마토그래피 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피, 예컨대 HPLC가 사용될 수 있다. 다른 실시예에서, 설정 반응 시간이 사용된다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 15분 내지 3시간, 예컨대 30분 내지 2시간, 예컨대 1시간 내지 1시간 45분이다.

[0126] 화합물 2를 화합물 3과 CDI를 포함하는 반응 혼합물에 첨가하거나, 화합물 3과 CDI를 포함하는 반응 혼합물을 화합물 2에 첨가한다. 일부 실시예에서, 등몰량(equimolar amount)의 2와 3이 사용된다. 다른 실시예에서, 3의 양을 기준으로 과량의 2, 예컨대 1.01~1.5 몰 당량, 예컨대 1.05~1.4 몰 당량, 예컨대 1.1~1.3 당량이 사용된다. 또 다른 실시예에서, 2의 양을 기준으로 과량의 3, 예컨대 1.01~1.5 몰 당량, 예컨대 1.05~1.4 몰 당량, 예컨대 1.1~1.3 당량이 사용된다.

[0127] 일부 실시예에서, 3과 2의 반응은 주위 온도에서 수행된다. 다른 실시예에서, 반응은 상승된 온도, 예컨대 25℃ 내지 용매의 끓는점, 예컨대 25℃ 내지 110℃, 예컨대 25℃ 내지 75℃, 예컨대 30℃ 내지 50℃, 예컨대 45℃에서 수행된다. 일부 실시예에서, 동일한 반응 온도가 반응 과정 전반에 걸쳐 유지된다. 다른 실시예에서, 반응 온도는 변화되고/되거나 반응 과정 동안 변할 수 있다.

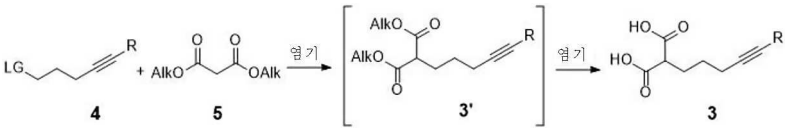
[0128] 일부 실시예에서, 반응 혼합물은, 예컨대 물의 첨가에 의해, 예컨대 물을 첨가한 후 상승된 온도에서 계속 교반하는 것으로 켄칭된다. 반응 혼합물의 반응 마무리는 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 상 분리가 일어난다. 특정 실시예에서, 원하는 생성물(1)은 유기 상으로 존재하고, 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 방법에 의해 이 유기 상으로부터 침전된다.

[0129] 일부 실시예에서, 반응 혼합물은 반응 혼합물의 분석이 반응이 진행되어 완료되었음을 나타내거나, 반응 혼합물의 분석이 반응이 정지되었음을 나타낼 때 켄칭된다. 숙련자에게 알려진 임의의 분석 방법, 예컨대 크로마토그래피 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피, 예컨대 HPLC가 사용될 수 있다. 다른 실시예에서, 반응 혼합물은 설정 반응 시간 후, 예컨대 2~50시간, 예컨대 5~40시간, 예컨대 10~25시간, 예컨대 15~20시간, 예컨대 15~30시간 후 켄칭된다.

[0130] 단계 3의 바람직한 실시예에서, 단계 3은 CDI에 화합물 3을 적가하고, MTBE를 용매로 사용하고 25℃ 내지 50℃의 반응 온도를 사용하여 수행된다. 화합물 2는 바닐릴아민, 바람직하게는 바닐릴아민 염산염(2a)일 수 있다.

[0131] 단계 2

[0132] 일부 실시예에서, 화합물 3은 염기성 조건하에, 예컨대 방안 5에 나타난 바와 같이 중간체 3'을 통해, 화합물 4를 말론산디알킬(5)과 반응시켜 합성된다. 이 단계를 단계 2라고 한다.

[0133] 

[0134] 방안 5

[0135] 방안 5에서 Alk는 곧은 사슬, 분지 또는 고리 C_1-C_6 알킬기를 표시하므로, 화합물 **5**는 말론산디알킬이다. 일부 실시예에서, Alk 기는 서로 동일하다. 일부 실시예에서, 두 Alk 기는 메틸이므로, **5**는 말론산디메틸이다. 일부 실시예에서, 두 Alk 기는 에틸이므로, **5**는 말론산디에틸이다.

[0136] 단계 2에서 사용되는 반응물은 숙련자에게 알려진 임의의 방식으로 얻어질 수 있고, 예컨대 천연 공급원에서 얻어질 수 있고, 예컨대 상업적으로 입수될 수 있고, 예컨대 임의의 경로 및 출발 재료를 사용하여 합성될 수 있다.

[0137] 방안 5에서 LG는 당업자에게 잘 알려진 임의의 이탈기를 표시한다. 일부 실시예에서, LG는 트리플레이트와 같은 퍼플루오로알킬설포네이트; 토실레이트, 메실레이트와 같은 설포네이트; 및 플루오로; 클로로; 브로모; 및 요오도를 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, LG는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플레이트, 토실레이트 및 메실레이트로부터 선택된다. 일부 실시예에서, LG는 클로로이다.

[0138] 화합물 **4**와 말론산디알킬 **5** 사이에서 단계 2의 반응은 말론산디알킬의 탈양성자화를 위해 숙련자에 의해 일반적으로 사용되는 임의의 염기를 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 염기는 알콕시드 염기, 예컨대 메톡시화나트륨, 에톡시화나트륨, 부톡시화나트륨, 예컨대 에탄올 중의 에톡시화나트륨, 예컨대 메탄올 중의 메톡시화나트륨, 및 수산화물 염기, 예컨대 수산화나트륨을 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 화합물 **5**는 화합물 **4**의 첨가 전에 염기로 전처리되는 반면, 다른 실시예에서는, 화합물 **5**, 염기 및 화합물 **4**가 동시에 첨가된다. 일부 실시예에서, 등몰량의 **5**와 **4**가 사용된다. 다른 실시예에서, **5**의 양을 기준으로 과량의 **4**, 예컨대 1.01~1.5 몰 당량, 예컨대 1.05~1.4 몰 당량, 예컨대 1.1~1.3 몰 당량이 사용된다. 또 다른 실시예에서, **4**의 양을 기준으로 과량의 **5**, 예컨대 1.01~1.5 몰 당량, 예컨대 1.05~1.4 몰 당량, 예컨대 1.1~1.3 몰 당량이 사용된다.

[0139] 반응에 적합한 것으로 숙련자에 의해 이해되는 임의의 용매 또는 둘 이상의 용매의 조합이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 용매는 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 이소-프로판올, *tert*-부탄올, DMSO, DMF, THF, MTBE, 톨루엔 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 용매는 메탄올이다. 특정 실시예에서, 용매는 에탄올이다. 용매는 무수 용매일 수 있다.

[0140] 일부 실시예에서, **4**와 **5**의 반응은 주위 온도에서 수행된다. 다른 실시예에서, 반응은 상승된 온도, 예컨대 25℃ 내지 용매의 끓는점, 예컨대 25℃ 내지 78℃, 예컨대 40℃ 내지 75℃, 예컨대 60℃ 내지 75℃, 예컨대 70℃에서 수행된다. 일부 실시예에서, 동일한 반응 온도가 반응 과정 전반에 걸쳐 유지된다. 다른 실시예에서, 반응 온도는 변화되고/되거나 반응 과정 동안 변할 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 혼합물은 반응 혼합물의 분석이 반응이 진행되어 완료되었음을 나타내거나, 반응 혼합물의 분석이 반응이 정지되었음을 나타낼 때 켄칭된다. 숙련자에게 알려진 임의의 분석 방법, 예컨대 크로마토그래피 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피, 예컨대 HPLC가 사용될 수 있다. 다른 실시예에서, 반응 혼합물은 설정 반응 시간 후, 예컨대 10~70시간, 예컨대 20~60시간, 예컨대 30~50시간, 예컨대 40~50시간 후 켄칭된다. 일부 실시예에서, 반응 혼합물은, 예컨대 주위 온도에서, 예컨대 물의 첨가에 의해 켄칭된다.

[0141] 그 다음, 생성된 디에스테르 중간체 **3'**은 상응하는 이산 화합물 **3**으로 변환된다.

[0142] 일부 실시예에서, 중간체 **3'**은 당업자에게 알려진 표준 기술을 사용하여 상기 변환 전에 분리된다. 바람직한 실시예에서, 중간체 **3'**은 분리되지 않는다.

[0143] 일부 실시예에서, 상기 변환은 화합물 **3'**에 염기를 첨가하여, 예컨대 수성 염기를 첨가하여 이루어진다. 일부 실시예에서, 염기는 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 수산화루비듐, 수산화세슘, 수산화칼슘, 수산화스트론튬, 수산화바륨을 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 실시예에서, 시약은 반응 혼합물의 분석이 반응이 진행되어 완료되었음을 나타내거나, 반응 혼합물의 분석이 반응이 정지되었음을 나타낼 때까지 반응할 수 있다. 숙련자에게 알려진 임의의 분석 방법, 예컨대 크로마토그래피 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피, 예컨대 HPLC가 사용될 수 있다. 다른 실시예에서, 반

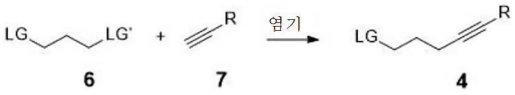
응 혼합물은 설정 반응 시간 후 켄칭된다.

[0144] 반응 혼합물의 반응 마무리는 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 임의의 방법, 예컨대 진공하의 농축 및 재용해, 예컨대 수중 재용해에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 혼합물은 예컨대 농축 및 수중 재용해 후에 추출된다. 일부 실시예에서, 생성된 수성 상에 생성물이 침전될 때까지 HCl과 같은 수성 산이 첨가된다. 다른 실시예에서, 수성 상이 산성화되고, 생성물은 유기 상으로 추출된다. 일부 실시예에서, 생성물이 세척된다. 고형 생성물은 여과되고 헹궈질 수 있다.

[0145] 단계 2의 바람직한 실시예에서, 단계 2는 말론산디에틸 또는 말론산디메틸과 알콕시드 염기를 사용하여 수행되고, 디에스테르 중간체 **3'**은 수성 수산화나트륨으로 처리하여 **3**을 산출하기 전에 분리되지 않는다. LG는 클로로일 수 있다.

[0146] 단계 1

[0147] 일부 실시예에서, 화합물 **4**는 방안 6에 나타난 바와 같이 화합물 **7**을 염기로 처리하고 이를 일반식 LG-CH_2-CH_2-CH_2-LG'(**6**)의 1,3-치환된 프로판 화합물과 반응시켜 합성되고, 여기서 LG와 LG'은 숙련자에게 알려진 이탈기이다. 이 단계를 단계 1이라고 한다. 바람직한 실시예에서, LG와 LG'은 상이한 이탈기 능력을 갖는 상이한 이탈기이다. 다른 실시예에서, LG와 LG'은 동일하다.

[0148] 

6 **7** **4**

[0149] 방안 6

[0150] 단계 1에서 사용되는 반응물은 숙련자에게 알려진 임의의 방식으로 얻어질 수 있고, 예컨대 천연 공급원에서 얻어질 수 있고, 예컨대 상업적으로 입수될 수 있고, 예컨대 임의의 경로 및 출발 재료를 사용하여 합성될 수 있다.

[0151] 일부 실시예에서, LG와 LG'은 트리플레이트와 같은 퍼플루오로알킬설포네이트; 토실레이트, 메실레이트와 같은 설포네이트; 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택되는 상이하거나 동일한 이탈기이다. 일부 실시예에서, LG와 LG'은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플레이트, 토실레이트 및 메실레이트로부터 선택된다. 일부 실시예에서, LG와 LG'은 둘 모두 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택된다. 바람직한 실시예에서, LG와 LG'은 각각 클로로와 브로모이므로, **6**은 1-브로모-3-클로로프로판이다.

[0152] 일부 실시예에서, 염기는 수소화나트륨(NaH), 노르말-부틸리튬(*n*-BuLi), *tert*-부틸리튬(*t*-BuLi), 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 나트륨 아미드($NaNH_2$), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드($((CH_3)_3Si)_2NLi$)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 염기는 수소화나트륨, 예컨대 광물유 중의 수소화나트륨이다. 일부 실시예에서, 화합물 **7**은 화합물 **6**의 첨가 전에 염기로 전처리되는 반면, 다른 실시예에서는, 화합물 **7**, 염기 및 화합물 **6**이 동시에 첨가된다. 일부 실시예에서, 등몰량의 **7**, 염기 및 **6**이 사용된다. 다른 실시예에서, **7**의 양을 기준으로 과량의 염기, 예컨대 1.01~1.5 몰 당량, 예컨대 1.1~1.4 몰 당량, 예컨대 1.2~1.35 몰 당량이 사용된다. 특정 실시예에서, **7**의 양을 기준으로 과량의 **6**, 예컨대 1.01~1.8 몰 당량, 예컨대 1.2~1.7 몰 당량, 예컨대 1.4~1.6 몰 당량이 사용된다.

[0153] 일부 실시예에서, 특히, 숙련자가 이러한 무수 조건에 대한 필요성이나 이러한 무수 조건의 이점을 인식할 수 있는 실시예가 사용된다.

[0154] 반응에 적합한 것으로 숙련자에 의해 이해되는 임의의 용매 또는 둘 이상의 용매의 조합이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 용매는 THF, 디클로로메탄, *N*-메틸피롤리돈, MTBE, 디옥산, 2-MeTHF, 시클로펜틸 메틸 에테르, DMSO, DMF 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택된다. 바람직한 실시예에서, 용매는 DMSO를 함유한다. 특정 실시예에서, 용매는 DMSO이다. 특정 실시예에서, 용매는 THF와 DMSO의 임의의 혼합물이다. 용매는 무수 용매일 수 있다.

[0155] 일부 실시예에서, 반응은 주위 온도에서 수행된다. 다른 실시예에서, 반응은 주위 온도 미만의 온도, 예컨대 -78℃ 내지 -20℃에서 수행된다. 다른 실시예에서, 반응은 상승된 온도, 예컨대 25℃ 내지 용매의 끓는점, 예컨대 25℃ 내지 65℃, 예컨대 30℃ 내지 60℃, 예컨대 40℃ 내지 55℃, 예컨대 50℃에서 수행된다. 일부 실시예에

서, 동일한 반응 온도가 반응 과정 전반에 걸쳐 유지된다. 다른 실시예에서, 반응 온도는 변화되고/되거나 반응 과정 동안 변할 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 혼합물은 반응 혼합물의 분석이 반응이 진행되어 완료되었음을 나타내거나, 반응 혼합물의 분석이 반응이 정지되었음을 나타낼 때 켄칭된다. 숙련자에게 알려진 임의의 분석 방법, 예컨대 크로마토그래피 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피, 예컨대 HPLC, 예컨대 GC가 사용될 수 있다. 다른 실시예에서, 반응 혼합물은 설정 반응 시간 후, 예컨대 2~50시간, 예컨대 5~40시간, 예컨대 10~25시간, 예컨대 15~20시간, 예컨대 15~30시간 후 켄칭된다.

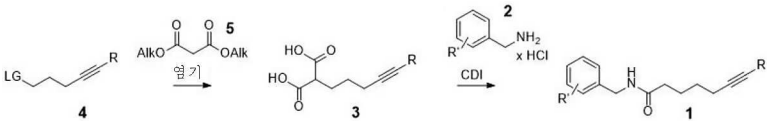
[0156] 일부 실시예에서, 반응 혼합물은 예컨대 주위 온도에서, 예컨대 산의 첨가에 의해, 예컨대 물의 첨가에 의해, 예컨대 수성 강산의 첨가에 의해, 예컨대 수성 약산의 첨가에 의해 켄칭된다. 일부 실시예에서, 반응은 염산, 질산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 과염소산 및 염소산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 목록으로부터 선택되는 수성 산의 첨가에 의해 켄칭된다.

[0157] 반응 혼합물의 반응 마무리는 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 임의의 방법, 예컨대 수성 산으로 켄칭한 후 두 층을 분리하고/하거나 유기 상을 추출하는 것에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 유기 상으로부터의 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 산출한다. 일부 실시예에서, 유기 상 또는 미정제 생성물은 예컨대 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 임의의 방법에 의해 정제된다. 일부 실시예에서, 정제 방법은 증류이다. 특정 실시예에서, 정제 방법은 감압하의, 예컨대 0.1~50 mmHg, 예컨대 30~50 mmHg, 예컨대 30~40 mmHg, 예컨대 10~40 mmHg, 예컨대 0.1~20 mmHg, 예컨대 1~10 mmHg, 예컨대 2~3 mmHg에서의 증류이다.

[0158] 단계 1의 바람직한 실시예에서, LG와 LG'은 둘 모두 할로겐이고, 염기는 수소화나트륨이고, 용매는 DMSO를 함유한다. LG와 LG'은 각각 클로로와 브로모일 수 있다.

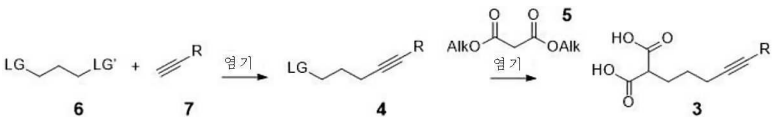
[0159] 일부 실시예에서, 화합물 **1**은 숙련자에게 알려진 임의의 방식으로 얻어진, 예컨대 천연 공급원에서 얻어진, 예컨대 상업적으로 입수된, 예컨대 임의의 경로 및 출발 재료를 사용하여 합성된 반응물(**3**과 **2**)을 사용하여, 단계 3을 사용해서 합성된다. 바람직하게는, 단계 3은 CDI에 화합물 **3**을 적가하고, MTBE를 용매로 사용하고 25℃ 내지 50℃의 반응 온도를 사용하고, 벤질아민 **2**를 후속 첨가하여 수행된다.

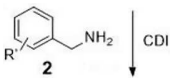
[0160] 다른 실시예에서, 화합물 **1**은 숙련자에게 알려진 임의의 방식으로 얻어진, 예컨대 천연 공급원에서 얻어진, 예컨대 상업적으로 입수된, 예컨대 임의의 경로 및 출발 재료를 사용하여 합성된 반응물(**4**와 **5**)을 사용하여, 방안 7에 예시된 바와 같이 단계 2와 3을 사용해서 합성된다. 바람직하게는, 단계 2는 말론산디에틸 또는 말론산디메틸과 알콕시드 염기를 사용하여 수행되고, 디에스테르 중간체 **3'**은 수성 수산화나트륨으로 처리하여 **3**을 산출하기 전에 분리되지 않고, 단계 3은 CDI에 화합물 **3**을 적가하고, MTBE를 용매로 사용하고 25℃ 내지 50℃의 반응 온도를 사용하고, 벤질아민 **2**를 후속 첨가하여 수행된다.

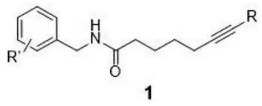
[0161] 

[0162] 방안 7

[0163] 또 다른 실시예에서, 화합물 **1**은 방안 8에 예시된 바와 같이 단계 1, 2 및 3을 사용하여 합성된다. 바람직하게는, 단계 1에서, LG와 LG'은 둘 모두 할로겐이고, 염기는 수소화나트륨이고, 용매는 DMSO와 THF를 함유하고; 단계 2는 말론산디에틸 또는 말론산디메틸과 알콕시드 염기를 사용하여 수행되고, 디에스테르 중간체 **3'**은 수산화나트륨으로 처리하여 **3**을 산출하기 전에 분리되지 않고; 단계 3은 CDI에 화합물 **3**을 적가하고, MTBE를 용매로 사용하고 25℃ 내지 50℃의 반응 온도를 사용하고, 벤질아민 **2**를 후속 첨가하여 수행된다.

[0164] 

[0165] 

[0166] 

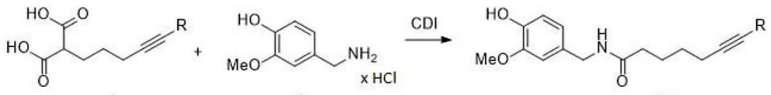
1

[0167] 방안 8

[0168] 일부 실시예에서, 본 발명은 방안 9에 나타난 바와 같이 일반 구조 1V의 완전한 바닐릴 고리를 갖는 캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공한다. 이러한 실시예에서, 화합물 2는 바닐릴아민, 예컨대 바닐릴아민 염산염(2a)이다. 특정 실시예에서, 단계 3만이 수행된다. 다른 실시예에서, 단계 2와 3이 수행된다. 또 다른 실시예에서, 모든 단계 1~3이 수행된다.

[0169] 바람직하게는, 단계 1(수행되는 경우)에서 LG와 LG'은 둘 모두 할로겐이고, 염기는 수소화나트륨이고, 용매는 DMSO와 THF를 함유하고; 단계 2(수행되는 경우)는 말론산디에틸 또는 말론산디메틸과 알콕시드 염기를 사용하여 수행되고, 디에스테르 중간체 3'은 수성 수산화나트륨으로 처리하여 3을 산출하기 전에 분리되지 않고, 단계 3은 CDI에 화합물 3을 적가하고, MTBE를 용매로 사용하고 25℃ 내지 50℃의 반응 온도를 사용하고, 벤질아민 2를 후속 첨가하여 수행된다.

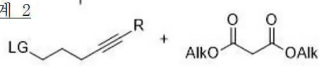
단계 3

[0170] 

3 2a 1V

염기

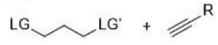
단계 2

[0171] 

4 5

염기

단계 1

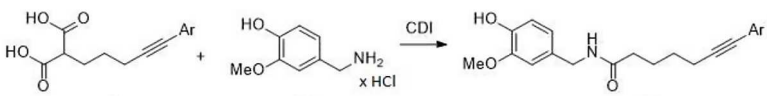
[0172] 

6 7

[0173] 방안 9

[0174] 일부 실시예에서, 본 발명은 방안 10에 나타난 바와 같이 일반 구조 1P의 페닐캡사이신류에 대한 합성 경로를 제공한다. 이러한 실시예에서, 화합물 2는 바닐릴아민, 예컨대 바닐릴아민 염산염(2a)이고, 치환기 Ar은 페닐 고리이거나 위에 기술된 바와 같은 치환된 페닐 고리이다. 특정 실시예에서, 단계 3만이 수행된다. 다른 실시예에서, 단계 2와 3이 수행된다. 또 다른 실시예에서, 단계 1~3이 수행된다. 바람직하게는, 단계 1(수행되는 경우)에서 LG와 LG'은 둘 모두 할로겐이고, 염기는 수소화나트륨이고, 용매는 DMSO와 THF를 함유하고; 단계 2(수행되는 경우)는 말론산디에틸 또는 말론산디메틸과 알콕시드 염기를 사용하여 수행되고, 디에스테르 중간체 3'은 수산화나트륨으로 처리하여 3을 산출하기 전에 분리되지 않고; 단계 3은 CDI에 화합물 3을 적가하고, MTBE를 용매로 사용하고 25℃ 내지 50℃의 반응 온도를 사용하고, 벤질아민 2를 후속 첨가하여 수행된다.

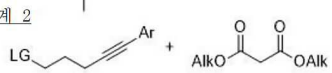
단계 3

[0175] 

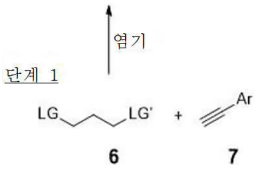
3 2a 1P

염기

단계 2

[0176] 

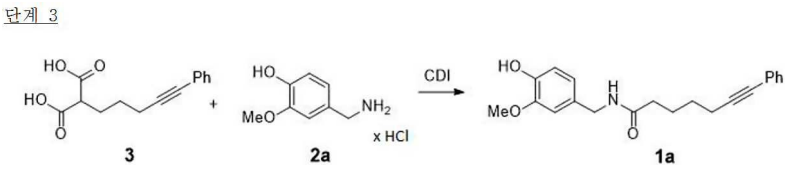
4 5

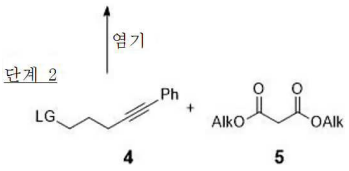
[0177] 

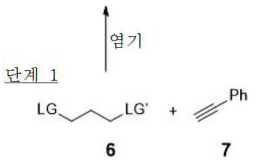
[0178] 방안 10

[0179] 특정 실시예에서, 본 발명은 방안 11에 나타난 바와 같이 페닐캡사이신(**1a**)에 대한 합성 경로를 제공한다. 이러한 실시예에서, 화합물 **2**는 바닐릴아민 염산염 **2a**이고, 치환기 Ph는 비치환된 페닐 고리이다. 특정 실시예에서, 단계 3만이 수행된다. 다른 실시예에서, 단계 2와 3이 수행된다. 또 다른 실시예에서, 단계 1~3이 수행된다.

[0180] 바람직하게는, 단계 1(수행되는 경우)에서 LG와 LG'은 둘 모두 할로겐이고, 염기는 수소화나트륨이고, 용매는 DMSO와 THF를 함유하고; 단계 2(수행되는 경우)는 말론산디에틸 또는 말론산디메틸과 알콕시드 염기를 사용하여 수행되고, 디에스테르 중간체 **3'**은 수산화나트륨으로 처리하여 **3**을 산출하기 전에 분리되지 않고; 단계 3은 CDI에 화합물 **3**을 적가하고, MTBE를 용매로 사용하고 25℃ 내지 50℃의 반응 온도를 사용하고, 벤질아민 **2**를 후속 첨가하여 수행된다.

[0181] 

[0182] 

[0183] 

[0184] 방안 11

[0185] *결정화*

[0186] 본 발명에 따라 합성된 모든 캡사이신 유도체는 이들의 합성 후 정제될 수 있다. 일부 실시예에서, 캡사이신 유도체는 고형 화합물이다. 이러한 실시예의 경우, 캡사이신 유도체는 결정화될 수 있다. 일부 실시예에서, 페닐캡사이신(**1a**)은 선택적으로는 유기 상을 물로 세척한 후 단계 3으로부터 직접 생성되는 **1a**의 용액과 같은 MTBE 중의 **1a**의 용액에 물을 첨가하여 결정화된다. 용액의 농도는 0.05~1 g/mL, 예컨대 0.05~0.5 g/mL, 예컨대 1~0.4 g/mL, 예컨대 0.5~1 g/mL, 예컨대 0.7~0.9 g/mL일 수 있다. 결정화는 용매 부피당 0.25~1 부피의 물, 예컨대 용매 부피당 0.3~0.8, 예컨대 용매 부피당 0.4~0.7 부피의 물을 첨가하고, -5℃ 내지 5℃ 범위의 온도로 냉각시키면서 2~24시간, 예컨대 밤새, 예컨대 3~6시간, 예컨대 5시간 동안 교반하여 수행되어, **1a**의 결정을 제공한다. 결정은 예컨대 여과에 의해 분리될 수 있고, 선택적으로는 MTBE로 헹궈지고 건조될 수 있고, 예컨대 공기 건조될 수 있다.

[0187] 특정 실시예에서, **1a**는 유기 상을 물로 세척한 후 단계 3으로부터 직접 생성되는 **1a**의 용액에 물을 첨가하고, 물을 첨가하고 -5℃ 내지 5℃ 범위의 온도로 냉각시키면서 5시간 동안 교반하여 결정화된다.

[0188] **1a**에 대해 기술된 결정화 방법 또는 유사한 방법이 다른 캡사이신 유도체에도 사용될 수 있다는 것이 숙련자에게 명백할 것이다.

[0189] 본 발명은 나타나 있는 실시예와 예에 제한되지 않아야 한다. 본 개시내용의 다양한 실시예가 본원에 기술되어 있지만, 이러한 실시예는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 분명할 것이다. 본원에 기술된 실시예에 대한 수많은 수정 및 변경과, 실시예의 변화 및 대체는 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 당업자에게 명백할

것이다. 본원에 기술된 실시예에 대한 다양한 대안이 본 개시내용을 실시하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한, 첨부된 청구범위는 본 발명의 실제 범위 내에 속하는 이러한 수정 및 변화를 포함할 것으로 고려된다.

[0190] 본 개시내용의 모든 실시예는 본원에 기술된 다른 실시예 중 임의의 하나 이상의 실시예와 선택적으로 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

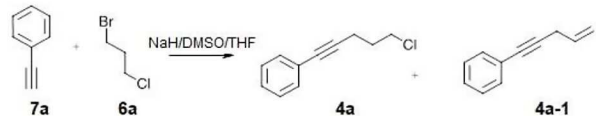
[0191] 본원에 개시된 각 성분, 화합물, 또는 파라미터는 단독으로 사용하거나 본원에 개시된 각 성분, 화합물, 또는 파라미터와, 다른 모든 성분, 화합물, 또는 파라미터 중 하나 이상과 조합하여 사용하기 위해 개시되는 것으로 해석되어야 한다는 것을 이해해야 한다. 본원에 개시된 각 성분, 화합물, 또는 파라미터에 대한 각각의 양/값 또는 양/값의 범위는 또한 본원에 개시된 임의의 다른 성분(들), 화합물(들), 또는 파라미터(들)에 대해 개시되는 각각의 양/값 또는 양/값의 범위와 조합하여 개시되는 것으로 해석되어야 하고, 본원에 개시된 둘 이상의 성분(들), 화합물(들) 또는 파라미터(들)에 대한 양/값 또는 양/값의 범위의 임의의 조합은 이에 따라 또한 이 설명의 목적을 위해 서로 조합하여 개시된다는 것을 추가로 이해해야 한다. 본원에 기술된 임의의 특징과 모든 특징, 및 이러한 특징의 조합은, 특징이 상호 모순되지 않는 한, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0192] 본원에 개시된 각 범위의 각각의 하한은 동일한 성분, 화합물 또는 파라미터에 대해 본원에 개시된 각 범위의 각각의 상한과 조합하여 개시된 것으로 해석되어야 한다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 2가지 범위의 개시는 각 범위의 각각의 상한과 각 범위의 각각의 하한을 조합하여 얻어진 4가지 범위의 개시로 해석되어야 한다. 3가지 범위의 개시는 각 범위의 각각의 상한과 각 범위의 각각의 하한을 조합하는 등으로 얻어진 9가지 범위의 개시로 해석되어야 한다. 또한, 설명 또는 예에 개시된 성분, 화합물 또는 파라미터의 특정 양/값은 범위의 하한 또는 상한의 개시로 해석되어야 하고, 이에 따라 해당 성분, 화합물, 또는 파라미터에 대한 범위를 형성하기 위해 출원의 다른 곳에 개시된 동일한 성분, 화합물, 또는 파라미터에 대한 임의의 다른 하한 또는 상한 또는 범위 또는 특정 양/값과 조합될 수 있다.

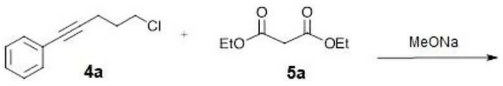
[0193] **예**

[0194] 페닐캡사이신(**1a**)은 방안 12에 나타난 경로에 따라 합성되었다. 이동상(1.5 ml/분)으로 pH 2의 80% 메탄올(0.1% TFA)을 사용하는 역상(Phenomenex phenyl-C6) 칼럼에서 240 nm에서 분석하는 HPLC로 반응을 모니터링하였다. 생성물은 MS 및/또는 NMR 분석을 통해 확인되었다.

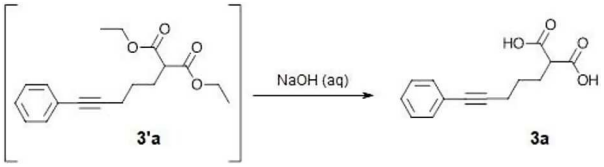
[0195] 단계 1



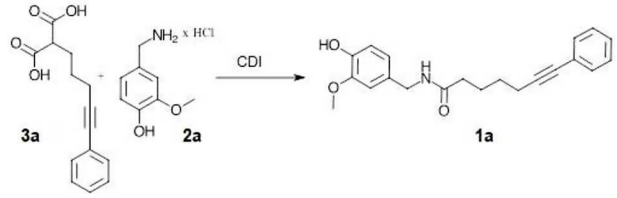
[0196] 단계 2



[0197]



[0198] 단계 3



[0199] 방안 12

[0200] 예 1, (5-클로로펜트-1-인-1-일)벤젠(**4a**)의 제조(단계 1)

[0201] 수소화나트륨(광물유 중 60%)(50 g, 1.25 mol)을 THF(960 mL)에 현탁시키고, 페닐아세틸렌(**7a**)(98 g, 0.96 mol)과 DMSO(150 g, 1.92 mol)를 첨가한 다음, 1-브로모-3-클로로프로판(**6a**)(227 g, 1.44 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 후, 혼합물을 냉각시키고, 500 mL 0.5 M HCl(수성)로 켄칭한 후에, 교반을 중지하고 두 층을 분리하였다. 260 mL의 헵탄을 유기 상에 첨가하고, 생성된 혼합물을 350 mL의 물로 추출하였다. 생성된 유기 상으로부터의 용매를 증발시켜 266 g의 미정제 생성물을 산출하였다. 미정제 생성물을 감압(2~3 mmHg)하에 증류시켜 정제하고, 과량의 출발 재료를 함유하는 30~40℃에서 비등하는 제1 분획(fraction)을 분리하였다. 90~100℃에서 비등하는 주요 분획은 생성물 및 3보다 약간 더 낮은 끓는점을 갖는 소량의 화합물 **4a-1**을 함유하였다. 따라서 제거하기는 어렵지만, 다음 단계에서는 반응성이 없고 가수분해 후 완전히 제거되기 때문에 그것의 존재를 용인할 수 있다. **4a**의 수득률은 증류 후 1.5%의 **4a-1**(HPLC 면적 기준)을 함유하는 146 g(85%)였다.

[0202] ^{1}H NMR(DMSO-d6) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 3.76 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 2.58 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 1.98 (p, 2H, *J*=6.7 Hz); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 131.2, 128.4, 127.9, 123.0, 88.7, 81.1, 44.1, 31.0, 16,2.

[0203] 예 2, 2-(5-페닐펜트-4-인-1-일)말론산(**3a**)의 제조(단계 2)

[0204] 화합물 **3a**는 분리되지 않은 중간체 **3'a**(방안 13에는 에틸기만 나타나 있지만, 에스테르 교환(transesterification)으로 인해 에틸기와 메틸기의 조합을 함유)를 통해 합성되었다.

[0205] 말론산디에틸(**5a**)(184 g, 1.15 mol)과 **4a**(137 g, 0.767 mol)를 에탄올(430 mL)에 용해시킨 후에, 메톡시화나트륨(203 g, 메탄올 중 25% 용액, 0.939 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 290 mL의 물로 켄칭하고, 333 g의 28%(수성) 수산화나트륨 용액을 첨가하고, HPLC 분석이 에스테르의 말론산 유도체 **3a**로의 완전한 변환을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 30℃에서 교반하였다.

[0206] 반응 혼합물을 진공하에 반결정 물질(semi crystalline mass)로 농축시키고 550 mL의 물에 재용해시켰다. 혼합물을 300 mL 분량의 메틸-*tert*-부틸에테르로 2회 추출하였다. 생성된 수성 상에 365 g의 30% HCl을 천천히 첨가한 후에, 생성물이 침전되었다. 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고 70 mL의 헵탄으로 헹군 다음에, 70 mL의 물로 헹구었다. 생성된 생성물 **3a**를 공기 건조시켜 164 g의 밝은 황갈색 결정을 산출하였다(87% 수득률).

[0207] ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 3.31 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 2.43 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 171.1, 131.4, 128.7, 128.1, 123.4, 90.3, 81.0, 51.4, 28.0, 26.3, 18.7. $C_{14}H_{15}O_4^+$ $[M + H]^+$에 대한 HRMS (ESI) 계산치 247.0970, 실측치 247.0968.

[0208] 예 3, 페닐캡사이신(**1a**)의 제조(단계 3)

[0209] 말론산 **3a**(130 g, 0.528 mol)를 375 ml의 MTBE에 용해시키고, 375 ml MTBE 중의 카르보닐디이미다졸(103 g, 0.635 mol)의 현탁액에 기체 발생하에 적가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 최종적으로 1시간 동안 40℃로 가열하여 반응을 완료시켰다. 혼합물에 바닐릴아민 염산염(**2a**)(120 g, 0.633 mol)을 첨가하고 45℃에서 20시간 동안 교반을 계속한 후에, 500 mL의 물을 첨가하고 2개의 뚜렷한 상이 형성될 때까지 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 하단의 수성 층을 분리하고, 유기 상을 40℃에서 500 mL의 물로 다시 추출하였다. 분리 후 300 mL의 물을 첨가한 다음, 15 mL의 HCl(30% 수성)을 첨가하고 층을 분리하였다.

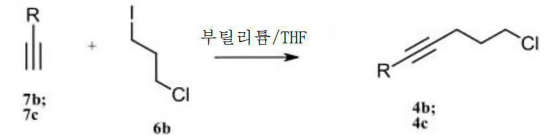
[0210] 예 4, 페닐캡사이신(**1a**)의 결정화

[0211] 예 3으로부터 생긴 유기 상에 다시 300 mL의 물을 첨가하고 혼합물을 3℃에서 냉각시키면서 5시간 동안 교반하여 침전 생성물을 생기게 하였다. 여과에 의해 결정을 분리하고 필터 상에서 130 mL의 차가운 MTBE로 헹구고 공기 건조시켜 백색의 결정 물질로 **1a**를 제공하였다. 생성된 고체를 375 mL의 MTBE에 용해시킨 후에, 용매를 증발시켜 밝은 갈색 시럽으로서 145 g의 **1a**(81% 수득률)를 산출하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.26 (t, 1H, J=5.7 Hz), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 3H), 6.83 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 6.73 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.67 (dd, 1H, *J*=7.9, 1.7 Hz), 4.19 (d, 2H, *J*=5.7 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.43 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.20 (t,

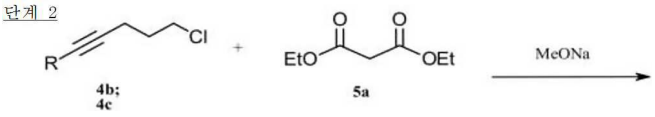
2H, *J*=7.2 Hz), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 172.0, 147.5, 145.5, 131.3, 130.6, 128.6, 128.0, 123.4, 119.8, 115.3, 111.6, 90.5, 80.8, 55.5, 42.0, 35.0, 27.9, 24.8, 18.5. $C_{21}H_{24}NO_3^+$ $[M + H]^+$에 대한 HRMS (ESI) 계산치 338.1756, 실측치 338.1759.

[0212] 캡사이신류 **1b**와 **1c**는 방안 13에 나타난 경로에 따라 합성되었다. 생성물은 MS 및/또는 NMR 분석을 통해 확인되었다.

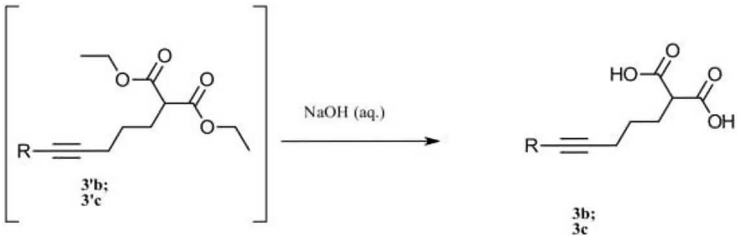
[0213] 단계 1



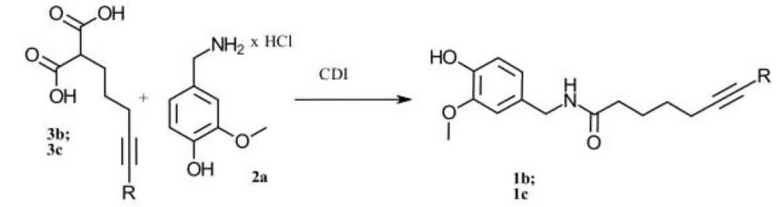
[0214] 단계 2



[0215]



[0216] 단계 3



R=
b: *tert*-부틸
c: 시클로헥실

[0217] 방안 13

[0218] 예 5, 7-클로로-2,2-디메틸-3-헵틴(**4b**)의 제조(단계 1)

[0219] 3,3-디메틸-1-부틴(**7b**)(3 g, 36.5 mmol)을 27 ml의 무수 THF에 용해시키고 생성된 혼합물을 -15℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 1.6 M 부틸리튬(22.83 ml, 36.5 mmol)을 40분 동안 적가한 후에, 혼합물을 2시간 동안 20℃에 도달하게 하였다. 1-클로로-3-요오도프로판(**6b**)(6.35 g, 31.0 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20℃에서 3일 동안 교반한 후에, 21 ml의 물을 첨가하였다. 하단의 수성 상을 제거하고, 10 ml의 물과 1 ml의 25% HCl의 혼합물을 유기 상에 첨가하였다. 하단의 수성 상을 제거하고, 유기 상으로부터의 용매를 감압하에 증발시켜 황색 오일(**4b**)(4.68 g, 29.5 mmol)을 95% 수득률로 제공하였다. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.63 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 2.31 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 1.91 (p, 2H, *J*=6.6 Hz), 1.18 (s, 9H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 90.1, 76.3, 43.8, 31.9, 31.3, 27.3, 16.2.

[0220] 예 6, (6,6-디메틸-4-헵티닐)말론산(**3b**)의 제조(단계 2)

[0221] 7-클로로-2,2,-디메틸-3-헵틴(**4b**)(4.12 g, 26.0 mmol), 말론산디에틸(**5a**)(6.24 g, 38.9 mmol), 에탄올(12.6 ml) 및 25% 메탄올산나트륨(7.01 g, 32.5 mmol)을 혼합하였다. 혼합물을 70℃에서 3일 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 5.7 mL의 물로 켄칭하고, 11.95 g의 28%(수성) 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 반결정 물질로 농축시키고 16 mL의 물에

재용해시켰다. 혼합물을 10 mL 분량의 톨루엔으로 2회 추출하였다. 생성된 수성 상에 16 g의 25% HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 ml 분량의 MTBE로 2회 추출하였다. MTBE 분량을 합하고, 용매를 감압하에 증발시켜 회백색의 고체(**3b**)(5.26 g, 23.3 mmol)를 90% 수득률로 제공하였다.

[0222] ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 3.21 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 2.09 (t, 2H, *J*=7.2 Hz), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.12 (s, 9H); ^{13}C NMR(DMSO-d_6) δ 171.2, 89.6, 78.4, 51.6, 31.6, 28.1, 27.4, 26.8, 18.2. $C_{12}H_{17}O_4^-$ [M - H]$^-$에 대한 HRMS (ESI) 계산치 225.1127, 실측치 225.1126.

[0223] 예 7, N-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-8,8-디메틸-6-노닌아미드(**1b**)의 제조(단계 3)

[0224] (6,6-디메틸-4-헵티닐)말론산(**3b**)(1.0 g, 4.4 mmol)을 5 ml의 MTBE에 용해시키고, 5 mL MTBE 중의 카르보닐디이미다졸(0.86 g, 5.3 mmol)의 현탁액에 기체 발생하에 적가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 바닐릴아민 염산염(**2a**)(1.01 g, 5.3 mmol)의 현탁액에 첨가하고 50℃에서 22시간 동안 교반을 계속한 후에, 10 mL의 물을 첨가하고 2개의 뚜렷한 상이 형성될 때까지 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 하단의 수성 층을 분리하고, 유기 상을 10 mL의 물과 1 mL의 25% HCl의 혼합물로 세척하였다. 유기 상을 0.26 g의 수산화나트륨과 10 ml 물의 용액으로 추출한 다음, 5 ml의 물로 추가 세척하였다. 2개의 수성 상을 합하고, 0.6 mL의 37% HCl(수성)과 10 mL의 MTBE를 첨가하였다. 생성된 수성 상을 제거하고, 유기 상을 5 ml의 물로 세척하였다. 유기 상으로부터의 용매를 감압하에 제거하여 황색 오일(**1b**)(0.70 g, 2.2 mmol)을 50% 수득률로 제공하였다. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.86 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 6.79 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 6.74 (dd, 1H, *J*=8.0, 2.0 Hz), 4.34 (d, 2H, *J*=5.6 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.22 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.15 (t, 2H, *J*=7.1 Hz), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.16 (s, 9H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 172.7, 146.7, 145.1, 130.2, 120.8, 114.4, 110.7, 89.4, 77.8, 55.9, 43.6, 36.2, 31.4, 28.6, 27.3, 24.9, 18.4. $C_{19}H_{28}NO_3^+$ [M + H]$^+$에 대한 HRMS (ESI) 계산치 318.2069, 실측치 318.2068.

[0225] 예 8, 5-클로로-1-시클로헥실-1-펜틴(**4c**)의 제조(단계 1)

[0226] 시클로헥실아세틸렌(**7c**)(2.46 g, 22.7 mmol)을 22 ml의 무수 THF에 용해시키고 생성된 혼합물을 -15℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 1.6 M 부틸리튬(14.19 ml, 22.7 mmol)을 30분 동안 적가한 후에, 혼합물을 2시간 동안 20℃에 도달하게 하였다. 1-클로로-3-요오도프로판(**6b**)(3.95 g, 19.3 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20℃에서 3일 동안 교반한 후에, 17 ml의 물을 첨가하였다. 하단의 수성 상을 제거하고, 10 ml의 물과 1 ml의 25% HCl의 혼합물을 유기 상에 첨가하였다. 하단의 수성 상을 제거하고, 유기 상으로부터의 용매를 감압하에 증발시켜 황색 오일(**4c**)(3.35 g, 18.2 mmol)을 94% 수득률로 제공하였다. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.63 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 2.35-2.27 (m, 3H), 1.91 (p, 2H, *J*=6.6 Hz), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 85.7, 77.8, 43.8, 33.1, 31.9, 29.1, 25.9, 24.9, 16.2.

[0227] 예 9, (5-시클로헥실-4-펜티닐)말론산(**3c**)의 제조(단계 2)

[0228] 5-클로로-1-시클로헥실-1-펜틴(**4c**)(1.97 g, 10.7 mmol), 말론산디에틸(**5a**)(2.56 g, 16.0 mmol), 에탄올(6.0 ml) 및 25% 메탄올산나트륨(2.88 g, 13.3 mmol)을 혼합하였다. 혼합물을 70℃에서 2일 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 2.7 mL의 물로 켄칭하고, 4.77 g의 28%(수성) 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 반결정 물질로 농축시키고 40 mL의 물에 재용해시켰다. 혼합물을 25 mL 분량의 톨루엔으로 2회 추출하였다. 생성된 수성 상에 6.5 g의 25% HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 ml 분량의 MTBE로 2회 추출하였다. MTBE 분량을 합하고, 용매를 감압하에 증발시켜 회백색의 고체(**3c**)(2.01 g, 8.0 mmol)를 75% 수득률로 제공하였다.

[0229] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.48 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 2.33-2.28 (1H, m), 2.23 (dt, 2H, *J*=6.9, 2.2 Hz), 2.09-2.03 (m; 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 3H). ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 174.6, 85.7, 78.5, 51.1, 33.0, 29.1, 27.8, 26.6, 25.9, 24.9, 18.4.

$C_{14}H_{19}O_4^-$ [M - H]$^-$에 대한 HRMS (ESI) 계산치 251.1283, 실측치 251.1286.

[0230] 예 10, *N*-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-7-시클로헥실-6-헵틴아미드(**1c**)의 제조(단계 3)

[0231] (5-시클로헥실-4-펜티닐)말론산(**3c**)(1.0 g, 4.0 mmol)을 5 ml의 MTBE에 용해시키고, 5 mL MTBE 중의 카르보닐디이미다졸(0.77 g, 4.8 mmol)의 현탁액에 기체 발생하에 적가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 바닐릴아민 염산염(**2a**)(0.90 g, 4.8 mmol)의 현탁액에 첨가하고 50℃에서 22시간 동안 교반을 계속한 후에, 10 mL의 물을 첨가하고 2개의 뚜렷한 상이 형성될 때까지 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 하단의 수성 층을 분리하고, 유기 상을 10 mL의 물과 0.5 mL의 25% HCl의 혼합물로 세척하였다. 유기 상을 0.19 g의 수산화나트륨과 10 ml 물의 용액으로 추출한 다음, 5 ml의 물로 추가 세척하였다. 2개의 수성 상을 합하고, 0.43 mL의 37% HCl(수성)과 10 mL의 MTBE를 첨가하였다. 생성된 수성 상을 제거하고, 유기 상을 5 ml의 물로 세척하였다. 유기 상으로부터의 용매를 감압하에 제거하여 황색 오일(**1c**)(0.68 g, 2.0 mmol)을 50% 수득률로 제공하였다. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.84 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 6.79 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 6.74 (dd, 1H, *J*=8.0, 2.0 Hz), 4.34 (d, 2H, *J*=5.5 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 5H), 1.78-1.62 (m, 6H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 5H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 172.7, 146.7, 145.1, 130.2, 120.8, 114.4, 110.7, 85.2, 79.3, 55.9, 43.5, 36.2, 33.1, 29.1, 28.6, 25.9, 25.0, 24.9, 18.5. $C_{21}H_{30}NO_3^+$ [M + H]$^+$에 대한 HRMS (ESI) 계산치 344.2226, 실측치 344.2226.

[0232] 예시적인 예

[0233] 예시적인 예 I, *N*-(4-히드록시-3-메톡시)-논렉-6-인아미드의 제조

[0234] 수소화나트륨(광물유 중 60%)을 THF와 도데실아세틸렌에 현탁시키고, DMSO를 첨가한 다음, 1-브로모-3-클로로프로판(**6a**)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 가열한다. 반응 후, 혼합물을 냉각시키고, 0.5 M HCl(수성)로 켄칭한 후에, 교반을 중지하고 두 층을 분리한다. 헵탄을 유기 상에 첨가하고, 생성된 혼합물을 물로 추출한다. 생성된 유기 상으로부터의 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 산출한다. 미정제 생성물을 감압하에 짧은 경로 증류(short path distillation)로 정제한다.

[0235] 분리된 중간체 및 말론산디에틸(**5a**)을 에탄올에 용해시킨 후에, 메톡시화나트륨(메탄올 중 25% 용액)을 첨가한다. 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 물로 켄칭하고, 28%(수성) 수산화나트륨 용액을 첨가하고, HPLC 분석이 에스테르의 말론산 유도체 **3**로의 완전한 변환을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 30℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 반결정 물질로 농축시키고 물에 재용해시킨다. 혼합물을 톨루엔으로 2회 추출한다. 생성된 수성 상에 30% HCl을 천천히 첨가한 후에, 생성물이 침전된다. 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고 헵탄과 물로 헹군다. 생성된 말론산 중간체를 공기 건조시킨다.

[0236] 말론산 중간체를 MTBE에 용해시키고, MTBE 중의 카르보닐디이미다졸의 현탁액에 적가하고 25℃에서 30분 동안 교반하고, 최종적으로 1시간 동안 40℃로 가열하여 반응을 완료시킨다. 혼합물에 바닐릴아민 염산염을 첨가하고 45℃에서 20시간 동안 교반을 계속한 후에, 물을 첨가하고 2개의 상이 형성될 때까지 혼합물을 40℃에서 교반한다. 하단의 수성 층을 분리하고, 유기 상을 40℃에서 물로 다시 추출한다. 분리 후 300 mL의 물을 첨가한 다음, 15 mL의 HCl(30% 수성)을 첨가하고 층을 분리한다. 생성된 유기 상에 300 mL의 물을 첨가하고 층을 분리한다. 생성된 유기 상에 20 g의 황산마그네슘을 첨가한다. 혼합물을 교반하고 여과하고, 생성된 여과액으로부터 용매를 증발시켜 *N*-(4-도데실벤질)-7-페닐헵트-6-인아미드를 산출한다.

[0237] 예시적인 예 II, *N*-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-8-메틸논-6-인아미드의 제조

[0238] 수소화나트륨(광물유 중 60%)을 THF와 3-메틸-1-부틴에 현탁시키고, DMSO를 첨가한 다음, 1-브로모-3-클로로프로판(**6a**)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 가열한다. 반응 후, 혼합물을 냉각시키고, 0.5 M HCl(수성)로 켄칭한 후에, 교반을 중지하고 두 층을 분리한다. 헵탄을 유기 상에 첨가하고, 생성된 혼합물을 물로 추출한다. 생성된 유기 상으로부터의 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 산출한다. 미정제 생성물을 감압하에 증류로 정제한다.

[0239] 분리된 중간체 및 말론산디에틸(**5a**)을 에탄올에 용해시킨 후에, 메톡시화나트륨(메탄올 중 25% 용액)을 첨가한다. 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 물로 켄칭하고, 28%(수성) 수산화나트륨 용액을 첨가하고, HPLC 분석이 에스테르의 말론산 유도체 **3**로의 완전한 변환을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 30℃에

서 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 반결정 물질로 농축시키고 물에 재용해시킨다. 혼합물을 톨루엔으로 2회 추출한다. 생성된 수성 상에 30% HCl을 천천히 첨가한 후에, 생성물이 침전된다. 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고 헵탄과 물로 헹군다. 생성된 말론산 중간체를 공기 건조시킨다.

[0240] 말론산 중간체를 MTBE에 용해시키고, MTBE 중의 카르보닐디이미다졸의 현탁액에 적가하고 25℃에서 30분 동안 교반하고, 최종적으로 1시간 동안 40℃로 가열하여 반응을 완료시킨다. 혼합물에 바닐릴아민 염산염을 첨가하고 45℃에서 20시간 동안 교반을 계속한 후에, 물을 첨가하고 2개의 상이 형성될 때까지 혼합물을 40℃에서 교반한다. 하단의 수성 층을 분리하고, 유기 상을 40℃에서 물로 다시 추출한다. 분리 후 300 mL의 물을 첨가한 다음, 15 mL의 HCl(30% 수성)을 첨가하고 층을 분리한다. 생성된 유기 상에 300 mL의 물을 첨가하고 층을 분리한다. 생성된 유기 상에 20 g의 황산마그네슘을 첨가한다. 혼합물을 교반하고 여과하고, 생성된 여과액으로부터 용매를 증발시켜 *N*-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-8-메틸논-6-인아미드를 산출한다.

[0241] 예시적인 예 III, *N*-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-7-페닐헵트-6-인아미드의 제조

[0242] 수소화나트륨(광물유 중 60%)을 THF와 페닐아세틸렌에 현탁시키고, DMSO를 첨가한 다음, 1-브로모-3-클로로프로판(**6a**)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 가열한다. 반응 후, 혼합물을 냉각시키고, 0.5 M HCl(수성)로 켄칭한 후에, 교반을 중지하고 두 층을 분리한다. 헵탄을 유기 상에 첨가하고, 생성된 혼합물을 물로 추출한다. 생성된 유기 상으로부터의 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 산출한다. 미정제 생성물을 감압하에 증류로 정제한다.

[0243] 분리된 중간체 및 말론산디에틸(**5a**)을 에탄올에 용해시킨 후에, 메톡시화나트륨(메탄올 중 25% 용액)을 첨가한다. 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 물로 켄칭하고, 28%(수성) 수산화나트륨 용액을 첨가하고, HPLC 분석이 에스테르의 말론산 유도체 **3a**로의 완전한 변환을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 30℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 반결정 물질로 농축시키고 물에 재용해시킨다. 혼합물을 톨루엔으로 2회 추출한다. 생성된 수성 상에 30% HCl을 천천히 첨가한 후에, 생성물이 침전된다. 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고 헵탄과 물로 헹군다. 생성된 말론산 중간체를 공기 건조시킨다.

[0244] 말론산 중간체를 MTBE에 용해시키고, MTBE 중의 카르보닐디이미다졸의 현탁액에 적가하고 25℃에서 30분 동안 교반하고, 최종적으로 1시간 동안 40℃로 가열하여 반응을 완료시킨다. 혼합물에 3-플루오로-4-메톡시벤질아민을 첨가하고 45℃에서 20시간 동안 교반을 계속한 후에, 물을 첨가하고 2개의 상이 형성될 때까지 혼합물을 40℃에서 교반한다. 하단의 수성 층을 분리하고, 유기 상을 40℃에서 물로 다시 추출한다. 분리 후 300 mL의 물을 첨가한 다음, 15 mL의 HCl(30% 수성)을 첨가하고 층을 분리한다. 생성된 유기 상에 300 mL의 물을 첨가하고 층을 분리한다. 생성된 유기 상에 20 g의 황산마그네슘을 첨가한다. 혼합물을 교반하고 여과하고, 생성된 여과액으로부터 용매를 증발시켜 *N*-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-7-페닐헵트-6-인아미드를 산출한다.