

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525128

(P2004-525128A)

(43) 公表日 平成16年8月19日(2004.8.19)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 231/02

C07C 233/15

C07C 233/25

C07C 323/29

C07C 381/10

F I

C07C 231/02

C07C 233/15

C07C 233/25

C07C 323/29

C07C 381/10

テーマコード (参考)

4H006

4H039

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-571456 (P2002-571456)

(86) (22) 出願日 平成14年3月14日 (2002.3.14)

(85) 翻訳文提出日 平成15年9月12日 (2003.9.12)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/007880

(87) 国際公開番号 W02002/072540

(87) 国際公開日 平成14年9月19日 (2002.9.19)

(31) 優先権主張番号 60/275,566

(32) 優先日 平成13年3月14日 (2001.3.14)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 390023674

イー・アイ・デュポン・ドウ・ヌムール・
アンド・カンパニーE. I. DU PONT DE NEMO
URS AND COMPANYアメリカ合衆国、デラウェア州、ウイルミ
ントン、マーケット・ストリート 100
7

(74) 代理人 100060782

弁理士 小田島 平吉

(72) 発明者 アニス、ゲイリー・デイビッド

アメリカ合衆国ペンシルベニア州1935
オランダバーグ・フランクリンロード1
3

最終頁に続く

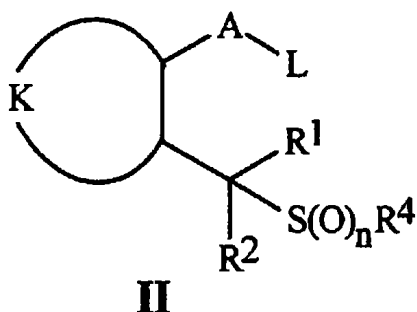
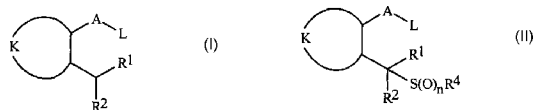
(54) 【発明の名称】 オルトアルキル化の改良された方法

(57) 【要約】

本発明は、

式 I I

【化1】



(式中、

AはOまたはN-Lであり；

各Lは独立してHまたはアシル基であり；

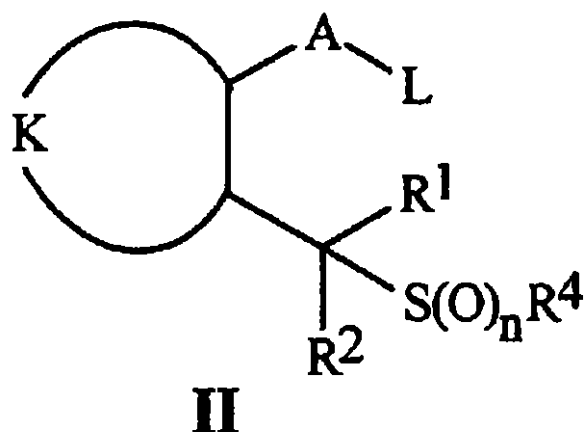
Kは、2個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていてもよい、フェニル環、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I

【化 1】



10

(式中、

A は O または N - L であり；

20

各 L は独立して H またはアシル基であり；

K は、2 個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていて
もよい、フェニル環、5 員もしくは 6 員芳香族複素環または芳香族 8 員、9 員もしくは 1
0 員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

R¹ は H、C₁ ~ C₄ アルキルまたは CO₂ R³ であり；R² は H または C₁ ~ C₄ アルキルであり；R³ は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

n は 0、1、または 2 であり；

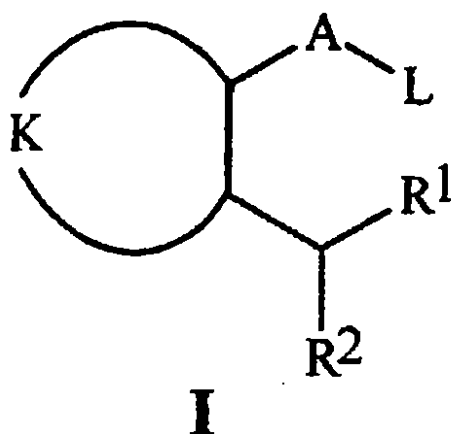
R⁴ は CHR¹R² である）

の化合物を、パラジウムを含む触媒の存在下で水素化し、式 I の化合物を生成せしめるこ
とを含んでなる、

30

式 I

【化 2】



40

(式中、A、L、K、R¹、R² および R³ は式 I I に関して定義されているとおりであ
る)

50

の化合物の製造方法。

【請求項 2】

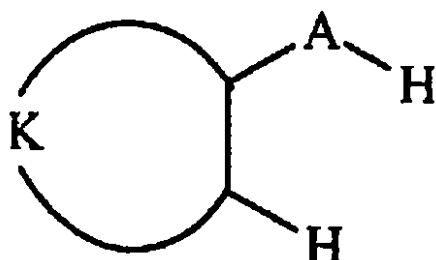
n が 0 である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

A が式 I における N - L であり、水素化ステップの前に、

(a) 式 I I I

【化 3】



10

III

20

(式中、A は N - H であり、K は式 I に関して定義されているとおりである)

の化合物を、式 I V

$R^1 R^2 CHS(O)R^4$

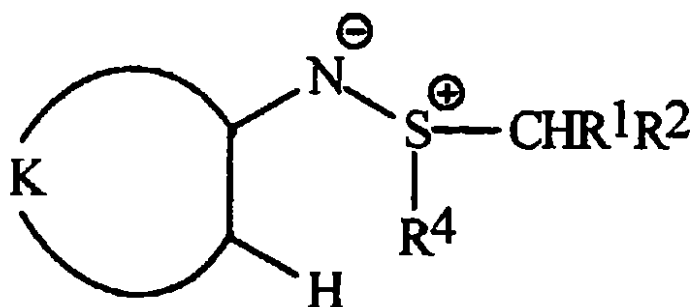
I V

(式中、 R^4 は $CHR^1 R^2$ であり、 R^1 および R^2 は式 I に関して定義されているとおりである)

の化合物と、活性化剤の存在下で接触させ、同時にまたはその後に、接触物に塩基を添加して式 V

【化 4】

30



40

V

(式中、K、 R^1 、および R^2 は式 I に関して定義されているとおりであり、 R^4 は $CHR^1 R^2$ である)

の化合物を生成せしめ；

(b) 式 V の化合物を転位させ、A が N - L であり、各 L が H であり、n が 0 である式 I I の化合物を生成せしめ；

(c) 場合により各 L が H である式 I I の化合物をアシル化し、少なくとも 1 つの L がア 50

シル基である式 I I の化合物を生成せしめ；そして

(d) 場合により n が 0 である式 I I の化合物を酸化し、 n が 1 または 2 である式 I I の化合物を生成せしめること、
をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ (a) における活性化剤が三酸化イオウである請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (b) をナトリウムメトキシドの存在下でトルエン中で行う請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

パラジウム触媒がパラジウムに対して約 5 重量 % ~ 約 20 重量 % のスズをさらに含む請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

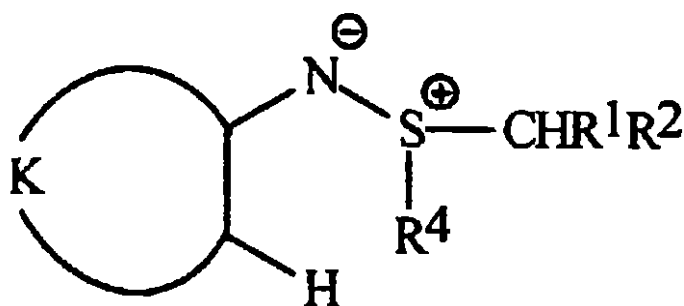
【請求項 7】

スズの量がパラジウムの約 8 重量 % ~ 約 12 重量 % である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

式 V

【化 5】



V

10

20

30

40

(式中、

K は、2 個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていてもよい、フェニル環、5 員もしくは 6 員芳香族複素環または芳香族 8 員、9 員もしくは 10 員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

R¹ は H、C₁ ~ C₄ アルキルまたは CO₂ R³ であり；

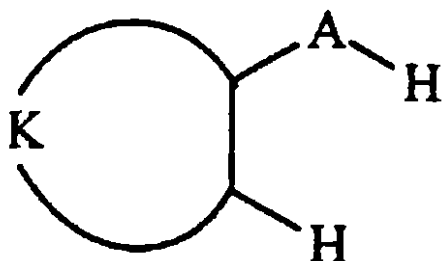
R² は H または C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R³ は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R⁴ は CHR¹ R² である) の化合物を製造するにあたり、

(a) 式 I I I

【化 6】



10

III

(式中、A はNHであり、K は式 V に関して定義されているとおりである)

の化合物を、式 I V

$R^1 R^2 C H S (O) R^4$

I V

(式中、 R^4 は $C H R^1 R^2$ であり、 R^1 および R^2 は式 V に関して定義されているとおりである)

20

の化合物と、不活性溶媒中で活性化剤としての三酸化イオウの存在下に接触させて反応性生物を生成せしめ、不活性溶媒中の反応生成物を塩基の水溶液で洗浄して式 V の化合物を生成せしめることを含む方法。

【請求項 9】

不活性溶媒がジクロロメタンおよび 1, 1, 2, 2 - テトラクロロエタンの少なくとも 1 つを含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

不活性溶媒がジクロロエタンを含む請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

塩基がアルカリ金属炭酸塩、水酸化物またはリン酸塩から選択される請求項 8 に記載の方法。 30

【請求項 12】

三酸化イオウの量が式 I I I の化合物の量に対して約 1 . 8 ~ 2 . 2 当量である請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

三酸化イオウの量が式 I I I の化合物の量に対して約 1 . 9 ~ 2 . 1 当量である請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

式 I V の化合物の量が三酸化イオウの量に対して約 0 . 5 ~ 3 当量である請求項 8 に記載の方法。 40

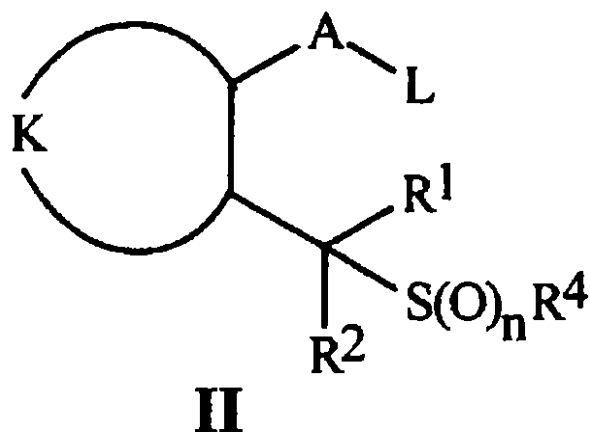
【請求項 15】

式 I V の化合物の量が三酸化イオウの量に対して約 1 ~ 2 当量である請求項 14 に記載の方法

【請求項 16】

式 I I

【化 7】



10

(式中、

AはNHであり；

LはHであり；

Kは、2個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていて
もよい、フェニル環、5員もしくは6員芳香族複素環または芳香族8員、9員もしくは1
0員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

R¹はH、C₁～C₄アルキルまたはCO₂R³であり；R²はHまたはC₁～C₄アルキルであり；R³はC₁～C₄アルキルであり；R⁴はCHR¹R²である)

の化合物を製造するにあたり、

請求項8に記載した方法と、溶媒中で式Vの化合物を転位させて式IIの化合物を得るそ
の後のステップを含む方法。

【請求項17】

転位溶媒が非プロトン性溶媒を含む請求項16に記載の方法。

【請求項18】

転位溶媒がトルエンを含み、転位塩基がナトリウムメトキシドを含む請求項17に記載の
方法。

【請求項19】

R¹がHまたはCO₂CH₃であり、R²がHであり、R⁴がCH₃またはCH₂CO₂
CH₃である請求項1～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

R¹がHであり、R²がHであり、R⁴がCH₃である請求項19に記載の方法。

【請求項21】

Kが、2個の近接する炭素原子と共に、場合によりハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁
～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄ハロアルコキシ、フェニルおよ
びフェノキシから独立して選択される1個もしくはそれ以上の基で置換されていてよい
フェニル環であり、各フェニルまたはフェノキシ基は場合によりハロゲン、C₁～C₄ア
ルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルキルおよびC₁～C₄ハロアルコキ
シから独立して選択される1個もしくはそれ以上の基で置換されていてよい請求項1～
20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

(a) S, S-ジメチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルフィルイミ
ン、

30

40

50

(b) 2 [(メチルチオ)メチル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンアミン、および

(c) 2 - [(メチルスルフィニル)メチル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンアミン

から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オルトアルキル化芳香族アルコール類およびアミン類の調製のための改良された方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

オルトアルキル化アニリン類およびフェノール類は、植物防疫剤、医薬品、および他のファインケミカル調製における重要な成分である。アニリン類およびフェノール類の典型的なフリーデル・クラフツ型のアルキル化は、結果として一般的にパラ位およびオルト位のアルキル化につながり、さらにポリアルキル化となる場合も多い。アニリン類およびフェノール類のフリーデル・クラフツ型のアクリル化により一般的に一置換のみが得られるが、置換はさらにパラ位およびオルト位で起こり得るとともに、アシルカルボニル部分の還元的除去に必要な反応状態は、分子上の他の官能性と両立しがたいとみられる。

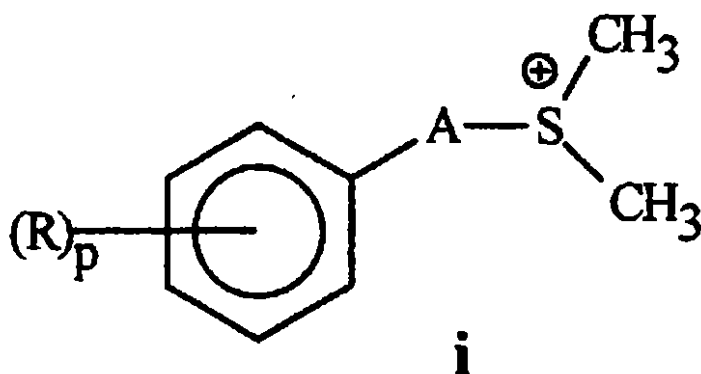
20

【0003】

1970年代に、ポール・ガスマンは位置選択性のオルトアルキル化を生じる代替の合成法の開発を誘導した(主要文献については、例えば、(非特許文献1、2、3、4)参照)。ガスマン法は、アニリンまたはフェノールから式 i

【0004】

【化1】



30

【0005】

(式中、AはNHまたはOであり、(R)_pは場合による置換基を示す)および硫化ジメチルなどのアルキルチオエーテルを有すると考えられる中間種を生成し、次亜塩素酸または亜塩素酸t-ブチルなどの薬剤を酸化することを含む。

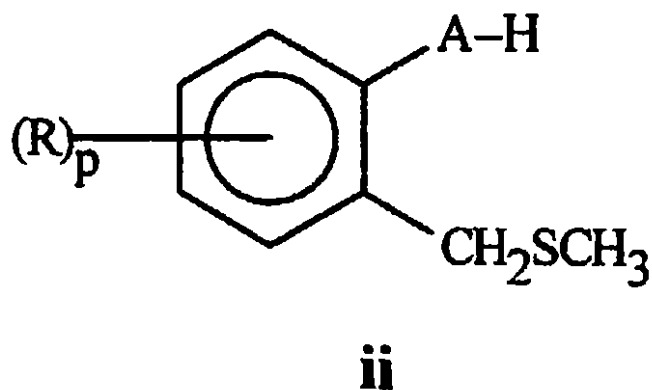
40

【0006】

トリエチルアミンまたはナトリウムメトキシドなどの塩基による処理は転位をもたらす、式 i i

【0007】

【化2】



10

【 0 0 0 8 】

(式中、 A は N H または O であり、 (R)_p は場合による置換基を示す) によって示されるオルトアルキルチオアルキル化合物が得られる。

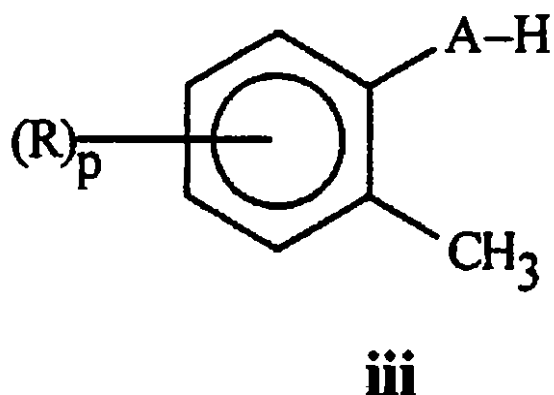
【 0 0 0 9 】

最後に、ラニーニッケルによる脱硫処理によりアルキルチオアルキル基が式 i i i

【 0 0 1 0 】

【 化 3 】

20



30

【 0 0 1 1 】

(式中、 A は N H または O であり、 (R)_p は場合による置換基を示す) によって示されるアルキル基に開裂される。

【 0 0 1 2 】

この方法は芳香族アルキル化のフリーデル・クラフツ法に対する興味深い代替を提供するが、その条件は工業規模での調製には理想的ではない。特に不利な点は、アルキルチオアルキル基をアルキルに開裂するためのラニーニッケルの使用である。ラニーニッケルは真の触媒の代わりに試薬として用いられ、したがって費用がかかる。さらに、自然発火性であり、水に浸けておかなければならない。使いきった材料の水中でのスラリー化や下水管に流すことは、(非特許文献 2) によって提案されているが、同論説ではこのような処分が環境的に不健全であることを認めている。より満足できるラニーニッケルの代案が、これを使用している工業生産において必要とされている。

40

【 0 0 1 3 】

この方法の別の不利な点は、式 i によって示された種を調製するために用いられる手順が、 - 5 0 前後の低温に依拠する場合が多いという点である。冷却は費用がかかるため、このような低温を維持する必要は化学薬品の工業生産において望ましくない。

【 0 0 1 4 】

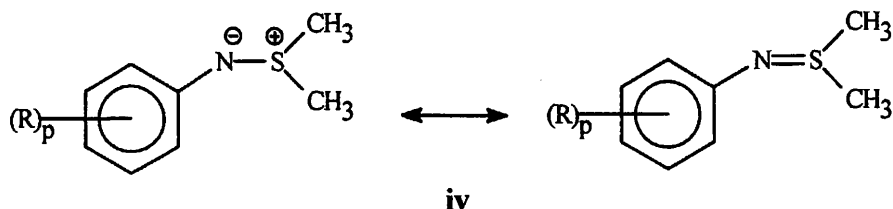
(非特許文献 5) は、やはり低温下に N - クロロスクシンイミドまたは N - クロロベンゾ

50

トリアゾールによって活性化される硫化ジメチルでのアニリン類の処理による、式 i によって示した種の調製および分離を報告している。この文献は、式 i i によって示した化合物への転位は開示していない。(特許文献 1) は、式 1 の対応化合物のジクロロメタン溶液を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄することによって式 i v

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



10

【 0 0 1 6 】

(式中、(R) p は場合による置換基を示す。) のイリドの調製を開示しており、これは 2 - (トリフルオロメチル) - アニリン、硫化ジメチルおよび N - クロロスクシンイミドから形成される。

【 0 0 1 7 】

(特許文献 1) は、場合により触媒作用的なスクシンイミドの存在下で、式 i v のイリドを加熱することによる式 i i の化合物の調製も開示している。

20

【 0 0 1 8 】

(非特許文献 6) および(非特許文献 7) では、室温に近い温度でクロロホルム中の硫化ジメチル、五酸化リンおよびトリエチルアミンによる処理により、式 i v によって示された容易に分離可能なイリドにアニリン類を変換できることが報告されている。この反応において、トリエチルアミン塩基は式 i によって示された中間種を脱プロトン化すると推定し得る。次に、式 i v によって示された中間イリドは、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、または塩基を添加せずともアルコール類または水などのプロトン性溶媒中で式 i i によって示したオルトアルキルチオアルキル化合物へ転位することが報告されている(非特許文献 8 も参照)。この方法では低温の必要を回避するため、工業的にさらに興味深い

30

【 0 0 1 9 】

潜在的に低いコストおよび廃棄物の容易な処理により、三硫化イオウが五酸化リンよりも工業的に魅力である。(特許文献 2) は、ジメチルスルホキシドによる三酸化イオウを調製するための工程を開示し、(非特許文献 9) は、芳香族アミン類との反応においてジメチルスルホキシドを活性化し、塩基による処理後に式 i v によって示されたイリドを形成する三酸化イオウの使用を報告している。ジメチルスルホキシドの三酸化イオウ複合体の p - トルエンスルホンアミドとの反応について、この文献は低い収量を示すクロロホルムなどの共溶媒を報告している。ジメチルスルホキシドの三酸化イオウ複合体の芳香族アミン類との反応について、この文献は共溶媒を回避し、DMSO : SO₃ : 芳香族アミン比 4 ~ 6 : 1 : 0 . 6 ~ 0 . 9 を開示し、DMSO : SO₃ 比が 2 ~ 3 : 1 を超えることを推奨している。この文献には、ジメチルスルホキシドの活性化剤として無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、シクロヘキシルカルボジイミド、および五酸化リンの使用も記載されている。この文献には芳香族アミン類からのイリドの転位は報告されていない。

40

【 0 0 2 0 】

上記の文献のうちいずれもこの方法によって要求される式 i i から式 i i i への脱硫変換のためのラニーニッケルに対する有用な代替物を開示していない。(特許文献 3) および(特許文献 4) はそのような代替物を開示している。

【 0 0 2 1 】

50

(特許文献3)は電解脱硫を用いて、2-(メチルチオメチル)-6-(トリフルオロメチル)アニリンまたはその対応スルホキシドあるいはスルホンに還元している。この方法では、有機物質が高度に溶解性ではありえない極性溶媒に加えて大量の四級アンモニウム塩電解質の使用を必要とする。(特許文献3)は、スルホキシド類およびスルホン類が硫化物類よりも容易に還元されることを報告している。硫化物類のスルホキシド類またはスルホン類への酸化は追加のステップを必要とする。望ましくない潜在的な副反応は、ハロゲン置換基の還元である。トリフルオロメチルのジフルオロメチルへの還元を回避するために、(特許文献3)は、変換が85~90%を超える前に反応を停止させること、または極性反応混合物から生成物を連続的に抽出することを推奨しているが、これには極性反応媒体から反応物および生成物の相分離を防止する必要もあり得る。 10

【0022】

(特許文献4)では予備硫化コバルトモリブデン触媒による水素化脱硫を用いて、2-(メチルチオメチル)-6-(トリフルオロメチル)アミンを2-(メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリンに還元している。この反応のための好ましい温度は150~250である。さらに、実際の反応速度を得るには3400kPaを超える水素圧が好ましい。

【0023】

これらの方法の工程要件および制限の点から見て、式iiを式iiiに脱硫変換するには別の改良が必要である。このような改良が今も見出された。

【0024】

20

【特許文献1】

米国特許第4,496,765号明細書

【特許文献2】

米国特許第3,527,810号明細書

【特許文献3】

米国特許第4,404,069号明細書

【特許文献4】

米国特許第4,806,687号明細書

【非特許文献1】

P. G. ガスマン (Gassman) および G. グリュッツマッハー (Gruetzma 30
cher) 著「Am. Chem. Soc.」1973年、第95巻、p. 588~589

【非特許文献2】

P. G. ガスマンおよび G. グリュッツマッハー 著「Org. Syn., Coll.」第 40
VI 巻、p. 581~583

【非特許文献3】

P. G. ガスマンおよび H. R. ドリュース (Drewes) 著「J. Am. Chem. Soc.」1978年、第100巻、p. 7600~7610

【非特許文献4】

P. G. ガスマンおよび D. R. アミック (Amick) 著「J. Am. Chem. Soc.」1978年、第100巻、p. 7611~7619 40

【非特許文献5】

A. D. ドーソン (Dawson) および D. スウェルン (Swern) 著「J. Org. Chem.」1977年、第42巻、p. 592~597

【非特許文献6】

P. クラウス (Claus) および W. ビュクディリック (Vycudilik) 著「Tetrahedron Lett.」1968年、p. 3607~3610

【非特許文献7】

P. クラウスおよび W. ビュクディリック 著「Monatssch. Chem.」1970年、第101巻、p. 396~404

【非特許文献8】

50

P. クラウスとW. リーダー (Rieder) 著「Monatsh. Chem.」1972年、第103巻、p. 1163~1177

【非特許文献9】

T. E. パルキー (Varkey)、G. F. ウィットフィールド、およびD. スウェルン著「J. Org. Chem.」1974年、第39巻、p. 3365~3372

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

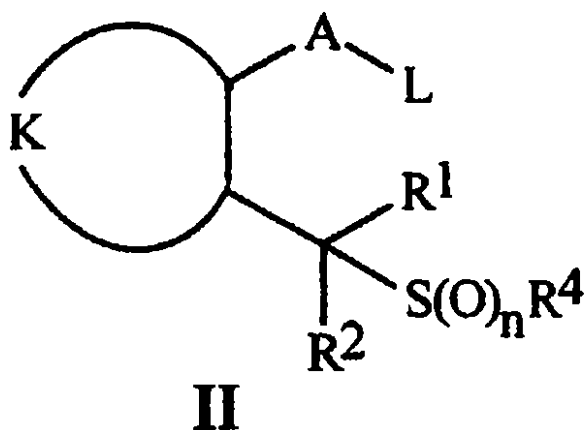
【0025】

本発明は式II

【0026】

10

【化5】



20

【0027】

(式中、

AはOまたはN-Lであり；

各Lは独立してHまたはアシル基であり；

Kは、2個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていて
もよい、フェニル環、5員もしくは6員芳香族複素環または芳香族8員、9員もしくは1
0員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

30

R¹はH、C₁~C₄アルキルまたはCO₂R³であり；

R²はH、またはC₁~C₄アルキルであり；

R³はC₁~C₄アルキルであり；

nは0、1、または2であり；

R⁴はCHR¹R²である)

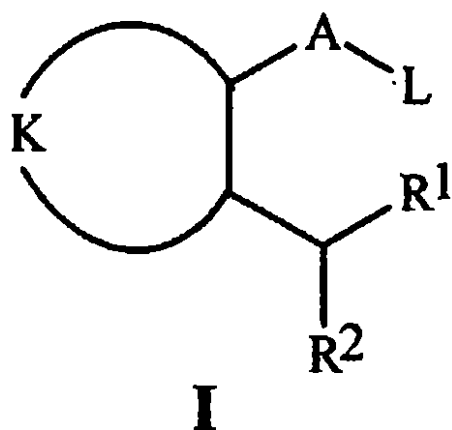
の化合物を、パラジウムを含む触媒の存在下で水素化し、式Iの化合物を生成せしめるこ
とを含んでなる、

式I

40

【0028】

【化6】



10

【 0 0 2 9 】

(式中、A、L、K、R¹、R² および R³ は式 I I に関して定義されているとおりである)

の K 号物の製造方法に関する。

【 0 0 3 0 】

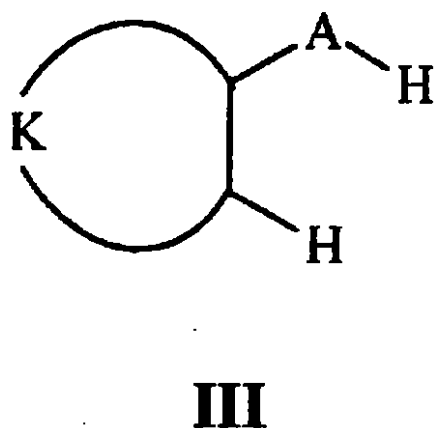
本発明は、A が式 I における N - L であり、水素化ステップの前に、

(a) 式 I I I

20

【 0 0 3 1 】

【 化 7 】



30

【 0 0 3 2 】

(式中、A は NH であり、K は式 I に関して定義されているとおりである)

の化合物を、式 I V

$$R^1 R^2 C H S (O) R^4$$

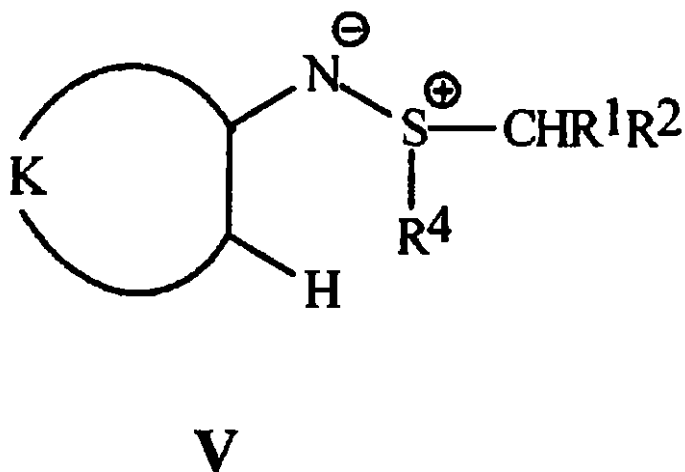
40

I V

(式中、R⁴ は C H R¹ R² であり、R¹ および R² は式 I に関して定義されているとおりである) の化合物と、活性化剤の存在下で接触させ、同時にまたはその後に、接触物に塩基を添加して式 V

【 0 0 3 3 】

【 化 8 】



10

【 0 0 3 4 】

(式中、 K 、 R^1 、および R^2 は式Iに関して定義されているとおりであり、 R^4 は $CH_2R^1R^2$ である)

の化合物を生成せしめ；

(b) 式Vの化合物を転位させ、 A が $N-L$ であり、各 L が H であり、 n が0である式I 20
Iの化合物を生成せしめ；

(c) 場合により各 L が H である式IIの化合物をアシル化し、少なくとも1つの L がア
シル基である式IIの化合物を生成せしめ；そして

(d) 場合により n が0である式IIの化合物を酸化し、 n が1または2である式IIの
化合物を生成せしめること、
をさらに含む前記方法に関する。

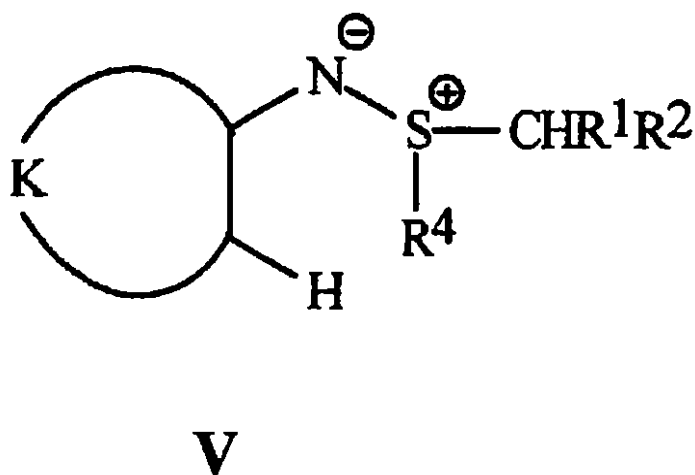
【 0 0 3 5 】

特に、本発明は、式V

【 0 0 3 6 】

【 化 9 】

30



40

【 0 0 3 7 】

50

(式中、

Kは、2個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されているもよい、フェニル環、5員もしくは6員芳香族複素環または芳香族8員、9員もしくは10員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

R^1 はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $CO_2 R^3$ であり；

R^2 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

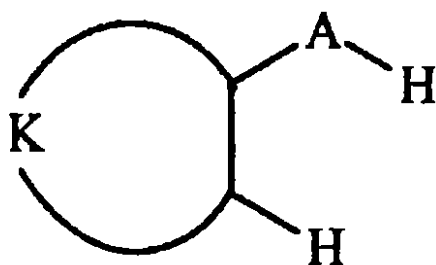
R^4 は $CH R^1 R^2$ である)の化合物を製造するにあたり、

(a) 式 III

【0038】

【化10】

10



20

III

【0039】

(式中、AはNHであり、Kは式Vに関して定義されているとおりである)

の化合物を、式 IV

$R^1 R^2 CHS(O) R^4$

IV

30

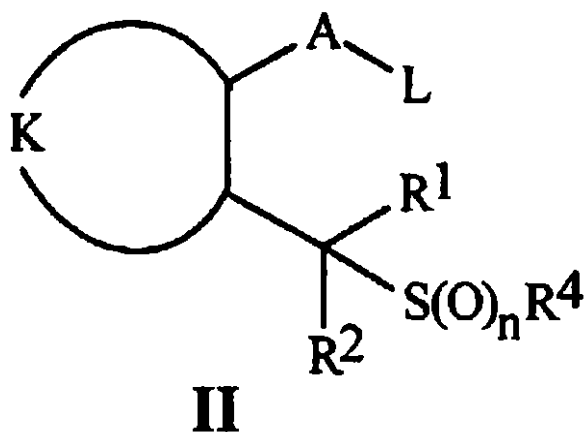
(式中、 R^4 は $CH R^1 R^2$ であり、 R^1 および R^2 は式Vに関して定義されているとおりである)の化合物と、不活性溶媒中で活性化剤としての三酸化イオウの存在下に接触させて反応性生物を生成せしめ、不活性溶媒中の反応生成物を塩基の水溶液で洗浄して式Vの化合物を生成せしめることを含む方法に関する。

【0040】

本発明はさらに、式 II

【0041】

【化11】



10

【 0 0 4 2 】

(式中、

A は NH であり；

L は H であり；

K は、2 個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていて
もよい、フェニル環、5 員もしくは 6 員芳香族複素環または芳香族 8 員、9 員もしくは 1
0 員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

20

R^1 は H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $CO_2 R^3$ であり；

R^2 は H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 は $CH R^1 R^2$ である）

の化合物を製造するにあたり、

直前で記載した方法と、溶媒中で式 V の化合物を転位させて式 II の化合物を得るその後の
ステップを含む方法に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明は、S，S - ジメチル - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィリ
イミン、2 [(メチルチオ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンアミン、およ
び 2 - [(メチルスルフィニル) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンアミ
ンなど、以上の方法において有用な式 I、II、および III の新規な化合物にも関する
。

30

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 4 4 】

単独または「アルキルアリル」など複合語のいずれかで用いられる「アルキル」という語
は、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、または異なるブチル、ペンチル、または
ヘキシル異性体などの直鎖状または分岐型アルキルを含む。「アルコキシ」は、例えば、
メトキシ、エトキシ、プロピロキシ、イソプロピロキシ、および異なるブトキシ、ペント
キシ、およびヘキシルオキシ異性体を含む。

40

【 0 0 4 5 】

単独または「ハロアルキル」など複合語のいずれかで用いられる「ハロゲン」という語は
、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を含み、フッ素および塩素が本発明の工程のために
好ましい。

【 0 0 4 6 】

本願明細書で用いる「アリル」という語は、芳香族環系またはそれから誘導される遊離基
を指す。「芳香族環系」という語は、環状環系が芳香族（ここで芳香族は、環系に対して
ヒュッケル則が満たされることを示す）である完全に不飽和の炭素環および複素環を示す
。「芳香族環状炭素系」という語は、すべての環員が炭素原子である環系を含み、完全に
芳香族環系および多環式環系の少なくとも 1 つの環が芳香族である（ここで芳香族はヒュ

50

ツケル則が満たされていることを示す)環系を含む。「複素環状環」または「複素環状環系」という語は、少なくとも1個の環状原子が炭素である環または環系を示し、各ヘテロ環状環が4個以下の窒素、2個以下の酸素、および2個以下のイオウを含むという条件で、窒素、酸素、およびイオウからなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む。複素環状環は、水素の置換によって入手可能な炭素または窒素により前記炭素または窒素上に付着させることができる。「芳香族ヘテロ二環式環系」という語は、完全に芳香族の複素環、および多環式環系の少なくとも1つの環が芳香族である(ここで芳香族はヒュッケル則が満たされていることを示す)複素環を含む。近接する2個の炭素原子と結合されるKの適切な基の例は、ベンゼン、チオフエン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、トリアジン、トリアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、フラン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサチアゾールなどの芳香族およびヘテロ芳香族の5員環および6員環、およびナフタレン、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、インドール、イソインドール、ナフチリジン、インダゾール、ベンゾピロール、ベンゾトリアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアジアゾール、およびベンズイソチアゾールなど単核芳香族構造物の組合せを含む多環式環を含有する基である。また、環の1個が芳香族であり他の1個が飽和している二環式構造物を包含し得る。例としては、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ジヒドロインドール、ジヒドロイソインドール、およびジヒドロベンゾピランなどの化合物が挙げられる。本発明の工程に適した莫大な種類のこれらアリル環系、およびこれらアリル環系を調製するための方法は当業界において公知である。広範な概説については、有機化学全書(Comprehensive Organic Chemistry)、D.バルトン(Barton)およびW.D.オリス(Ollis)編、ペルガモン プレス(Pergamon Press)、ニューヨーク、1979年、1~6巻;複素環式化学全書(Comprehensive Heterocyclic Chemistry)、A.R.カトリツキー(Katritzky)およびC.W.リース(Rees)編、ペルガモン プレス、ニューヨーク、1984年、1~8巻;複素環式化学全書II(Comprehensive Heterocyclic Chemistry II)、A.R.カトリツキー、C.W.リース、およびE.F.V.スクリベン(Scriven)編、ペルガモン プレス(Pergamon Press)、ニューヨーク、1996年、1A~11巻;およびそれらの中の引例を参照のこと。

【0047】

アリル基上の適切な置換基は、当業者によって理解されるパラジウム触媒作用的水素化反応の条件下には還元可能ではない部分である。有機基の水素化に対する感受性の概説については、P.N.ライランダー(Rylander)著、「有機合成における触媒作用的水素化(Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses)」、アカデミック プレス(Academic Press)、ニューヨーク、1979年、およびM.フライフェルダー(Freifelder)著、「有機合成法における触媒作用的水素化および注解(Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis Procedures and Commentary)」、ジョン・ワイリー(John Wiley)&サンズ(Sons)、ニューヨーク、1978年を参照のこと。例えば、これらの水素化反応条件に対して抵抗性の置換基としては、フッ素および塩素などのハロゲン類;直鎖状、分岐型、およびシクロアルキル基;直鎖状および分岐型のアルコキシ基;直鎖状および分岐型のハロアルキル基;直鎖状および分岐型のハロアルコキシ基;フェノキシなどのアリルオキシ基(アルキルなどの追加の置換基を含有し得る);カルボン酸基;シアノ基;アリルおよびアリルアルキル基(アルキルなどの追加の置換基を含有し得る)、例えば、4-メチルベンジルまたは4-エチルピリジニルが挙げられる。

【0048】

以下が好ましい:

10

20

30

40

50

1 : A が 0 以外である本発明の方法および化合物。

2 : R^1 が H または CO_2CH_3 であり、 R^2 が H であり、 R^4 が CH_3 または $CH_2CO_2CH_3$ である本発明の方法および化合物。

3 : R^1 および R^2 が H である本発明の方法および化合物。

4 : K が、2 個の近接する炭素原子と共に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから独立して選択される 1 個以上の基で場合により置換されている本発明の方法および化合物。

5 : K が、2 個の近接する炭素原子と共に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、およびフェノキシから独立して選択される 1 個以上の基で場合により置換されたフェニル環であり、各フェニルまたはフェノキシ基がハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから独立して選択される 1 個以上の基で場合により置換されている本発明の方法および化合物。 10

6 : K が、2 個の近接する炭素原子と共に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから独立して選択される 1 個以上の基で場合により置換されたフェニル環である本発明の方法および化合物。

7 : フェニル環がハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシパラ～A で置換されている 6 の方法および化合物。

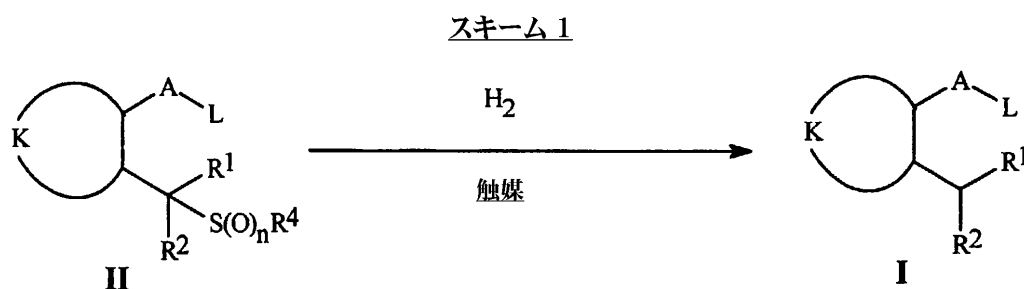
【0049】

20

スキーム 1 に示したように、式 I のオルトアルキル化芳香族アルコール類およびアミン類、およびそのアシル化誘導体は、式 I I

【0050】

【化 12】



30

【0051】

(式中、

n は 0、1、または 2 であり；

A は O または N - L であり；

各 L は独立して H またはアシル基であり；

K は、2 個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていてもよい、フェニル環、5 員もしくは 6 員芳香族複素環または芳香族 8 員、9 員もしくは 10 員融合炭素二環式または複素二環式環系であり； 40

R^1 は H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは CO_2R^3 であり；

R^2 は H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 は CHR^1R^2 である) の化合物から製造することができる。

【0052】

式 I および I I において、L で示したアシル基は、カルボニル、すなわち $C(O) - R^a$ によって結合された基であると理解される。さらに R^a は、水素化条件、例えば、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシと両立するいずれの基でもあり得る。各 R^a は、L の各発生に対して独立して選択される。 50

【 0 0 5 3 】

スキーム 1 に示した変換は、水素の存在下にパラジウムを含む触媒の使用によって達成することができる。触媒は、パラジウムに加えてスズを含み、イオウによる中毒に抵抗することが好ましい。触媒の活性部分は、パラジウムおよび場合によりスズのみを含有することができ、またはさらに性能を増強する他の材料を含むことができる。パラジウムの約 5 重量% ~ 約 20 重量% のスズを含む触媒が好ましい。(これは、例えば、パラジウム 1000 mg が存在する場合には、スズの量が約 50 mg ~ 約 200 mg であることを意味する。) スズの含有量は、パラジウムの約 8 重量% ~ 約 12 重量% であることがさらに好ましい。

【 0 0 5 4 】

本発明において使用される触媒は担体、最も好ましくは高い比表面積を有する担体で支持されることが好ましい。このような担体としては、例えば、活性炭または炭素、シリカゲル、アルミナもしくはマグネシアが挙げられる。担体は、サイズ分布が一般的にスラリー用途には 5 ~ 100 μm 、固定床用途には約 0.8 ~ 4 mm であり、一般的に約 300 ~ ほぼ 2000 m^2/g の BET (ブルナウアー・エメット・テラー法) 表面積を有する多孔性粒状固形物であることが好ましい。触媒担体は潜在性の酸性、中性、または塩基性 pH を有するように製造することができる。場合により触媒担体は、アルカリ金属塩および/または焼成あるいは酸洗いによる含浸など、当業界において一般に知られた 1 種類以上の方法による金属付着前に処理することができる。触媒担体は活性炭または炭素支持体であることが好ましい。活性炭または炭素支持体は、スラリー用途には約 20 μm 、固定床用途には 3 mm の平均粒径を有し、約 700 ~ 約 1600 m^2/g の BET 表面積を有することが好ましい。

【 0 0 5 5 】

パラジウム触媒は一般的に、塩化パラジウム (II) などのパラジウム化合物を還元剤と接触させることによって調製される。塩化スズ (II) または塩化スズ (IV) などのスズ化合物をパラジウム化合物とともに含めることによって、還元によりパラジウムとスズの触媒作用的な混合物が得られる。

【 0 0 5 6 】

担体上でパラジウム触媒を調製するには、塩化パラジウム (II) などの可溶性パラジウム化合物の、好ましくは塩酸を含有する水溶液を調製し、この溶液を担体に添加するのが標準的な方法である。次いで、水を蒸発させ、パラジウム化合物を担体基質中に沈着させる。溶液は、例えば、限定されないが、浸漬、噴霧などを含む当業界において一般に知られた方法によって担体に添加することができる。次いで、乾燥または部分的に乾燥した複合材料をパラジウムを還元するのに十分な時間にわたって還元剤と接触させる。このような方法は、R. モジング (Mozingo) による「有機合成 (Organic Syntheses)」、論文集 3 巻、ウィリー、ニューヨーク、1955 年、p. 685 ~ 690 に記載されている。

【 0 0 5 7 】

担体上のパラジウム触媒にスズを含めるには、上記の方法を変更し、塩化スズ (II) または塩化スズ (IV) などの可溶性化合物を、担体への適用前に可溶性パラジウム化合物の溶液中に含めることができる。あるいは、可溶性パラジウムおよび可溶性スズ化合物の別々の溶液を調製し、引き続き担体に適用することができる。

【 0 0 5 8 】

場合により、パラジウムおよびスズの還元が水素化反応器のインサイツで起こるスキーム 1 の工程用に触媒前駆体を水素化反応器に添加することができる。触媒は使用前に還元剤で予備還元されることが好ましい。

【 0 0 5 9 】

担体上に支持されたパラジウム触媒を調製するための別の方法としては、懸濁担体、および可溶性スズ化合物を場合により含有する可溶性パラジウムの溶液を含む混合物を還元剤と接触させるステップが挙げられる。支持パラジウム - スズ触媒を調製する別の方法は、

10

20

30

40

50

パラジウム化合物の溶液を担体上へ蒸発させ、次いで四塩化スズ（Ⅳ）などの揮発性スズ化合物の蒸気を、還元剤と接触させる前に担体に適用するステップを含む。さらに、望ましくない対イオンを選択的に除去するような溶媒洗浄を場合により行い、または行わないで選択的沈殿などによって、担体上にパラジウムおよび／またはスズ化合物を沈着させるために、さまざまな他の方法または代替の方法が可能である。

【0060】

パラジウムおよび任意のスズ化合物を担体に適用し、次いで還元するステップの代替として、担体を最初に還元剤で含浸させ、次いでパラジウムおよび任意のスズ化合物を担体に適用することができる。次いで、残留する還元剤を洗浄し、または担体から除去することができる。この方法では担体粒子の表面近くに金属を優先して沈着させることができる。 10

【0061】

触媒を調製するために、水溶性であるパラジウム化合物を用いることができる。これには、例えば、酢酸パラジウム（Ⅱ）、アセチルアセトン酸パラジウム（Ⅱ）、臭化パラジウム（Ⅱ）および塩化パラジウム（Ⅱ）が含まれるが、これらに限定されない。塩化パラジウム（Ⅱ）が一般に好ましい。

【0062】

触媒を調製するために有用な化合物としては、水溶性または担体上での気相を可能にするに十分に揮発性であるようなものが挙げられる。これらには塩化スズ（Ⅱ）、塩化スズ（Ⅳ）、シュウ酸スズ（Ⅱ）、硝酸スズ（Ⅱ）、スズ酸ナトリウムなどが含まれる。一般的には、塩化スズ（Ⅱ）および塩化スズ（Ⅳ）が入手しやすいため用いられる。 20

【0063】

パラジウムおよび任意のスズを化学的に還元するために使用される還元剤は一般に、例えば、ホルムアルデヒド、ギ酸ナトリウム、グルコース、アセトアルデヒド、水酸化ホウ素ナトリウム、水素などを含むが、これらに限定されない液相または気相のいずれかと一致している還元剤または還元環境であり得る。水素を用いる還元が還元の好ましい方法である。水素ガスを用いる還元は、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸もしくは無水酢酸などの水素化溶媒中で固体触媒前駆体の懸濁液を用いて行うことができる。水素ガスを用いて溶媒を使用する場合、温度範囲は一般に周囲温度～200（好ましくは50～150）であり、圧力は一般に気圧～20000 kPaである。水素を用いる還元は、固体触媒前駆体の存在下に窒素など不活性ガスを含む、または含まないガス状の水素を含む気相を用いて溶媒なしに行われることが好ましく、一般にこのような気相還元は、気圧または20000 kPaまでの圧力で周囲温度～500（好ましくは100～300、最も好ましくは150～250）の温度範囲で行われる。 30

【0064】

スズを含有するものを含むパラジウム触媒は、エンゲルハルト・コーポレーション（Engelhard Corporation）、化学触媒（Chemical Catalysts）、プロセス・テクノロジー・グループ（Process Technologies Group）、（米国、ニュージャージー州08830-0770、イズリン（Iselin）、101 ウッド・アベニュー（Wood Avenue））によって製造されている。 40

【0065】

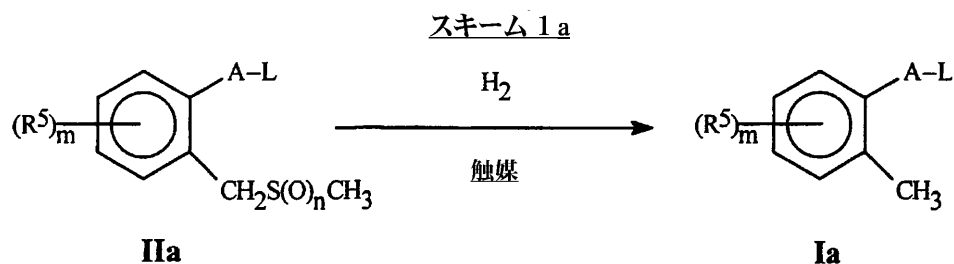
スキーム1の反応は通常、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸もしくは無水酢酸などであるが、これらに限定されない適切な有機溶媒中で $10^2 \sim 10^4$ kPa（14.5～1450 psi）の圧力で行われる。一般に約1000 kPaの水素圧により、都合の良い割合の反応が得られる。変換と達成するには、通常80～200の高温が必要である。

【0066】

スキーム1aに示したのは、Kが、近接する2個の連結炭素原子と共に、場合により置換されていてよいフェニル環であるスキーム1の変換の例示的な亜属である。 50

【 0 0 6 7 】

【 化 1 3 】



10

【 0 0 6 8 】

式中、 n は0、1または2であり； A はOまたはN - Lであり；各Lは独立してHまたはアシル基C(O) - R^a であり；各 R^a は、例えば、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシであり； m は0～4であり；各 R^5 はハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルまたはフェノキシから独立して選択され、各フェニルまたはフェノキシ基がハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから独立して選択される基で場合により置換されている。

20

【 0 0 6 9 】

すでに述べたように、スキーム1および1aの方法において、LはHまたはアシル基C(O) - R^a であることができ、ここで R^a は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシなどの水素化に対して安定の基であり得る。無水酢酸が低コストであるため、 R^a がメチルであることが好ましい。非アシル化アミノ基は潜在的に有毒な触媒であり得るため、それらをアシル化することによりスキーム1および1aの方法が促進される。式IIおよびIIaのアミノ（すなわちA - LがNH₂である）官能基またはヒドロキシ（すなわちA - LがOHである）官能基を、ハロゲンおよび触媒と接触させる前にアシル化誘導体に変換することができ、または以下に述べるように、水素化溶媒が無水酸を含む場合は、アシル化をその場（*in situ*）で行うことができる。

30

【 0 0 7 0 】

アミノ官能基およびヒドロキシ官能基をアシル化するためのさまざまな方法が当業者には公知である。一般に、A - LがOHまたはNH₂である式IIまたはIIaの化合物のA - L基をアシル化の工程は、化合物をアシル化剤と接触させるステップを含む。一般的なアシル化剤は対応する酸ハロゲン化物、特に酸塩化物（例えば、Cl - C(O) - R^a ）、および酸無水物（例えば、 R^a - C(O)OC(O) - R^a ）である。酸無水物は、 R^a がHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび CF_3 などの炭素結合基である場合にさらに一般的に用いられる。所望のアシル官能基がホルミルである（すなわち R^a がHである）場合、混合無水物H - C(O)OC(O) - CH₃がアシル化剤として特に有用である。 R^a がH以外、例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシである場合、アシル化剤として酸ハロゲン化物が最も有用である。しばしばアシル化反応は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、またはトルエンなどのアシル化剤に対して不活性な溶媒中で行われる。しかし、酢酸無水物などの特に安価な酸無水物アシル化剤によって、アシル化剤を溶媒として便利に用いることができる。アシル化反応は酸副産物（酸無水物アシル化剤からはカルボン酸、例えば、HO - C(O) - R^a 、および酸ハロゲン化物アシル化剤からは水素ハロゲン化物、例えば、HCl）を生成するため、反応はしばしば塩基の存在下、特に酸ハロゲン化物アシル化剤で行われる。適切な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミン類のほか、アルカリおよびアルカリ性土類金属炭酸塩などの無機塩基を挙げることができる。

40

50

アシル化反応は、4 - (ジメチルアミン) ピリジンなどのアシル化触媒の存在下で行うことができる。アシル化反応はしばしばほぼ周囲温度で行われるが、0 ~ 溶媒の沸点など広範囲の温度で行うことができる。アシル化生成物(すなわち、少なくとも1つのLがアシル基である式IIまたはIIa)は、溶媒の蒸発、結晶化、クロマトグラフィ等など従来の手段によって分離し、精製することができる。A - LがOHまたはNH₂である式IIまたはIIaの化合物をアシル化するために有用な一般的な方法については、T. W. グリーン (Greene) 著「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」、ウィリー・インターサイエンス (Wiley-Interscience)、ニューヨーク、1981年、およびその中に引用された文献のそれぞれ、101 ~ 107ページ、および223 ~ 266ページを参照のこと。この文献には化合物を脱アシル化し、遊離ヒドロキシ基およびアミノ基を形成する方法も記載されている。

10

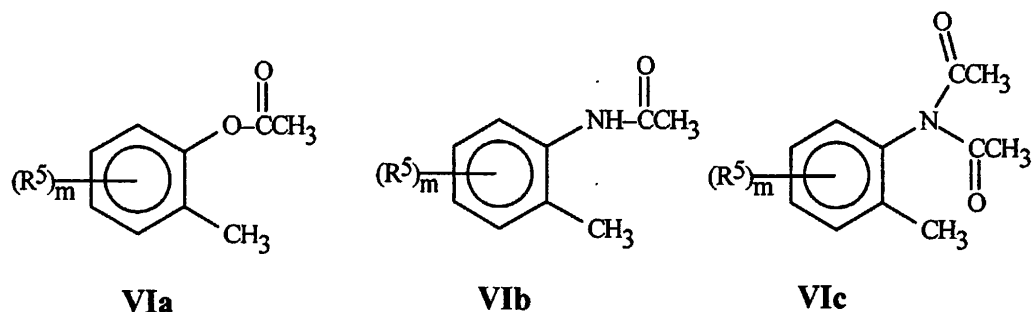
【0071】

すでに述べたように、式IIの各LがHである場合でも、水酸化溶媒として酢酸または別の酸無水物の使用により、式Iのアシル化誘導体が生じ得る。例えば、式IIaの各LがHである場合のスキーム1aの反応において、溶媒として酢酸無水物の使用は、AがOである場合に式VIaのアシル化誘導体を生成し、AがNHである場合に式VIbのアシル化誘導体および式VIcのジアシル化アニリン誘導体を生成し得る。

【0072】

【化14】

20



【0073】

式中、mは0 ~ 4であり；各R⁵は、ハロゲン、C₁ ~ C₄アルキル、C₁ ~ C₄アルコキシ、C₁ ~ C₄ハロアルキルおよびC₁ ~ C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個以上の基で場合により置換されているハロゲン、C₁ ~ C₄アルキル、C₁ ~ C₄アルコキシ、C₁ ~ C₄ハロアルキル、C₁ ~ C₄ハロアルコキシ、フェニルもしくはフェノキシから独立して選択される。

30

【0074】

式VIa、VIb、またはVIcのアセチル基は標準の化学的操作によって容易に除去し、式Iの化合物を得ることができる。例えば、アセチル基の除去はエタノール中の塩酸で処理することによって行うことができる。芳香族アミン類、例えば、式VIbおよびVIcにより、この脱アシル化法は結果として式Iaの塩酸塩が形成され、これを分離し、または塩基でさらに処理し、遊離塩基として式Iaの化合物を得ることができる。式VIa、VIb、またはVIcの化合物の式Iaの化合物への変換は、式VIa、VIb、およびVIcの化合物を分離し、別々のステップでアセチル基を除去すること、または水素化ステップから直接、粗反応生成物を処理することのいずれかによって達成することができる。

40

【0075】

スキーム1および1aの方法において、nは一般的に0であるが、当業者であればわかるように、チオエーテル部分の多数の化学的変更が可能であり、必要な場合にこれを使用し、この変換を促進することができる。これらにはチオエーテル部分がスルホキシド(nは1である)またはスルホン(nは2である)に酸化されている変更が含まれる。nが1ま

50

たは2である式ⅠⅠの化合物は、 n が0である式ⅠⅠの対応化合物を、3-クロロペルオキシ安息香酸などであるが、これに限定されない酸化剤によって、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で処理することによって調製することができる。イオウの酸化のために多数の公知の方法が利用可能であり、例えば、J. マーチ (March) 著「先進有機化学 (Advanced Organic Chemistry)」、第3版、ジョン・ウィリー：ニューヨーク、(1985)、p. 1089を参照のこと。これは追加の反応ステップを必要とするため、スキーム1および1aの方法では、 n は0であることが好ましい。

【0076】

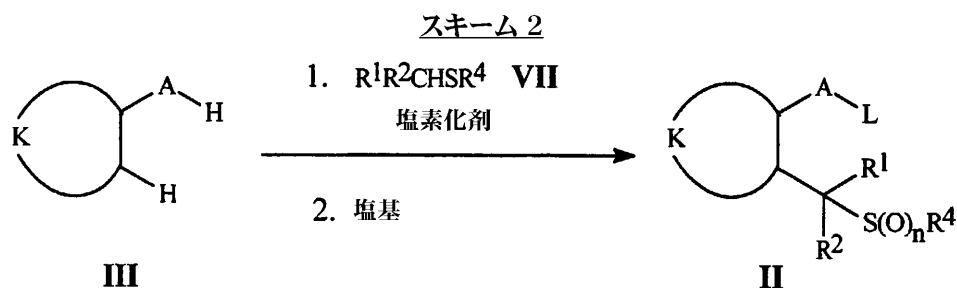
スキーム2に概略が示されているように、 n が0である式ⅠⅠの化合物は、式ⅤⅠⅠの適切なチオエーテル、および t -ブチル次亜塩素酸塩または N -クロロスクシンイミドなどの塩素化剤による処理後に、メタノール中のトリエチルアミンまたはナトリウムメトキシドなどの塩基で処理し、P. G. ガスマン、G. グリュッツマッハーによる、「J. Am. Chem. Soc.」1973年、第95巻、p. 588-589；P. G. ガスマン、G. グリュッツマッハーによる、「Org. Syn., Coll.」第ⅤⅠ巻、p. 581~583；P. G. ガスマン、H. R. ドリュースによる、「J. Am. Chem. Soc.」1978年、第100巻、p. 7600~7610；およびP. G. ガスマン、D. R. アミックによる、「J. Am. Chem. Soc.」1978年、第100巻、p. 7611~7619に記載された方法に従って転位を達成することができる。

【0077】

【化15】

10

20



【0078】

式中、

n は0であり；

AはOまたはNHであり；

LはHであり；

Kは、2個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていてもよい、フェニル環、5員もしくは6員芳香族複素環または芳香族8員、9員もしくは10員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

R^1 はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは CO_2R^3 であり；

R^2 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 は CHR^1R^2 である。

30

40

【0079】

AがNHの場合、式ⅠⅠⅠの化合物および式ⅠⅠのチオエーテルを水-非混合性溶媒中の塩素化剤と接触させ、次いで水酸化ナトリウム溶液などの水性塩基で洗浄した後に中間イリドを分離することができ、次いでこのイリドを、溶媒の非存在下、メタノールまたは水などプロトン性溶媒中、適切な塩基の存在下に非プロトン性溶媒中、またはプロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、およびスキーム3の式Ⅴから式ⅠⅠへの変換について以下に記載する塩基を組み合わせ、 n が0であり、LがHである式ⅠⅠの化合物に転位することができる。

【0080】

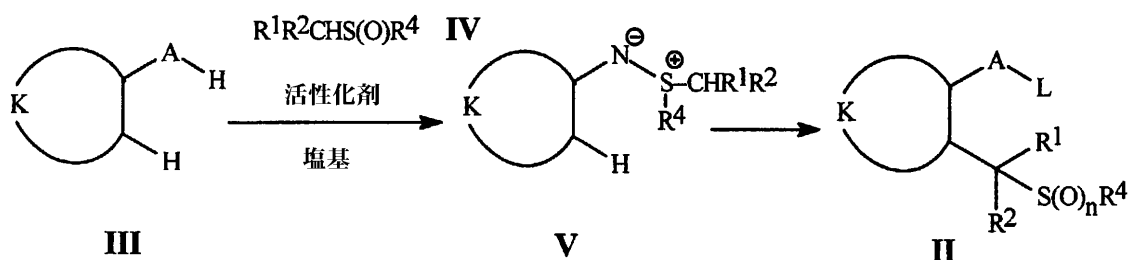
50

n が 0 であり、L が H であり、A が NH である式 I I の化合物は、スキーム 3 に示した式 I I I の対応化合物から調製することもできる。

【 0 0 8 1 】

【 化 1 6 】

スキーム 3



10

【 0 0 8 2 】

式中、

n は 0 であり；

A は NH であり；

L は H であり；

K は、2 個の近接する連結炭素原子と共に、各環または環系が場合により置換されていて
もよい、フェニル環、5 員もしくは 6 員芳香族複素環または芳香族 8 員、9 員もしくは 1
0 員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

20

R¹ は H、C₁ ~ C₄ アルキルまたは CO₂R³ であり；

R² は H または C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R³ は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R⁴ は CHR¹R² である。

【 0 0 8 3 】

スキーム 3 の方法において、式 V の中間スルフィリミン（別名イミノスルフラン）イリ
ド化合物は、P. クラウスと W. ビュクディリックによる「Tetrahedron Lett.」1968 年、p. 3607 ~ 3610；「Monatsh. Chem.」1
970 年、第 101 巻、p. 396 ~ 404；および T. E. バルキー、G. F. ウィ
ットフィールドおよび D. スウェルンによる「J. Org. Chem.」1974 年、第
39 巻、p. 3365 ~ 3372 の方法によって、酢酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物
、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、シクロヘキシルカルボジイミド、三酸化イオウ
、または 5 酸化リンなどの薬剤による処理によって「活性化」された式 I V のジアルキル
スルホキシドとの反応によって式 I I I（A が NH である）の芳香族アミンから調製され
る。反応は、-70 ~ 25 の温度で行われ、最適な温度は、用いられる溶媒および試
薬によって決まる。

30

【 0 0 8 4 】

スキーム 3 の方法において、式 V の中間イリドを分離し、またはその後の転位ステップで
分離せずに用いることができる。転位は溶媒の非存在下（米国特許第 4,496,765
号明細書参照）、メタノールまたは水中（P. クラウスおよび W. リーダーによる、「M
onatsh. Chem.」1972 年、第 103 巻、p. 1163 ~ 1177 参照）、
適切な塩基の存在下に非プロトン性溶媒中、またはプロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、
および塩基の組合せにおいて達成することができる。この反応では、ジクロロエタンなど
の塩素化アルカン類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、N, N - ジメチルベンジル
アミンなどのアミド類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族溶
媒を含めて種々のプロトン性溶媒を用いることができる。クラウンエーテルなどを用いて
可溶化することができる三級アルキル、およびトリエチルアミン、N, N - ジメチルベン
ジルアミンおよび 1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのベン

40

50

ジルアミン類、およびナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、およびカリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類を含めて種々の塩基を用いることができる。非プロトン性溶媒を含む溶媒中での式 I I への転位を達成するために、アルカリ金属アルコキシド類が特に有用であり、特に、バルク溶媒としてトルエンに添加したナトリウムメトキシドのメタノール溶液が転位を達成するために十分に作用することが見出されている。反応が溶媒中で行われる温度は通常、約 40 ~ 100 の範囲であるが、溶媒の非存在下では、必要な温度は一般に高く、すなわち約 100 ~ 200 となる。反応が溶媒の非存在下に行われる場合、有機塩基、または米国特許第 4,496,765 号明細書に記載されたスクシンイミドなどの弱酸の触媒量の包含は転位の速度を増大し得る。当業者であればわかるように、スキーム 3 の方法によって含まれる実施可能なバリエーションとして、式 V のイリドの塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、または重硫酸塩）を生成し、次いでその塩を適切な量の塩基で処理し、式 V の遊離イリドを生成するステップが挙げられる。これは別々のステップまたは式 I I の化合物への転位を含むステップの必要不可欠な部分として行うことができる。

10

【0085】

低コストを提供し、廃棄物処理を促進するほかに、スキーム 3 の方法における活性化剤としての三酸化イオウは、式 I I の化合物の高収量の提供に有効であることが見出されており、この化合物は次いでスキーム 1 の方法を用いて還元され、式 I の化合物を得ることができる。したがって、これは本発明の好ましい態様を示す。さらに、式 I V のスルホキシド化合物の三酸化イオウ複合体を用いる反応は、不活性溶媒中で反応を行うことによって、T. E. バルキー、G. F. ウィットフィールドおよび D. スウェルンによる、「J. Org. Chem.」1971 年、第 39 巻、p. 3365 ~ 3372 によって指示されているものよりもはるかに少量の式 I V のスルホキシドを用いて優れた収量で便利に行われることが見出されている。溶媒はスルホキシド I V との三酸化イオウの複合体の高い求電子性に対して不活性でなければならない。一般に、溶媒はフッ化および塩素化アルカンおよびシクロアルカン溶媒から選択される。特に有用であるのは、ジクロロメタンおよび 1,1,2,2-テトラクロロエタンの少なくとも 1 つを含む溶媒である。この反応のために最も好ましいのは、優れた収量を示すことが見出されているほか、比較的安価であり、蒸発によって反応生成物から容易に除去されるジクロロエタンを含む溶媒である。反応は一般に溶媒の氷点と沸点との範囲で行うことができるが、通常は約 -10 ~ 40 で行われる。

20

30

【0086】

一般的に、芳香族アミン（式 I I I、A は NH である）1 モル当たりほぼ 2 モルの三酸化イオウが完全な変換を得るために必要であることがわかっており、したがって三酸化イオウの最も有効な量は一般に、式 I I I の芳香族アミンの量に対して約 1.8 ~ 2.2、より好ましくは約 1.9 ~ 2.1 当量である。（本願明細書で用いられるように、当業者であれば、「当量」という語が三酸化イオウおよびスルホキシド I V のほか、単一のアミン官能性を有する場合は、芳香族アミン I I I（A は NH である）に対する「モル」という語と事実上、同義であることがわかる。）芳香族アミン 1 モル当たり少なくとも 1 モルのスルホキシド I V が完全な変換のために必要である。さらに、三酸化イオウのすべてが完了するために、少なくとも 1 モルのスルホキシド I V が一般的に 1 モル当たりの三酸化イオウに用いられる。本発明の溶媒条件により、コストや廃棄物処理の懸念が加わるような相当に過剰なスルホキシド I V の必要がなくなる。したがって、式 I V のスルホキシドの量は一般に、三酸化イオウの量に対して、約 0.5 ~ 3 当量の範囲であり、より好ましくは約 1 ~ 2 当量の範囲であり、最も好ましくは約 1 ~ 1.5 当量である。式 I V のスルホキシドの量は一般に、式 I I I の芳香族アミンの量に対して、約 1 ~ 6 当量の範囲であり、より好ましくは約 1.8 ~ 4 当量の範囲であり、最も好ましくは約 1.8 ~ 3 当量の範囲である。

40

【0087】

反応は一般に 0.1 ~ 10 時間を要し、クロマトグラフィおよび核磁気共鳴分析法など従

50

来の方法によってモニタリングすることができる。反応が完了した後、反応混合物は塩基の水溶液で洗浄される。芳香族アミン、スルホキシド、および三酸化イオウ間の反応により、そのプロトン化形態で式Ⅴの生成物が得られると考えられている。塩基は次いで式Ⅴの遊離イリドを遊離し、反応混合物中の他の酸性副産物を中和する。したがって、塩基の量は反応において用いられる三酸化イオウの各モル当たり少なくとも2当量であることが好ましいが、一般的には便宜上、過剰な塩基が用いられる。適切な塩基としては、アルカリ金属炭酸塩、水酸化物、およびリン酸塩が挙げられる。例えば、水酸化ナトリウムはこの目的のために十分に有効である。次いで、式Ⅴのイリドは、溶媒の蒸発、結晶化等などの従来の方法によって分離することができる。

【0088】

式Ⅰの化合物を調製するための上記の一部の試薬および反応条件は、中間体に存在する特定の官能基と両立し得ないことが認められている。これらの場合、保護/脱保護シーケンスの取込みまたは合成への官能基の相互転換は所望の生成物を得ることにおいて補助となる。保護基の使用および選択は化学合成における熟練者には明らかであろう（例えば、T. W. グリーンとP. G. M. ブッツ（Wutz）著「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」第2版；ウィリー：ニューヨーク、1991年を参照のこと）。当業者であれば、場合により、個別のスキームに示されている所定の試薬の導入後に、式Ⅰの化合物の合成を完了するために詳細が記載されていない追加のルーチンの合成ステップを実行することが必要であり得ることを理解するであろう。当業者であれば、式Ⅰの化合物を調製するために、示された特定のシーケンスによって意味されるもの以外の順序で上記のスキームに示したステップの組合せを実行することが必要であり得ることも理解するであろう。

【0089】

また、当業者であれば、式Ⅰの化合物および本願明細書に記載した中間体を、さまざまな求電子性、求核性、ラジカル、有機金属系、酸化、および還元反応にさらし、置換基を添加し、既存の置換基を改変できることも理解するであろう。

【0090】

さらに詳述することなく、前述の説明を用いる当業者は、本発明をその最も完全な程度に利用できると考えられる。したがって、以下の実施例は、単に例示的なものであり、どんな方法であっても開示内容を制限するものではない。割合はクロマトグラフィーの溶媒混合物を除き、または別段の指示がある場合を除き、重量比である。クロマトグラフィーの溶媒混合物に対する部および割合は、別段の指示がない限り体積比である。¹H NMR スペクトルはテトラメチルシランからダウンフィールドのppmで報告されており、「s」は一重項を意味し、「d」が二重項を意味し、「t」は三重項を意味し、「q」は四重項を意味し、「m」は多重項を意味し、「dd」は二重項の二重項を意味し、「dt」は三重項の二重項を意味し、「brs」は広域一重項を意味する。

【実施例1】

【0091】

2'-メチル-6'-フェノキシアセトアニリドの調製

ステップ1：2'-[(メチルチオ)メチル]-6'-フェノキシアセトアニリドの調製
攪拌機を備えた三角丸底フラスコ内で2'-フェノキシアニリン（37.0g、0.2mol）をジクロロメタン（350mL）中に溶解した。ヴィグルー（vigreux）カラムを付着し、ジクロロメタンの一部分（100mL）を蒸留した。次いで、反応溶液を乾燥氷/アセトン浴を用いて-5℃に冷却した。ジメチルスルフィド（18mL、0.25mol）を添加すると同時に、反応溶液の温度を-5～0℃に維持した。次いで、N-クロロスクシンイミド（27.0g、0.2mol）を10分間にわたって添加すると同時に、反応混合物の温度を-5～0℃に維持した。添加が完了した後、氷/水浴を乾燥氷/アセトン浴に変え、温度をほぼ0℃に維持すると同時に、反応混合物を30分間攪拌した。次いで、トリエチルアミン（60mL、0.42mol）を添加し、混合物を2時間還流しながら加熱した。反応混合物が室温に冷却した後、水（500mL）中の亜硫酸ナト

リウム (20 g) の溶液を攪拌反応混合物に添加した。10 分後、反応混合物を傾瀉し、有機層を水 (500 mL) で洗浄した。250 mL の三角丸底フラスコに蒸留ヘッドおよび追加の漏斗を装着した。有機層の一部 (100 mL) をフラスコの中に注入し、有機層の残部を追加の漏斗の中に注入した。有機層を 50 mL 部のフラスコに添加すると同時に、蒸留によって溶媒を除去した。有機層のすべてを添加し、フラスコの温度が 110 に達した後、残留材料を室温に冷却し、シクロヘキサン (50 mL) で希釈した。次いで、混合物を 60 に加熱し、酢酸無水物 (20 mL) を 15 分間にわたり添加した。反応混合物を 1 時間、60 下に維持し、室温に冷却し、製品結晶を播種した。混合物を 1 時間攪拌した後、ろ過によって生成物を収集した。収集された材料をヘキサンおよび石油エーテルで繰り返し洗浄し、真空下に乾燥させて結晶生成物 (24.41 g、収率 59%、ガスクロマトグラフィ範囲で純度 98%) を得た。この生成物をトルエンからの再結晶化によって精製し、ガスクロマトグラフィおよび ^1H NMR によって不純物ピークを示さない生成物 (13.24 g) を得た。

10

【0092】

ステップ 2 : 2'-メチル-6'-フェノキシアセトアニリドの調製

圧力管 (C276 ハストアロイ (Hastalloy) 金属、10 mL) に 2'-[(メチルチオ)メチル]-6'-フェノキシアセトアニリド (すなわち、ステップ 1 の生成物、スルフィドの重量を表 A に示した)、触媒 (同一性および重量を表 A に示した)、および溶媒 (同一性および重量を表 A に示した) を充填した。攪拌して、圧力管の内容物を、表 A に示した圧力、温度、および時間で水素化した。次いで、触媒をろ過によって除去し、ろ過物をガスクロマトグラフィによって分析し、ピーク面積に基づく変換率を測定した。

20

【0093】

【表 1】

表A

2'-[(メチルチオ)メチル]-6'-フェノキシアセトアニリドの
パラジウム触媒水素化による 2'-メチル-6'-フェノキシアセトアニリドの調製

ラン	触媒*	触媒 wt.(g)	スルフィド wt.(g)	溶媒	溶媒 wt.(g)	温度 (℃)	圧力 (kPa)	時間 (h)	% 変換
1	Pd	0.441	0.591	EtOAc	5.278	175	2760	4	98
2	Pd	0.385	0.518	MeOH	4.365	60	3450	4	10
3	Pd	0.445	0.600	EtOAc	5.288	175	1720	4	70
4	Pd	0.0438	0.594	EtOAc	5.288	175	2760	4	20
5	Pd	0.00934	0.583	EtOAc	5.273	175	2760	4	9
6	Pd	0.444	0.508	EtOAc	5.283	70	3450	4	<5
7	Pd	0.443	0.500	EtOAc	5.279	70	3450	4	<5
8	Pd	0.444	0.605	トルエン	5.270	175	2760	4	66
9	Pd	0.441	0.600	EtOAc	5.281	175	2760	4	95**
10	Pd-Sn	0.045	0.594	EtOAc	5.278	175	2760	7	40
11	なし	-	0.599	EtOAc	5.276	175	2760	4	12***

* 使用したパラジウム(Pd)触媒はエンゲルハルト(864A-3-288-1)からの炭素上5%パラジウムであった。
使用したパラジウム-スズ(Pd-Sn)触媒はエンゲルハルト Engelhard(864A-3-290-1)からの炭素上 5%パラジウムと 1%スズであった。

** ガスクロマトグラフィによって未知のピークも確認された。

*** ラン11は、水素化管のハステロイ金属が一部の触媒作用的特性を有することを示している。

10

20

【実施例 2】

【0094】

塩酸塩としての 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)アニリンの調製

30

実施例 2 のガスクロマトグラフィ (GC) 分析では、長さ 5 m、直径 530 μm の HP - 1 (ジメチルポリシロキサン、アジレント・テクノロジー (Agilent Technologies) から入手可能) カラム付きのヒューレット・パッカード (Hewlett - Packard) 5890 シリーズ II プラスガスクロマトグラフィ、および 1 分間 90 、次いで 20 / 分の熱プログラムを用い、最終温度を 250 に上昇させ、5 分間維持した。担体ガスとしてヘリウムを 10 mL / 分の流速で用いた。

【0095】

ステップ 1 : S , S - ジメチル - N - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] スルフィ
ルイミンの調製

ジクロロメタン (10 mL) 中の三酸化イオウ (4.84 g、60.5 mmol) を - 5 ~ 0 下でジクロロメタン (10 mL) 中のジメチルスルホキシド (4.84 g、62.0 mmol) に添加した。添加が完了したところで 4 - (トリフルオロメチル)アニリン (5.00 g、31.0 mmol) を滴下した。混合物を周囲温度に温めた。約 1 時間後、ジクロロメタン (80 mL) で混合物を希釈し、水酸化ナトリウム (1 N、100 mL) で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて固形物として表題の生成物 (6.58 g、収率 96 %) を得た。

40

¹ H NMR (CDCl₃) δ 7.35 (d, 2H)、6.84 (d, 2H)、2.66 (s, 6H)。

【0096】

ステップ 2 : 2 - [(メチルチオ)メチル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンアミ

50

ンの調製

メタノール中のナトリウムメトキシド (1.95 g、25%、9.02 mmol) をトルエン (15 mL) 中のステップ 1 からの生成物 (2 g、9.04 mmol) に添加した。混合物を約 80 ° に温めた。1 時間後、混合物を冷却し、水 (100 mL) に注入した。混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、混合抽出物を乾燥、蒸発させ、固形物 (1.8 g、収率 90%) として表題の生成物を得、ヘキサンからの再結晶後に 65.5 ~ 67.5 ° で融解した。

IR (nujol) ν 3419、3333、1629、1584、1512、1440、1334、1302、1235、1194、1139、1078、979、904、832 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (dd, $J = 8.2$, 1.5 Hz, 1H)、7.26 (s, 1H)、6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、4.39 (br s, 2H)、3.69 (s, 2H)、1.99 (3H, s)。

MS 221 (M^+)

【0097】

ステップ 3: N - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドの調製

ガスライン攪拌管にステップ 2 からの生成物 (5.00 g、22.6 mmol)、触媒 (エンゲルハルト (Engelhardt) 864A - 3 - 290 - 1、5% Pd、1% Sn / C、0.630 g)、および酢酸無水物 (80 mL) を充填した。管を周囲温度下、水素で 100 psi (690 kPa) に加圧し、次いで 150 ° に加熱して 6 時間攪拌した。この時間の間、周期的に水素で加圧することによって圧力を 140 psi (965 kPa) 下に維持した。6 時間後、反応管を周囲温度に冷却し、残った水素を排出し、圧力を放出した。GC 分析は、2 つの生成物、N - [2 - メチル - 4 (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドと N - アセチル - N - [2 - メチル - 4 (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドの混合物を示すとともに、2 つのアシル化出発材料、N - [2 - [(メチルチオ)メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドおよび N - アセチル - N - [2 - [(メチルチオ)メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドのピーク面積比がそれぞれ、6 : 55 : 6 : 33であることを示した。

【0098】

反応混合物をセライト (Celite (登録商標)) 珪藻フィルター補助を通じてろ過し、酢酸エチルで洗浄し、ろ過物を真空下に濃縮してオレンジ色の油にした。N, N - ジアセチル誘導体をそれらのそれぞれの N - アセチル類似体に変換するために、4 - (ジメチル - アミノ) ピリジン (DMAP) (0.500 g) をエタノール (50 mL) 中の油の溶液に添加し、この溶液を 4 時間、還流しながら加熱した。GC 分析は 53 : 8 : 38 : 1 のピーク面積比を示した。蒸発後、フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した (60 : 40 ヘキサン - 酢酸エチル)。N - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドを白色固形物 (2.85 g、収率 58%) として得た。出発材料をそのアセチル化誘導体 N - [2 - [(メチルチオ)メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド] として収率 31% (1.84 g) で回収した。

【0099】

N - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド:

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.074 (br d, 7.3 Hz, 1H)、7.4 ~ 7.5 (m, 2H)、7.080 (br s, 1H)、2.313 (s, 3H)、2.235 (s, 3H)。LC / MS AP^+ : 218 ($\text{M}^+ + 1$) および 259 ($\text{M}^+ + 1 + 41$; アセトニトリル付加物)。m.p. 159.5 ~ 160.5 °。R_f は 0.21 であった (60 : 40 ヘキサン - 酢酸エチル)、GC 滞留時間: 3.52 分。

【0100】

N - アセチル - N - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド:

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.599 (s, 1H)、7.570 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.214 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、2.278 (s, 6H)、2.230 (s, 3H)。LC/MS AP^+ : 259 ($\text{M}^+ - 42 + 41$; 1アセチル基喪失後のアセトニトリル付加物に対応)。m.p. 70 ~ 72。R_f は 0.70 であった (60 : 40 ヘキサン - 酢酸エチル)。GC 滞留時間 : 3.432 分、ピークは記録された全ピークの総面積の 97.8 % であった。

【0101】

ステップ 4 : 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン塩酸塩の調製

エタノール (24 mL) 中の N - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド (5.17 g) および塩酸水 (37%、12 mL) 溶液を加熱して 3 時間還流し、次いで 48 時間周囲温度下に攪拌した。反応混合物の GC 分析は、出発材料に対する 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリンのピーク面積比 98 : 2 を示した。反応混合物をろ過し、固形物を酢酸エチルで洗浄することによって白色固形物として 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン塩酸塩を得た。ろ過物を乾燥状態に蒸発し、酢酸エチル中に残留物を倍散し、次いでろ過することによって、2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン塩酸塩の第 2 の作物を得て、合計 4.27 g (収率 85%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.726 (s, 1H)、7.664 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.544 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、2.484 (s, 3H)。LC/MS AP^+ : 176 (M^+)、217 ($\text{M}^+ + 41$, アセトニトリル付加物)。GC 滞留時間 : 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリンでは 1.74 分、N - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドでは 3.53 分。

【0102】

本願明細書に記載された方法によって、具体的には実施例 1 によって示した方法を含めて、当業界で周知の方法と共に、表 1 A ~ 3 D の以下の化合物を調製することができる。表中では以下の略語が用いられている : t は三級を意味し、s は二級を意味し、n は通常を意味し、i はイソを意味し、Me はメチルを意味し、Et はエチルを意味し、Pr はプロピルを意味し、i - Pr はイソプロピルを意味し、Bu はブチルを意味し、Ph はフェニルを意味する。「Ex」は上記の実施例を指す。

【0103】

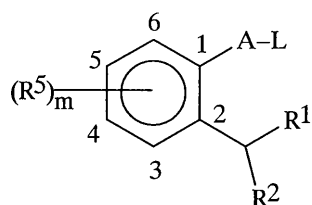
【表 2】

10

20

30

表1A



L は H である			
R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH (実施例2, ステップ°4)
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L は H である			
R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-トリ-Me	NH
H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

【 0 1 0 4 】

【 表 3 】

L は C(O)CH ₃ である			
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH (実施例2, ステップ3)
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH (実施例1, ステップ2)
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L is は C(O)CH ₃ である			
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-トリ-Me	NH
H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

10

20

30

【 0 1 0 5 】

【 表 4 】

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>	<u>L</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>	<u>L</u>
H	H	—	NH	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-F	NH	C(O)O(CH ₂) ₂ CH ₃
H	H	—	O	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl	O	C(O)CH ₂ CH ₃
H	H	—	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-CF ₃	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	—	NH	C(O)OCH ₃	H	H	4-Me	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Br
H	H	—	O	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-CF ₃	NH	C(O)CF ₃
H	H	—	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-F	NH	C(O)OCH ₃
H	H	—	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Cl	H	H	4-Ph	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	—	NH	C(O)O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	4-OPh	NH	C(O)(CH ₂) ₃ CH ₃
H	H	—	NH	C(O)(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	6-OPh	NH	C(O)CF ₃
H	H	—	NH	C(O)H	H	H	6-Ph	NH	C(O)OCH ₂ CH ₃
Me	H	—	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-OCH ₃	NH	C(O)CH ₂ CH ₃
Me	H	—	NH	C(O)OCH ₃	H	H	3,4,5-トリ-Me	O	C(O)C(CH ₃) ₃
Me	Me	—	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH	C(O)CF ₃

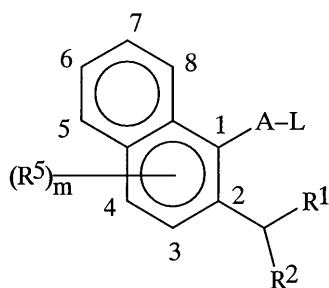
10

【 0 1 0 6 】

【 表 5 】

20

表1B



10

L は H である				L は H である			
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-Me	NH
Me	H	—	O	H	H	8-CH ₃	NH
Me	Me	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
Et	H	—	NH	H	H	3,5-ジ-Me	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
CO ₂ Me	Me	—	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	NH	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

20

30

【 0 1 0 7 】

【 表 6 】

L は C(O)CH₃ である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Br	NH
H	H	4-CF ₃	NH

L は C(O)CH₃ である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-Me	NH
H	H	8-CH ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

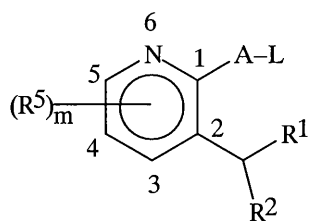
10

20

【 0 1 0 8 】

【 表 7 】

表1C



L は H である				L は H である			
R^1	R^2	$(R^5)_m$	A	R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	—	NH	H	H	4-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-ジ-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

10

20

【 0 1 0 9 】

【 表 8 】

30

L は C(O)CH₃ である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Br	NH

L は C(O)CH₃ である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-Me	NH
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

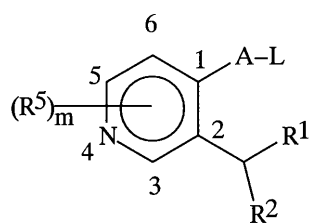
10

20

【 0 1 1 0 】

【 表 9 】

表1D



L は H である				L は H である				10
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>	
H	H	—	NH	H	H	6-CF ₃	NH	20
H	H	—	O	H	H	6-OCH ₃	NH	
Me	H	—	NH	H	H	6-OCF ₂ H	NH	
Me	H	—	O	H	H	6-Me	NH	
Me	Me	—	NH	H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH	
Et	H	—	NH	Me	H	6-CF ₃	NH	
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-ジ'-Me	NH	
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	NH	
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	O	
H	H	6-F	NH	Et	H	6-CF ₃	NH	
H	H	6-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH	30
H	H	6-Cl	NH	CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH	
H	H	6-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH	

【 0 1 1 1 】

【 表 1 0 】

L は C(O)CH₃ である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	6-F	NH
H	H	6-F	O
H	H	6-Cl	NH
H	H	6-Br	NH

L は C(O)CH₃ である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-OCH ₃	NH
H	H	6-OCF ₂ H	NH
H	H	6-Me	NH
H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	6-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	6-CF ₃	NH
Me	Me	6-CF ₃	O
Et	H	6-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH
<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH

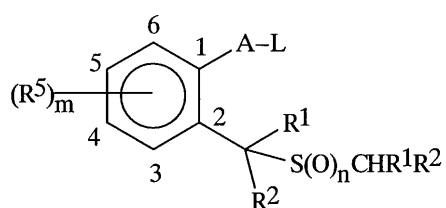
10

20

【 0 1 1 2 】

【 表 1 1 】

表2A



L はHであり、n は0である				L はHであり、n は0である				10
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(R ⁵) _m	<u>A</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(R ⁵) _m	<u>A</u>	
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH	20
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	O	
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH	
Me	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	O	
Me	Me	—	NH	H	H	4-Me	NH	
Me	Me	—	O	H	H	4-Me	O	
Et	H	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH	
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH	
CO ₂ Me	H	—	NH	H	H	3,5-ジ-Me	NH	
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH	30
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O	
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Cl	O	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Br	NH	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Br	O	H	H	3,4,5-トリ-Me	NH	
H	H	4-I	NH	H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH	
H	H	4-I	O	H	H	6-CF ₃	NH	40
H	H	4-CF ₃	NH (実施例2、ステップ2)	H	H	6-F	NH	
H	H	4-CF ₃	O	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Ph	NH	H	H	6-Ph	NH	
H	H	4-OPh	NH	H	H	6-Ph	O	
H	H	6-OPh	NH	H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH	
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH	H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH	

【 0 1 1 3 】

【 表 1 2 】

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH (実施例2、ステップ2)
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH (実施例1、ステップ1)
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-トリ-Me	NH
H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

10

20

30

【 0 1 1 4 】

【 表 1 3 】

n は 0 である					n は 0 である				
R^1	R^2	$(R^5)_m$	A	L	R^1	R^2	$(R^5)_m$	A	L
H	H	-	NH	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-F	NH	C(O)O(CH ₂) ₂ CH ₃
H	H	-	O	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl	O	C(O)CH ₂ CH ₃
H	H	-	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-CF ₃	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	-	NH	C(O)OCH ₃	H	H	4-Me	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Br
H	H	-	O	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-CF ₃	NH	C(O)CF ₃
H	H	-	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-F	NH	C(O)OCH ₃
H	H	-	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Cl	H	H	4-Ph	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	-	NH	C(O)O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	4-OPh	NH	C(O)(CH ₂) ₃ CH ₃
H	H	-	NH	C(O)(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	6-OPh	NH	C(O)CF ₃
H	H	-	NH	C(O)H	H	H	6-Ph	NH	C(O)OCH ₂ CH ₃
Me	H	-	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-OCH ₃	NH	C(O)CH ₂ CH ₃
Me	H	-	NH	C(O)OCH ₃	H	H	3,4,5- $\text{t}\text{-}\text{C}_3\text{H}_3$ -Me	O	C(O)C(CH ₃) ₃
Me	Me	-	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	3,4,5- $\text{t}\text{-}\text{C}_3\text{H}_3$ -OMe	NH	C(O)CF ₃

10

20

【 0 1 1 5 】

【 表 1 4 】

L は H であり、n は 1 である

$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{A}$
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L は H であり、n は 1 である

$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{A}$
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-トリ-Me	NH
H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

10

20

30

【 0 1 1 6 】

【 表 1 5 】

L は C(O)CH₃ であり、n は 1 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(<u>R⁵</u>) _m	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L は C(O)CH₃ であり、n は 1 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(<u>R⁵</u>) _m	<u>A</u>
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-トリ-Me	NH
H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

10

20

30

【 0 1 1 7 】

【 表 1 6 】

L はHであり、n は2である

R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L はHであり、n は2である

R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-トリ-Me	NH
H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

10

20

30

【 0 1 1 8 】

【 表 1 7 】

L は C(O)CH₃ であり、n は2である

<u>R</u> ¹	<u>R</u> ²	(<u>R</u> ⁵) _m	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L は C(O)CH₃ であり、n は2である

<u>R</u> ¹	<u>R</u> ²	(<u>R</u> ⁵) _m	<u>A</u>
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-トリ-Me	NH
H	H	3,4,5-トリ-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

10

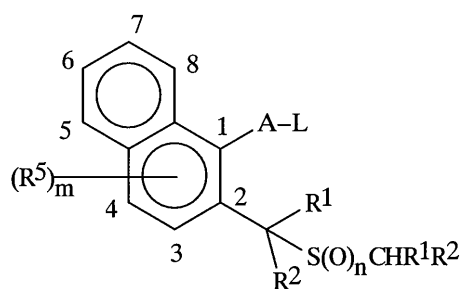
20

30

【 0 1 1 9 】

【 表 1 8 】

表2B



10

L は H であり、n は 0 である				L は H であり、n は 0 である			
$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{A}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{A}$
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-Me	NH
Me	H	—	O	H	H	8-CH ₃	NH
Me	Me	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
Et	H	—	NH	H	H	3,5-ジ-Me	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
CO ₂ Me	Me	—	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	NH	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

20

30

【 0 1 2 0 】

【 表 1 9 】

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(<u>R⁵</u>) _m	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Br	NH
H	H	4-CF ₃	NH

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(<u>R⁵</u>) _m	<u>A</u>
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-Me	NH
H	H	8-CH ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

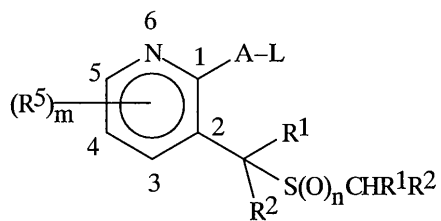
10

20

【 0 1 2 1 】

【 表 2 0 】

表2C



L は H であり、n は 0 である				L は H であり、n は 0 である			
R^1	R^2	$(R^5)_m$	A	R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	—	NH	H	H	4-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-ジ-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

10

20

【 0 1 2 2 】

【 表 2 1 】

30

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Br	NH

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(R⁵)_m</u>	<u>A</u>
H	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-Me	NH
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

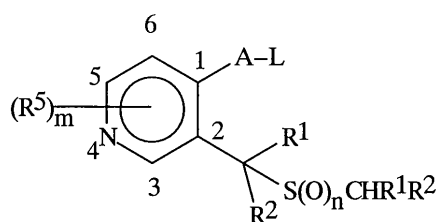
10

20

【 0 1 2 3 】

【 表 2 2 】

表2D



L は H であり、n は 0 である				L は H であり、n は 0 である			
$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{A}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{A}$
H	H	—	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	6-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	6-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	6-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	6-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-ジ'-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	O
H	H	6-F	NH	Et	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH
H	H	6-Cl	NH	CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH

10

20

【 0 1 2 4 】

【 表 2 3 】

30

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(<u>R⁵</u>) _m	<u>A</u>
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	6-F	NH
H	H	6-F	O
H	H	6-Cl	NH
H	H	6-Br	NH

L は C(O)CH₃ であり、n は 0 である

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	(<u>R⁵</u>) _m	<u>A</u>
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-OCH ₃	NH
H	H	6-OCF ₂ H	NH
H	H	6-Me	NH
H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	6-CF ₃	NH
H	H	3,5-ジ'-Me	NH
Me	Me	6-CF ₃	NH
Me	Me	6-CF ₃	O
Et	H	6-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH
<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH

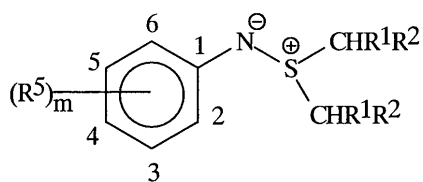
10

20

【 0 1 2 5 】

【 表 2 4 】

表3A

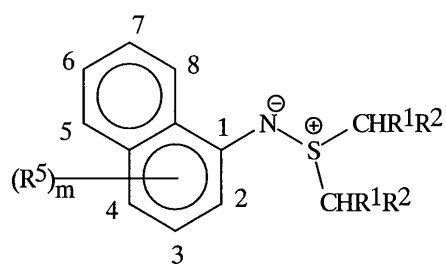


R^1	R^2	$(R^5)_m$		R^1	R^2	$(R^5)_m$	
H	H	—		H	H	4-Me	10
Me	H	—		H	H	4-OCH ₂ CF ₃	
Me	Me	—		Me	H	4-CF ₃	
Et	H	—		H	H	3,5-ジ-Me	
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—		Me	Me	4-CF ₃	
CO ₂ Me	H	—		Et	H	4-CF ₃	
CO ₂ Me	Me	—		<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—		CO ₂ Me	H	4-CF ₃	
H	H	4-F		CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	20
H	H	4-Cl		CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	
H	H	4-Br		H	H	3,4,5-トリ-Me	
H	H	4-I		H	H	3,4,5-トリ-OMe	
H	H	4-CF ₃	(実施例2, ステップ1)	H	H	6-CF ₃	
H	H	4-OCH ₃		H	H	6-F	
H	H	4-OCF ₂ H		<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	
H	H	4-Ph		H	H	6-Ph	
H	H	4-OPh		H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	30
H	H	6-OPh		H	H	4-(Ph-4'-Cl)	
H	H	4-O(Ph-2'-Me)					

【 0 1 2 6 】

【 表 2 5 】

表3B



$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(R^5)_m$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(R^5)_m$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(R^5)_m$
H	H	—	H	H	4-Cl	H	H	3,5-ジ'-Me
Me	H	—	H	H	4-Br	Me	Me	4-CF ₃
Me	Me	—	H	H	4-CF ₃	Et	H	4-CF ₃
Et	H	—	H	H	4-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	H	H	4-OCF ₂ H	CO ₂ Me	H	4-CF ₃
CO ₂ Me	H	—	H	H	4-Me	H	H	6-CF ₃
CO ₂ Me	Me	—	H	H	8-CH ₃	H	H	6-F
H	H	4-F	Me	H	4-CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃

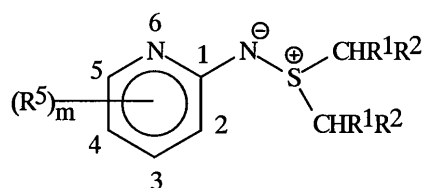
10

20

【 0 1 2 7 】

【 表 2 6 】

表3C



$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(R^5)_m$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(R^5)_m$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(R^5)_m$
H	H	—	H	H	4-Cl	H	H	3,5-ジ'-Me
Me	H	—	H	H	4-Br	Me	Me	4-CF ₃
Me	Me	—	H	H	4-CF ₃	Et	H	4-CF ₃
Et	H	—	H	H	4-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	H	H	4-OCF ₂ H	CO ₂ Me	H	4-CF ₃
CO ₂ Me	H	—	H	H	4-Me	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃
CO ₂ Me	Me	—	H	H	4-OCH ₂ CF ₃			
H	H	4-F	Me	H	4-CF ₃			

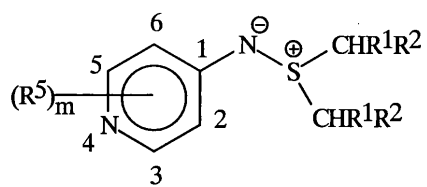
30

40

【 0 1 2 8 】

【 表 2 7 】

表3D



$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$(\underline{R^5})_m$
H	H	—	H	H	6-Cl	H	H	3,5-ジ'-Me
Me	H	—	H	H	6-Br	Me	Me	6-CF ₃
Me	Me	—	H	H	6-CF ₃	Et	H	6-CF ₃
Et	H	—	H	H	6-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	H	H	6-OCF ₂ H	CO ₂ Me	H	6-CF ₃
CO ₂ Me	H	—	H	H	6-Me	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃
CO ₂ Me	Me	—	H	H	6-OCH ₂ CF ₃			
H	H	6-F	Me	H	6-CF ₃			

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072540 A2(51) International Patent Classification: **C07C 381/10**,
2006/68, 217/90, 319/14, 323/29(74) Agent: **BIRCH, Linda, D.**; E. I. DU PONT DE
NEMOURS AND COMPANY, Legal Patent Records
Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, DE 19805 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/07880

(22) International Filing Date: 14 March 2002 (14.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/275,565 14 March 2001 (14.03.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): **E. I. DU
PONT DE NEMOURS AND COMPANY** [US/US]; 1007
Market Street, Wilmington, DE 19898 (US).

(72) Inventors: and

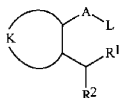
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANNIS, Gary,
David** [US/US]; 13 Franklin Road, Landenberg, PA 19350
(US); **BROWN, Richard, James** [US/US]; 225 North
Star Road, Newark, DE 19711 (US); **CASALNUOVO,
Albert, Loren** [US/US]; 208 Dakota Avenue, Wilmington,
DE 19803 (US); **JACOBSON, Stephen, Ernest** [US/US];
249 Riverside Drive, Princeton, NJ 08540 (US); **MOSS,
Philip, Osborne** [US/US]; 205 Wellington Road, Wilm-
ington, DE 19803 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SL, SG,
SI, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NF, SN, TD, TG).

Published:

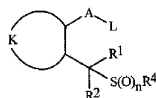
— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMPROVED METHODS OF ORTHO ALKYLATION

WO 02/072540 A2



(I)



(II)

(57) Abstract: The present invention
pertains to methods for preparing a
compound of Formula (I), wherein A is
O or N-L; each L is independently H or
an acyl group; K is, together with the two
contiguous linking carbon atoms, a phenyl
ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic
ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered
fused carbocyclic or heterobicyclic ring
system wherein each ring or ring system is
optionally substituted; R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R²; R² is H or C₁ to C₄ alkyl; and R³ is C₁ to C₄ alkyl; comprising hydrogenating
a compound of Formula (II), wherein n is 0, 1 or 2 in the presence of a catalyst comprising palladium to form the compound of
Formula (I). This invention further pertains to methods for preparing compounds of Formula (II) useful for preparing compounds of
Formula (I). This invention also pertains to compounds used in these methods.

WO 02/072540

PCT/US02/07880

TITLE

IMPROVED METHODS OF ORTHO ALKYLATION

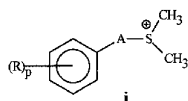
FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention pertains to improved methods for the preparation of ortho alkylated aromatic alcohols and amines.

BACKGROUND OF THE INVENTION

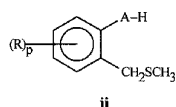
Orthoalkylated anilines and phenols are important building blocks in the preparation of plant protection agents, pharmaceuticals and other fine chemicals. Classical Friedel-Crafts alkylation of anilines and phenols typically leads to para as well as ortho alkylation, and furthermore often results in polyalkylation. While Friedel-Crafts acylation of anilines and phenols typically gives only monosubstitution, substitution still can occur at the para as well as ortho positions, and reaction conditions needed for reductive removal of the acyl carbonyl moiety may be incompatible with other functionality on the molecule.

15 In the 1970s, Paul Gassman led the development of an alternative synthetic method affording regioselective orthoalkylation (for lead references see P. G. Gassman and G. Gruetzmacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 588–589; P. G. Gassman and G. Gruetzmacher, *Org. Syn.*, Coll. Vol. VI, 581–583; P. G. Gassman and H. R. Drewes, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7600–7610; P. G. Gassman and D. R. Amick, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7611–7619). The Gassman method involves generating an intermediate species believed to have the Formula i from the aniline or phenol and an alkyl thioether such as dimethyl sulfide and oxidizing agents such as *tert*-butyl hypochlorite or chlorine.



25 wherein A is NH or O, and (R)_p denotes optional substituents.

Treatment with base such as triethylamine or sodium methoxide effects rearrangement to give an ortho alkylthioalkyl compound illustrated by Formula ii.



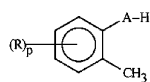
wherein A is NH or O, and (R)_p denotes optional substituents.

WO 02/072540

PCT/US02/07880

2

Lastly, desulfurization treatment with Raney nickel cleaves the alkylthioalkyl group to an alkyl group as illustrated by Formula iii.



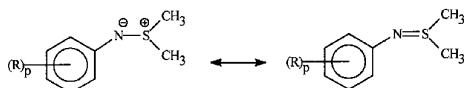
iii

wherein A is NH or O, and (R)_p denotes optional substituents.

5 While this method offers an attractive alternative to Friedel-Crafts methods of aromatic alkylation, its conditions are not ideal for preparation on an industrial scale. Particularly disadvantageous is its use of Raney nickel to cleave the alkylthioalkyl group to alkyl. Raney nickel is used as a reagent instead of a true catalyst and thus is expensive. Moreover, it is pyrophoric and must be kept covered with water. Although
 10 slurring the spent material in water and flushing down the drain is suggested by P. G. Gassman, G. Gruetzmacher, *Org. Syn.*, Coll. Vol. VI, 581-583, this article recognizes such disposal to be environmentally unsound. A more satisfactory alternative to Raney nickel is needed for industrial manufacture using this method.

Another disadvantage of this method is that the procedures used to prepare species
 15 illustrated by Formula i often rely upon cold temperatures, as low as -50 °C. As refrigeration is expensive, the need to maintain such low temperatures is undesirable in industrial manufacture of chemicals.

A. D. Dawson and D. Swern (*J. Org. Chem.* 1977, 42, 592-597) report
 20 preparation and isolation of the species illustrated by Formula i by treatment of anilines with dimethyl sulfide activated by *N*-chlorosuccinimide or *N*-chlorobenzotriazole, again at low temperatures. This reference does not disclose rearrangement to compounds illustrated by Formula ii. U.S. 4,496,765 discloses preparation of an ylid of Formula iv by washing with aqueous sodium hydroxide solution a dichloromethane solution of the corresponding compound of Formula i, which is formed from 2-(trifluoromethyl)-
 25 aniline, dimethyl sulfide and *N*-chlorosuccinimide.



iv

wherein (R)_p denotes optional substituents.

U.S. 4,496,765 also discloses preparation of a compound of Formula ii by heating the ylid of Formula iv, optionally in the presence of catalytic succinimide.

WO 02/072540

PCT/US02/07880

3

P. Claus and W. Vycudilik (*Tetrahedron Lett.* **1968**, 3607–3610; *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 396–404) report that anilines can be transformed into readily isolable ylids illustrated by Formula **iv** by treatment with dimethyl sulfoxide, phosphorus pentoxide and triethylamine in chloroform at temperatures near room temperature. In this reaction, the triethylamine base may be presumed to deprotonate an intermediate species illustrated by Formula **i**. The intermediate ylids illustrated by Formula **iv** are then reported to rearrange to ortho alkylthioalkyl compounds illustrated by Formula **ii** in the presence of bases such as triethylamine or in protic solvents such as alcohols and water even without the addition of base (see also P. Claus and W. Rieder, *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 1163–1177). As this method avoids need for low temperatures, it is industrially more attractive, but the cost of phosphorus pentoxide and disposing of phosphorus wastes would be of concern industrially. These references do not address the desulfurization conversion of Formula **ii** to Formula **iii**.

Because of potentially lower cost and easier treatment of waste, sulfur trioxide is more industrially attractive than phosphorus pentoxide. U.S. Patent 3,527,810 discloses a process for preparing the sulfur trioxide complex with dimethyl sulfoxide, and T. E. Varkey, G. F. Whitfield and D. Swern (*J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3365–3372) report the use of sulfur trioxide to activate dimethyl sulfoxide in reaction with aromatic amines to form ylids illustrated by Formula **iv** after treatment with base. For the reaction of the sulfur trioxide complex of dimethyl sulfoxide with *p*-toluenesulfonamide, this reference reports cosolvents such as chloroform giving lower yields. For the reaction of the sulfur trioxide complex of dimethyl sulfoxide with aromatic amines, this reference avoids a cosolvent and teaches a ratio of DMSO : SO₃ : aromatic amine of 4–6 : 1: 0.6–0.9, and recommends this over a DMSO : SO₃ ratio of 2–3 : 1. This reference also describes use of acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, trifluoromethanesulfonic anhydride, cyclohexylcarbodiimide and phosphorus pentoxide as activating agents for dimethyl sulfoxide. The reference does not report rearrangement of the ylids from aromatic amines.

None of the above references disclose useful alternatives to Raney nickel for the desulfurization conversion of Formula **ii** to Formula **iii** required by this method. U.S. Patents 4,404,069 and 4,806,687 disclose such alternatives.

U.S. Patent 4,404,069 uses electrolytic desulfurization to reduce 2-(methylthio-methyl)-6-(trifluoromethyl)aniline or its corresponding sulfoxide or sulfone to 2-methyl-6-(trifluoromethyl)aniline. This method requires use of large amounts of quaternary ammonium salt electrolytes in addition to polar solvents, in which organic substances may not be highly soluble. U.S. Patent 4,404,069 reports that sulfoxides and sulfones are more easily reduced than sulfides. Oxidation of sulfides to sulfoxides or sulfones requires an additional step. An undesirable potential side reaction is reduction

WO 02/072540

PCT/US02/07880

4

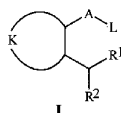
of halogen substituents. To avoid reduction of trifluoromethyl to difluoromethyl, U.S. Patent 4,404,069 recommends stopping the reaction before conversions exceed 85–90% or continuously extracting the product from the polar reaction mixture, which may also be needed to prevent phase separation of the reactant and product from the polar reaction medium.

U.S. 4,806,687 uses hydrodesulfurization with a presulfided cobalt-molybdenum catalyst to reduce 2-(methylthiomethyl)-6-(trifluoromethyl)aniline to 2-methyl-6-(trifluoromethyl)aniline. The preferred temperature for this reaction is 150 to 250 °C. Moreover, a hydrogen pressure of more than 3400 kPa is preferred to obtain practical reaction rates.

In view of the process requirements and limitations of these methods, further improvements are still needed to effect the desulfurization conversion of Formula ii to Formula iii. Such an improvement has now been discovered.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention pertains to a method for preparing a compound of Formula I



wherein

A is O or N-L;

each L is independently H or an acyl group;

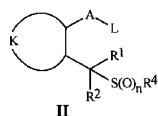
K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbobicyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring system is optionally substituted;

R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;

R² is H or C₁ to C₄ alkyl; and

R³ is C₁ to C₄ alkyl;

comprising hydrogenating a compound of Formula II



WO 02/072540

PCT/US02/07880

5

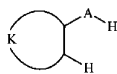
wherein n is 0, 1 or 2; R^4 is CHR^1R^2 ; and A , K , L , R^1 , R^2 and R^3 are as defined for Formula I,

in the presence of a catalyst comprising palladium to form a compound of Formula I.

The present invention further pertains to aforesaid method wherein A is $N-L$ in

5 Formula I and further comprising before the hydrogenation step

(a) contacting a compound of Formula III,



III

wherein A is NH and K is as defined for Formula I,

with a compound of Formula IV

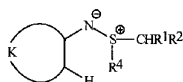
10



IV

wherein R^4 is CHR^1R^2 and R^1 and R^2 are as defined for Formula I,

in the presence of an activating agent and adding a base at the same time or subsequently to the contact to form a compound of Formula V



V

15

wherein K , R^1 and R^2 are defined for Formula I and R^4 is CHR^1R^2 ;

(b) rearranging the compound of Formula V to form a compound of Formula II

wherein A is $N-L$, each L is H and n is 0;

(c) optionally acylating the compound of Formula II wherein each L is H to form a

20

compound of Formula II wherein at least one L is an acyl group; and

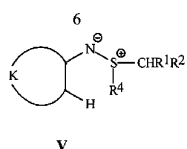
(d) optionally oxidizing the compound of Formula II wherein n is 0 to form a

compound of Formula II wherein n is 1 or 2.

In particular, this invention pertains to a method for preparing a compound of Formula V

WO 02/072540

PCT/US02/07880



wherein

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbocyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring

R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;

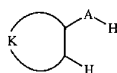
R² is H or C₁ to C₄ alkyl;

R³ is C₁ to C₄ alkyl; and

R⁴ is CHR¹R²;

the method comprising

(a) contacting a compound of Formula III,



wherein A is NH and K is as defined for Formula V,

with a compound of Formula IV

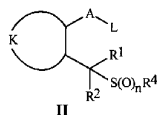


IV

wherein R⁴ is CHR¹R² and R¹ and R² are as defined for Formula V,

in an inert solvent and in the presence of sulfur trioxide as an activating agent to form a reaction product, and washing the reaction product in the inert solvent with an aqueous solution of a base to form the compound of Formula V.

This invention further relates to a method for preparing a compound of Formula II



wherein

n is 0;

WO 02/072540

PCT/US02/07880

7

A is NH;

L is H;

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbobicyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring

5

R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;R² is H or C₁ to C₄ alkyl;R³ is C₁ to C₄ alkyl; and

10

R⁴ is CHR¹R²;

comprising the method described immediately above and a subsequent step of rearranging the compound of Formula V in a solvent to give the compound of Formula II.

This invention also pertains to novel compounds of Formulae I, II and V useful in these processes, such as *S,S*-dimethyl-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfilimine, 2-[(methylthio)methyl]-4-(trifluoromethyl)benzenamine, and 2-[(methylsulfinyl)methyl]-4-(trifluoromethyl)benzenamine.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term "alkyl", used either alone or in compound words such as "alkylaryl" includes straight-chain or branched alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, *i*-propyl, or the different butyl, pentyl or hexyl isomers. "Alkoxy" includes, for example, methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy and the different butoxy, pentoxy and hexyloxy isomers.

20

The term "halogen", either alone or in compound words such as "haloalkyl", includes fluorine, chlorine, bromine or iodine, with fluorine and chlorine preferred for the process of this invention.

25

As used herein, the term "aryl" refers to an aromatic ring system or a radical derived therefrom. The term "aromatic ring system" denotes fully unsaturated carbocycles and heterocycles in which the cyclic ring system is aromatic (where aromatic indicates that the Hückel rule is satisfied for the ring system). The term "aromatic carbobicyclic ring system" includes ring systems in which all ring members are carbon atoms and includes fully aromatic ring systems and ring systems in which at least one ring of a polycyclic ring system is aromatic (where aromatic indicates that the Hückel rule is satisfied). The term "heterocyclic ring" or "heterobicyclic ring system" denotes rings or ring systems in which at least one ring atom is not carbon and comprises 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, provided that each heterocyclic ring contains no more than 4 nitrogens, no more than 2 oxygens and no more than 2 sulfurs. The heterocyclic ring

30

35

can be attached through any available carbon or nitrogen by replacement of hydrogen on said carbon or nitrogen. The term "aromatic heterobicyclic ring system" includes fully aromatic heterocycles and heterocycles in which at least one ring of a polycyclic ring system is aromatic (where aromatic indicates that the Hückel rule is satisfied).

- 5 Examples of suitable groups for K linked with the two contiguous carbon atoms are groups containing aromatic and heteroaromatic five and six-membered rings such as benzene, thiophene, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, triazine, triazole, pyrrole, imidazole, pyrazole, furan, oxazole, isoxazole, thiazole, thiadiazole, oxathiazole and polycyclic rings comprising combinations of the mononuclear aromatic structures, such as naphthalene, benzo[b]thiophene, benzofuran, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, indole, isoindole, naphthyridine, indazole, benzopyrrole, benzotriazole, benzimidazole, benzoxazole, benzothiadiazole, and benzisothiazole. Additionally, bicyclic structures may be included, where one of the rings is aromatic and the other saturated. Examples include such compounds as 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, dihydroindole, dihydroisoindole and dihydrobenzopyran. An enormous variety of these aryl ring systems suitable for the process of the present invention, and methods for preparation of these aryl ring systems are well known in the art. For an extensive review see: *Comprehensive Organic Chemistry*, D. Barton and W. D. Ollis eds., Pergamon Press, NY, 1979, Volumes 1-6; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky and C. W. Rees eds., Pergamon Press, NY, 1984, Volumes 1-8; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven eds., Pergamon Press, NY, 1996, Volumes 1A-11; and the references cited therein.

- Suitable substituents on the aryl group are those moieties that are not reducible under the palladium-catalyzed hydrogenation reaction conditions, which are understood by one skilled in the art. For a review of the susceptibility of organic groups to hydrogenation, see P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, NY, 1979 and M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis Procedures and Commentary*, John Wiley & Sons, NY, 1978. For example, substituent groups resistant to these hydrogenation reaction conditions include such halogens as fluorine and chlorine; straight chain, branched and cycloalkyl groups; straight chain and branched alkoxy groups; straight chain and branched haloalkyl groups; straight chain and branched haloalkoxy groups; aryloxy groups (which can contain additional substituents such as alkyl) such as phenoxy; carboxylic acid groups; cyano groups; aryl and arylalkyl groups (which can contain additional substituents such as alkyl), for example, 4-methylbenzyl or 4-ethylpyridinyl.

Preferred are:

WO 02/072540

PCT/US02/07880

9

Preferred 1: Methods and compounds of this invention wherein A is other than O.

Preferred 2: Methods and compounds of this invention wherein R¹ is H or CO₂CH₃, R² is H and R⁴ is CH₃ or CH₂CO₂CH₃.

5 Preferred 3: Methods and compounds of this invention wherein R¹ and R² are H.

Preferred 4: Methods and compounds of this invention wherein K, together with the two contiguous carbon atoms is optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ haloalkoxy.

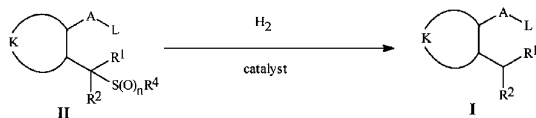
10 Preferred 5: Methods and compounds of this invention wherein K, together with the two contiguous carbon atoms, is a phenyl ring optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, phenyl and phenoxy, each phenyl or phenoxy group optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ haloalkoxy.

Preferred 6: Methods and compounds of this invention wherein K, together with the two contiguous carbon atoms, is a phenyl ring optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ haloalkoxy.

Preferred 7: Methods and compounds of Preferred 6 wherein the phenyl ring is substituted with halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl or C₁-C₄ haloalkoxy para to A.

25 As shown in Scheme 1, ortho alkylated aromatic alcohols and amines, and their acylated derivatives, of Formula I can be prepared from compounds of Formula II.

Scheme 1



wherein

30 n is 0, 1 or 2;

A is O or N-L;

each L is independently H or an acyl group;

WO 02/072540

PCT/US02/07880

10

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbobicyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring system is optionally substituted;

- 5 R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;
 R² is H or C₁ to C₄ alkyl;
 R³ is C₁ to C₄ alkyl; and
 R⁴ is CHR¹R².

- 10 In Formulae I and II, an acyl group as specified for L is understood to be a group linked by carbonyl, i.e. C(O)-R^a. R^a can, in turn, be any group compatible with hydrogenation conditions, for example, H, C₁ to C₄ alkyl, CF₃, C₁ to C₄ alkoxy or C₁ to C₄ haloalkoxy. Each R^a is selected independently for each occurrence of L.

- 15 The transformation shown in Scheme 1 can be achieved by the use of a catalyst comprising palladium in the presence of hydrogen. Preferably the catalyst comprises tin in addition to the palladium to resist poisoning by sulfur. The active portion of the catalyst can contain palladium and optionally tin alone, or it can further comprise other materials to enhance performance. A catalyst comprising tin from about 5% to about 20% of the weight of the palladium is preferred. (This means, for example, if 1000 mg of palladium is present then the amount of tin ranges from about 50 mg to about 200 mg.)
 20 More preferably, the tin content is from about 8% to about 12% of the weight of the palladium.

- 25 The catalyst employed in the present invention is preferably supported on a carrier, most preferably a carrier having a high specific surface area. Such carriers include, for example, activated charcoal or carbon, silica gel, alumina or magnesia. Preferably the carrier is a porous particulate solid with a size distribution typically ranging from 5 to 100 μ m for slurry applications and from about 0.8 to 4 mm for fixed bed applications and a BET (Brunauer-Emmett-Teller method) surface area typically ranging from about 300 to nearly 2000 m²/g. The catalyst carrier can be manufactured such as to have a latent acid, neutral or basic pH. Optionally the catalyst carrier can be
 30 treated prior to metal deposition by one or more techniques generally known in the art, such as impregnation with alkali metal salts and/or calcination or acid wash. Preferably the catalyst carrier is an activated charcoal or carbon support. Preferably the activated charcoal or carbon support has an average particle size on the order of 20 μ m for slurry applications and 3 mm for fixed bed applications and a BET surface area from about
 35 700 to about 1600 m²/g.

Palladium catalysts are typically prepared by contacting a palladium compound such as palladium(II) chloride with a reducing agent. By including a tin compound such

WO 02/072540

PCT/US02/07880

11

as tin(II) chloride or tin(IV) chloride with the palladium compound, reduction provides a catalytic mixture of palladium and tin.

To prepare a palladium catalyst on a carrier, a standard method is to prepare a water solution of a soluble palladium compound such as palladium(II) chloride, preferably also containing hydrochloric acid, and add this solution to the carrier. The water is then evaporated to deposit the palladium compound in the carrier matrix. The solution can be added to the carrier by any technique generally known in the art, including by example but not limitation, immersion, spraying or the like. The dry or partially dry composite material is then contacted with a reducing agent for a period of time sufficient to reduce the palladium. Such procedures are described by R. Mozingo in *Organic Syntheses*, Collective Volume 3, Wiley, New York, 1955, pages 685-690.

To include tin in the palladium catalyst on a carrier, the above method can be modified to include a soluble tin compound, such as tin(II) chloride or tin(IV) chloride, in the solution of the soluble palladium compound before application to the carrier. Alternatively, separate solutions of the soluble palladium and soluble tin compounds can be prepared and sequentially applied to the carrier.

Optionally the catalyst precursor can be added to the hydrogenation reactor for the process of Scheme 1 wherein the reduction of palladium and tin occurs in situ in the hydrogenation reactor. Preferably the catalyst is prereduced with a reducing agent before use.

Alternative methods for preparing a palladium catalyst supported on a carrier include contacting with a reducing agent a mixture comprising suspended carrier and a solution of a soluble palladium optionally containing a soluble tin compound. Another method of preparing a supported palladium-tin catalyst involves evaporating a solution of a palladium compound onto the carrier and then applying vapor of a volatile tin compound, such as tin(IV) tetrachloride, to the carrier before contact with a reducing agent. Furthermore various other methods or alternate modes are possible for depositing the palladium and/or tin compounds on a carrier, such as by selective precipitation or the like, optionally with or without solvent washing such as to selectively remove less desired counterions.

As an alternative to applying the palladium and optional tin compounds to the carrier and then reducing, the carrier can be first impregnated with a reducing agent and then the palladium and optional tin compounds applied to the carrier. The residual reducing agent can then be washed or otherwise removed from the carrier. This method can preferentially deposit the metals near the surface of the carrier particles.

For preparing the catalyst, any palladium compound can be used that is water soluble. This includes by way of example, but not limitation, palladium(II) acetate,

palladium(II) acetylacetonate, palladium(II) bromide and palladium(II) chloride. Palladium(II) chloride is generally preferred.

Tin compounds useful for preparing the catalyst include those that are water soluble or sufficiently volatile to enable vapor-phase deposition on a carrier. These
5 include tin(II) chloride, tin(IV) chloride, tin(II) oxalate, tin(II) nitrate, sodium stannate and the like. Typically tin(II) chloride and tin(IV) chloride are used because of ready availability.

The reducing agent employed to chemically reduce the palladium and optionally tin can generally be any reductant or reducing environment consistent with either liquid
10 phase reduction or vapor phase reduction, including by way of example, but not limitation, formaldehyde, sodium formate, glucose, acetaldehyde, sodium borohydride, hydrogen and the like. Reduction using hydrogen gas is a preferred method of reduction. Reduction using hydrogen gas can be conducted using a suspension of the solid catalyst precursor in a hydrogenation solvent such as ethyl acetate,
15 tetrahydrofuran, toluene, acetic acid or acetic anhydride. When a solvent is employed using hydrogen gas, the temperature range is generally between ambient and 200 °C (preferably 50 to 150 °C), and the pressure is generally between atmospheric pressure and 20000 kPa. Preferably the reduction using hydrogen gas is conducted without solvent using a vapor phase comprising gaseous hydrogen with or without an inert gas
20 such as nitrogen or the like in the presence of the solid catalyst precursor; generally such a vapor phase reduction is performed at a temperature range between ambient and 500 °C (preferably 100 to 300 °C, most preferably 150 to 250 °C) at atmospheric pressure or up to a pressure of 20000 kPa.

Palladium catalysts including those containing tin are produced by Engelhard
25 Corporation, Chemical Catalysts, Process Technologies Group, 101 Wood Avenue, Iselin, New Jersey 08830-0770 U.S.A.

The reaction of Scheme 1 is usually conducted at pressures of 10^2 to 10^4 kPa (14.5 to 1450 psi) in a suitable organic solvent such as, but not limited to, ethyl acetate, tetrahydrofuran, toluene, acetic acid or acetic anhydride. Hydrogen pressures of around
30 1000 kPa generally achieve convenient rates of reaction. Elevated temperatures of 80 to 200 °C are usually required to achieve the transformation.

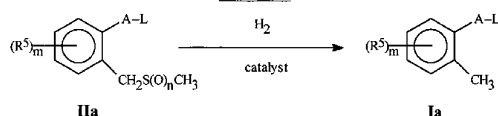
Shown in Scheme 1a is an illustrative subgenus of the transformation of Scheme 1 wherein K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, an optionally substituted phenyl ring.

WO 02/072540

PCT/US02/07880

13

Scheme 1a



wherein n is 0, 1 or 2; A is O or N-L; each L is independently H or an acyl group C(O)-R^a; each R^a is independently selected, for example, from H, C₁ to C₄ alkyl, CF₃, C₁ to C₄ alkoxy and C₁ to C₄ haloalkoxy; m is 0 to 4; and each R⁵ is independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, phenyl or phenoxy, each phenyl or phenoxy group optionally substituted with groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ haloalkoxy.

As already mentioned, in the method of Schemes 1 and 1a, L can be H or an acyl group C(O)-R^a wherein R^a can be any group stable to hydrogenation such as H, C₁ to C₄ alkyl, CF₃, C₁ to C₄ alkoxy and C₁ to C₄ haloalkoxy. Because of the low cost of acetic anhydride, R^a being methyl is preferred. As unacylated amino groups can potentially poison catalysts, acylating them can facilitate the method of Schemes 1 and 1a. Amino (i.e. A-L is NH₂) or hydroxy (i.e. A-L is OH) functions of Formulae II and IIa can be converted to acylated derivatives before contacting with hydrogen and catalyst, or as discussed below, acylation can be conducted in situ if the hydrogenation solvent comprises an acid anhydride.

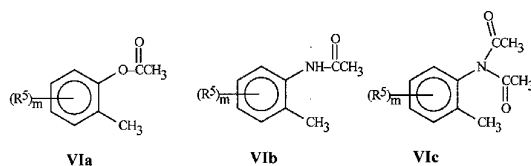
A variety of methods for acylating amino and hydroxy functions are well known to those skilled in the art. Generally the process of acylating the A-L group of a compound of Formula II or IIa wherein A-L is OH or NH₂ involves contacting the compound with an acylating agent. Typical acylating agents are the corresponding acid halides, particularly chlorides (e.g., Cl-C(O)-R^a), and acid anhydrides (e.g., R^a-C(O)OC(O)-R^a). Acid anhydrides are more commonly used when R^a is H or a carbon-linked group such as C₁ to C₄ alkyl and CF₃. When the desired acyl function is formyl (i.e., R^a is H), the mixed anhydride H-C(O)OC(O)-CH₃ is particularly useful as the acylating agent. Acid halides are most useful as acylating agents when R^a is other than H, for example, C₁ to C₄ alkyl, CF₃, C₁ to C₄ alkoxy and C₁ to C₄ haloalkoxy. Often the acylating reaction is conducted in a solvent inert to the acylating agent, such as dichloromethane, tetrahydrofuran or toluene. However, particularly with inexpensive acid anhydride acylating agents, such as acetic anhydride, it may be convenient to use the acylating agent as the solvent. As the acylating reaction generates an acid byproduct (carboxylic acids, e.g., HO-C(O)-R^a, from acid anhydride acylating agents, and hydrogen halides, e.g., HCl, from acid halide acylating agents), the reaction is often

WO 02/072540

PCT/US02/07880

14

- conducted in the presence of a base, particularly with acid halide acylating agents. Suitable bases can include tertiary amines such as triethylamine, diisopropylethylamine and the like, and inorganic bases such as alkali and alkaline earth metal carbonates. The acylation reaction can be performed in the presence of acylation catalysts, such as 4-(dimethylamino)pyridine. The acylation reaction is often conducted near ambient temperature, but can be conducted over a wide range of temperatures, such as between 0 °C and the boiling point of the solvent. The acylated product (i.e. Formula II or IIa wherein at least one L is an acyl group) can be isolated and purified by conventional means, such as evaporation of solvent, crystallization, chromatography, etc. For general procedures useful for acylating compounds of Formula II or IIa wherein A-L is OH or NH₂ see pp. 101-107 and pp. 223-266, respectively, of T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1981 and the references cited therein. This reference also describes methods of deacylating compounds to form free hydroxy and amino groups.
- As already mentioned, even if each L in Formula II is H, the use of acetic or another acid anhydride as hydrogenation solvent can result in the acylated derivatives of Formula I. For example, in the reaction of Scheme 1a when each L in Formula IIa is H, use of acetic anhydride as solvent can produce acylated derivatives of Formula VIa when A is O and acylated derivatives of Formula VIb and diacylated aniline derivatives of Formula VIc when A is NH.



- wherein m is 0 to 4; and each R⁵ is independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, phenyl or phenoxy, each phenyl or phenoxy group optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ haloalkoxy.
- The acetyl groups in Formulae VIa, VIb or VIc can be readily removed by standard chemical manipulations to provide compounds of Formula I. For example, removal of acetyl groups can be effected by treatment with hydrochloric acid in ethanol. With aromatic amines, e.g., Formulae VIb and VIc, this deacylation procedure will result in the formation of the hydrochloride salt of Formula Ia, which can be isolated or further processed with base to provide compounds of Formula Ia as the free bases. The conversion of compounds of Formulae VIa, VIb or VIc to compounds of Formula Ia

WO 02/072540

PCT/US02/07880

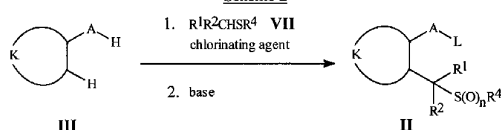
15

may be accomplished either by isolating the compounds of Formulae **VIa**, **VIb** and **VIc** and removing the acetyl groups in a separate step or by treating the crude reaction products from the hydrogenation step directly.

In the method of Schemes 1 and 1a, n is typically 0, but as one skilled in the art will realize, numerous chemical modifications of the thioether moiety are possible and may be employed when necessary to facilitate this transformation. These include modifications wherein the thioether moiety is oxidized to the sulfoxide (n is 1) or sulfone (n is 2). Compounds of Formula **II** wherein n is 1 or 2 can be prepared by treating the corresponding compounds of Formula **II** wherein n is 0 with oxidizing agents, such as but not limited to, 3-chloroperoxybenzoic acid, in inert solvents, such as dichloromethane. A number of well-known procedures are available for the oxidation of sulfur; for example, see J. March, *Advanced Organic Chemistry*; 3rd edition, John Wiley: New York, (1985), p 1089. As this entails an additional reaction step, for the method of Schemes 1 and 1a, n is preferably 0.

As outlined in Scheme 2, compounds of Formula **II** wherein n is 0 can be prepared from the corresponding aromatic alcohols or amines of Formula **I** by treatment with the appropriate thioether of Formula **VII** and a chlorinating agent, such as *tert*-butyl hypochlorite or *N*-chlorosuccinimide, followed by treatment with a base, such as triethylamine or sodium methoxide in methanol, to effect rearrangement according to the methods described in P. G. Gassman, G. Gruetzmacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 588-589; P. G. Gassman, G. Gruetzmacher, *Org. Syn.*, Coll. Vol. VI, 581-583; P. G. Gassman, H. R. Drewes, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7600-7610; and P. G. Gassman, D. R. Amick, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7611-7619.

Scheme 2



wherein

n is 0;

A is O or NH;

L is H;

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbocyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring system is optionally substituted;

WO 02/072540

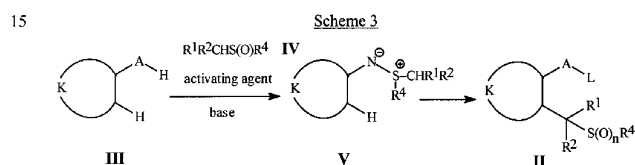
PCT/US02/07880

16

R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;R² is H or C₁ to C₄ alkyl;R³ is C₁ to C₄ alkyl; andR⁴ is CHR¹R².

- 5 When A is NH, an intermediate ylid can be isolated after contacting the Formula III compound and thioether of Formula II with the chlorinating agent in a water-immiscible solvent and then washing with aqueous base such as sodium hydroxide solution; this ylid can then be rearranged to the compound of Formula II wherein n is 0 and L is H in the absence of solvent, in a protic solvent such as methanol or water, in an aprotic solvent in the presence of a suitable base, or in a combination of a protic solvent, an aprotic solvent and a base as described below for the conversion of Formula V to Formula II in Scheme 3.

Compounds of Formula II wherein n is 0, L is H and A is NH can also be prepared from the corresponding compounds of Formula III as shown in Scheme 3.



wherein

n is 0;

A is NH;

- 20 L is H;

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbobicyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring system is optionally substituted;

- 25 R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;

R² is H or C₁ to C₄ alkyl;R³ is C₁ to C₄ alkyl; andR⁴ is CHR¹R².

- 30 In the method of Scheme 3, intermediate sulfilimine (alternatively named iminosulfurane) ylid compounds of Formula V are prepared from aromatic amines of Formula III (A is NH) by reaction with a dialkyl sulfoxide of Formula IV which has been "activated" by treatment with an agent such as acetic anhydride, trifluoroacetic

anhydride, trifluoromethanesulfonic anhydride, cyclohexylcarbodiimide, sulfur trioxide, or phosphorus pentoxide according to the procedures of P. Claus and W. Vycudilik *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3607-3610; *Monatsch. Chem.* **1970**, 101, 396-404; and T. E. Varkey, G. F. Whitfield and D. Swern *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3365-3372. The reaction is conducted in a suitable organic solvent such as dichloromethane or dimethyl sulfoxide. The reaction is conducted at a temperature between -70 and 25 °C; the optimal temperature depends on the solvent and reagent used.

In the method of Scheme 3, the intermediate ylid compounds of Formula V can be isolated or used without isolation in the subsequent rearrangement step. The rearrangement can be achieved in the absence of solvent (see U.S. 4,496,765), in a protic solvent such as methanol or water (see P. Claus and W. Rieder, *Monatsh. Chem.* **1972**, 103, 1163-1177), in an aprotic solvent in the presence of a suitable base, or in a combination of a protic solvent, an aprotic solvent and a base. A variety of aprotic solvents can be used in this reaction, including chlorinated alkanes such as dichloromethane, ethers such as tetrahydrofuran, amides such as *N,N*-dimethylformamide, aromatic solvents such as benzene, chlorobenzene, toluene, xylene, etc. A variety of bases can be used, including tertiary alkyl and benzylamines like triethylamine, *N,N*-dimethylbenzylamine and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium *tert*-butoxide, which can be solubilized using crown ethers and the like. Alkali metal alkoxides are especially useful for effecting the rearrangement to Formula II in solvents comprising an aprotic solvent, and in particular, it has been discovered that a methanolic solution of sodium methoxide added to toluene as the bulk solvent works well for effecting the rearrangement. The temperature at which the reaction is conducted in solvents is usually in the range of about 40-110 °C, but in the absence of solvent, the temperature needed is generally higher, i.e. about 100-200 °C. When the reaction is conducted in the absence of solvent, inclusion of a catalytic amount of an organic base or weak acid such as succinimide as described by U.S. 4,496,765 can increase the rate of rearrangement. As one skilled in the art will realize, operable variations embraced by the method of Scheme 3 include generating a salt (e.g., a hydrochloride, sulfate or bisulfate) of the Formula V ylid, and then treating the salt with the appropriate amount of base to generate the free ylid of Formula V. This may be done as a separate step or an integral part of the step involving rearrangement to the compounds of Formula II.

Besides offering low cost and facilitating waste treatment, sulfur trioxide as activating agent in the method of Scheme 3 has been discovered to be effective in providing high yields of compounds of Formula II, which can then be reduced using the method of Scheme 1 to give compounds of Formula I. Accordingly this represents a preferred aspect of the present invention. Furthermore, the reaction using the sulfur

trioxide complex of a sulfoxide compound of Formula IV has been discovered to be conveniently carried out with excellent yields using much smaller amounts of the Formula IV sulfoxide than directed by T. E. Varkey, G. F. Whitfield and D. Swern, *J. Org. Chem.* **1971**, *39*, 3365-3372 by conducting the reaction in an inert solvent. The solvent must be inert to the high electrophilicity of the complex of sulfur trioxide with the sulfoxide IV. Generally the solvent is chosen from fluorinated and chlorinated alkane and cycloalkane solvents. Specifically useful are solvents comprising at least one of dichloromethane and 1,1,2,2-tetrachloroethane. Most preferred for this reaction is a solvent comprising dichloromethane, which has been discovered to give excellent yields, as well as being relatively inexpensive and easily removed from the reaction product by evaporation. The reaction can generally be conducted in the range between the freezing and boiling point of the solvent, but is typically conducted between about -10 and 40 °C.

Typically, nearly 2 moles of sulfur trioxide per mole of aromatic amine (Formula III, A is NH) has been found needed to obtain complete conversion, so the most useful amounts of sulfur trioxide are generally about 1.8 to 2.2 and more preferably about 1.9 to 2.1 equivalents relative to amount of the aromatic amine of Formula III. (As used herein one skilled in the art recognizes the term "equivalents" is effectively synonymous with the term "moles" for sulfur trioxide and the sulfoxide IV, and also for the aromatic amine III (A is NH) if it has a single amino functionality.) At least one mole of the sulfoxide IV per mole of aromatic amine is needed for complete conversion. Furthermore at least one mole of sulfoxide IV is typically used per mole of sulfur trioxide so that all of the sulfur trioxide is complexed. The solvent conditions of the present invention obviate need for considerable excesses of the sulfoxide IV, which would add to cost and waste treatment concerns. Therefore the amount of sulfoxide of Formula IV is generally in the range of about 0.5 to 3, more preferably in the range of about 1 to 2, and most preferably in the range of about 1 to 1.5 equivalents relative to the amount of sulfur trioxide. The amount of sulfoxide of Formula IV is generally in the range of about 1 to 6, more preferably in the range of about 1.8 to 4, and most preferably in the range of about 1.8 to 3 equivalents relative to the amount of aromatic amine of Formula III.

The reaction generally requires from 0.1 to 10 hours, and can be monitored by conventional techniques such as chromatography and nuclear magnetic resonance spectroscopy. After the reaction is complete, the reaction mixture is washed with an aqueous solution of base. The reaction between aromatic amine, sulfoxide and sulfur trioxide is believed to afford the product of Formula V in its protonated form. The base then liberates the free ylid species of Formula V as well as neutralizes other acidic byproducts in the reaction mixture. Accordingly, the amount of base is preferably at

WO 02/072540

PCT/US02/07880

19

least 2 equivalents per each mole of sulfur trioxide used in the reaction, although typically an excess of base is used for convenience. Suitable bases include alkali metal carbonates, hydroxides and phosphates. For example, sodium hydroxide works well for this purpose. The ylid of Formula V can then be isolated by conventional techniques, such as evaporation of the solvent, crystallization, etc.

It is recognized that some reagents and reaction conditions described above for preparing compounds of Formula I may not be compatible with certain functionalities present in the intermediates. In these instances, the incorporation of protection/deprotection sequences or functional group interconversions into the synthesis will aid in obtaining the desired products. The use and choice of the protecting groups will be apparent to one skilled in chemical synthesis (see, for example, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). One skilled in the art will recognize that, in some cases, after the introduction of a given reagent as it is depicted in any individual scheme, it may be necessary to perform additional routine synthetic steps not described in detail to complete the synthesis of compounds of Formula I. One skilled in the art will also recognize that it may be necessary to perform a combination of the steps illustrated in the above schemes in an order other than that implied by the particular sequence presented to prepare the compounds of Formula I.

One skilled in the art will also recognize that compounds of Formula I and the intermediates described herein can be subjected to various electrophilic, nucleophilic, radical, organometallic, oxidation, and reduction reactions to add substituents or modify existing substituents.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art using the preceding description can utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limiting of the disclosure in any way whatsoever. Percentages are by weight except for chromatographic solvent mixtures or where otherwise indicated. Parts and percentages for chromatographic solvent mixtures are by volume unless otherwise indicated. ¹H NMR spectra are reported in ppm downfield from tetramethylsilane; "s" means singlet, "d" means doublet, "t" means triplet, "q" means quartet, "m" means multiplet, "dd" means doublet of doublets, "dt" means doublet of triplets, "br s" means broad singlet.

EXAMPLE 1

Preparation of 2'-methyl-6'-phenoxyacetanilide

Step 1: Preparation of 2'-[(methylthio)methyl]-6'-phenoxyacetanilide

In a 3-necked, round bottom flask equipped with a mechanical stirrer 2-phenoxyaniline (37.0 g, 0.2 mol) was dissolved in dichloromethane (350 mL). A vigreux column was attached and part of the dichloromethane (100 mL) was distilled off. The reaction solution was then cooled to -5 °C using a dry ice/acetone bath. Dimethyl sulfide (18 mL, 0.25 mol) was added while the temperature of the reaction solution was maintained between -5 and 0 °C. Then *N*-chlorosuccinimide (27.0 g, 0.2 mol) was added over a 10 minute period while the temperature of the reaction mixture was maintained between -5 and 0 °C. After addition was complete, an ice/water bath was substituted for the dry ice/acetone bath to maintain the temperature near 0 °C while the reaction mixture was stirred for 30 minutes. Then triethylamine (60 mL, 0.42 mol) was added, and the mixture was heated at reflux for 2 hours. After the reaction mixture cooled to room temperature, a solution of sodium sulfite (20 g) in water (500 mL) was added to the stirred reaction mixture. After 10 minutes, the reaction mixture was decanted, and the organic layer was washed with water (500 mL). A 250 mL, 3-necked round bottom flask was fitted with a distillation head and an addition funnel. Part of the organic layer (100 mL) was poured into the flask, and the remainder of the organic layer was poured into the addition funnel. The organic layer material was added to the flask in 50 mL portions while solvent was removed by distillation. After all of the organic layer had been added and the flask temperature reached 110 °C, the residual material was cooled to room temperature and diluted with cyclohexane (50 mL). The mixture was then heated to 60 °C, and acetic anhydride (20 mL) was added over a 15 minute period. After the reaction mixture was held at 60 °C for one hour, it was cooled to room temperature and seeded with product crystals. After the mixture was stirred for one hour, the product was collected by filtration. The collected material was repeatedly washed with hexanes and petroleum ether and dried in vacuo to provide a crystalline product (24.41 g, 59% yield, 98% purity by gas chromatography area). This product was purified by recrystallization from toluene to afford product (13.24 g) that showed no impurity peaks by gas chromatography and ¹H NMR.

Step 2: Preparation of 2'-methyl-6'-phenoxyacetanilide

Pressure tubes (C276 Hastalloy metal, 10 mL) were charged with 2'-[(methylthio)methyl]-6'-phenoxyacetanilide (i.e. product of Step 1, weight listed in Table A for sulfide), catalyst (identity and weight listed in Table A) and solvent (identity and weight listed in Table A). With shaking, the contents of the pressure tubes were hydrogenated at the pressures, temperatures and periods of time listed in Table A. The catalysts were

WO 02/072540

PCT/US02/07880

21

then removed by filtration, and the filtrates were analyzed by gas chromatography to determine percent conversion based on peak area.

TABLE A

5 Preparation of 2'-methyl-6'-phenoxyacetanilide by palladium-catalyzed hydrogenation of 2'-[(methylthio)methyl]-6'-phenoxyacetanilide

Run	Catalyst*	Catalyst wt. (g)	Sulfide wt. (g)	Solvent	Solvent wt. (g)	Temp. (° C)	Pressure (kPa)	Time (h)	% Conversion
1	Pd	0.441	0.591	EtOAc	5.278	175	2760	4	98
2	Pd	0.385	0.518	MeOH	4.365	60	3450	4	10
3	Pd	0.445	0.600	EtOAc	5.288	175	1720	4	70
4	Pd	0.0438	0.594	EtOAc	5.288	175	2760	4	20
5	Pd	0.00934	0.583	EtOAc	5.273	175	2760	4	9
6	Pd	0.444	0.508	EtOAc	5.283	70	3450	4	<5
7	Pd	0.443	0.500	EtOAc	5.279	70	3450	4	<5
8	Pd	0.444	0.605	Toluene	5.270	175	2760	4	66
9	Pd	0.441	0.600	EtOAc	5.281	175	2760	4	95**
10	Pd-Sn	0.045	0.594	EtOAc	5.278	175	2760	7	40
11	None	—	0.599	EtOAc	5.276	175	2760	4	12***

* Palladium (Pd) catalyst used was 5% palladium on carbon from Engelhard (864A-3-288-1). Palladium-tin (Pd-Sn) catalyst used was 5% palladium and 1% tin on carbon from Engelhard (864A-3-290-1).

** Unknown peak also seen by gas chromatography.

10 *** Run 11 may suggest that the Hastalloy metal of the hydrogenation vessel has some catalytic properties.

EXAMPLE 2

Preparation of 2-methyl-4-(trifluoromethyl)aniline as its hydrochloride salt

15 The gas chromatography (GC) analyses for Example 2 used a Hewlett-Packard 5890 Series II Plus Gas Chromatograph with a 5 m long, 530 μ m diameter HP-1 (dimethylpolysiloxane, available from Agilent Technologies) column and a thermal program of 90 °C for 1 min, then 20 °C/min. increase to a final temperature of 250 °C, which was held for 5 min. Helium was used as the carrier gas at a flow rate of 10 mL/min.

20 Step 1: Preparation of *S,S*-dimethyl-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfilimine

Sulfur trioxide (4.84 g, 60.5 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added to dimethyl sulfoxide (4.84 g, 62.0 mmol) in dichloromethane (10 mL) at -5 to 0 °C. When the addition was complete 4-(trifluoromethyl)aniline (5.00 g, 31.0 mmol) was

added dropwise. The mixture was allowed to warm to ambient temperature. After about 1 h the mixture was diluted with dichloromethane (80 mL) and washed with sodium hydroxide (1 N, 100 mL), dried and evaporated to give the title product as a solid (6.58 g, 96% yield).

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 2.66 (s, 6H).

Step 2: Preparation of 2-[(methylthio)methyl]-4-(trifluoromethyl)benzenamine

Sodium methoxide in methanol (1.95 g, 25%, 9.02 mmol) was added to the product from Step 1 (2 g, 9.04 mmol) in toluene (15 mL). The mixture was warmed to about 80 °C. After 1 h the mixture was allowed to cool and was poured into water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were dried and evaporated to give the title product as a solid (1.8 g, 90% yield), melting at 65.5–67.5 °C after recrystallization from hexanes.

IR (nujol) ν 3419, 3333, 1629, 1584, 1512, 1440, 1334, 1302, 1235, 1194, 1139, 1078, 979, 904, 832 cm⁻¹.

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (br s, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.99 (3H, s).

MS 221 (M⁺).

Step 3: Preparation of *N*-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

A glass-lined shaker tube was charged with the product from Step 2 (5.00 g, 22.6 mmol), catalyst (Engelhard 864A-3-290-1, 5% Pd, 1% Sn / C, 0.630 g), and acetic anhydride (80 mL). The tube was pressurized to 100 psi (690 kPa) with hydrogen at ambient temperature, then heated to 150 °C and shaken for 6 hours. The pressure was maintained at 140 psi (965 kPa) during this time by periodically repressurizing with hydrogen. After 6 hours, the reaction vessel was cooled to ambient temperature and the remaining hydrogen vented to release the pressure. GC analysis showed a mixture of the two products, *N*-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide and *N*-acetyl-*N*-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide, and the two acylated starting materials, *N*-[2-[(methylthio)methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide and *N*-acetyl-*N*-[2-[(methylthio)methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide, in a 6:55:6:33 peak area ratio, respectively.

The reaction mixture was filtered through Celite® diatomaceous filter aid, washed with ethyl acetate, and the filtrate concentrated *in vacuo* to an orange oil. To convert the *N,N*-diacetyl derivatives to their respective *N*-acetyl analogues, 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (0.500 g) was added to a solution of the oil in ethanol (50 mL), and this solution was heated at reflux for 4 hours. GC analysis showed a 53:8:38:1 peak area ratio. After evaporation, the residue was purified by flash column chromatography (60:40 hexanes-ethyl acetate). *N*-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide was

WO 02/072540

PCT/US02/07880

23

obtained as a white solid (2.85 g, 58% yield). The starting material was recovered as its acetylated derivative *N*-[2-[(methylthio)methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide in 31% yield (1.84 g).

N-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide:

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.074 (br d, 7.3 Hz, 1H), 7.4–7.5 (m, 2 H), 7.080 (br s, 1H), 2.313 (s, 3H), 2.235 (s, 3H). LC/MS AP⁺: 218 (M⁺ + 1) and 259 (M⁺ + 1 + 41; acetonitrile adduct). m.p. 159.5–160.5 °C. R_f was 0.21 (60:40 hexanes–ethyl acetate), GC retention time: 3.52 min.

N-acetyl-*N*-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide:

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.599 (s, 1H), 7.570 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.214 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.278 (s, 6H), 2.230 (s, 3H). LC/MS AP⁺: 259 (M⁺ – 42 + 41; corresponding to acetonitrile adduct after loss of one acetyl group). m.p. 70–72 °C. R_f was 0.70 (60:40 hexanes–ethyl acetate). GC retention time: 3.432 min, peak was 97.8% of total area of all peaks recorded.

15 Step 4: Preparation of 2-methyl-4-(trifluoromethyl)aniline hydrochloride

A solution of *N*-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide (5.17 g) and aqueous hydrochloric acid (37%, 12 mL) in ethanol (24 mL) was heated to reflux for 3 hours and then stirred at ambient temperature for 48 hours. GC analysis of the reaction mixture showed a 98:2 peak area ratio of 2-methyl-4-(trifluoromethyl)aniline to starting material. 2-Methyl-4-(trifluoromethyl)aniline hydrochloride was obtained as a white solid by filtering the reaction mixture and washing the solids with ethyl acetate. A second crop of 2-methyl-4-(trifluoromethyl)aniline hydrochloride was obtained by evaporating the filtrate to dryness, triturating the residue in ethyl acetate, then filtering, providing a total of 4.27 g (85% yield).

- 25 ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.726 (s, 1H), 7.664 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.544 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.484 (s, 3H). LC/MS AP⁺: 176 (M⁺), 217 (M⁺ + 41, acetonitrile adduct). GC retention times: 1.74 min. for 2-methyl-4-(trifluoromethyl)aniline, 3.53 min. for *N*-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide.

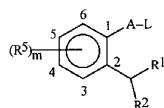
- 30 By the methods described herein, including specifically the procedures illustrated by Example 1, together with methods known in the art, the following compounds of Tables 1A–3D can be prepared. The following abbreviations are used in the Tables which follow: *t* means tertiary, *s* means secondary, *n* means normal, *i* means iso, Me means methyl, Et means ethyl, Pr means propyl, *i*-Pr means isopropyl, Bu means butyl and Ph means phenyl. “Ex.” refers to the above Examples.

WO 02/072540

PCT/US02/07880

24

TABLE 1A



L is H.				L is H.			
R ¹	R ²	(R ^S) _m	A	R ¹	R ²	(R ^S) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	O
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	O
Me	Me	—	NH	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	O	H	H	4-Me	O
Et	H	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	O	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	O	H	H	3,4,5-tri-Me	NH
H	H	4-I	NH	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH
H	H	4-I	O	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	NH (Ex. 2, Step 4)	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	O	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Ph	NH	H	H	6-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH	H	H	6-Ph	O
H	H	6-OPh	NH	H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH	H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

WO 02/072540

PCT/US02/07880

25

L is C(O)CH ₃ .					L is C(O)CH ₃ .				
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A		R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	
H	H	—	NH		H	H	4-OCH ₃	NH	
H	H	—	O		H	H	4-OCH ₃	O	
Me	H	—	NH		H	H	4-OCF ₂ H	NH	
Me	H	—	O		H	H	4-OCF ₂ H	O	
Me	Me	—	NH		H	H	4-Me	NH	
Me	Me	—	O		H	H	4-Me	O	
Et	H	—	NH		H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH	
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH		Me	H	4-CF ₃	NH	
CO ₂ Me	H	—	NH		H	H	3,5-di-Me	NH	
CO ₂ Me	Me	—	NH		Me	Me	4-CF ₃	NH	
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH		Me	Me	4-CF ₃	O	
H	H	4-F	NH		Et	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-F	O		<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Cl	NH		CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Cl	O		CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Br	NH		CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Br	O		H	H	3,4,5-tri-Me	NH	
H	H	4-I	NH		H	H	3,4,5-tri-OMe	NH	
H	H	4-I	O		H	H	6-CF ₃	NH	
H	H	4-CF ₃	NH (Ex. 2, Step 3)		H	H	6-F	NH	
H	H	4-CF ₃	O		<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Ph	NH		H	H	6-Ph	NH	
H	H	4-OPh	NH		H	H	6-Ph	O	
H	H	6-OPh	NH (Ex. 1, Step 2)		H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH	
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH		H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH	

R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	L	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	L
H	H	—	NH	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-F	NH	C(O)O(CH ₂) ₂ CH ₃
H	H	—	O	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl	O	C(O)CH ₂ CH ₃
H	H	—	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-CF ₃	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	—	NH	C(O)OCH ₃	H	H	4-Me	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Br
H	H	—	O	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-CF ₃	NH	C(O)CF ₃
H	H	—	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-F	NH	C(O)OCH ₃
H	H	—	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Cl	H	H	4-Ph	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	—	NH	C(O)O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	4-OPh	NH	C(O)(CH ₂) ₃ CH ₃

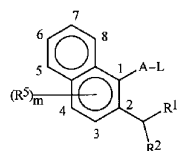
WO 02/072540

PCT/US02/07880

26

R^1	R^2	$(R^5)_m$	Δ	L	R^1	R^2	$(R^5)_m$	Δ	L
H	H	-	NH	C(O)(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	6-OPh	NH	C(O)CF ₃
H	H	-	NH	C(O)H	H	H	6-Ph	NH	C(O)OCH ₂ CH ₃
Me	H	-	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-OCH ₃	NH	C(O)CH ₂ CH ₃
Me	H	-	NH	C(O)OCH ₃	H	H	3,4,5-tri-Me	O	C(O)C(CH ₃) ₃
Me	Me	-	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH	C(O)CF ₃

TABLE 1B



L is H.					L is H.				
R^1	R^2	$(R^5)_m$	Δ		R^1	R^2	$(R^5)_m$	Δ	
H	H	-	NH		H	H	4-OCH ₃	NH	
H	H	-	O		H	H	4-OCF ₂ H	NH	
Me	H	-	NH		H	H	4-Me	NH	
Me	H	-	O		H	H	8-CH ₃	NH	
Me	Me	-	NH		Me	H	4-CF ₃	NH	
Et	H	-	NH		H	H	3,5-di-Me	NH	
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	-	NH		Me	Me	4-CF ₃	NH	
CO ₂ Me	H	-	NH		Me	Me	4-CF ₃	O	
CO ₂ Me	Me	-	NH		Et	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-F	NH		<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH	
H	H	4-F	O		CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-Cl	NH		H	H	6-CF ₃	NH	
H	H	4-Br	NH		H	H	6-F	NH	
H	H	4-CF ₃	NH		<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH	

L is C(O)CH ₃ .					L is C(O)CH ₃ .				
R^1	R^2	$(R^5)_m$	Δ		R^1	R^2	$(R^5)_m$	Δ	
H	H	-	NH		H	H	4-OCH ₃	NH	
H	H	-	O		H	H	4-OCF ₂ H	NH	
Me	H	-	NH		H	H	4-Me	NH	
Me	H	-	O		H	H	8-CH ₃	NH	

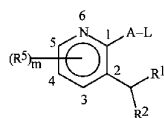
WO 02/072540

PCT/US02/07880

27

L is C(O)CH ₃ .				L is C(O)CH ₃ .			
R ¹	R ²	(R ^S) _m	Δ	R ¹	R ²	(R ^S) _m	Δ
Me	Me	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
Et	H	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
CO ₂ Me	Me	—	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	NH	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

TABLE 1C



L is H.				L is H.			
R ¹	R ²	(R ^S) _m	Δ	R ¹	R ²	(R ^S) _m	Δ
H	H	—	NH	H	H	4-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

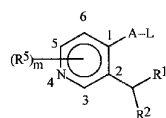
WO 02/072540

PCT/US02/07880

28

L is C(O)CH ₃ .				L is C(O)CH ₃ .			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

TABLE 1D



L is H.				L is H.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	6-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	6-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	6-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	6-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	O
H	H	6-F	NH	Et	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH
H	H	6-Cl	NH	CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH

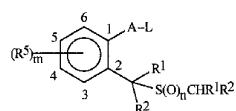
WO 02/072540

PCT/US02/07880

29

L is C(O)CH ₃ .				L is C(O)CH ₃ .			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	6-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	6-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	6-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	6-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	O
H	H	6-F	NH	Et	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH
H	H	6-Cl	NH	CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH

TABLE 2A



L is H, and n is 0.				L is H, and n is 0.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	O
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	O
Me	Me	—	NH	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	O	H	H	4-Me	O
Et	H	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH

WO 02/072540

PCT/US02/07880

30

L is H, and n is 0.				L is H, and n is 0.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	O	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	O	H	H	3,4,5-tri-Me	NH
H	H	4-I	NH	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH
H	H	4-I	O	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	NH (Ex. 2, Step 2)	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	O	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Ph	NH	H	H	6-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH	H	H	6-Ph	O
H	H	6-OPh	NH	H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH	H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

L is C(O)CH ₃ , and n is 0.				L is C(O)CH ₃ , and n is 0.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	O
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	O
Me	Me	—	NH	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	O	H	H	4-Me	O
Et	H	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	O	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	O	H	H	3,4,5-tri-Me	NH
H	H	4-I	NH	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH
H	H	4-I	O	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	NH (Ex. 2, Step 2)	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	O	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

WO 02/072540

PCT/US02/07880

31

L is C(O)CH ₃ , and n is 0.					L is C(O)CH ₃ , and n is 0.				
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A		R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	
H	H	4-Ph	NH		H	H	6-Ph	NH	
H	H	4-OPh	NH		H	H	6-Ph	O	
H	H	6-OPh	NH (Ex. 1, Step 1)		H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH	
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH		H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH	

n is 0.					n is 0.				
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	L	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	L
H	H	-	NH	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-F	NH	C(O)O(CH ₂) ₂ CH ₃
H	H	-	O	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl	O	C(O)CH ₂ CH ₃
H	H	-	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-CF ₃	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	-	NH	C(O)OCH ₃	H	H	4-Me	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Br
H	H	-	O	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-CF ₃	NH	C(O)CF ₃
H	H	-	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	6-F	NH	C(O)OCH ₃
H	H	-	NH	C(O)OCH ₂ CH ₂ Cl	H	H	4-Ph	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃
H	H	-	NH	C(O)O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	4-OPh	NH	C(O)CH ₂ CH ₃
H	H	-	NH	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	6-OPh	NH	C(O)CF ₃
H	H	-	NH	C(O)H	H	H	6-Ph	NH	C(O)OCH ₂ CH ₃
Me	H	-	NH	C(O)CF ₃	H	H	4-OCH ₃	NH	C(O)CH ₂ CH ₃
Me	H	-	NH	C(O)OCH ₃	H	H	3,4,5-tri-Me	O	C(O)C(CH ₃) ₃
Me	Me	-	NH	C(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH	C(O)CF ₃

L is H, and n is 1.					L is H, and n is 1.				
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A		R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	
H	H	-	NH		H	H	4-OCH ₃	NH	
H	H	-	O		H	H	4-OCH ₃	O	
Me	H	-	NH		H	H	4-OCF ₂ H	NH	
Me	H	-	O		H	H	4-OCF ₂ H	O	
Me	Me	-	NH		H	H	4-Me	NH	
Me	Me	-	O		H	H	4-Me	O	
Et	H	-	NH		H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH	
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	-	NH		Me	H	4-CF ₃	NH	
CO ₂ Me	H	-	NH		H	H	3,5-di-Me	NH	
CO ₂ Me	Me	-	NH		Me	Me	4-CF ₃	NH	
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	-	NH		Me	Me	4-CF ₃	O	
H	H	4-F	NH		Et	H	4-CF ₃	NH	
H	H	4-F	O		<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH	

WO 02/072540

PCT/US02/07880

32

L is H, and n is 1.				L is H, and n is 1.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	O	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	O	H	H	3,4,5-tri-Me	NH
H	H	4-I	NH	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH
H	H	4-I	O	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	NH	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	O	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Ph	NH	H	H	6-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH	H	H	6-Ph	O
H	H	6-OPh	NH	H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH	H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

L is C(O)CH ₃ , and n is 1.				L is C(O)CH ₃ , and n is 1.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	O
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	O
Me	Me	—	NH	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	O	H	H	4-Me	O
Et	H	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	O	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	O	H	H	3,4,5-tri-Me	NH
H	H	4-I	NH	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH
H	H	4-I	O	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	NH	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	O	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

WO 02/072540

PCT/US02/07880

33

L is C(O)CH₃, and n is 1.

R ¹	R ²	(R ⁵) _m	Δ
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L is C(O)CH₃, and n is 1.

R ¹	R ²	(R ⁵) _m	Δ
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

L is H, and n is 2.

R ¹	R ²	(R ⁵) _m	Δ
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Me	Me	—	O
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Cl	O
H	H	4-Br	NH
H	H	4-Br	O
H	H	4-I	NH
H	H	4-I	O
H	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	O
H	H	4-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH
H	H	6-OPh	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH

L is H, and n is 2.

R ¹	R ²	(R ⁵) _m	Δ
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCH ₃	O
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-OCF ₂ H	O
H	H	4-Me	NH
H	H	4-Me	O
H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-di-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	3,4,5-tri-Me	NH
H	H	3,4,5-tri-OMe	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-Ph	NH
H	H	6-Ph	O
H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

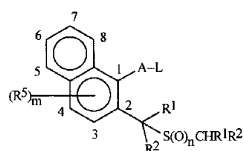
WO 02/072540

PCT/US02/07880

34

L is C(O)CH ₃ , and n is 2.				L is C(O)CH ₃ , and n is 2.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	O
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-OCF ₂ H	O
Me	Me	—	NH	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	O	H	H	4-Me	O
Et	H	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	O	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	O	H	H	3,4,5-tri-Me	NH
H	H	4-I	NH	H	H	3,4,5-tri-OMe	NH
H	H	4-I	O	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	4-CF ₃	NH	H	H	6-F	NH
H	H	4-CF ₃	O	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Ph	NH	H	H	6-Ph	NH
H	H	4-OPh	NH	H	H	6-Ph	O
H	H	6-OPh	NH	H	H	4-O(Ph-4'-Cl)	NH
H	H	4-O(Ph-2'-Me)	NH	H	H	4-(Ph-4'-Cl)	NH

TABLE 2B



WO 02/072540

PCT/US02/07880

35

L is H, and n is 0.

R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Br	NH
H	H	4-CF ₃	NH

L is C(O)CH₃, and n is 0.

R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	—	NH
H	H	—	O
Me	H	—	NH
Me	H	—	O
Me	Me	—	NH
Et	H	—	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH
CO ₂ Me	H	—	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH
H	H	4-F	NH
H	H	4-F	O
H	H	4-Cl	NH
H	H	4-Br	NH
H	H	4-CF ₃	NH

L is H, and n is 0.

R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-Me	NH
H	H	8-CH ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-di-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

L is C(O)CH₃, and n is 0.

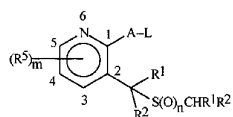
R^1	R^2	$(R^5)_m$	A
H	H	4-OCH ₃	NH
H	H	4-OCF ₂ H	NH
H	H	4-Me	NH
H	H	8-CH ₃	NH
Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	3,5-di-Me	NH
Me	Me	4-CF ₃	NH
Me	Me	4-CF ₃	O
Et	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	NH
<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

WO 02/072540

PCT/US02/07880

36

TABLE 2C



L is H, and n is 0.				L is H, and n is 0.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

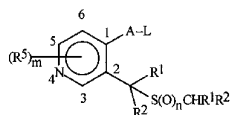
L is C(O)CH ₃ , and n is 0.				L is C(O)CH ₃ , and n is 0.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	4-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	4-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	4-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	4-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	4-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	4-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	4-CF ₃	O
H	H	4-F	NH	Et	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃	NH
H	H	4-Cl	NH	CO ₂ Me	H	4-CF ₃	NH
H	H	4-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃	NH

WO 02/072540

PCT/US02/07880

37

TABLE 2D



L is H, and n is 0.				L is H, and n is 0.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	6-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	6-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	6-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	6-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	O
H	H	6-F	NH	Et	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH
H	H	6-Cl	NH	CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH

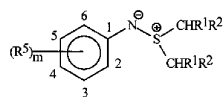
L is C(O)CH ₃ , and n is 0.				L is C(O)CH ₃ , and n is 0.			
R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	A
H	H	—	NH	H	H	6-CF ₃	NH
H	H	—	O	H	H	6-OCH ₃	NH
Me	H	—	NH	H	H	6-OCF ₂ H	NH
Me	H	—	O	H	H	6-Me	NH
Me	Me	—	NH	H	H	6-OCH ₂ CF ₃	NH
Et	H	—	NH	Me	H	6-CF ₃	NH
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	NH	H	H	3,5-di-Me	NH
CO ₂ Me	H	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	NH
CO ₂ Me	Me	—	NH	Me	Me	6-CF ₃	O
H	H	6-F	NH	Et	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-F	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃	NH
H	H	6-Cl	NH	CO ₂ Me	H	6-CF ₃	NH
H	H	6-Br	NH	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃	NH

WO 02/072540

PCT/US02/07880

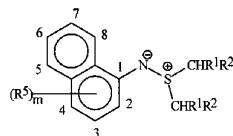
38

TABLE 3A



R ¹	R ²	(R ⁵) _m	R ¹	R ²	(R ⁵) _m
H	H	—	H	H	4-Me
Me	H	—	H	H	4-OCH ₂ CF ₃
Me	Me	—	Me	H	4-CF ₃
Et	H	—	H	H	3,5-di-Me
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	Me	Me	4-CF ₃
CO ₂ Me	H	—	Et	H	4-CF ₃
CO ₂ Me	Me	—	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃
CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	—	CO ₂ Me	H	4-CF ₃
H	H	4-F	CO ₂ Me	Me	4-CF ₃
H	H	4-Cl	CO ₂ Me	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃
H	H	4-Br	H	H	3,4,5-tri-Me
H	H	4-I	H	H	3,4,5-tri-OMe
H	H	4-CF ₃	H	H	6-CF ₃
H	H	4-OCH ₃	H	H	6-F
H	H	4-OCF ₂ H	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃
H	H	4-Ph	H	H	6-Ph
H	H	4-OPh	H	H	4-O(Ph-4'-Cl)
H	H	6-OPh	H	H	4-(Ph-4'-Cl)
H	H	4-O(Ph-2'-Me)			

TABLE 3B



R ¹	R ²	(R ⁵) _m	R ¹	R ²	(R ⁵) _m	R ¹	R ²	(R ⁵) _m
H	H	—	H	H	4-Cl	H	H	3,5-di-Me
Me	H	—	H	H	4-Br	Me	Me	4-CF ₃
Me	Me	—	H	H	4-CF ₃	Et	H	4-CF ₃
Et	H	—	H	H	4-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃

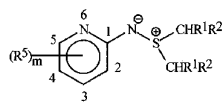
WO 02/072540

PCT/US02/07880

39

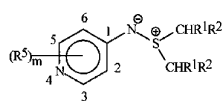
R^1	R^2	$(R^5)_m$	R^1	R^2	$(R^5)_m$	R^1	R^2	$(R^5)_m$
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	H	H	4-OCF ₂ H	CO ₂ Me	H	4-CF ₃
CO ₂ Me	H	—	H	H	4-Me	H	H	6-CF ₃
CO ₂ Me	Me	—	H	H	8-CH ₃	H	H	6-F
H	H	4-F	Me	H	4-CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃

TABLE 3C



R^1	R^2	$(R^5)_m$	R^1	R^2	$(R^5)_m$	R^1	R^2	$(R^5)_m$
H	H	—	H	H	4-Cl	H	H	3,5-di-Me
Me	H	—	H	H	4-Br	Me	Me	4-CF ₃
Me	Me	—	H	H	4-CF ₃	Et	H	4-CF ₃
Et	H	—	H	H	4-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	4-CF ₃
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	H	H	4-OCF ₂ H	CO ₂ Me	H	4-CF ₃
CO ₂ Me	H	—	H	H	4-Me	<i>i</i> -Pr	H	4-CF ₃
CO ₂ Me	Me	—	H	H	4-OCH ₂ CF ₃			
H	H	4-F	Me	H	4-CF ₃			

TABLE 3D



R^1	R^2	$(R^5)_m$	R^1	R^2	$(R^5)_m$	R^1	R^2	$(R^5)_m$
H	H	—	H	H	6-Cl	H	H	3,5-di-Me
Me	H	—	H	H	6-Br	Me	Me	6-CF ₃
Me	Me	—	H	H	6-CF ₃	Et	H	6-CF ₃
Et	H	—	H	H	6-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6-CF ₃
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	—	H	H	6-OCF ₂ H	CO ₂ Me	H	6-CF ₃
CO ₂ Me	H	—	H	H	6-Me	<i>i</i> -Pr	H	6-CF ₃
CO ₂ Me	Me	—	H	H	6-OCH ₂ CF ₃			
H	H	6-F	Me	H	6-CF ₃			

WO 02/072540

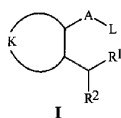
PCT/US02/07880

40

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for preparing a compound of Formula I



5 wherein

A is O or N-L;

each L is independently H or an acyl group;

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or

6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered

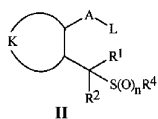
10 fused carbobicyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring system is optionally substituted;

R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;

R² is H or C₁ to C₄ alkyl; and

R³ is C₁ to C₄ alkyl;

- 15 comprising hydrogenating a compound of Formula II



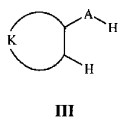
wherein n is 0, 1 or 2; R⁴ is CHR¹R²; and A, K, L, R¹, R² and R³ are as defined for Formula I,

in the presence of a catalyst comprising palladium to form the compound of Formula I.

- 20 2. The method of Claim 1 wherein n is 0.

3. The method of Claim 1 wherein A is N-L in Formula I and further comprising before the hydrogenation step

- (a) contacting a compound of Formula III,

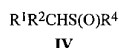


WO 02/072540

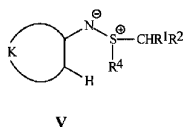
PCT/US02/07880

41

wherein A is N-H and K is as defined for Formula I,
with a compound of Formula IV

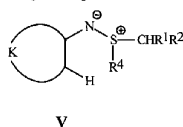


- 5 wherein R⁴ is CHR¹R² and R¹ and R² are as defined for Formula I,
in the presence of an activating agent and adding a base at the same time or
subsequently to the contact to form a compound of Formula V



wherein K, R¹ and R² are defined for Formula I and R⁴ is CHR¹R²;

- 10 (b) rearranging the compound of Formula V to form a compound of Formula II
wherein A is N-L, each L is H and n is 0;
(c) optionally acylating the compound of Formula II wherein each L is H to form a
compound of Formula II wherein at least one L is an acyl group; and
(d) optionally oxidizing the compound of Formula II wherein n is 0 to form a
15 compound of Formula II wherein n is 1 or 2.
4. The method of Claim 3 wherein the activating agent in step (a) is sulfur
trioxide.
5. The method of Claim 3 wherein step (b) is conducted in toluene in the
presence of sodium methoxide.
- 20 6. The method of any of Claims 1 through 5 wherein the palladium catalyst
further comprises from about 5% to about 20% by weight of tin relative to the
palladium.
7. The method of Claim 6 wherein the amount of tin is from about 8% to about
12% of the weight of the palladium.
- 25 8. A method for preparing a compound of Formula V



WO 02/072540

PCT/US02/07880

42

wherein

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbocyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring system is optionally substituted;

R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;

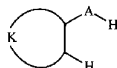
R² is H or C₁ to C₄ alkyl;

R³ is C₁ to C₄ alkyl; and

R⁴ is CHR¹R²;

10 the method comprising

(a) contacting a compound of Formula III,



III

wherein A is NH and K is as defined for Formula V,

with a compound of Formula IV

15
$$R^1R^2CHS(O)R^4$$

IV

wherein R⁴ is CHR¹R² and R¹ and R² are as defined for Formula V, in an inert solvent and in the presence of sulfur trioxide as an activating agent to form a reaction product, and washing the reaction product in the inert solvent with an aqueous solution of a base to form the compound of Formula V.

20 9. The method of Claim 8 wherein the inert solvent comprises at least one of dichloromethane and 1,1,2,2-tetrachloroethane.

10. The method of Claim 9 wherein the inert solvent comprises dichloromethane.

25 11. The method of Claim 8 wherein the base is selected from an alkali metal carbonate, hydroxide or phosphate.

12. The method of Claim 8 wherein the amount of sulfur trioxide is about 1.8 to 2.2 equivalents relative to the amount of the compound of Formula III.

30 13. The method of Claim 12 wherein the amount of sulfur trioxide is about 1.9 to 2.1 equivalents relative to the amount of the compound of Formula III.

WO 02/072540

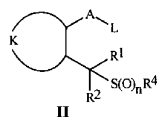
PCT/US02/07880

43

14. The method of Claim 8 wherein the amount of the compound of Formula IV is about 0.5 to 3 equivalents relative to the amount of sulfur trioxide.

15. The method of Claim 14 wherein the amount of the compound of Formula IV is about 1 to 2 equivalents relative to the amount of sulfur trioxide.

5 16. A method for preparing a compound of Formula II



wherein

n is 0;

A is NH;

10 L is H;

K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbobicyclic or heterobicyclic ring system wherein each ring or ring system is optionally substituted;

15 R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³;

R² is H or C₁ to C₄ alkyl;

R³ is C₁ to C₄ alkyl; and

R⁴ is CHR¹R²;

comprising the method of Claim 8 and a subsequent step of rearranging the compound of Formula V in a solvent to give the compound of Formula II.

20 17. The method of Claim 16 wherein the rearrangement solvent comprises an aprotic solvent.

18. The method of Claim 17 wherein the rearrangement solvent comprises toluene and the rearrangement base comprises sodium methoxide.

25 19. The method of any of Claims 1 through 18 wherein R¹ is H or CO₂CH₃, R² is H, and R⁴ is CH₃ or CH₂CO₂CH₃.

20. The method of Claim 19 wherein R¹ is H, R² is H and R⁴ is CH₃.

30 21. The method of any of Claims 1 through 20 wherein K, together with the two contiguous carbon atoms, is a phenyl ring optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, phenyl and phenoxy, each phenyl or phenoxy group

WO 02/072540

PCT/US02/07880

44

optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ haloalkoxy.

22. A compound selected from

- 5 (a) *S,S*-dimethyl-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfilimine,
(b) 2-[(methylthio)methyl]-4-(trifluoromethyl)benzenamine, and
(c) 2-[(methylsulfinyl)methyl]-4-(trifluoromethyl)benzenamine.

【国際公開パンフレット（コレクション）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072540 A3(51) International Patent Classification: C07C 381/10,
209/68, 217/90, 319/14, 323/29

(21) International Application Number: PCT/US02/07880

(22) International Filing Date: 14 March 2002 (14.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

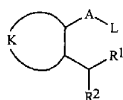
(30) Priority Data: 60/275,566 14 March 2001 (14.03.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): E. I. DU
PONT DE NEMOURS AND COMPANY [US/US]; 1007
Market Street, Wilmington, DE 19808 (US).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ANNIS, Gary,
David [US/US]; 13 Franklin Road, Landenberg, PA 19350
(US). BROWN, Richard, James [US/US]; 225 North
Star Road, Newark, DE 19711 (US). CASALNUOVO,
Albert, Loren [US/US]; 208 Dakota Avenue, Wilmington,
DE 19803 (US). JACOBSON, Stephen, Ernest [US/US];
249 Riverside Drive, Princeton, NJ 08540 (US). MOSS,
Philip, Osborne [US/US]; 205 Wellington Road, Wil-
mington, DE 19803 (US).(74) Agent: BIRCH, Linda, D.; E. I. DU PONT DE
NEMOURS AND COMPANY, Legal Patent Records
Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, DE 19805 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

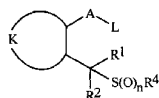
Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments(88) Date of publication of the international search report:
27 December 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMPROVED METHODS OF ORTHO ALKYLATION



(I)



(II)

(57) Abstract: The present invention pertains to methods for preparing a compound of Formula (I), wherein A is O or N-L; each L is independently H or an acyl group; K is, together with the two contiguous linking carbon atoms, a phenyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbocyclic or heterocyclic ring system, wherein each ring or ring system is optionally substituted; R¹ is H, C₁ to C₄ alkyl or CO₂R³; R² is H or C₁ to C₄ alkyl; and R³ is C₁ to C₄ alkyl; comprising hydrogenating a compound of Formula (II), wherein n is 0, 1 or 2 in the presence of a catalyst comprising palladium to form the compound of Formula (I). This invention further pertains to methods for preparing compounds of Formula (II) useful for preparing compounds of Formula (I). This invention also pertains to compounds used in these methods.

WO 02/072540 A3

【手続補正書】

【提出日】平成15年3月3日(2003.3.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項22

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項22】

(a) S, S - ジメチル - N - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] スルフィルイミン、および

(b) 2 [(メチルチオ)メチル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンアミンから選択される化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No. PCT/US 02/07880	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C381/10 C07C209/68 C07C217/90 C07C319/14 C07C323/29	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
	Relevant to claim No.
A	P. G. GASSMAN, ET AL.: "Specific ortho alkylation of aromatic amines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 95, no. 2, 24 January 1973 (1973-01-24), pages 588-589, XP002216571 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 cited in the application the whole document -/-
☒	Further documents are listed in the continuation of box C.
☒	Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 October 2002	25/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentkanal 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer English, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A.D. DAWSON, ET AL.: "Iminosulphonium salts and iminosulphuranes from thio ethers, N-chlorosuccinimide or N-chlorobenzotriazole and nitrogen-containing nucleophiles" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 42, no. 7, 18 March 1977 (1977-03-18), pages 592-597, XP002216688 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 cited in the application page 596, left-hand column, line 10 - line 68; table II	8
A	T.E. VARKEY, ET AL.: "Activation of dimethyl sulphoxide by electrophiles and use of the reactive intermediates in the preparation of iminosulphuranes" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 39, no. 23, 1974, pages 3365-3372, XP002055518 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 cited in the application page 3371, right-hand column, line 66 -page 3372, left-hand column, line 47; table III	8
X	US 4 006 183 A (T.E JACKSON) 1 February 1977 (1977-02-01) example 1	22
P,X	WO 01 70671 A (DU PONT DE NEMOURS) 27 September 2001 (2001-09-27) page 46, line 9 - line 31	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In  International Application No.
PCT/US 02/07880

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4006183	A	01-02-1977	NONE
WO 0170671	A	27-09-2001	AU 5094601 A 03-10-2001 WO 0170671 A2 27-09-2001

Form: PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

// C 0 7 B 61/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ブラウン, リチャード・ジェイムズ

アメリカ合衆国デラウェア州19711 ニューアーク・ノーススターロード225

(72)発明者 カサルヌオボ, アルバート・ロレン

アメリカ合衆国デラウェア州19803 ウイルミントン・ダコタアベニュー208

(72)発明者 ジャコブソン, スチーブ・アーネスト

アメリカ合衆国ニュージャージー州08540 プリンストン・リバーサイドドライブ249

(72)発明者 モス, フイリッパ・オズボーン

アメリカ合衆国デラウェア州19803 ウイルミントン・ウエリントンロード205

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB84 AC53 AC60 BA11 BA25 BA61 BB12 BC31

BE20 BE43 BJ50 BM10 BM71 BP60 BV25 TA04 TN10 TN50

4H039 CA11 CB90 CD90

【要約の続き】

5員もしくは6員芳香族複素環または芳香族8員、9員もしくは10員融合炭素二環式または複素二環式環系であり；

R^1 はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $CO_2 R^3$ であり；

R^2 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

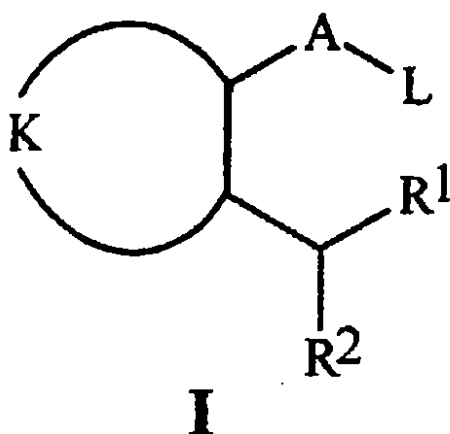
R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである

nは0、1、または2である)

の化合物を、パラジウムを含む触媒の存在下で水素化し、式Iの化合物を生成せしめることを含んでなる、

式(I)

【化2】



の化合物の製造方法に関する。本発明はさらに式Iの化合物を調製するために有用な式IIの化合物を調製するため

の方法に関する。本発明はこれらの化合物において用いられる化合物にも関する。