



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년09월28일

(11) 등록번호 10-1782961

(24) 등록일자 2017년09월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 323/58 (2006.01) C07C 319/28 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7028793

(22) 출원일자(국제) 2010년04월27일

심사청구일자 2015년04월20일

(85) 번역문제출일자 2011년12월01일

(65) 공개번호 10-2012-0016123

(43) 공개일자 2012년02월22일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/002566

(87) 국제공개번호 WO 2010/127786

국제공개일자 2010년11월11일

(30) 우선권주장

09006050.0 2009년05월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2002523400 A\*

US03992392 A\*

JP2002523400 A\*

US03992392 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하

독일, 40789 몬헤임 엠 라인, 알프레드-노엘-스트라쎄 10

(72) 발명자

포드 마크 제임스

독일 61389 슈미텐 펠트베르크슈트라쎄 96베

카리히 군터

독일 65719 호프하임 암 타우누스 카셀른슈트라쎄 9아

(74) 대리인

특허법인한성

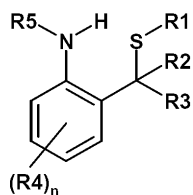
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이정진

(54) 발명의 명칭 옥신돌 및 오르토-치환된 아닐린의 제조방법 및 합성 중간 생성물로서의 그의 용도

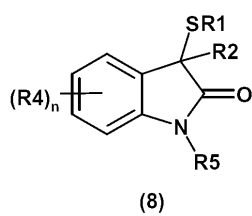
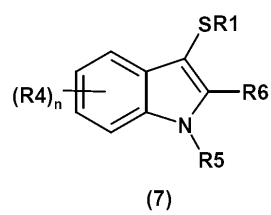
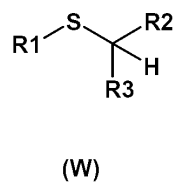
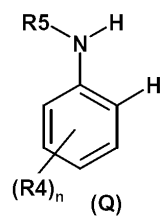
## (57) 요약

본 발명은 옥신돌 및 오르토-치환된 아닐린의 제조방법 및 합성 중간 생성물로서의 그의 용도에 관한 것이다. 화학식 (4)의 화합물의 제조방법은 아닐린(화학식 Q의 화합물)과 티오에테르(화학식 W의 화합물)의 혼합물을 염소화제 및 유기 용매의 존재하에 -60 내지 -10 °C 범위의 반응 온도에서 반응시키는 것을 포함한다. 후속 방법으로, 상기 화합물은 산 촉매의 존재하에서 화학식 (7)의 인돌 또는 화학식 (8)의 옥신돌로 추가 전환된다:



(4)

(뒷면에 계속)

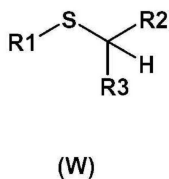
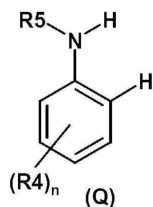
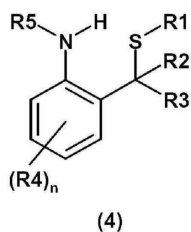


## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

아닐린(화학식 Q의 화합물)과 티오에테르(화학식 W의 화합물)의 혼합물을 염소화제로 설퍼릴 클로라이드( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) 및 유기 용매의 존재하에  $-60$  내지  $-10^\circ\text{C}$  범위의 반응 온도에서 반응시켜 화학식 (4)의 화합물을 제공하는 것을 포함하며, 추가의 삼급 아민 첨가가 생략되는, 화학식 (4)의 화합물의 제조방법:



상기 식에서,

R1은 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬, C6-C13 아릴 또는 치환된 C6-C13 아릴이고;

R2는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 C1-C6 알킬이며;

R3은  $-\text{CO}-\text{R1}$ ;  $-\text{CO}-\text{X}$ [여기에서, X는  $\text{OR1}$ ,  $\text{SR1}$  또는  $\text{NR2R2}'$ 이고,  $\text{R2}'$ 는  $\text{R2}$ 와 동일하게 정의되며  $\text{R2}$ 와 동일하거나 상이할 수 있고;  $\text{R2}$  및  $\text{R2}'$ 는 환을 형성할 수 있다];  $\text{SO}(\text{n}')-\text{R1}$ [여기에서,  $\text{n}'$ 는 0, 1 또는 2일 수 있다];  $-\text{CN}$ ;  $-\text{NO}_2$ ; C6-C13 아릴; 또는, 5 또는 6 개의 환 원자를 가지고 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고;

R4는 F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$  또는  $\text{COX}$ 이며; 여기에서, X는  $\text{OR1}$ ,  $\text{SR1}$  또는  $\text{NR2R2}'$ 이고,  $\text{R2}'$ 는 상기  $\text{R2}$ 와 동일하게 정의되며  $\text{R2}$ 와 동일하거나 상이할 수 있고;

n은 1 내지 4이고;

R5는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 C1-C6 알킬이며;

상기 치환은 할로겐, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 카복시, 시아노, 아지도, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 포르밀, 카바모일, 모노- 및 디알킬아미노카보닐, 설퍼모일, 모노- 및 디알킬아미노설퍼닐, 아실아미노, 모노- 및 디알킬아미노, 알킬설퍼닐, 할로알킬설퍼닐, 알킬설퍼닐 및 할로알킬설퍼닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체에 의해 이루어진다 [여기에서, 상기 알킬 또는 알콕시는 C1-C6 알킬 또는 C1-C6 알콕시이다].

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, R1은 C1-C4 알킬인 방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서, R4가 F 또는 Cl이거나; 또는 n이 1 내지 2인 방법.

### 청구항 4

제 3 항에 있어서, R4가 위치 2의 F 이거나; 또는 n이 1인 방법.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 반응 온도가 -50 내지 -20℃의 범위인 방법.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 반응이 C1-C6 알킬 아세테이트, C3-C8 사이클로알킬 아세테이트, C1-C6 알킬 프로피오네이트, C3-C8 사이클로알킬 프로피오네이트, C1-C6 알킬 n-부티레이트, C3-C8 사이클로알킬 n-부티레이트, 이소부티레이트, 펜타노에이트, 헥사노에이트, 사이클로펜타노에이트 및 사이클로헥사노에이트, 이들의 혼합물, 및 다른 용매와의 혼합물로 구성된 그룹중에서 선택되는 에스테르 용매 중에서 수행되는 방법.

### 청구항 7

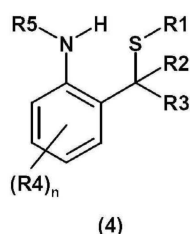
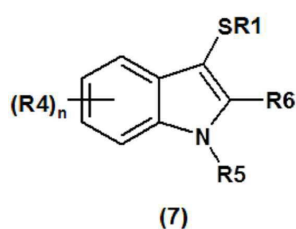
제 1 항에 있어서, 우수한 생성물 수율을 위해, 1 당량 이하의 염소화제가 1 당량의 티오에테르(W) 및 2.0 내지 5.0 당량의 아닐린(Q)의 혼합물에 첨가되는 방법.

### 청구항 8

제 1 항에 있어서, 아닐린 총량의 1 내지 99 중량%의 일부량의 아닐린이 염소화제와 분리하여 동시에 또는 부분적으로 동시에 첨가되는 방법.

### 청구항 9

제 1 항의 방법으로 제조된 화학식 (4)의 화합물을 화학식 (4)의 화합물 분리없이 반응시켜 화학식 (7)의 인들을 제공하는 것을 포함하는, 화학식 (7)의 화합물의 제조방법:



상기 식에서,

R1은 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬, C6-C13 아릴 또는 치환된 C6-C13 아릴이고;

R2는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 C1-C6 알킬이며;

R4는 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> 또는 COX이고; 여기에서, X는 OR1, SR1 또는 NR2R2'[여기에서, R2'는 상기 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있다]이며;

n은 1 내지 4이고;

R5는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 C1-C6 알킬이며;

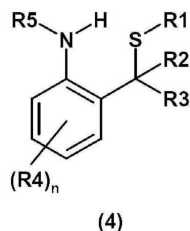
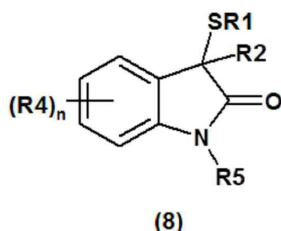
R6은 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬 또는 OH이고;

R3은 -CO-R1; -CO-X[여기에서, X는 OR1, SR1 또는 NR2R2'이고, R2'는 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고; R2 및 R2'는 환을 형성할 수 있다]; SO(n')-R1[여기에서, n'는 0, 1 또는 2일 수 있다]; -CN; -NO<sub>2</sub>; C6-C13 아릴; 또는, 5 또는 6 개의 환 원자를 가지고 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고;

상기 치환은 할로젠, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 카복시, 시아노, 아지도, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 포르밀, 카바모일, 모노- 및 디알킬아미노카보닐, 설펜모일, 모노- 및 디알킬아미노설펜, 아실아미노, 모노- 및 디알킬아미노, 알킬설펜, 할로알킬설펜, 알킬설펜 및 할로알킬설펜으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체에 의해 이루어진다 [여기에서, 상기 알킬 또는 알콕시는 C1-C6 알킬 또는 C1-C6 알콕시이다].

### 청구항 10

제 1 항의 방법으로 제조된 화학식 (4)의 화합물을 화학식 (4)의 화합물 분리없이 반응시켜 화학식 (8)의 옥신들을 제공하는 것을 포함하는, 화학식 (8)의 화합물의 제조방법:



상기 식에서,

R1은 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬, C6-C13 아릴 또는 치환된 C6-C13 아릴이고;

R2는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 C1-C6 알킬이며;

R4는 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> 또는 COX이고; 여기에서, X는 OR1, SR1 또는 NR2R2'[여기에서, R2'는 상기 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있다]이며;

n은 1 내지 4이고;

R5는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 C1-C6 알킬이며;

R3은 -CO-R1; -CO-X[여기에서, X는 OR1, SR1 또는 NR2R2'이고, R2'는 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고; R2 및 R2'는 환을 형성할 수 있다]; SO(n')-R1[여기에서, n'는 0, 1 또는 2일 수 있다]; -CN; -NO<sub>2</sub>; C6-C13 아릴; 또는, 5 또는 6 개의 환 원자를 가지고 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고;

상기 치환은 할로젠, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 카복시, 시아노, 아지도, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 포르밀, 카바모일, 모노- 및 디알킬아미노카보닐, 설펜모일, 모노- 및 디알킬아미노설펜, 아실아미노, 모노- 및 디알킬아미노, 알킬설펜, 할로알킬설펜, 알킬설펜 및 할로알킬설펜으로 이루어

어지는 군으로부터 선택되는 치환체에 의해 이루어진다 [여기에서, 상기 알킬 또는 알콕시는 C1-C6 알킬 또는 C1-C6 알콕시이다].

#### 청구항 11

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, R1이 C1-C4 알킬인 방법.

#### 청구항 12

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, R4가 F 또는 Cl이거나; 또는 n이 1 내지 2인 방법.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서, R4가 위치 2의 F 이거나; 또는 n이 1인 방법.

#### 청구항 14

제 9 항에 있어서, R6이 C1-C4 알킬인 방법.

#### 청구항 15

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 상기 반응이 산 촉매 하에 수행되는 방법.

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은, 바람직하게는 정밀 화학약품, 및 약제학 및/또는 농업 분야에서의 활성 성분을 합성하기 위한 중간체로서의 생물학적 활성 화합물의 화학 합성 기술분야에 관한 것이다.

### 배경 기술

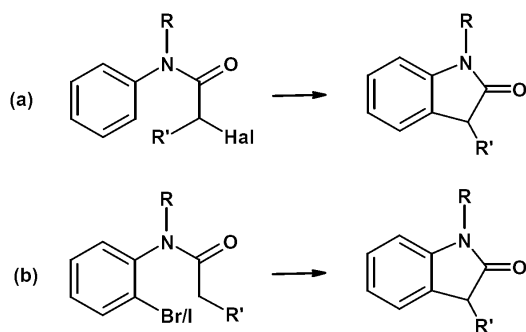
[0002] 이론상, 방향족 시스템상의 수소를 치환된 탄소 원자로 선택적으로 교환하는 것은 유기 화학에서 기본적인 반응 중 하나이며, 따라서 공지이다.

[0003] 이러한 방식으로 제조될 수 있는 화합물의 한 부류는, 예를 들어, 임의로 치환된 3-알킬티오인돌-2-온 (3-(알킬 설파닐)-1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온)이며, 이는 임의로 치환된 2-옥신돌 (1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온)으로 전환될 수 있다. 임의로 치환된 옥신돌 및 그의 전구체, 예컨대 임의로 치환된 3-알킬티오인돌-2-온은 활성 성분 합성에 있어 범용 중간체이다(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2109; JP 2008-101014; WO 96/41799 A1). 또한, 약학적 화합물에 대한 전구체로서의 용도가 US 2005/0090541 A1호, EP 636608 A호, US 4690943 A 호에 기술되었다.

[0004] 기술된 다양한 옥신돌 합성의 대부분은 프리델-크라프트즈(Friedel-Crafts) 반응의 변형이다(스콜(Stolle) 합성, W.C. Sumpter, Chem. Rev. 1945, 37, 443-449). 그러나, 스톨 합성은 강산성 조건 및 전자가 풍부한 아닐린을 필요로 하기 때문에, 제한적으로만 이용될 수 있다. 래디칼, 니트레늄 이온 및 유기리튬 반응, 및 또한 광화학적 의존 방법도 공지되었다. 그러나, 이들 또한 제조되는 옥신돌 타입, 물질 화합성, 반응 조건 및 방향족이 할로젠 치환체를 가져야 하고, 이후에 치환되어야 하는 것에 제한된다. (래디칼 방법: Zard *et al.*, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9553-556; Zard *et al.*, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 1719-722; Jones *et al.*, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7673-676; Kikugawa *et al.*, Chem. Letters 1987, 1771-774; Clark *et al.*,

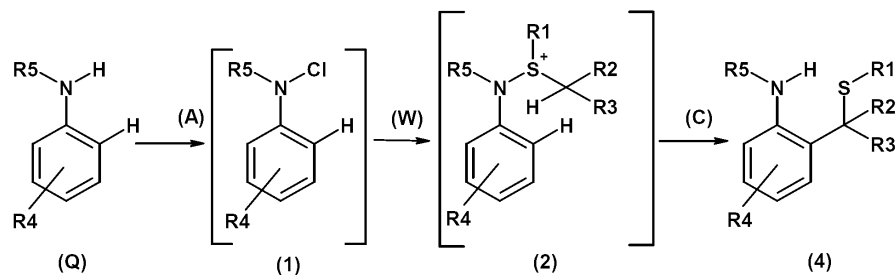
Synthesis 1991, 871-78; Yonemitsu *et. al.*, Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 128-36; 반응식 1 참조).

반응식 1 - 공지된 옥신돌 합성:



아닐린 및 메틸 티오아세테이트 에스테르로부터 출발하여 염소화 및 -70 °C에서 트리에틸아민으로 처리하여 진행되는 개스만(Gassman) 등에 의한 방법(Organic Synthesis Coll., vol. 6, 601 및 vol. 56, 72)이 실행가능성, 출발 물질 이용성, 반응 속도 단축 및 재현성 면에서 적합한 것으로 나타났다. 그러나, 이 방법 또한 불안정한 N-클로로 (1) 또는 N-설포늄 (2) 중간체가 -65 °C 미만, 통상 -78 °C에서 형성되어야 우수한 수율에 이를 수 있는 것으로 알려졌다(Gassman *et. al.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5508; Gassman *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5512; WO 96/41799 A1; 반응식 2 참조).

반응식 2 - 아닐린 염소화를 통한 반응:



상기 반응식에서,

Q는 아닐린이고,

A는 염소화제 (예: tert-부틸 하이포클로라이트, t-BuOCl)이며,

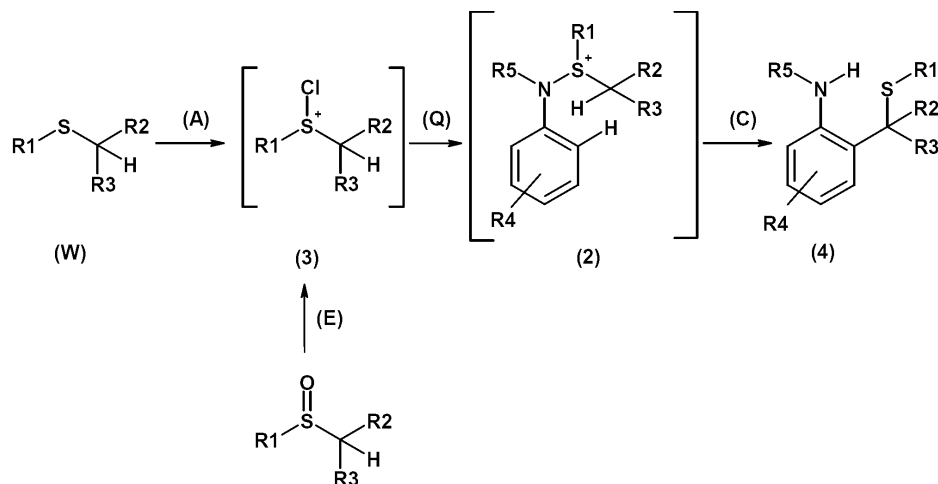
W는 티오에테르 (R1-S-CHR2R3)이고,

C는 삼급 아민 염기 (예: 트리에틸아민)이다.

문헌에 따라 염소화제로 선택된 tert-부틸 하이포클로라이트는 염소화 부산물이 중성 tert-부틸 알콜을 생성하기 때문에, 불안정하고 폭발성이다. 설퍼릴 클로라이드 (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)가 사용된 몇몇 경우에는, 제2 비친핵성 염기, 예컨대 "프로톤 스폰지(proton sponge)"가 사용되었다(Johnson, J. Org. Chem. 1990, 55, 1374; Warpehoski, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4103). 양 방법은 저온에서 수행되나, 공업적 규모로 실행가능하지 않다.

라이트(Wright) 등(Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4631)은 클로로설포늄 중간체 (3)가 설퍼사이드 및 옥살릴 클로라이드로부터 제조되는 다른 방법을 기술하였다(반응식 3 참조). 이 경우에 있어, 클로로설포늄 중간체 (3)도 마찬가지로 불안정하다. 이 반응에서는, 설퍼사이드가 먼저 제조되고 분리되어야 한다. 안정성 때문에, 반응은 -78 °C에서 진행되어야 하고, 아닐린과 옥살릴 클로라이드간의 반응을 피하기 위해, 반응은 다단계로 수행된다.

[0017] 반응식 3 - 클로로설포늄 중간체를 통한 반응:



[0018]

[0019] 상기 반응식에서,

[0020] W는 티오에테르 (R1-S-CH(R2)R3)이고,

[0021] A는 염소화제 (예: tert-부틸 하이포클로라이트, t-BuOCl)이며,

[0022] Q는 아닐린이고,

[0023] C는 삼급 아민 염기 (예: 트리에틸아민)이며,

[0024] E는 옥살릴 클로라이드 (COC1<sub>2</sub>)이다.

[0025] 화합물 (2)를 경유한 반응 메카니즘 때문에, 상기 방법(반응식 2 또는 반응식 3)에 기술된 화합물 (4) 만이 제조될 수 있다. 화합물 (4)의 재배열을 위해 염기 (C)가 반드시 필요하다. 문헌에서는, "프로톤 스폰지"와 같은 아닐린(화학식 Q의 화합물)에 대한 추가의 염기 또는 트리에틸아민이 상기 목적으로 기재되었다. 이들 방법에서 사용된 추가의 염기는 화학식 Q의 재분리 화합물이 출발 물질로서 다시 사용될 수 있도록, 합성에서 공업적 규모로 반드시 회수되어야 하고, 화학식 Q의 비반응 화합물로부터 분리되어야 한다.

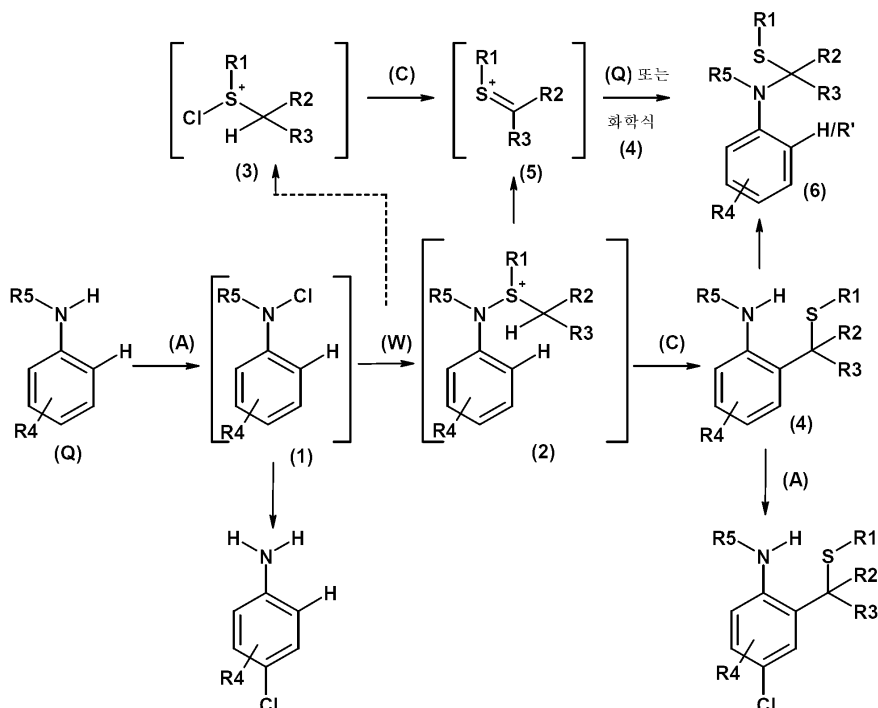
[0026] 반응이 70 °C 이상의 반응 온도에 매우 민감하고, 다단계로 수행되어야 하는 이유는 여러가지이다.

[0027] 첫째, 반응에 참여하는 작용기, 즉 아닐린의 질소 원자 및 티오에테르의 황 원자는 생성물 (4) 및 출발 물질에서 모두 변하지 않고 남아 있다. 그 결과, 반응동안 생성물 (4)가 직접 형성되는 선택적인 염소화를 기대할 수 없다. 이러한 이유로, 문헌에 공지된 모든 방법은 단계적(stepwise) 반응을 이용한다.

[0028] 더욱이, -65 °C 보다 높은 온도에서, N-클로로아닐린은 환에서 염소화 된 방향으로 전환될 수 있고, 다른 산화 생성물(다이머)을 형성할 수 있다. 따라서, 전자가 훨씬 덜 풍부하여 환에 대해 훨씬 덜 염소화-반응적인 아세트아닐라이드가 0 °C에서 tert-부틸 하이포클로라이트로 환 염소화물만을 형성하는 것은 놀라운 일이 아니다 (Lengyel et. al. Synth. Comm., 1998, 28 (10), 1891-1896).

[0029] 또한, 설포늄 중간체 (2) 또는 (3)은 염기의 존재하에 제거되어 반응 부산물 (5)를 형성할 수 있으며, 예를 들면 아닐린과의 축합으로 이차 성분 (6)이 비가역적으로 생성될 수 있다(반응식 4 참조). 이는 소위 R2-CH-R3 래디칼의 품메러(Pummerer) 산화에 해당한다.

[0030] 반응식 4 - 가능한 이차 반응(정의는 반응식 3을 참조바람):



[0031]

### 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0032]

따라서, 본 발명의 목적은 총 수율 및/또는 생성물 순도 향상, 출발 물질 사용 감소, 추가의 보조제(예를 들면 제2 염기) 생략 또는 공정 과정의 단순화(예컨대 고온에서의 반응 등) 또는 공업적으로 보다 적합한 (덜 독성이면서 보다 회수가가능한) 용매의 사용과 같은 이점과 함께 상기 언급된 방법에 비해 중간체 (2)(설포늄 염)를 거친 화합물 (4)의 제조가 공업적 규모로 개선될 수 있는 개량 방법을 제공하는데 있다.

[0033]

이와 같이 제조된 화합물 (4)는 바람직하게는 또한 정밀 화학약품, 및 약제학 및/또는 농업 분야에서의 활성 성분을 합성하기 위한 중간체일 수 있는 옥신들 (1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온)으로의 추가 처리가 가능하여야 한다.

### 발명의 효과

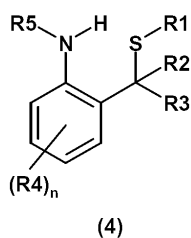
[0034]

놀랍게도, 본 발명에 따라, 상기 언급된 문제에도 불구하고, 반응은 공업적으로 실현가능한 규모로 수행될 수 있는 방식으로 개량될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

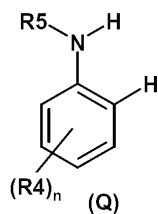
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035]

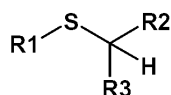
본 발명은 아닐린(화학식 Q의 화합물)과 티오에테르(화학식 W의 화합물)의 혼합물을 염소화제로 설포릴 클로라이드(SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 및 유기 용매의 존재하에 -60 내지 -10 °C, 특히 -50 내지 -20 °C 범위의 반응 온도에서 반응시켜 기계론적으로 규정되는 화학식 (2)의 중간체를 거쳐 화학식 (4)의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, 화학식 (4)의 화합물의 제조방법을 제공한다:



[0036]



[0037]



(W)

[0038]

[0039]

상기 식에서,

[0040]

R1은 C1-C6 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 바람직하게는 C1-C4 알킬이고;

[0041]

R2는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 알킬이며;

[0042]

R3은 전자-흡인 또는 활성화 그룹, 예컨대 -CO-R1; -CO-X[여기서 X는 OR1, SR1, NR2R2'이고, R2'는 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고; R2 및 R2'는 환을 형성할 수 있다]; SO(n')-R1[여기서 n'는 0, 1 또는 2일 수 있다]; -CN; -NO<sub>2</sub>, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0043]

R4는 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, COX이며; 여기서 X는 OR1, SR1, NR2R2'이고, R2'는 상기 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 F 또는 Cl, 특히 2-F이며;

[0044]

n은 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 2, 특히 1이고;

[0045]

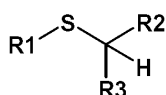
R5는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 알킬이다.

[0046]

상기에 따른 선택적이면서 깨끗한 반응이 고수율로 이어지는 것은 특히 놀랄만하고, 불안정한 N-클로로 (1) 또는 N-설포늄 (2) 중간체가 -65 °C 미만, 통상 -78 °C에서 형성되어야만 우수한 수율에 이를 수 있다는 교시와 대조가 된다(Gassman *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5508; Gassman *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5512; WO 96/41799 A1).

[0047]

본 발명에 따른 방법에 사용된 티오에테르(화학식 W의 화합물)는 하기 구조를 갖는다:



(W)

[0048]

[0049]

상기 식에서,

[0050]

R1은 C1-C6 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 바람직하게는 C1-C4 알킬이고;

[0051]

R2는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 알킬이며;

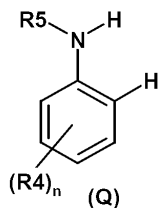
[0052]

R3은 전자-흡인 또는 활성화 그룹, 예컨대 -CO-R1; -CO-X[여기에서, X는 OR1, SR1, NR2R2'이고, R2'는 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고; R2 및 R2'는 환을 형성할 수 있다]; SO(n')-R1[여기에서, n'는 0, 1 또는 2일 수 있다]; -CN; -NO<sub>2</sub>, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0053]

이후 티오에테르가 언급되는 경우에는 언제나 상기 주어진 화합물을 의미하고자 한다.

[0054] 본 발명에 따른 방법에 사용된 아닐린(화학식 Q의 화합물)은 하기 구조를 갖는다:



[0055]

[0056] 상기 식에서,

[0057] R4는 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, COX이고;

[0058] 여기에서, X는 OR1, SR1, NR2R2'이고, R2'는 상기 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 F 또는 Cl, 특히 2-F이며;

[0059] n은 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 2, 특히 1이고;

[0060] R5는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 알킬이다.

[0061] 수소 원자는 반드시 아닐린의 질소 원자에 대해 오르토에 위치한다. 환은 하나 이상의 치환체 R4로 치환될 수 있다. 이후 아닐린이 언급되는 경우에는 언제나 상기 주어진 화합물을 의미하고자 한다.

[0062] 적합한 염소화제는 이러한 목적으로 당업자들에게 공지된 모든 염소화제, 예컨대 트리클로로이소시아누르산, tert-부틸 하이포클로라이트 및 설파릴 클로라이드이다. 문헌 견해와 달리, 놀랍게도 제2 비친핵성 염기의 사용없이 HCl을 생성하는 설파릴 클로라이드 (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)와 같은 염소화제가 바람직하다.

[0063] 본 발명에 따른 방법의 반응은 다양한 용매를 이용하여 수행될 수 있다.

[0064] 예를 들어, 비극성 유기 용매, 예컨대 클로로알칸(예를 들어 디클로로메탄 및 디클로로에탄), 방향족(예를 들어 벤젠, 톨루엔, 크실렌), 할로방향족(예를 들어 클로로벤젠, 디클로로벤젠), 치환된 방향족(예를 들어 벤조트리플루오라이드, 클로로벤조트리플루오라이드, 클로로톨루엔, 클로로크실렌)을 단독으로 또는 상호 혼합물로서, 또는 알칸 및 사이클로알칸과의 혼합물로 사용하는 것이 가능하다.

[0065] 그러나, 극성 유기 용매도 또한 적합하다. 이는 N-클로로 유도체가 극성 용매에서 덜 안정하다는 개스만(Gassman)의 교시(J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 3891)와는 정반대되는 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 방법의 반응은 바람직하게는 에스테르 용매, 예를 들면, C1-C6 알킬 아세테이트(예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 2-메틸프로프-1-일 아세테이트, n-부틸 아세테이트, 부트-2-일 아세테이트, 펜틸 아세테이트, 헥실 아세테이트 및 사이클로알킬 아세테이트, C1-C6 알킬 및 사이클로알킬 프로피오네이트, C1-C6 알킬 및 사이클로알킬 n-부티레이트, 이소부티레이트, 펜타노에이트 및 헥사노에이트 및 사이클로펜타노에이트 및 사이클로헥사노에이트) 또는 이들의 혼합물 또는 다른 용매와의 혼합물중에서 수행될 수 있다. 다른 용매, 예컨대 문헌에 사용된 디클로로메탄에 비해서, 에스테르 용매는 공업적으로 더 적합하다는(덜 독성이면서 보다 회수가 가능한) 이점이 있다.

[0066] 화학식 (4)의 화합물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 방법은 아닐린(화학식 Q의 화합물) 및 티오에테르(화학식 W의 화합물) 두 화합물이 유리하게는 사전혼합될 수 있다는 사실을 바탕으로 한다.

[0067] 상기에 따른 선택적이면서 깨끗한 반응은 특히 놀랄만하고, 치환체에 따라, N-염소화 또는 S-염소화가 반응에 최적이라는 개스만(Gassman)에 따른 교시와 대조가 된다(Gassman, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5512). 게다가, 아닐린 및 티오에테르로 이루어진 혼합물은, 상기 교시에 따라 공정이 단계적으로만 수행될 수 있다는 이유로 해서, 염소화동안 선택성을 나타낼 것으로 예상할 수 없었다.

[0068] 우수한 생성물 수율을 위해, 1 당량 이하, 바람직하게는 0.5 내지 1.0 당량, 특히 바람직하게는 0.7 내지 1.0 당량, 더욱 바람직하게는 0.8 내지 0.95 당량의 염소화제를 사용하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 염소화제는 1 당량의 티오에테르(화학식 W의 화합물) 및 2.0 내지 5.0 당량, 바람직하게는 2.0 내지 3.0 당량, 특히 바람직하게는 2.0 내지 2.5 당량의 공업적으로 경제적인 과량의 아닐린(화학식 Q의 화합물)의 혼합물에 첨가된다.

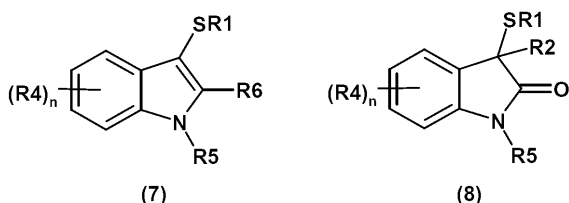
[0069] 염소화제는 바람직하게는 용매 또는 용매 혼합물로 사전희석될 수 있으며, 바람직하게는 예냉될 수 있다.

[0070] 본 발명의 특정 구체예에 있어서, 우수한 생성물 수율을 위해, 일부량의 아닐린(아닐린 총량의 1 내지 99 중량%, 바람직하게는 20 내지 80 중량%, 특히 바람직하게는 30 내지 70 중량%)은 염소화제와 분리하여 동시에 또는 부분적으로 동시에 첨가된다.

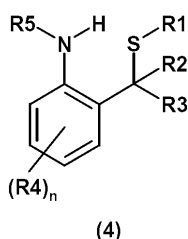
[0071] (공업적) 공정 과정의 단순화와 관련한 본 발명의 특정 일 구체예는, 화학식 (4)의 화합물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 방법에서는 반응하지 않고 재분리된 아닐린(화학식 Q의 화합물)을 재사용하는 것이 간단하기 때문에, 추가의 삼급 아민을 첨가하지 않을 수 있다는 것이다.

[0072] 즉, 과량의 상당한 저-전자 아닐린이 화학식 (4)의 생성물의 형성동안 온화한 염기로 작용하는 것으로 나타났다. 이는 추가의 삼급 아민(참조: 반응식 2 및 3: C = 삼급 아민 염기, 예: 트리에틸아민)을 첨가한 표준 개스만 반응과 비교하여 볼 때 놀랍다. 아닐린은 명백히 화학식 (4)의 생성물의 재배열을 촉매화하고, 따라서 화학식 (3)의 클로로설포늄 중간체로부터 HCl도 또한 제거할 수 있다[이차 반응으로만 이어질 수 있음]. 그렇기는 해도 바로 이러한 이유 때문에, 반응이 이와 같이 수행될 수 있다는 것은 매우 놀랍다. 동시에, 본 발명에 따른 방법에서 추가의 삼급 아민을 사용하지 않는 것은 회수한 아닐린 및 삼급 아민의 후속한 복잡한 분리가 생략 가능하기 때문에 유리하다.

[0073] 본 발명은 또한 화학식 (4)의 화합물을 제조하기 위한 상술된 본 발명에 따른 방법으로 제조된 화학식 (4)의 화합물을 화학식 (4)의 화합물 분리없이, 임의로 산 촉매의 존재하에 반응시켜 화학식 (7)의 인돌 또는 화학식 (8)의 옥신들을 제공하는 것을 포함하는, 화학식 (7) 및 (8)의 화합물의 제조방법을 제공한다:



[0074]



[0075]

[0076] 상기 식에서,

[0077] R1은 C1-C6 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 바람직하게는 C1-C4 알킬이고;

[0078] R2는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 알킬이며;

[0079] R4는 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, COX이고; 여기에서, X는 OR1, SR1, NR2R2'이며, 여기서, R2'는 상기 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 F 또는 Cl, 특히 2-F이며;

[0080] n은 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 2, 특히 1이고;

[0081] R5는 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 알킬이며;

[0082] R6은 C1-C6 알킬 또는 치환된 알킬, 바람직하게는 C1-C4 알킬 또는 OH이고;

[0083] R3은 전자-흡인 또는 활성화 그룹, 예컨대 -CO-R1; -CO-X[여기에서, X는 OR1, SR1, NR2R2'이고, R2'는 R2와 동일하게 정의되며 R2와 동일하거나 상이할 수 있고; R2 및 R2'는 환을 형성할 수 있다]; SO(n')-R1[여기에서, n'는 0, 1 또는 2일 수 있다]; -CN; -NO<sub>2</sub>, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

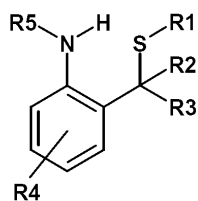
[0084] R3가 CO-R1인 경우에는 화학식 (7)의 인돌이 얻어지고, R3이 COX인 경우에는 화학식 (8)의 옥신들 또는 R6이 OH인 화학식 (7)의 인돌이 얻어진다. 따라서, 본 발명에서는 이들 특정 인돌 또한 "옥신들" 용어에 포함된다.

[0085] 본 발명에 따른 방법에서 산 촉매로는 광산 또는 유기산, 예컨대 H<sup>+</sup>X<sup>-</sup>[여기에서, X<sup>-</sup>는 F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>,

$\text{BF}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{R}'\text{SO}_3^-$ ,  $\text{R}''\text{HPO}_3^-$ ,  $\text{R}'''\text{PO}_3^{2-}$ ,  $\text{R}''''\text{CO}_2^-$  또는 이들의 혼합물임이 사용될 수 있다. 광산, 특히 가스 형태 또는 용매, 바람직하게는 물 또는 알콜중의 HCl을 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 방법에 사용된 산 촉매는 이러한 목적을 위해 당업자들에게 알려진 통상적인 양으로 사용된다.

[0086] 개스만 등에 의한 표준 방법(J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5508)에 기초해, 다수의 옥신돌 또는 오르토-치환된 아닐린이 합성되어 왔다. 요컨대, 예를 들어 7-플루오로이사틴의 합성 경로에서 중간체 7-플루오로-3-메틸티오옥신돌이 합성되었다(Wierenga et al., Tetrahedron Lett. 1983, 24, 2437). 프로톤 스폰지 및 트리에틸아민을 사용하여 개스만 방법으로 제조된 7-플루오로-3-메틸티오-4-니트로옥신돌의 일례는 문헌 [Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4613]에서 확인할 수 있다.

[0087] 따라서, 본 발명은 또한 상술된 본 발명에 따른 방법으로 제조될 수 있는, 정밀 화학약품, 및 약제학 및/또는 농업 분야에서의 활성 성분을 합성하기 위한 중간체로서의 신규 화학식 (4')의 화합물을 제공한다.



(4')

[0088]

[0089] 상기 식에서,

[0090] R1은 C2-C6 알킬, 벤질이고;

[0091] R2는 H이며;

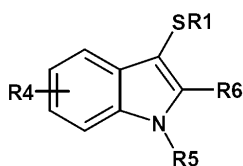
[0092] R3은  $\text{CO}_2\text{R}''$ 이고, 여기에서, R''는 C1-C6 알킬, 벤질 에스테르일 수 있으며;

[0093] R4는 2-F, 2-Cl이고;

[0094] R5는 H, C1-C4 알킬이다.

[0095] R1이 에틸이고; R2는 H이며; R3은  $\text{CO}_2$ 메틸,  $\text{CO}_2$ 에틸이고; R4는 2-F, 2-Cl이며; R5는 H, 메틸, 에틸인 화학식 (4')의 화합물이 바람직하다.

[0096] 본 발명은 또한 상술된 본 발명에 따른 방법으로 수득될 수 있는 신규 화학식 (7')의 최종 생성물을 제공한다:



(7')

[0097]

[0098] 상기 식에서,

[0099] R1은 C2-C6 알킬, 벤질이고;

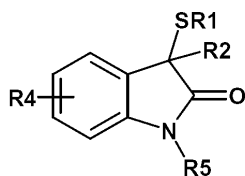
[0100] R4는 7-F, 7-Cl이며;

[0101] R5는 H, C1-C4 알킬이고;

[0102] R6 = C1-C6 알킬이다.

[0103] R1이 에틸이고; R4는 7-F, 7-Cl이며; R5는 H, 메틸이고; R6 = C1-C6 알킬인 화학식 (7')의 화합물이 바람직하다.

[0104] 본 발명은 또한 또한 상술된 본 발명에 따른 방법으로 제조될 수 있는, 정밀 화학약품, 및 약제학 및/또는 농업 분야에서의 활성 성분을 합성하기 위한 중간체로서의 신규 화학식 (8')의 화합물을 제공한다:



(8')

[0105]

상기 식에서,

[0106]

R1은 C2-C6 알킬, 벤질이고;

[0107]

R2는 H이며;

[0108]

R4는 7-F, 7-Cl이고;

[0109]

R5는 H, C1-C4 알킬이다.

[0110]

R1이 에틸이고; R2는 H이며; R4는 7-F, 7-Cl이고; R5는 H, 메틸인 화학식 (8')의 화합물이 바람직하다.

[0111]

본 발명은 또한 그룹 SR1이 당업자들에게 공지된 탈설폰화 공정에 의해 수소로 대체된 추가 처리 생성물을 제조하기 위한, 본 발명에 따라 수득되고 상술된 본 발명에 따른 방법으로 제조된 신규 화학식 (4'), (7') 및 (8')의 화합물의 용도를 제공한다.

[0112]

명세서에 사용된 화학 용어와 관련하여서는, 특정적으로 달리 정의되지 않으면, 당업자들이 알고 있는 통상적인 정의가 적용된다. 래디칼 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬아미노 및 알킬티오, 및 또한 탄소 백본에서 상응하는 불포화 및/또는 치환된 래디칼은 각 경우 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 구체적으로 언급되지 않으면, 이들 래디칼에서, 예를 들어 탄소 원자수 1 내지 6의 저급 탄소 백본, 또는 탄소 원자수 2 내지 6의 불포화 그룹이 바람직하다. 예컨대 알콕시, 할로알킬 등과 같이 조합된 의미를 포함하여 알킬 래디칼은 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필, n-, 이소-, t- 또는 2-부틸, 헥실, 예컨대 n-헥실, 이소헥실 및 1,3-디메틸부틸, 헵틸, 예컨대 n-헵틸, 1-메틸헥실 및 1,4-디메틸헵틸이다.

[0113]

사이클로알킬은 바람직하게는 탄소 원자수 3 내지 8의 탄소환식 포화 환 시스템, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0114]

할로겐은, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다. 할로알킬은 할로겐, 바람직하게는 불소, 염소 및/또는 브롬, 특히 불소 및/또는 염소에 의해 부분적으로 또는 완전 치환된 알킬, 예를 들면 모노할로알킬, 퍼할로알킬, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>FCHCl, CC1<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl이고; 할로알콕시는 예를 들면 OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 및 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl이며; 할로겐으로 치환된 다른 래디칼에도 동등하게 적용된다.

[0115]

아릴은 모노-, 비- 또는 폴리사이클릭 방향족 시스템, 예를 들어 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인데닐, 인다닐, 펜탈레닐, 플루오레닐 등, 바람직하게는 페닐이다.

[0116]

헤테로사이클릭 래디칼 또는 환(헤테로사이클릴)은 포화, 불포화 또는 헤테로방향족일 수 있으며; 바람직하게는 헤테로사이클릭 환에 바람직하게는 그룹 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 하나 이상, 특히 1, 2 또는 3개 함유한다; 3 내지 7개의 환 원자를 가지는 지방족 헤테로사이클릴 래디칼 또는 5 또는 6개의 환 원자를 가지는 헤테로방향족 래디칼이 바람직하다. 헤테로사이클릭 래디칼은 예를 들면, 헤테로방향족 래디칼 또는 환(헤테로아릴), 예컨대 적어도 하나의 환이 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노-, 비- 또는 폴리사이클릭 방향족 시스템, 예를 들어 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 티에닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 푸릴, 피롤릴, 피라졸릴 및 이미다졸릴이거나, 또는 부분 또는 완전 수소화된 래디칼, 예컨대 옥시라닐, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 디옥솔라닐, 옥사졸리닐, 이속사졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸릴일 수 있다. 치환된 헤테로사이클릭 래디칼에 적합한 치환체는 후술하는 치환체이며, 또한 옥소이다. 옥소 그룹은 또한 헤테로환 원자상에서 발생할 수 있으며, 예를 들어 N 및 S의 경우 다양한 산화 상태로 존재할 수 있다.

[0117]

치환된 래디칼, 예컨대 치환된 알킬, 아릴, 페닐, 벤질, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 래디칼은, 예를 들어, 비치환된 기본체로부터 유도된 치환된 래디칼이며, 이때 치환체는, 예를 들어, 할로겐, 알콕시, 할로알콕시, 알

[0118]

킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 카복시, 시아노, 아지도, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 포르밀, 카바모일, 모노- 및 디알킬아미노카보닐, 설퍼모일, 모노- 및 디알킬아미노설퍼닐, 치환된 아미노, 예컨대 아실아미노, 모노- 및 디알킬아미노, 및 알킬설퍼닐, 할로알킬설퍼닐, 알킬설퍼닐, 할로알킬설퍼닐 및, 사이클릭 래디칼의 경우는, 또한 알킬 및 할로알킬 그룹으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 래디칼이다; 용어 "치환된 래디칼", 예컨대 치환된 알킬 등에서, 제시된 포화 하이드로탄소-함유 래디칼 외에, 상응하는 불포화 지방족 및 방향족 래디칼, 예컨대 임의로 치환된 페닐, 페녹시 등이 치환체로서 포함된다. 탄소 원자를 갖는 래디칼의 경우는 1 내지 4개의 탄소 원자, 특히 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다. 일반적으로 할로겐, 예를 들면 불소 및 염소, (C1-C4)알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸, (C1-C4)할로알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C1-C4)알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시, (C1-C4)할로알콕시, 니트로 및 시아노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체가 바람직하다. 치환체로 메틸 및 불소가 특히 바람직하다.

[0119] 화학식 (4'), (7') 및 (8')는 또한 적용가능한 모든 입체이성체를 포함한다. 이 화합물은 화학식에 별도로 표시되지 않은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함한다. 그의 특정 공간 형태로 정의되는 가능한 입체이성체, 예컨대 에난티오머, 디아스테레오머는 입체이성체의 혼합물로부터 통상의 방법으로 얻을 수 있거나, 또는 입체화학적으로 순수한 출발 물질을 사용하여 입체선택적 반응으로 제조될 수 있다.

[0120] 본 발명에 따른 방법에 사용되는 화학식 Q 및 W의 화합물은 공지된 것이거나, 일반적으로 공지된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0121] 화학식 (4)의 화합물을 수득하기 위한 본 발명에 따른 방법은, 예를 들어, 우선 아닐린(화학식 Q의 화합물) 및 티오에테르(화학식 W의 화합물)를, 바람직하게는 보호 가스 및 냉각하에 용매에 도입함으로써 수행된다. 이 교반 용액에 염소화제 및 용매의 혼합물을 적가한다. 이어, 반응물을 가열하고, 수성산으로 희석한다. 상을 분리하고, 유기상을 수성산으로 세척한다. 그 후, 유기상을 건조시키고, 화학식 (4)의 화합물이 고체이면 진공중에 농축한 다음, 경우에 따라 반응매(antisolvent)를 첨가하고, 혼합물을 수 시간동안 교반한다. 고체(화학식 (4)의 화합물)를 여과하고, 반응매 또는 용매 혼합물로 세척한다. 화학식 (4)의 화합물이 오일이면, 유기상을 진공중에 농축한다.

[0122] 화학식 (7) 및 (8)의 화합물을 수득하기 위한 본 발명에 따른 방법은 예를 들어, 우선 아닐린(화학식 Q의 화합물) 및 티오에테르(화학식 W의 화합물)를, 바람직하게는 보호 가스 및 냉각하에 용매에 도입함으로써 수행된다. 이 교반 용액에 염소화제 및 용매의 혼합물을 적가한다. 이어, 반응물을 가열하고, 수성산으로 희석한다. 상을 분리하고, 유기상을 수성산으로 세척한다. 그 후, 유기상을, 경우에 따라 화학식 (7)의 화합물 및 바람직하게는 화학식 (8)의 화합물의 경우, 산 촉매와 혼합하고, 수 시간동안 교반한다. 이어, 용매 90%를 진공중에 제거하고, 반응매를 첨가한 뒤, 혼합물을 수 시간동안 교반한다. 고체(화학식 (7) 또는 (8)의 화합물)를 여과하고, 반응매 또는 용매 혼합물로 세척한다.

[0123] 이하, 실시예로 본 발명에 따른 방법을 보다 상세히 설명하도록 하겠으나, 본 발명에 따른 방법이 이로 제한되는 것은 아니다. 하기 실시예에서, 정량적인 데이터는 달리 언급이 없으면 중량에 의한 것이다(표기에서 이를 위해 wt%=중량 퍼센트가 유사하게 사용되었다). 측정 단위, 물리적 파라미터 등에서 통상적인 약어가 사용되었으며, 예를 들자면 h = 시간(들), m.p. = 융점, l = 리터, ml = 밀리리터, g = 그램, 분 = 분(들), 진공중 = 감압하, 이론치의 = 이론적인 수율 퍼센트이다.

## [0124] 실시예

### [0125] 합성 실시예 1:

[0126] 2-클로로아닐린 (20.4 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 클로로벤젠 (77 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -30 °C로 냉각하였다. 이 교반 용액에 클로로벤젠 (67 ml) 중 설퍼릴 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 30 분내에 적가하였다. 반응 혼합물을 -5 °C로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산으로 세척하였다 (4 x 110 ml). 이어, 유기상을 MeOH (2 ml) 중의 10% 세기 HCl 과 혼합하고, 16 시간동안 교반하였다. 용매 90%를 진공중에 제거하고, 헵탄 (120 ml)을 첨가한 다음, 혼합물을 4 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척하였다 (2 x 50 ml). 7-클로로-3-메틸티오옥신들을 수득하였다 (9.36 g, 이론치의 70%). m.p.: 167-170 °C.

**[0127] 합성 실시예 2:**

**[0128]** 2-클로로아닐린 (20.4 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 클로로벤젠 (77 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -30 °C로 냉각하였다. 이 교반 용액에 클로로벤젠 (67 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 30 분내에 적가하였다. 반응 혼합물을 -5 °C로 가온하고, 0.4N 염산으로 희석하였다 (110 ml). 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산 (4 x 110 ml) 및 물 (50 ml)로 세척한 다음, 황산나트륨에서 건조시켰다. 유기상을 여과하고, 진공중에서 증류시켰다. 메틸 (2-아미노-3-클로로페닐)(메틸티오)아세테이트를 적갈색 오일로 수득하였다 (10.9 g, 이론치의 71%).

**[0129] 합성 실시예 3:**

**[0130]** 4-클로로아닐린 (20.4 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 n-부틸 아세테이트 (77 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -30 °C로 냉각하였다. 이 교반 용액에 n-부틸 아세테이트 (67 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 30 분내에 적가하였다. 반응 혼합물을 10 °C로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산으로 세척하였다 (2 x 110 ml). 이어, 유기상을 MeOH (2 ml) 중의 10% 세기 HCl과 혼합하고, 16 시간동안 교반하였다. 용매 90%를 진공중에 제거하고, 헵탄 (120 ml)을 첨가한 다음, 혼합물을 4 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척하였다 (2 x 50 ml). 5-클로로-3-메틸티오옥신들을 수득하였다 (7.89 g, 이론치의 59%). m.p.: 154-157 °C.

**[0131] 합성 실시예 4:**

**[0132]** 2-플루오로아닐린 (17.8 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 n-부틸 아세테이트 (77 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -30 °C로 냉각하였다. 이 교반 용액에 n-부틸 아세테이트 (67 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 30 분내에 적가하였다. 반응 혼합물을 10 °C로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산으로 세척하였다 (1 x 110 ml). 이어, 유기상을 MeOH (2 ml) 중의 10% 세기 HCl과 혼합하고, 16 시간동안 교반하였다. 용매 90%를 진공중에 제거하고, 헵탄 (120 ml)을 첨가한 다음, 혼합물을 4 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척하였다 (2 x 50 ml). 7-플루오로-3-메틸티오옥신들을 수득하였다 (9.17 g, 이론치의 72%). m.p.: 156-159 °C.

**[0133] 합성 실시예 5:**

**[0134]** 2-플루오로아닐린 (17.8 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 n-부틸 아세테이트 (77 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -30 °C로 냉각하였다. 이 교반 용액에 n-부틸 아세테이트 (67 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 30 분내에 적가하였다. 반응 혼합물을 10 °C로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산 (1 x 110 ml) 및 물 (50 ml)로 세척한 후, 황산나트륨에서 건조시켰다. 유기상을 여과하고, 진공중에서 증류시켰다. 메틸 (2-아미노-3-플루오로페닐)(메틸티오)아세테이트를 갈색 오일로 수득하였다 (12.5 g, 이론치의 73%).

**[0135] 합성 실시예 6:**

**[0136]** 2-플루오로아닐린 (17.8 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 n-부틸 아세테이트 (77 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -50 °C로 냉각하였다. 이 교반 용액에 n-부틸 아세테이트 (67 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 -53 내지 -48 °C의 초기 온도에서 30 분내에 적가하였다. 반응 혼합물을 10 °C로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)으로 희석한 후, 5 분간 교반하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산으로 세척하였다 (1 x 110 ml). 유기상을 농 HCl (0.2 ml)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 24 시간동안 교반한 뒤, 농 HCl (0.05 ml)과 다시 한 번 혼합하고, 4 °C에서 16 시간 방치하였다. 대략 용매 90% 정도를 진공중에 제거하고, 헵탄 (120 ml)을 첨가한 다음, 혼합물을 5 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척한 후 (2 x 50 ml), 건조시켰다. 7-플루오로-3-메틸티오옥신들을 수득하였다 (8.71 g, 이론치의 63%). LCMS: M+H = 198 (100%). <sup>1</sup>H-NMR은 합성 실시예 7에 기술된 것과 일치하였다.

**[0137] 합성 실시예 7:**

**[0138]** 2-플루오로아닐린 (18.1 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.58 g)를 먼저 n-부틸 아세테이트 (80 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -20 ℃로 냉각하였다. 이 교반 용액에 n-부틸 아세테이트 (70 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.77 g)의 용액을 -25 내지 -18 ℃의 초기 온도에서 30 분내에 적가하였다. 반응 혼합물을 60 분에 걸쳐 10 ℃로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산으로 세척하였다 (1 x 110 ml). 이어, 유기상을 농 염산 (0.5 ml) 및 MeOH (2 ml)와 혼합하고, 16 시간동안 교반하였다. 대략 용매 90% 정도를 진공중에 제거하고, n-헵탄 (120 ml)을 첨가한 다음, 혼합물을 3 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척하였다. 7-플루오로-3-메틸티오옥신들을 수득하였다 (7.85 g, 이론치의 55%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 2.06 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 8.3 (s, 광폭, 1H).

**[0139] 합성 실시예 8:**

**[0140]** 2-플루오로아닐린 (17.8 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 디클로로메탄 (77 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -30 ℃로 냉각하였다. 이 교반 용액에 n-부틸 아세테이트 (67 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 -33 내지 -28 ℃의 초기 온도에서 30 분내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 ℃로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)으로 희석한 후, 5 분동안 교반하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산으로 세척하였다 (1 x 110 ml). 이어, 유기상을 농 HCl (0.2 ml)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 16 시간동안 교반하고, 농 HCl (0.05 ml)과 혼합한 후, 7 시간동안 교반한 다음, 농 HCl (0.05 ml)과 다시 한번 혼합하고, 16 시간동안 교반하였다. 대략 용매 90% 정도를 진공중에 제거하고, 헵탄 (110 ml)을 첨가한 다음, 혼합물을 5 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척한 후 (2 x 50 ml), 건조시켰다. 7-플루오로-3-메틸티오옥신들을 수득하였다 (5.84 g, 이론치의 42%). LCMS 및 <sup>1</sup>H-NMR은 합성 실시예 6 및 7에 기술된 것과 일치하였다.

**[0141] 합성 실시예 9:**

**[0142]** 2-플루오로아닐린 (7.73 g) 및 메틸 메틸머캅토아세테이트 (8.36 g)를 먼저 n-부틸 아세테이트 (67 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -35 ℃로 냉각하였다. 이 교반 용액에 n-부틸 아세테이트 (67 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.45 g)의 용액을 가하고, 동시에 n-부틸 아세테이트 (10 ml) 중의 2-플루오로아닐린 (10.04 g)을 반응 용액에 25 분내로 직접 가하였더니 온도가 -29 ℃로 상승하였다. -30 ℃에서 15 분 후, 반응 혼합물을 10 ℃로 가온하고, 0.4N 염산 (110 ml)을 적가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 0.4N 염산으로 세척하였다 (1 x 110 ml). 유기상을 MeOH (1.9 ml) 중의 10% 세기 HCl과 혼합하고, 16 시간동안 교반하였다. 용매 95%를 진공중에 제거하고, 헵탄 (120 ml)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 3 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척하였다 (2 x 50 ml). 7-플루오로-3-메틸티오옥신들을 수득하였다 (8.87 g, 이론치의 70.0%).

**[0143] 합성 실시예 10:**

**[0144]** 2-플루오로아닐린 (18.1 g) 및 1-(메틸설파닐)아세톤 (7.44 g)을 먼저 n-부틸 아세테이트 (80 ml)에 도입하고, 보호 가스하에 -30 ℃로 냉각하였다. 교반하면서, n-부틸 아세테이트 (70 ml) 중 설퍼틸 클로라이드 (8.77 g)의 용액을 30 분간 적가하고, 혼합물을 -35 내지 -28 ℃의 초기 온도에서 1.5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 가온하고, 상을 분리하였다. 유기상을 0.5N 염산 (2 x 80 ml) 및 물 (40 ml)로 추출하고, 소량의 황산나트륨에서 건조시킨 다음, 진공중에서 증발시켜 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트와 3회 혼합하고, 증발 농축시켰다. 7-플루오로-2-메틸-3-(메틸설파닐)-1H-인돌을 갈색 오일로 수득하였다 (9.67 g, 이론치의 59%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 2.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.24 (s, 광폭, 1H). LCMS: M+H = 196.