



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월06일

(11) 등록번호 10-1609891

(24) 등록일자 2016년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 253/14 (2006.01) *C07C 255/58* (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7022122
 (22) 출원일자(국제) 2009년03월04일
 심사청구일자 2014년02월05일
 (85) 번역문제출일자 2010년10월04일
 (65) 공개번호 10-2010-0125384
 (43) 공개일자 2010년11월30일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/036012
 (87) 국제공개번호 WO 2009/111553
 국제공개일자 2009년09월11일
 (30) 우선권주장
 61/068,297 2008년03월05일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2006068669 A1

(73) 특허권자
 이 아이 듀폰 디 네모아 앤드 캄파니
 미국 19805 델라웨어주 윌밍톤 피.오. 박스 2915
 센터 로드 974 체스트넛 런 플라자
 (72) 발명자
 뒤마, 도날드, 제이.
 미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 베이나드 볼르바드
 407
 (74) 대리인
 양영준, 양영환, 김영

전체 청구항 수 : 총 18 항

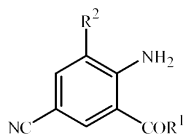
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 2-아미노-5-시아노벤조산 유도체의 제조 방법

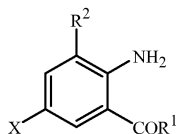
(57) 요약

화학식 (2)의 화합물을 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 적어도 하나의 화학식 (3)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 화학식 (1)의 화합물의 제조방법이 개시되어 있다:

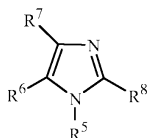
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]

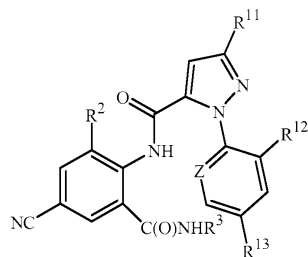


상기 식에서, R¹은 NHR³ 또는 OR⁴이고; R²는 CH₃ 또는 Cl이며; R³는 H, C₁-C₄ 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이고; R⁴는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이며; X는 Br 또는 Cl이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 본 명세서 및 특허청구범위에 정의된 바와 같다.

(뒷면에 계속)

화학식 (1)의 화합물을 사용하여, 화학식 (4) (여기서, R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 Z 는 본 명세서 및 특허청구범위에 정의된 바와 같다)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 상기 화학식 (1)의 화합물을 상기에 개시된 방법에 의해 제조하거나, 상기에 개시된 방법에 의해 제조된 화학식 (1)의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법도 개시되어 있다.

[화학식 4]



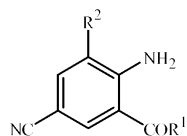
명세서

청구범위

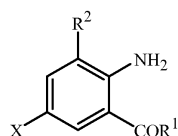
청구항 1

(1) 화학식 2의 화합물을, (2) 알칼리 금속 시안화물 및 시안화구리(I)로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 금속 시안화물 시약, (3) 구리(I) 염 시약, (4) 요오드화물 염 시약 및 (5) 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조 방법:

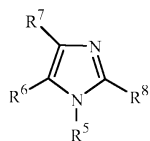
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서,

R^1 은 NHR^3 이고;

R^2 는 CH_3 또는 Cl 이며;

R^3 는 H , C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이고;

X 는 Br 또는 Cl 이고;

R^5 는 H , 페닐 또는 벤질; 또는 NR^9R^{10} 으로 임의로 치환되는 C_1-C_{12} 알킬이며;

각 R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H , C_1-C_{12} 알킬, 페닐 또는 벤질이거나;

R^6 및 R^7 은 함께 $-CH=CH-CH=CH-$ 로서 취해지고;

R^9 및 R^{10} 은 함께, C_1-C_{12} 알킬 중에서 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 $-CH=N-CH=CH-$ 로서 취해지되;

단, X 가 Cl 이면, R^2 는 메틸이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 구리(I) 염 시약 및 요오드화물 염 시약은 요오드화구리(I)를 포함하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물은 1-메틸-1H-이미다졸, 1-에틸-1H-이미다졸, 1-프로필-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 1-펜틸-1H-이미다졸, 1-헥실-1H-이미다졸, 4-메틸이미다졸, 1,1'-(1,4-부탄디일)비스-1H-이미다졸, 1,1'-(1,5-펜탄디일)비스-1H-이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물은 1-메틸-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 4-메틸이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물은 1-메틸-1H-이미다졸 또는 1-부틸-1H-이미다졸을 포함하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 적절한 유기 용매와 접촉시켜, 혼합물을 형성한 다음에, 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 적어도 하나의 화학식 3의 화합물을 연속적으로 혼합물에 첨가하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 적절한 유기 용매는 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 메톡시벤젠, 1,2,4-트라이메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠, 에틸벤젠, (1-메틸에틸)벤젠, C₁-C₃ 알킬 치환된 나프탈렌, 셀솔 (ShellSol) A100 및 셀솔 A150으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 적절한 유기 용매는 자일렌, 톨루엔, 1,2,4-트라이메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠 및 1-메틸나프탈렌으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하는 방법.

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1 항에 있어서, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨 및 시안화칼륨으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

제 10 항에 있어서, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨을 포함하는 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서, X는 Br이고, 화학식 1의 화합물은 고체로서 제조되며, 화학식 2의 화합물을 적절한 유기 용매와 접촉시켜, 혼합물을 형성한 다음에, 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 화학식 3의 화합물 또는 화합물들을 연속적으로 첨가하고, 혼합물의 온도를 145 내지 180 °C로 5 내지 8 시간 동안 유지시키며, 혼합물을 0 내지 50 °C로 냉각시키고, 물을 혼합물에 첨가하며, 임의로 1 내지 24 시간 동안 교반한 다음에, 고체로서의 화학식 1의 화합물을 혼합물로부터 회수하는 것을 포함하는 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드인 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서, X는 Cl이고, 화학식 1의 화합물은 고체로서 제조되며, 화학식 2의 화합물을 적절한 유기 용매와 접촉시켜, 혼합물을 형성한 다음에, 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 화학식 3의 화합물 또는 화합물들을 연속적으로 첨가하고, 혼합물의 온도를 150 내지 200 °C로 5 내지 24 시간 동안 유지시키며, 혼합물을 0 내지 50 °C로 냉각시키고, 물을 혼합물에 첨가하며, 임의로 1 내지 24 시간 동안 교반한 다음에, 고체로서의 화학식 1의 화합물을 혼합물로부터 회수하는 것을 포함하는 방법.

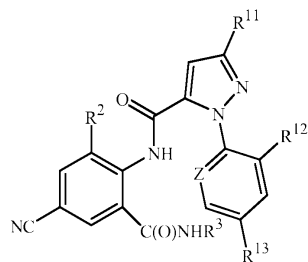
청구항 16

제 15 항에 있어서, 화학식 1의 화합물은 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드인 방법.

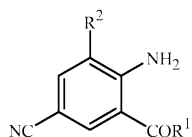
청구항 17

화학식 1의 화합물을 사용하여, 화학식 4의 화합물을 제조하는 방법으로서, 상기 화학식 1의 화합물을 제 1 항의 방법에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는 방법:

[화학식 4]



[화학식 1]



상기 식에서,

R^2 는 CH_3 또는 Cl이고;

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

Z는 CR^{14} 또는 N이고;

R^{11} 은 Cl, Br, CF_3 , OCF_2H 또는 OCH_2CF_3 이며;

R^{12} 는 F, Cl 또는 Br이고;

R^{13} 은 H, F 또는 Cl이며;

R^{14} 은 H, F, Cl 또는 Br이고;

R^1 은 NHR^3 또는 OR^4 이며;

R^4 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이다.

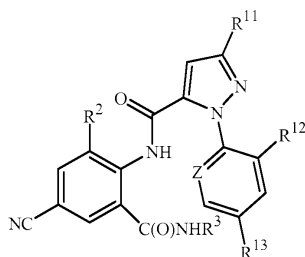
청구항 18

제 17 항에 있어서, R^2 는 CH_3 이고, R^3 는 CH_3 이며, R^{11} 은 Br이고, R^{12} 는 Cl이며, R^{13} 은 H이고, Z는 N인 방법.

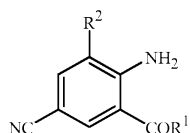
청구항 19

화학식 1의 화합물을 사용하여, 화학식 4의 화합물을 제조하는 방법으로서, 상기 화학식 1의 화합물로서 제 1 항의 방법에 의해 제조된 화학식 1의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법:

[화학식 4]



[화학식 1]



상기 식에서,

R^2 는 CH_3 또는 Cl이고;

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

Z는 CR^{14} 또는 N이고;

R^{11} 은 Cl, Br, CF_3 , OCF_2H 또는 OCH_2CF_3 이며;

R^{12} 는 F, Cl 또는 Br이고;

R^{13} 은 H, F 또는 Cl이며;

R^{14} 은 H, F, Cl 또는 Br이고;

R^1 은 NHR^3 또는 OR^4 이며;

R^4 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이다.

청구항 20

제 19 항에 있어서, R^2 는 CH_3 이고, R^3 는 CH_3 이며, R^{11} 은 Br이고, R^{12} 는 Cl이며, R^{13} 은 H이고, Z는 N인 방법.

발명의 설명

기술 분야

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

배경 기술

[0002] 특정한 2-아미노-5-시아노벤조산의 제법 및 대응하는 살곤충성 시아노안트라닐릭 다이아미드의 제조를 위한 중간체로서의 이의 유용성이 개시되어 있다 (예를 들어, 국제 특허 공개 제WO 2004/067528호의 반응 도식 9; 국제 특허 공개 제WO 2006/068669호의 반응 도식 9 및 실시예 2, 단계 A; 및 국제 특허 공개 제WO 2006/062978호의 반응 도식 15 및 실시예 6, 단계 B를 참조한다).

[0003] 그러나, 2-아미노-5-시아노벤조산 및 유도체를 신속하게 경제적으로 제공하는데 적합한 신규 또는 개선 방법이 계속해서 요구되고 있다.

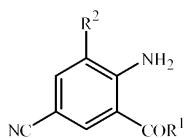
발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] (발명의 요약)

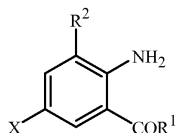
[0005] 본 발명은 (1) 화학식 2의 화합물을, (2) 금속 시안화물 시약, (3) 구리(I) 염 시약, (4) 요오드화물 염 시약 및 (5) 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0006] [화학식 1]



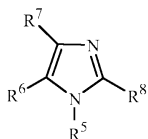
[0007]

[0008] [화학식 2]



[0009]

[0010] [화학식 3]



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] R¹은 NHR³ 또는 OR⁴이고;

[0014] R²는 CH₃ 또는 Cl이며;

[0015] R³는 H, C₁-C₄ 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이고;

[0016] R⁴는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

[0017] X는 Br 또는 Cl이고;

[0018] R^5 는 H, 페닐 또는 벤질; 또는 NR^9R^{10} 으로 임의로 치환되는 C_1-C_{12} 알킬이며;

[0019] 각 R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, 페닐 또는 벤질이거나;

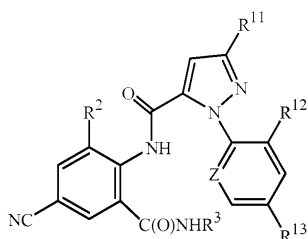
[0020] R^6 및 R^7 은 함께 $-CH=CH-CH=CH-$ 로서 취해지고;

[0021] R^9 및 R^{10} 은 함께, C_1-C_{12} 알킬 중에서 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 $-CH=N-CH=CH-$ 로서 취해지되;

[0022] 단, X가 Cl이면, R^2 는 메틸이다.

[0023] 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물을 사용하여, 화학식 4의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0024] [화학식 4]



[0025]

[0026] 상기 식에서,

[0027] R^2 는 CH_3 또는 Cl이고;

[0028] R^3 는 H, C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며;

[0029] Z는 CR^{14} 또는 N이고;

[0030] R^{11} 은 Cl, Br, CF_3 , OCF_2H 또는 OCH_2CF_3 이며;

[0031] R^{12} 는 F, Cl 또는 Br이고;

[0032] R^{13} 은 H, F 또는 Cl이며; 및

[0033] R^{14} 은 H, F, Cl 또는 Br이다.

[0034] 상기 방법은 (a) 상기에 개시된 방법에 의해 화학식 2의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하거나, (b) 상기에 개시된 방법에 의해 제조된 화학식 1의 화합물을 상기 화학식 1의 화합물로서 사용하는 것을 특징으로 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 명세서에서 사용되는 용어 "구성하다," "구성하는," "포함하다," "포함하는," "가지다," "갖는" 또는 임의의 이들의 기타 변형체는 비배타적인 포함 사항을 망라하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 요소들의 목록을 포함하는 조성물, 공정, 방법, 물품, 또는 장치는 반드시 그러한 요소만으로 제한되지는 않고, 명확하게 열거되지 않거나 그러한 조성물, 공정, 방법, 물품, 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).

[0036] 또한, 본 발명의 요소 또는 성분 앞의 부정 관사 ("a" 및 "an")는 요소 또는 성분의 경우 (즉, 존재)의 수에 관

해서는 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서, 부정 관사 ("a" 및 "an")는 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 파악되어야 하며, 당해 요소 또는 성분의 단수형은 그 수가 명백하게 단수임을 의미하는 것이 아니라면 복수형도 포함한다.

[0037] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 하기 정의가 적용될 것이다. 용어 "임의로 치환되는"은 구절 "치환되는 또는 비치환되는" 또는 용어 "(비)치환되는"과 교호적으로 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 2개 이상의 치환기가 기에 존재하는 경우, 각각의 치환은 다른 것과는 관계가 없다. 또한, 치환기로 임의로 치환되는 것으로 언급된 기는 상한이 표시되지 않는 한, 상기 치환기로 치환되지 않거나 상기 치환기의 일례로 치환된다.

[0038] 경우에 따라서는, 본 명세서에 있어서의 비는 하나의 숫자로서 열거되는데, 상기 숫자는 숫자 1에 대한 것이며, 예를 들어, 4의 비는 4:1을 의미한다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 용어 "시안화물 당량" 및 관련 용어, 예컨대 하나 이상의 시안기를 포함하는 화합물을 언급하는 경우에 있어서의 "시안화물 당량비"는 시안화물 함유 화합물 1 몰당 시안화 이온 (CN^-)의 수를 말한다. 특히, "시안화물 당량(들)"은 본 발명의 방법에 따라 화학식 2의 화합물의 화학식 1의 화합물로의 전환을 위해 시안화물 함유 화합물 (즉, 시안화물 공급원)의 1 몰에 의해 제공될 수 있는 시안화 이온의 몰 수를 나타낸다. 예를 들어, 헥사시아노철(II)산염 시약은 헥사시아노철(II)산염 1 몰당 시안화 이온 6 몰을 가지므로; 다른 시약 (예를 들어, 화학식 2의 화합물)에 대한 헥사시아노철(II)산염 시약의 시안화물 당량비가 1 : 1이면, 몰비는 0.167 : 1일 것이다. 또한, 본 발명의 방법은 하나 이상의 시안화물 함유 화합물 (예를 들어, 하나 이상의 금속 시안화물)을 포함할 수 있는 시약 (2) (즉, 금속 시안화물 시약)의 사용을 포함한다. 시약 (2)이 2개 이상의 시안화물 함유 화합물을 포함하는 경우에는, 시약 (2)에 의해 제공되는 "시안화물 당량"은 시약 (2) 중의 각 시안화물 함유 화합물에 의해 제공되는 시안화물 당량 수 (즉, CN^- 몰 수)의 합계이다. 예를 들어, 특정한 반응에 있어서의 시약 (2)은 시안화나트륨 ($NaCN$)과 시안화구리(I) ($CuCN$)의 배합물로 구성될 수 있으므로; 다른 시약 (예를 들어, 화학식 2의 화합물)에 대한 시안화물 당량비는 다른 시약의 몰 수에 대한 시안화나트륨 및 시안화구리(I)에 의해 제공되는 시안화물 당량 수의 합계이다. 시안화나트륨 및 시안화구리(I)가 화합물의 몰 (즉, 화학식량) 당 시안화 이온 1 몰을 함유하기 때문에, 다른 시약에 대한 시안화물 당량비는 또한 다른 시약의 몰 수에 대한 시안화나트륨 및 시안화구리(I)의 몰 수의 합계이다.

[0040] 상기 설명에서, 용어 "알킬"은 직쇄상 또는 분지상 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 또는 다른 부틸, 펜틸 또는 헥실 이성질체를 포함한다.

[0041] 용어 "사이클로프로필사이클로프로필"은 다른 사이클로프로필 환 상의 사이클로프로필 치환을 나타낸다. "사이클로프로필사이클로프로필"의 예로는 1,1'-바이사이클로프로필-1-일, 1,1'-바이사이클로프로필-2-일 및 다른 시스- 및 트랜스-사이클로프로필사이클로프로필 이성질체, 예컨대 (1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일 및 (1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일을 들 수 있다.

[0042] 본 명세서에 사용되는 용어 "리간드"는 금속 원자 (이 경우에는 구리 원자)와의 배위에 이용가능한 적어도 하나의 전자쌍을 포함하는 유기 분자를 말한다. 용어 "두 자리 리간드"는 금속 원자 (예를 들어, 구리 원자)와의 배위 결합을 위해 이용가능한 적어도 2개의 전자쌍을 포함하는 유기 분자를 말한다.

[0043] 탄소계 라디칼은 라디칼을 단일 결합을 통해 화학 구조의 나머지 부분에 연결하는 탄소 원자를 포함하는 1가 분자 성분을 말한다. 탄소계 라디칼은 임의로 포화, 불포화 및 방향족 기, 사슬, 환, 및 환계, 및 헤테로원자를 포함할 수 있다. 탄소계 라디칼은 크기에 있어서 어떤 특별한 제한도 받지 않지만, 본 발명과 관련하여 그들은 전형적으로 1 내지 16개의 탄소 원자와 0 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. C_1 - C_3 알킬, 할로젠 및 니트로 중에서 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_2 할로알킬 및 페닐 중에서 선택되는 탄소계 라디칼이 주목된다.

[0044] 본 발명의 방법은 시약 (2) (즉, 금속 시안화물 시약), 시약 (3) (즉, 구리(I) 염 시약), 및 시약 (4) (즉, 요오드화물 염 시약)을 포함한다. 시약 (2)은 금속 시안화물 시약이 하나 이상의 금속 시안화물을 함유하기 때문에, 택일적으로 동등하게 적어도 하나의 금속 시안화물로서 기재된다. 시약 (3)은 구리(I) 염 시약이 하나 이상의 구리(I) 염을 함유하기 때문에, 택일적으로 동등하게 적어도 하나의 구리(I) 염으로서 기재된다. 시약 (4)은 요오드화물 염 시약이 하나 이상의 요오드화물 염을 함유하기 때문에, 택일적으로 동등하게 적어도 하나의 요오드화물 염으로서 기재된다. 또한, 금속 시안화물 시약의 몰 수는 시약 (상술한 바와 같은)에 함유된 시안화물의 몰 수를 말한다. 구리(I) 염 시약의 몰 수는 시약에 함유된 구리(I)의 몰 수를 말한다. 요오드화물

염 시약의 몰 수는 시약에 함유된 요오드화물의 몰 수를 말한다.

- [0045] 본 발명에서 언급되는 용어 "카르복실산"은 적어도 하나의 카르복실산 작용기 (즉, $-C(O)OH$)를 포함하는 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 pK_a "는 카르복실산 작용기의 pK_a 를 말하거나, 당해 화합물이 2개 이상의 카르복실산 작용기를 가질 경우, "유효 pK_a "는 가장 산성인 카르복실산 작용기의 pK_a 를 말한다. 본 명세서에 언급된 바와 같이, 비수성 물질 또는 혼합물, 예컨대 반응 혼합물의 "유효 pH"는 물질 또는 혼합물의 분취량을 약 5 내지 20배 부피의 물과 혼합한 다음에, 얻어진 수성 혼합물의 pH를 측정함으로써 결정된다 (예를 들면, pH 미터 사용). 본 명세서에서 언급되는 바와 같이, "실질적으로 무수인" 물질은 이 물질이 약 1 중량% 이하의 물을 함유한다는 것을 의미한다. 화학명 "이소토산 무수물"은 현행 케미컬 앱스트랙트 (Chemical Abstracts) 명칭 "2H-3,1-벤즈옥사진-2,4(1H)-다이온"에 상응하는 다른 명칭이다.
- [0046] 본 발명의 실시 형태는 하기를 포함한다:
- [0047] 실시 형태 A1. 시약 (1) (즉, 화학식 2의 화합물)을 시약 (2) (즉, 금속 시안화물 시약), 시약 (3) (즉, 구리 (I) 염 시약), 시약 (4) (즉, 요오드화물 염 시약) 및 시약 (5) (즉, 적어도 하나의 화학식 3의 화합물)과 접촉시키는 것을 포함하는 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 발명의 요약에 기재된 방법.
- [0048] 실시 형태 A2. R^1 이 NHR^3 인 실시 형태 A1의 방법.
- [0049] 실시 형태 A3. R^3 가 C_1-C_4 알킬,
- [0050] 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필인 실시 형태 A1 또는 A2의 방법.
- [0051] 실시 형태 A4. R^3 가 C_1-C_4 알킬 또는 사이클로프로필메틸인 실시 형태 A3의 방법.
- [0052] 실시 형태 A5. R^3 가 메틸인 실시 형태 A4의 방법.
- [0053] 실시 형태 A6. R^2 가 메틸인 실시 형태 A1 내지 A5 중 어느 하나의 방법.
- [0054] 실시 형태 A7. X가 Br인 실시 형태 A1 내지 A6 중 어느 하나의 방법.
- [0055] 실시 형태 A8. 시약 (1)이 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드를 포함하는 실시 형태 A1 내지 A7 중 어느 하나의 방법.
- [0056] 실시 형태 A9. 시약 (2)이 알칼리 금속 시안화물, 알칼리 금속 헥사시아노철(II)산염 및 시안화구리(I)로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 금속 시안화물을 포함하는 실시 형태 A1 내지 A8 중 어느 하나의 방법.
- [0057] 실시 형태 A10. 시약 (2)이 알칼리 금속 시안화물 및 알칼리 금속 헥사시아노철(II)산염으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 금속 시안화물을 포함하는 실시 형태 A9의 방법.
- [0058] 실시 형태 A11. 시약 (2)이 시안화나트륨, 시안화칼륨, 헥사시아노철(II)산칼륨 및 헥사시아노철(II)산나트륨으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 금속 시안화물을 포함하는 실시 형태 A10의 방법.
- [0059] 실시 형태 A12. 시약 (2)이 시안화나트륨, 시안화칼륨 및 헥사시아노철(II)산칼륨으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 금속 시안화물을 포함하는 실시 형태 A11의 방법.
- [0060] 실시 형태 A13. 시약 (2)이 시안화나트륨 또는 헥사시아노철(II)산칼륨을 포함하는 실시 형태 A12의 방법.
- [0061] 실시 형태 A14. 시약 (2)이 시안화나트륨을 포함하는 실시 형태 A13의 방법.
- [0062] 실시 형태 A15. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 적어도 약 1인 실시 형태 A1 내지 A14 중 어느 하나의 방법.
- [0063] 실시 형태 A16. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 적어도 약 1.15인 실시 형태 A15의 방법.
- [0064] 실시 형태 A17. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 적어도 약 1.25인 실시 형태 A16의 방법.

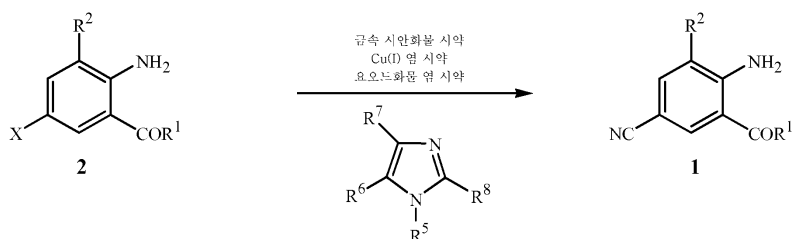
- [0065] 실시 형태 A17a. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 적어도 약 1.4인 실시 형태 A17의 방법.
- [0066] 실시 형태 A18. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 약 2.1 이하인 실시 형태 A1 내지 A17a 중 어느 하나의 방법.
- [0067] 실시 형태 A19. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 약 1.55 이하인 실시 형태 A19의 방법.
- [0068] 실시 형태 A19a. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 약 1.5 이하인 실시 형태 A19의 방법.
- [0069] 실시 형태 A20. 시약 (1)에 대한 시약 (2)의 시안화물 당량비가 약 1.4 이하인 실시 형태 A19a의 방법.
- [0070] 실시 형태 A21. R^5 가 H; 또는 NR^9R^{10} 으로 임의로 치환되는 C_1-C_6 알킬인 실시 형태 A1 내지 A20 중 어느 하나의 방법.
- [0071] 실시 형태 A22. R^5 가 H, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸; 또는 NR^9R^{10} 으로 치환되는 C_1-C_6 알킬인 실시 형태 21의 방법.
- [0072] 실시 형태 A23. R^5 가 메틸 또는 n-부틸인 실시 형태 A22의 방법.
- [0073] 실시 형태 A24. R^9 및 R^{10} 이 함께 $-CH=N-CH=CH-$ 로서 취해지는 실시 형태 A1 내지 A22 중 어느 하나의 방법.
- [0074] 실시 형태 A25. 각 R^6 , R^7 및 R^8 이 단독으로 취해지는 경우 (즉, R^6 및 R^7 이 함께 취해지지 않음), 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬인 실시 형태 A1 내지 A24 중 어느 하나의 방법.
- [0075] 실시 형태 A26. 각 R^6 , R^7 및 R^8 이 단독으로 취해지는 경우, 독립적으로 H 또는 메틸인 실시 형태 A25의 방법.
- [0076] 실시 형태 A27. 각 R^6 , R^7 및 R^8 이 단독으로 취해지는 경우, H인 실시 형태 A26의 방법.
- [0077] 실시 형태 A27a. 각 R^6 , R^7 및 R^8 이 단독으로 취해지는 실시 형태 A1 내지 A27 중 어느 하나의 방법.
- [0078] 실시 형태 A28. 시약 (5)이 1-메틸-1H-이미다졸, 1-에틸-1H-이미다졸, 1-프로필-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 1-펜틸-1H-이미다졸, 1-헥실-1H-이미다졸, 4-메틸이미다졸, 1,1'-(1,4-부탄디일)비스-1H-이미다졸, 1,1'-(1,5-펜탄디일)비스-1H-이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A1 내지 A27a 중 어느 하나의 방법.
- [0079] 실시 형태 A28a. 시약 (5)이 1-메틸-1H-이미다졸, 1-에틸-1H-이미다졸, 1-프로필-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 4-메틸이미다졸, 1,1'-(1,4-부탄디일)비스-1H-이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A28의 방법.
- [0080] 실시 형태 A28b. 시약 (5)이 1-메틸-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 4-메틸이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A28a의 방법.
- [0081] 실시 형태 A29. 시약 (5)이 1-메틸-1H-이미다졸, 1-에틸-1H-이미다졸, 1-프로필-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 1-펜틸-1H-이미다졸, 1-헥실-1H-이미다졸, 1,1'-(1,4-부탄디일)비스-1H-이미다졸, 1,1'-(1,5-펜탄디일)비스-1H-이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A1 내지 A28b 중 어느 하나의 방법.
- [0082] 실시 형태 A30. 시약 (5)이 1-메틸-1H-이미다졸, 1-에틸-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸 및 1,1'-(1,4-부탄디일)비스-1H-이미다졸로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 실시 형태 A29의 방법.
- [0083] 실시 형태 A31. 시약 (5)이 1-메틸-1H-이미다졸 또는 1-부틸-1H-이미다졸을 포함하는 실시 형태 A28b 또는 A30의 방법.
- [0084] 실시 형태 A32. 시약 (5)이 1-메틸-1H-이미다졸을 포함하는 실시 형태 A31의 방법.
- [0085] 실시 형태 A33. 시약 (5)이 1-부틸-1H-이미다졸을 포함하는 실시 형태 A31의 방법.

- [0086] 실시 형태 A34. 시약 (3) (구리(I) 함량 기준)에 대한 시약 (5)의 물비가 적어도 약 1인 실시 형태 A1 내지 A33 중 어느 하나의 방법.
- [0087] 실시 형태 A34a. 시약 (3) (구리(I) 함량 기준)에 대한 시약 (5)의 물비가 적어도 약 1.5인 실시 형태 A34의 방법.
- [0088] 실시 형태 A35. 시약 (3)에 대한 시약 (5)의 물비가 적어도 약 2인 실시 형태 A34a의 방법.
- [0089] 실시 형태 A36. 시약 (3)에 대한 시약 (5)의 물비가 적어도 약 2.5인 실시 형태 A35의 방법.
- [0090] 실시 형태 A37. 시약 (3)에 대한 시약 (5)의 물비가 적어도 약 3인 실시 형태 A36의 방법.
- [0091] 실시 형태 A38. 시약 (3)에 대한 시약 (5)의 물비가 적어도 약 4인 실시 형태 A37의 방법.
- [0092] 실시 형태 A39. 시약 (3) (구리(I) 함량 기준)에 대한 시약 (5)의 물비가 약 10 이하인 실시 형태 A1 내지 A38 중 어느 하나의 방법.
- [0093] 실시 형태 A40. 시약 (3)에 대한 시약 (5)의 물비가 약 6 이하인 실시 형태 A39의 방법.
- [0094] 실시 형태 A41. 시약 (3)에 대한 시약 (5)의 물비가 약 5.5 이하인 실시 형태 A40의 방법.
- [0095] 실시 형태 A42. 시약 (3)에 대한 시약 (5)의 물비가 약 5 이하인 실시 형태 A41의 방법.
- [0096] 실시 형태 A43. 시약 (1)에 대한 시약 (3) (구리(I) 함량 기준)의 물비가 적어도 약 0.01인 실시 형태 A1 내지 A42 중 어느 하나의 방법.
- [0097] 실시 형태 A44. 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 적어도 약 0.1인 실시 형태 A43의 방법.
- [0098] 실시 형태 A45. 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 적어도 약 0.15인 실시 형태 A44의 방법.
- [0099] 실시 형태 A45a. 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 X가 C1인 경우, 적어도 약 0.3인 실시 형태 A45의 방법.
- [0100] 실시 형태 A46. 시약 (1)에 대한 시약 (3) (구리(I) 함량 기준)의 물비가 약 1 미만인 실시 형태 A1 내지 A45a 중 어느 하나의 방법.
- [0101] 실시 형태 A47. 시약 (1)에 대한 시약 (3) (구리(I) 함량 기준)의 물비가 약 0.99 이하인 실시 형태 A1 내지 A46 중 어느 하나의 방법.
- [0102] 실시 형태 A48. 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 약 0.5 이하인 실시 형태 A47의 방법.
- [0103] 실시 형태 A49. 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 약 0.4 이하인 실시 형태 A48의 방법.
- [0104] 실시 형태 A50. 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 약 0.3 이하인 실시 형태 A49의 방법.
- [0105] 실시 형태 A51. X가 Br이면, 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 약 0.25 이하인 실시 형태 A50의 방법.
- [0106] 실시 형태 A52. X가 Br이면, 시약 (1)에 대한 시약 (3)의 물비가 약 0.2 이하인 실시 형태 A51의 방법.
- [0107] 실시 형태 A53. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 적어도 약 0.001인 실시 형태 A1 내지 A52 중 어느 하나의 방법.
- [0108] 실시 형태 A54. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 적어도 약 0.05인 실시 형태 A53의 방법.
- [0109] 실시 형태 A55. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 적어도 약 0.1인 실시 형태 A54의 방법.
- [0110] 실시 형태 A56. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 적어도 약 0.15인 실시 형태 A55의 방법.
- [0111] 실시 형태 A57. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 약 1 미만인 실시 형태 A1 내지 A56 중 어느 하나의 방법.
- [0112] 실시 형태 A58. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 약 0.5 이하인 실시 형태 A1 내지 A57 중 어느 하나의 방법.
- [0113] 실시 형태 A59. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 약 0.4 이하인 실시 형태 A58의 방법.
- [0114] 실시 형태 A60. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 약 0.3 이하인 실시 형태 A59의 방법.
- [0115] 실시 형태 A61. 시약 (1)에 대한 시약 (4)의 물비가 약 0.2 이하인 실시 형태 A60의 방법.

- [0116] 실시 형태 A62. 시약 (3) 및 시약 (4)이 요오드화구리(I)를 포함하는 실시 형태 A1 내지 A61 중 어느 하나의 방법.
- [0117] 실시 형태 A63. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 적절한 유기 용매 중에서 접촉시키는 실시 형태 A1 내지 A62 중 어느 하나의 방법.
- [0118] 실시 형태 A64. 시약 (1)을 적절한 유기 용매와 접촉시켜, 혼합물을 형성한 다음에, 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 혼합물에 연속적으로 첨가하는 실시 형태 A1 내지 A63 중 어느 하나의 방법.
- [0119] 실시 형태 A65. 적절한 유기 용매가 할로젠화 및 비할로젠화 지방족 및 방향족 탄화수소로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A63 및 A64 중 어느 하나의 방법.
- [0120] 실시 형태 A66. 적절한 유기 용매가 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 메톡시벤젠 (아니솔로도 공지됨), 1,2,4-트라이메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠 (메시틸렌으로도 공지됨), 에틸벤젠, (1-메틸에틸)벤젠 (쿠멘으로도 공지됨), C₁-C₃ 알킬 치환된 나프탈렌 (예를 들면, 1-메틸나프탈렌, 2-메틸나프탈렌, 1,5-다이메틸나프탈렌, 2,6-다이메틸나프탈렌 및 1,3-다이메틸나프탈렌), 셀솔 (ShellSol) A100 (C₉-C₁₀ 방향족 탄화수소의 혼합물) 및 셀솔 A150 (C₁₀-C₁₁ 방향족 탄화수소의 혼합물)으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A65의 방법.
- [0121] 실시 형태 A67. 적절한 유기 용매가 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 아니솔, 1,2,4-트라이메틸벤젠, 메시틸렌, 1-메틸나프탈렌, 셀솔 A100 및 셀솔 A150으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A66의 방법.
- [0122] 실시 형태 A67a. 적절한 유기 용매가 자일렌, 톨루엔, 1,2,4-트라이메틸벤젠, 메시틸렌 및 1-메틸나프탈렌으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하는 실시 형태 A66의 방법.
- [0123] 실시 형태 A68. 적절한 유기 용매가 자일렌, 톨루엔, 1-메틸나프탈렌 또는 메시틸렌을 포함하는 실시 형태 A67 또는 A67a의 방법.
- [0124] 실시 형태 A69. 적절한 유기 용매가 자일렌, 톨루엔 또는 메시틸렌을 포함하는 실시 형태 A68의 방법.
- [0125] 실시 형태 A69a. 적절한 유기 용매가 1-메틸나프탈렌 또는 메시틸렌을 포함하는 실시 형태 A68의 방법.
- [0126] 실시 형태 A70. 적절한 유기 용매가 자일렌을 포함하는 실시 형태 A69의 방법.
- [0127] 실시 형태 A71. 적절한 유기 용매가 톨루엔을 포함하는 실시 형태 A69의 방법.
- [0128] 실시 형태 A72. 적절한 유기 용매가 메시틸렌을 포함하는 실시 형태 A69 및 A69a 중 어느 하나의 방법.
- [0129] 실시 형태 A73. 시약 (1)의 중량에 대한 적절한 유기 용매의 부피의 비가 적어도 약 2 mL/g인 실시 형태 A63 내지 A72 중 어느 하나의 방법.
- [0130] 실시 형태 A74. 시약 (1)의 중량에 대한 적절한 유기 용매의 부피의 비가 적어도 약 3 mL/g인 실시 형태 A73의 방법.
- [0131] 실시 형태 A75. 시약 (1)의 중량에 대한 적절한 유기 용매의 부피의 비가 적어도 약 4 mL/g인 실시 형태 A74의 방법.
- [0132] 실시 형태 A76. 시약 (1)의 중량에 대한 적절한 유기 용매의 부피의 비가 약 10 mL/g 이하인 실시 형태 A63 내지 A75 중 어느 하나의 방법.
- [0133] 실시 형태 A77. 시약 (1)의 중량에 대한 적절한 유기 용매의 부피의 비가 약 6 mL/g 이하인 실시 형태 A76의 방법.
- [0134] 실시 형태 A78. 시약 (1)의 중량에 대한 적절한 유기 용매의 부피의 비가 약 5 mL/g 이하인 실시 형태 A77의 방법.
- [0135] 실시 형태 A79. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 적절한 유기 용매의 존재하에 접촉시켜 혼합물을 형성하고, 혼합물 위쪽의 압력을 대기압을 초과하게 증가시키며, 혼합물의 온도를 용매의 표준 비점 (즉, 100 kPa 또는 14.5 psia 압력에서의 비점)을 초과하게 증가시키는 실시 형태 A1 내지 A78 중 어느 하나의 방법.

- [0136] 실시 형태 A80. 적절한 유기 용매가 자일렌, 톨루엔 또는 아니솔을 포함하는 실시 형태 A79의 방법.
- [0137] 실시 형태 A81a. 적절한 유기 용매가 자일렌 또는 톨루엔을 포함하는 실시 형태 A80의 방법.
- [0138] 실시 형태 A82. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 200℃ 이하의 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A1 내지 A81a 중 어느 하나의 방법.
- [0139] 실시 형태 A83. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 180℃ 이하의 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A82의 방법.
- [0140] 실시 형태 A84. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 170℃ 이하의 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A83의 방법.
- [0141] 실시 형태 A85. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 165℃ 이하의 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A84의 방법.
- [0142] 실시 형태 A86. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 115℃ 보다 높은 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A1 내지 A85 중 어느 하나의 방법.
- [0143] 실시 형태 A87. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 145℃ 보다 높은 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A86의 방법.
- [0144] 실시 형태 A88. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 155℃ 보다 높은 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A87의 방법.
- [0145] 실시 형태 A89. 시약 (1), 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 약 160℃ 보다 높은 온도에서 적절한 유기 용매와 접촉시키는 실시 형태 A88의 방법.
- [0146] 실시 형태 A90. X가 Br이고, 화학식 1의 화합물이 고체로서 제조되며, 시약 (1)을 적절한 유기 용매와 접촉시켜, 혼합물을 형성한 다음에, 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 혼합물에 연속적으로 첨가하고, 혼합물의 온도를 약 145 내지 180℃로 약 5 내지 약 8 시간 동안 유지시키며, 혼합물을 약 0 내지 50℃로 냉각시키고, 물을 혼합물에 첨가하며, 임의로 구리 배위체를 반응 혼합물에 첨가하고, 임의로 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반한 다음에, 고체로서의 화학식 1의 화합물을 혼합물로부터 회수하는 것을 포함하는 실시 형태 A1의 방법.
- [0147] 실시 형태 A91. X가 Cl이고, 화학식 1의 화합물이 고체로서 제조되며, 시약 (1)을 적절한 유기 용매와 접촉시켜, 혼합물을 형성한 다음에, 시약 (2), 시약 (3), 시약 (4) 및 시약 (5)을 혼합물에 연속적으로 첨가하고, 혼합물의 온도를 약 150 내지 200℃로 약 5 내지 약 24 시간 동안 유지시키며, 혼합물을 약 0 내지 50℃로 냉각시키고, 물을 혼합물에 첨가하며, 임의로 구리 배위체를 반응 혼합물에 첨가하고, 임의로 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반한 다음에, 고체로서의 화학식 1의 화합물을 혼합물로부터 회수하는 것을 포함하는 실시 형태 A1의 방법.
- [0148] 실시 형태 B1. 화학식 2의 화합물로부터 제조된 화학식 1의 화합물을 사용하여, 화학식 4의 화합물을 제조하기 위한 발명의 요약에 기재된 방법.
- [0149] 실시 형태 B2. 화학식 1의 화합물이 실시 형태 A1 내지 A91 중 어느 하나의 방법에 의해 화학식 2의 화합물로부터 제조되는 실시 형태 B1의 방법.
- [0150] 실시 형태 B3. Z가 N인 실시 형태 B1 또는 B2의 방법.
- [0151] 실시 형태 B4. Z가 CH인 실시 형태 B1 또는 B2의 방법.
- [0152] 실시 형태 B5. R³가 C₁-C₄ 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필인 실시 형태 B1 내지 B4 중 어느 하나의 방법.
- [0153] 실시 형태 B6. R³가 C₁-C₄ 알킬 또는 사이클로프로필메틸인 실시 형태 B5의 방법.
- [0154] 실시 형태 B7. R³가 메틸인 실시 형태 B6의 방법.

- [0155] 실시 형태 B8. R^2 가 메틸인 실시 형태 B1 내지 B7 중 어느 하나의 방법.
- [0156] 실시 형태 B9. R^{11} 이 Br인 실시 형태 B1 내지 B8 중 어느 하나의 방법.
- [0157] 실시 형태 B10. R^{12} 가 Cl인 실시 형태 B1 내지 B9 중 어느 하나의 방법.
- [0158] 실시 형태 B11. R^{13} 이 H인 실시 형태 B1 내지 B10 중 어느 하나의 방법.
- [0159] 실시 형태 B12. 화학식 1의 화합물이 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드인 실시 형태 A1 내지 A91 또는 B1 내지 B11 중 어느 하나의 방법.
- [0160] 실시 형태 C1. 보다 협의의 정의가 규정되지 않는 한, R^5 가 H; 또는 NR^9R^{10} 으로 임의로 치환되는 C_1-C_{12} 알킬인 발명의 요약 또는 실시 형태 A1 내지 A91 또는 B1 내지 B12 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0161] 실시 형태 C2. 보다 협의의 정의가 규정되지 않는 한, 각 R^6 , R^7 및 R^8 이 독립적으로 H 또는 C_1-C_{12} 알킬인 발명의 요약 또는 실시 형태 A1 내지 A91, B1 내지 B12 또는 C1 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0162] 본 발명의 실시 형태들은 임의의 방식으로 조합될 수 있다. X가 Br인 실시 형태 A1 내지 A90 또는 B1 내지 B12 중 어느 하나의 방법이 주목된다. X가 Cl인 실시 형태 A1 내지 A89, A91 또는 B1 내지 B12 중 어느 하나의 방법도 주목된다.
- [0163] 하기 반응 도식 1 내지 8에서, 화학식 1 내지 10의 화합물의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , X 및 Z는 달리 명시되지 않는 한, 발명의 요약 및 실시 형태의 설명에서 상기에서 정의한 바와 같다. 화학식 1a, 1b 및 1c는 화학식 1의 서브세트이다. 화학식 2a는 화학식 2의 서브세트이다.
- [0164] 반응 도식 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 방법에서, 화학식 1의 화합물은 화학식 2의 화합물을 적어도 하나의 금속 시안화물 (즉, 금속 시안화물 시약), 적어도 하나의 구리(I) 염 (즉, 구리(I) 염 시약), 적어도 하나의 요오드화물 염 (즉, 요오드화물 염 시약) 및 적어도 하나의 화학식 3의 화합물과 접촉시킴으로써 제조된다.
- [0165] 반응 도식 1



- [0166]
- [0167] 본 방법에서, 금속 시안화물 시약은 특히 알칼리 금속 시안화물, 알칼리 금속 헥사시아노철(II)산염 및 시안화구리(I)로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 적절한 알칼리 금속 시안화물은 화학식 M^1CN (여기서, M^1 은 알칼리 금속, 예컨대 나트륨 또는 칼륨이다)의 화합물을 포함한다. 적절한 알칼리 금속 헥사시아노철(II)산염은 예를 들어, 헥사시아노철(II)산칼륨 및 헥사시아노철(II)산나트륨을 포함하며, 이들은 저가로 시판되고, 비독성이며, 취급이 용이하고, 화학식 2의 화합물에서의 이동에 이용가능한 6개의 시안화물 이온을 갖고 있다. 화학식 1의 화합물의 최고 수율은 통상 시안화나트륨을 포함하는 금속 시안화물 시약을 사용하는 경우에 달성된다. 전형적으로, 화학식 2의 화합물에 대한 금속 시안화물 시약의 시안화물 당량비는 약 1 내지 약 2.1, 보다 전형적으로 약 1.15 내지 약 1.55이다. 그러나, 다량의 금속 시안화물 시약을 사용하면, 화학식 1의 화합물의 분리 시에 구리를 제거하는데 유리할 수 있다. 알칼리 금속 시안화물, 예컨대 시안화나트륨은 화학식 1의 화합물의 분리 시에 구리 제거를 촉진시키는 구리 배위체로서 특히 유용하다. 알칼리 금속 시안화물을 포함하는 추가량의 금속 시안화물 시약이 구리의 후속 제거를 촉진시키도록 반응 혼합물에 포함되는 경우에는, 화학식 2의 화합물에 대한 금속 시안화물 시약의 당량비는 약 1.4 내지 약 2.1 또는 심지어는 그 이상이다. 알칼리 금속 시안화물을 사용하는 경우에는, 알킬 금속 시안화물을 반응 혼합물에 첨가하기 전에, 알칼리 금속 시안화물의 입경을 표준 수단, 예컨대 그라인딩 또는 밀링에 의해 감소시키는 것이 유리할 수 있다. 전형적으로, 그라인딩 또는 밀링된 알칼리 금속 시안화물은 다만 화학양론적 양 또는 약간 더 많은

양의 알칼리 금속 시안화물을 사용하는 경우에 특히 유리하다. 이와는 대조적으로, 알칼리 금속 시안화물이 과량, 예컨대 시안화 단계 뿐만 아니라, 반응 혼합물로부터의 구리의 후속 제거에도 충분한 양 (즉, 화학식 2에 대하여 약 1.4 내지 2.1)으로 사용되는 경우에는, 알칼리 금속 시안화물의 그라인딩 또는 밀링은 반응 혼합물에 첨가하기 전에 그라인딩되지 않거나 밀링되지 않은 알칼리 금속 시안화물을 사용하는 것과 비교하여, 무시할만한 이익을 가져올 수 있다.

[0168] 반응 도식 1의 방법에서, 구리(I) 염 시약은 화학식 2의 화합물의 화학식 1의 화합물로의 전환을 촉진시키는 화학종의 공급원으로서 작용하는 것으로 여겨진다. 적절한 구리(I) 염 시약은 구리(I) 염, 예컨대 요오드화구리(I), 브롬화구리(I), 염화구리(I), 시안화구리(I) 및 구리(I) 트리플레이트 ($\text{CuOSO}_2\text{CF}_3$)로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함한다. 화학식 2의 화합물에 대한 구리(I) 염 시약 (Cu(I) 기준)의 몰비는 약 0.01 내지 약 1, 전형적으로 약 0.01 내지 약 0.99, 보다 전형적으로 약 0.1 내지 약 0.4이다. X가 Br인 경우에는, 최적의 결과는 전형적으로 약 0.1 내지 약 0.3의 화학식 2의 화합물에 대한 구리(I) 염 시약의 몰비로부터 얻어진다. X가 Cl인 화학식 2의 화합물이 일반적으로 반응 도식 1의 반응에서 대응하는 화학식 2의 화합물 보다 덜 반응적이기 때문에, 전형적으로 X가 Cl인 경우의 반응을 촉진시키는데 보다 많은 양의 구리(I)가 사용된다. 따라서, X가 Cl인 경우에, 약 0.3 내지 약 0.4의 화학식 2의 화합물에 대한 구리(I) 염 시약의 몰비가 전형적으로 사용된다.

[0169] 특정 이론에 구애받지 않고서, 본 방법의 조건하에서 화학식 2의 5-브로모 또는 클로로 유도체는 요오드화물 염의 존재하에 대응하는 5-요오도 유도체로 적어도 부분적으로 전환되는 것으로 여겨진다. 적절한 요오드화물 염 시약은 사차 암모늄, 알칼리 및 알칼리 토금속 요오드화물 염, 예컨대 요오드화구리(I), 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화아연, 요오드화리튬, 요오드화칼슘, 요오드화테트라부틸암모늄 및 요오드화테트라메틸암모늄으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함한다. 화학식 2의 화합물에 대한 요오드화물 염의 몰비는 전형적으로 약 0.001 내지 약 1, 보다 전형적으로 약 0.05 내지 약 0.4, 가장 전형적으로 약 0.1 내지 약 0.4이다.

[0170] 반응 도식 1의 방법에서, 최적 반응율을 수반한 화학식 1의 화합물의 최고 수율은 종종 요오드화구리(I) (CuI)가 구리(I) 염 시약 및 요오드화물 염 시약의 공급원으로서 사용되는 경우에 얻어진다. 요오드화구리(I) (CuI)가 본 방법에 사용되는 경우에는, 전형적으로 몰비는 화학식 2의 화합물에 대하여 약 0.1 내지 약 0.4이다. 경우에 따라서는, 요오드화구리(I)를 또 하나의 요오드화물 염 시약, 예컨대 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화아연, 요오드화테트라부틸암모늄 또는 요오드화테트라메틸암모늄과 배합하여 사용하는 것이 유용할 수 있다. 요오드화구리(I)와 다른 요오드화물 염 시약의 배합에 대한 유용성은 특정 반응 조건 및 기질에 의존한다. 전형적으로 화학식 1의 화합물의 최적 수율은 단순히 요오드화물 염 시약의 유일한 공급원으로서 요오드화구리(I)를 사용함으로써 본 방법으로부터 얻어질 수 있다.

[0171] 화학식 3의 화합물은 반응 도식 1의 방법에서 리간드로서 작용한다. 임의로 치환된 이미다졸 환을 포함하는 한 자리 킬레이트 리간드 및 2개의 임의로 치환된 이미다졸 환을 포함하는 두자리 킬레이트 리간드가 사용될 수 있다. 이들 리간드는 화학식 2의 화합물의 화학식 1의 화합물로의 전환율을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 특정 이론에 구애받지 않고서, 리간드가 구리-리간드 착물의 형성을 통해 활성 구리(I) 촉매종의 용해도, 반응성 및/또는 안정성을 증가시킴으로써 반응을 촉진시키는 것으로 여겨진다. 이미다졸 및 다양한 이미다졸 치환된 유도체를 포함하는 화학식 3의 화합물은 본 방법에서 리간드로서 유용하다. 전형적인 화학식 3의 리간드는 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬, 예컨대 1-메틸-1H-이미다졸, 1-에틸-1H-이미다졸, 1-프로필-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 1-펜틸-1H-이미다졸, 1-헥실-1H-이미다졸 및 4-메틸이미다졸인 화합물을 포함한다. 비스(이미다졸릴)알칸 (즉, 여기서 R^5 는 NR^9R^{10} 으로 치환된 C_1 - C_{12} 알킬이다), 예컨대 1,1'-(1,4-부탄디일)비스-1H-이미다졸, 1,1'-(1,5-펜탄디일)비스-1H-이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸도 유용하다. 반응 도식 1의 방법에서, 전형적으로 화학식 1의 화합물의 최고 수율 및 가장 유리한 반응율은 시판되는 하기 리간드 중 하나 이상을 사용하여 달성된다: 1-메틸-1H-이미다졸, 1-부틸-1H-이미다졸, 4-메틸이미다졸 및 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸. 구리(I) 염 시약에 대한 화학식 3의 화합물 또는 화합물들의 몰비는 전형적으로 약 1 내지 약 10이다. 몰비가 1을 초과하면 종종 반응을 가속화시킬 수 있지만, 몰비가 6을 초과하면 일반적으로 비용이 상승되면서 부가적 이득을 거의 제공할 수 없기 때문에, 몰비는 바람직하게는 약 1.5 내지 약 6이다.

[0172] 반응 도식 1의 반응은 전형적으로 적절한 유기 용매에서 행해진다. 이러한 방법을 위한 적절한 용매를 형성하

기 위하여 다양한 용매가 사용될 수 있다. 전형적으로, 상기 방법은 화학식 2의 화합물이 바람직하게는 완전히 용해되거나 적어도 상당히 용해되며, 금속 시안화물 시약이 사용된 용매의 부피 및 반응 온도에서 저 용해도를 갖는 용매를 사용하여 가장 만족스럽게 행해진다. 적절한 용매의 예로는 할로젠화 및 비할로젠화 지방족 및 방향족 탄화수소, 예컨대 자일렌, 톨루엔, 클로로벤젠, 메톡시벤젠 (아니솔로도 공지됨), 1,2,4-트라이메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠 (메시틸렌으로도 공지됨), 에틸벤젠, (1-메틸에틸)벤젠 (쿠멘으로도 공지됨), C₁-C₃ 알킬 치환된 나프탈렌 (예를 들면, 1-메틸나프탈렌, 2-메틸나프탈렌, 1,5-다이메틸나프탈렌, 2,6-다이메틸나프탈렌 및 1,3-다이메틸나프탈렌), 및 상술한 용매의 혼합물을 비롯하여, 예를 들어, 상표명 셀솔, 특히 셀솔 A100 (C₉-C₁₀ 방향족 탄화수소의 혼합물) 및 셀솔 A150 (C₁₀-C₁₁ 방향족 탄화수소의 혼합물) 하에 셀 케미컬 (Shell Chemical)이 시판하는 방향족 용매 혼합물을 들 수 있다. 상기 방법은 약 150 내지 180℃의 반응 온도를 허용하는 용매를 사용하여 가장 만족스럽게 행해진다. 이는 상기 범위 내 또는 이를 초과하는 표준 비점 (즉, 100 kPa 압력에서의 비점)을 갖는 용매를 사용하거나, 저 비점 용매, 예컨대 자일렌 또는 톨루엔을 사용하여 승압에서 행함으로써 달성될 수 있다. 화학식 1의 화합물의 고 수율이 전형적으로 이들 용매를 사용하는 경우, 특히 본 방법이 승압에서 행해지는 경우에 얻어지기 때문에, 용매 자일렌 또는 톨루엔은 유용한 용매이다. 자일렌이 용매로서 사용되는 경우에는, 단일 이성질체 (즉, o-자일렌, m-자일렌 또는 p-자일렌)가 사용될 수 있지만, 자일렌의 이성질체 혼합물이 저 비용으로 동일하게 양호한 결과를 제공하기 때문에, 상업적으로 바람직하다. 상기 방법은 또한 편의상 약 150 및 180℃ 범위의 표준 비점을 갖는 용매, 예컨대 1,3,5-트라이메틸벤젠, 1-메틸나프탈렌, C₉-C₁₁ 방향족 용매 혼합물, 또는 이들의 혼합물을 사용하여 행해진다. 특히, 1-메틸나프탈렌 또는 1,3,5-트라이메틸벤젠을 포함하는 용매 (즉, 약 150 및 180℃의 범위의 표준 비점을 가짐)는 고 수율의 화학식 1 화합물을 가져오는 것으로 밝혀졌다. 화학식 2의 화합물의 중량에 대한 유기 용매의 부피는 전형적으로 약 2 mL/g 내지 약 10 mL/g이다. 2 mL/g을 초과하는 용매의 양은 반응 혼합물의 교반을 촉진시킬 수 있지만, 다량의 용매는 반응을 감속시킬 뿐만 아니라, 비용을 증가시킬 수도 있으므로; 전형적으로 화학식 2의 화합물의 중량에 대한 용매의 부피는 약 2 mL/g 내지 약 5 mL/g, 보다 전형적으로 약 2 mL/g 내지 4 mL/g이다. 용매는 반응 과정 시에 다양한 방법 및 횟수로, 예컨대: 반응 순서 개시 시에 일회분으로, 또는 반응 순서 시에 조금씩, 또는 하나 이상의 시약을 첨가하는 과정 시에 간헐적으로 첨가될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 시약은 적절한 유기 용매에 분산되거나 용해되거나 부분적으로 용해된 다음에, 다른 시약 및 추가량의 적절한 유기 용매를 포함하는 혼합물에 첨가될 수 있다.

[0173] 본 방법에서, 반응물이 배합되는 순서는 반응 결과에 중요하지 않다. 한 배합 순서는 예를 들어, 화학식 2의 화합물과 적절한 유기 용매를 배합하여 혼합물을 형성한 다음에, 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드 화물 염 시약 및 적어도 하나의 화학식 3의 화합물을 혼합물에 연속적으로 첨가하는 것을 포함한다. 또는, 경우에 따라서는 적어도 하나의 화학식 3의 화합물 및 구리(I) 염 시약을 적절한 유기 용매에 용해시키고, 이 용액을 화학식 2의 화합물, 금속 시안화물 시약, 요오드화물 염 시약 및 적절한 유기 용매를 포함하는 혼합물에 첨가하는 것이 유리하다. 또는, 대안적으로 적어도 하나의 화학식 3의 화합물을 적절한 유기 용매에 용해시켜, 화학식 2의 화합물, 금속 시안화물 시약, 구리(I) 염 시약, 요오드화물 염 시약 및 적절한 유기 용매를 포함하는 혼합물에 첨가할 수 있다. 이러한 첨가 방식에 관해서는, 전형적으로 화학식 3의 화합물(들) 및 구리(I) 염 시약을 용해시키는데 사용되는 적절한 유기 용매 (즉, 용매 화합물 또는 용매 화합물의 혼합물)는 반응 성분을 포함하는 혼합물을 형성하는데 사용되는 동일한 적절한 유기 용매이다. 다양한 다른 첨가 순서도 본 방법에 유용하다.

[0174] 반응 도식 1의 방법은 성공적인 반응 결과에 필수적이지는 않지만, 무산소 환경에서 행해지는 것이 바람직하다. 시약 첨가 전 및 시약 첨가 시에 반응 용기 중의 대기 중의 산소의 존재를 감소시켜, 반응 과정 시에 무산소 환경을 유지시키는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 진공 펌프를 사용하여 반응 용기를 배기시킨 다음에, 불활성 가스 (예를 들면, 질소 또는 아르곤)를 사용하여 대기압으로 재가압하는 것을 비롯하여, 무산소 환경을 얻기 위한 표준 기술이 사용될 수 있다. 이러한 방법은 반응 용기에 존재하는 산소를 더욱더 감소시키도록 2회 이상 반복될 수 있다. 또는, 반응 용기가 불활성 가스로 퍼징된 다음에, 불활성 가스의 정압이 반응을 통해 유지될 수 있다.

[0175] 본 방법은 전형적으로 약 115 내지 200℃, 보다 전형적으로 약 145 내지 200℃의 온도에서 행해진다. 약 150 내지 180℃의 온도는 종종 가장 유리한 반응율과 함께 최고 생성물 수율 및 순도를 달성하며; 예를 들어, 대부분의 경우에는 화학식 1의 화합물은 약 5 내지 약 8 시간 내에 95% 이상의 수율로 얻어진다.

[0176] 화학식 1의 생성물은 여과, 추출, 증발 및 결정화를 비롯한 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 분리될 수 있다.

예를 들어, 반응 매질은 반응 매질에 존재하는 무기 염을 용해시키도록 화학식 2의 화합물에 대하여 물 약 2 내지 8 중량부로 희석될 수 있다. 화학식 1의 화합물이 전형적으로 주위 온도에서 고체이고, 통상 반응 용매에 대하여 난용성을 나타내기 때문에, 이들은 가장 용이하게는 여과 후에, 물 및 임의로 유기 용매 (예를 들면, 자일렌, 톨루엔 또는 1,3,5-트라이메틸벤젠)로 세정함으로써 분리된다. 화학식 1의 화합물이 반응 용매에 용해되는 경우, 이들은 가장 편리하게는 반응 매질을 물로 희석시켜 무기 염을 용해시킨 다음에, 유기상을 분리한 후에, 임의로 수세하여, 잔류량의 염 및/또는 금속 시안화물을 제거시킨 다음에, 감압하의 증류 또는 증발에 의해 용매를 제거시킴으로써 분리된다. 경우에 따라서는, 화학식 1의 화합물을 분리하기 전에 구리 제거를 최적화하기 위해 수용성 구리 배위제를 첨가하는 것이 유리할 수 있다. 유용한 구리 배위제로는 예를 들어, 2,2'-티오다이에탄올, 에틸렌다이아민, N,N'-다이메틸에틸렌다이아민, N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌다이아민 및 알칼리 금속 시안화물을 들 수 있다. 에틸렌다이아민 및 알칼리 금속 시안화물이 구리 제거를 위해 특히 유용하다. 알칼리 금속 시안화물 (예를 들면, 시안화나트륨)이 구리 배위제로서 본 방법에 사용되는 경우, 전형적으로 화학식 2의 화합물에 대하여 약 0.3 내지 약 0.6 몰이 화학식 1의 화합물 중의 잔류 구리 양을 감소시키는데 유용하다. 금속 시안화물 시약이 첨가될 때 (즉, 상술한 시안화 반응 시에) 또는 반응 완료시 및 화학식 1의 화합물의 분리 전에, 이러한 양의 시안화나트륨이 첨가될 수 있다. 제 1 첨가 방식에서는 알칼리 금속 시안화물은 무수 형태로 첨가되고, 제 2 첨가 방식에서는 무수 형태로 첨가되거나 수용액으로서 첨가된다. 화학식 1의 화합물은 또한 적절한 유기 용매로 재결정하여 정제될 수 있다. 적절한 용매의 예로는 메탄올, 에탄올, i-프로판올, n-프로판올, 톨루엔, 자일렌 및 클로로벤젠을 들 수 있다. 반응 도식 1의 방법은 하기 실시예 1 내지 실시예 21에 예시되어 있다. 실시예 3 및 4는 화학식 1의 화합물의 분리 이전에 반응 혼합물을 에틸렌다이아민으로 처리하는 것을 포함하는 반응 도식 1의 방법을 예시한다.

[0177] 본 방법의 특징은 저렴한 시약을 사용하여 약 5 내지 약 8 시간 내에 화학식 1의 3-치환된 2-아미노-5-시아노벤조산 유도체를 고 수율 (전형적으로 사용된 화학식 2의 화합물의 몰에 대하여 95% 이상)로 제조하기 위한 유효 수단을 제공하는 것이다. 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 출발 화합물이 아미노 치환기를 포함하며, 일부의 경우에는 부반응에 잠재적으로 관여할 수 있는 아미드 치환기를 포함함에도 불구하고 본 방법이 순도가 우수한 화학식 1의 화합물의 현저하게 높은 수율을 제공하기 위해 사용될 수 있음이 특히 주목된다.

[0178] 화학식 2의 출발 화합물은 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 반응 도식 2에 나타낸 바와 같이, 하나의 방법에 따르면, 화학식 2의 화합물은 브롬, 염소, 염화설푸릴, N-클로로석신이미드 (NCS), N-브로모석신이미드 (NBS) 및 할로젠화 시약, 예컨대 과산화수소 및 할로젠화수소를 포함하는 혼합물을 비롯하여 문헌에 공지된 다양한 시약을 사용하여, 화학식 5의 화합물의 할로젠화에 의해 제조된다. 이들 방법을 기재한 선행 참고문헌에 관해서는, 국제 특허 공개 제WO 1998/16503호 (반응 도식 4 및 실시예 132), 제WO 2006/068669호 (반응 도식 11), 제WO 2003/015519호 (반응 도식 4 및 실시예 1, 단계 A) 및 제WO 2006/062978호 (반응 도식 15; 실시예 4, 단계 B 및 실시예 5, 단계 B)를 참조한다.

[0179] 반응 도식 2

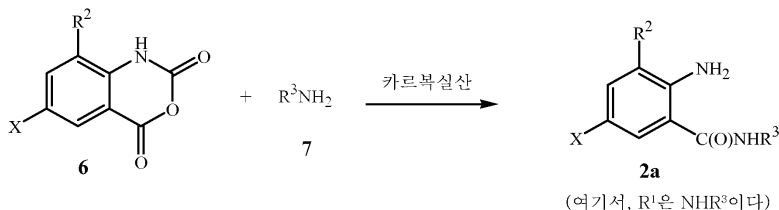


[0180]

[0181] X가 Br이고, R¹이 NHR³인 화학식 2의 화합물을 제조하기 위한 또 하나의 방법은 참고예 1 (참고예 1은 또한 국제 특허 공개 제WO 2008/082502호에 발견됨)의 절차에 의해 예시된 바와 같이, 브롬을 함유하는 가스 처리에 의한 화학식 5의 화합물의 브롬화를 포함한다.

[0182] 화학식 2a (R¹이 NHR³인 화학식 2)의 화합물은 또한 반응 도식 3에 예시된 바와 같이, 화학식 6의 이사토산 무수물을 카르복실산의 존재하에 화학식 7의 알킬 아민과 접촉시켜 제조될 수 있다.

[0183] 반응 도식 3



[0184]

[0185] 아민, 예컨대 화학식 7의 화합물이 염기이기 때문에, 카르복실산의 부재하에서, 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물의 혼합물은 염기성을 나타낸다 (즉, 유효 pH > 7). 카르복실산은 반응 혼합물의 유효 pH를 감소시키는 완충제로서 작용한다. 다양한 카르복실산이 유용한데, 그 이유는 유일한 요건이 산성도를 부여하기 위한 적어도 하나의 카르복실산기에 대한 것이기 때문이다. 다른 작용기가 존재할 수 있으며, 2개 이상의 카르복실산기가 카르복실산 분자 상에 존재할 수 있다. 전형적으로 카르복실산은 약 2 내지 약 5 범위의 유효 pK_a를 갖는다. 카르복실산은 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 클로로아세트산, 벤조산, 프탈산, 말레산, 타르타르산 및 시트르산을 포함한다. 비용 때문에 저렴한 카르복실산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산 및 벤조산이 바람직하다. 저가로 시판되는 무수 형태의 아세트산 ("빙초산"으로 공지됨)이 특히 바람직하다.

[0186]

카르복실산과, 화학식 7의 염기성 아민의 배합물은 카르복실산의 아민염을 형성한다. 이러한 아민염은 화학식 6의 화합물인 이소토탄산 무수물의 첨가 전에 미리 형성될 수 있거나, 상기 아민염은 화학식 7의 아민을 화학식 6의 화합물과 카르복실산의 혼합물 내로 계량하여 넣음으로써 원위치에서(in situ) 생성될 수 있다. 어느 하나의 첨가 방식에 있어서, 반응 시에 혼합물의 유효 pH를 약 3 내지 약 7로 유지하는 것이 일반적으로 최적이다.

[0187]

혼합물의 유효 pH가 화학식 7의 아민과 배합된 카르복실산의 완충 효과로부터 얻어지기 때문에, 유효 pH는 화학식 7의 아민에 대한 카르복실산의 몰비를 조절함으로써, 카르복실산의 유효 pK_a에 따라 조절될 수 있다. 전형적으로 카르복실산에 대한 화학식 7의 아민의 몰량은 약 0.8 내지 약 3의 범위이다. 특히, 배합 방식이 화학식 7의 아민을 화학식 6의 화합물인 이소토탄산 무수물과 카르복실산의 혼합물 내로 계량하여 넣는 것을 포함하는 경우에는, 카르복실산에 대한 화학식 7의 아민의 몰비는 바람직하게는 약 0.95 내지 약 3이다. 배합 방식이 화학식 6의 화합물의 첨가 전에 아민 염을 형성하는 것을 포함하는 경우에는, 카르복실산에 대한 화학식 7의 아민의 몰비는 바람직하게는 약 0.8 내지 약 1.05이며; 카르복실산에 대한 화학식 7 아민의 거의 등몰비 (예를 들면, 약 0.95 내지 약 1.05)가 사용되는 한, 이렇게 하여 생성된 아민 염은 전형적으로 화학식 6의 화합물에 대하여 약 1.1 내지 약 5 몰 당량비로 사용된다. 최적 변환을 위해서는, 몰비가 성분의 혼합 방법에 관계없이, 효율성 및 경제성 때문에, 약 1.1 내지 약 1.5인 것이 바람직하지만, 화학식 6의 화합물인 이소토탄산 무수물에 대한 화학식 7의 아민의 몰비는 적어도 1.0이어야 한다. 화학식 6의 화합물에 대한 화학식 7의 아민의 몰량은 특히 산에 대한 아민의 거의 등몰비 (예를 들어, 약 0.95 내지 약 1.05)가 사용되는 경우에 실질적으로 1.5를 초과할 수 있다.

[0188]

최고의 생성물 수율과 순도는 반응 매질이 실질적으로 무수 형태일 때에 얻어진다. 따라서, 반응 매질은 전형적으로 화학식 6 및 화학식 7의 실질적으로 무수 형태인 화합물 및 카르복실산으로 형성된다. 바람직하게는 반응 매질 및 형성 물질은 약 5% (중량 기준) 이하, 더욱 바람직하게는 약 1% 이하, 가장 바람직하게는 약 0.1% 이하의 물을 함유한다. 카르복실산이 아세트산일 경우, 이것은 바람직하게는 빙초산 형태이다.

[0189]

반응 도식 3의 반응은 전형적으로 액상에서 행해진다. 다수의 경우, 상기 반응은 카르복실산 및 화학식 2a, 화학식 6 및 화학식 7의 화합물 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 실질적으로 무수 형태의 반응 매질을 얻는 것을 용이하게 하도록 실질적으로 무수 형태이어야 한다. 화학식 6의 화합물에 대한 용매의 중량비는 효율성 및 경제성 때문에 전형적으로 약 1 내지 약 20, 바람직하게는 약 5이다.

[0190]

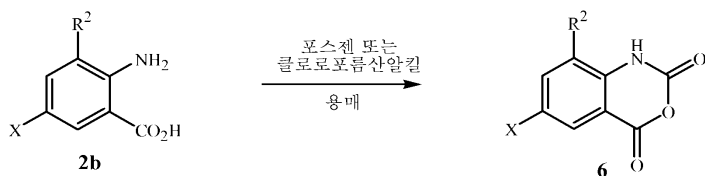
이산화탄소는 반응 도식 3의 반응의 부산물로서 생성된다. 생성된 이산화탄소의 대부분은 가스로서 반응 매질로부터 발생한다. 화학식 7의 아민을 함유하는 반응 매질 내로의 화학식 6의 화합물의 첨가 또는 화학식 6의 화합물을 함유하는 반응 매질 내로의 화학식 7의 아민의 첨가는 이산화탄소의 발생의 제어를 촉진하는 그러한 속도 및 온도로 행해지는 것이 바람직하다. 반응 매질의 온도는 전형적으로 약 5 내지 75℃, 보다 전형적으로

약 35 내지 55℃이다.

[0191] 화학식 2a의 생성물은 pH 조정, 추출, 증발, 결정화 및 크로마토그래피를 비롯한 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, 반응 매질은 화학식 6의 출발 화합물에 대하여 물 약 3 내지 15 중량부로 희석될 수 있고, pH는 임의로 산성 또는 염기성 불순물의 제거를 최적화하도록 산 또는 염기로 조절될 수 있으며, 수상은 임의로 분리될 수 있고, 대부분의 유기 용매는 감압하에서의 증류 또는 증발에 의해 제거될 수 있다. 화학식 2a의 화합물이 전형적으로 주위 온도에서 결정성 고체이기 때문에, 화학식 2a의 화합물은 통상 가장 용이하개는 여과한 다음에, 임의로 수세한 후에, 건조에 의해 분리된다.

[0192] 반응 도식 4에 나타낸 바와 같이, 화학식 6의 이사토산 무수물은 적절한 용매, 예컨대 톨루엔 또는 테트라하이드로푸란 중에서 안트라닐산을 포스젠 또는 포스젠 등가물, 예컨대 트라이포스젠 또는 클로로포름산알킬 (예를 들어, 클로로포름산메틸)로 처리하는 것을 포함하는 환화 반응을 통해 화학식 2b (R^1 이 OR^4 이고, R^4 가 H인 화학식 2)의 안트라닐산으로부터 제조될 수 있다. 상기 방법은 반응 도식 4에 관한 구체예를 비롯하여, 국제 특허 공개 제WO 2006/068669호에 개시되어 있다. 또한 문헌 [Coppola, Synthesis 1980, 505 및 Fabis et al., Tetrahedron 1998, 10789]을 참조한다.

[0193] 반응 도식 4

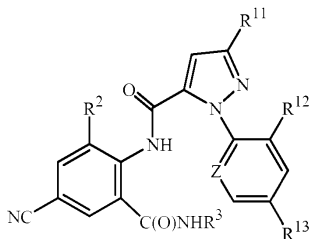


[0194]

[0195] 화학식 3의 화합물은 시판 중이며, 합성 문헌은 이미다졸을 형성하기 위한 다수의 일반적인 방법을 기재하고 있으며; 예를 들어, 문헌 [Grimmett, Science of Synthesis 2002, 12, 325-528] 및 상기 문헌에 기재된 참고문헌을 참조한다. 화학식 3의 비스(이미다졸릴)알칸, 예컨대 1,1'-(1,4-부탄디일)비스-1H-이미다졸, 1,1'-(1,5-펜탄디일)비스-1H-이미다졸, 1,1'-(1,6-헥산디일)비스-1H-이미다졸 등은 문헌 [참조: Diez-Barra et al., Heterocycles 1992, 34(7), 1365-1373, Torres et al., Journal of Heterocyclic Chemistry 1988, 25(3), 771-782, Sato, et al., Heterocycles 2003, 60(4), 779-784, 및 Luo et al., Heterocycles 1995, 41(7), 1421-1424]에 기재된 일반적인 절차에 따라, 염기의 존재하에서의 대응하는 다이할로알칸 (예를 들어, 1,4-다이브로모부탄, 1,5-다이브로모펜탄, 1,6-다이브로모헥산)과 2 당량의 임의로 치환된 이미다졸의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0196] 본 발명의 또 하나의 측면에 있어서, 반응 도식 1의 방법에 의해 제조된 화학식 1의 화합물은 화학식 4의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 유용하다. 화학식 4의 화합물은 예를 들어, 국제 특허 공개 제WO 2003/015518호 및 제WO 2006/055922호에 기재된 바와 같이, 살충제로서 유용하다.

[0197] [화학식 4]



[0198]

[0199] 상기 식에서,

[0200] R^2 는 CH_3 또는 Cl이고;

[0201] R^3 는 H, C_1 - C_4 알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 메틸사이클로프로필이며;

[0202] Z는 CR¹⁴ 또는 N이고;

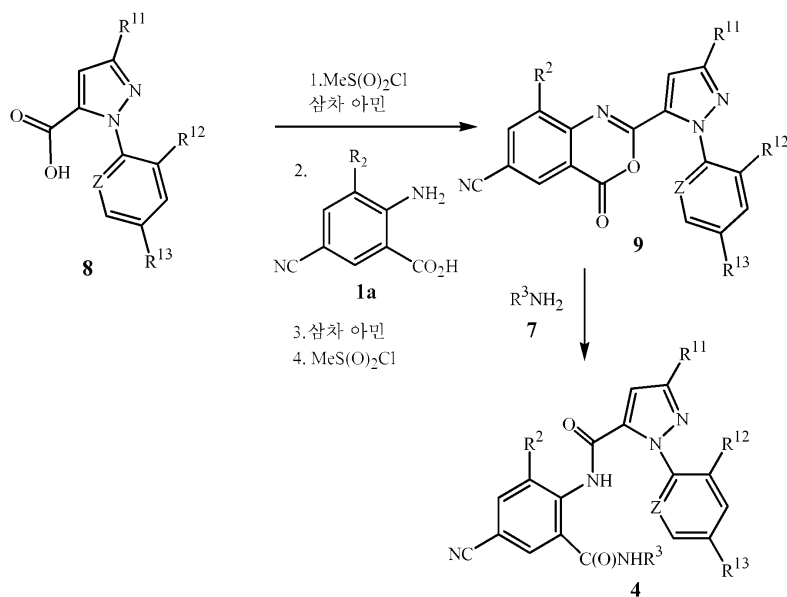
[0203] R¹¹은 Cl, Br, CF₃, OCF₂H 또는 OCH₂CF₃이며;

[0204] R¹²는 F, Cl 또는 Br이고; R¹³은 H, F 또는 Cl이며; 및

[0205] R¹⁴은 H, F, Cl 또는 Br이다.

[0206] 화학식 1의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하기 위해 다양한 방법이 가능하다. 반응 도식 5에 개요된 바와 같이, 이러한 하나의 방법은 화학식 1a (R¹이 OR⁴이고, R⁴가 H인 화학식 1)의 화합물과 화학식 8의 피라졸-5-카르복실산의 커플링에 의해, 화학식 9의 시아노벤즈옥사지논을 얻는 것을 포함한다. 시아노벤즈옥사지논과 화학식 7의 아민의 후속 반응에 의해, 화학식 4의 화합물이 제공된다. 제 1 단계의 조건은 메탄설폰닐 클로라이드를 삼차 아민, 예컨대 트라이에틸아민 또는 피리딘의 존재하에 화학식 8의 피라졸에 순차적으로 첨가한 다음에, 화학식 1a의 화합물을 첨가한 후에, 삼차 아민 및 메탄설폰닐 클로라이드를 두번째로 첨가하는 것을 포함한다. 반응은 순수하게 (neat) 행해지거나, 테트라하이드로푸란, 다이에틸 에테르, 다이옥산, 톨루엔, 다이클로로메탄 또는 클로로포름을 비롯한 각종 적절한 용매 중에서 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 최적 온도를 이용하여 행해질 수 있다. 제2 단계인, 안트라닐아미드를 생성하기 위한 벤즈옥사지논과 아민의 반응은 화학 문헌에 잘 기록되어 있다. 벤즈옥사지논의 화학적 성질의 총 점검을 위해, 문헌 [Jakobsen et al., Biorganic and Medicinal Chemistry 2000, 8, 2095-2103] 및 이것에 인용된 참고문헌, 및 문헌 [G. M. Coppola, J. Heterocyclic Chemistry 1999, 36, 563-588]을 참조한다. 반응 도식 5에 관한 실험예를 비롯하여, 반응 도식 5에 나타낸 일반적인 방법을 교시하는 국제 특허 공개 제WO 2004/067528호도 참조한다.

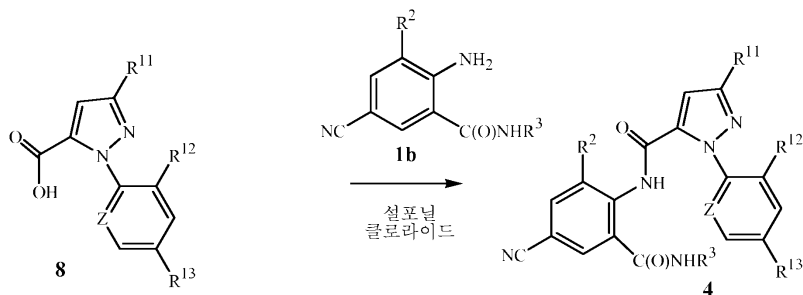
[0207] 반응 도식 5



[0208]

[0209] 화학식 4의 화합물의 또 하나의 제조 방법이 반응 도식 6에 나타나 있다. 이 방법에서, 화학식 4의 화합물은 참고로 본원에 전체가 포함되는 국제 특허 공개 제WO 2006/062978호에 교시된 일반적인 방법에 따라, 화학식 1b (R¹이 NHR³인 화학식 1)의 화합물, 화학식 8의 피라졸 및 설폰닐 클로라이드를 배합함으로써 제조된다.

[0210] 반응 도식 6



[0211]

[0212]

국제 특허 공개 제WO 2006/062978호에 개시된 바와 같이, 이러한 변환에 있어서 다양한 반응 조건이 가능하다. 전형적으로, 용매 및 염기의 존재하에 설포닐 클로라이드를 화학식 1b의 화합물과 화학식 8의 화합물의 혼합물에 첨가한다. 설포닐 클로라이드는 일반적으로 화학식 $RS(O)_2Cl$ (여기서, R은 탄소계 라디칼이다)로 되어 있다. 통상 이 반응에 관해서는 R은 C_1C_4 알킬, C_1C_2 할로알킬, 또는 할로젠, C_1C_3 알킬 및 니트로로 구성되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이다. 시판되는 설포닐 클로라이드로는 메탄설포닐 클로라이드 (R은 CH_3 임), 프로판설포닐 클로라이드 (R은 $(CH_2)_2CH_3$ 임), 벤젠설포닐 클로라이드 (R은 페닐임), 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (R은 4-메틸페닐임)를 들 수 있다. 메탄설포닐 클로라이드가 보다 저가, 첨가 용이성 및/또는 적은 폐기물 때문에 주목된다. 화학식 8의 화합물 1몰 당 적어도 1 몰 당량의 설포닐 클로라이드가 완전한 전환을 위하여 화학양론적으로 필요하다. 전형적으로 화학식 8의 화합물에 대한 설포닐 클로라이드의 몰비는 약 2.5 이하, 보다 전형적으로 약 1.4 이하이다.

[0213]

화학식 4의 화합물은 화학식 1b 및 화학식 8의 출발 화합물 및 설포닐 클로라이드가 배합된 액상에서 서로 접촉할 때에 생성되며, 각각 적어도 부분적으로 용해된다. 화학식 1b 및 화학식 8의 출발 물질이 전형적으로 통상적인 주위 온도에서 고체이기 때문에, 본 방법은 출발 화합물이 상당한 용해도를 갖는 용매를 사용하여 행해지는 것이 가장 만족스럽다. 이와 같이, 전형적으로 본 방법은 용매를 포함하는 액상에서 행해진다. 경우에 따라서는, 화학식 8의 카르복실산은 다만 약간의 용해도를 가질 수도 있지만, 첨가된 염기와 이의 염은 상기 용매에서 보다 큰 용해도를 가질 수도 있다. 이 방법에 적합한 용매로는 니트릴, 예를 들어 아세토니트릴 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 트라이클로로메탄; 에테르, 예를 들어 에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 및 p-다이옥산; 방향족 탄화수소, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 클로로벤젠, 및 다이클로로벤젠; 삼차 아민, 예를 들어 트라이알킬아민, 다이알킬아닐린, 및 임의로 치환된 피리딘; 및 상술한 것들의 혼합물을 포함한다. 중요한 용매로는 아세토니트릴, 프로피온니트릴, 에틸 아세테이트, 아세톤, MEK, 다이클로로메탄, 메틸 tert-부틸 에테르, THF, p-다이옥산, 톨루엔, 및 클로로벤젠을 들 수 있다. 아세토니트릴이 용매로서 특히 중요한데, 그 이유는 이것이 종종 생성물을 탁월한 수율 및/또는 순도로 제공하기 때문이다.

[0214]

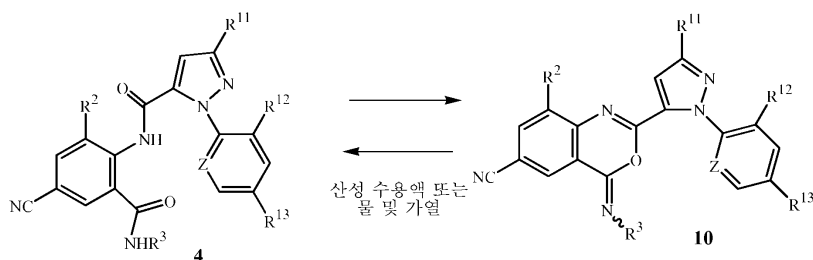
반응 도식 6의 방법의 반응이 부산물로서 염화수소를 발생시키며, 그렇지 않으면 염화수소가 화학식 1b, 4 및 8의 화합물의 염기성 중심에 결합하기 때문에, 상기 방법은 적어도 하나의 첨가된 염기의 존재하에 행해지는 것이 가장 만족스럽다. 염기는 또한 카르복실산과, 설포닐 클로라이드 화합물 및 안트라닐아미드와의 구성적인 상호작용을 촉진할 수 있다. 첨가된 염기와, 화학식 8의 카르복실산의 반응은 염을 형성하며, 상기 염은 반응 매질에서 카르복실산보다 큰 용해도를 가질 수도 있다. 염기가 동시에, 교대로, 또는 심지어는 설포닐 클로라이드의 첨가 후에 첨가될 수 있지만, 염기는 전형적으로 설포닐 클로라이드의 첨가 전에 첨가된다. 몇몇 용매, 예를 들어 삼차 아민이 또한 염기로서 작용하며, 이들이 용매로서 사용되는 경우에, 이들은 염기로서 큰 화학량론적 과량일 것이다. 염기가 용매로서 사용되지 않는 경우에는, 설포닐 클로라이드에 대한 염기의 공칭 몰비는 전형적으로 약 2.0 내지 약 2.2, 바람직하게는 약 2.1 내지 약 2.2이다. 바람직한 염기는 치환된 피리딘을 비롯한 삼차 아민이다. 더욱 바람직한 염기는 2-피콜린, 3-피콜린, 2,6-루티딘, 및 피리딘을 포함한다. 3-피콜린이 염기로서 특히 중요한데, 그 이유는 화학식 8의 카르복실산과의 이의 염이 종종 용매, 예컨대 아세토니트릴에 고 용해도를 나타내기 때문이다. 반응 도식 6의 방법은 하기 실시예 22에 예시된다.

[0215]

화학식 4의 화합물은 결정화, 여과 및 추출을 비롯하여, 당업자에게 공지된 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다. 국제 특허 공개 제WO 2006/062978호에 개시된 바와 같이, 경우에 따라서는 반응 도식 6의 커플

링 반응 조건하에 화학식 4의 화합물은 하기 반응 도식 7에 나타낸 바와 같이, 부분적으로 환화되어, 화학식 10의 이미노벤즈옥사진 유도체를 생성할 수 있다.

[0216] 반응 도식 7



[0217]

[0218] 국제 특허 공개 제WO 2006/062978호에 논의된 바와 같이, 이러한 경우에는 종종 화학식 10의 이미노벤즈옥사진 화합물을 분리 전에 화학식 4의 아미드로 다시 전환시키는 것이 유리하다. 이러한 전환은 임의로 적절한 유기 용매 (예를 들면, 아세토니트릴)의 존재하에, 반응 혼합물을 산성 수용액 (예를 들어, 염산 수용액)으로 처리하거나; 화학식 10의 화합물과 화학식 4 화합물의 혼합물을 분리한 다음에, 혼합물을 산성 수용액으로 처리함으로써 달성될 수 있다. 국제 특허 공개 제WO 2006/062978호는 화학식 4의 화합물을 분리 하기 전에 반응 혼합물을 산성 수용액으로 처리하는 것을 예시하는 실시예를 비롯하여, 반응 도식 6의 방법에 관한 구체예를 개시하고 있다. 하기 실시예 22는 화학식 4의 화합물을 분리 하기 전에 반응 혼합물을 염산 수용액으로 처리하는 것을 포함하는 반응 도식 6의 방법을 예시한다.

[0219] 대안적으로, 화학식 10의 화합물은 반응 혼합물을 물과 접촉시키고 가열함으로써 분리 전에 화학식 4의 화합물로 다시 전환될 수 있다. 전형적으로, 화학식 10의 화합물의 화학식 4의 화합물로의 전환은 화학식 1의 출발 화합물의 중량에 대하여 물 약 2 내지 6 중량부를 첨가한 다음에, 약 45 내지 약 65℃로 가열함으로써 달성될 수 있다. 화학식 10의 화합물의 화학식 4의 화합물로의 전환은 통상 1 시간 이하 내에서 완료된다. 하기 참고예 2는 화학식 4의 화합물을 분리하기 전에 반응 혼합물을 물로 처리하고 가열하는 것을 비롯하여, 반응 도식 6의 방법을 예시한다.

[0220] 화학식 8의 피라졸-5-카르복실산은 5-옥소-3-피라졸리딘카르복실레이트로부터, 할로젠화제 처리에 의해 3-할로-4,5-다이하이드로-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 얻고, 이어서 산화제로 처리되어, 화학식 8의 에스테르를 얻음으로써 제조될 수 있다. 그 다음에, 에스테르는 산 (즉, 화학식 8)으로 전환될 수 있다. 사용될 수 있는 할로젠화제로는 예를 들어, 포스포러스 옥시할라이드, 포스포러스 트라이할라이드, 포스포러스 펜타할라이드, 티오닐 클로라이드, 다이할로트라이알킬포스포란, 다이할로다이페닐포스포란, 옥살릴 클로라이드 및 포스젠을 들 수 있다. 산화제는 예를 들어, 과산화수소, 유기 과산화물, 과황산칼륨, 과황산나트륨, 과황산암모늄, 모노과황산칼륨 (예를 들어, 옥손 (Oxone)®) 또는 과망간산칼륨일 수 있다. 할로젠화 및 산화 방법의 설명, 및 출발 5-옥소-3-피라졸리딘카르복실레이트의 제조 절차에 관해서는 국제 특허 공개 제WO 2003/016283호, 제WO 2004/087689호 및 제WO 2004/011453호를 참조한다. 에스테르를 카르복실산으로 전환하기 위해, 산 또는 염기의 사용을 포함한 무수 조건하에서의 친핵성 분해 또는 가수분해를 비롯하여 화학 문헌에 보고된 다양한 방법이 사용될 수 있다 (방법을 검토하기 위해 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]을 참조한다). 염기 촉매 가수분해 방법이 대응하는 에스테르로부터 화학식 8의 카르복실산을 제조하는데 바람직하다. 적절한 염기로는 알칼리 금속 수산화물 (예컨대 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)을 들 수 있다. 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 공개 제WO 2003/016283호는 에스테르를 산으로 전환하기 위한 염기 촉매 가수분해 방법을 예시하는 관련된 실험예를 제공한다.

[0221] 대안적으로, 화학식 8의 피라졸-5-카르복실산은 4,5-다이하이드로-5-하이드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트로부터 산 촉매 탈수 반응을 통해 에스테르를 얻은 다음에, 화학식 8의 산으로 전환될 수 있다. 전형적인 반응 조건은 4,5-다이하이드로-5-하이드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 유기 용매, 예컨대 아세트산 중에서 약 0 내지 100℃의 온도에서 산, 예를 들어, 황산으로 처리하는 것을 포함한다. 이 방법은 국제 특허 공개 제WO 2003/016282호에 기재되어 있다. 에스테르의 산으로의 전환은 상술한 방법을 이용하여 행해질 수 있다. 또한,

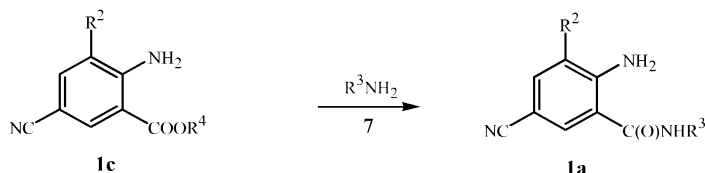
국제 특허 공개 제WO 2003/016282호는 에스테르의 산으로의 전환을 위한 관련 실험예를 제공한다.

[0222]

화학식 1a의 안트라닐릭 아미드는 또한 하기에 반응 도식 8에 나타난 바와 같이, 화학식 1c (R^1 이 OR^4 이고, R^4 가 H 또는 C_1-C_4 알킬인 화학식 1)의 대응하는 산 또는 에스테르로부터 제조될 수 있다. 카르복실산으로부터 아미드를 생성하는 것은 전형적으로 커플링제 (예를 들면, 종종 1-하이드록시-벤조트리아졸의 존재하의 사염화규소, 또는 다이사이클로헥실카르보다이이미드 또는 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드)의 첨가를 포함한다. 안트라닐산으로부터의 안트라닐릭 아미드의 제조는 문헌 [참조: M. J. Kornet, Journal of Heterocyclic Chemistry 1992, 29(1), 103-5]; 국제 특허 공개 제WO 01/66519-A2호; 문헌 [참조: T. Asano et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(9), 2299-2302]; 문헌 [참조: H. L. Birch et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(23), 5335-5339]; 및 문헌 [참조: D. Kim et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(8), 2129-2134]에 개시되어 있다. 또한, T. Asano 등은 안트라닐산으로부터 N-보호된 아닐린 중간체 또는 4H-3,1-벤즈옥사진-2,4(1H)-다이온 (이소토탄 무수물) 중간체를 통해 안트라닐릭 아미드를 제조하는 것을 보고하고 있다. 에스테르로부터 아미드를 생성하는 것은 종종 에틸렌 글리콜과 같은 극성 용매에서 적절한 아민과 에스테르를 가열하는 것을 포함한다. 안트라닐릭 에스테르를 안트라닐릭 아미드로 전환하는데 유용한 절차는 국제 특허 공개 제WO 2006/062978호에 기재되어 있다. 또한, 문헌 [참조: E. Skibo et al., Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45(25), 5543-5555]은 시안화나트륨 촉매를 사용하여, 대응하는 안트라닐릭 에스테르로부터 안트라닐릭 아미드를 제조하는 것을 개시하고 있다.

[0223]

반응 도식 8



[0224]

[0225]

반응 도식 5 및 6의 방법은 화학식 1의 화합물을 화학식 4의 카르복사아미드 화합물로 전환하기 위한 다수의 방법 중 다만 2개의 방법을 예증한 것이다. 카르복실산 및 아민으로부터 카르복사아미드를 제조하기 위한 다양한 통상적인 방법이 당업계에 공지되어 있다. 총 점검을 위해, 문헌 [M. North, Contemporary Org. Synth. 1995, 2, 269-287]을 참조한다. 특정 방법은 통상 국제 특허 공개 제WO 2003/15518호에 개시된 바와 같이, 화학식 1b의 화합물을, 탈수 커플링제, 예컨대 1,1'-카르보닐다이이미다졸, 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 또는 폴리머에 결합된 유사 시약, 예컨대 폴리머에 결합된 다이사이클로헥실카르보다이이미드의 존재하에 전형적으로 불활성 용매, 예컨대 다이클로로메탄 또는 N,N-다이메틸포름아미드 중에서 화학식 8의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 예컨대 촉매량의 N,N-다이메틸포름아미드의 존재하에 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 접촉시킨 다음에, 유도된 아실 클로라이드를 산 스캐빈저, 예컨대 아민 염기 (예를 들면, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 및 폴리머에 지지된 유사체) 또는 수산화물 또는 탄산염 (예를 들면, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3)의 존재하에 전형적으로 불활성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 에틸 에테르 또는 다이클로로메탄 중에서 화학식 1b의 화합물과 접촉시킴으로써, 화학식 8의 화합물의 아실 클로라이드 대응물 (counterpart) 을 제조하는 방법도 국제 특허 공개 제WO 2003/15518호에 개시되어 있다. 화학식 4의 생성 화합물은 결정화, 여과 및 추출을 비롯한 당업자에 공지된 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0226]

더 이상 상술하지 않고도, 상술한 설명을 이용하는 당업자라면 본 발명을 최대한으로 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 그러므로, 하기 실시예는 단순히 예시적인 것으로 그리고 어떠한 임의의 방식으로든 본 개시 내용을 한정하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 하기 실시예는 합성 절차를 예시하며, 각 실시예의 출발 물질은 그 절차가 다른 실시예에 설명된 특정한 예비 실행에 의해 반드시 제조된 것은 아닐 수도 있다. 실시예 13 내지 16에서, 반응 혼합물을 역상 HPLC (HP 조르박스 (Zorbax)® 이클립스 (Eclipse) XDB-C8, Agilent Technologies 사제, 3.5 μ m, 4.6 mm \times 75 mm)로 분석하였다. 용매계는 용매 A: 인산을 첨가하여 pH가 2.5로 조절된 물, 및 용매 B: 아세토니트릴이었다 (그라디언트는 81% 용매 A 및 19% 용매 B를 사용하여 0 분에서 개시되고, 용매 B는 27 분간에 걸쳐서 87%로 증가되며; 유량은 1.5 mL/min임). 실시예 17 내지 21에서, 반응 혼합물을 역상 HPLC (HP 조르박스® SB-페닐, Agilent Technologies 사제, 3.5 μ m, 4.6 mm \times 15 mm)로 분석하였다. 용매계는 용매 A: 인산을 첨가하여 pH가 3.0으로 조절된 물, 및 용매 B: 아세토니트릴이었다 (그라디언트는 83% 용매 A 및

17% 용매 B를 사용하여 0 분에서 개시되고, 용매 B는 15 분간에 걸쳐서 95%로 증가되며; 유량은 1.5 mL/min임). ^1H NMR 스펙트럼은 테트라메틸실란으로부터의 다운필드 (ppm)로 보고되며; "s"는 싱글렛이고, "d"는 더블렛이며, "m"은 멀티플렛이고, "br s"는 브로드 싱글렛이며, "br d"는 브로드 더블렛을 의미한다.

[0227] 참고예 1

[0228] 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (화학식 2의 화합물)의 제법

[0229] 기계식 교반기, 열전대, 냉각기 및 테플론 (Teflon)® 플루오로폴리머 튜빙 (1/16" (0.16 cm) I.D. x 1/8" (0.32 cm) O.D.) (튜빙의 단부가 반응 혼합물의 표면 아래에 침지되어 있도록 위치됨)을 갖춘 1000-mL 플라스크에, 아세트산 (226 mL)을 주입하였다. 물 (85 g) 중의 수산화나트륨 수용액 (50%, 25 g)을 15 분간에 걸쳐서 첨가한 다음에, 2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (50 g, 0.305 mol) (제조 방법에 관해서는 국제 특허 공개 제 WO 2006/062978호 참조)를 첨가하여, 혼합물을 55°C로 가열하였다. 1구 (one neck)가 테플론® 튜빙 딥 튜브와 조립된 200-mL 2구 플라스크에 액체 브롬 (50.1 g)을 주입하고, 다른 1구를 1000-mL 플라스크 상의 테플론® 튜빙에 연결하였다. 이어서, 질소 가스를 2.5 시간 동안 약 0.012 m^3 (0.4 cu ft)/h의 속도로 액체 브롬의 표면 아래로 딥 튜브를 통해 유동시키고, 그 시간 동안 모든 브롬을 증발시키며, 질소 가스 내에 포획된 브롬 증기를 200-mL 2구 플라스크로부터 유출시켜 테플론® 튜빙을 통해 반응 혼합물로 혼입시켰다. 반응 온도를 브롬 증기 첨가 시 및 그 후 30분 동안 약 55°C로 유지시킨 다음에, 45°C로 냉각시켜 하룻밤 동안 교반하였다. 물 (88 mL) 중의 수산화나트륨 수용액 (50%, 52 g)을 0.8 mL/min의 속도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 수산화나트륨 용액의 전체 부피의 약 10%를 첨가한 후에, 첨가를 중지하고 반응 혼합물을 1시간 동안 45°C에서 교반하였다. 1 시간 후에, 나머지 수산화나트륨 용액을 0.8 mL/min의 속도로 첨가하였다. 첨가 완료 후에, 반응물을 45°C에서 30분 동안 교반한 다음에, 10°C로 냉각시켜 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 메탄올 (130 mL) 및 물 (260 mL)로 세정한 다음에, 45°C의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜, 133 내지 135 °C에서 용융하는 고체 (67 g, HPLC에 의한 순도 99.4 면적 %, 90% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0230] ^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).

[0231] 실시예 1

[0232] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (화학식 1의 화합물)의 제법

[0233] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 유동을 유지하면서, 기계식 교반기, 온도계 및 냉각기를 갖춘 100-mL 3구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (99.1 % 순도, 5.0 g, 0.02 mol) 및 1-메틸나프탈렌 (20 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (1.25 g, 0.024 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (0.57 g, 0.003 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (2.15 g, 0.017 mol, 98% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 158 내지 167 °C로 5 시간 동안 가열시킨 다음에, 하룻밤 동안 냉각시켰다. 물 (20 mL)을 교반하면서 5 분간에 걸쳐서 반응 혼합물에 적가하였다. 추가로 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 10 mL) 및 자일렌 (10 mL)으로 세정한 다음에, 80°C의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜, 담갈색 고체 (3.4 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0234] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.40 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0235] 실시예 2

[0236] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 2 제법

[0237] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 유동을 유지하면서, 기계식 교반기, 온도계 및 냉각기를 갖춘 100-mL 3구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (5.0 g, 0.02 mol, 99.1% 순도) 및 1-메틸나프탈렌 (20 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (1.25 g, 0.024 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (0.57 g, 0.003 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (1.40 g, 0.017 mol, 99% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 160 내지 165 °C로 6 시간 동안 가열시킨 다음에, 200-mL 플라스크에 옮겨 하룻밤 동안 냉각시켰다. 물 (20 mL)을 교반하면

서 5 분간에 걸쳐서 반응 혼합물에 적가하였다. 추가로 2 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과하여 수집한 고체를 물 (3 x 10 mL) 및 자일렌 (10 mL)으로 세정한 다음에, 80℃의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜, 담갈색 고체 (3.85 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0238] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.40 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.15 (br s, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.07 (s, 3H).

[0239] 실시예 3

[0240] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 3 제법

[0241] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 분위기를 유지하면서, 기계식 교반기, 열전대, 냉각기, 가지 달린 첨가 깔때기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버를 갖춘 500-mL 4구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (24.6 g, 0.10 mol, 99% 순도) 및 메시틸렌 (100 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (6.2 g, 0.121 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (10.8 g, 0.085 mol, 98% 순도)을 첨가한 후에, 질소 인렛 라인을 반응 플라스크에 직접 부착시켰다. 스크러버를 통해 통기하면서, 반응 혼합물을 7 시간 동안 환류 가열하였다 (약 166 내지 170℃). 하룻밤 동안 냉각시킨 후에, 물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여, 1 시간 동안 연속 교반하였다. 에틸렌다이아민 (0.09 g, 약 0.015 mol, 99% 순도)을 혼합물에 첨가하여, 추가로 15 분간 연속 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 메시틸렌 (50 g)으로 세정한 다음에, 55℃의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 담갈색 고체 (18.3 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0242] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.17 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0243] 실시예 4

[0244] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 4 제법

[0245] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 분위기를 유지하면서, 기계식 교반기, 열전대, 냉각기, 가지 달린 첨가 깔때기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버를 갖춘 500-mL 4구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (24.6 g, 0.10 mol, 99% 순도) 및 메시틸렌 (100 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (6.2 g, 0.121 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (5.4 g, 0.0425 mol, 98% 순도)을 첨가한 후에, 질소 인렛 라인을 반응 플라스크에 직접 부착시켰다. 스크러버를 통해 통기하면서, 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류 가열하였다 (약 166 내지 170℃). 하룻밤 동안 냉각시킨 후에, 물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여, 1 시간 동안 연속 교반하였다. 에틸렌다이아민 (0.09 g, 약 0.015 mol, 99% 순도)을 반응 혼합물에 첨가하여, 추가로 3.5 시간 연속 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 메시틸렌 (50 g)으로 세정한 다음에, 55℃의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 담갈색 고체 (19.0 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0246] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0247] 실시예 5

[0248] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 5 제법

[0249] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 분위기를 유지하면서, 기계식 교반기, 열전대, 냉각기, 가지 달린 첨가 깔때기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버를 갖춘 500-mL 4구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (24.6 g, 0.10 mol, 99% 순도) 및 메시틸렌 (100 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (7.7 g, 0.15 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (10.8 g, 0.085 mol, 98% 순도)을 첨가한 후에, 질소 인렛 라인을 반응 플라스크에 직접 부착시켰다. 스크러버를 통해 통기하면서, 반응 혼합물을 7 시간 동안 환류 가열하였다 (약 166 내지 170℃). 하룻밤 동안 냉각시킨 후에,

물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여, 1 시간 동안 연속 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 메시틸렌 (50 g)으로 세정한 다음에, 55℃의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 담황색 고체 (16.9 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0250] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0251] 실시예 6

[0252] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 6 제법

[0253] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 분위기를 유지하면서, 기계식 교반기, 열전대, 냉각기, 가지 달린 첨가 깔때기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버를 갖춘 500-mL 4구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (24.6 g, 0.10 mol, 99% 순도) 및 메시틸렌 (100 g)을 주입하였다. 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (7.7 g, 0.15 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (7.6 g, 0.06 mol, 98% 순도)을 첨가한 후에, 질소 인렛 라인을 반응 플라스크에 직접 부착시켰다. 스크러버를 통해 통기하면서, 반응 혼합물을 6.75 시간 동안 환류 가열하였다 (약 166 내지 170℃). 25℃로 냉각시킨 후에, 물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여, 1 시간 동안 연속 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 메시틸렌 (50 g)으로 세정한 다음에, 55℃의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 담황색 고체 (17.7 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0254] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0255] 실시예 7

[0256] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 7 제법

[0257] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 분위기를 유지하면서, 기계식 교반기, 열전대, 냉각기, 가지 달린 첨가 깔때기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버를 갖춘 500-mL 4구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (24.6 g, 0.10 mol, 99% 순도) 및 메시틸렌 (100 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (7.7 g, 0.15 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (5.9 g, 0.06 mol, 98% 순도)을 첨가한 후에, 질소 인렛 라인을 반응 플라스크에 직접 부착시켰다. 스크러버를 통해 통기하면서, 반응 혼합물을 8 시간 동안 환류 가열하였다 (약 166 내지 170℃). 하룻밤 동안 냉각시킨 후에, 물 (100 mL)을 첨가하여, 1 시간 동안 연속 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 메시틸렌 (50 g)으로 세정한 다음에, 55℃의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 담황색 고체 (18.0 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0258] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.11 (s, 3H).

[0259] 실시예 8

[0260] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 8 제법

[0261] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 분위기를 유지하면서, 기계식 교반기, 열전대, 냉각기, 가지 달린 첨가 깔때기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버를 갖춘 500-mL 4구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (24.6 g, 0.10 mol, 99% 순도) 및 메시틸렌 (100 g)을 주입하였다. 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (사용 직전에 분말로 분쇄됨) (7.7 g, 0.15 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (9.5 g, 0.075 mol, 98% 순도)을 첨가한 후에, 질소 인렛 라인을 반응 플라스크에 직접 부착시켰다. 스크러버를 통해 통기하면서, 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류 가열하였다 (약 166 내지 170℃). 하룻밤 동안 냉각시킨 후에, 물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여, 1 시간 동안 연속 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 메시틸렌 (50 g)으로 세정한 다음에, 55℃의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 담황색 고체 (17.0 g)로서

의 표제 화합물을 얻었다.

[0262] 실시예 9

[0263] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 9 제법

[0264] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 분위기를 유지하면서, 기계식 교반기, 열전대, 냉각기, 가지 달린 첨가 깔때기 및 수산화나트륨/차아염소산나트륨 스크러버를 갖춘 500-mL 4구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (24.6 g, 0.10 mol, 99% 순도) 및 메시틸렌 (100 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 (Alfa Aesar (알파 아에사르)®, 7.7 g, 0.15 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (2.9 g, 0.015 mol, 98% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (10.8 g, 0.085 mol, 98% 순도)을 반응 혼합물에 첨가한 후에, 질소 인렛 라인을 반응 플라스크에 직접 부착시켰다. 스크러버를 통해 통기하면서, 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류 가열시킨 (약 166 내지 170°C) 다음에, 하룻밤 동안 냉각시켰다. 물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여, 45 분간 연속 교반하였다. 추가의 물 (25 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여, 추가로 15 분간 연속 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 메시틸렌 (50 g)으로 세정한 다음에, 55°C의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 담황색 고체 (16.8 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0265] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0266] 실시예 10

[0267] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 10 제법

[0268] 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소 유동을 유지하면서, 기계식 교반기, 온도계 및 냉각기를 갖춘 100-mL 3구 플라스크에, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (99 % 순도, 5.0 g, 0.02 mol) 및 메시틸렌 (20 g)을 주입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하여, 시안화나트륨 분말 (CyPlus (사이플러스)®, 1.40 g, 0.027 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (0.27 g, 0.003 mol, 99 % 순도), 요오드화나트륨 (0.45 g, 0.003 mol, 99% 순도) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (1.9 g, 0.015 mol, 98% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 6 시간 동안 환류 가열시킨 (약 167 내지 168°C) 다음에, 하룻밤 동안 냉각시켰다. 물 (20 mL)을 교반하면서 5 분간에 걸쳐서 반응 혼합물에 적가하였다. 추가로 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 연속적으로 물 (3 x 10 mL) 및 메시틸렌 (10 mL)으로 세정한 다음에, 55°C의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜, 담황색 고체 (3.4 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0269] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0270] 실시예 11

[0271] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 11 제법

[0272] 100-mL 반응기 (HP 오토메이트 (autoMATE) 고압 반응기 시스템 (하스텔로이 (Hastelloy)® C 제, HEL, Inc. 사제 (Lawrenceville, New Jersey))는 트윈 터빈 애지테이터 (하부 터빈 펌핑 업 및 상부 터빈 펌핑 다운)를 갖는 기계식 교반기 (하스텔로이® C 제)를 구비하였다. 반응기를 질소로 퍼징한 다음에, 질소 분위기 하에 유지시켜, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (99% 순도, 7.4 g, 0.03 mol), 시안화나트륨 분말 (사이플러스®, 2.3 g, 0.045 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (98% 순도, 0.87 g, 0.0045 mol), 자일렌 (30 g) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (3.2 g, 0.0255 mol, 98% 순도)을 연속적으로 주입하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 5회 반복하였다. 교반을 300 rpm으로 시작한 다음에, 반응기를 20 분간 690 kPa로 가압하여 누출을 테스트하였다. 반응기를 통기시키고, 통기구를 폐쇄하여, 반응 혼합물을 170°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25°C로 냉각시키고, 반응기를 통기시켜, 주말 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 250-mL 에rlenmeyer 플라스크에 옮기고, 물 (30 g)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 연속적으로 물 (3 x 15 mL) 및 자일렌 (15 mL)으로 세정한 다음에, 55°C의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜, 담황색 고체 (5.2 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0273] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0274] 실시예 12

[0275] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 12 제법

[0276] 100-mL 반응기 (HP 오토메이트 고압 반응기 시스템 (하스텔로이® C 제, HEL, Inc. 사제)는 트윈 터빈 애지테이터 (하부 터빈 펌핑 업 및 상부 터빈 펌핑 다운)를 갖는 기계식 교반기 (하스텔로이® C 제)를 구비하였다. 반응기를 질소로 퍼징한 다음에, 질소 분위기 하에 유지시켜, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고 예 1의 방법에 의해 제조됨) (99% 순도, 7.4 g, 0.03 mol), 시안화나트륨 분말 (사이플러스®, 2.3 g, 0.045 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (98% 순도, 0.87 g, 0.0045 mol), 톨루엔 (30 g) 및 1-부틸-1H-이미다졸 (3.2 g, 0.0255 mol, 98% 순도)을 연속적으로 주입하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 5회 반복하였다. 교반을 300 rpm으로 시작한 다음에, 반응기를 20 분간 690 kPa로 가압하여 누출을 테스트하였다. 반응기를 통기시키고, 통기구를 폐쇄하여, 반응 혼합물을 170°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25°C로 냉각시키고, 반응기를 통기시켜, 주말 동안 정치시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 250-mL 에rlenmeyer 플라스크에 옮기고, 물 (30 g)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 연속적으로 물 (3 x 15 mL) 및 톨루엔 (15 mL)으로 세정한 다음에, 55°C의 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜, 담황색 고체 (5.0 g)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0277] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.11 (s, 3H).

[0278] 실시예 13

[0279] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 13 제법

[0280] 100-mL 반응기 (HP 오토메이트 고압 반응기 시스템 (하스텔로이® C 제, HEL, Inc. 사제)는 트윈 터빈 애지테이터 (하부 터빈 펌핑 업 및 상부 터빈 펌핑 다운)를 갖는 기계식 교반기 (하스텔로이® C 제)를 구비하였다. 반응기를 질소로 퍼징한 다음에, 질소 분위기 하에 유지시켜, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고 예 1의 방법에 의해 제조됨) (99% 순도, 7.4 g, 0.03 mol), 시안화나트륨 분말 (사이플러스®, 2.3 g, 0.045 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (98% 순도, 0.87 g, 0.0045 mol) 및 자일렌 (20 g)을 연속적으로 주입하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 2회 반복하였다. 교반을 300 rpm으로 시작한 다음에, 반응기를 20 분간 690 kPa로 가압하여 누출을 테스트하였다. 반응기를 대기압으로 통기시키고, 자일렌 (10 mL) 중의 1-메틸이미다졸 (1.86 g, 0.0255 mol, 99% 순도)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 2회 반복하였다. 반응기 통기구를 폐쇄하여, 혼합물을 170°C로 8 시간 동안 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 20 내지 25°C로 냉각시키고, 반응기를 통기시켜, 하룻밤 동안 정치시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 N,N-다이메틸포름아미드 (DMF)로 희석하여 (DMF로 희석한 후의 반응 혼합물의 총 중량은 100 g이었음), HPLC로 분석한 바, 주생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 98% 전환율을 나타내었다.

[0281] 실시예 14

[0282] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 14 제법

[0283] 100-mL 반응기 (HP 오토메이트 고압 반응기 시스템 (하스텔로이® C 제, HEL, Inc. 사제)는 트윈 터빈 애지테이터 (하부 터빈 펌핑 업 및 상부 터빈 펌핑 다운)를 갖는 기계식 교반기 (하스텔로이® C 제)를 구비하였다. 반응기를 질소로 퍼징한 다음에, 질소 분위기 하에 유지시켜, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고 예 1의 방법에 의해 제조됨) (99% 순도, 7.4 g, 0.03 mol), 시안화나트륨 분말 (사이플러스®, 2.3 g, 0.045 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (98% 순도, 0.87 g, 0.0045 mol) 및 톨루엔 (20 g)을 연속적으로 주입하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 2회 반복하였다. 교반을 300 rpm으로 시작한 다음에, 반응기를 20 분간 690 kPa로 가압하여 누출을 테스트하였다. 반응기를 대기압으로 통기시키고, 톨루엔 (10 mL) 중의 1-메틸이미다졸 (1.86 g, 0.0255 mol, 99% 순도)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 2회 반복

하였다. 반응기 통기구를 폐쇄하여, 혼합물을 170℃로 8 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃로 냉각시키고, 반응기를 통기시켜, 하룻밤 동안 정지시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 DMF로 희석하여 (DMF로 희석한 후의 반응 혼합물의 총 중량은 100 g이었음), HPLC로 분석한 바, 주생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 99% 전환율을 나타내었다.

[0284] 실시예 15

[0285] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 15 제법

[0286] 100-mL 반응기 (HP 오토메이트 고압 반응기 시스템 (하스텔로이® C 제, HEL, Inc. 사제)는 트윈 터빈 애지테이터 (하부 터빈 펌핑 업 및 상부 터빈 펌핑 다운)를 갖는 기계식 교반기 (하스텔로이® C 제)를 구비하였다. 반응기를 질소로 퍼징한 다음에, 질소 분위기 하에 유지시켜, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (99% 순도, 7.4 g, 0.03 mol), 시안화나트륨 분말 (사이플러스®, 2.3 g, 0.045 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (98% 순도, 0.87 g, 0.0045 mol) 및 자일렌 (20 g)을 연속적으로 주입하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 2회 반복하였다. 교반을 300 rpm으로 시작한 다음에, 반응기를 20 분간 690 kPa로 가압하여 누출을 테스트하였다. 반응기를 대기압으로 통기시키고, 자일렌 (10 mL) 중의 4-메틸이미다졸 (1.86 g, 0.0255 mol, 98% 순도)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 2회 반복하였다. 반응기 통기구를 폐쇄하여, 혼합물을 170℃로 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃로 냉각시키고, 반응기를 통기시켜, 하룻밤 동안 정지시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 DMF로 희석하여 (DMF로 희석한 후의 반응 혼합물의 총 중량은 100 g이었음), HPLC로 분석한 바, 주생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 88% 전환율을 나타내었다.

[0287] 실시예 16

[0288] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 16 제법

[0289] 100-mL 반응기 (HP 오토메이트 고압 반응기 시스템 (하스텔로이® C 제, HEL, Inc. 사제)는 트윈 터빈 애지테이터 (하부 터빈 펌핑 업 및 상부 터빈 펌핑 다운)를 갖는 기계식 교반기 (하스텔로이® C 제)를 구비하였다. 반응기를 질소로 퍼징한 다음에, 질소 분위기 하에 유지시켜, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (99% 순도, 7.4 g, 0.03 mol), 시안화나트륨 분말 (사이플러스®, 2.3 g, 0.045 mol, 95% 순도로 가정), 요오드화구리(I) (98% 순도, 0.87 g, 0.0045 mol), 1,6-비스(이미다졸-1-일)헥산 (2.5 g, 0.011 mol) 및 자일렌 (30 g)을 연속적으로 주입하였다. 반응기를 질소로 345 kPa로 가압한 다음에, 통기시켰다. 질소 가압/통기 절차를 2회 반복하였다. 교반을 300 rpm으로 시작한 다음에, 반응기를 20 분간 690 kPa로 가압하여 누출을 테스트하였다. 반응기를 대기압으로 통기시킨 다음에, 통기구를 폐쇄하여, 혼합물을 170℃로 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃로 냉각시키고, 반응기를 통기시켜, 하룻밤 동안 정지시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 DMF로 희석하여 (DMF로 희석한 후의 반응 혼합물의 총 중량은 100 g이었음), HPLC로 분석한 바, 주생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 93% 전환율을 나타내었다.

[0290] 실시예 17

[0291] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 17 제법

[0292] 125-mL 반응기 (어드밴티지 시리즈 (Advantage Series)® 3400 프로세스 케미스트리 워크스테이션 (Process Chemistry Workstation), 바이오타지 (Biotage) 사제)는 기계식 교반기 (폴리에테르에테르케톤 (PEEK) 교반기 베어링 및 PEEK 터빈 스타일 애지테이터를 갖춘 하스텔로이® C 제 샤프트), 온도 프로브 (하스텔로이® C 제) 및 환류 냉각기를 구비하였다. 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드 (참고예 1의 방법에 의해 제조됨) (99% 순도, 9.8 g, 0.04 mol), 요오드화구리(I) (98% 순도, 1.17 g, 0.006 mol) 및 과립형 시안화나트륨 (알파 아에사르®, 3.09 g, 0.060 mol, 95% 순도로 가정)을 주입하였다. 반응기를 냉각기에 연결된 가스 인렛 라인을 통해 질소로 퍼징한 다음에, 메시틸렌 (40 g) 중의 1-부틸-1H-이미다졸 (0.76 g, 0.006 mol, 98% 순도)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 애지테이터를 300 rpm으로 턴 온하여, 혼합물을 6 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시켜, 하룻밤 동안 정지시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 DMF로 희석하여 (DMF로 희석한 후의 반응 혼합물의 총 중량은 130 g이었음), HPLC로 분석한 바, 주생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 97% 전환율을 나타내었다.

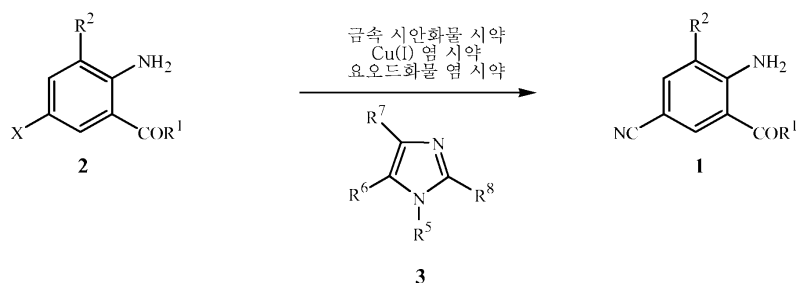
- [0293] 실시예 18
- [0294] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 18 제법
- [0295] 상이한 양의 1-부틸-1H-이미다졸 (1.52 g, 0.012 mol)을 사용하여 실시예 17의 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 바, 주 생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 97% 전환율을 나타내었다.
- [0296] 실시예 19
- [0297] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 19 제법
- [0298] 상이한 양의 1-부틸-1H-이미다졸 (2.27 g, 0.018 mol)을 사용하여 실시예 17의 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 바, 주 생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 97% 전환율을 나타내었다.
- [0299] 실시예 20
- [0300] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 20 제법
- [0301] 상이한 양의 1-부틸-1H-이미다졸 (3.03 g, 0.024 mol)을 사용하여 실시예 17의 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 바, 주 생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 99% 전환율을 나타내었다.
- [0302] 실시예 21
- [0303] 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드의 제 21 제법
- [0304] 상이한 양의 1-부틸-1H-이미다졸 (3.82 g, 0.030 mol)을 사용하여 실시예 17의 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 바, 주 생성물인 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드와 함께, 2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드의 98% 전환율을 나타내었다.
- [0305] 실시예 22
- [0306] 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-N-[4-시아노-2-메틸-6-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 제법
- [0307] 아세트니트릴 (16 mL) 중의 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (제조 방법에 관해서는 국제 특허 공개 제WO 2003/015519호 참조) (3.02 g, 0.010 mol) 및 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (2-아미노-5-브로모-N,3-다이메틸벤즈아미드가 상업적 공급원으로부터 입수되고, 사이플러스®의 시안화나트륨 분말을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9의 방법에 의해 제조됨) (1.99 g, 0.0105 mol)의 혼합물에, 3-피콜린 (2.92 mL, 0.030 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 내지 20℃로 냉각시킨 다음에, 메탄설포닐 클로라이드 (8.2 g, 0.071 mol)를 적가하였다. 20℃에서 2 시간 동안 교반한 후에, 온도를 20 내지 25℃로 유지하면서, 물 (7.5 mL)을 반응 혼합물에 적가하였다. 15 분 후에, 진한 염산 (0.50 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 아세트니트릴-물 (3:1 혼합물, 2 x 2 mL) 및 물 (2 x 2 mL)로 세정하고, 질소하에 건조시켜, 206 내지 208℃에서 용융하는 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물 (4.86 g)을 얻었다.
- [0308] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.52 (br s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.21 (s, 3H).
- [0309] 참고예 2
- [0310] 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-N-[4-시아노-2-메틸-6-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (화학식 4의 화합물)의 제법
- [0311] 아세트니트릴 (80 mL) 중의 3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (제조 방법에 관해서는 국제 특허 공개 제WO 2003/015519호 참조) (15 g, 0.049 mol, 97.4% 순도) 및 2-아미노-5-시아노-N,3-다이메틸벤즈아미드 (제조 방법에 관해서는 국제 특허 공개 제2006/62978호 참조) (10.0 g, 0.0525 mol)의 혼합물에, 3-피콜린 (13.9 g, 0.148 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 내지 20℃로 냉각시킨 다음에, 메탄설포닐 클

로라이드 (8.2 g, 0.071 mol)를 적가하였다. 1 시간 후에, 온도를 15 내지 20 °C로 유지하면서 물 (37.3 g)을 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 45 내지 50°C로 30 분간 가열한 다음에, 15 내지 25°C로 1 시간 동안 냉각시켰다. 혼합물을 여과하여, 수집한 고체를 아세토니트릴-물 (약 5:1 혼합물, 2 x 10 mL) 및 아세토니트릴 (2 x 10 mL)로 세정한 다음에, 질소하에 건조시켜, 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물 (24.0 g, 91.6% 분식에 기초한 93.6% 보정 수율)을 얻었다.

[0312] ^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).

[0313] 표 1은 본 발명의 방법에 따라 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 특정 변환을 예시한다. 이러한 변환에 있어서, 구리(I) 염 시약 및 요오드화물 염 시약은 요오드화구리(I)이다. 표 1 및 하기 표에서, t는 삼차를 의미하고, s는 이차를 의미하며, n은 노르말을 의미하고, i는 아이소를 의미하며, c는 사이클로를 의미하고, Me는 메틸을 의미하며, Et는 에틸을 의미하고, Pr은 프로필을 의미하며, Bu는 부틸을 의미한다. 기의 연쇄(concatenation)는 유사하게 약기되며, 예를 들어, "c-PrCH₂"는 사이클로프로필메틸을 의미한다.

표 1



[0314]

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	H	H
Me	Et	Me	H	H	H
Me	n-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	n-Bu	Me	H	H	H
Me	i-Bu	Me	H	H	H
Me	s-Bu	Me	H	H	H
Me	t-Bu	Me	H	H	H
Me	c-Pr	Me	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	Me	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	H	H
Me	Et	Me	H	H	H
Me	n-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	n-Bu	Me	H	H	H
Me	i-Bu	Me	H	H	H
Me	s-Bu	Me	H	H	H
Me	t-Bu	Me	H	H	H
Me	c-Pr	Me	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	Me	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H
R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H

[0315]

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	H	H
Me	Et	Me	H	H	H
Me	n-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	n-Bu	Me	H	H	H
Me	i-Bu	Me	H	H	H
Me	s-Bu	Me	H	H	H
Me	t-Bu	Me	H	H	H
Me	c-Pr	Me	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	Me	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Me	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Me	H	H	H

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	n-Bu	H	H	H
Me	Me	n-Bu	H	H	H
Me	Et	n-Bu	H	H	H
Me	n-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	n-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	i-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	s-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	t-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	c-Pr	n-Bu	H	H	H

[0316]

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	c-PrCH ₂	n-Bu	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	n-Bu	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	n-Bu	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	n-Bu	H	H	H

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	n-Bu	H	H	H
Me	Me	n-Bu	H	H	H
Me	Et	n-Bu	H	H	H
Me	n-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	n-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	i-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	s-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	t-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	n-Bu	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	n-Bu	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	n-Bu	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	n-Bu	H	H	H

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	n-Bu	H	H	H
Me	Me	n-Bu	H	H	H
Me	Et	n-Bu	H	H	H
Me	n-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H

[0317]

R¹은 NHR³이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	n-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	i-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	s-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	t-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	n-Bu	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	n-Bu	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	n-Bu	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	n-Bu	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

[0318]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

[0319]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

[0320]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

[0321]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	1-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-바이사이클로프로필-1-일	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	Me	Me	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H
Me	Me	H	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	Me
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	n-Pr	H	H	H
Me	Me	i-Pr	H	H	H
Me	Me	n-Bu	Me	H	H
Me	Me	n-Bu	H	Me	H
Me	Me	n-Bu	H	H	Me
Me	Me	n-Bu	H	Me	Me
Me	Me	s-Bu	H	H	H
Me	Me	i-Bu	H	H	H
Me	Me	t-Bu	H	H	H
Me	Me	n-펜틸	H	H	H
Me	Me	n-헥실	H	H	H
Me	Me	n-헵틸	H	H	H
Me	Me	n-옥틸	H	H	H
Me	Me	n-노닐	H	H	H
Me	Me	n-데실	H	H	H
Me	Me	n-데실	Me	H	H

[0322]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	n-운데실	H	H	H
Me	Me	n-도데실	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	Me	Me	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	Me
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	n-Pr	H	H	H
Me	Me	i-Pr	H	H	H
Me	Me	n-Bu	Me	H	H
Me	Me	n-Bu	H	Me	H
Me	Me	n-Bu	H	H	Me
Me	Me	n-Bu	H	Me	Me
Me	Me	s-Bu	H	H	H
Me	Me	i-Bu	H	H	H
Me	Me	t-Bu	H	H	H
Me	Me	n-펜틸	H	H	H
Me	Me	n-헥실	H	H	H
Me	Me	n-헵틸	H	H	H
Me	Me	n-옥틸	H	H	H
Me	Me	n-노닐	H	H	H
Me	Me	n-데실	H	H	H
Me	Me	n-데실	Me	H	H
Me	Me	n-운데실	H	H	H
Me	Me	n-도데실	H	H	H

[0323]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	Me	Me	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	Me
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	n-Pr	H	H	H
Me	Me	i-Pr	H	H	H
Me	Me	n-Bu	Me	H	H
Me	Me	n-Bu	H	Me	H
Me	Me	n-Bu	H	H	Me
Me	Me	n-Bu	H	Me	Me
Me	Me	s-Bu	H	H	H
Me	Me	i-Bu	H	H	H
Me	Me	t-Bu	H	H	H
Me	Me	n-펜틸	H	H	H
Me	Me	n-헥실	H	H	H
Me	Me	n-헵틸	H	H	H
Me	Me	n-옥틸	H	H	H
Me	Me	n-노닐	H	H	H
Me	Me	n-데실	H	H	H
Me	Me	n-데실	Me	H	H
Me	Me	n-운데실	H	H	H
Me	Me	n-도데실	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H

[0324]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Cl이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	Me	H	H	H
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	n-Pr	H	H	H
Me	Me	n-Bu	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Cl이고, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	Me	H	H	H
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	n-Pr	H	H	H
Me	Me	n-Bu	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Cl	Me	Me	H	H	H
Cl	Me	Et	H	H	H
Cl	Me	n-Pr	H	H	H
Cl	Me	n-Bu	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

[0325]

R¹은 NHR³이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Cl	i-Pr	Me	H	H	H
Cl	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 OR⁴이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	H	H
Me	Et	Me	H	H	H
Me	n-Pr	Me	H	H	H
Me	i-Pr	Me	H	H	H
Me	n-Bu	Me	H	H	H
Me	s-Bu	Me	H	H	H
Me	i-Bu	Me	H	H	H
Me	t-Bu	Me	H	H	H
Me	H	n-Bu	H	H	H
Me	Me	n-Bu	H	H	H
Me	Et	n-Bu	H	H	H
Me	n-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H
Me	n-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	s-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	i-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	t-Bu	n-Bu	H	H	H
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

[0326]

R¹은 OR⁴이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	n-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	s-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	i-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	t-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹은 OR⁴이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Cl	H	Me	H	H	H
Cl	Me	Me	H	H	H
Cl	Et	Me	H	H	H
Cl	n-Pr	Me	H	H	H
Cl	i-Pr	Me	H	H	H
Cl	n-Bu	Me	H	H	H
Cl	s-Bu	Me	H	H	H
Cl	i-Bu	Me	H	H	H
Cl	t-Bu	Me	H	H	H
Cl	H	n-Bu	H	H	H
Cl	Me	n-Bu	H	H	H
Cl	Et	n-Bu	H	H	H
Cl	n-Pr	n-Bu	H	H	H

[0327]

R¹은 OR⁴이고, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 -CH=N-CH=CH-로서 취해지며, X는 Br이고, 금속 시안화물은 시안화나트륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Cl	i-Pr	n-Bu	H	H	H
Cl	n-Bu	n-Bu	H	H	H
Cl	s-Bu	n-Bu	H	H	H
Cl	i-Bu	n-Bu	H	H	H
Cl	t-Bu	n-Bu	H	H	H
Cl	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	n-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	n-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	s-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	i-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	t-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Et	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	n-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	i-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	n-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	s-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	i-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	t-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Et	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	n-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	i-Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	n-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	s-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	i-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	t-Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

[0328]

R¹은 OR⁴이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	Me	Me	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	Me
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	n-Pr	H	H	H
Me	Me	i-Pr	H	H	H
Me	Me	n-Bu	Me	H	H
Me	Me	n-Bu	H	Me	H
Me	Me	n-Bu	H	H	Me
Me	Me	n-Bu	H	Me	Me
Me	Me	s-Bu	H	H	H
Me	Me	i-Bu	H	H	H
Me	Me	t-Bu	H	H	H
Me	Me	n-펜틸	H	H	H
Me	Me	n-헥실	H	H	H
Me	Me	n-헵틸	H	H	H
Me	Me	n-옥틸	H	H	H
Me	Me	n-노닐	H	H	H
Me	Me	n-데실	H	H	H
Me	Me	n-데실	Me	H	H
Me	Me	n-운데실	H	H	H
Me	Me	n-노데실	H	H	H
Me	Et	Et	H	H	H
Me	Et	n-Pr	H	H	H
Me	Et	i-Pr	H	H	H
Me	Et	n-Bu	Me	H	H
Me	Et	n-Bu	H	Me	H
Me	Et	n-Bu	H	H	Me
Me	Et	n-Bu	H	Me	Me
Me	Et	s-Bu	H	H	H
Me	Et	i-Bu	H	H	H
Me	Et	t-Bu	H	H	H
Me	Et	n-펜틸	H	H	H
Me	Et	n-헥실	H	H	H

[0329]

R¹은 OR⁴이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 시안화칼륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Et	n-헵틸	H	H	H
Me	Et	n-옥틸	H	H	H
Me	Et	n-노닐	H	H	H
Me	Et	n-데실	H	H	H
Me	Et	n-데실	Me	H	H
Me	Et	n-운데실	H	H	H
Me	Et	n-도데실	H	H	H
Me	n-Pr	Et	H	H	H
Me	n-Pr	n-Pr	H	H	H
Me	n-Pr	i-Pr	H	H	H
Me	n-Pr	n-Bu	Me	H	H
Me	n-Pr	n-Bu	H	Me	H
Me	n-Pr	n-Bu	H	H	Me
Me	n-Pr	n-Bu	H	Me	Me
Me	i-Pr	Et	H	H	H
Me	i-Pr	n-Pr	H	H	H
Me	i-Pr	i-Pr	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	Me	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	Me	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	Me
Me	i-Pr	n-Bu	H	Me	Me

R¹은 OR⁴이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	Me	Me	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	Me
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	n-Pr	H	H	H
Me	Me	i-Pr	H	H	H
Me	Me	n-Bu	Me	H	H
Me	Me	n-Bu	H	Me	H
Me	Me	n-Bu	H	H	Me
Me	Me	n-Bu	H	Me	Me

[0330]

R¹은 OR⁴이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	Me	s-Bu	H	H	H
Me	Me	i-Bu	H	H	H
Me	Me	t-Bu	H	H	H
Me	Me	n-펜틸	H	H	H
Me	Me	n-헥실	H	H	H
Me	Me	n-헵틸	H	H	H
Me	Me	n-옥틸	H	H	H
Me	Me	n-노닐	H	H	H
Me	Me	n-데실	H	H	H
Me	Me	n-데실	Me	H	H
Me	Me	n-운데실	H	H	H
Me	Me	n-도데실	H	H	H
Me	Et	Et	H	H	H
Me	Et	n-Pr	H	H	H
Me	Et	i-Pr	H	H	H
Me	Et	n-Bu	Me	H	H
Me	Et	n-Bu	H	Me	H
Me	Et	n-Bu	H	H	Me
Me	Et	n-Bu	H	Me	Me
Me	Et	s-Bu	H	H	H
Me	Et	i-Bu	H	H	H
Me	Et	t-Bu	H	H	H
Me	Et	n-펜틸	H	H	H
Me	Et	n-헥실	H	H	H
Me	Et	n-헵틸	H	H	H
Me	Et	n-옥틸	H	H	H
Me	Et	n-노닐	H	H	H
Me	Et	n-데실	H	H	H
Me	Et	n-데실	Me	H	H
Me	Et	n-운데실	H	H	H
Me	Et	n-도데실	H	H	H
Me	n-Pr	Et	H	H	H
Me	n-Pr	n-Pr	H	H	H
Me	n-Pr	i-Pr	H	H	H
Me	n-Pr	n-Bu	Me	H	H

[0331]

R¹은 OR⁴이고, X는 Br이며, 금속 시안화물은 헥사시아노철(II)산칼륨이다.

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	n-Pr	n-Bu	H	Me	H
Me	n-Pr	n-Bu	H	H	Me
Me	n-Pr	n-Bu	H	Me	Me
Me	i-Pr	Et	H	H	H
Me	i-Pr	n-Pr	H	H	H
Me	i-Pr	i-Pr	H	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	Me	H	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	Me	H
Me	i-Pr	n-Bu	H	H	Me
Me	i-Pr	n-Bu	H	Me	Me

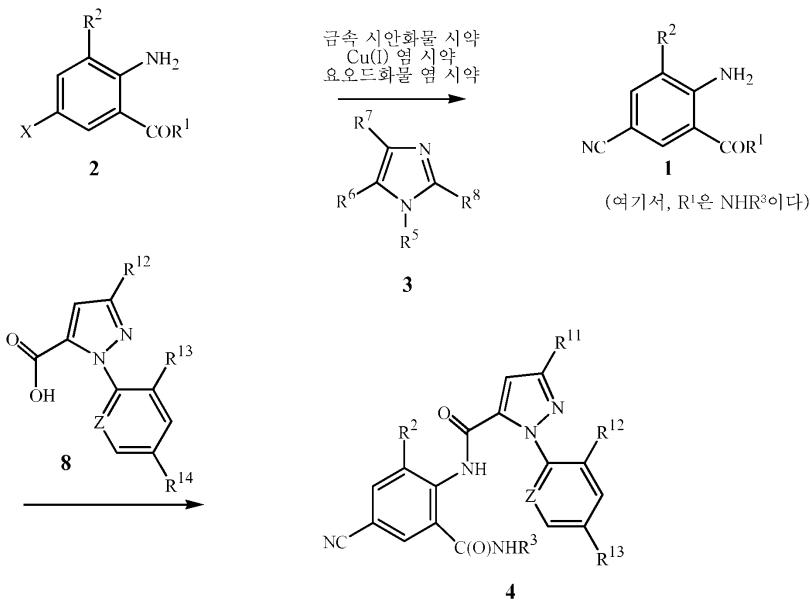
[0332]

[0333]

표 2는 본 발명의 방법에 따라 화학식 2의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하기 위한 특정 변환을 예시한다. 화학식 4의 화합물에서의 화학식 1의 화합물의 전환은 예를 들어, 설폰일 클로라이드, 예컨대 메탄설폰일 클로라이드를 사용하여 용매, 예컨대 아세트니트릴 및 염기, 예컨대 3-피콜린의 존재하에 반응 도식 6의 방법에 따라 달성될 수 있다. 이러한 변환에 있어서, 금속 시안화물 시약은 시안화나트륨이고, 구리(I) 염 시약 및 요오드화물 염 시약은 요오드화구리(I)이며, 화학식 3의 화합물은 1-메틸-1H-이미다졸 (즉, R⁵은 Me이고, R⁶,

R⁷ 및 R⁸은 H이다)이다.

표 2



[0334]

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
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-PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	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-PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'-	Br	Cl

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
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-PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	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-PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'-	Br	Cl

[0335]

R²는 Me 이고, X는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
바이사이클로프로필-2-일		
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
n-Pr	Cl	F
i-Pr	Cl	F
n-Bu	Cl	F
i-Bu	Cl	F
s-Bu	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1S,2R)-1,1'-	Cl	F
바이사이클로프로필-2-일		
H	Cl	Cl

R²는 Cl 이고, X는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
바이사이클로프로필-2-일		
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
n-Pr	Cl	F
i-Pr	Cl	F
n-Bu	Cl	F
i-Bu	Cl	F
s-Bu	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1S,2R)-1,1'-	Cl	F
바이사이클로프로필-2-일		
H	Cl	Cl

[0336]

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
n-Pr	Cl	Cl
i-Pr	Cl	Cl
n-Bu	Cl	Cl
i-Bu	Cl	Cl
s-Bu	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
n-Pr	Cl	Cl
i-Pr	Cl	Cl
n-Bu	Cl	Cl
i-Bu	Cl	Cl
s-Bu	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F

[0337]

R²는 Me 이고, X는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
t-Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	F

R²는 Cl 이고, X는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
t-Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	F

[0338]

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Cl
t-Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br
t-Bu	OCF ₂ H	Br

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Cl
t-Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br
t-Bu	OCF ₂ H	Br

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br

[0339]

R²는 Me 이고, X는 Br이며, R¹³은 H 이고, Z는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1S,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl

R²는 Cl 이고, X는 Br이며, R¹³은 H 이고, Z는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1S,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl

[0340]

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	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'-바이사이클로프로필-2-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 F 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 H 이고, Z 는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 F 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl

[0341]

R²는 Me 이고, X는 Br 이며, R¹³은 F 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F

R²는 Cl 이고, X는 Br 이며, R¹³은 F 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	CF ₃	F

[0342]

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 F 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R²는 Me 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 Cl 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 F 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R²는 Cl 이고, X 는 Br 이며, R¹³은 Cl 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F

[0343]

R²는 Me 이고, X는 Br 이며, R¹³은 Cl 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br

R²는 Cl 이고, X는 Br 이며, R¹³은 Cl 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br

[0344]

R²는 Me 이고, X는 Br 이며, R¹³은 Cl 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R²는 Cl 이고, X는 Br 이며, R¹³은 Cl 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

[0345]

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
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-PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1S,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	Br

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
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-PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
n-Pr	Cl	F
i-Pr	Cl	F
n-Bu	Cl	F
i-Bu	Cl	F
s-Bu	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1S,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	F

[0346]

R²는 Me 이고, X 는 Cl 이며, R¹³ 은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
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-PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	F
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
t-Bu	OCF ₂ H	F

R²는 Me 이고, X 는 Cl 이며, R¹³ 은 H 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl

[0347]

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂ H	F
H	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Cl
t-Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCH ₂ CF ₃	Br
t-Bu	OCF ₂ H	Br

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'- 바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br

[0348]

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Br

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 F 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 H 이고, Z는 CH 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
(1S,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 F 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F

[0349]

R²는 Me 이고, X 는 Cl 이며, R¹³은 F 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Br

R²는 Me 이고, X 는 Cl 이며, R¹³은 Cl 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	F
Me	Br	F
t-Bu	Br	F

R²는 Me 이고, X 는 Cl 이며, R¹³은 F 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	F
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R²는 Me 이고, X 는 Cl 이며, R¹³은 Cl 이고, Z 는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
t-Bu	Br	Cl

[0350]

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 Cl 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Br	Br
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Br
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
t-Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	CF ₃	F
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	CF ₃	Br

R²는 Me 이고, X는 Cl 이며, R¹³은 Cl 이고, Z는 N 이다.

R ³	R ¹¹	R ¹²
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
(1R,2S)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
t-Bu	Cl	F
c-Pr	Cl	F
c-PrCH ₂	Cl	F
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
(1R,2R)-1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	Cl	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	Cl	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-1-일	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-바이사이클로프로필-2-일	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

[0351]

[0352]

본 명세서에서는 표 2의 화학식 3의 화합물 (즉, 1-메틸-1H-이미다졸)이 표 3의 1-부틸-1H-이미다졸 (즉, R⁵은 n-Bu 이고, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 H이다)로 치환되는 것을 제외하고는, 상기 표 2와 동일하게 구성되는 표 3을 포함한다. 표 3의 R², R³, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 표 2에 나타낸 바와 같다.