



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0098382
(43) 공개일자 2010년09월06일

(51) Int. Cl.

C07C 255/57 (2006.01) C07F 19/00 (2006.01)
C07C 253/14 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7012505

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년06월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/082739

(87) 국제공개번호 WO 2009/061991

국제공개일자 2009년05월14일

(30) 우선권주장

61/002,299 2007년11월08일 미국(US)

(71) 출원인

이 아이 듀폰 디 네모아 앤드 캄파니

미합중국 델라웨어주 (우편번호 19898) 월밍톤시
마아캣트 스트리트 1007

(72) 발명자

그러신, 블라디미르

미국 19707 델라웨어주 호케신 러니미드 로드 533

카살누오보, 알버트, 로렌

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 다코타 애비뉴 208

(74) 대리인

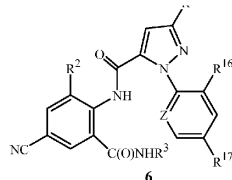
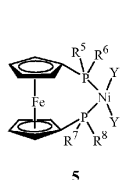
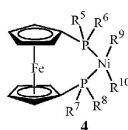
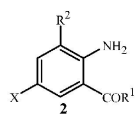
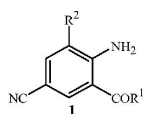
김영, 양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 2-아미노-5-시아노벤조산 유도체의 제조 방법

(57) 요약

화학식 2의 화합물을 적어도 하나의 화학식 3의 알칼리 금속 시안화물 및 화학식 4의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조 방법이 개시된다. (여기서, R^1 은 NHR^3 또는 OR^4 이며; R^2 는 CH_3 또는 Cl 이고; R^3 는 H , C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며; R^4 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이며; X 는 Br , Cl 또는 I 이며; 및 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 명세서에서 정의된 바와 같음). 또한 R^9 및 R^{10} 이 함께 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드인 화학식 4의 화합물의 제조 방법이 개시되며, 이 방법은 Y 가 Cl , Br 또는 I 인 화학식 5의 화합물을 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드, 적어도 하나의 금속 환원제 및 니트릴 용매와 접촉시키는 단계를 포함한다. 또한 화학식 1의 화합물의 제조 방법이 개시되며, 이 방법은 화학식 5의 화합물을 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드 및 적어도 하나의 금속 환원제와 접촉시키고 이어서 화학식 4의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 화학식 2의 화합물 및 적어도 하나의 화학식 3의 알칼리 금속 시안화물과 접촉시킴으로써 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계를 포함하며; 추가로 상기에 개시한 방법에 의해 화학식 1의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 이용하여 R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 Z 가 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 6의 화합물을 제조하는 방법이 개시된다.

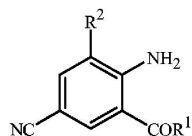


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1:

[화학식 1]



(여기서,

R^1 은 NHR^3 또는 OR^4 이며;

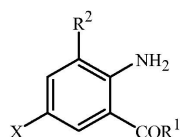
R^2 는 CH_3 또는 Cl 이며;

R^3 은 H , C_1 - C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며; 그리고

R^4 는 H 또는 C_1 - C_4 알킬임)의 화합물을 제조하는 방법으로서,

(1) 하기 화학식 2:

[화학식 2]



(여기서 각각의 X 는 독립적으로 Br , Cl 또는 I 임)의 화합물을,

(2) 적어도 하나의 하기 화학식 3:

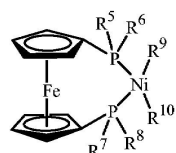
[화학식 3]



(여기서, M^1 은 나트륨, 칼륨, 세슘 또는 루비듐임)의 화합물 및

(3) 하기 화학식 4:

[화학식 4]



(여기서,

R^5 는 R^{11} 로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리이며;

R^6 은 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템이며, 각각의 고리 또는 고리 시스템은 R^{12} 로부터 독립적으로 선택

된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

R^7 은 R^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리이며;

R^8 은 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템이며, 각각의 고리 또는 고리 시스템은 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

각각의 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 치환가능한 리간드이며; 또는

R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자의, 치환가능한 리간드이며; 그리고

각각의 R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 불소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 플루오로알콕시, C_1-C_6 알킬아미노 또는 C_2-C_6 다이알킬아미노이며;

단 X가 Cl이면, R^2 는 메틸임)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 2의 화합물, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물 및 화학식 4의 화합물은 적어도 하나의 환원제의 존재하에서 접촉되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 환원제는 금속 환원제 및 실란 환원제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 환원제는 아연 및 폴리메틸하이드로실록산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 은 NHR^3 인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, R^3 은 CH_3 이고, R^2 는 CH_3 이며 X는 Br 또는 Cl인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, M^1 은 나트륨 및 칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 각각의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 페닐 고리인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 4의 화합물은 [1,1'-비스-(다이페닐포스피노)페로센][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]니켈을 포함하는 방법.

청구항 11

제2항에 있어서, 화학식 2의 화합물, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물, 화학식 4의 화합물 및 환원제는 적합한 용매의 존재하에서 접촉되는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 적합한 용매는 하나 이상의 니트릴 용매를 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 적합한 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴 및 부티로니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 방법.

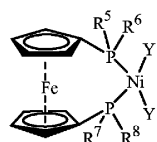
청구항 14

제13항에 있어서, 적합한 용매는 아세토니트릴을 포함하는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, (i) 하기 화학식 5:

[화학식 5]



(여기서, 각각의 Y는 독립적으로 Cl, Br 또는 I임)의 화합물을

(ii) 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드, (iii) 적어도 하나의 금속환원제 및 (iv) 니트릴 용매와 접촉시켜, R⁹와 R¹⁰이 함께 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드인 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

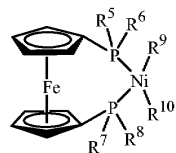
청구항 16

제15항에 있어서, 각각의 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 페닐 고리이며, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔인 방법.

청구항 17

하기 화학식 4:

[화학식 4]



(여기서,

R⁵는 R¹¹로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리이며;

R⁶은 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템이며, 각각의 고리 또는 고리 시스템은 R¹²로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

R⁷은 R¹³으로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리이며;

R⁸은 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템이며, 각각의 고리 또는 고리 시스템은 R¹⁴로부터 독립적으로 선택

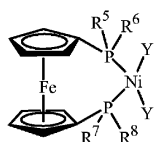
된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

R^9 및 R^{10} 은 함께 사이클로알카다이에 치환가능한 리간드이며; 그리고

각각의 R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 불소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 플루오로알콕시, C_1 - C_6 알킬아미노 또는 C_2 - C_6 다이알킬아미노임)의 화합물을 제조하는 방법으로서,

(i) 하기 화학식 5:

[화학식 5]



(여기서, 각각의 Y는 독립적으로 Cl, Br 또는 I임)의 화합물을

(ii) 사이클로알카다이에 이좌배위자 리간드, (iii) 적어도 하나의 금속환원제 및 (iv) 니트릴 용매와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

.

청구항 19

제17항에 있어서, 각각의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 페닐 고리인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이에인 방법.

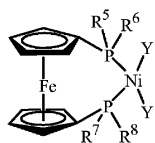
청구항 21

제17항에 있어서, 니트릴 용매는 아세토니트릴을 포함하는 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, (a) 하기 화학식 5:

[화학식 5]



(여기서, 각각의 Y는 독립적으로 Cl, Br 또는 I임)의 화합물을

(b) 사이클로알카다이에 이좌배위자 리간드 및 (c) 적어도 하나의 금속 환원제와 접촉시켜 화학식 4의 화합물 (여기서, R^9 및 R^{10} 은 함께 사이클로알카다이에 이좌배위자 리간드임)을 포함하는 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하며; 화학식 4의 화합물을 포함하는 혼합물은 (1) 화학식 2의 화합물 및 (2) 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉되는 방법.

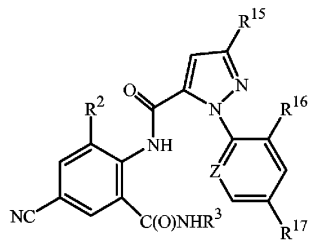
청구항 23

제22항에 있어서, 각각의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 페닐 고리이며, R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이에인 방법.

청구항 24

하기 화학식 6 :

[화학식 6]



(여기서,

R^2 는 CH_3 또는 Cl이고;

R^3 은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 또는 메틸사이클로프로필이며;

Z는 CR^{18} 또는 N이며;

R^{15} 는 Cl, Br, CF_3 , OCF_2H 또는 OCH_2CF_3 이며;

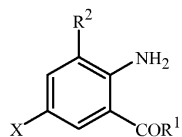
R^{16} 은 F, Cl 또는 Br이며;

R^{17} 은 H, F 또는 Cl이며;

R^{18} 은 H, F, Cl 또는 Br임)의 화합물을,

하기 화학식 1:

[화학식 1]



(여기서,

R^1 은 NHR^3 또는 OR^4 이며;

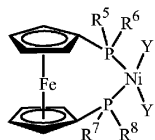
R^4 는 H 또는 C_1-C_4 알킬임)의 화합물을 이용하여 제조하며;

화학식 1의 상기 화합물을 제1항의 방법에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물의 제조 방법은 (a) 하기 화학식 5:

[화학식 5]



(여기서, 각각의 Y는 독립적으로 Cl, Br 또는 I임)의 화합물을,

(b) 사이클로알카다이에엔 이좌배위자 리간드 및 (c) 금속 환원제와 접촉시켜 화학식 4의 화합물(여기서, R^9 및 R^{10} 은 함께 사이클로알카다이에엔 이좌배위자 리간드임)을 포함하는 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하며; 그리고 여기서 화학식 4의 화합물을 포함하는 혼합물은 (1) 화학식 2의 화합물 및 (2) 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉되는 방법.

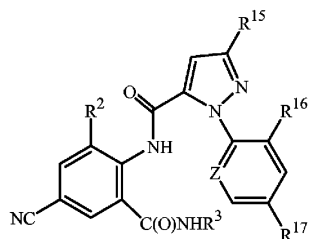
청구항 26

제21항에 있어서, R^2 는 CH_3 이며, R^{15} 는 Br이며, R^{16} 은 Cl이며, R^{17} 은 H이며, 그리고 Z는 N인 방법.

청구항 27

하기 화학식 6:

[화학식 6]



(여기서,

R^2 는 CH_3 또는 Cl이고;

R^3 은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 또는 메틸사이클로프로필이며;

Z는 CR^{18} 또는 N이고;

R^{15} 는 Cl, Br, CF_3 , OCF_2H 또는 OCH_2CF_3 이며;

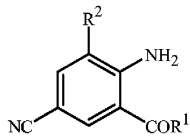
R^{16} 은 F, Cl 또는 Br이고;

R^{17} 은 H, F 또는 Cl이며;

R^{18} 은 H, F, Cl 또는 Br임)의 화합물을

하기 화학식 1:

[화학식 1]



(여기서,

R^1 은 NHR^3 또는 OR^4 이며; 그리고

R^4 는 H 또는 C_1-C_4 알킬임)의 화합물을 이용하여 제조하며;

제1항의 방법에 의해 제조된 화학식 1의 화합물인 상기 화학식 1의 화합물을 이용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, R^2 는 CH_3 이며, R^{15} 는 Br이며, R^{16} 은 Cl이며, R^{17} 은 H이며, 그리고 Z는 N인 방법.

명세서

기술분야

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

배경기술

[0002] 소정의 2-아미노-5-시아노벤조산의 제조 및 상응하는 살곤충성 시아노안트라닐릭 다이아미드의 제조를 위한 중간체로서의 그들의 유용성이 개시되었다(예를 들어, 국제 특허 공개 WO 2004/067528호의 도식 9; 국제 특허 공개 WO 2006/068669호의 도식 9 및 실시예 2, 단계 A; 및 국제 특허 공개 WO 2006/062978호의 도식 15 및 실시예 6, 단계 B 참조).

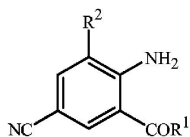
[0003] 유럽 특허 출원 EP 613719호는 포스핀-니켈 촉매와 전이 금속의 염의 존재하에서 알칼리 금속 시안화물을 이용한 할로겐화물 치환을 통해 소정의 방향족 화합물을 시안화하는 방법을 개시한다.

[0004] 그러나, 2-아미노-5-시아노벤조산 유도체를 신속하게 제공하기에 적합한 새로운 또는 개선된 방법이 계속 필요하다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 하기 화학식 1:

[0006] [화학식 1]



[0007]

[0008] (여기서,

[0009] R^1 은 NHR^3 또는 OR^4 이며;

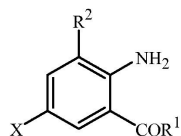
[0010] R^2 는 CH_3 또는 Cl이며;

[0011] R^3 은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며;

[0012] R^4 는 H 또는 C_1-C_4 알킬임)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이며,

[0013] 본 방법은 (1) 하기 화학식 2:

[0014] [화학식 2]



[0015]

[0016] (여기서, X는 Br, Cl 또는 I임)의 화합물을

[0017] (2) 적어도 하나의 하기 화학식 3:

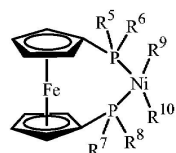
[0018] [화학식 3]

[0019] M^1CN

[0020] (여기서, M^1 은 나트륨, 칼륨, 세슘 또는 루비듐임)의 화합물;

[0021] 및 (3) 하기 화학식 4:

[0022] [화학식 4]



[0023]

[0024] (여기서,

[0025] R^5 는 R^{11} 로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리이며;

[0026] R^6 은 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템이며, 각각의 고리 또는 고리 시스템은 R^{12} 로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0027] R^7 은 R^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리이며;

[0028] R^8 은 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템이며, 각각의 고리 또는 고리 시스템은 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 최대 5개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0029] 각각의 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 치환가능한 리간드이며; 또는

[0030] R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드이며; 그리고

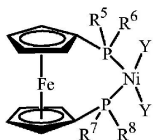
[0031] 각각의 R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 불소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 플루오로알콕시, C_1-C_6 알킬아미노 또는 C_2-C_6 다이알킬아미노이며;

[0032] 단 X가 Cl이면, R^2 는 메틸임)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0033] 본 발명은 또한 R^9 및 R^{10} 이 함께 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드인 화학식 4의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며,

[0034] 본 방법은 (i) 하기 화학식 5:

[0035] [화학식 5]



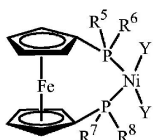
[0036]

[0037] (여기서, 각각의 Y는 독립적으로 Cl, Br 또는 I임)의 화합물을

[0038] (ii) 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드, (iii) 적어도 하나의 금속환원제 및 (iv) 니트릴 용매와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0039] 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물(상기에 정의됨)을 제조하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 하기 화학식 5:

[0040] [화학식 5]



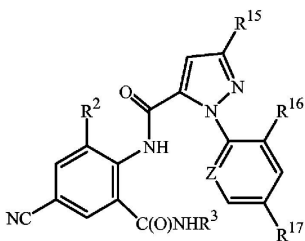
[0041]

[0042] (여기서, 각각의 Y는 독립적으로 Cl, Br 또는 I임)의 화합물을

[0043] (b) 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드 및 (c) 적어도 하나의 금속 환원제와 접촉시켜, R⁹ 및 R¹⁰이 함께 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드인 화학식 4의 화합물을 포함하는 혼합물을 형성하고; 이어서 화학식 4의 화합물을 포함하는 상기 혼합물을 (1) 화학식2의 화합물 및 (2) 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0044] 본 발명은 또한 화학식 6:

[0045] [화학식 6]



[0046]

[0047] (여기서,

[0048] R²는 CH₃ 또는 Cl이며;

[0049] R³은 H, C₁-C₄ 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며;

[0050] Z는 CR¹⁸ 또는 N이며;

[0051] R¹⁵는 Cl, Br, CF₃, OCF₂H 또는 OCH₂CF₃이며;

[0052] R¹⁶은 F, Cl 또는 Br이며;

[0053] R¹⁷은 H, F 또는 Cl이며;

[0054] R¹⁸은 H, F, Cl 또는 Br임)의 화합물을, 화학식 1의 화합물을 이용하여 제조하는 방법을 제공한다. 본 방법은 (A) 상기에 개시한 방법에 의해 화학식 2의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하거나, 또는 (B) 상기 개시

한 방법에 의해 제조된 화학식 1의 화합물을 상기 화학식 1의 화합물로서 이용하는 것을 특징으로 한다.

[0055] 본 발명의 추가의 관련 태양은 전술한 방법의 조합에 관한 것이며, 상기에 개시한 방법을 이용하여 화학식 5의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하고 이어서 상기에 개시한 대로 화학식 2, 3, 및 4의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하고, 이어서 화학식 1의 화합물을 이용하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 6의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다. 다른 조합은 화학식 6의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 화학식 5의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하고 화학식 4의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 화학식 2 및 3의 화합물과 접촉시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 화학식 1의 화합물을 제조하고, 이어서 화학식 1의 화합물을 이용하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "포함하다", "포함하는", "함유하다", "함유하는", "갖는다", "갖는"이라는 용어 또는 이들의 임의의 다른 변형은 배타적이지 않은 포함을 커버하고자 한다. 예를 들어, 요소들의 목록을 포함하는 조성물, 공정, 방법, 용품, 또는 장치는 반드시 그러한 요소만으로 제한되지는 않고, 명확하게 열거되지 않거나 그러한 조성물, 공정, 방법, 용품, 또는 장치에 내재적인 다른 요소를 포함할 수도 있다. 더욱이, 명백히 반대로 기술되지 않는다면, "또는"은 포괄적인 '또는'을 말하며 배타적인 '또는'을 말하는 것은 아니다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 하기 중 어느 하나에 의해 만족된다: A는 참 (또는 존재함)이고 B는 거짓 (또는 존재하지 않음), A는 거짓 (또는 존재하지 않음)이고 B는 참 (또는 존재함), A 및 B 모두가 참 (또는 존재함).

[0057] 또한, 본 발명의 요소 또는 성분에 선행하는 부정관사("a" 및 "an")는 그 요소 또는 성분의 경우(즉, 출현)의 수와 관련하여 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서, 부정 관사는 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 관독되어야 하며, 요소 또는 성분의 단수형 단어는 그 수가 단수형을 명백하게 의미하는 것이 아니라면 복수형을 또한 포함한다.

[0058] 상기 설명에서, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지형 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 부틸, n-프로필, i-프로필, 또는 상이한 부틸 이성체를 포함한다.

[0059] 용어 "사이클로프로필사이클로프로필"은 다른 사이클로프로필 고리 상의 사이클로프로필 치환을 나타낸다. "사이클로프로필사이클로프로필"의 예로는 1,1'-바이사이클로프로필-1-일, 1,1'-바이사이클로프로필-2-일 및 상이한 시스- 및 트랜스-사이클로프로필사이클로프로필 이성체, 예를 들어, (1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일 및 (1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일이 포함된다.

[0060] "알콕시"는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 아이소프로필옥시 및 상이한 부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시 이성체를 포함한다. "알킬아미노"는 직쇄 또는 분지형 알킬로 치환된 NH 라디칼을 포함한다. "알킬아미노"의 예는 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, 및 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}$ 를 포함한다. "다이알킬아미노"의 예는 $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ 및 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{N}$ 을 포함한다.

[0061] 단독의 또는 "할로알킬"과 같은 복합어에서의 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 포함한다. 또한, "할로알킬"과 같은 복합어로 사용될 때, 상기 알킬은 동일하거나 상이할 수 있는 할로젠 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환될 수 있다. "할로알킬"의 예는 F_3C , ClCH_2 , CF_3CH_2 및 CF_3CCl_2 를 포함한다. "플루오로알킬"의 예는 F_3C , CF_3CH_2 및 CF_3CF_2 를 포함한다.

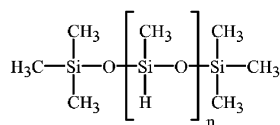
[0062] 본 발명에서, 비는 일반적으로 단일 숫자로서 상술되는데, 상기 숫자는 숫자 1에 대한 것이며, 예를 들어 4의 비는 4:1을 의미한다.

[0063] 본 발명의 맥락에서 용어 "환원제"는 (예를 들어, 다른 화학종의 산화 상태를 감소시키기 위하여) 다른 화학종에 전자를 제공할 수 있는 화학종 또는 화합물 종의 혼합물을 의미한다. 본 발명의 일 태양에서, 환원제는 화학식 4의 화합물의 형성을 허용하기 위하여 화학식 5의 화합물에서 니켈을 +2로부터 0으로 환원시키기 위하여 (즉, 산화 상태를 감소시키기 위하여) 사용된다.

[0064] 본 발명의 맥락에서 용어 "실란 환원제"는 실란 또는 실란의 혼합물을 의미하며, 여기서 이 맥락에서 실란은 적어도 하나의 규소-수소 결합(즉, Si-H)을 포함하는 분자를 말한다. 본 방법의 경우, 특히 유용한 실란 환원제는 폴리메틸하이드로실록산이며, 대안적으로 폴리(메틸하이드로실록산), (하기 화학식 A)로도 불리며, 다른 실

란 환원제 또한 사용될 수 있다:

[화학식 A]



(여기서, n은 중합체의 전형인 큰 정수 또는 정수의 범위임).

용어 "당량비" 및 "당량 백분율"은 본 방법에서 다른 반응물의 양에 대한 환원제의 양을 설명하기 위하여 본 명세서에서 사용된다. "당량 백분율"은 (수 1에 대한) 당량비에 100을 곱하여 계산한다.

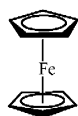
니켈의 +2 산화 상태의 0 산화 상태로의 환원(예를 들어, 화학식 5의 화합물로부터 화학식 4의 화합물의 제조)에 관한 방법에서, 당량은 전자 2몰에 해당하는 것으로 간주되며, 이는 니켈의 +2 산화 상태에서부터 그의 0 산화 상태로 니켈을 환원시키기 위해 2개의 전자가 필요하기 때문이다. 따라서, +2에서 0 산화 상태로 환원되는 니켈(예를 들어, 화학식 5의 화합물)의 몰은 1 당량으로 간주된다. 환원제 아연 금속은 그것의 0 산화 상태에서 그것의 +2 산화 상태로 가는데 있어서 2개의 전자를 제공하며, 따라서 니켈의 환원 맥락에서, 1 몰의 아연은 1 당량의 아연으로 간주된다. 따라서 니켈(예를 들어, 화학식 5의 화합물)에 대한 아연의 당량비(즉, 당량의 비)는 몰비(즉, 아연의 몰 대 니켈의 몰의 비)와 동일하다. 2개 외의 전자를 제공하는 환원제를 위한 니켈에 대한 당량비는 니켈(예를 들어, 화학식 5의 화합물)에 대한 환원제의 몰비를 2로 나눈 후 환원제가 산화될 때 환원제에 의해 제공되는 전자의 수(예를 들어, 리튬 금속의 경우 1, 알루미늄 금속의 경우 3)를 뺀 값에 곱하여 계산할 수 있다.

생성물을 형성하는 반응물의 공식적이고 영구적인 환원이 없는 방법에서는(예를 들어, 화학식 4의 화합물의 존재하에서 화학식 2와 3의 화합물로부터 화학식 1의 화합물의 제조), 반응 화학량론은 환원을 위하여 전자를 필요로 하지 않는다. 그럼에도 불구하고 본 개시내용에서 보고되는 바처럼, 일부 방법의 경우 반응 혼합물에 하나 이상의 환원제를 포함시키는 것은 생성물의 수율 및/또는 순도를 증가시키는 것으로 발견되었다. 이 맥락에서, 환원제의 1 당량은 1 몰의 전자에 상응하는 것으로 간주된다. 따라서 이 맥락에서, 1몰의 아연 금속은 환원제로서 2 당량에 상응하는 것으로 간주되며, 이는 1 몰의 아연은 0에서 +2 산화 상태로 가면서 2몰의 전자를 제공하기 때문이다. 폴리메틸하이드로실록산과 같은 실란 환원제는 하이드라이드 이온(즉, H-) 형태로 전자를 제공하며, 따라서 n이 50인 화학식 A의 폴리메틸하이드로실록산 1몰은 이 맥락에서 환원제로서 50 당량에 상응한다. n이 화학식 A에서 큰 수일 경우, 캡핑(capping) 트라이메틸실릴기가 전체 분자량에 기여하는 것은 상대적으로 무의미해져, 이 맥락에서 환원제로서 이 화합물의 당량 중량은 약 60.13 g/ 하이드라이드 이온 몰(전자에 등가임)에 상응한다. 더욱이 이 맥락에서, 당량비를 계산할 때 환원제의 양이 비교되는 화합물(예를 들어, 화학식 2의 화합물)의 당량의 수는 반응 혼합물에 첨가되는 화합물의 몰 수와 동일한 것으로 간주된다.

본 발명의 맥락에서, 용어 "금속 환원제"는 니켈보다 더 양전기성이며 분말 형태인 임의의 원소 금속을 말한다. 예로는 아연 및 망간, 및 그들을 포함하는 합금(예를 들어, 망간-철 합금)이 포함되며 이로 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "리간드"는 금속 원자(이 경우에는 니켈 원자)와 배위하기 위해 이용가능한 적어도 한 쌍의 전자를 포함하는 유기 분자를 말한다. 용어 "이좌배위자(bidentate) 리간드"는 금속 원자(니켈 원자)와 배위하기 위해 이용가능한 적어도 두 쌍의 전자를 포함하는 유기 분자를 말한다. 용어 "치환가능한 리간드"는 이용되는 반응 조건하에서 니켈 복합체 내의 니켈 원자로부터 치환될 수 있는 리간드를 말한다. 니켈 복합체는 니켈 원자가 하나 이상의 리간드에 배위 공유 결합을 통해 결합되는 배위 화합물을 말한다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이 하기 구조식



은 페로센을 의미한다.

탄소계 라디칼은 라디칼을 단일 결합을 통해 화학 구조의 나머지에 연결하는 탄소 원자를 포함하는 1가 분자 성분을 말한다. 탄소계 라디칼은 선택적으로 포화, 불포화 및 방향족 기, 사슬, 고리, 및 고리 시스템, 및 헤테

로원자를 포함할 수 있다. 탄소계 라디칼은 크기에 있어서 어떤 특별한 제한도 받지 않지만, 본 발명의 맥락에서 그들은 전형적으로 1 내지 16개 탄소 원자와 0 내지 3개 헤테로원자를 포함한다. C₁-C₃ 알킬, 할로젠 및 니트로로부터 선택된 1-3개의 치환기로 선택적으로 치환된, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬 및 페닐로부터 선택된 탄소계 라디칼이 주목된다.

- [0077] 본 발명의 개시 내용에서 언급되는 바와 같이, 용어 "카르복실산"은 적어도 하나의 카르복실산 작용기(즉, C(O)OH)를 포함하는 화학적 유기 화합물을 의미한다. 용어 "카르복실산"은 탄산 화합물(즉, HOC(O)OH)을 포함하지 않는다. 카르복실산은 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 클로로아세트산, 벤조산, 말레산, 및 시트르산을 포함한다. 용어 "유효 pKa"는 카르복실산 작용기의 pKa를 말하거나, 당해 화합물이 하나 초과 카르복실산 작용기를 가질 경우, "유효 pKa"는 가장 산성인 카르복실산 작용기의 pKa를 말한다. 본 명세서에서 언급되는 바와 같이, 비수성 물질 또는 혼합물, 예를 들어 반응 혼합물의 "유효 pH"는 상기 물질 또는 혼합물의 분취물을 약 5 내지 20배 부피의 물과 혼합하고, 이어서 생성된 수성 혼합물의 pH를 (예를 들어, pH 측정기를 이용하여) 측정함으로써 결정된다. 본 명세서에서 언급되는 바와 같이, "사실상 무수" 물질은 이 물질이 약 1 중량% 이하의 물을 포함함을 의미한다. 화학명 "이소토익 무수물(isatoic anhydride)"은 현재의 화학 적요 색인 명칭(Chemical Abstracts name) "2H-3,1-벤조자진-2,4(1H)-다이온"에 상응하는 다른 명칭이다.
- [0078] 본 발명의 실시 형태들은 하기를 포함한다:
- [0079] 실시 형태 A1. 시약 (1) (즉, 화학식 2의 화합물)을 시약 (2) (즉, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물) 및 시약 (3) (즉, 화학식 4의 화합물)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 발명의 내용에 개시된 화학식 1의 화합물의 제조 방법.
- [0080] 실시 형태 A2. 시약 (1), 시약 (2) 및 시약 (3)이 적어도 하나의 환원제의 존재하에서 접촉되는 실시 형태 A1의 방법.
- [0081] 실시 형태 A3. 환원제는 금속 환원제(예를 들어, 아연, 망간) 및 실란 환원제(예를 들어, 폴리메틸하이드로실록산)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A2의 방법.
- [0082] 실시 형태 A3a. 환원제는 아연 및 폴리메틸하이드로실록산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A3의 방법.
- [0083] 실시 형태 A4. 환원제가 아연을 포함하는 실시 형태 A3a의 방법.
- [0084] 실시 형태 A5. 환원제가 폴리메틸하이드로실록산을 포함하는 실시 형태 A3의 방법.
- [0085] 실시 형태 A6. 환원제가 아연 및 폴리메틸하이드로실록산을 포함하는 실시 형태 A3의 방법.
- [0086] 실시 형태 A7. R¹이 NHR³인 실시 형태 A1 내지 A6 중 어느 하나의 방법.
- [0087] 실시 형태 A8. R³이 C₁-C₄ 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸 사이클로프로필인 실시 형태 A1 내지 A7 중 어느 하나의 방법.
- [0088] 실시 형태 A9. R³이 C₁-C₄ 알킬 또는 사이클로프로필메틸인 실시 형태 A8의 방법.
- [0089] 실시 형태 A10. R³이 메틸인 실시 형태 A9의 방법.
- [0090] 실시 형태 10a. X가 Br 또는 Cl인 실시 형태 A1 내지 A10 중 어느 하나의 방법.
- [0091] 실시 형태 10b. X가 Br인 실시 형태 A10a의 방법.
- [0092] 실시 형태 A11. M¹이 나트륨 또는 칼륨인 실시 형태 A1 내지 A10b 중 어느 하나의 방법.
- [0093] 실시 형태 A12. M¹이 나트륨인 실시 형태 A11의 방법.
- [0094] 실시 형태 A13. R⁹ 및 R¹⁰이 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드인 실시 형태 A1 내지 A12 중 어느 하나의 방법.
- [0095] 실시 형태 A14. R⁹ 및 R¹⁰이 함께 1,5-사이클로옥타다이엔(두 알켄 결합을 통해 니켈 원자에 결합됨)인 실시 형태 A1 내지 A13 중 어느 하나의 방법.

- [0096] 실시 형태 A15. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 1인 실시 형태 A1 내지 A14 중 어느 하나의 방법.
- [0097] 실시 형태 A16. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 1.5인 실시 형태 A15의 방법.
- [0098] 실시 형태 A17. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 약 5 이하인 실시 형태 A1 내지 A16 중 어느 하나의 방법.
- [0099] 실시 형태 A18. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 약 2 이하인 실시 형태 A17의 방법.
- [0100] 실시 형태 A19. 환원제 대 시약 (1)의 당량 백분율이 적어도 약 1%인 실시 형태 A2 내지 A18 중 어느 하나의 방법.
- [0101] 실시 형태 A19a. 환원제 대 시약 (1)의 당량 백분율이 적어도 약 5%인 실시 형태 A19의 방법.
- [0102] 실시 형태 A20. 환원제 대 시약 (1)의 당량 백분율이 적어도 약 10%인 실시 형태 A19a의 방법. 실시 형태 A21. 환원제 대 시약 (1)의 당량 백분율이 적어도 약 40%인 실시 형태 A20의 방법.
- [0103] 실시 형태 A22. 환원제 대 시약 (1)의 당량 백분율이 적어도 약 20%인 실시 형태 A21의 방법.
- [0104] 실시 형태 A23. 환원제 대 시약 (1)의 당량 백분율이 약 100 % 이하인 실시 형태 A2 내지 A22 중 어느 하나의 방법.
- [0105] 실시 형태 A23a. 시약 (1)에 대한 환원제의 당량 백분율이 약 80% 이하인 실시 형태 A23의 방법.
- [0106] 실시 형태 A24. 시약 (1)에 대한 환원제의 당량 백분율이 약 60% 이하인 실시 형태 A23a의 방법.
- [0107] 실시 형태 A25. 시약 (1)에 대한 환원제의 당량 백분율이 약 50% 이하인 실시 형태 A24의 방법.
- [0108] 실시 형태 A26. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰 백분율은 적어도 약 0.1%인 실시 형태 A1 내지 A25 중 어느 하나의 방법.
- [0109] 실시 형태 A27. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰 백분율은 적어도 약 0.5%인 실시 형태 A26의 방법.
- [0110] 실시 형태 A28. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰 백분율은 적어도 약 0.75%인 실시 형태 A27의 방법.
- [0111] 실시 형태 A29. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰 백분율은 적어도 약 1%인 실시 형태 A28의 방법.
- [0112] 실시 형태 A30. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰 백분율은 약 5% 이하인 실시 형태 A1 내지 A25 중 어느 하나의 방법.
- [0113] 실시 형태 A31. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰 백분율은 약 3% 이하인 실시 형태 A30의 방법.
- [0114] 실시 형태 A32. 시약 (3) 대 시약 (1)의 몰 백분율은 약 1.5% 이하인 실시 형태 A31의 방법.
- [0115] 실시 형태 A33. 시약 (1), 시약 (2) 및 시약 (3)은 적합한 용매의 존재하에서 접촉되는 실시 형태 A1 내지 A32 중 어느 하나의 방법.
- [0116] 실시 형태 A34. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3) 및 적어도 하나의 환원제는 적합한 용매의 존재하에서 접촉되는 실시 형태 A1 내지 A32 중 어느 하나의 방법.
- [0117] 실시 형태 A35. 적합한 용매는 니트릴 (예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴), 에테르 (예를 들어, 테트라하이드로푸란) 및 할로젠화 및 비할로젠화 방향족 탄화수소(예를 들어, 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 다이클로로벤젠)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A33 및 A34 중 어느 하나의 방법.
- [0118] 실시 형태 A36. 적합한 용매는 하나 이상의 니트릴 용매를 포함하는 실시 형태 A35의 방법.
- [0119] 실시 형태 A36a. 적합한 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴 및 부티로니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A36의 방법.
- [0120] 실시 형태 A37. 적합한 용매가 아세토니트릴을 포함하는 실시 형태 A36a의 방법.
- [0121] 실시 형태 A38. 적합한 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 적어도 약 4 ml/g인 실시 형태 A34 내지 A37 중 어느 하나의 방법.
- [0122] 실시 형태 A39. 적합한 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 적어도 약 5 ml/g인 실시 형태 A38의 방법.

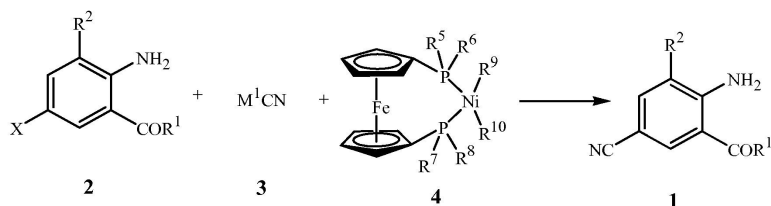
- [0123] 실시 형태 A40. 적합한 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 약 20 ml/g 이하인 실시 형태 A34 내지 A39 중 어느 하나의 방법.
- [0124] 실시 형태 A41. 적합한 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 약 15 ml/g 이하인 실시 형태 A40의 방법.
- [0125] 실시 형태 A42. 적합한 용매의 부피 대 시약 (1)의 중량의 비는 약 8 ml/g 이하인 실시 형태 A41의 방법.
- [0126] 실시 형태 A43. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3) 및 적어도 하나의 환원제는 약 100℃ 이하의 온도에서 적합한 용매와 접촉되는 실시 형태 A34 내지 A42 중 어느 하나의 방법.
- [0127] 실시 형태 A44. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3) 및 적어도 하나의 환원제는 약 85℃ 이하의 온도에서 적합한 용매와 접촉되는 실시 형태 A43의 방법.
- [0128] 실시 형태 A45. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3) 및 적어도 하나의 환원제는 약 80℃ 이하의 온도에서 적합한 용매와 접촉되는 실시 형태 A44의 방법.
- [0129] 실시 형태 A46. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3) 및 적어도 하나의 환원제는 약 25℃ 초과와 온도에서 적합한 용매와 접촉되는 실시 형태 A34 내지 A45 중 어느 하나의 방법.
- [0130] 실시 형태 A47. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3) 및 적어도 하나의 환원제는 약 55℃ 초과와 온도에서 적합한 용매와 접촉되는 실시 형태 A46의 방법.
- [0131] 실시 형태 A48. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3) 및 적어도 하나의 환원제는 약 70℃ 초과와 온도에서 적합한 용매와 접촉되는 실시 형태 A47의 방법.
- [0132] 실시 형태 B1. 시약 (i) (즉, 화학식 5의 화합물), 시약 (ii) (즉, 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드), 시약 (iii) (즉, 적어도 하나의 금속 환원제) 및 시약 (iv) (즉, 니트릴 용매)를 접촉시키는 단계를 포함하는 발명의 내용에 개시된 화학식 4의 화합물의 제조 방법.
- [0133] 실시 형태 B2. 시약 (iii)은 아연 또는 망간을 포함하는 실시 형태 B1의 방법.
- [0134] 실시 형태 B3. 시약 (iii)은 아연을 포함하는 실시 형태 B2의 방법.
- [0135] 실시 형태 B4. 시약 (ii)는 복합 또는 비복합의, 선택적으로 치환된 4- 내지 12-원 사이클로알카다이엔 고리, 예를 들어, 1,5-사이클로옥타다이엔, 1,3-사이클로펜타다이엔, 1,4-사이클로헥사다이엔, 2,3,5,6-테트라메틸-2,5-사이클로헥사다이엔-1,4-다이온 (듀로퀴논으로도 알려짐) 및 바이사이클로[2.2.1]헵타-2,5-다이엔(노르보르나다이엔으로도 알려짐)을 포함하는 실시 형태 B1 내지 B3 중 어느 하나의 방법.
- [0136] 실시 형태 B5. 시약 (ii)는 1,5-사이클로옥타다이엔 (그리고 따라서 R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔임)인 실시 형태 B4의 방법.
- [0137] 실시 형태 B6. Y가 Cl인 실시 형태 B1 내지 B5 중 어느 하나의 방법.
- [0138] 실시 형태 B6a. 시약 (iv)는 아세토니트릴, 프로피오니트릴 및 부티로니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 B1 내지 B6 중 어느 하나의 방법.
- [0139] 실시 형태 B6b. 시약 (iv)는 아세토니트릴을 포함하는 실시 형태 B6b의 방법.
- [0140] 실시 형태 B7. 시약 (ii) 대 시약 (i)의 몰비는 적어도 약 1인 실시 형태 B1 내지 B6b 중 어느 하나의 방법.
- [0141] 실시 형태 B8. 시약 (ii) 대 시약 (i)의 몰비는 적어도 약 3인 실시 형태 B7의 방법.
- [0142] 실시 형태 B9. 시약 (ii) 대 시약 (i)의 몰비는 약 10 이하인 실시 형태 B1 내지 B8 중 어느 하나의 방법.
- [0143] 실시 형태 B10. 시약 (ii) 대 시약 (i)의 몰비는 약 5 이하인 실시 형태 B9의 방법.
- [0144] 실시 형태 B11. 시약 (iii) 대 시약 (i)의 당량비는 적어도 약 1인 실시 형태 B1 내지 B10 중 어느 하나의 방법.
- [0145] 실시 형태 B12. 시약 (iii) 대 시약 (i)의 당량비는 적어도 약 2인 실시 형태 B11의 방법.
- [0146] 실시 형태 B13. 시약 (iii) 대 시약 (i)의 당량비는 적어도 약 5인 실시 형태 B12의 방법.
- [0147] 실시 형태 B14. 시약 (iii) 대 시약 (i)의 당량비는 약 20 이하인 실시 형태 B1 내지 B13 중 어느 하나의 방법.

- [0148] 실시 형태 B15. 시약 (iii) 대 시약 (i)의 당량비는 약 15 이하인 실시 형태 B14의 방법.
- [0149] 실시 형태 B16. 시약 (i) 및 시약 (iv)는 접촉되어 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (ii) 및 시약 (iii)이 순차적으로 혼합물에 첨가되는 실시 형태 B1 내지 B15 중 어느 하나의 방법.
- [0150] 실시 형태 B17. 시약 (i), 시약 (ii) 및 시약 (iv)는 접촉하여 혼합물을 형성하며, 이어서 (iii)이 혼합물에 첨가되는 실시 형태 B1 내지 B15 중 어느 하나의 방법.
- [0151] 실시 형태 B18. 시약 (i), 시약 (ii), 시약 (iii) 및 시약 (iv)는 약 50℃ 이하의 온도에서 접촉되는 실시 형태 B1 내지 B17 중 어느 하나의 방법.
- [0152] 실시 형태 B19. 시약 (i), 시약 (ii), 시약 (iii) 및 시약 (iv)는 약 45℃ 이하의 온도에서 접촉되는 실시 형태 B18의 방법.
- [0153] 실시 형태 B20. 시약 (i), 시약 (ii), 시약 (iii) 및 시약 (iv)는 약 25℃ 초과 온도에서 접촉되는 실시 형태 B1 내지 B19 중 어느 하나의 방법.
- [0154] 실시 형태 B21. 시약 (i), 시약 (ii), 시약 (iii) 및 시약 (iv)는 약 35℃ 초과 온도에서 접촉되는 실시 형태 B20의 방법.
- [0155] 실시 형태 C1. 시약 (a) (즉, 화학식 5의 화합물)를 시약 (b) (즉, 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드) 및 시약 (c) (즉, 적어도 하나의 금속 환원제)와 접촉시켜 화학식 4의 화합물(여기서, ⁹ 및 R¹⁰은 함께 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드임)을 포함하는 혼합물을 형성하며; 여기서, 화학식 4의 화합물을 포함하는 혼합물은 시약 (1) (즉, 화학식 2의 화합물) 및 시약 (2) (적어도 하나의 화학식 3의 화합물)와 접촉되는 단계를 추가로 포함하는, 발명의 내용에 개시된 화학식 1의 화합물의 제조 방법.
- [0156] 실시 형태 C2. 시약 (c)는 아연 또는 망간을 포함하는 실시 형태 C1의 방법.
- [0157] 실시 형태 C3. 시약 (c)는 아연을 포함하는 실시 형태 C2의 방법.
- [0158] 실시 형태 C4. 시약 (b)는 복합 또는 비복합의, 선택적으로 치환된 4- 내지 12-원 사이클로알카다이엔 고리, 예를 들어, 1,5-사이클로옥타다이엔, 1,3-사이클로헥사다이엔, 1,4-사이클로헥사다이엔, 2,3,5,6-테트라메틸-2,5-사이클로헥사다이엔-1,4-다이온 (듀로퀴논으로도 알려짐) 및 바이사이클로[2.2.1]헵타-2,5-다이엔(노르보르나다이엔으로도 알려짐)을 포함하는 실시 형태 C1 내지 C3 중 어느 하나의 방법.
- [0159] 실시 형태 C5. 시약 (b)는 1,5-사이클로옥타다이엔 (그리고 따라서 R⁹ 및 R¹⁰은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔임)인 실시 형태 C4의 방법.
- [0160] 실시 형태 C6. Y가 C1인 실시 형태 C1 내지 C5 중 어느 하나의 방법.
- [0161] 실시 형태 C7. 시약 (b) 대 시약 (a)의 몰비는 적어도 약 1인 실시 형태 C1 내지 C6 중 어느 하나의 방법.
- [0162] 실시 형태 C8. 시약 (b) 대 시약 (a)의 몰비는 적어도 약 2인 실시 형태 C7의 방법.
- [0163] 실시 형태 C9. 시약 (b) 대 시약 (a)의 몰비는 약 10 이하인 실시 형태 C1 내지 C8 중 어느 하나의 방법.
- [0164] 실시 형태 C10. 시약 (b) 대 시약 (a)의 몰비는 약 3 이하인 실시 형태 C9의 방법.
- [0165] 실시 형태 C11. 시약 (c) 대 시약 (a)의 당량비는 적어도 약 5인 실시 형태 C1 내지 C10 중 어느 하나의 방법.
- [0166] 실시 형태 C12. 시약 (c) 대 시약 (a)의 당량비는 적어도 약 10인 실시 형태 C11의 방법.
- [0167] 실시 형태 C13. 시약 (c) 대 시약 (a)의 당량비는 적어도 약 15인 실시 형태 C12의 방법.
- [0168] 실시 형태 C14. 시약 (c) 대 시약 (a)의 당량비는 적어도 약 20인 실시 형태 C13의 방법.
- [0169] 실시 형태 C15. 시약 (c) 대 시약 (a)의 당량비는 약 50 이하인 실시 형태 C1 내지 C14 중 어느 하나의 방법.
- [0170] 실시 형태 C16. 시약 (c) 대 시약 (a)의 당량비는 약 30 이하인 실시 형태 C15의 방법.
- [0171] 실시 형태 C17. 시약 (c) 대 시약 (a)의 당량비는 약 25 이하인 실시 형태 C16의 방법.
- [0172] 실시 형태 C18. 화학식 4의 화합물 대 시약 (a)의 몰 백분율은 적어도 약 0.1%인 실시 형태 C1 내지 C17 중 어느 하나의 방법.

- [0173] 실시 형태 C19. 화학식 4의 화합물 대 시약 (a) 의 몰 백분율은 적어도 약 0.5%인 실시 형태 C18의 방법.
- [0174] 실시 형태 C20. 화학식 4의 화합물 대 시약 (a) 의 몰 백분율은 적어도 약 0.75%인 실시 형태 C19의 방법.
- [0175] 실시 형태 C21. 화학식 4의 화합물 대 시약 (a) 의 몰 백분율은 적어도 약 1%인 실시 형태 C20의 방법.
- [0176] 실시 형태 C22. 화학식 4의 화합물 대 시약 (a) 의 몰 백분율은 약 5% 이하인 실시 형태 C1 내지 C22 중 어느 하나의 방법.
- [0177] 실시 형태 C23. 화학식 4의 화합물 대 시약 (a) 의 몰 백분율은 약 3% 이하인 실시 형태 C22의 방법.
- [0178] 실시 형태 C24. 화학식 4의 화합물 대 시약 (a) 의 몰 백분율은 약 1.5% 이하인 실시 형태 C23의 방법.
- [0179] 실시 형태 C25. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 1인 실시 형태 C1 내지 C24 중 어느 하나의 방법.
- [0180] 실시 형태 C26. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 적어도 약 1.5인 실시 형태 C25의 방법.
- [0181] 실시 형태 C27. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 약 5 이하인 실시 형태 C1 내지 C26 중 어느 하나의 방법.
- [0182] 실시 형태 C28. 시약 (2) 대 시약 (1)의 몰비는 약 2 이하인 실시 형태 C27의 방법.
- [0183] 실시 형태 C29. 시약 (a), 시약 (b), 및 시약 (c) 는 적합한 용매의 존재하에서 접촉되어 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)가 혼합물에 첨가되는 실시 형태 C1 내지 C28 중 어느 하나의 방법.
- [0184] 실시 형태 C30. 적합한 용매는 니트릴 (예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴), 에테르 (예를 들어, 테트라하이드로푸란) 및 할로젠화 및 비할로젠화 방향족 탄화수소(예를 들어, 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 다이클로로벤젠)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 C29의 방법.
- [0185] 실시 형태 C31. 적합한 용매는 니트릴 (예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴)로 이루어지는 군 으로부터 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 C30의 방법.
- [0186] 실시 형태 C32. 적합한 용매가 아세토니트릴을 포함하는 실시 형태 C31의 방법.
- [0187] 실시 형태 C33. 시약 (a), 시약 (b), 및 시약 (c) 는 적합한 용매와 접촉하여 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)는 약 100℃ 이하의 온도에서 혼합물에 첨가되는 실시 형태 C29 내지 C32 중 어느 하나의 방법.
- [0188] 실시 형태 C34. 시약 (a), 시약 (b), 및 시약 (c) 는 적합한 용매와 접촉하여 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)는 약 50℃ 이하의 온도에서 혼합물에 첨가되는 실시 형태 C33의 방법.
- [0189] 실시 형태 C36. 시약 (a), 시약 (b), 및 시약 (c) 는 적합한 용매와 접촉하여 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)는 약 20℃ 초과와 온도에서 혼합물에 첨가되는 실시 형태 C29 내지 C34 중 어느 하나의 방법.
- [0190] 실시 형태 C37. 시약 (a), 시약 (b), 및 시약 (c) 는 적합한 용매와 접촉하여 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)는 약 25℃ 초과와 온도에서 혼합물에 첨가되는 실시 형태 C36의 방법.
- [0191] 실시 형태 C38. 시약 (a), 시약 (b), 및 시약 (c) 는 적합한 용매와 접촉하여 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)는 약 35℃ 초과와 온도에서 혼합물에 첨가되는 실시 형태 C37의 방법.
- [0192] 실시 형태 C39. 시약 (a), 시약 (b), 및 시약 (c) 는 적합한 용매와 접촉하여 혼합물을 형성하며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)는 약 40℃ 초과와 온도에서 혼합물에 첨가되는 실시 형태 C38의 방법.
- [0193] 실시 형태 C40. 화학식 4의 화합물을 포함하는 반응 혼합물이 루이스 염기와 접촉되며, 이어서 시약 (1) 및 시약 (2)와 접촉되는 실시 형태 C1 내지 C39 중 어느 하나의 방법.
- [0194] 실시 형태 C41. 루이스 염기는 1차, 2차 또는 3차 지방족 아민을 포함하는 실시 형태 C40의 방법.
- [0195] 실시 형태 C42. 루이스 염기가 트라이에틸아민을 포함하는 실시 형태 C41의 방법.
- [0196] 실시 형태 D1. 화학식 2의 화합물로부터 제조된 화학식 1의 화합물을 이용하여 화학식 6의 화합물을 제조하는, 발명의 내용에 개시된 방법.
- [0197] 실시 형태 D2. Z가 N인 실시 형태 D1의 방법.
- [0198] 실시 형태 D3. Z가 CH인 실시 형태 D1의 방법.

- [0199] 실시 형태 D4. R^2 가 CH_3 인 실시 형태 D1 내지 D3 중 어느 하나의 방법.
- [0200] 실시 형태 D5. R^3 이 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸 사이클로프로필인 실시 형태 D1 내지 D4 중 어느 하나의 방법.
- [0201] 실시 형태 D6. R^3 이 C_1-C_4 알킬 또는 사이클로프로필메틸인 실시 형태 D5의 방법.
- [0202] 실시 형태 D7. R^3 이 메틸인 실시 형태 D6의 방법.
- [0203] 실시 형태 D8. R^2 가 메틸인 실시 형태 D1 내지 D7 중 어느 하나의 방법.
- [0204] 실시 형태 D9. R^{15} 가 Br인 실시 형태 D1 내지 D8 중 어느 하나의 방법.
- [0205] 실시 형태 D10. R^{16} 이 Cl인 실시 형태 D1 내지 D9 중 어느 하나의 방법.
- [0206] 실시 형태 D11. R^{17} 이 H인 실시 형태 D1 내지 D10 중 어느 하나의 방법.
- [0207] 실시 형태 E1. R^5 는 R^{11} 로부터 독립적으로 선택된 최대 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리인 실시 형태 A1 내지 A48, B1 내지 B21, 및 C1 내지 C42 중 어느 하나의 방법.
- [0208] 실시 형태 E2. R^6 은 R^{12} 로부터 독립적으로 선택된 최대 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리인 실시 형태 A1 내지 A48, B1 내지 B21, 및 C1 내지 C42 중 어느 하나의 방법.
- [0209] 실시 형태 E3. R^7 이 R^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 최대 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리인 실시 형태 A1 내지 A48, B1 내지 B21, C1 내지 C42, 및 E1 내지 E2 중 어느 하나의 방법.
- [0210] 실시 형태 E4. R^8 이 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 최대 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리인 실시 형태 A1 내지 A48, B1 내지 B21, C1 내지 C42, 및 E1 내지 E3 중 어느 하나의 방법.
- [0211] 실시 형태 E5. 각각의 R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 불소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬 또는 C_1-C_4 알콕시인 실시 형태 E1 내지 E4 중 어느 하나의 방법.
- [0212] 실시 형태 E6. 각각의 R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬인 실시 형태 E5의 방법.
- [0213] 실시 형태 E7. 각각의 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 은 비치환된 페닐 고리인 실시 형태 A1 내지 A48, B1 내지 B21, C1 내지 C42, 및 E1 내지 E6 중 어느 하나의 방법.
- [0214] 실시 형태 E8. R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔 (두 알켄 결합을 통해 니켈 원자에 결합됨)인 실시 형태 A1 내지 A48, B1 내지 B21, C1 내지 C42, 및 E1 내지 E7 중 어느 하나의 방법.
- [0215] 실시 형태 E9. 화학식 4의 화합물은 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센)][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]니켈을 포함하는 실시 형태 A1 내지 A48, B1 내지 B21, C1 내지 C42, 및 E1 내지 E8 중 어느 하나의 방법.
- [0216] 본 발명의 실시 형태들은 임의의 방식으로 조합될 수 있다.
- [0217] 하기 도식 1-13에서 화학식 1 내지 17의 화합물에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X, Y 및 Z의 정의는 달리 표시되지 않으면 발명의 내용 및 실시 형태의 설명에서 상기에 정의한 바와 같다. 화학식 1a, 1b 및 1c는 화학식 1의 서브세트이다. 화학식 2a는 화학식 2의 서브세트이다. 도식 1에 나타난 바처럼, 본 발명의 방법에서, 화학식 1의 화합물은 화학식 2의 화합물을 적어도 하나의 화학식 3의 화합물 및 화학식 4의 화합물과 접촉시켜 제조된다.

[0218] 도식 1



[0219]

[0220] 도식 1의 방법에서, 화학식 3의 화합물은 K, Na, Cs 또는 Rb, 더욱 바람직하게는 K 또는 Na, 그리고 가장 바람직하게는 Na일 수 있는 M^1 을 포함한다. 전형적으로 화학식 3의 화합물 또는 화합물들 대 화학식 2의 화합물의 몰비는 약 1 내지 약 5이며, 더욱 전형적으로는 약 1 내지 약 2이다. 더 높은 수준의 화학식 3 화합물이 이용될 수 있지만 그렇게 함에 있어서 특별한 이점이 없으며 더 높은 수준은 원료 물질 및 폐기물 처리 비용을 증가시키며, 따라서 최적의 몰비는 약 1 내지 약 1.5이다. 화학식 3 화합물과 같은 알칼리 금속 시안화물을 이용할 경우, 사용 전에 알칼리 금속 시안화물의 입자 크기를 감소시키면 화학식 1 화합물의 최적 수율을 촉진할 수 있다. 사용 전에 알칼리 금속 시안화물을 분쇄하거나 밀링하면 입자 크기가 작은 물질을 제공할 수 있다. 대안적으로, 도식 1의 방법은 절단 및 블렌딩을 통해 고체를 더 작은 크기의 입자로 감소시키는 혼합 장치, 예를 들어, 고속, 고전단 혼합기, 예를 들어, 균질화기를 이용하여 실시될 수 있다.

[0221]

화학식 4의 화합물은 화학식 2의 화합물을 화학식 1의 화합물로 전환시키는 것을 촉매하는 화학종의 공급원으로 작용한다. 화학식 4에서 치환기 R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 치환가능한 리간드이거나 또는 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드이다. 매우 다양한 리간드가 본 발명에서 유용하며, 이것은 유일한 요건이 (1) 리간드가 화학식 4의 화합물 내의 니켈 원자와의 배위를 위해 이용가능한 적어도 한 쌍의 전자를 갖거나, 또는 이좌배위자 리간드의 경우에는 적어도 두 쌍의 전자를 가지며, 그리고 (2) 반응 동안 치환되어 활성 촉매 종을 생성할 수 있음이기 때문이다. 적합한 리간드는 예를 들어, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 알케닐, 5 내지 6-원 탄소환 및 5 내지 6-원 복소환을 포함한다. R^9 및 R^{10} 이 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드인 경우, 적합한 리간드는 예를 들어, 사이클로알카다이엔을 포함한다. 바람직한 리간드는 사이클로알카다이엔이며, 이것은 복합 또는 비복합이며, 선택적으로 치환되며 그리고 고리에 4- 내지 12-탄소 원자를 가지며, 예를 들어, 1,5-사이클로옥타다이엔, 1,3-사이클로헥사다이엔, 1,4-사이클로헥사다이엔, 2,3,5,6-테트라메틸-2,5-사이클로-헥사다이엔-1,4-다이온 (듀로 퀴논으로도 알려짐) 및 바이사이클로[2.2.1]헵타-2,5-다이엔 (노르보르나다이엔으로도 알려짐)이 포함된다. 특히 바람직한 것은 1,5-사이클로옥타다이엔이다. 화학식 4는 추가로 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 페닐 고리인 치환기 R^5 및 R^7 및, 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템인 치환기 R^6 및 R^8 을 포함한다. 각각의 고리 또는 고리 시스템은 선택적으로 발명의 내용에 개시된 것들로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된다. 도식 1의 방법에서 유용한 화학식 4의 화합물은 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 치환기의 다양한 조합을 포함한다. 예를 들어, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 모두 비치환된 페닐인 화학식 4의 화합물 (즉, 페로센-함유 리간드는 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센임)이 특히 유용하다. 화학식 4의 화합물에서 페로센-함유 리간드의 다른 예는 하기를 포함한다: 1,1'-비스[비스[2-(1-메틸에틸)페닐]포스피노]페로센, 1,1'-비스[비스(2-메톡시페닐)포스피노]페로센 및 1-[비스(4-메톡시페닐)포스피노]-1'-[비스[4-(트라이플루오로메틸)페닐]포스피노]페로센. 본 방법에서 화학식 4의 화합물 내의 리간드로서 바람직한 것은 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센이다. 특히 바람직한 화학식 4의 화합물은 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]니켈 (즉, 각각의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 페닐 고리이며, 그리고 R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔임)이다. 화학식 2의 화합물에 대한 화학식 4의 화합물의 몰 백분율은 전형적으로 약 0.1% 내지 약 5%이다. 0.1% 초과인 몰 백분율은 종종 반응을 가속화시킬 수 있는 한편 5%를 넘는 백분율은 일반적으로 추가적인 이점이 거의 없이 비용을 증가시킬 뿐이다. 비는 비용을 제한하면서 편리한 반응 속도를 제공하기 위하여 바람직하게는 약 1% 내지 약 1.5%이다.

[0222]

도식 1의 방법은 전형적으로 반응이 적어도 하나의 환원제의 존재하에서 실시될 때 최고의 생성물 수율을 달성한다. 화학식 1의 생성물이 환원제의 부재하에서 형성되에도 불구하고, 수율은 환원제의 존재하에서 실시되는 반응에 비교할 때 낮을 수 있다. 환원제는 바람직하게는 금속 환원제, 예를 들어, 아연 또는 망간, 또는 실란 환원제, 예를 들어, 폴리메틸하이드로실록산이다. 원소 아연이 환원제로서 사용되면, 당량 백분율은 바람직하

게는 화학식 2의 화합물에 대하여 약 10% 내지 약 100%이며, 더욱 전형적으로는 약 40% 내지 약 80%이다. 아연의 최적량은 (전형적으로는 여전히 상기에 개시한 10 내지 100% 범위내에 있겠지만) 입자 크기에 따라 변할 수 있다. 일부 경우에 분쇄 또는 밀링과 같은 표준 수단에 의해 사용 전에 아연의 입자 크기를 감소시키는 것이 유익할 수 있다. 만일 폴리메틸하이드로실록산이 환원제로 사용되면, 최고의 생성물 수율은 전형적으로 반응이 폴리메틸하이드로실록산에 더하여 소량의 적어도 하나의 금속 환원제(예를 들어, 아연)의 존재하에서 실시될 때 얻어진다. 도식 1의 방법에서, 폴리메틸하이드로실록산이 아연과 조합되어 이용될 경우, 폴리메틸하이드로실록산의 당량 백분율은 바람직하게는 화학식 2의 화합물에 대하여 약 1% 내지 약 80%이며, 더욱 바람직하게는 약 10% 내지 약 60%이며; 그리고 아연의 당량 백분율은 화학식 2의 화합물에 대하여 바람직하게는 약 0.02% 내지 약 0.6%이다 (약 0.01% 내지 약 0.3%가 주목됨). 더 높은 수준의 아연이 폴리메틸하이드로실록산과 조합되어 사용될 수 있지만, 그렇게 함에 있어서 특별한 이점이 없으므로 일반적으로 유익하지 않다.

[0223] 도식 1의 반응은 전형적으로 적합한 용매에서 행해진다. 이 방법을 위한 적합한 용매를 형성하기 위하여 다양한 용매가 사용될 수 있다. 전형적으로, 본 방법은 사용되는 용매의 부피에서 주위 온도(예를 들어, 약 15-40℃)에서 화학식 2의 화합물이 바람직하게는 완전히 또는 적어도 실질적으로 용해성이며 화학식 3 및 4의 화합물이 전형적으로 낮은 용해성을 갖는 용매를 이용하여 가장 만족스럽게 실시된다. 적합한 용매의 예에는 니트릴, 예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴 및 부티로니트릴, 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 및 할로겐화 및 비할로겐화 방향족 탄화수소, 예를 들어, 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 및 그 혼합물이 포함된다. 본 방법의 반응은 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴과 같은, 그러나 이로 제한되지 않는 니트릴 용매에서 특히 잘 작용한다. 아세토니트릴은 우수한 결과를 제공하며 가장 바람직하다. 도식 1의 방법에 사용되는 용매의 총 부피는 바람직하게는 화학식 2의 화합물의 중량에 대하여 약 4 ml/g 내지 약 20 ml/g이며, 더욱 바람직하게는 약 4 ml/g 내지 약 8 ml/g이다.

[0224] 도식 1의 방법은 바람직하게는 무산소 용매를 이용하여 실시되며, 이는 용매에 용해된 산소가 화학식 4의 화합물의 산화를 야기할 수 있기 때문이다. 예를 들어, (선택적으로 건조제, 예를 들어, 수소화칼슘 또는 오산화인)의 존재하에서 불활성 분위기(예를 들어, 질소 또는 아르곤)에서 용매의 환류/증류, 불활성 기체(예를 들어, 질소 또는 아르곤)로 용매에 살포하기 또는 (액체 질소를 이용하여) 용매를 동결시키고, 진공을 가한 후 용매를 실온으로 가온시키기를 비롯한 표준 기술을 이용하여 무산소 용매를 얻을 수 있다. 부가적으로, 도식 1의 방법은 바람직하게는 무산소 환경에서 실시된다. 반응 용기로 시약을 전달하는 동안 대기 산소의 존재를 감소시키는 것이 특히 유익하다. 이것은 예를 들어, 글로브 박스 또는 슈렌크(Schlenk) 기술을 이용하여 불활성 분위기에서 시약을 반응 용기로 옮기는 것을 비롯한 공지의 기술을 이용하여 이루어질 수 있다.

[0225] 시약을 조합할 경우 화학식 3의 화합물 또는 화합물들의 부재하에서 어떤 감지가 가능한 양의 시간 동안이라도 화학식 2 및 4의 화합물의 접촉을 피하는 것이 특히 유익하다. 만일 환원제가 도식 1의 방법에서 사용되면, 화학식 3의 화합물 또는 화합물들의 부재하에서 화학식 2의 화합물, 화학식 4의 화합물 및 환원제를 접촉시키는 것을 피하는 것이 특히 유익하다. 다르게는, 시약은 다양한 순서로 조합될 수 있으며, 예를 들어, 화학식 2 및 3의 화합물을 적합한 용매와 조합하여 혼합물을 형성한 후, 혼합물에 화학식 4의 화합물을 첨가한다. 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 가장 바람직한 첨가 순서는 화학식 2, 3 및 4의 화합물을 조합한 후, 적합한 용매를 첨가하여 혼합물을 형성하는 것을 포함하는 것으로 발견되었다. 환원제를 사용할 경우, 바람직한 순서는 전형적으로 화학식 2, 3, 4의 화합물 및 환원제를 조합한 후, 적합한 용매를 첨가하여 혼합물을 형성하는 것을 포함한다.

[0226] 본 방법은 전형적으로 약 25 내지 100℃ 그리고 더욱 전형적으로 약 25 내지 85℃의 온도에서 실시된다. 종종 화학식 1의 화합물의 최고 생성물 수율 및 순도를 제공하는 가장 유리한 반응 속도는, 성분들이 약 70 내지 85℃ 범위의 반응 온도에서 접촉될 때 얻어진다. 이 온도 범위에서 성분들의 반응을 이루기 위해, 성분들은 약 주위 온도(예를 들어, 약 15-40℃)에서 조합된 후 온도를 약 70 내지 85℃로 상승시킬 수 있다. 반응은 이 범위 내 또는 이 범위 위의 정상 비등점을 가진 용매를 이용하여 실시될 수 있거나 또는 반응은 낮은 비등 용매로 승압에서 실시될 수 있다. 반응 시간은 변할 수 있으나, 보통 약 3시간 이하이다.

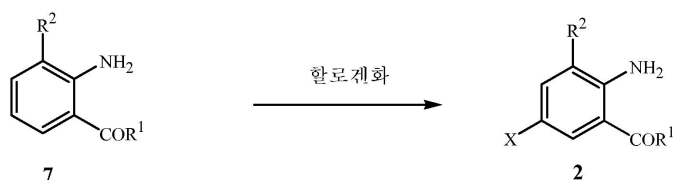
[0227] 화학식 1의 생성물은 여과, 추출, 증발 및 결정화를 비롯한 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 분리될 수 있다. 화학식 1의 화합물은 전형적으로 주위 온도에서 고체이므로, 이들은 선택적으로 반응 혼합물의 농축이 선행되는 여과, 및 선택적으로 이어서 물 및/또는 유기 용매(예를 들어, 아세토니트릴)를 이용한 세척에 의해 가장 쉽게 분리된다. 부가적으로, 생성물은 감압하에서 여과액을 농축하고, 적합한 용매(예를 들어, 아세토니트릴)에서 생성된 잔류물을 슬러리화하고, 여과하고 그리고 선택적으로 물 및/또는 용매(예를 들어, 아세토니트릴)로 세척함으로써 분리될 수 있다. 생성물은 적절한 유기 용매(예를 들어, 에탄올, 메탄올, 아세토니트릴)로부터 재결

정화함으로써 추가로 정제될 수 있다.

[0228] 본 방법의 특징은 약 1 내지 약 3시간 내에, 전형적으로 높은 수율(종종 98%)로 화학식 1의 화합물을 생산하는 효율적인 수단을 제공한다. 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 출발 화합물이 아미노 치환기를 함유하며 일부 경우에는 부반응에 잠재적으로 참여할 수 있는 아마이드 치환기를 함유함에도 불구하고 본 방법이 탁월한 순도의 화학식 1의 화합물의 주목할만한 높은 수율을 제공하기 위해 사용될 수 있음이 특히 주목된다. 또한, 이전에 알려진 시안화 방법에 비교할 때, 본 방법은 복잡한 및/또는 추가적인 작업 또는 시약의 관여없이 (비활성 시안화니켈 복합체의 형성을 통해) 니켈 촉매의 탈활성화를 피하면서 5-할로벤조산 및 유도체의 시안화 방법을 제공한다. 도식 1의 방법을 하기 실시예 2 내지 실시예 4로 설명한다.

[0229] 화학식 2의 출발 화합물은 당업계에 공지된 많은 방법에 의해 제조될 수 있다. 도식 2에 나타난 바처럼, 한 방법에 따라, 화학식 2의 화합물은 브롬, 염소, 요오드, 설푸릴 클로라이드, N-클로로석신이미드(NCS), N-브로모석신이미드(NBS), N-요오도석신이미드(NIS), 및 할로겐화제, 예를 들어, 과산화수소 및 할로겐화수소를 포함하는 혼합물과 같은 다양한 시약을 이용하여 화학식 7의 화합물을 할로겐화함으로써 제조될 수 있다. 이 방법을 설명하는 주요 참고문헌을 위해서는, 국제 특허 공개 WO 2006/068669호 (도식 11 및 실시예 1, 단계 E), WO 2003/015519호 (도식 4 및 실시예 1, 단계 A), WO 2006/062978호 (도식 15; 실시예 2, 단계 A; 실시예 4, 단계 B 및 실시예 5, 단계 B), 및 WO 2004/067528호 (도식 11 및 실시예 1, 단계 A)를 참조한다.

[0230] 도식 2

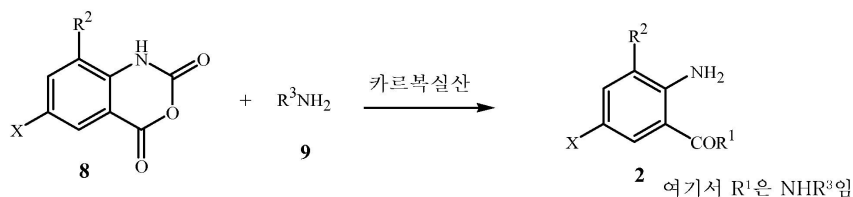


[0231]

[0232] 화학식 2의 화합물 (여기서 X는 Br이고 R¹은 NHR³임)을 제조하는 다른 방법은 참고예 1의 절차에 의해 예시되는 바처럼, 브롬을 함유한 기체로 처리함으로써 화학식 7의 화합물을 브롬화하는 것을 포함한다.

[0233] 화학식 2의 화합물(여기서, R¹이 NHR³임)은 또한 도식 3에 예시된 바와 같이 카르복실산의 존재하에서 화학식 8의 이소토크의 무수물을 화학식 9의 알킬 아민과 접촉시킴으로써 제조될 수 있다.

[0234] 도식 3



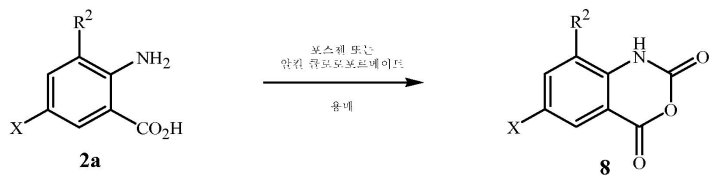
[0235]

[0236] 화학식 9의 화합물과 같은 아민은 염기이기 때문에, 카르복실산의 부재 하에서 화학식 8 및 화학식 9의 화합물의 혼합물은 염기성이다 (즉, 유효 pH > 7). 카르복실산은 반응 혼합물의 유효 pH를 감소시키기 위한 완충제로서 작용한다. 매우 다양한 카르복실산이 유용한데, 그 이유는 유일한 요건이 산성도를 부여하기 위한 적어도 하나의 카르복실산 기에 대한 것이기 때문이다. 다른 작용기가 존재할 수 있으며, 하나 초과 카르복실산기가 카르복실산 분자 상에 존재할 수 있다. 전형적으로 카르복실산은 약 2 내지 약 5 범위의 유효 pKa를 갖는다. 카르복실산은 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 클로로아세트산, 벤조산, 프탈산, 말레산, 탈타르산 및 시트르산을 포함한다. 비용 때문에 저렴한 카르복실산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산 및 벤조산이 바람직하다. 낮은 비용으로 구매가능한 무수 형태의 아세트산("빙초산"으로 공지됨)이 특히 바람직하다.

[0237] 카르복실산과, 화학식 9의 염기성 아민의 조합은 카르복실산의 아민염을 형성한다. 이러한 아민염은 화학식 8의 이소토크의 무수물 화합물의 첨가 이전에 미리 형성될 수 있거나, 상기 아민염은 화학식 9의 아민을 화학식 8의 화합물과 카르복실산의 혼합물 내로 계량하여 넣음으로써 원위치에서(in situ) 생성될 수 있다. 어느 하나의 첨가 양식에 있어서, 반응 동안 당해 혼합물의 유효 pH를 약 3 내지 약 7로 유지하는 것이 일반적으로 최적이다.

- [0238] 상기 혼합물의 유효 pH는 화학식 9의 아민과 조합된 카르복실산의 완충 효과에서 생기기 때문에, 유효 pH는 화학식 9의 아민에 대한 카르복실산의 몰비를 조정함으로써 카르복실산의 유효 pKa에 따라 조정될 수 있다. 전형적으로, 화학식 9의 아민 대 카르복실산의 몰비는 약 0.8 내지 약 3 범위이다. 더욱 구체적으로, 조합 방식이 화학식 9의 아민을 화학식 8의 이소토익 무수물 화합물과 카르복실산의 혼합물 내로 계량하여 넣는 것을 포함할 경우, 화학식 9 아민 대 카르복실산의 몰비는 바람직하게는 약 0.95 내지 약 3이다. 조합 방식이 화학식 8의 화합물의 첨가 전에 아민 염을 형성하는 것을 포함할 경우, 화학식 9 아민 대 카르복실산의 몰비는 바람직하게는 약 0.8 내지 약 1.05이며; 화학식 9 아민 대 카르복실산의 거의 동물 비(예를 들어, 약 0.95 내지 약 1.05)가 사용되는 한, 그렇게 형성된 아민염은 전형적으로 화학식 8의 화합물에 대하여 약 1.1 내지 약 5 몰 당량의 비로 사용된다. 최적의 전환을 위하여, 화학식 9의 아민 대 화학식 8의 이소토익 무수물 화합물의 몰비는 적어도 1.0이어야 하지만, 상기 몰비는 효율성 및 경제성 때문에 어떻게 성분들이 혼합되는지에 관계없이 약 1.1 내지 약 1.5인 것이 바람직하다. 화학식 8의 화합물에 대한 화학식 9의 아민의 몰량은, 특히 산에 대하여 거의 동물비 (예를 들어, 약 0.95 내지 약 1.05)의 아민이 사용될 때 사실상 1.5 초과일 수 있다.
- [0239] 최고의 생성물 수율과 순도는 반응 매질이 사실상 무수일 때 얻어진다. 그와 같이 반응 매질은 전형적으로 화학식 8 및 화학식 9의 사실상 무수화합물 및 카르복실산으로부터 형성된다. 바람직하게는, 반응 매질 및 형성 물질은 약 5% 이하, 더 바람직하게는 약 1% 이하, 그리고 가장 바람직하게는 약 0.1% 이하의 물 (중량 기준)을 포함한다. 카르복실산이 아세트산일 경우, 이것은 바람직하게는 빙초산 형태이다.
- [0240] 도식 3의 반응은 전형적으로 액체 상에서 행해진다. 다수의 경우, 당해 반응은 화학식 2, 화학식 8 및 화학식 9의 화합물 및 카르복실산 이외의 용매 없이 수행될 수 있다. 그러나, 바람직한 절차는 반응물을 현탁시키고 적어도 부분적으로 용해시킬 수 있는 용매의 사용을 포함한다. 바람직한 용매는 반응 성분들과 비반응성이고, 유전 상수가 약 5 이상인 것, 예를 들어 알킬 니트릴, 에스테르, 에테르, 또는 케톤이다. 바람직하게는 용매는 사실상 무수 용매여서 사실상 무수 반응 매질을 달성하는 것을 촉진해야 한다. 용매 대 화학식 8의 화합물의 중량비는 효율성 및 경제성 때문에 전형적으로 약 1 내지 약 20, 그리고 바람직하게는 약 5이다.
- [0241] 이산화탄소는 도식 3의 반응의 부산물로서 형성된다. 형성된 이산화탄소의 대부분은 기체로서 반응 매질로부터 발생한다. 화학식 9의 아민을 포함하는 반응 매질 내로의 화학식 8의 화합물의 첨가 또는 화학식 8의 화합물을 포함하는 반응 매질 내로의 화학식 9의 아민의 첨가는 이산화탄소의 방출의 제어를 촉진하는 그러한 속도 및 온도로 행해지는 것이 바람직하다. 반응 매질의 온도는 전형적으로 약 5 내지 75℃, 더 전형적으로는 약 35 내지 55℃이다.
- [0242] 화학식 2의 생성물은 pH 조정, 추출, 증발, 결정화 및 크로마토그래피를 비롯한 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, 반응 매질은 화학식 9의 출발 화합물에 대하여 약 3 내지 15 중량부의 물로 희석될 수 있으며, pH는 산성 또는 염기성 불순물 중 어느 하나의 제거를 최적화하기 위하여 산 또는 염기 중 어느 하나로 선택적으로 조정될 수 있고, 수 상은 선택적으로 분리될 수 있으며, 대부분의 유기 용매는 감압 하에 증류 또는 증발에 의해 제거될 수 있다. 화학식 2의 화합물은 주위 온도에서 전형적으로 결정성 고체이기 때문에, 화학식 2의 화합물은 일반적으로 여과, 이어서 선택적으로 물에 의한 세척 및 그 후 건조에 의해 가장 용이하게 분리된다.
- [0243] 도식 4에 나타난 바처럼, 화학식 8의 이소토익 무수물은 톨루엔 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매에서 포스젠 또는 트라이포스젠과 같은 포스젠 등가물 또는 알킬 클로로포르메이트(예를 들어, 메틸 클로로포르메이트)로 안트라닐산을 처리하는 것을 포함하는 고리화 반응을 통해 화학식 2a (R^1 이 OR^4 이며 R^4 는 H인 화학식 2)의 안트라닐산으로부터 제조될 수 있다. 상기 방법은 도식 4에 관련된 구체적 실시예를 비롯하여, 국제 특허 공개 WO 2006/068669호에 개시된다. 또한 문헌[Coppola, Synthesis 1980, 505] 및 문헌[Fabis et al., Tetrahedron 1998, 10789]을 참조한다.
- [0244] 화학식 2a의 화합물은 구매가능하며 도식 2의 방법 및 화학 분야에 잘 문서화된 다른 방법에 의해 제조할 수 있다.

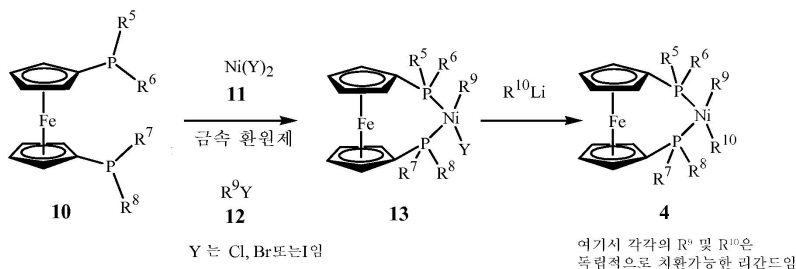
[0245] 도식 4



[0246]

[0247] 화학식 4의 포스피노페로센 화합물은 당업계에 공지된 많은 방법에 의해 제조될 수 있다. 도식 5에 예시된 바 처럼, 한 가지 방법에서는 화학식 4의 화합물 (여기서 각각의 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 치환가능한 리간드임)은 화학식 10의 포스피노페로센 유도체를 화학식 11의 니켈 다이할라이드, 화학식 12의 화합물 및 금속 환원제(예를 들어, 아연)와 반응시키는 제1 단계에 의해 제조될 수 있다. 생성된 화학식 13의 니켈 복합체는 이어서 메틸리튬, n-부틸리튬 또는 sec-부틸리튬과 같은 유기리튬 시약으로 처리되어 화학식 4의 화합물을 제공할 수 있다. 제1 단계를 위한 조건은 화학식 10의 포스피노페로센 유도체, 화학식 11의 니켈 다이할라이드 및 화학식 12의 화합물을 적합한 용매에서 조합한 후, 금속 환원제를 첨가하는 것을 포함한다. 적합한 용매는 예를 들어, 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔, 자일렌), 또는 방향족 탄화수소와 알코올(예를 들어, 톨루엔 및 에탄올)의 혼합물을 포함한다. 반응은 약 주위 온도 (예를 들어, 약 15-20°C) 내지 60°C에서 실시된다. 제2 단계인, 화학식 13의 화합물과 유기리튬 시약의 반응은 약 -20°C 내지 주위 온도의 온도에서 테트라하이드로푸란 또는 다이에틸 에테르와 같은 유기 용매에서 실시된다. 도식 5의 방법을 위한 일반적 절차는 유럽 특허 EP 314327-B1호 및 유럽 특허 출원 공개 EP 613719-A호에 개시된다.

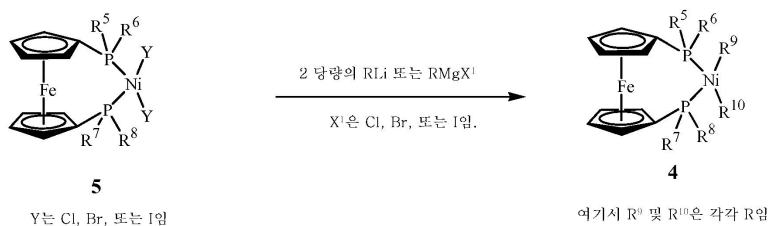
[0248] 도식 5



[0249]

[0250] 도식 6은 화학식 4의 포스피노페로센 화합물(여기서 R^9 및 R^{10} 은 각각 동일한 치환가능한 리간드임)의 다른 제조 방법을 예시한다. 이 방법에서는, 화학식 5의 포스피노페로센 니켈 다이할라이드가 2 당량의 유기리튬 시약 (RLi), 예를 들어, 메틸리튬, n-부틸리튬 또는 sec-부틸리튬, 또는 그리나드(Grignard) 시약 ($RMgX^1$), 예를 들어, 에틸 또는 페닐 마그네슘 브로마이드와 반응한다. 화학식 4 생성물 내의 R^9 및 R^{10} 은 RLi 또는 $RMgX^1$ 시약 내의 R과 동일하다. 반응은 전형적으로 약 -20°C 내지 주위 온도 (예를 들어, 약 15-20°C)의 온도에서, 다이에틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매에서 실시된다. 도식 6의 방법을 위한 일반적 절차는 유럽 특허 EP 314327-B1호 및 유럽 특허 출원 공개 EP 613719-A호에 개시된다.

[0251] 도식 6



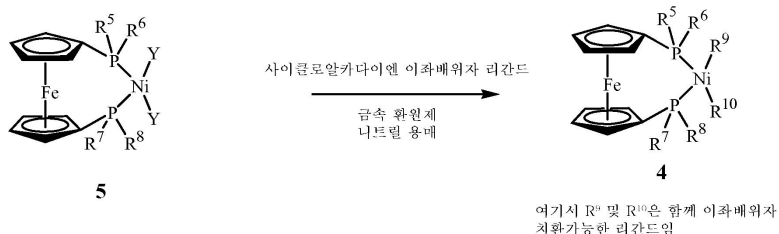
[0252]

[0253] 화학식 5의 화합물은 구매가능하며 니켈 다이할라이드(예를 들어, $NiCl_2$, $NiBr_2$, NiI_2 ; 수화된 형태 또는 무수 형태가 사용될 수 있음) 및 1,1'-비스(다이아릴포스피노)페로센 (예를 들어, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센)과 같은 구매가능한 출발 물질로부터 문헌에 보고된 방법에 의해 쉽게 제조될 수 있으며; 예를 들어, 문헌

[A. W. Rudie et al., Inorganic Chemistry 1978, 17(10), 2859-2863]; 문헌[B. Corain et al., Inorganica Chimica Acta 1989, 157, 259-266]; 및 문헌[G. J. Grant et al., Journal of Organometallic Chemistry 2001, 637-639, 683-690]을 참조한다.

[0254] 본 발명의 다른 태양에서, 화학식 4의 화합물 (여기서, R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드임)은 도식 7에 나타난 바처럼 화학식 5의 포스피노페로센 니켈 다이할라이드, 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드, 적어도 하나의 금속 환원제 및 니트릴 용매를 접촉시켜 제조될 수 있다.

[0255] 도식 7



[0256]

[0257] 도식 7의 방법에서, 화학식 5의 포스피노페로센 니켈 다이할라이드는 치환기 R^5 및 R^7 을 포함하며, 이들은 발명의 내용에서 상기에 개시한 바처럼, 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 페닐 고리이다. 화학식 5는 추가로 치환기 R^6 및 R^8 을 포함하며, 이들은 발명의 내용에서 상기에 개시한 바처럼, 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 페닐 고리 또는 나프탈레닐 고리 시스템이다. 각각의 고리 또는 고리 시스템은 선택적으로 발명의 내용에 열거된 것들로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된다. 도식 7의 방법에서 유용한 화학식 5의 화합물은 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 치환기의 다양한 조합을 포함한다. 예를 들어, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 모두 비치환된 페닐인 화학식 5의 화합물 (즉, 페로센-함유 리간드는 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센임)이 특히 유용하다. 화학식 5의 화합물에서 페로센-함유 리간드의 다른 예는 하기를 포함한다: 1,1'-비스[비스(2-(1-메틸에틸)페닐)포스피노]페로센, 1,1'-비스[비스(2-메톡시페닐)포스피노]페로센 및 1-[비스(4-메톡시페닐)포스피노]-1'-[비스(4-(트리플루오로메틸)페닐)포스피노]페로센. 본 방법에 사용하기 위한 바람직한 화학식 5의 화합물은 [1,1'-비스-(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로니켈 (즉, 각각의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 페닐 고리임)이며, 이것은 구매가능하다.

[0258] 매우 다양한 사이클로알카다이엔 리간드가 본 방법에서 유용하며, 이는 유일한 요건이 리간드가 화학식 5의 화합물 내의 니켈 원자와 배위하기 위해 이용가능한 적어도 두 쌍의 전자를 포함하는 것이기 때문이다. 바람직한 것은 사이클로알카다이엔이며, 이것은 복합 또는 비복합이며, 선택적으로 치환되며 그리고 고리에 4- 내지 12-탄소 원자를 가지며, 예를 들어, 1,5-사이클로옥타다이엔, 1,3-사이클로펜타다이엔, 1,4-사이클로헥사다이엔, 2,3,5,6-테트라-메틸-2,5-사이클로헥사다이엔-1,4-다이온(듀로퀴논으로도 알려짐) 및 바이사이클로[2.2.1]헵타-2,5-다이엔 (노르보르나다이엔으로도 알려짐)이 포함된다. 특히 바람직한 것은 1,5-사이클로옥타다이엔이다. 사이클로알카다이엔 리간드 대 화학식 5의 화합물의 몰비는 전형적으로 약 1 내지 약 10, 그리고 바람직하게는 약 3 내지 약 5이다.

[0259] 본 방법에 적합한 금속 환원제는 예를 들어, 아연 또는 망간을 포함한다. 아연 금속은 본 방법에 특히 유용한 것으로 밝혀졌다. 최대의 표면적을 제공하기 위하여, 반응 매질 내의 아연 금속은 전형적으로 분말 또는 분체 (예를 들어, 입자 직경 < 100 μm 또는 < 10 μm)의 형태이다. 아연 금속은 반응 매질에 첨가하기 전에 아연 금속 입자 상의 산화물 코팅을 제거하기 위하여 수성 산으로 처리하여 활성화될 수 있다. 그러나, 아연 금속 분말 또는 분체는 또한 사전 활성화없이 사용될 수 있다. 전형적으로 금속 환원제 대 화학식 5의 화합물의 당량비는 약 1 내지 약 20이다. 금속 환원제로서 아연을 사용할 경우, 당량비는 바람직하게는 약 15 내지 약 20이다. 활성화된 아연 분체가 사용되면, 당량비는 바람직하게는 약 1 내지 약 5, 그리고 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 2이다.

[0260] 도식 7의 방법은 화학식 5의 화합물이 전형적으로 낮은 용해성을 가지며 사이클로알카다이엔이 완전히 또는 적어도 사실상 용해성인 니트릴 용매에서 실시된다. 아세트니트릴 또는 프로피오니트릴을 포함하는 용매가 특히 잘 작용한다. 아세트니트릴은 우수한 결과를 제공하며 비용을 비롯한 이유로 바람직하다. 화학식 4의 화합물이 반응 용매에 존재하는 대기 산소와 반응할 수 있으므로, 전형적으로 무산소 용매가 사용된다. 무산소 용매

를 얻기 위한 기술은 도식 1의 방법을 위해 이미 토의된 것들을 포함한다.

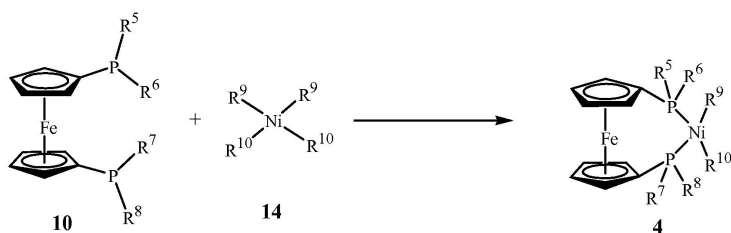
[0261] 도식 7의 방법에서 바람직한 조합 순서는 화학식 5의 화합물, 사이클로알카다이엔, 적어도 하나의 금속 환원제 및 니트릴 용매를 조합하는 것을 포함하는 것으로 밝혀졌다. 다른 첨가 순서가 본 방법을 위해 허용가능하며; 그러나, 화학식 5의 화합물, 금속 환원제 및 니트릴 용매를 사이클로알카다이엔의 부재하에서 감지할만한 시간 동안 조합하는 것은 피해야 하며, 그 이유는 이것은 화학식 5의 화합물의 분해를 야기할 수 있기 때문이다.

[0262] 도식 7의 방법은 전형적으로 주위 온도에서 또는 주위 온도 근처에서 (예를 들어, 약 15-40℃) 실시된다. 반응 시간은 조건에 따라 변할 수 있지만, 보통 약 24시간 이하이다.

[0263] 화학식 4의 화합물은 전형적으로 주위 온도에서 결정성 고체이므로, 그들은 여과에 의해 가장 편리하게 분리된다. 예를 들어, 반응 혼합물의 냉각시에 생성물은 여과에 의해 수집될 수 있다. 선택적으로 고체는 유기 용매 (예를 들어, 아세토니트릴)로 세척되고 건조될 수 있다. 도식 7의 방법은 실시예 1에 의해 예시된다.

[0264] 대안적으로, 화학식 4의 화합물 (여기서 R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드임)은 도식 8에 나타난 바처럼, 화학식 10의 포스피노페로센 유도체, 화학식 14의 니켈 복합체 (여기서 R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드임) 및 적합한 용매를 접촉시켜 제조될 수 있다. 본 방법은 도식 8에 관련된 구체적인 실시예를 비롯하여, 유럽 특허 출원 공개 EP 613719-A호에 개시된다. 또한, 도식 8의 방법은 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 각각 페닐 고리이며, R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔인 참고예 2에 의해 예시된다.

[0265] 도식 8

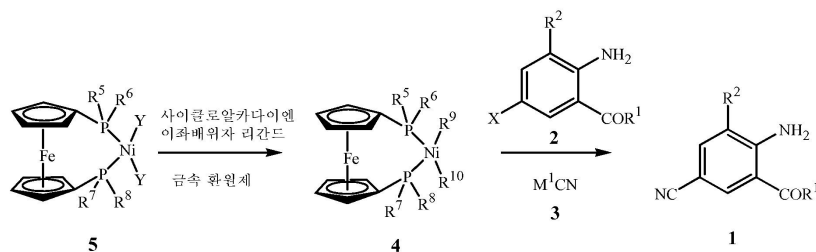


여기서 R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드임.

[0266]

[0267] 도식 9에 나타난 바처럼, 본 발명의 다른 방법에 따라, 화학식 1의 화합물은 화학식 5의 화합물을 사이클로알카다이엔 이좌배위자 리간드 및 적어도 하나의 금속 환원제와 접촉시켜 화학식 4의 화합물을 포함하는 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 화학식 4의 화합물 (여기서 R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드임)을 먼저 제조하고; 이어서 화학식 4의 화합물을 포함하는 상기 혼합물을 화학식 2의 화합물 및 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉시킴으로써 제조될 수 있다.

[0268] 도식 9



여기서 R^9 및 R^{10} 은 함께 이좌배위자 치환가능한 리간드임

[0269]

[0270] 도식 9의 반응 순서에서 두 단계는 동일한 반응 용기에서 그리고 전체 반응 순서가 완결될 때까지 생성물의 분리 또는 정제없이 순차적으로 실시된다. 두 단계 모두가 적합한 용매에서 실시되며 전형적으로는 반응 순서 전체에 걸쳐 동일한 용매가 사용된다. 다양한 용매가 이 방법을 위한 적합한 용매를 형성하기 위하여 사용될 수 있다. 본 방법은 사용되는 용매의 부피에서 보통의 주위 온도(예를 들어, 약 15 내지 40℃)에서 사이클로알카다이엔 및 화학식 2의 화합물이 바람직하게는 완전히 또는 적어도 사실상 용해성이며 화학식 5, 3 및 4의 화합물이 전형적으로 낮은 용해성을 갖는 용매를 이용하여 가장 만족스럽게 실시된다. 적합한 용매는 니트릴, 예를

들어 아세토니트릴, 프로피오니트릴 및 부티로니트릴, 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 및 할로겐화 및 비할로겐화 방향족 탄화수소, 예를 들어, 자일렌, 톨루엔, 및 클로로벤젠, 및 그 혼합물을 포함한다. 가장 바람직한 용매는 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴을 포함한다. 도식 9의 반응은 아세토니트릴에서 특히 잘 작용하는 것으로 밝혀졌다(즉, 우수한 결과를 제공한다). 도식 9의 방법에서 사용되는 용매의 전체 부피는 전형적으로 화학식 5의 화합물의 중량에 대하여 약 150 ml/g 내지 약 200 ml/g이다. 용매는 반응 순서의 시작시에 한 배치로 첨가되거나 또는 반응 순서 동안 분액식으로 첨가될 수 있다. 예를 들어, 그렇게 원한다면, 용매의 일부를 제1 단계 동안 첨가하고 추가 부분을 제1 단계의 완결(즉, 화학식 4의 화합물의 제조) 후 임의의 시점에 첨가할 수 있다. 도식 9의 방법은 바람직하게는 무산소 용매를 이용하여 실시된다. 무산소 용매를 얻기 위한 기술은 도식 1의 방법을 위해 이미 토의된 것들을 포함한다. 전체 반응 순서는 전형적으로 약 20 내지 100℃ 범위의 온도에서 실시된다. 제1 단계를 위해 바람직한 온도는 약 20 내지 30℃이며, 그리고 제 2 단계를 위해서는 약 80 내지 100℃ 온도가 바람직하다. 각 단계를 위한 반응 기간은 변하지만, 전형적으로 각각 약 2 내지 4시간 범위이다.

[0271] 제1 단계에서 화학식 4의 화합물은, 적합한 용매가 (이전 문단에서 토의한 바처럼)니트릴 용매로 제한되지 않으며 제1 단계 동안 첨가되는 금속 환원제의 양이 전형적으로 후속 시안화 단계를 위해 충분한 것을 제외하고는 도식 7과 유사한 방법에 의해 제조된다. 제2 단계 (즉, 시안화 단계)는 금속 환원제를 필요로 하지 않지만, 화학식 1 화합물의 최고 수율은 보통 반응이 (도식 1과 관련하여 상기에 토의한 바처럼) 적어도 하나의 환원제의 존재하에서 실시될 때 이루어진다. 아연이 금속 환원제로 사용될 경우, 화학식 5의 화합물에 대하여 약 5 내지 약 50의 초기 당량비가 두 단계를 위해 충분하다. 약 15 내지 약 25의 당량비가 주목되며, 그리고 약 20 내지 약 25의 당량비가 가장 주목된다.

[0272] 제1 단계의 시약은, 화학식 5의 화합물, 금속 환원제 및 용매를 사이클로알카다이엔의 부재하에서 접촉시키는 것을 피하는 것을 제외하고는 다양한 순서로 조합될 수 있다. 바람직한 첨가 순서는 화학식 5의 화합물, 사이클로알카다이엔, 금속 환원제 및 용매를 조합하는 것이다.

[0273] 제2 단계에서, 제1 단계에서 제조된 혼합물은 화학식 2의 화합물 및 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉된다. 시약의 비(즉, 화학식 4 대 2, 및 화학식 3 대 화학식 2)는 도식 1과 유사하다. 이 방법에 적합한 화학식 3의 화합물은 도식 1을 위해 이미 개시된 것들을 포함한다. 사용전에 화학식 3 화합물의 입자 크기를 감소시키는 것 및 그렇게 하기 위한 기술에 대한 도식 1의 내용은 방법 도식 9에도 적용된다.

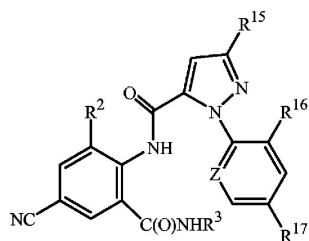
[0274] 시약을 조합할 경우 화학식 3의 화합물 또는 화합물들의 부재하에서 어떤 감지가 가능한 양의 시간 동안이라도 화학식 2 및 4의 화합물의 접촉을 피하는 것이 특히 유익하다. 따라서, 본 방법에서 시안화 단계를 실시할 때, 가장 바람직한 첨가 순서는 화학식 3의 화합물 또는 화합물들을 화학식 4의 화합물 및 적합한 용매를 포함하는 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 화학식 2의 화합물을 첨가하는 단계를 포함하는 것으로 밝혀졌다. 시안화 단계 동안 더 많은 금속 환원제가 첨가된다면, 금속 환원제는 전형적으로 화학식 2의 화합물의 첨가 직전에 또는 마지막에 첨가된다.

[0275] 도식 9의 방법에서, 화학식 2의 5-할로벤조산 유도체의 환원(즉, 탈할로겐화)에 관련된 원치않는 부 반응이 잠재적으로 발생하여 부산물로서 상응하는 벤조산 유도체를 제공할 수 있다. 이 부반응은 도식 1의 방법의 바람직한 조건하에서 도식 1의 방법에서도 발생할 수 있지만, 이것은 있다 하더라도 보통 매우 적은 정도로(즉, 종종 1 내지 2 mol% 이하) 발생한다. 어떤 특정 이론에도 구애됨이 없이, 아연이 금속 환원제로 사용될 경우, 제1 단계에서 화학식 5의 화학식 4로의 환원 동안 생성되는 염화아연은 후속 시안화 단계에서 부 반응을 촉진하는 것으로 생각된다. 염기의 첨가는 이 부산물의 형성을 최소화할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 염기는 바람직하게는 루이스 염기이며, 그리고 더욱 바람직하게는 아민 루이스 염기이다. 매우 다양한 1차, 2차 및 3차 지방족 아민이 본 방법에서 유용하며, 예를 들어, 메틸아민, 에틸아민 또는 트라이에틸아민이 있다. 트라이에틸아민이 특히 바람직하다. 전형적으로 화학식 4의 화합물에 대한 염기의 약 1 내지 약 20의 몰비가 최종 원하는 생성물에서 탈할로겐화 벤조산 유도체 부산물의 존재를 최소화하는 데 효과적이다. 만일 염기가 본 방법에 사용된다면, 전형적으로 화학식 2의 화합물을 첨가하기 전에 또는 화학식 2의 화합물의 첨가와 동시에, 새로 제조된 화학식 4의 화합물을 포함하는 반응 혼합물에 첨가된다.

[0276] 도식 9의 방법은 하기 실시예 5에 의해 예시된다. 하기 실시예 6은 또한 새로 제조된 화학식 4의 화합물을 포함하는 반응 혼합물에 염기(트라이에틸아민)를 첨가하는 것을 포함하는 도식 9의 방법을 예시한다.

[0277] 본 발명의 다른 태양에서, 도식 1 또는 도식 9의 방법에 의해 제조된 화학식 1의 화합물은 화학식 6의 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용하다. 하기 화학식 6의 화합물은, 예를 들어 국제특허 공개 WO 2003/015518호 및

국제특허 공개 WO 2006/055922호에 기재된 바와 같이 살곤충제로서 유용하다:



[0278]

(여기서,

[0279]

R^2 는 CH_3 또는 Cl이고;

[0280]

R^3 은 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며;

[0281]

Z는 CR^{18} 또는 N이고;

[0282]

R^{15} 는 Cl, Br, CF_3 , OCF_2H 또는 OCH_2CF_3 이며;

[0283]

R^{16} 은 F, Cl 또는 Br이며;

[0284]

R^{17} 은 H, F 또는 Cl이며;

[0285]

R^{18} 은 H, F, Cl 또는 Br임).

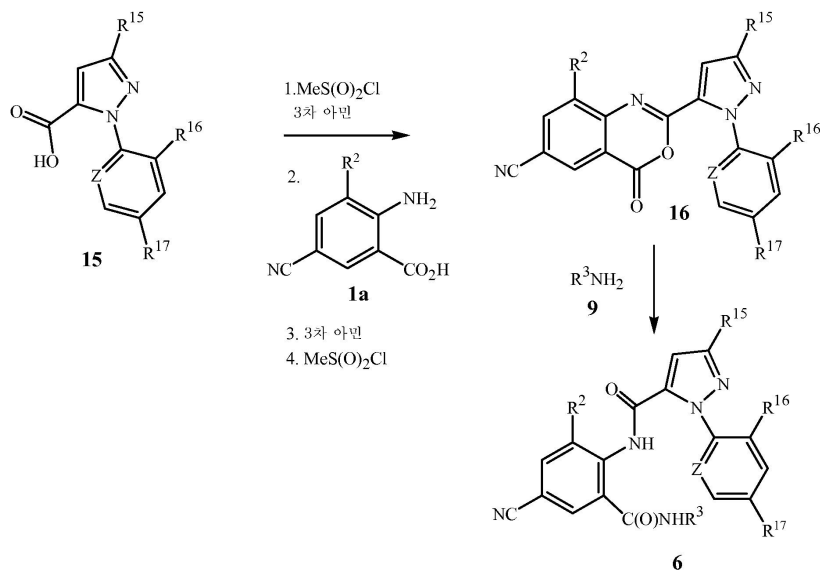
[0286]

화학식 1의 화합물로부터 화학식 6의 화합물의 제조를 위해 다양한 방법이 가능하다. 도식 10에 요약된 바처럼, 한 가지 그러한 방법은 화학식 1a의 화합물 (R^1 이 OR^4 이고 R^4 가 H인 화학식 1)을 화학식 15의 피라졸-5-카르복실산과 커플링시켜, 화학식 16의 시아노벤족사지논을 생성하는 것을 포함한다. 화학식 9의 아민과의 시아노벤족사지논의 후속 반응은 화학식 6의 화합물을 제공한다. 제1 단계를 위한 조건은 트라이에틸 아민 또는 피리딘과 같은 3차 아민의 존재하에서 메탄설폰일 클로라이드를 화학식 15의 피라졸에 순차적으로 첨가하고, 이어서 화학식 1a의 화합물을 첨가하고, 이어서 3차 아민 및 메탄설폰일 클로라이드를 두번째 첨가하는 것을 포함한다. 이 반응은 순수하게 또는 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 다이옥산, 톨루엔, 다이클로로메탄 또는 클로로포름을 비롯한 다양한 적합한 용매에서, 약 주위 온도(예를 들어, 약 15-40°C) 내지 용매의 환류온도 범위의 최적 온도를 이용하여 실시될 수 있다. 제2 단계인, 안트라닐아미드를 생성하기 위한 벤족사지논과 아민의 반응은 화학 문헌에 잘 기록되어 있다. 벤족사지논 화학의 일반적인 개요를 위해서는 문헌[Jakobsen et al., Biorganic and Medicinal Chemistry 2000, 8, 2095-2103] 및 그안에 인용된 참고문헌, 및 문헌[G. M. Coppola, J. Heterocyclic Chemistry 1999, 36, 563-588]을 참조한다. 또한 도식 10에 관한 실험예를 비롯하여 도식 10에 나타난 일반적 방법을 교시하는 국제 특허 공개 WO 2004/067528호를 참조한다.

[0287]

[0288]

도식 10



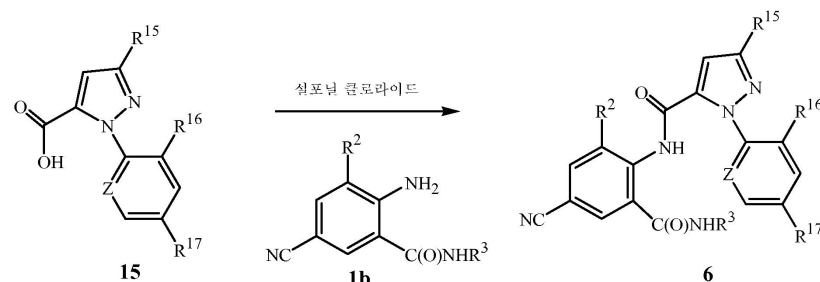
[0289]

[0290]

화학식 6의 화합물의 다른 제조 방법이 도식 11에 나타난다. 이 방법에서, 화학식 6의 화합물은 화학식 1b의 화합물 (R^1 이 NHR^3 인 화학식 1), 화학식 15의 피라졸 및 설포닐 클로라이드를 참고로 본원에 전체가 포함되는 국제 특허 공개 WO 2006/062978호에 교시된 일반적 방법에 따라 조합함으로써 제조된다.

[0291]

도식 11



[0292]

[0293]

국제특허 공개 WO 2006/062978호에 개시된 바와 같이, 이 변환에 있어서 다양한 반응 조건이 가능하다. 전형적으로, 용매 및 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드를 화학식 1b 및 화학식 15의 화합물의 혼합물에 첨가한다. 설포닐 클로라이드는 일반적으로 화학식 $RS(O)_2Cl$ 의 것이며, 여기서, R은 탄소계 라디칼이다. 보통 이 방법에 있어서 R은 할로젠, C_1 - C_3 알킬 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 최대 3개의 치환기로 선택적으로 치환된, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_2 할로알킬 또는 페닐이다. 구매가능한 설포닐 클로라이드는 메탄설포닐 클로라이드 (R이 CH_3 임), 프로판설포닐 클로라이드 (R은 $(CH_2)_2CH_3$ 임), 벤젠설포닐 클로라이드 (R은 페닐임), 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (R은 4-메틸페닐임)를 포함한다. 메탄설포닐 클로라이드가 보다 낮은 비용, 첨가의 용이성 및/또는 보다 덜한 낭비 때문에 주요하다. 화학식 15의 화합물 1몰 당 적어도 1 몰 당량의 설포닐 클로라이드가 완전한 전환을 위하여 화학량론적으로 필요하다. 전형적으로 설포닐 클로라이드 대 화학식 15의 화합물의 몰비는 약 2.5 이하, 더 전형적으로는 약 1.4 이하이다.

[0294]

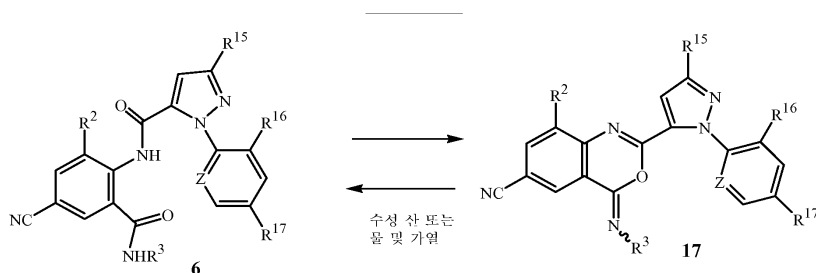
화학식 6의 화합물은 화학식 1b, 15 및 설포닐 클로라이드의 출발 화합물이 각각 적어도 부분적으로 용해성인 조합된 액체상에서 서로 접촉될 때 형성된다. 화학식 1b 및 15의 출발 물질이 통상적인 주위 온도에서 전형적으로 고체이기 때문에, 본 방법은 출발 화합물들이 상당한 용해성을 갖는 용매를 사용하여 가장 만족스럽게 행해진다. 그와 같이 전형적으로 본 방법은 용매를 포함하는 액체 상에서 행해진다. 몇몇 경우, 화학식 15의 카르복실산은 단지 약간의 용해성을 가질 수도 있지만, 첨가된 염기와 그의 염은 상기 용매에서 더 큰 용해성을 가질 수도 있다. 이 방법에 적합한 용매는 니트릴, 예를 들어 아세트니트릴 및 프로피온니트릴; 에스테르, 예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 및 부틸 아세테이트; 케톤, 예를 들어 아세톤, 메틸 에틸 케톤 (MEK), 및 메틸 부틸 케톤; 할로알칸, 예를 들어 다이클로로메탄 및 트리클로로메탄; 에테르, 예를 들어 에틸

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

[0295] 도식 11의 방법의 반응은 다르게는 화학식 1b, 6 및 15의 화합물 상의 염기성 중심(basic center)에 결합하는 염화수소를 부산물로서 생성하기 때문에, 본 방법은 적어도 하나의 첨가된 염기의 존재 하에 가장 만족스럽게 행해진다. 염기는 또한 카르복실산과, 설포닐 클로라이드 화합물 및 안트라닐아미드와의 구성적인 상호작용을 촉진할 수 있다. 첨가된 염기와, 화학식 15의 카르복실산의 반응은 염을 형성하며, 상기 염은 반응 매질에서 카르복실산보다 큰 용해성을 가질 수도 있다. 염기는 동시에, 교대로, 또는 심지어 설포닐 클로라이드의 첨가 이후에 첨가될 수 있지만, 염기는 전형적으로 설포닐 클로라이드의 첨가 전에 첨가된다. 몇몇 용매, 예를 들어 3차 아민이 또한 염기로서의 역할을 하며, 이들이 용매로서 사용될 때 이들은 염기로서 큰 화학량론적 과량일 것이다. 염기가 용매로서 사용되지 않을 경우, 염기 대 설포닐 클로라이드의 공칭 몰비는 전형적으로 약 2.0 내지 약 2.2이며, 바람직하게는 약 2.1 내지 약 2.2이다. 바람직한 염기는 치환된 피리딘을 비롯한 3차 아민이다. 더 바람직한 염기는 2-피콜린, 3-피콜린, 2,6-루티딘, 및 피리딘을 포함한다. 3-피콜린이 염기로서 특히 주요한데, 그 이유는 화학식 15의 카르복실산과의 그의 염이 흔히 아세토니트릴과 같은 용매에 고도로 용해성이기 때문이다.

[0296] 화학식 6의 화합물은 결정화, 여과 및 추출을 비롯한 당업계에 공지된 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다. 국제 특허 공개 WO 2006/062978호에 개시된 바처럼, 일부 경우에 도식 11의 커플링 반응 조건하에서 화학식 6의 화합물은 도식 12에 나타난 바처럼, 부분적으로 고리화되어 화학식 17의 이미노벤조사진 유도체를 형성할 수 있다.

[0297] 도식 12



[0298]

[0299] 국제 특허 공개 WO 2006/062978호에 토의된 바처럼, 이들 경우에는 화학식 17의 이미노벤조사진 화합물을 분리 전에 화학식 6의 아미드로 다시 전환시키는 것이 종종 유익하다. 이러한 전환은 반응 혼합물을 수성 산 용액 (예를 들어, 수성 염산)으로 처리하거나; 또는 화학식 17 및 6 화합물의 혼합물을 분리한 후, 혼합물을 선택적으로 적합한 유기 용매(예를 들어, 아세토니트릴)의 존재하에서, 수성 산 용액으로 처리함으로써 이루어진다. 국제 특허 공개 WO 2006/062978호는 화학식 6의 화합물을 분리하기 전에 반응 혼합물을 수성 산 용액으로 처리하는 것을 예시하는 실시예를 비롯하여, 도식 11의 방법에 관련한 구체적 실시예를 개시한다. 또한, 하기의 실시예 6은 화학식 6 생성물을 분리하기 전에 물과 염산으로 반응 혼합물을 처리하는 것을 비롯한 도식 11의 방법을 예시한다.

[0300] 대안적으로, 화학식 17의 화합물은 반응 혼합물을 물과 접촉시키고 가열함으로써 분리 전에 화학식 6의 화합물로 다시 전환될 수 있다. 전형적으로, 화학식 17 화합물의 화학식 6 화합물로의 전환은 화학식 1의 출발 화합물의 중량에 대하여 약 2 내지 6 중량부의 물을 첨가하고 이어서 약 45 내지 65°C까지 가열함으로써 이루어질 수 있다. 화학식 17의 화합물의 화학식 6의 화합물로의 전환은 보통 1시간 이내에 완결된다. 하기의 참고예 4는 화학식 6의 화합물을 분리하기 전에 반응 혼합물을 물로 처리하고 가열하는 것을 비롯한 도식 11의 방법을 예시한다.

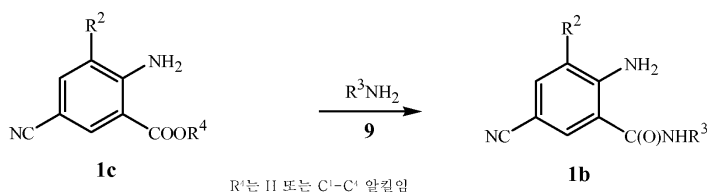
[0301] 화학식 15의 피라졸-5-카르복실산은 할로젠화제로 처리하여 5-옥소-3-피라졸리딘카르복실레이트로부터 제조되어 3-할로-4,5-다이하이드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 제공할 수 있으며, 이것은 후속하여 산화제로 처리되어 에스테르를 제공하고, 이어서 산 (즉, 화학식 15)으로 전환된다. 사용될 수 있는 할로젠화제는 예를 들어, 포

스포르스 옥시할라이드, 포스포러스 트라이할라이드, 포스포러스 펜타할라이드, 티오닐 클로라이드, 다이할로트라이알킬포스포레인, 다이할로다이페닐포스포레인, 옥살릴 클로라이드 및 포스젠을 포함한다. 산화제는 예를 들어, 과산화수소, 유기 과산화물, 과황산칼륨, 과황산나트륨, 과황산암모늄, 모노과황산칼륨(예를 들어, 옥손(Oxone)(등록상표)) 또는 과망간산칼륨일 수 있다. 할로젠화 및 산화 방법의 설명, 및 출발 5-옥소-3-피라졸리딘카르복실레이트의 제조 절차를 위해서는 국제 특허 공개 WO 2003/016283호, WO 2004/087689호 및 WO 2004/011453호를 참고한다. 무수 조건하에서의 친핵성 절단 또는 산 또는 염기의 사용을 포함하는 가수분해를 비롯하여, 화학 문헌에 보고된 다양한 방법을 이용하여 에스테르를 카르복실산으로 전환시킬 수 있다 (방법의 개요를 위해서는 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp. 224-269]를 참조한다). 염기-촉매된 가수분해 방법이 상응하는 에스테르로부터 화학식 15의 카르복실산을 제조하기 위해 바람직하다. 적합한 염기는 알칼리 금속 (예를 들어, 리튬, 나트륨, 또는 칼륨) 수산화물을 포함한다. 예를 들어, 에스테르는 물과 알코올, 예를 들어, 메탄올의 혼합물에 용해될 수 있다. 수산화나트륨 또는 수산화칼륨으로 처리시, 에스테르는 비누화하여 카르복실산의 나트륨 또는 칼륨염을 제공한다. 염산 또는 황산과 같은 강산으로 산성화시키면 카르복실산을 제공한다. 국제 특허 공개WO 2003/016283호는 에스테르 산으로 전환하기 위한 염기-촉매된 가수분해 방법을 예시하는 관련 실험 예를 제공한다.

[0302] 대안적으로, 화학식 15의 피라졸-5-카르복실산은 화학식 15의 에스테르를 제공하는 산-촉매된 탈수 반응을 통하여 4,5-다이하이드로-5-하이드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트로부터 시작하여 제조될 수 있으며, 화학식 15의 에스테르는 이어서 산으로 전환될 수 있다. 전형적인 반응 조건은 약 0 내지 100℃의 온도에서 아세트산과 같은 유기 용매에서, 4,5-다이하이드로-5-하이드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 산, 예를 들어, 황산으로 처리하는 것을 포함한다. 이 방법은 국제 특허 공개 WO 2003/016282호에 개시된다. 산으로의 에스테르의 전환은 상기에 개시된 방법을 이용하여 이루어질 수 있다. 또한, 국제 특허 공개 WO 2003/016282호는 에스테르의 산으로의 전환을 위한 관련 실험예를 제공한다.

[0303] 화학식 1b의 안트라닐릭 아미드는 또한 하기 도식 13에 나타난 바처럼 상응하는 화학식 1c의 산 또는 에스테르 (R^1 이 OR^4 이고 R^4 가 H 또는 C_1-C_4 알킬인 화학식 1)로부터 제조될 수 있다. 카르복실산으로부터 아미드의 형성은 전형적으로 커플링제의 첨가(예를 들어, 종종 1-하이드록시-벤조트라이아졸의 존재하에서 사염화규소, 또는 대안적으로 다이사이클로헥실카르보다이이미드 또는 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드)를 포함한다. 안트라닐산으로부터 안트라닐릭 아미드의 제조는 문헌[M. J. Kornet, Journal of Heterocyclic Chemistry 1992, 29(1), 103-5]; 국제 특허 공개 WO 01/66519-A2호; 문헌[T. Asano et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(9), 2299-2302]; 문헌[H. L. Birch et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(23), 5335-5339]; 및 문헌[D. Kim et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(8), 2129-2134]에 개시된다. 또한, 티.아사노(T. Asano) 등은 N-보호된 아닐린 중간체를 통해 또는 4H-3,1-벤조자진-2,4(1H)-다이온(이소토크 무수물) 중간체를 통해 안트라닐산으로부터 안트라닐릭 아미드를 제조하는 것을 보고한다. 에스테르로부터 아미드를 형성하는 것은 종종 에틸렌 글리콜과 같은 극성 용매에서 적절한 아민과 에스테르를 가열하는 것을 포함한다. 안트라닐릭 에스테르를 안트라닐릭 아미드로 전환하는 데 유용한 절차는 국제 특허 공개 WO 2006/062978호에 개시된다. 또한, 문헌[E. B. Skibo et al., Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45(25), 5543-5555]은 시안화나트륨 촉매를 이용하여 상응하는 안트라닐릭 에스테르로부터 안트라닐릭 아미드를 제조하는 것을 개시한다.

[0304] 도식 13



[0305]

[0306] 도식 10 및 11의 방법은 화학식 1의 화합물을 화학식 6의 카르복스아미드로 전환하기 위한 많은 방법 중 단지 두 가지를 예시한다. 카르복실산 및 아민으로부터 카르복스아미드를 제조하는 매우 다양한 일반적인 방법이 당 업계에 공지되어 있다. 일반적인 개요를 위해서는, 문헌[M. North, Contemporary Org. Synth. 1995, 2, 269-287]을 참고한다. 구체적인 방법은 국제 특허 공개 WO 2003/15518호에 일반적으로 개시된 바처럼, 전형적으로

다이클로로메탄 또는 N,N-다이메틸포름아미드와 같은 불활성 용매에서, 1,1'-카르보닐이미다졸, 비스(2-옥소-3-옥사졸리딘)포스피닉 클로라이드 또는 벤조트라이아졸-1-일옥시-트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트와 같은 탈수 커플링제, 또는 중합체-결합된 다이사이클로헥실카르보다이이미드와 같은 중합체-결합 유사체 시약의 존재하에서, 화학식 1b의 화합물을 화학식 15의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 또한 촉매량의 N,N-다이메틸포름아미드의 존재하에서 화학식 15 화합물을 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 접촉시키고, 이어서 유도된 아실 클로라이드를 전형적으로 테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 에틸 에테르 또는 다이클로로메탄과 같은 불활성 용매에서 산 스캐빈저, 예를 들어, 아민 염기 (예를 들어, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 및 중합체-지시된 유사체) 또는 수산화물 또는 탄산염 (예를 들어, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃)의 존재하에서, 화학식 1b의 화합물과 접촉시켜 화학식 15의 화합물의 아실 클로라이드 유도체를 제조하는 방법이 국제 특허 공개 WO 2003/15518호에 개시된다. 화학식 6의 화합물인 생성물은 결정화, 여과 및 추출을 비롯한 당업계에 공지된 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0307]

추가로 상술함이 없이, 이전의 설명을 이용하는 당업자라면 본 발명을 완전히 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 그러므로, 하기 실시예는 단순히 예시적인 것으로 그리고 어떠한 임의의 방식으로든 본 개시 내용을 한정하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 하기 실시예에서의 단계들은 전체 합성 변환에서의 각각의 단계에 있어서의 절차를 예시하며, 각각의 단계에 있어서의 출발 물질은 그 절차가 다른 실시예 또는 단계에서 설명되는 특정 예비 실행에 의해 제조되었을 필요는 없을 수도 있다. 하기 실시예에서, 용매와 관련하여 사용될 경우 용어 "무산소"는 수소화칼슘의 존재하에서 불활성 대기에서 증류에 의해 사용 전에 대기 산소가 제거된 용매를 말한다. 하기 실시예에서 사용될 때 용어 "활성화 아연 분체"는 느린 질소 퍼지를 가하면서 염산 용액(1N)에서 약 10분 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 물 및 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켜 사용 전에 활성화된 상업적으로 입수한 아연 분체를 말한다. 하기 실시예에서, 입자 메시 크기에 대한 언급 (예를 들어, "입자 크기 -200 메시 (-74 μ m)")은 특정 메시 크기에서, 주어진 물질의 양에 대하여, 물질의 10 중량%가 특정된 크기보다 큰 입자 크기를 가지며 나머지 90 중량%는 특정된 메시 크기보다 작은 입자 크기를 가진 (즉, 물질의 90 중량%가 특정된 메시 크기를 통과할 것임)을 의미한다. 실시예 2 및 3에서 생성물 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 순도는 역상 HPLC (HP 조르박스(Zorbax)(등록상표) 이클립스(Eclipse) XDB-C8, 아질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies)에 의해 제조됨, 5 μ m, 4.6 mm $\times$ 75 mm)에 의해 결정하였다. 용매 시스템은 용매 A: 0.1 중량% 트라이플루오로아세트산을 가진 물, 및 용매 B: 0.1 중량% 트라이플루오로아세트산을 가진 아세트니트릴이었다(구배는 0분에 95% 용매 A 및 5% 용매 B로 시작하고 8분에 걸쳐 용매 B를 95%로 증가시켰으며, 유량은 1 ml/분이었음). ¹H NMR 및 ³¹P NMR 스펙트럼은 각각 테트라메틸실란 및 인산으로부터 다운필드의 ppm으로 보고되며; s는 단일선을 의미하며, d는 이중선을 의미하며, m은 다중선을 의미하며 그리고 br s는 넓은 단일선을 의미한다.

[0308]

참고예 1

[0309]

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

[0310]

기계 교반기, 열전쌍, 응축기 및 테플론(Teflon)(등록상표) 플루오로중합체 튜브 (0.16 cm (1/16") I.D. 0.32 cm (x 1/8") O.D.) (튜브의 단부가 반응 혼합물의 표면 아래로 잠기도록 위치됨)를 구비한 1000-ml 플라스크를 아세트산(226 ml)으로 충전시켰다. 물 (85 g) 중의 수성 수산화나트륨 (50%, 25 g)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (50 g, 0.305 mol) (제조 방법에 대해서는 국제 특허 공개 WO 2006/062978호 참조)를 첨가하고 혼합물을 55°C에서 가열하였다. 하나의 목에 테플론(등록상표) 튜브류 덤 튜브를 구비한 2-목 200-ml 플라스크를 액체 브룸 (50.1 g)으로 충전하고, 다른 목에 1000-ml 플라스크 상의 테플론(등록상표) 튜브를 연결하였다. 이어서 질소 기체를 2.5시간 동안 약 0.012 m³ (0.4 cu ft)/h의 속도로 액체 브룸의 표면 아래로 덤 튜브를 통해 유동시켰으며, 그 시간동안 모든 브룸은 증발하였으며 질소 기체내에 포획된 브룸 증기는 2-목 200-ml 플라스크로부터 유동하여 테플론(등록상표) 튜브를 통해 반응 혼합물로 들어갔다. 반응 온도는 브룸 증기 첨가 동안 및 그후 30분 동안은 약 55°C에서 유지하였으며, 이어서 45°C로 냉각하고 밤새 교반하였다. 물 (88 ml) 중의 수성 수산화나트륨(50%, 52 g)의 용액을 0.8 ml/분의 속도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 수산화나트륨 용액의 전체 부피의 약 10%가 첨가된 후, 첨가를 중단하고 반응 혼합물을 1시간 동안 45°C에서 교반하였다. 1시간 후 나머지 수산화나트륨 용액을 0.8 ml/분의 속도로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 45°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 10°C로 냉각하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 수집한 고체를 메탄올 (130 ml) 및 물 (260 ml)로 세척한 후, 및 45°C의 진공-오븐에서 일정한 중량까지 건조시켜 133-135°C에서 용융하는 고체(67 g, HPLC에 의한 순도 99.4 면적 %, 89.7% 수율)로서 표제 화합물을

얻었다.

[0311] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.30 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.35 (br s, 2H), 2.70 (d, 3H), 2.06 (s, 3H).

[0312] 참고예 2

[0313] [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]-니켈 (화학식 4의 화합물)의 제조

[0314] 반응 플라스크에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 (1.84 g, 3.32 mmol), 비스(1,5-사이클로옥타다이엔)니켈 (0.75 g, 2.80 mmol) 및 무산소 톨루엔 (10 ml)을 글로브박스에서 질소 분위기하에서 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반 후, 헥산 (40 ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 정치시킨 후, 용매를 따라 버리고 남은 오렌지색-황색 고체를 헥산으로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 오렌지색-황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다(1.86 g, 78% 수율).

[0315] ^{31}P NMR (벤젠- d_6): δ 38.4 (s).

[0316] 참고예 3

[0317] [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]-니켈 (화학식 4의 화합물)의 제조

[0318] 자기 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 4-목 100-ml 둥근 바닥 플라스크에 염화니켈 6수화물 (3.57 g, 15.0 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 (18.50 g, 15.0 mmol), 무산소 에탄올 (35 ml) 및 무산소 톨루엔 (35 ml)을 글로브박스에서 질소 분위기하에서 충전하였다. 교반된 혼합물을 30분 동안 약 75°C에서 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 1,5-사이클로옥타다이엔 (9.21 ml, 75.1 mmol) 및 활성화된 아연 분체 (1.29 g, 19.50 mmol)를 첨가하였다. 약 30분 동안 교반한 후 반응 혼합물은 고체로 매우 농후해졌으며, 더 많은 무산소 에탄올 (10 ml)을 첨가하였다. 추가 8시간 동안 교반한 후, 생성된 오렌지색 슬러리를 여과하고, 수집된 고체를 에탄올 (3 x 10 ml)로 세척한 후 진공 하에서 건조시켜 오렌지색 분말로서 표제 화합물을 얻었다(잔류 아연을 포함하여 10.80 g).

[0319] ^{31}P NMR (THF- d_8) δ 37.3 (s).

[0320] 실시예 1

[0321] [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]-니켈 (화학식 4의 화합물)의 제조

[0322] 20-ml 신틸레이션 바이알에 [1,1'-비스(다이페닐-포스피노)페로센]다이클로로니켈 (0.50 g, 0.709 mmol), 1,5-사이클로옥타다이엔 (0.384 g, 3.55 mmol), 무산소 아세토니트릴 (10 ml) 및 활성화 아연 분체 (0.080 g, 1.205 mmol)를 글로브박스에서 질소 분위기하에서 충전하였다. 반응 혼합물을 약 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 생성된 오렌지색 슬러리를 여과하였다. 수집된 고체를 아세토니트릴 (3 ml)로 세척하고 이어서 진공 하에서 건조시켜 오렌지색 분말로서 표제 화합물을 얻었다(잔류 아연을 포함하여 0.477 g).

[0323] ^{31}P NMR (THF- d_8) δ 35.4 (s).

[0324] 실시예 2

[0325] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (화학식 1의 화합물)의 제조

[0326] 자기 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 3-목 250-ml 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (10.0 g, 41.1 mmol), 시안화나트륨 (2.26 g, 44.6 mmol, 사용 전에 분쇄됨), 아연 (0.815 g, 12.3 mmol, 23.6 meq, 입자 크기 -200 메시 (-74 μm) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]니켈 (참고예 2의 방법에 의해 제조됨) (0.297 g, 0.41 mmol)을 글로브박스에서 질소 분위기하에서 충전시켰다. 플라스크를 글로브박스로부터 제거하고 1시간 동안 질소로 세정한 후, 무산소 아세토니트릴 (48 ml)을 시린지로 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 3시간 동안 80°C에서 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물의 HPLC 분석은 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드가 완전히 전환되었으며, 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드가 주 생성물이며 2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아미드가 소수 생성물임을 나타냈다(몰비 98.5 대 1.5). 톨루엔 (55 ml)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 대부분의 아세토니트릴 용매를 대기압에서 증류에 의해 제거하였다 (80-82°C에서 비등하는 증류물 67 ml이 수집되었다). 톨

루엔 (20 ml) 및 물 (20 ml)을 농축된 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 환류에서 가열한 후, 실온으로 냉각하고 여과하였다. 수집된 고체를 물 (90 ml)로 세척하고 진공 하에서 45℃에서 건조하여 회백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다 (7.96 g, HPLC에 의한 순도 91.4%, 93.4% 수율).

[0327] 실시예 3

[0328] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 두번째 제조

[0329] 자기 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 4-목 100-ml 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (2.50 g, 10.28 mmol), 시안화나트륨 (0.564 g, 11.16 mmol, 사용 전에 분쇄됨), 아연 (0.204 g, 6.18 meq, 3.09 mmol, 입자 크기 -200 메시(-74 μ m)), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]((1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔)니켈(참고예 2의 방법에 의해 제조됨) (0.074 g, 0.10 mmol) 및 무산소 부티로니트릴 (12 ml)을 글로브박스에서 질소 분위기하에서 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 3시간 동안 80℃에서 가열하였다. 3시간 후, HPLC 분석은 66:31:3의 몰비의 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드, 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 및 2-아미노-N,3-다이메틸-벤즈아미드의 혼합물을 나타냈다.

[0330] 실시예 4

[0331] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 세번째 제조

[0332] 자기 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 4-목 100-ml 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (2.50 g, 10.28 mmol, 참고예 1의 방법에 의해 제조됨), 시안화나트륨 (97%, 0.566 g, 11.21 mmol, 사용 전에 분쇄됨), 폴리메틸하이드로실록산(0.082 ml, 1.37 meq), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]((1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔)니켈 (0.074 g, 0.10 mmol, 참고예 3의 방법에 의해 제조됨) 및 무산소 아세토니트릴 (12 ml)을 글로브박스에서 질소 분위기하에서 충전시켰다. 반응 혼합물을 70℃에서 가열하였다. 약 3시간 후, 반응 혼합물의 HPLC 분석은 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드가 완전히 전환되었으며 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드가 주 생성물임을 나타냈다. 진한 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 글로브박스로부터 제거하였다. 자일렌 (15 ml) 및 폴리에틸렌 글리콜 (0.80 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 대부분의 아세토니트릴 용매를 대기압에서 증류에 의해 제거하였다(80-85℃에서 비등하는 증류물 11.2 ml이 수집되었다). 더 많은 자일렌(1 ml)을 농축된 반응 혼합물에 첨가하였으며 교반을 20분 동안 약 70℃에서 계속하였다. 반응 혼합물을 약 25℃로 냉각하고, 물 (15 ml)을 첨가하고 교반을 약 10분 동안 계속하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 자일렌-물 (1:1 혼합물, 2 x 3 ml) 및 자일렌 (1 x 3 ml)으로 세척한 후, 약 55℃에서 진공 하에서 건조시켜 회백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다 (1.92 g, HPLC에 의한 순도 97.7%, 96% 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.10 (s, 3H), 2.74 (d, 3H), 7.18 (br s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.43 (br m, 1H).

[0333] 실시예 5

[0334] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제조 (화합식 1의 화합물, 도식 9의 방법에 의해 제조됨)

[0335] 반응 플라스크에 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로니켈 (68 mg, 0.099 mmol), 아연 (130 mg, 1.99 mmol), 1,5-사이클로옥타다이엔 (28.3 mg, 0.262 mmol) 및 무산소 아세토니트릴 (4 ml)을 글로브박스에서 질소 분위기하에서 충전하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 시안화나트륨 (0.55 g, 11.22 mmol, 사용 전에 분쇄됨), 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (2.43 g, 9.99 mmol) 및 더 많은 무산소 아세토니트릴 (8 ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 질소 분위기를 유지하면서 플라스크를 글로브박스로부터 제거하고, 반응 혼합물은 이어서 격렬하게 교반하면서 환류 (약 82℃)에서 가열하였다. 약 2시간 25분 후, 반응 혼합물의 HPLC 분석은 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 약 96%가 전환되었으며 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드가 주 생성물임을 나타냈다. 반응 혼합물의 일부(0.05 ml)를 제거하여 건조시까지 증발시켜 ^1H NMR 분석을 위한 분석 샘플을 얻었다.

[0336] ^1H NMR (CDCl₃) δ 2.1 (s, 3H), 2.9 (d, 3H), 6.0 (br s, 1H, NH), 6.2 (br s, 2H, NH₂), 7.3 (s, 1H), 7.5 (d, 1H).

[0337] 실시예 6

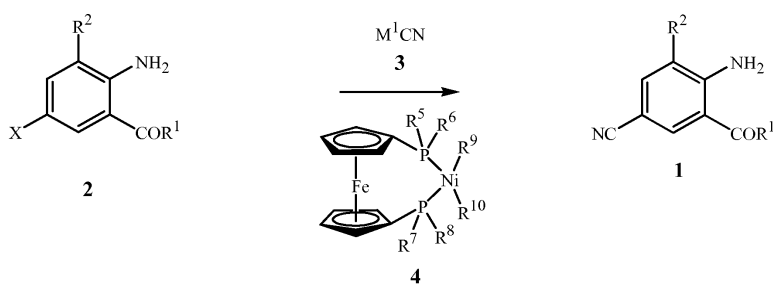
- [0338] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제조 (도식 9의 방법에 의한 화학식 1의 화합물의 두번째 제조)
- [0339] 자기 교반기, 열전쌍 및 응축기를 구비한 4-목 100-ml 둥근 바닥 플라스크에 [1,1'-비스(다이페닐-포스피노)페로센]다이클로로니켈 (97%, 0.073 g, 0.10 mmol), 아연 (0.204 g, 3.09 mmol, 입자 크기 -200 메시 (-74 μm)), 1,5-사이클로옥타다이엔 (0.022 g, 0.21 mmol), 및 무산소 아세토니트릴 (3 ml)을 글로브박스에서 질소 분위기 하에서 충전하였다. 반응 혼합물을 약 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였으며, 그동안 처음의 진한 녹색의 반응 혼합물은 밝은 황색-오렌지색 슬러리를 형성하였다. 반응 혼합물에 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (2.50 g, 10.28 mmol, 참고예 1의 방법에 의해 제조됨), 시안화나트륨 (97%, 0.564 g, 11.16 mmol, 사용 전에 분쇄됨), 아연 (0.068 g, 1.0 mmol, 입자 크기 -200 메시), 트라이에틸아민 (0.105 g, 1.03 mmol) 및 무산소 아세토니트릴 (9.5 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 가열하였다. 약 2.5시간 후, 반응물의 HPLC 분석은 각각 96.7:2.0:1.3의 물비의 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드, 및 2-아미노-N,3-다이메틸-벤즈아미드의 혼합물을 나타냈다.
- [0340] 실시예 7
- [0341] 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-N-[4-시아노-2-메틸-6-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]-1H-피라졸-5-카르복스아미드(화학식 6의 화합물)의 제조
- [0342] 열전쌍, 기계적 교반기 및 환류 응축기를 구비한 4-목 300-ml 바닥 배수(bottom drain) 수지 주전자에 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (31.25 g, 0.128 mol, 참고예 1의 방법에 의해 제조됨), 시안화나트륨 (97%, 7.079 g, 0.140 mol, 사용 전에 분쇄됨) 및 [1,1'-비스-(다이페닐포스피노)페로센][(1,2,5,6)-1,5-사이클로옥타다이엔]니켈 (0.074 g, 0.10 mmol; 참고예 3의 방법에 의해 제조됨)을 충전하였다. 반응 용기를 진공을 가하여 탈기시키고 이어서 질소를 이용하여 대기압으로 재가압하였다(이 방법을 5회 반복함). 무산소 아세토니트릴 (150 ml) 및 폴리메틸하이드로실록산 (3.11 ml, 52 meq)을 시린지로 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하고 72°C에서 가열하였다. 3시간 후 HPLC 분석은 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드가 완전히 전환되었으며 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드가 주 생성물이며 2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아미드가 소수 생성물임을 나타냈다(물비 97.8 대 1.5). 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다.
- [0343] 상기 반응 혼합물에 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (제조 방법에 대하여 국제 특허 공개 WO 2003/015519호 참조) (97.6% 순도, 37.79 g, 0.12 mmol), 3-피콜린 (34.16 g, 0.37 mol), 및 아세토니트릴 (50 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 15°C로 냉각하고, 메탄설폰일 클로라이드 (21.71 g, 0.19 mmol)를 20분에 걸쳐 4 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 약 2.5시간 동안 23°C에서 교반하고 이어서 약 2.5시간 동안 38°C에서 교반하였다. 더 많은 메탄설폰일 클로라이드 (1.40 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30°C로 냉각하고, 이어서 물 (95 ml)을 첨가하고 염산 (12 N, 6 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반한 후, 반응 용기로부터 배수시키고 여과하고, 수집된 고체를 아세토니트릴-물 (2:1 혼합물, 2 x 30 ml) 및 물 (2 x 30 ml)로 세척하였다. 반응 용기에 남은 잔류 고체를 THF (50 ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 건조시켜 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴-물 (2:1 혼합물, 6 ml)로 배수시키고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조합된 고체를 진공 하에서 55°C에서 건조시켜 회백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다 (55.74 g, HPLC에 의한 순도 94.6%, 91% 수율).
- [0344] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.67 (d, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.38 (br q, 1H), 8.50 (dd, 1H), 10.53 (s, 1H).
- [0345] 참고예 4
- [0346] 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-N-[4-시아노-2-메틸-6-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]-1H-피라졸-5-카르복스아미드(화학식 6의 화합물)의 제조
- [0347] 아세토니트릴 (80 ml) 중의 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (제조 방법에 대하여 국제 특허 공개 WO 2003/015519호 참조) (97.4% 순도, 15.4 g, 49.6 mmol) 및 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (10.0 g, 52.5 mmol)의 혼합물에 3-피콜린 (13.9 g, 148 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 20°C로 냉각시키고, 이어서 메탄설폰일 클로라이드 (8.2 g, 71.2 mmol)를 15 내지 20°C에서 적가하였다. 1시간 후, 온도를 15 내지 20°C에서 유지하면서 물 (37.3 g)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 30분 동안 45 내지 50°C에서 가열하고, 이어서 1시간 동안 15 내지 25°C로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 아세토니트릴-물 (약 5:1 혼합물, 2 x 10 ml) 및 아세토니트릴 (2 x 10 ml)로 세척한 후, 질소하에

서 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물 24.0 g (91.6%의 분석에 기초하여 보정된 수율 93.6%, 수분 함량 6%)을 얻었다.

[0348] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.53 (br s, 1H) 8.49 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.67 (d, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0349] 표 1에는 본 발명의 방법에 따라 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 특정한 변환들이 예시되어 있다. 화학식 2의 화합물의 화학식 1의 화합물로 전환은 예를 들어, 도식 1 또는 도식 9의 방법에 따라 이루어질 수 있다. 이들 변환의 경우, 각각의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 페닐 고리이며, 그리고 R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔이다. 표 1 및 하기 표에서: t는 3차를 의미하며, s는 2차를 의미하고, n은 노르말을 의미하며, i는 아이소를 의미하고, c는 사이클로를 의미하며, Me는 메틸을 의미하고, Et는 에틸을 의미하며, Pr은 프로필을 의미하고, Bu는 부틸을 의미한다. 기의 연결은 유사하게 약기되며, 예를 들어, "c-PrCH₂"는 사이클로프로필메틸을 의미한다.

표 1



[0350]

R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Br 이며 M ¹ 은 Na 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Cl 이며 M ¹ 은 Na 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 I 이며 M ¹ 은 Na 임.	
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	Me	Me	Me
Me	Et	Me	Et	Me	Et
Me	n-Pr	Me	n-Pr	Me	n-Pr
Me	i-Pr	Me	i-Pr	Me	i-Pr
Me	n-Bu	Me	n-Bu	Me	n-Bu
Me	i-Bu	Me	i-Bu	Me	i-Bu
Me	s-Bu	Me	s-Bu	Me	s-Bu
Me	t-Bu	Me	t-Bu	Me	t-Bu
Me	c-Pr	Me	c-Pr	Me	c-Pr
Me	c-PrCH ₂	Me	c-PrCH ₂	Me	c-PrCH ₂
Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr
Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	2-CH ₃ -c-Pr
Me 1,1'-바이사이클로프로필-2-일		Me 1,1'-바이사이클로프로필-2-일		Me 1,1'-바이사이클로프로필-2-일	
Me 1,1'-바이사이클로프로필-1-일		Me 1,1'-바이사이클로프로필-1-일		Me 1,1'-바이사이클로프로필-1-일	
Me (1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일		Me (1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일		Me (1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	

R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Br 이고 M ¹ 은 K 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Cl 이고 M ¹ 은 K 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 I 이고 M ¹ 은 K 임.	
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	Me	Me	Me
Me	Et	Me	Et	Me	Et
Me	n-Pr	Me	n-Pr	Me	n-Pr
Me	i-Pr	Me	i-Pr	Me	i-Pr
Me	n-Bu	Me	n-Bu	Me	n-Bu
Me	i-Bu	Me	i-Bu	Me	i-Bu

[0351]

R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Br 이고 M ¹ 은 K 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Cl 이고 M ¹ 은 K 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 I 이고 M ¹ 은 K 임.	
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Me	s-Bu	Me	s-Bu	Me	s-Bu
Me	t-Bu	Me	t-Bu	Me	t-Bu
Me	c-Pr	Me	c-Pr	Me	c-Pr
Me	c-PrCH ₂	Me	c-PrCH ₂	Me	c-PrCH ₂
Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr
Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	2-CH ₃ -c-Pr
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일

R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Br 이며 M ¹ 은 Na 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 I 이며 M ¹ 은 Na 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 Br 이고 M ¹ 은 K 임.		R ¹ 은 NHR ³ 이고, X 는 I 이고 M ¹ 은 K 임.	
<u>R₂</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H
Cl	Me	Cl	Me	Cl	Me	Cl	Me
Cl	Et	Cl	Et	Cl	Et	Cl	Et
Cl	n-Pr	Cl	n-Pr	Cl	n-Pr	Cl	n-Pr
Cl	i-Pr	Cl	i-Pr	Cl	i-Pr	Cl	i-Pr
Cl	n-Bu	Cl	n-Bu	Cl	n-Bu	Cl	n-Bu
Cl	i-Bu	Cl	i-Bu	Cl	i-Bu	Cl	i-Bu
Cl	s-Bu	Cl	s-Bu	Cl	s-Bu	Cl	s-Bu
Cl	t-Bu	Cl	t-Bu	Cl	t-Bu	Cl	t-Bu
Cl	c-Pr	Cl	c-Pr	Cl	c-Pr	Cl	c-Pr
Cl	c-PrCH ₂	Cl	c-PrCH ₂	Cl	c-PrCH ₂	Cl	c-PrCH ₂
Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	1-CH ₃ -c-Pr
Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	2-CH ₃ -c-Pr
Cl	1,1'-	Cl	1,1'-	Cl	1,1'-	Cl	1,1'-

[0352]

R^1 은 NHR^3 이고, X 는 Br 이며 M^1 은 Na 임.	R^1 은 NHR^3 이고, X 는 I 이며 M^1 은 Na 임.	R^1 은 NHR^3 이고, X 는 Br 이고 M^1 은 K 임.	R^1 은 NHR^3 이고, X 는 I 이고 M^1 은 K 임.
R^2 R^3	R^2 R^3	R^2 R^3	R^2 R^3
바이사이클로프로 필-2-일	바이사이클로프로필 -2-일	바이사이클로프로필 -2-일	바이사이클로프로필 -2-일
Cl 1,1'-	Cl 1,1'-	Cl 1,1'-	Cl 1,1'-
바이사이클로프로 필-1-일	바이사이클로프로필 -1-일	바이사이클로프로필 -1-일	바이사이클로프로필 -1-일

R^1 은 OR^4 이고, X 는 Br 이며 M^1 은 Na 임.	R^1 은 OR^4 이고, X 는 Cl 이며 M^1 은 Na 임.	R^1 은 OR^4 이고, X 는 I 이며 M^1 은 Na 임.
R^2 R^4	R^2 R^4	R^2 R^4
Me H	Me H	Me H
Me Me	Me Me	Me Me
Me Et	Me Et	Me Et

R^1 은 OR^4 이고, X 는 Br 이고 M^1 은 K 임.	R^1 은 OR^4 이고, X 는 Cl 이고 M^1 은 K 임.	R^1 은 OR^4 이고, X 는 I 이고 M^1 은 K 임.
R^2 R^4	R^2 R^4	R^2 R^4
Me H	Me H	Me H
Me Me	Me Me	Me Me
Me Et	Me Et	Me Et

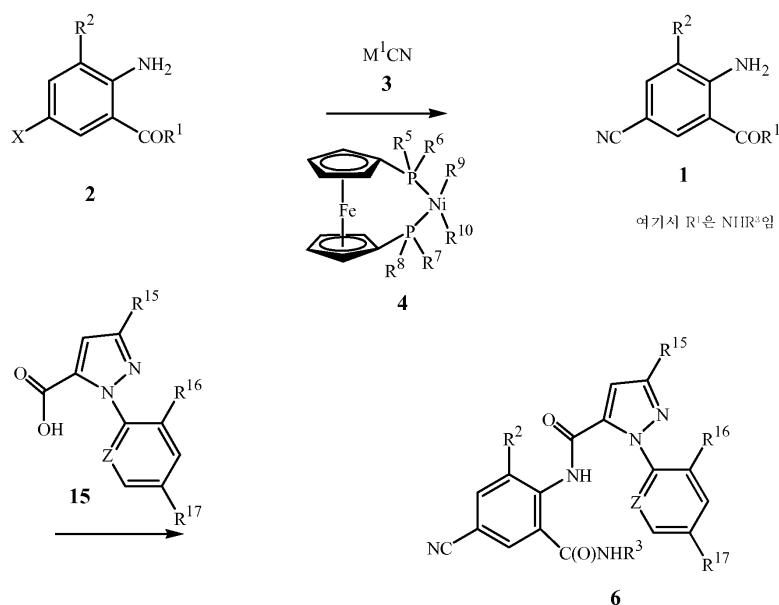
R^1 은 OR^4 이고, X 는 Br 이며 M^1 은 Na 임.	R^1 은 OR^4 이고, X 는 I 이며 M^1 은 Na 임.	R^1 은 OR^4 이고, X 는 Br 이고 M^1 은 K 임.
R^2 R^4	R^2 R^4	R^2 R^4
Cl H	Cl H	Cl H
Cl Me	Cl Me	Cl Me
Cl Et	Cl Et	Cl Et

[0353]

[0354]

표 2에는 본 발명의 방법에 따라 화학식 2의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 제조하기 위한 특정한 변환들이 예시되어 있다. 화학식 2의 화합물의 화학식 1의 화합물로의 전환은 예를 들어, 도식 1 또는 도식 9의 방법에 따라 이루어질 수 있다. 화학식 1의 화합물의 화학식 6의 화합물로의 전환은 예를 들어, 아세트니트릴과 같은 용매 및 3-피콜린과 같은 염기의 존재하에서 메탄설폰일 클로라이드와 같은 설폰일 클로라이드를 이용하여 도식 11의 방법에 따라 이루어질 수 있다. 이들 변환의 경우, 각각의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 페닐 고리이며, R^9 및 R^{10} 은 함께 1,5-사이클로옥타다이엔이며 M^1 은 Na이다.

표 2



[0355]

R²는 Me이며, X는 Br이고,
R¹⁷은 H이며 Z는 N임.

R³	R¹⁵	R¹⁶
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
n-Pr	Br	F
i-Pr	Br	F
n-Bu	Br	F
i-Bu	Br	F
s-Bu	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH₂	Br	F
1-CH₃-c-Pr	Br	F
2-CH₃-c-Pr	Br	F
1,1'-	Br	F
바이사이클로프로필		
-2-일		
1,1'-	Br	F
바이사이클로프로필		
-1-일		
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
n-Pr	Cl	F
i-Pr	Cl	F
n-Bu	Cl	F
i-Bu	Cl	F
s-Bu	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH₂	Cl	F
1-CH₃-c-Pr	Cl	F
2-CH₃-c-Pr	Cl	F
1,1'-	Cl	F

R²는 Me이며, X는 Br이고,
R¹⁷은 H이며 Z는 N임.

R³	R¹⁵	R¹⁶
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
n-Pr	Br	Cl
i-Pr	Br	Cl
n-Bu	Br	Cl
i-Bu	Br	Cl
s-Bu	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH₂	Br	Cl
1-CH₃-c-Pr	Br	Cl
2-CH₃-c-Pr	Br	Cl
1,1'-	Br	Cl
바이사이클로프로필		
-2-일		
1,1'-	Br	Cl
바이사이클로프로필		
-1-일		
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
n-Pr	Cl	Cl
i-Pr	Cl	Cl
n-Bu	Cl	Cl
i-Bu	Cl	Cl
s-Bu	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH₂	Cl	Cl
1-CH₃-c-Pr	Cl	Cl
2-CH₃-c-Pr	Cl	Cl
1,1'-	Cl	Cl

R²는 Me이며, X는 Br이고,
R¹⁷은 H이며 Z는 N임.

R³	R¹⁵	R¹⁶
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH₂	Br	Br
1-CH₃-c-Pr	Br	Br
2-CH₃-c-Pr	Br	Br
1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필		
-2-일		
1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필		
-1-일		
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH₂	Cl	Br
1-CH₃-c-Pr	Cl	Br
2-CH₃-c-Pr	Cl	Br
1,1'-	Cl	Br

[0356]

R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-2-일		
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			-1-일			-1-일		
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂	F	H	CF ₃	Br
				H				
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂	F	Me	CF ₃	Br
				H				
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂	F	t-Bu	CF ₃	Br
				H				
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-	OCF ₂	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필	H				
-1-일			-2-일					
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
				H				
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCF ₂	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
				H		바이사이클로프로필		
						-2-일		
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
				H		바이사이클로프로필		
						-1-일		
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	OCF ₂	Cl	H	CF ₃	Cl
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필	H				
-1-일			-1-일					
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂	Br	Me	CF ₃	Cl
				H				
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
				H				
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
				H				
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	OCF ₂	Br	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필	H				
-1-일			-1-일					

[0357]

R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	CF ₃	F

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Br
H	Cl	F	H	Cl	Cl	H	Cl	Br

[0358]

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	Cl	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br
Et	Cl	F	Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	F	n-Pr	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	F	i-Pr	Cl	Cl	i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	F	n-Bu	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	F	i-Bu	Cl	Cl	i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	F	s-Bu	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필 -2-일			바이사이클로프로필 -2-일			바이사이클로프로필 -2-일		
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필 -1-일			바이사이클로프로필 -1-일			바이사이클로프로필 -1-일		
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂ H	F	H	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-	OCF ₂ H	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
바이사이클로프로필 -1-일			바이사이클로프로필 -2-일					
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필 -2-일		
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂ H	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필		

[0359]

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCF ₂ H	Cl	-1-일 H	CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂ H	Br	Me	CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂ H	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCF ₂ H	Br	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	CF ₃	F

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br

[0360]

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Br	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-2-일		
1,1'-	Br	F	1,1'-	Br	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			-1-일			-1-일		
H	Cl	F	H	Cl	Cl	H	Cl	Br
Me	Cl	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br
Et	Cl	F	Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	F	n-Pr	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	F	i-Pr	Cl	Cl	i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	F	n-Bu	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	F	i-Bu	Cl	Cl	i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	F	s-Bu	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br
c-Pr_Cl_F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Cl	Br	_c-	Cl
							PrC	
							H ₂	
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-2-일		
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			-1-일			-1-일		
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂	F	H	CF ₃	Br

[0361]

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCF ₂	Cl	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂	Cl	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂	Cl	H	CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂	Br	Me	CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂	Br	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Cl

[0362]

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
t-Bu	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	CF ₃	F

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Br
H	Cl	F	H	Cl	Cl	H	Cl	Br
Me	Cl	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br
Et	Cl	F	Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	F	n-Pr	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	F	i-Pr	Cl	Cl	i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	F	n-Bu	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Br

[0363]

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
i-Bu	Cl	F	i-Bu	Cl	Cl	i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	F	s-Bu	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-2-일		
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			-1-일			-1-일		
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂	F	H	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-	OCF ₂	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-1-일			-2-일					
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCF ₂	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂	Cl	바이사이클로프로필		
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	OCF ₂	Cl	-2-일		
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			1,1'-	CF ₃	Br
-1-일			-1-일			바이사이클로프로필		
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂	Br	-1-일		
						H	CF ₃	Cl
						Me	CF ₃	Cl

[0364]

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCF ₂	Br	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	CF ₃	F

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br

[0365]

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 일.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 일.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 일.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Br	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-2-일		
1,1'-	Br	F	1,1'-	Br	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			-1-일			-1-일		
H	Cl	F	H	Cl	Cl	H	Cl	Br
Me	Cl	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br
Et	Cl	F	Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	F	n-Pr	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	F	i-Pr	Cl	Cl	i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	F	n-Bu	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	F	i-Bu	Cl	Cl	i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	F	s-Bu	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-yl			-2-일			-2-일		
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			-1-일			-1-일		
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂	F	H	CF ₃	Br
			H					
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂	F	Me	CF ₃	Br
			H					
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂	F	t-Bu	CF ₃	Br
			H					
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-	OCF ₂	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					

[0366]

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.				R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.				R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 N 임.			
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	
-1-일				-2-일	H						
H	OCH ₂ CF ₃	Cl		H	OCF ₂	Cl		2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br	
					H						
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl		Me	OCF ₂	Cl		1,1'-	CF ₃	Br	
					H			바이사이클로프로필			
								-2-일			
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl		t-Bu	OCF ₂	Cl		1,1'-	CF ₃	Br	
					H			바이사이클로프로필			
								-1-일			
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl		1,1'-	OCF ₂	Cl		H	CF ₃	Cl	
바이사이클로프로필				바이사이클로프로필	H						
-1-일				-1-일							
H	OCH ₂ CF ₃	Br		H	OCF ₂	Br		Me	CF ₃	Cl	
					H						
Me	OCH ₂ CF ₃	Br		Me	OCF ₂	Br		t-Bu	CF ₃	Cl	
					H						
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br		t-Bu	OCF ₂	Br		1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl	
					H						
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Br		1,1'-	OCF ₂	Br		2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl	
바이사이클로프로필				바이사이클로프로필	H						
-1-일				-1-일							
H	CF ₃	F		1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		1,1'-	CF ₃	Cl	
								바이사이클로프로필			
								-2-일			
Me	CF ₃	F		2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		1,1'-	CF ₃	Cl	
								바이사이클로프로필			
								-1-일			
t-Bu	CF ₃	F		1,1'-	CF ₃	F		1,1'-	CF ₃	F	
				바이사이클로프로필				바이사이클로프로필			
				-2-일				-1-일			

R² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임. | R² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임. | R² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.

[0367]

R^3	R^{15}	R^{16}	R^3	R^{15}	R^{16}	R^3	R^{15}	R^{16}
H	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	OCF ₂ H	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필-2-일			바이사이클로프로필-2-일			바이사이클로프로필-2-일		
1,1'-	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필-1-일						바이사이클로프로필-1-일		
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-	Cl	F	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필-2-일			바이사이클로프로필-2-일			바이사이클로프로필-2-일		
1,1'-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필-1-일						바이사이클로프로필-1-일		
H	Cl	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
Me	Cl	Br	H	Br	Cl	c-Pr	CF ₃	Br
t-Bu	Cl	Br	Me	Br	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
c-Pr	Cl	Br	t-Bu	Br	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필-2-일		
c-PrCH ₂	Cl	Br	c-Pr	Br	Cl	H	CF ₃	Cl
1,1'-	Cl	Br	c-PrCH ₂	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
바이사이클로프로필-2-일								
1,1'-	Cl	Br	1,1'-	Br	Cl	t-Bu	CF ₃	Cl
바이사이클로프로필-1-일			바이사이클로프로필-2-일					
H	CF ₃	F	1,1'-	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl

[0368]

R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이고, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
			바이사이클로프로필- 1-일					
Me	CF ₃	F	t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	OCF ₂ H	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필- 2-일			바이사이클로프로필- 2-일			바이사이클로프로필- 2-일		
1,1'-	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필- 1-일						바이사이클로프로필- 1-일		
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-	Cl	F	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필- 2-일			바이사이클로프로필- 2-일			바이사이클로프로필- 2-일		
1,1'-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필- 1-일						바이사이클로프로필- 1-일		
H	Cl	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
Me	Cl	Br	H	Br	Cl	c-Pr	CF ₃	Br
t-Bu	Cl	Br	Me	Br	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br

[0369]

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
c-Pr	Cl	Br	t-Bu	Br	Cl	1,1'- CF ₃	Br	
c-PrCH ₂	Cl	Br	c-Pr	Br	Cl	H	CF ₃	Cl
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	Br	c-PrCH ₂	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Cl	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	Cl	t-Bu	CF ₃	Cl
H	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	OCF ₂ H	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필- 2-일	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로필- 1-일	Br	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	Cl	Cl

[0370]

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.				R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.				R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	
c-PrCH ₂	Cl	F		c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Cl	
1,1'-	Cl	F		1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl		1,1'-	Cl	Cl	
바이사이클로프로필				바이사이클로프로필				바이사이클로프로필-			
-2-일				-2-일				2-일			
1,1'-	Cl	F		Me	OCH ₂ CF ₃	Br		1,1'-	Cl	Cl	
바이사이클로프로필								바이사이클로프로필-			
-1-일								1-일			
H	Cl	Br		Et	OCH ₂ CF ₃	Br		Et	CF ₃	Br	
Me	Cl	Br		H	Br	Cl		c-Pr	CF ₃	Br	
t-Bu	Cl	Br		Me	Br	Cl		c-PrCH ₂	CF ₃	Br	
c-Pr	Cl	Br		t-Bu	Br	Cl		1,1'-	CF ₃	Br	
								바이사이클로프로필-			
								2-일			
c-PrCH ₂	Cl	Br		c-Pr	Br	Cl		H	CF ₃	Cl	
1,1'-	Cl	Br		c-PrCH ₂	Br	Cl		Me	CF ₃	Cl	
바이사이클로프로필											
-2-일											
1,1'-	Cl	Br		1,1'-	Br	Cl		t-Bu	CF ₃	Cl	
바이사이클로프로필				바이사이클로프로필							
-1-일				-2-일							
H	CF ₃	F		1,1'-	Br	Cl		Me	CF ₃	Cl	
				바이사이클로프로필							
				-1-일							
Me	CF ₃	F		t-Bu	CF ₃	F		2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.				R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.				R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	
H	Br	F		Me	OCF ₂ H	F		H	Br	Br	
Me	Br	F		Et	OCF ₂ H	F		Me	Br	Br	
t-Bu	Br	F		c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F		t-Bu	Br	Br	
c-Pr	Br	F		c-Pr	OCF ₂ H	Cl		c-Pr	Br	Br	
c-PrCH ₂	Br	F		c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl		c-PrCH ₂	Br	Br	

[0371]

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
1,1'-	Br	F	1,1'-	OCF ₂ H	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-2-일		
1,1'-	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필						바이사이클로프로필		
-1-일						-1-일		
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-	Cl	F	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-2-일		
1,1'-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필						바이사이클로프로필		
-1-일						-1-일		
H	Cl	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
Me	Cl	Br	H	Br	Cl	c-Pr	CF ₃	Br
t-Bu	Cl	Br	Me	Br	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
c-Pr	Cl	Br	t-Bu	Br	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필		
						-2-일		
c-PrCH ₂	Cl	Br	c-Pr	Br	Cl	H	CF ₃	Cl
1,1'-	Cl	Br	c-PrCH ₂	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
바이사이클로프로필								
-2-일								
1,1'-	Cl	Br	1,1'-	Br	Cl	t-Bu	CF ₃	Cl
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-1-일			-2-일					
H	CF ₃	F	1,1'-	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
			바이사이클로프로필					
			-1-일					
Me	CF ₃	F	t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F

[0372]

R² 는 Cl 이며, X 는 I 이며,
R¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.

R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-	Br	F
바이사이클로프로필		
-2-일		
1,1'-	Br	F
바이사이클로프로필		
-1-일		
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-	Cl	F
바이사이클로프로필		
-2-일		
1,1'-	Cl	F
바이사이클로프로필		
-1-일		
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필		
-2-일		

R² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R¹⁷ 은
H 이며 Z 는 CH 임.

R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-	OCF ₂ H	Cl
바이사이클로프로필		
-2-일		
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl
바이사이클로프로필		
-2-일		
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl

R² 는 Cl 이며, X 는 I 이며,
R¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.

R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필		
-2-일		
1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필		
-1-일		
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필		
-2-일		
1,1'-	Cl	Cl
바이사이클로프로필		
-1-일		
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-	CF ₃	Br
바이사이클로프로필		
-2-일		
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl

[0373]

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 H 이며 Z 는 CH 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
1,1'-	Cl	Br	1,1'-	Br	Cl	t-Bu	CF ₃	Cl
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-1-일			-2-일					
H	CF ₃	F	1,1'-	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
			바이사이클로프로필					
			-1-일					
Me	CF ₃	F	t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F

R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필-			바이사이클로프로필		
-2-일			1-일			-1-일		
1,1'-	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
바이사이클로프로필								
-1-일								
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'-	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
			바이사이클로프로필-					
			1-일					
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-	Cl	Br
						바이사이클로프로필		
						-2-일		
1,1'-	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필						바이사이클로프로필		

[0374]

R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
-2-일						-1-일		
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	CF ₃	F
			바이사이클로프로필-			바이사이클로프로필		
			1-일			-2-일		
1,1'-	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
바이사이클로프로필								
-1-일								
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	1,1'-	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
			바이사이클로프로필-					
			2-일					
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필		
						-2-일		

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-1-일			-1-일		
1,1'-	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
바이사이클로프로필								
-1-일								

[0375]

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Cl	Br
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	F
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Br

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>

[0376]

21

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 일.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 일.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 일.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-1-일			-1-일		
1,1'-	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
바이사이클로프로필								
-1-일								
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'-	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
			바이사이클로프로필					
			-1-일					
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-	Cl	Br
						바이사이클로프로필		
						-2-일		
1,1'-	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필						바이사이클로프로필		
-2-일						-1-일		
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	CF ₃	F
			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
			-1-일			-2-일		
1,1'-	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
바이사이클로프로필								
-1-일								
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br

[0377]

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Br

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Cl	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Cl	Br
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F

[0378]

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	CF ₃	F
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
1,1'-	Br	Cl	-1-일			-2-일		
Me			Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	1,1'-	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
바이사이클로프로필			-2-일			1,1'-	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	-2-일		

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-1-일			-1-일		
1,1'-	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-1-일			Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
H	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
Me	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
t-Bu	Cl	F						

[0379]

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 F 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
c-Pr	Cl	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Cl	Br
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	F
1,1'- 바이사이클로프로필 -1-일	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	CF ₃	Br

R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br

[0380]

R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-1-일		
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	H	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-1-일			-1-일			Me	Cl	Br
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	Cl	Br
			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
			-1-일			-2-일		
1,1'-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필						바이사이클로프로필		
-2-일						-1-일		
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'-	Br	Cl	1,1'-	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-2-일			-2-일					
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필		
						-2-일		
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-	CF ₃	F
						바이사이클로프로필		
						-1-일		

[0381]

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
-2-일			-2-일			-1-일		
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	H	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-1-일			-1-일					
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	Cl	Br
			바이사이클로프로필			바이사이클로프로필		
			-1-일			-2-일		
1,1'-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필						바이사이클로프로필		
-2-일						-1-일		
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'-	Br	Cl	1,1'-	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-2-일			-2-일					
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필		

[0382]

R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Cl 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	-2-일	1,1'-CF ₃	F
						바이사이클로프로필		
						-1-일		

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필-			바이사이클로프로필-		
-2-일			2-일			1-일		
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	H	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필-					
-1-일			1-일					
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	Cl	Br
			바이사이클로프로필-			바이사이클로프로필-		
			1-일			2-일		
1,1'-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	Cl	Br
바이사이클로프로필						바이사이클로프로필-		
-2-일						1-일		
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br

[0383]

R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'-	Br	Cl	1,1'-	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필-					
-2-일			2-일					
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-	CF ₃	Br
						바이사이클로프로필-		
						2-일		
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-	CF ₃	F
						바이사이클로프로필-		
						1-일		

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-	Br	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필			바이사이클로프로		
-2-일			-2-일			필-1-일		
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	H	Cl	Br
바이사이클로프로필			바이사이클로프로필					
-1-일			-1-일					
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	Cl	Br
			바이사이클로프로필			바이사이클로프로		

[0384]

R ² 는 Cl 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 Br 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	F	-1-일 Me	OCH ₂ CF ₃	Br	필-2-일 1,1'- 바이사이클로프로 필-1-일	Cl	Br
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	Cl	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'- 바이사이클로프로 필-2-일	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'- 바이사이클로프로 필-1-일	CF ₃	F

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.		
<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R¹⁵</u>	<u>R¹⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Br	F	1,1'- 바이사이클로프로필 -2-일	Cl	Cl	1,1'- 바이사이클로프로 필-1-일	Br	Br
1,1'-	Br	F	1,1'-	Cl	Cl	H	Cl	Br

[0385]

R ² 는 Cl 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.				R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.				R ² 는 Me 이며, X 는 I 이며, R ¹⁷ 은 Cl 이며 Z 는 N 임.			
R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶		R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	
바이사이클로프로필				바이사이클로프로필				바이사이클로프로			
-1-일				-1-일				필-2-일			
H	Cl	F		Me	OCH ₂ CF ₃	F		Me	Cl	Br	
Me	Cl	F		Et	OCH ₂ CF ₃	F		t-Bu	Cl	Br	
t-Bu	Cl	F		c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl		c-Pr	Cl	Br	
c-Pr	Cl	F		c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Br	
c-PrCH ₂	Cl	F		1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl		1,1'-	Cl	Br	
				바이사이클로프로필				바이사이클로프로			
				-1-일				필-1-일			
1,1'-	Cl	F		Me	OCH ₂ CF ₃	Br		1,1'-	Cl	Br	
바이사이클로프로필								바이사이클로프로			
-2-일											
H	Br	Cl		Et	OCH ₂ CF ₃	Br		H	CF ₃	Cl	
Me	Br	Cl		Me	OCF ₂ H	F		Me	CF ₃	Cl	
t-Bu	Br	Cl		Et	OCF ₂ H	F		t-Bu	CF ₃	Cl	
c-Pr	Br	Cl		c-Pr	OCF ₂ H	Cl		Me	CF ₃	Br	
c-PrCH ₂	Br	Cl		c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl		Et	CF ₃	Br	
1,1'-	Br	Cl		1,1'-	OCF ₂ H	F		c-Pr	CF ₃	Br	
바이사이클로프로필				바이사이클로프로필				바이사이클로프로			
-2-일				-2-일				필-2-일			
H	CF ₃	F		Me	OCF ₂ H	Br		c-PrCH ₂	CF ₃	Br	
Me	CF ₃	F		Et	OCF ₂ H	Br		1,1'-	CF ₃	Br	
								바이사이클로프로			
								필-1-일			
t-Bu	CF ₃	F		2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		1,1'-	CF ₃	F	

[0386]