



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 229/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년08월02일 10-0745341 2007년07월26일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2002-7003901	(65) 공개번호	10-2002-0030289
(22) 출원일자	2002년03월26일	(43) 공개일자	2002년04월24일
심사청구일자	2005년09월23일		
번역문 제출일자	2002년03월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/009346	(87) 국제공개번호	WO 2001/23346
국제출원일자	2000년09월25일	국제공개일자	2001년04월05일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 이스라엘,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 9922830.6 1999년09월27일 영국(GB)

(73) 특허권자 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 아세모글루, 무라트
스위스체하-4052바젤그렐링거스트라쎄53

알렌딩거, 토마스
독일데-79539뢰라흐레텐베그1아

칼리에니, 존, 빈센트
미국07016뉴저지주크래포드에드워드플레이스2

세르쿠스, 자크
프랑스에프-68170릭스하임루드자르디니어1이

로이젤로이어, 올리비아
프랑스에프-68300생-루이루드제네브4

제텔마이어, 고트프리트
독일데-79227셀스타트엘렌베그11

주, 데이빗
미국07981뉴저지주휘파니캐쓰린드라이브12

(74) 대리인 김영
 주성민

(56) 선행기술조사문헌
Journal of American Chemical Society, 114(13), pp.5054-WO1999011605 A1
5067, 1992.

심사관 : 이민정

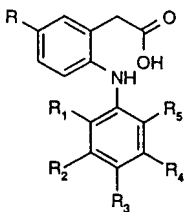
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 페닐아세트산 유도체 제조 방법

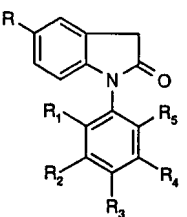
(57) 요약

하기 화학식 II의 락탐을 염기로 분해하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 약학적으로 허용가능한 그의 프로드러그의 제조 방법, 그리고 그의 전구체 및 전구체의 제조 방법(하기 식에서 치환기들은 정의된 바와 같다).

<화학식 I>



<화학식 II>



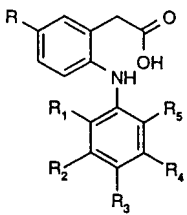
화학식 I의 화합물들은 시클로옥시지나제의 선택적 억제제인 약학적으로 활성인 화합물이다.

특허청구의 범위

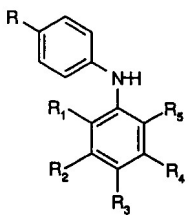
청구항 1.

하기 화학식 IX의 화합물을 유기 염기에 의한 처리로 재배열 및 가수분해시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 I의 화합물로 변환시키는 단계; 필요한 경우 임시적으로 간섭 반응성기를 보호하는 단계, 이어서, 생성된 하기 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계; 또한 필요한 경우 화학식 I의 화합물의 유리 카르복실산을 약학적으로 허용가능한 그의 메틸, 에틸, 카르복시메틸 또는 4-니트로옥시부틸 에스테르로 전환시키는 단계; 및/또는 필요한 경우 화학식 I의 유리산을 염으로, 또는 생성된 염을 유리산 또는 다른 염으로 전환시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 약학적으로 허용가능한 그의 메틸, 에틸, 카르복시메틸 또는 4-니트로옥시부틸 에스테르의 제조 방법.

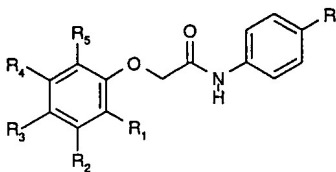
<화학식 I>



<화학식 VIII>



<화학식 IX>



상기 식에서,

R은 메틸 또는 에틸이고;

R₁은 클로로 또는 플루오로이고;

R₂는 수소 또는 플루오로이고;

R₃는 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 히드록시이고;

R₄는 수소 또는 플루오로이고;

R₅는 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸 또는 메틸인데,

단 R이 에틸이고 R₃가 H인 경우에 R₁, R₂, R₄ 및 R₅가 모두 플루오로는 아니다.

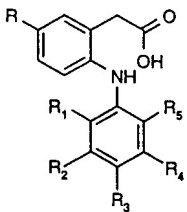
청구항 2.

제1항에 있어서,

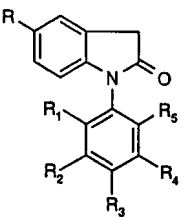
- (a) 하기 화학식 IX의 화합물을 재배열 및 가수분해시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 단계,
- (b) 화학식 VIII의 화합물을 할로아세틸 클로라이드로 N-아실화 반응시켜 하기 화학식 VII의 화합물을 제조하는 단계,
- (c) 화학식 VII의 화합물을 고리화하여 하기 화학식 II의 락탐을 제조하는 단계,
- (d) 상기 락탐을 염기로 분해 (cleavage)하는 단계; 필요한 경우 임시적으로 간섭 반응성 기를 보호하는 단계, 이어서, 생성된 하기 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계; 또한 필요한 경우 화학식 I의 화합물의 유리 카르복실산을 약학적으로 허용 가능한 그의 메틸, 에틸, 카르복시메틸 또는 4-니트로옥시부틸 에스테르로 전환시키는 단계; 및/또는 필요한 경우 화학식 I의 유리산을 염으로, 또는 생성된 염을 유리산 또는 다른 염으로 전환시키는 단계

를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 약학적으로 허용가능한 그의 메틸, 에틸, 카르복시메틸 또는 4-니트로옥시부틸 에스테르의 제조 방법.

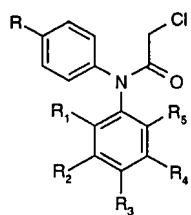
<화학식 I>



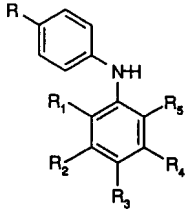
<화학식 II>



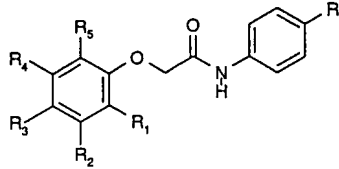
<화학식 VII>



<화학식 VIII>



<화학식 IX>



상기 식에서,

R은 메틸 또는 에틸이고;

R₁은 클로로 또는 플루오로이고;

R₂는 수소 또는 플루오로이고;

R₃는 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 히드록시이고;

R₄는 수소 또는 플루오로이고;

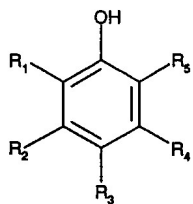
R₅는 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸 또는 메틸인데,

단 R이 에틸이고 R₃가 H인 경우에 R₁, R₂, R₄ 및 R₅가 모두 플루오로는 아니다.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 화학식 IX의 화합물을 하기 화학식 XII의 화합물을 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드 또는 2-클로로-N-(4-에틸페닐)아세트아미드로 알킬화시킴으로써 제조하는 것인 방법.

<화학식 XII>



청구항 4.

제1항 또는 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- 5-메틸-2-(2',4'-디클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',3',5',6'-테트라플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',3',4',6'-테트라플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산, 칼륨 염;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산, 나트륨 염;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로-4'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',4'-디플루오로-6'-클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-플루오로-4',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-플루오로-6'-클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',3',6'-트리플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',3',5',6'-테트라플루오로-4'-에톡시아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-클로로-4',6'-디플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',4'-디클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',4'-디클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-플루오로-4'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',4'-디플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-4'-히드록시-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-플루오로-6'-트리플루오로메틸아닐리노)페닐아세트산,
- 5-메틸-2-(2',4'-디클로로-6'-트리플루오로메틸아닐리노)페닐아세트산,
- 5-메틸-2-(2',3',4',6'-테트라플루오로아닐리노)페닐아세트산;

- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로-4'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-플루오로-6'-클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',3',6'-트리플루오로아닐리노)페닐아세트산, 및
- 5-에틸-2-(2',4'-디클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산

으로부터 선택되는 화합물, 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 메틸, 에틸, 카르복시메틸 또는 4-니트로옥시부틸 에스테르의 제조 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R이 메틸이고;

R₁이 클로로이고;

R₂, R₃ 및 R₄가 수소이고;

R₅가 플루오로인 제조 방법.

청구항 6.

삭제

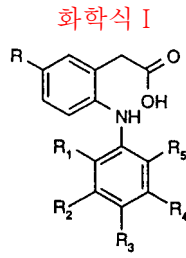
청구항 7.

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

본 발명은 2-페닐아미노-5-알킬페닐 아세트산 (하기 화학식 I의 화합물), 그의 중간체 및 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 프로드러그의 제조 방법에 관한 것이다.



상기 식에서,

R은 메틸 또는 에틸;

R₁은 클로로 또는 플루오로;

R₂는 수소 또는 플루오로;

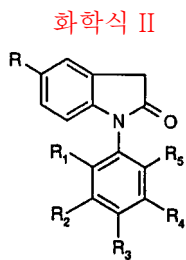
R₃는 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 히드록시;

R₄는 수소 또는 플루오로; 그리고

R₅는 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸 또는 메틸인데,

단 R이 에틸이고 R₃가 H인 경우에 R₁, R₂, R₄ 및 R₅가 모두 플루오로는 아니다.

따라서, 본 발명의 첫번째 측면은 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 약학적으로 허용가능하고 생리학적으로 분해가능한 그의 프로드러그 에스테르의 제조 방법을 제공하는데, 이 방법은 하기 화학식 II의 락탐을 염기로 분해하는 단계를 포함하며, 하기 식에서 치환기들은 상기 정의한 바와 같다.



상기 방법들은 필요한 경우 임시적으로 임의의 반응성 기를 보호하는 단계, 이어서, 생성된 본 발명의 화합물을 단리하는 단계를 포함할 수 있고, 또한 필요한 경우 화학식 I의 화합물의 유리 카르복실산을 약학적으로 허용가능한 그의 에스테르 유도체로 전환시키는 단계를 포함할 수 있으며, 그리고/또는 필요한 경우 화학식 I의 유리산을 염으로 또는 생성된 염을 유리산으로 또는 다른 염으로 전환시키는 단계를 포함할 수 있다.

상기 방법들은 락탐의 가수분해성 분해에 대하여 당업계에 공지된 조건 하에서 수행될 수 있는데, 바람직하게는 강염기, 예를 들어 수산화나트륨 수용액(예; NaOH 30 % 수용액), 임의적으로 물과 혼화성인 유기 용매(예: 에탄올 또는 메탄올)의 존재하에, 바람직하게는 승온 상태(예: 약 50 내지 100 °C; 예를 들어 미국 특허 3,558,690에 일반적으로 기술된 바와 같음). 생성된 반응 혼합물을 용이하게 산, 예를 들어 광산(예: 염산)을 사용하여 중화하여 화학식 I의 유리산 생성물을 얻는데, 이것은 결정화(예: 이 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시킴)하고, 이어서 여과하여 회수할 수 있다.

약학적으로 허용가능한 프로드러그 에스테르는 가용매분해 또는 생리학적 조건하에서 화학식 I의 유리 카르복실산으로 전환될 수 있는 에스테르 유도체이다. 이러한 에스테르는 예를 들어 저급 알킬 에스테르(예: 메틸 또는 에틸 에스테르), 카르복시-저급 알킬 에스테르(예: 카르복시메틸 에스테르), 니트로옥시-저급 알킬 에스테르(예: 4-니트로옥시부틸 에스테르), 등이 있다.

약학적으로 허용가능한 염은 금속 염, 예를 들어 알칼리 금속 염(예: 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염) 및 암모늄 염이 있는데, 암모늄 염은 예를 들어 암모니아 및 모노 또는 디알킬아민을 사용하여 형성되며(예: 디에틸암모늄), 그리고 아미노산을 사용하는 경우, 아르기닌 및 히스티딘 염을 나타낸다.

본 발명에 따라서 제조될 수 있는 선호되는 화학식 I의 화합물은 하기를 포함한다:

- 5-메틸-2-(2',4'-디클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',3',5',6'-테트라플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',3',4',6'-테트라플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산, 칼륨 염;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산, 나트륨 염;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',6'-디클로로-4'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2',4'-디플루오로-6'-클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-플루오로-4',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-메틸-2-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-플루오로-6'-클로로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',3',6'-트리플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',3',5',6'-테트라플루오로-4'-에톡시아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-클로로-4',6'-디플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',4'-디클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',4'-디클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2'-플루오로-4'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;
- 5-에틸-2-(2',4'-디플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;

5-에틸-2-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;

5-메틸-2-(2'-클로로-4'-히드록시-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;

5-메틸-2-(2'-플루오로-6'-트리플루오로메틸아닐리노)페닐아세트산, 및

5-메틸-2-(2',4'-디클로로-6'-트리플루오로메틸아닐리노)페닐아세트산,

그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 프로드러그 에스테르.

본 발명에 따라서 제조될 수 있는 특히 선호되는 화학식 I의 화합물은 하기를 포함한다:

5-메틸-2-(2',3',4',6'-테트라플루오로아닐리노)페닐아세트산;

5-메틸-2-(2',6'-디클로로아닐리노)페닐아세트산;

5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산;

5-메틸-2-(2',6'-디클로로-4'-메틸아닐리노)페닐아세트산;

5-메틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;

5-메틸-2-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;

5-에틸-2-(2'-플루오로-6'-클로로아닐리노)페닐아세트산;

5-에틸-2-(2'-클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산;

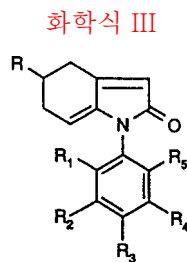
5-에틸-2-(2',3',6'-트리플루오로아닐리노)페닐아세트산, 및

5-에틸-2-(2',4'-디클로로-6'-메틸아닐리노)페닐아세트산,

그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 프로드러그 에스테르.

따라서, 바람직하게는 본 발명의 방법이 R은 메틸 또는 에틸; R₁은 클로로 또는 플루오로; R₂는 수소; R₃은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 또는 히드록시; R₄는 수소; R₅는 클로로, 플루오로 또는 메틸인 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 프로드러그 에스테르를 제조하는 데 사용될 수 있다.

화학식 II의 락탐은 하기 화학식 III의 락탐을 산화시켜서 제조할 수 있다.

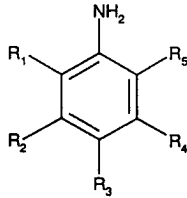


상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

표준적인 마일드한 산화 반응 조건(예를 들어 적절한 용매(예: 크실렌) 중에서 차콜 상의 팔라듐의 촉매량과 함께 가열함)을 채택할 수 있다.

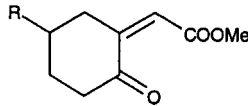
화학식 III의 락탐은 화학식 IV의 아닐린 유도체를 화학식 Va의 시클로헥산온 유도체 또는 화학식 Vb의 아미노 치환된 시클로헥센 유도체와 커플링시켜서 제조할 수 있다.

화학식 IV

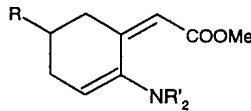


상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 Va



화학식 Vb

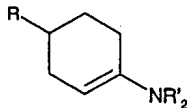


상기 식에서 R은 에틸 또는 메틸이고 R'은 저급 알킬 또는 유사물이다.

화학식 IV의 화합물을 화학식 Va 또는 Vb의 화합물과 커플링시키는 반응은 일반적으로 예를 들어 산성 조건하에서 물 또는 2급 아민의 제거를 수반한다.

화학식 Vb의 화합물은 화학식 Vb'의 아미노 치환된 시클로헥센 유도체와 메틸 또는 에틸 글리옥살레이트와 반응시켜서 제조할 수 있다. 화학식 Vb의 화합물은 가수분해에 의해 화학식 Va의 화합물로 전환될 수 있으며, 예를 들어 본원의 실시예에 기술된 바와 같다.

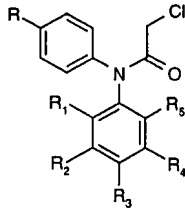
화학식 Vb'



상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

별법으로, 화학식 II의 락탐은 화학식 VII의 화합물을 고리화 반응시켜서 제조할 수 있다.

화학식 VII

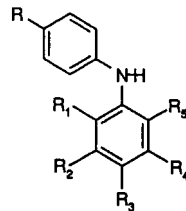


상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

상기 고리화 반응은 프리델-크래프츠 알킬화 반응 조건 하, 예를 들어, 프리델-크래프츠 촉매(예: 알루미늄 클로라이드 또는 에틸 알루미늄 디클로라이드)의 존재하에, 바람직하게는 승온 조건(예: 100 내지 180 °C의 온도 범위)에서 용이하게 수행될 수 있다. 이 고리화 반응은 불활성 용매(예: 디클로로벤젠) 속에서 수행할 수 있으며, 또는 바람직하게는 화학식 VII의 화합물의 용융물을 프리델-크래프츠 촉매와 함께 가열한다.

화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 디페닐아민을 할로아세틸 클로라이드로 N-아실화하여 제조한다.

화학식 VIII

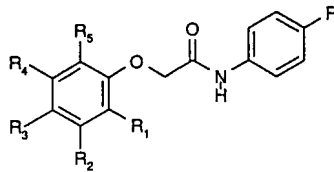


상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

예를 들어, 화학식 VIII의 화합물을 클로로아세틸 클로라이드와 함께 예를 들어 약 80 °C까지 가열한다. 이 반응 혼합물을 용매(예: 2-프로판올)를 사용하여 희석하고 결정화하여 생성물을 회수할 수 있다.

화학식 VIII의 화합물은 화학식 IX의 화합물을 재배열 및 가수분해하여 얻을 수 있다.

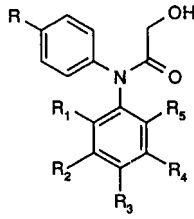
화학식 IX



상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 IX의 화합물을 유기 염기, 예를 들어 알칼리 금속 알콕사이드(예: 나트륨 메톡사이드)로, 바람직하게는 가열하면서(예: 약 75 °C 이상의 온도로 가열) 처리하는 것은 용이하다. 이 과정 동안 최초 재배열 반응의 결과로서 화학식 X의 중간체가 생성되지만, 효과적인 반응 조건하에서 직접 분해되어 화학식 VIII의 디페닐아민이 생성된다.

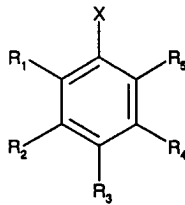
화학식 X



상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

별법으로, 화학식 VIII의 디페닐아민은 화학식 XI의 상응하는 할로벤젠 유도체와 p-톨루이딘 또는 4-에틸 아닐린과 커플링시켜서 제조할 수 있다.

화학식 XI

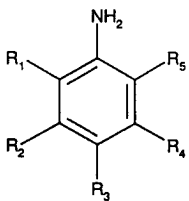


상기 식에서 X는 할로젠, 예를 들어 I 또는 Br이고 다른 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

이러한 커플링 반응은 버크왈드(Buchwald) 화학반응을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 XI의 화합물과 p-톨루이딘 또는 4-에틸 아닐린을 유기 용매(예: 톨루엔) 중에서, 유기 염기(예: 나트륨 tert-부틸레이트), 그리고 적절한 리간드(예: BINAP)와 혼합하고, 팔라듐 화합물 또는 촉매 전구체, 예를 들어 Pd(dba)₂를 가하고, 이 반응 혼합물을 가열한다. 냉각시키고 산(예: HCl)으로 처리한 후, 화학식 VIII의 디페닐아민 생성물을 반응 혼합물의 유기상으로부터 회수할 수 있다.

다른 별법으로, 화학식 VIII의 디페닐아민을 화학식 IV의 상응하는 아닐린 유도체와 4-브로모톨루엔 또는 1-에틸-4-브로모벤젠을 커플링하여 얻을 수 있다.

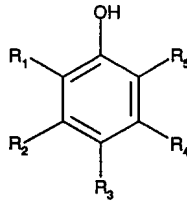
<화학식 IV>



이러한 커플링 반응은 버크왈드 화학반응을 사용하여 유사하게 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 IV의 화합물과 p-톨루이딘 또는 4-에틸 아닐린을 유기 용매(예: 톨루엔) 중에서, 유기 염기(예: 나트륨 tert-부틸레이트)와 혼합하고, 그리고 팔라듐 화합물 또는 촉매 전구체, 예를 들어 Pd(dba)₂ 및 리간드(예: P(tBu)₃, BINAP)를 이 반응 혼합물에 가하고, 이어서 이 반응 혼합물을 승온 상태(예: 110 °C)에서 반응이 종료할 때까지(예: 밤새) 교반한다. 유사하게, 이 반응 혼합물의 유기상으로부터, 예를 들어 냉각시키고 산(예: HCl)으로 처리한 후, 화학식 VIII의 디페닐아민 생성물을 회수할 수 있다.

화학식 IX의 화합물은 화학식 XII의 상응하는 페놀 유도체를 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드 또는 2-클로로-N-(4-에틸페닐)아세트아미드로 알킬화하여 제조할 수 있다.

화학식 XII

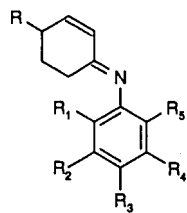


상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

예를 들어, 화학식 XII의 화합물과 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드 또는 2-클로로-N-(4-에틸페닐)아세트아미드를 유기 용매(예: 2-프로판올) 중에서 염기(예: K_2CO_3)의 존재하에서 혼합하고, 이 반응 혼합물을 반응이 종결될 때까지(예: 약 4 시간) 끓인다. 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드 및 2-클로로-N-(4-에틸페닐)아세트아미드는 예를 들어 그 자리에서(in situ) 4-메틸- 또는 4-에틸아닐린 과 클로로아세틸 클로라이드를 반응시켜서 제조할 수 있다. 화학식 IX의 화합물은 필요한 경우 상기 반응 혼합물로부터 회수할 수 있다. 그러나, 화학식 IX의 화합물은 단리되지 않고 화학식 VIII의 화합물로 전환(화학식 XII의 화합물의 알킬화 반응으로부터 생성된 반응 혼합물에 대하여 상기 기술된 바와 같이 재배열 및 가수분해 반응을 수행하여) 되는 것이 바람직하다.

별법으로, 화학식 VIII의 디페닐아민은 화학식 XIII의 상응하는 화합물 (또는 그의 토토머)를 산화반응시켜서 제조할 수 있다.

화학식 XIII



상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

탈수소화반응은 전통적인 방법, 예를 들어 요오드 처리법(예: THF/AcOH 중의 I_2)으로 수행될 수 있다.

화학식 XIII의 화합물은 1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔 또는 1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔을 상기 정의된 바와 같은 화학식 IV의 아닐린 유도체와 커플링시켜서 제조할 수 있다.

이러한 커플링 반응은 촉매(예: $TiCl_4$)의 존재하에, 유기 용매(예: THF 및 클로로벤젠) 중에서, 바람직하게는 냉각(예: 약 $-40\text{ }^\circ\text{C}$)하면서 수행할 수 있다.

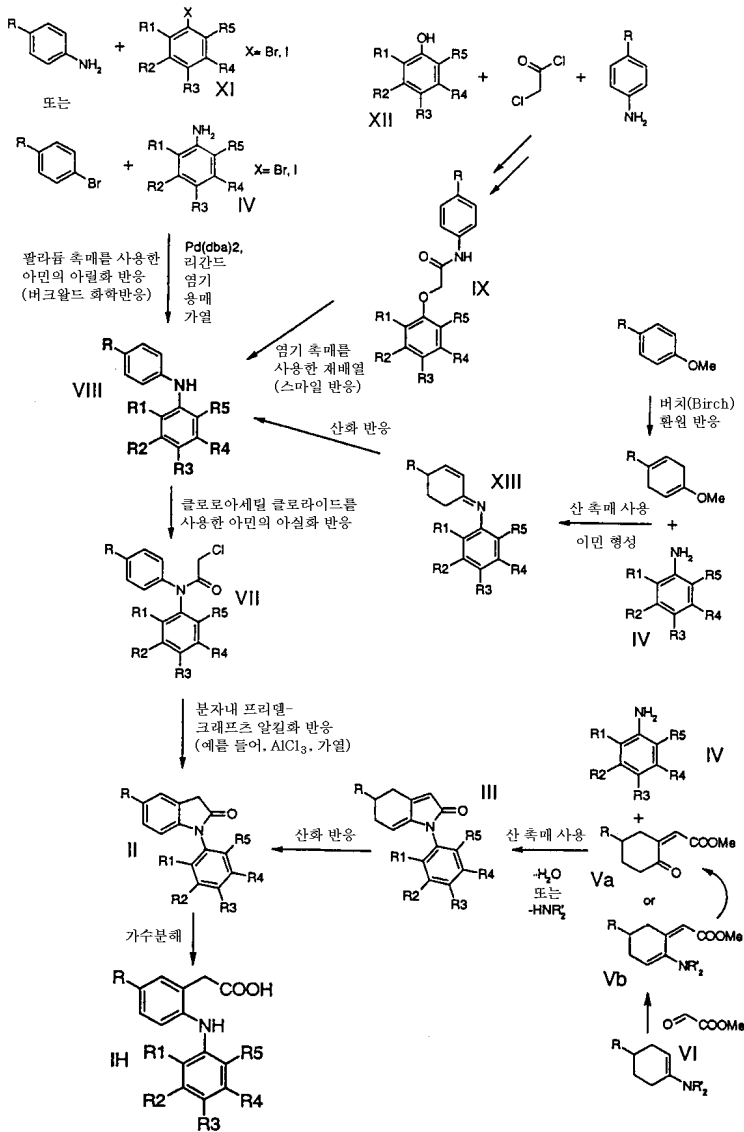
1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔 또는 1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔은 버치(Birch) 환원 반응(예: 액체 아모니아 중에서 Na로 처리함)에 의해 4-메틸아니솔 또는 4-에틸아니솔을 부분 환원시켜서 제조할 수 있는데, 예를 들면 문헌[Subba Rao et al. Australian Journal of Chemistry 1992, 45, p. 187-203]에 기술된 바와 같다.

화학식 XIII의 화합물을 단리하지 않고 화학식 IV의 화합물과 1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔 또는 1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔 사이의 커플링 반응을 하고 이어서 산화반응시켜서 용이하게 화학식 VIII의 디페닐아민 유도체를 얻는다.

앞서 기술한 방식으로 화학식 I 내지 XIII의 화합물로 전환되는 출발 화합물 및 중간체에 있어서, 아미노, 히드록시 및 카르복실기와 같은 존재하는 관능기들은 임의적으로 제조 유기 화학 분야에서 일반적인 종래의 보호기로 보호된다. 보호된 히드록시, 아미노 및 카르복실기는 마일드한 조건에서 원치않는 부반응 없이 유리 아미노, 히드록시 및 카르복실기로 전환될 수 있다. 예를 들어, 히드록시 보호기는 벤질 또는 치환된 벤질기인 것이 바람직하다.

상기 기술된 바와 같은 2-페닐아미노-5-알킬페닐아세트산 유도체의 제조 방법을 하기에 도식적으로 나타냈다.

2-아릴아미노-아릴아세트산(COX-2 억제제)의 제조 방법 (합성 방법의 개관)

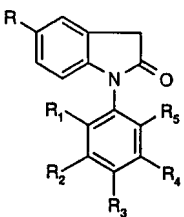


상기 기술된 바와 같은 화학식 II, III, VII, VIII, IX, X 및 XIII의 화합물의 제조 방법은 본 발명의 범위에 포함된다.

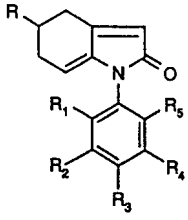
따라서, 본 발명의 추가적인 측면은 하기로부터 선택되는 방법을 포함한다.

a) 화학식 II의 락탐의 제조 방법(화학식 III의 락탐을 산화시키는 단계를 포함한다),

<화학식 II>

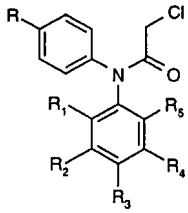


<화학식 III>



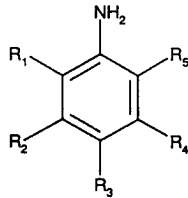
b) 상기 정의된 바와 같은 화학식 II의 락탐의 제조 방법(화학식 VII의 화합물을 고리화하는 단계를 포함한다),

<화학식 VII>

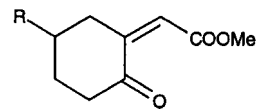


c) 상기 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물의 제조 방법(화학식 IV의 아닐린 유도체와 화학식 Va의 시클로헥산온 유도체 또는 화학식 Vb의 아미노 치환된 시클로헥센 유도체를 커플링시키는 단계를 포함한다),

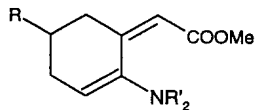
<화학식 IV>



<화학식 Va>



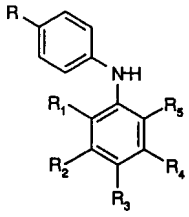
<화학식 Vb>



상기 식에서 R은 에틸 또는 메틸이고, R'은 저급 알킬 또는 유사물이다.

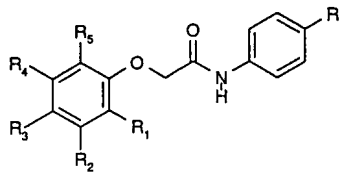
d) 화학식 VII의 화합물의 제조 방법(화학식 VIII의 디페닐아민을 할로아세틸 클로라이드로 N-아실화 반응시키는 단계를 포함한다),

<화학식 VIII>



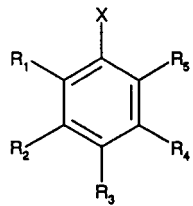
e) 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법(화학식 IX의 화합물을 재배열 및 가수분해시키는 단계를 포함한다),

<화학식 IX>



f) 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법(화학식 XI의 할로벤젠 유도체를 p-톨루이딘 또는 4-에틸-아닐린과 커플링시키는 단계를 포함한다),

<화학식 XI>

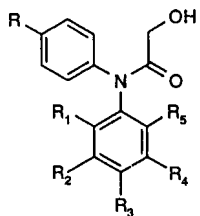


상기 식에서 X는 할로이다

g) 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법(화학식 IV의 아닐린 유도체와 4-브로모톨루엔 또는 1-에틸-4-브로모벤젠을 커플링시키는 단계를 포함한다),

h) 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법(화학식 X의 화합물의 분해단계를 포함한다),

<화학식 X>



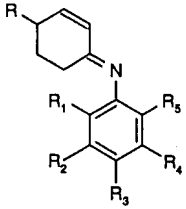
i) 화학식 X의 화합물의 제조 방법(화학식 IX의 화합물의 재배열 단계를 포함한다),

j) 화학식 IX의 화합물의 제조 방법(화학식 XII의 화합물을 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드 또는 2-클로로-N-(4-에틸페닐)아세트아미드로 알킬화하는 단계를 포함한다),

k) 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법(화학식 XII의 화합물을 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드 또는 2-클로로-N-(4-에틸페닐)아세트아미드로 알킬화하는 단계, 이어서 화학식 IX의 중간체 화합물의 재배열 및 분해하는 단계를 포함한다),

l) 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법(화학식 XIII의 상응하는 화합물(또는 그의 토포머)을 산화시키는 단계를 포함한다),

<화학식 XIII>



m) 화학식 XIII의 화합물의 제조 방법(1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔 또는 1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔을 상기 정의된 바와 같은 화학식 IV의 아닐린 유도체와 커플링시키는 단계를 포함한다), 그리고

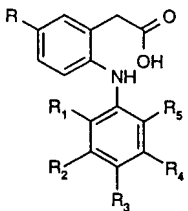
n) 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법(1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔 또는 1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔을 화학식 IV의 아닐린 유도체와 커플링시키고 이어서 탈수소화시키는 단계를 포함한다),

상기 식에서 모든 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 I의 화합물을 제조할 때 상기 방법 a) 내지 n) 중의 하나 이상을 적절한 순서(상기 반응식 참조)로 사용할 수 있다.

따라서, 본 발명은 상기 정의된 방법 a) 내지 n)의 방법들로부터 선택된 하나 이상의 방법을 포함하고, 임의적으로 본 발명의 첫번째 측면에 따르는 방법과 조합되는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 더 제공한다.

<화학식 I>



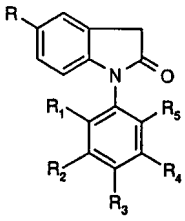
상기 식에서 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

나아가, 본 발명은 상기 정의된 방법 a) 내지 n)의 방법 중 하나를 포함하고, 바람직하게는 본 발명의 첫번째 측면에 따르는 방법과 조합되는 방법에 의해 제조되는 경우에 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 약학적으로 허용가능한 그의 프로드러그 에스테르를 제공한다.

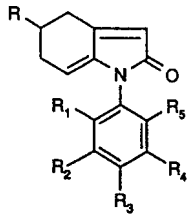
화학식 II, III, VII, VIII, IX, X 및 XIII의 화합물은 그 자체로 본 발명의 범위에 포함된다.

따라서, 본 발명은 추가적인 측면으로서 하기로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

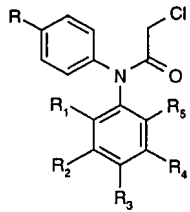
a) 화학식 II의 화합물



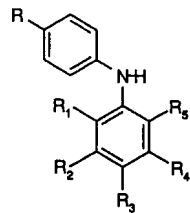
b) 화학식 III의 화합물



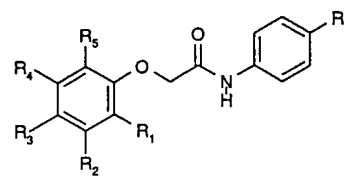
c) 화학식 VII의 화합물



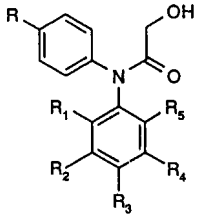
d) 화학식 VIII의 화합물



e) 화학식 IX의 화합물

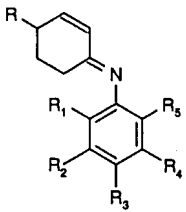


f) 화학식 X의 화합물



그리고,

g) 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 토토머,



상기 식에서 치환기들은 상기 정의한 바와 같다.

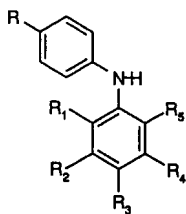
R₁ 또는 R₆ 중 하나가 염소이고, 나머지 하나는 불소인 화학식 XII의 화합물은 페놀의 염소화 반응 분야에서 공지된 방법에 의해, 바람직하게는 촉매량의 2급 아민(예: 디이소프로필아민)의 존재하에서 제조될 수 있다. 본 발명의 선호되는 실시양태에서, 상기 염소화 반응은 반응 혼합물에 염소와 페놀을 동시에 첨가하는 단계(바람직하게는 용매로서 헥산 프랙션을 사용한다)를 포함한다. 적어도 일부분, 바람직하게는 대부분의 염소 및 페놀을 반응 혼합물에 동시에 첨가하면 바람직하지 않은 부산물에 비하여 원하는 산물의 생산량 및 선택성을 증가한다는 것이 알려져 있다. 나아가, 헥산 프랙션을 사용하면 원하는 페놀 산물을 결정화에 의해 고순도(예: 99%)로 단리할 수 있다.

본 발명은 단지 예시의 목적으로 하기 실시예를 통하여 더 기술된다.

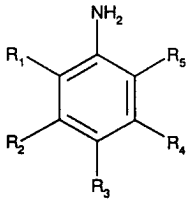
실시예

화학식 VIII의 디페닐아민을 하기 실시예 1 및 2에 기술한 바와 같이 버크왈드 화학반응에 의하여 제조하는데, 실시예 1에서와 같이 화학식 IV의 아닐린 유도체를 4-브로모톨루엔 또는 1-에틸-4-브로모벤젠으로 커플링하는 방법 또는 실시예 2에서와 같이 화학식 XI의 할로벤젠 유도체를 p-톨루이딘 또는 4-에틸아닐린과 커플링하는 방법을 사용한다.

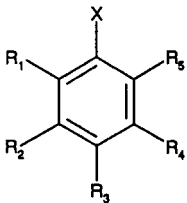
<화학식 VIII>



<화학식 IV>

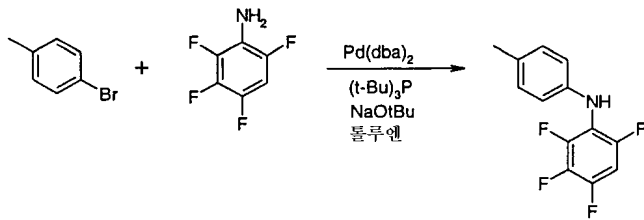


<화학식 XI>



이렇게 하여 얻어진 화학식 VIII의 화합물은 하기 기술한 방법에 의하여 화학식 I의 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

실시에 1a: N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-4-메틸아닐린

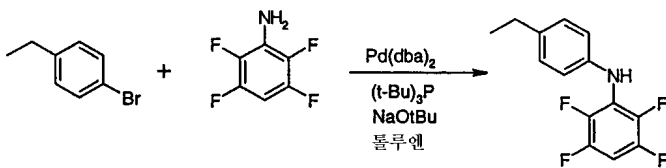


2,3,4,6-테트라플루오로아닐린 (0.72g, 4.4 mmol), 4-브로모톨루엔 (0.8g, 4.7mmol), 톨루엔 (55ml), 나트륨 tert-부톡시드 (0.8g, 8.3mmol), 트리-tert-부틸포스핀 (130mg, 0.64mmol) 및 비스-디벤질리덴아세톤-팔라듐(0) (125 mg, 0.2mmol)의 혼합물을 질소에서 85 °C까지 3 시간 동안 가열한다. 냉각시킨 후, 물 (50ml), 농염산 수용액 (10ml) 및 히플로(hyflo) (1g)을 가하고, 약 1 시간 동안 계속 교반하고, 이어서 여과하였다. 유기상을 물로 2회 세척하고, 증발시키고, 잔류물을 실리카 (45g) 상에서 헵탄/톨루엔 (2:1)을 용출제로 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-4-메틸아닐린 (0.92g, 3.6 mmol)을 결정화하는 오일 상태로 얻었다 (mp. 64-65 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.20 (s, 3H, CH₃); 6.63 [d, 8.2Hz, 2H, HC(2), HC(6)]; 6.99 [d, 8.2Hz, 2H, HC(3), HC(5)]; 7.56 [대칭 m, 1H, HC(5')]; 7.84 (s, 1H, NH).

N,N-비스-p-톨릴-2,3,4,6-테트라플루오로아닐린을 부산물로서 분리하였다. mp: 94.96 °C.

실시에 1b: N-(2',3',5',6'-테트라플루오로페닐)-4-에틸아닐린



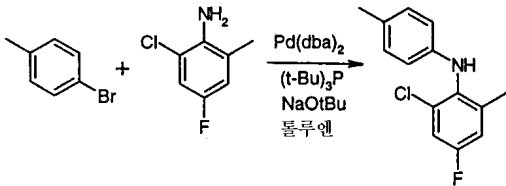
2,3,5,6-테트라플루오로아닐린 (4.5g, 27.3 mmol), 4-에틸브로모벤젠 (5.0g, 27mmol), 톨루엔 (50ml), 나트륨 tert-부톡시드 (4.67g, 48mmol), 트리-tert-부틸포스핀 (217mg, 1.07mmol) 및 비스-디벤질리덴아세톤-팔라듐(0) (260 mg, 0.45mmol)의 혼합물을 질소 하에서 85 °C까지 15.5 시간 동안 가열한다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물 (30ml),

농염산 (20ml) 및 히플로를 가한다. 45 분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 여과하고, 유기상을 물로 3회 세척한다. 상기 용매를 진공 중에 증발시키고, 잔류물을 실리카 상에서 헥산/톨루엔 (9:1 내지 3:1)을 사용하여 크로마토그래피하여 N-(2',3',5',6'-테트라플루오로페닐)-4-에틸아닐린을 액체 상태로 얻는다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.26 (t, 3H, CH₃); 2.65 (q, 2H, CH₂); 5.65 (s, 1H, NH); 6.73 [tt, 1H, H-C(4')]; 6.88 [d, 2H, H-C(2,6)]; 7.15 [d, 2H, H-C(3,5)].

MS, m/z: 268 (M-H), 248 (M-HF).

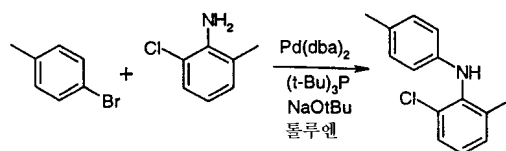
실시예 1c: N-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸페닐)-4-메틸아닐린



3.08g (19.3mmol)의 2-클로로-4-플루오로-6-메틸-아닐린 (N-아세틸-4-플루오로-2-메틸아닐린을 염소화하고 가수분해하여 제조함), 3.48 g (20.3mmol)의 4-브로모톨루엔을 55ml의 톨루엔 중에 용해시키고, 3.43g (36mmol)의 나트륨 tert-부톡시드, 166mg (0.82mmol)의 트리-tert-부틸포스핀 및 460mg (0.8mmol)의 비스-디벤질리덴아세톤-팔라듐(0)을 첨가한 후, 이 혼합물을 질소 하에 교반하면서 90 °C까지 40 분 동안 가열한다. 보통의 산 수용액 후처리(50ml의 물, 10ml의 농염산, 1g의 히플로, 여과, 유기상을 물로 세척, 건조, 증발)를 하여 5.5g의 조 생성물을 얻으며, 이 조 생성물은 실리카 및 용출제로서 헵탄을 사용하여 플래쉬-크로마토그래피에 의해 정제하여 3.52 g의 N-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸페닐)-4-메틸아닐린을 오일성 물질로 얻을 수 있다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.18 (s, 3H, CH₃); 6.37 (d, 2H, H-C(2,6)); 6.92 [d, 2H, H-C(3,5)]; 7.19 (dd, 1H, H-C(5')); 7.32 (s, 1H, NH); 7.35 (dd, 1H, HC(3')).

실시예 1d: N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-4-메틸아닐린

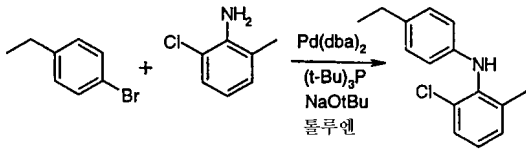


1.02g (7.2mmol)의 2-클로로-6-메틸아닐린, 1.23g (7.2mmol)의 4-브로모톨루엔, 1.15g (12mmol)의 나트륨 tert-부톡시드, 160mg (0.7mmol)의 트리-tert-부틸포스핀 및 130mg (0.23mmol)의 비스-디벤질리덴아세톤-팔라듐(0)을 50ml의 톨루엔 중에서, 질소하에 90 °C에서 20 분 동안 그리고 60 °C에서 밤새 반응시킨다. 수성 후처리(3N HCl, 히플로, 유기상을 물로 세척) 및 실리카 상에서 용출제로서 헵탄/톨루엔 (4:1)을 사용하여 플래쉬-크로마토그래피하여 1.49g의 N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-4-메틸아닐린을 얻는다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 2.21 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2.29 (s, 3H, C-4-CH₃); 5.61 (s,br, 1H, NH); 6.57 [d, 2H, HC(2,6)]; 7.04 [d, 2H, HC(3,5)]; 7.07 [t under signal at 7.04, 1H, HC(4')]; 7.16 [d, 2H, H(C5')]; 7.33 [d, 1H, H(C3')].

부산물로서 N,N-비스-p-톨릴-2-클로로-6-메틸아닐린 (9mg)을 단리한다.

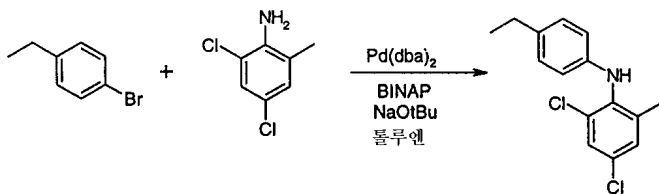
실시예 1e: N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-4-에틸아닐린



50ml의 톨루엔 중의 5.2 g (37mmol)의 2-클로로-6-메틸아닐린 및 6.95 g (37.6 mmol)의 4-에틸 브로모벤젠의 용액에 6.5 g (68 mmol)의 나트륨 tert-부톡시드, 180 mg (0.89 mmol)의 트리-tert-부틸포스핀 (2 ml의 톨루엔 중에 용해됨) 및 300 mg (0.52 mmol)의 비스-디벤질리덴아세톤 팔라듐(0)을 가한다. 이 혼합물을 질소하에 90 °C까지 3 시간 동안 가열하고, 이어서 실온까지 냉각시킨다. 히플로 (1g), 물 (30ml) 및 농염산 (10ml)을 가하고, 30 분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 여과한다. 유기상을 물로 2회 세척하고 (30ml), 증발시킨다. 잔류물을 실리카 (75g) 상에서 헥산으로 용출시켜 플래쉬-크로마토그래피하여 5.3g (21.6mmol, 58%)의 N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-4-에틸아닐린을 거의 무색의 액체로 얻는다.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 1.10 (t, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2.10 [s, 3H, CH₃-C(6')]; 2.50 (q, 2H, CH₃- $\underline{\text{CH}}_2\text{-}$); 5.54 (s, br, 1H, NH); 6.48 [d, 2H, HC(2,6)]; 6.93 [t, 1H, H(C4')]; 6.95 [d, 2H, HC(3,5)]; 7.05 [d, 1H, HC(5')]; 7.22 [d, 1H, HC(3')].

실시예 1f: N-(2',4'-디클로로-6'-메틸페닐)-4-에틸아닐린



2,4-디클로로-6-메틸아닐린 (3.313g, 18.8mmol), 4-에틸 브로모벤젠 (3.64g, 20mmol), 나트륨 tert-부톡시드 (3.41g, 35mmol), 라세믹 BINAP (0.274g, 0.44mmol), 비스-디벤질리덴아세톤-팔라듐(0) (250mg, 0.43mmol) 및 톨루엔 (50ml)의 혼합물을 질소하에 22 시간 동안 환류한다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물 (40ml), 농염산 (10ml), 히플로 (1.7g)로 처리하고, 추가 30 분 동안 교반하고 여과한다. 유기상을 물로 2회 세척하고 증발시킨다. 상기 조 생성물 (6.88g)을 플래쉬-크로마토그래피 (실리카, 톨루엔)하여 2.93 g의 N-(2',4'-디클로로-6'-메틸페닐)-4-에틸아닐린을 얻는다.

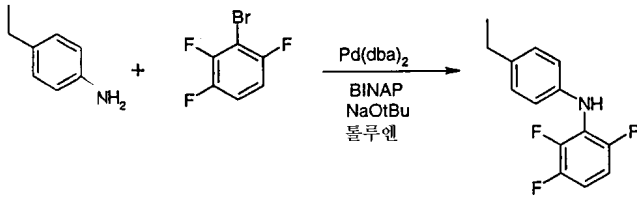
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 1.15 (t, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2.08 (s, 3H, C-6',CH₃); 2.50 (q, 2H, CH₃- $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ar}$); 5.42 (s, br., 1H, NH); 6.50 [d, 2H, HC(2,6,)]]; 6.96 [d, 2H, HC(3,5)]; 7.10 [s, 1H, HC(5')]; 7.25 [s, 1H, HC(3')].

BINAP을 트리-tert-부틸포스핀으로 대체할 경우, 상기 반응은 85 °C에서도 더욱 빨라진다. 그러나, 과량의 4-에틸 브로모벤젠을 사용하는 경우 부산물로서 상당한 양의 N,N-디-(4-에틸페닐)-2',4'-디클로로-6'-메틸아닐린이 생성된다. 이 부산물을 고체 상태로 분리할 수 있다.

mp: 74-75 °C;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.24 (t, 6H, CH₂- $\underline{\text{CH}}_3$); 2.09 (s, 3H, C-6',CH₃); 2.61 (q, 4H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$); 6.89 [d, 4H, HC(2,6)]; 7.06 [d, 4H, HC(3,5)]; 7.20 [s, 1H, HC(5')]; 7.36 [s, 1H, HC(3')]; MS: 383 (M⁺), 368 (M-CH₃), 354 (M-CH₂CH₃).

실시예 2: N-(2',3',6'-트리플루오로페닐)-4-에틸아닐린

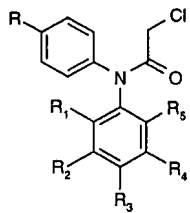


10g의 톨루엔 중의 1.21g의 4-에틸아닐린, 1.10g의 2,3,6-트리플루오로-브로모벤젠의 용액에 연속하여 3 ml의 톨루엔 중의 350 mg의 BINAP 및 300 mg의 비스-디벤질리덴아세톤-팔라듐 (0) [Pd(dba)₂] 그리고 3 ml의 톨루엔 중의 0.9 g의 나트륨 tert-부톡시드를 가한다. 이 혼합물을 질소로 플라싱하고, 6 시간 동안 환류하에 가열한다. 실온까지 냉각시킨 후, 물 (30 ml), 농염산 (10 ml) 및 히플로(1 g)를 가하고 1 시간 동안 계속 교반한다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 각 상으로 분리한다. 유기상을 물로 3회 세척하고, 마그네슘 술페이트를 사용하여 건조시키고, 건조될 때까지 증발시킨다. 이 잔류물을 다음 단계에서 그대로 사용할 수도 있고, 실리카 상에서 톨루엔을 용출제로 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 정제하여 1.13 g의 N-(2',3',6'-트리플루오로페닐)-4-에틸아닐린을 얻을 수 있다.

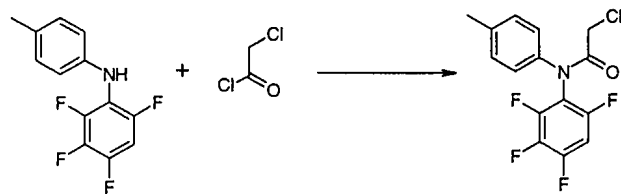
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 1.14 (t, 7.7Hz, 3H, CH₃-CH₂-Ar); 2.53(q, 7.7Hz, 2H, CH₃-CH₂-Ar); 5.29 (br. s, 1H, NH); 6.7-6.81 [m, 2H, C-4',H, HC(5')]; 6.75 [d, 2H, HC(2,6)]; 7.02 [d, 8.5Hz, 2H, HC(3,5)].

화학식 VIII의 디페닐아민 화합물(예를 들어 상기 실시예 1 및 2에서 제조된 것)을 실시예 3에 기술한 바와 같이 화학식 VII의 상응하는 화합물로 전환시킨다.

<화학식 VII>

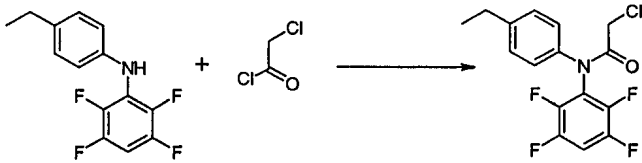


실시예 3a: N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린



N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-4-메틸아닐린 (0.82g, 3.2 mmol) 및 클로로 아세틸클로라이드 (1.6g)의 혼합물을 교반하면서 질소하에 90 °C까지 1.3 시간 동안 가열한다. 과량의 산성 클로라이드를 파괴하기 위하여, 2-프로판올 및 물 (각각 2 ml)을 가하고, 밤새 실온에서 계속 교반하였다. 톨루엔 (20ml)를 가한 후, 이 혼합물을 중탄산나트륨으로 추출하고, 유기상을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 톨루엔)하여 N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린 (0.98g, 2.95mmol)을 오일 상태로 얻는다.

실시예 3b: N-(2',3',5',6'-테트라플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린

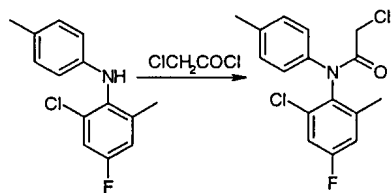


N-(2',3',5',6'-테트라플루오로페닐)-4-에틸아닐린 (2.05g) 및 클로로 아세틸클로라이드 (1.99g)를 용매 없이 혼합하고, 교반하면서 질소하에 90 °C까지 20 시간 동안 가열한다. 냉각시킨 후, 테트라히드로푸란 (10ml) 및 중탄산나트륨 수용액을 가하고, 1 시간 동안 계속 교반한다. 유기상을 톨루엔으로 희석하고, 물로 3회 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시킨다. 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 톨루엔)하여 N-(2',3',5',6'-테트라플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린 (1.84g)을 헵탄으로부터 재결정화되는 고체 상태로 얻는다.

mp.: 72 °C

¹H-NMR (400MHz, DMF-d7, 140 °C): 1.25 (t, 3H, CH₃); 2.70 (q, 2H, CH₂); 4.28 (s, 2H, CH₂-CO); 7.35 [d, 2H, HC(3,5)]; 7.43 [d, 2H, HC(2,6)]; 7.65 [tt, 1H, HC(4')].

실시예 3c: N-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린

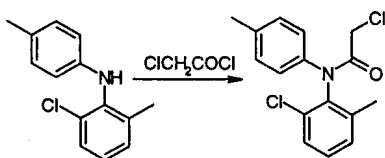


1.32g의 N-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸페닐)-4-메틸아닐린을 90 °C에서 30 분 동안 클로로아세틸클로라이드 (1.76g)와 반응시킨다. 이 냉각된 혼합물을 톨루엔 (20ml) 및 탄산나트륨 수용액과 함께 30 분 동안 교반하고, 유기상을 증발시킨다. 잔류물을 실리카 상에서 톨루엔을 사용하여 플래쉬-크로마토그래피하여 1.04g의 N-(2'-클로로-4'-플루오로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린을 헵탄/2-프로판올 (9:1)으로부터 재결정화되는 고체 상태로 얻는다.

mp.: 96-97 °C.

¹H-NMR (400MHz, DMF-d7, 120 °C, 모든 피크들이 넓게 또는 분리되어 나타난다): 2.43 (s, 3H, CH₃); 4.31 (s, 2H, Cl-CH₂-CO); 7.31 [d, 1H, HC(5')]; 7.32 그리고 7.40 [AB, 4H, C-HC(2,6) 및 HC(3,5)]; 7.45 [s, 1H, HC(3')].

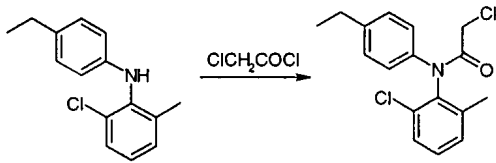
실시예 3d: N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린



2.21g의 클로로아세틸클로라이드 중의 N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-4-메틸아닐린 (1.4g)의 용액을 90 °C까지 4 시간 동안 가열한다. 이 혼합물을 톨루엔 (25ml)으로 희석하고, 실온까지 냉각시키고, 탄산나트륨 수용액으로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 [57g 실리카, 톨루엔 및 톨루엔/에틸아세테이트 (98:2)]하여 1.45g의 헵탄으로부터 재결정화되는 N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린을 얻는다.

mp: 113-114°C.

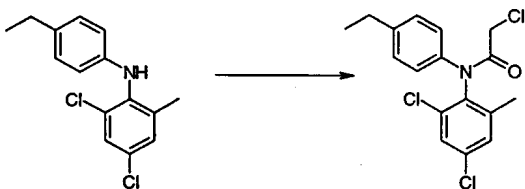
실시예 3e: N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린



N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-N-4-에틸아닐린 (4.95 g, 20 mmol)을 클로로 아세틸클로라이드 (3.23 g, 28.5 mmol)로 처리하고, 이 혼합물을 질소하에 95 °C에서 40 분 동안 교반하면서 가열한다. 2-프로판올 (5 ml)을 가하고 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 톨루엔으로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액으로 세척한다. 유기상을 물로 세척하고 건조될 때까지 증발시킨다. 실리카 (55g) 상에서 용출제로서 톨루엔을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 5.66 g (17.6mmol, 88%)의 N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린을 점성 액체 상태로 얻는다.

¹H-NMR (400MHz, DMF-d7, 140 °C): 1.22 (t, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 2.32 (s, 3H, CH₃-C6'); 2.65 (q, 2H, CH₃- $\underline{\text{CH}}_2\text{-}$); 4.12, 4.18 (AB, 2H, CH₂-Cl); 7.22 및 7.31 [각각 d, 각각 2H, HC(2,6) 및 HC(3,5)]; 7.3-7.5 [m, 3H, HC(3',4',5')].

실시예 3f: N-(2',4'-디클로로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린

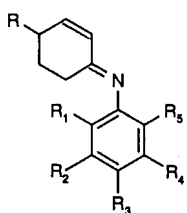


N-(2',4'-디클로로-6'-메틸페닐)-4-에틸아닐린 (4.83g: 부산물인 N,N-디-(4-에틸페닐)-2',4'-디클로로-6'-메틸아닐린과의 혼합물)을 4.18g의 클로로 아세틸클로라이드 중에 용해시키고, 100 °C까지 1.5 시간 동안 가열한다. 이 혼합물을 냉각시키고, 톨루엔 (50ml)으로 희석시키고, 중탄산나트륨 수용액으로 추출한다. 유기상을 증발시켜 건조시키고, 실리카 (75g) 상에서 톨루엔으로 용출시키면서 크로마토그래피하여 미반응 N,N-디-(4-에틸페닐)-2',4'-디클로로-6'-메틸아닐린 및 N-(2',4'-디클로로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린 (2.95g)을 얻는다. 결정화된 샘플은 83-84 °C에서 녹는다.

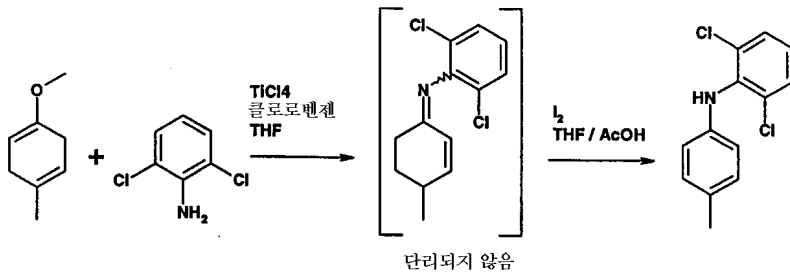
¹H-NMR (400MHz, DMF-d7, 140 °C): 1.22 (t, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 2.31 (s, 3H, C-6',CH₃); 2.56 (q, 2H, CH₃- $\underline{\text{CH}}_2\text{-}$); 4.20 (s, split, 2H, Cl-CH₂-CO); 7.35, 7.42 [각각 AB, 4H, HC(2,6) 및 HC(3,5)]; 7.40 [s, br. 1H, HC(5')], 7.53 [s, br, 1H, HC(3')].

별법으로, 화학식 VIII의 화합물은 실시예 4에 기술된 바와 같이, 1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔 또는 1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔을 상기 정의된 바와 같은 화학식 IV의 아닐린 유도체와 커플링시켜서 화학식 XIII (또는 그의 토토머)의 중간체 화합물을 얻고, 이어서 이것을 단리하지 않고 산화시켜서 화학식 VIII의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

<화학식 XIII>



실시예 4a: N-(2',6'-디클로로페닐)-4-메틸아닐린

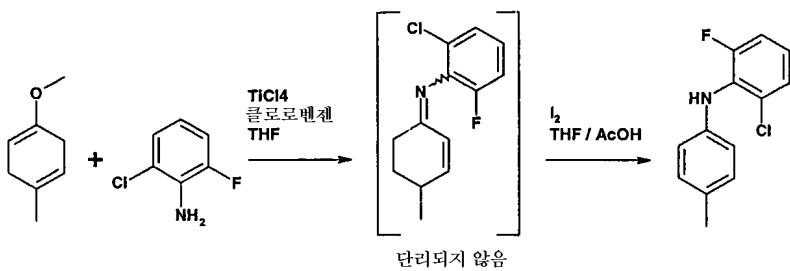


a) 4 ml의 테트라히드로푸란 및 35 ml의 클로로벤젠 중의 4.35 g의 2,6-디클로로-아닐린 용액을 -40 내지 -45 °C까지 냉각시킨다. 이 온도에서, 이 용액에 5.09 g의 티타늄-테트라클로라이드를 가하고, 이어서 5.0 g의 1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔을 가한다. 이 반응 혼합물의 온도를 약 -35 °C까지 오르도록 하고, 이 온도에서 2 시간 동안 교반한다. 이어서, 20 ml의 테트라히드로푸란 및 2.3 ml의 아세트산 중의 10.18 g의 요오드 용액을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 온도가 0 °C까지 오르도록 한다. 이 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안, 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서 3.4 g의 요오드를 상기 반응 혼합물에 가하고, 25 °C에서 추가 24 시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응 혼합물을 250 ml의 나트륨 비술피드 수용액 (38-40%) 및 400 ml의 탄산 나트륨 포화 수용액의 혼합물에 부어서 최종적으로 급냉시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고 (1x200 ml 그리고 2x100 ml), 에틸 아세테이트 상을 합쳐서 100 ml의 물로 세척한다. 유기상을 무수 나트륨 술파이트 상에서 건조시키고, 진공중에서 증발시켜 11.44 g의 어두운 색의 슬러리를 얻었다. 이 슬러리를 헥산/t-부틸-메틸에테르 중에 용해시키고, 이 용액을 실리카 겔로 여과하고, 용매를 증발시켜서 5.75 g의 조 생성물을 얻었다. 이 생성물을 그대로 다음 단계에서 사용할 수 있다. 별법으로, 그것을 예를 들어 실리카 겔 상에서 헥산/t-부틸-메틸에테르 (9:1)을 용출제로 사용하여 칼럼 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 N-(2',6'-디클로로페닐)-4-메틸아닐린을 얻을 수 있다.

¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ2.31(s, 3H, CH₃), 3.6-4.8(broad signal, 1H, NH), 6.68(d, J= 8 Hz, 2H, H-C(2) 그리고 H-C(6)), 7.02-7.12 (m, 3H, H-C(3), H-C(5) 그리고 H-C(4')), 7.38 (d, J= 8 Hz, 2H, H-C(3')) 그리고 H-C(5'))

MS(EI): m/z 251(M⁺), 216(M-Cl)⁺, 181(M-2Cl)⁺

실시예 4b: N-(2'-클로로-6'-플루오로-페닐)-4-메틸아닐린



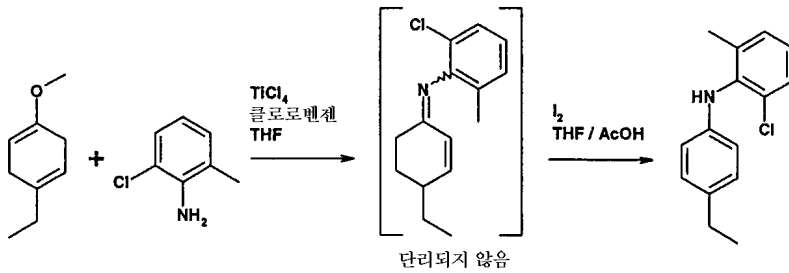
4 ml의 테트라히드로푸란 및 35 ml의 클로로벤젠 중의 3.91 g의 2-클로로-6-플루오로-아닐린 용액을 -40 내지 -45 °C까지 냉각시킨다. 이 온도에서, 이 용액에 5.09 g의 티타늄-테트라클로라이드를 가하고, 이어서 5.0 g의 1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔을 가한다. 이 반응 혼합물의 온도를 약 -35 °C까지 오르도록 하고, 이 온도에서 2 시간 동안 교반한다. 이어서, 20 ml의 테트라히드로푸란 및 2.3 ml의 아세트산 중의 10.18 g의 요오드 용액을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 온도가 0 °C까지 오르도록 한다. 이 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안, 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서 3.4 g의 요오드를 상기 반응 혼합물에 가하고, 25 °C에서 추가 24 시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응 혼합물을 250 ml의 나트륨 비술피드 수용액 (38-40%) 및 400 ml의 탄산 나트륨 포화 수용액의 혼합물에 부어서 최종적으로 급냉시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고 (1x200 ml 그리고 2x100 ml), 에틸 아세테이트 상을 합쳐서 100 ml의 물로 세척한다. 유기상을 무수 나트륨 술파이트 상에서 건조시키고, 진공중에서 증발시켜 황색 점성 액체를 얻었다. 이 액체를 헥산/t-부틸-메틸에테르 중에 용해시키고, 이 용액을 실리카 겔로 여과하고, 용매를 증발시켜서 4.33 g의 조 생성물을 얻었다. 이 생성

물을 그대로 다음 단계에서 사용할 수 있다. 별법으로, 그것을 예를 들어 실리카 겔 상에서 헥산/t-부틸-메틸에테르 (9:1) 을 용출제로 사용하여 칼럼 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 N-(2'-클로로-6'-메틸-페닐)-4-에틸아닐린을 얻을 수 있다.

¹H-NMR (DMSO-d⁶, 500 MHz, 300K) δ2.17(s, 3H, CH₃); 6.53[dd, J = 8.5Hz, J_{H-F} = 1.5Hz, 2H, HC(2) 그리고 HC(6)], 6.94[d, J = 8.0Hz, 2H, HC(3) 그리고 HC(5)], 7.16[ddd, J = 8.0Hz, J_{H-F} = 6.0Hz, 1H, HC(4')], 7.25[ddd, J = 8.0, 1.5Hz, J_{H-F} = 8.0, 1H, HC(5')]; 7.34[ddd, J = 8.0, 1.5Hz, J_{H-F} = 1.5, 1H, HC(3')]; 7.63(s, 1H, NH).

MS(EI) m/z 235 (100, M⁺), 200 (35, (M-Cl)⁺), 185 (55)

실시예 4c: N-(2'-클로로-6'-메틸-페닐)-4-에틸아닐린



3.5 ml의 테트라히드로푸란 및 31 ml의 클로로벤젠 중의 3.0 g의 2-클로로-6-메틸-아닐린 용액을 -40 내지 -45 °C까지 냉각시킨다. 이 온도에서, 이 용액에 4.01 g의 티타늄-테트라클로라이드를 가하고, 이어서 6.18 g의 1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔을 가한다. 이 반응 혼합물의 온도를 약 -35 °C까지 오르도록 하고, 이 온도에서 3 시간 동안 교반한다. 이어서, 16.4 ml의 테트라히드로푸란 및 1.8 ml의 아세트산 중의 8.06 g의 요오드 용액을 상기 반응 혼합물에 가하고, 온도가 0 °C까지 오르도록 한다. 이 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안, 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 2.68 g의 요오드를 상기 반응 혼합물에 가하고, 25 °C에서 추가 24 시간 동안 계속 교반하였다. 다시 2.68 g의 요오드를 상기 반응 혼합물에 가하고, 25 °C에서 추가 72 시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응 혼합물을 250 ml의 나트륨 비술피트 수용액 (38-40%) 및 450 ml의 탄산 나트륨 포화 수용액의 혼합물에 부어서 최종적으로 급냉시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고 (1x200 ml 그리고 2x100 ml), 에틸 아세테이트 상을 합쳐서 100 ml의 간수로 세척한다. 유기상을 무수 나트륨 술피드 상에서 건조시키고, 진공중에서 증발시켜 어두운 색의 점성 액체를 얻었다. 이 액체를 헵탄/톨루엔 중에 용해시키고, 이 용액을 실리카 겔로 여과하고, 용매를 증발시켜서 2.0 g의 조 생성물을 얻었다. 이 생성물을 그대로 다음 단계에서 사용할 수 있다. 별법으로, 그것을 예를 들어 실리카 겔 상에서 헵탄/톨루엔 (7:3)을 용출제로 사용하여 칼럼 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 N-(2'-클로로-6'-메틸-페닐)-4-에틸아닐린을 얻을 수 있다.

¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ1.24 (t, J= 7.5 Hz, 3H, H₃C(8)), 2.22 (s, 3H, H₃C-C(2')), 2.61 (q, J= 7.5 Hz, 2H, H₂C(7)), 4.0-5.5 (broad signal, 1H, NH), 6.60 (d-like, J= 8 Hz, 2H, H-C(2) 및 H-C(6)), 7.02-7.10 (m, 3H, H-C(3), H-C(5) 및 H-C(4')), 7.10-7.20 (m, 1H, H-C(3')), 7.33 (d-like, J= 9 Hz, 1H, H-C(5')).

MS: m/z 245(M⁺), 230, 214, 194, 180.

실시예 4의 1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔 및 1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔 출발 물질은 문헌에 공지된 방법에 따라서 제조한다.

1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔



문헌[G.S.R. Subba Rao, D. K. Banerjee, L. Uma Devi and Uma Sheriff, Australian Journal of Chemistry 1992, 45, p. 187-203]에 공지된 방법에 따라 제조함.

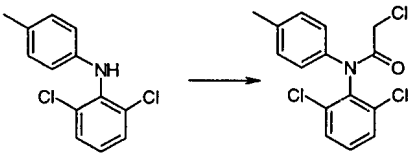
1-메톡시-4-에틸시클로헥사-1,4-디엔



1-메톡시-4-메틸시클로헥사-1,4-디엔에 대해서 상기 제시한 동일한 문헌의 방법에 따라서 화합물 4를 제조하였다.

실시에 4의 화합물을 예를 들어 상기 실시에 3 및 하기 실시에 5에 기술된 바와 같이 화학식 VII의 상응하는 화합물로 전환시킨다.

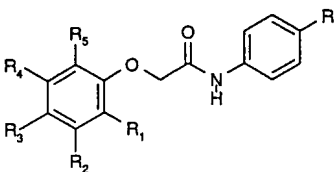
실시에 5: N-(2',6'-디클로로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린



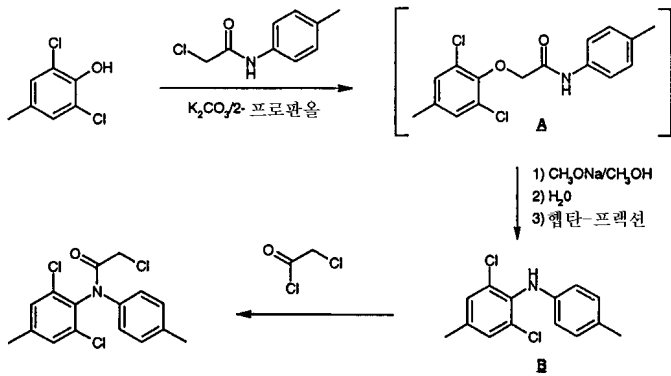
N-(2',6'-디클로로페닐)-4-메틸아닐린 (4.86g)을 90 °C에서 2 시간 동안 클로로아세틸클로라이드 (3.92g)와 반응시킨다. 톨루엔으로 희석한 후, 이 혼합물을 탄산나트륨 수용액(2회), 40 % 나트륨 비술피트 수용액 및 물로 세척한다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄) 증발시킨다. 이 잔류물을 에탄올 (12g)로부터 재결정화하여 N-(2',6'-디클로로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린 (2.83g)을 얻는다. mp: 129.5-130 °C.

별법으로, 화학식 VII의 화합물은 화학식 IX의 화합물을 스마일 타입의 재배열을 하여, 상기 정의된 바와 같은 화학식 VIII의 중간체를 제조하고, 이것을 단리하지 않고 하기 실시에 기술된 바와 같이 화학식 VII의 화합물로 전환하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

<화학식 IX>



실시에 6a: N-(2',6'-디클로로-4'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린



12g (67 mmol)의 2,6-디클로로-4-메틸페놀을 25 ml의 2-프로판올에 용해시키고, 이어서 10.5g (76 mmol)의 탄산칼륨 및 12.8g (70 mmol)의 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드를 가한다. 이 혼합물을 4 시간 동안 환류한다. 이때 **A**: 2-(2',6'-디클로로-4'-메틸페녹시)-N-(4-메틸페닐)아세트아미드의 생성이 완결된다. 메탄올 중의 30% 나트륨 메틸레이트 용액 13.6ml를 서서히 가하고, 25ml의 용매를 증류시켜서 온도를 약 85 °C까지 올린다. 이 혼합물을 2 시간 동안 더 교반하여 **B**의 생성을 완결시킨다.

70 °C에서 25ml의 물을 가하여 2 상 용액을 얻는다. 아랫쪽 층은 버린다. 윗쪽 층을 20 ml의 헵탄-프랙션으로 희석하고, 2x 20 ml의 물로 세척한다. 유기상을 분리하고, 진공중에 농축시켜서 N-(2',6'-디클로로-4'-메틸페닐)-4-메틸아닐린을 조 오일로 얻는다.

GC/MS: 265(100, M⁺), 195(130).

이 오일을 90 °C까지 가열하고, 6.5ml의 클로로아세틸클로라이드로 처리한다. 2 시간 후, 이 혼합물을 60ml의 2-프로판올로 희석하고, 20 °C까지 냉각시켜서 씨드를 형성하였다(seeded). 침전된 현탁액을 0 °C까지 냉각시킨다. 결정들을 여과하여 단리하고, 차가운 2-프로판올로 세척하고, 건조시켜서 N-(2',6'-디클로로-4'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린을 얻는다. Mp: 140-141 °C.

¹H-NMR (DMF-d₇, 413K, 400Mz) 2.33 (s, 3H, CH₃); 2.40(s, 3H, CH₃); 4.18(s, 2H, CH₂); 7.22[d, 2H, HC(5) 및 HC(3)]; 7.38[d, 2H, HC(2) 및 HC(6)]; 7.42[s, 2H, HC(3') 및 HC(5')].

실시에 6b: N-(2'-클로로-6'-플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린

2-클로로-6-플루오로페놀로부터 출발하여 실시에 6a와 동일한 절차를 수행하였다.

Mp: 80-82 °C.

¹H-NMR (DMF-d₇, 393K, 400Mz) 2.4(s, 3H, CH₃); 4.3(s, 2H, CH₂); 7.35[d, 2H, HC(3) 및 HC(5)]; 7.43[ddd, 1H, HC(5')]; 7.48[d, 2H, HC(2) 및 HC(6)]; 7.55[d, 1H, HC(3')]; 7.6[ddd, 1H, HC(4')].

실시에 6c: N-(2',3',6'-트리플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린

2,3,6-트리플루오로페놀 및 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드로부터 출발하여 실시에 6a와 동일한 절차를 수행하였다. 조 중간체 N-(2',3',6'-트리플루오로페닐)-4-메틸아닐린을 톨루엔을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 여과하여 대량 정제하였다.

Mp: 49-50 °C.

¹H-NMR(DMF-d7, 413K, 400MHz) 1.24(t, 3H, CH₃); 2.70(q, 2H, CH₂-CH₃); 4.25(s, 2H, CH₂-Cl); 7.20[m, 1H, HC(5')]; 7.34[d, 2H, HC(3) 및 HC(5)]; 7.42[d, 2H, HC(2) 및 HC(6)]; 7.46[m, 1H, HC(4')].

실시에 6d: N-(2'-클로로-6'-플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린

2-클로로-6-플루오로페놀 및 2-클로로-N-(4-에틸페닐)아세트아미드로부터 출발하여 실시예 6a와 동일한 절차를 수행하였다.

Mp: 67-68 °C.

¹H-NMR (DMF-d7, 413K, 500MHz) 1.23(t, 3H, CH₃); 2.68(q, 2H, CH₂-CH₃); 4.20(s, 2H, CH₂-Cl); 7.29[d, 2H, HC(3) 및 HC(5)]; 7.34[m, 1H, HC(5')]; 7.43[d, 2H, HC(2) 및 HC(6)]; 7.48[m, 2H, HC(3') 및 HC(4')].

실시에 6e: N-(2',6'-디클로로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린

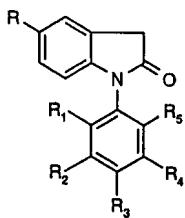
2,6-디클로로페놀 및 2-클로로-N-(4-메틸페닐)아세트아미드로부터 출발하여 실시예 6a와 동일한 절차를 수행하였다. 아세틸화 반응의 종료 시점에 이 혼합물을 소량의 톨루엔 (0.2 부)으로 희석하여 고화를 방지하였다.

Mp: 129-130 °C.

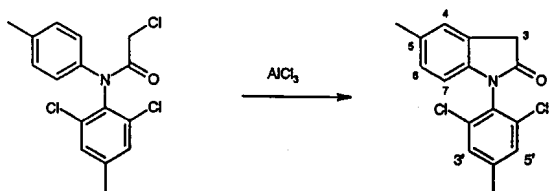
¹H-NMR(DMF-d7, 393K, 500Mz) 2.40(s, 3H, CH₃); 4.28(s, 2H, CH₂-Cl); 7.30[d, 2H, HC(3) 및 HC(5)]; 7.46[d, 2H, HC(2) 및 HC(6)]; 7.54[m, 1H, HC(4')]; 7.67[d, 2H, HC(3') 및 HC(5')].

실시에 7에 기술한 바와 같이 화학식 VII의 화합물을 고리화하여 화학식 II의 락탐을 얻는다.

<화학식 II>



실시에 7a: N-(2',6'-디클로로-4'-메틸페닐)-5-메틸옥신돌



6.85g (20 mmol)의 N-(2',6'-디클로로-4'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린 및 3.36g (26 mmol)의 알루미늄 클로라이드의 혼합물을 서서히 160-170 °C까지 가열하고, 이 온도에서 3-4 시간 동안 유지하였다. 이렇게 하는 동안 용융물 속으로 질소를 계속하여 버블링하였다. 이 혼합물을 20 ml의 톨루엔으로 희석하고, 20 ml의 따뜻한 물에 가하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고 증발시켰다. 잔류물을 20 ml의 2-프로판올로부터 결정화하여 N-(2',6'-디클로로-4'-메틸페닐)-5-메틸옥신돌을 얻었다.

Mp: 153-154 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500Mz, 300K) 2.29 [s, 3H, CH₃-C(5)]; 2.41[s, 3H, CH₃-C(4')]; 3.81(s, 2H, CH₂); 6.27 [d, 1H, HC(7)]; 7.00 [d, 1H, HC(6)]; 7.19 [s, 1H, HC(4)]; 7.58 [s, 2H, HC(3') 및 HC(5')].

실시예 7b: N-(2'-클로로-6'-플루오로페닐)-5-메틸옥신돌

실시예 7a와 동일한 절차를 수행하였다.

Mp:137-138 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, 300K) 2.27(s, 3H, CH₃); 3.83(s, 2H, CH₂) 6.35[d, 1H, HC(7)]; 7.01[d, 1H, HC(6)]; 7.19 [s, 1H, HC(4)]; 7.52 [d, 1H, HC(5')]; 7.60 [d, 1H, HC(3')], 7.63 [d, 1H, HC(4')].

실시예 7c: N-(2',3',6'-트리플루오로페닐)-5-에틸옥신돌

실시예 7a와 동일한 절차를 수행하였다. 4 시간의 반응 후, 10 % 추가 알루미늄 클로라이드를 가하였다. 전체 반응 시간은 6 시간이었다.

Mp: 171-172 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500Mz, 300K) 1.18 (t, 3H, CH₃); 2.60[q, 2H, CH₂-CH₃]; 3.89[s, 2H, CH₂-CO]; 6.62 [d, 1H, HC(7)]; 7.09[d, 1H, HC(6)]; 7.25 [s, 1H, HC(4)]; 7.46 [m, 1H, HC(5')]; 7.76 [m, 1H, HC(4')].

실시예 7d: N-(2'-클로로-6'-플루오로페닐)-5-에틸옥신돌

실시예 7c와 동일한 절차를 수행하였다.

Mp: 129-130 °C.

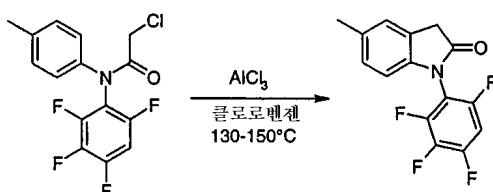
¹H-NMR (DMSO- d₆, 300K, 500Mz) 1.18 (t, 3H, CH₃); 2.59 [q, 2H, CH₂-CH₃]; 3.86 (s, 2H, CH₂-CO); 6.39 [d, 1H, HC(7)]; 7.05 [d, 1H, HC(6)]; 7.24 [s, 1H, HC(4)], 7.59 [m, 1H, HC(5')]; 7.64 [m, 2H, HC(3') 및 HC(4')].

실시예 7e: N-(2',6'-디클로로페닐)-5-메틸옥신돌

실시예 7a와 동일한 절차를 수행하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, 300K) 2.30 (s, 3H, CH₃); 3.85 (s, 2H, CH₂); 6.29 [d, 1H, HC(7)]; 7.02 [d, 1H, HC(6)]; 7.22 [s, 1H, HC(4)], 7.62 [t, 1H, HC(4')]; 7.76 [d, 2H, HC(3') 및 HC(5')].

실시예 7f: N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-5-메틸옥신돌



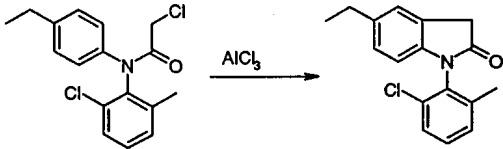
클로로벤젠 (2.5g) 중의 N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-N-클로로아세틸-4-메틸아닐린 (0.97g, 2.97mmol)의 용액을 알루미늄 트리클로라이드 (1.05g, 7.8mmol)로 처리하고, 이 혼합물을 오일 배스 (155 °C) 속에서 플라스크를 질소로

플러싱하면서 5 시간 동안 교반하면서 가열하였다. 톨루엔 (30ml) 및 물 (20ml)을 가하고, 실온에서 30 분 동안 계속 교반한다. 상들을 분리하고, 유기상을 염산 (2N) 및 물로 세척한다. 감압하에 증발시켜서 고형분 (0.84g, 2.85mmol)을 얻고, 이것을 2-프로판올로부터 재결정화하여 순수한 N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-5-메틸옥신돌을 얻는다.

mp. 172-173 °C.

¹H-NMR (300MHz, 300K, CDCl₃): 2.28 (s, 3H, CH₃); 3.65 [s, 2H, H₂C(3)]; 6.39 [d, 7.5Hz, 1H, HC(7)]; 6.85-7.0 [m, 1H, HC(5')]; 6.98 ud, 7.5Hz, 1H, HC(6)]; 7.09 [s, 1H, HC(4)].

실시에 7g: N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-5-에틸옥신돌

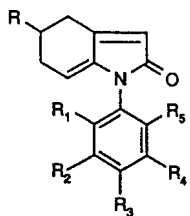


플라스크 속에서 N-(2'-클로로-6'-메틸페닐)-N-클로로아세틸-4-에틸아닐린 (2.08g)과 알루미늄 트리클로라이드 (1.16g)를 혼합하고, 이 혼합물을 질소로 플러싱한다. 이 플라스크를 오일 배쓰 (155-160 °C)에 넣고, 이 혼합물을 질소 스트립 하에서 4.5 시간 동안 교반한다. 이 혼합물을 약 100 °C까지 약간 냉각하고, 톨루엔 (30ml) 및 1N HCl (20ml)으로 처리하고, 30 분 동안 교반하는데, 이때 온도가 서서히 감소한다. 상 분리 후, 유기상을 1N HCl 및 물로 세척하고 건조시키고 (마그네슘 술페이트), 증발시킨다. 이 잔류물을 실리카 (86g) 상에서 5-20% 이소프로필 아세테이트를 함유하는 톨루엔을 용출제로 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻는다.

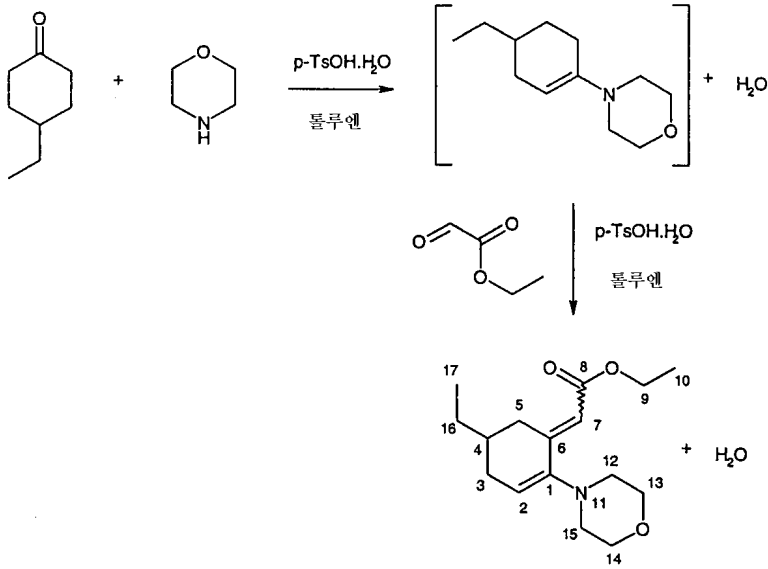
Mp: 125-126 °C.

별법으로, 화학식 II의 락탐은 화학식 III의 불포화 락탐(예를 들어 실시예 8에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다)을 산화시켜서 제조한다.

<화학식 III>



실시에 8: (5-에틸-2-모르폴린-4-일-시클로헥스-2-에닐리덴)-아세트산 에틸 에스테르



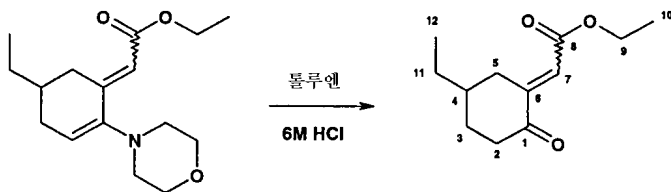
91.6 g의 4-에틸-시클로헥산온, 73.6 g의 모르폴린 그리고 2 g의 p-톨루엔-술폰산 1수화물을 400 ml의 톨루엔 중에 용해시킨다. 이 혼합물을 환류하에 가열하고, 생성된 물을 물 분리기로 제거한다. 약 24 시간 동안 반응시킨 후, 이 반응 혼합물을 100 °C까지 냉각시키고, 2 g의 p-톨루엔-술폰산을 가하고, 이어서 30 분 동안 157.22 g의 클리옥실산 에틸 에스테르를 가한다. 이 혼합물을 다시 환류하에 5 시간 동안 가열하고, 22 °C까지 냉각되도록 하였다. 용매를 진공 중에 증발시키고, 조 생성물을 140-150 °C/9.5⁻² mbar에서 진공 중에 증발시킨다.

¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, 277K) δ0.896 ppm (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(17)), 1.277 (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(10)), 1.20-1.45 (m, 2H, H₂C(16)), 1.50-1.62 (m, 1H, H-C(4)), 1.876 (ddd, J₁= 18 Hz, J₂= 9 Hz, J₃= 3 Hz, 1H, H-C(3)), 2.13 (m, 1H, H-C(5)), 2.35 (dt, J₁= 17 Hz, J₂= 5 Hz, 1H, H-C(3)), 2.55-2.65 (m, 2H, H-C(12) 및 H-C(15)), 2.72-2.80 (m, 2H, H-C(12) 및 H-C(15)), 3.55 (dm, J= 15Hz, 1H, H-C(5)), 3.74 (m, 4H, H₂C(13) 및 H₂C(14)), 4.152 (q, J= 7 Hz, 2H, H₂C(9)), 5.46 (dd, J₁= 5Hz, J₂= 3Hz, 1H, H-C(2)), 6.17 (broad s, 1H, H-C(7)). 화학식에 대해서 주어진 번호에 따라 부여함.

IR(필름): 2960, 1710, 1624, 1609, 1191, 1156 및 1120 cm⁻¹에서 강한 흡수.

MS(EI): m/z 279(M⁺), 250(M-C₂H₅)⁺, 234, 206(M-CO₂C₂H₅)⁺, 176, 164, 135, 84.

b) (5-에틸-2-옥소-시클로헥실리덴)-아세트산 에틸 에스테르의 합성



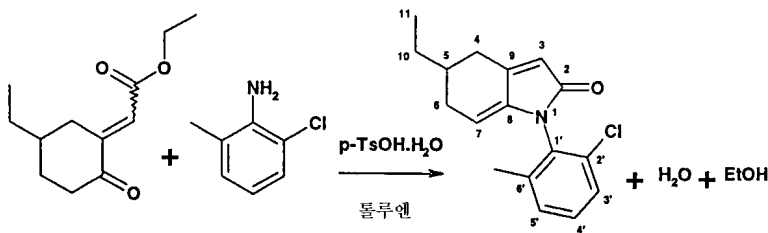
10 g의 [5-에틸-2-모르폴린-4-일-시클로헥스-2-에닐리덴]-아세트산 에틸 에스테르를 20 ml의 톨루엔 중에 용해시킨다. 12 ml의 6M HCl을 격렬히 교반하면서 적가하고, 이 반응 혼합물을 추가 60 분 동안 22 °C에서 교반한다. 유기층을 분리하고, 25 ml의 물로 2회 세척한다. 합쳐진 물 층을 25 ml의 톨루엔으로 추출한다. 합쳐진 톨루엔 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 증발시켜서 6.72 g의 [5-에틸-2-옥소-시클로헥실리덴]-아세트산 에틸 에스테르를 오일로 얻는다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz, 277K) δ0.935 ppm (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(12)), 1.259 (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(10)), 1.31-1.45 (m, 2H, H₂C(11)), 1.46-1.55 (m, 1H, H-C(5)), 1.59-1.69 (m, 1H, H-C(4)), 1.97-2.04 (m, 1H, H-C(5)), 2.296 (ddd, J= 17 Hz, 11 Hz 및 3Hz, 1H, H-C(3)), 2.383 (m, 1H, H-C(6)), 2.615 (dt, J= 17 및 4 Hz, 1H, H-C(6)), 3.57 (dm, J= 17 Hz, 1H, H-C(3)), 4.17 (q, J= 7 Hz, 2H, H₂C(9)), 6.42 (m, 1H, H-C(7)). 화학식에 대해서 주어진 번호에 따라 부여함.

IR(필름): 1719, 1698 및 1200 cm⁻¹에서 강한 흡수.

MS (EI): m/z 210(M⁺), 164(M-C₂H₅OH)⁺, 135.

c) 1-(2-클로로-6-메틸-페닐)-5-에틸-1,4,5,6-테트라히드로-인돌-2-온의 합성



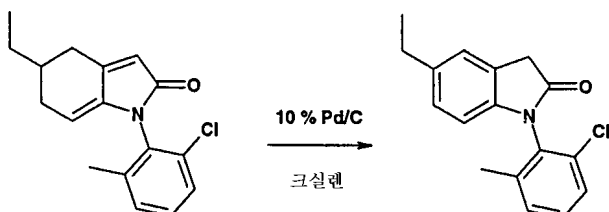
3.45 g의 2-클로로-6-메틸-아닐린을 26 ml의 톨루엔 중에 용해시킨다. 0.227 g의 p-톨루엔-술폰산 (1수화물)을 가하고, 이 혼합물을 환류하에 가열한다. 13 ml의 톨루엔 중의 5.0 g의 (5-에틸-2-옥소-시클로헥실리덴)-아세트산 에틸 에스테르 용액을 75 분 동안 적가하고, 생성된 물을 물 분리기로 모은다. 이 반응 혼합물을 환류하에 15 시간 동안 가열하고, 이때 응축되는 용매를 자주 제거하고 신규 톨루엔으로 대체한다. 후처리로서, 이 혼합물을 22 °C까지 냉각시키고, 격렬히 교반하면서 70 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액으로 처리한다. 층들을 분리하고, 톨루엔 상을 5% 시트르산 수용액, 최종적으로 염화나트륨 10 % 수용액으로 세척한다. 수성 상들을 70 ml의 톨루엔으로 세척하고, 톨루엔 상들을 합친다. 용매를 진공 중에 증발시켜서 7.1 g의 조 생성물을 고점성 오일로 얻는다. 이 조 생성물의 분석 샘플을 실리카 겔 상에서 톨루엔/에틸 아세테이트 (9:1)를 용출제로 사용하여 크로마토그래피하여 순수한 1-(2-클로로-6-메틸-페닐)-5-에틸-1,4,5,6-테트라히드로-인돌-2-온을 얻을 수 있다.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400MHz, 300K) δ0.894 ppm (t, J= 7Hz, 3H, H₃C(11)), 1.34-1.43 (m, 2H, H₂C(10)), 1.70-1.82 (m, 1H, H-C(5)), 1.90-2.02 (m, 1H, H-C(6)), 2.038 (s, 3H, H₃C(6')), 2.28-2.40 (m, 2H, H-C(4) 및 H-C(6)), 2.87 (dd, J₁= 17Hz 및 J₂= 4 Hz, 1H, H-C(4)), 5.14 (m, 1H, H-C(7)), 5.96 (broad s, 1H, H-C(3)), 7.3-7.5 (m, 3H, H-C(3'), H-C(4'), H-C(5')). 화학식에 대해서 주어진 번호에 따라 부여함.

IR (필름): 1703, 1660 및 1476 cm⁻¹에서 강한 흡수.

MS (EI): m/z 287 (M⁺), 272 (M-CH₃)⁺, 258 (M-C₂H₅)⁺, 252 (M-Cl)⁺.

d): N-(2-클로로-6-메틸-페닐)-5-에틸-옥신들의 합성

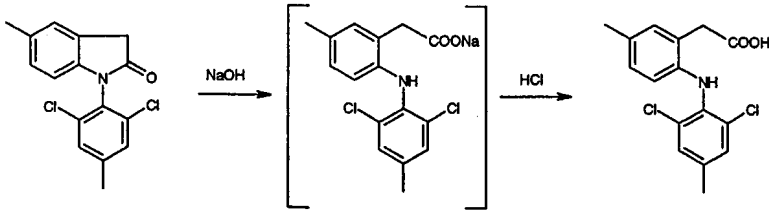


1-(2-클로로-6-메틸-페닐)-5-에틸-1,4,5,6-테트라히드로-인돌-2-온을 전통적인 방법, 예를 들어 크실렌을 환류시키면서 10% Pd-C을 사용하여 산화시켜서 N-(2-클로로-6-메틸-페닐)-5-에틸-옥신돌을 얻을 수 있다.

¹H-NMR 및 MS 스펙트럼은 실시예 7g 참조.

예를 들어 하기 실시예 9에 기술된 바와 같이 상기 정의된 바와 같은 화학식 II의 락탐을 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물로 전환시킨다.

실시예 9a: 5-메틸-2-(2',6'-디클로로-4'-메틸아닐리노)페닐아세트산



1.5g의 N-(2',6'-디클로로-4'-메틸페닐)-5-메틸옥신돌, 18ml의 에탄올 및 1ml의 물의 혼합물을 환류하에 가열한다. 1.9g의 30% 수산화나트륨 용액을 서서히 가하고, 4-5 시간 동안 계속 환류한다. 이 용액을 약 40 °C까지 냉각시키고, pH가 3-4 될 때까지 12ml의 물 중의 1.5g의 농염산 용액으로 서서히 처리한다. 얻어진 현탁액을 20 °C까지 냉각시킨다. 결정들을 여과하여 회수하고, 물로 세척하고 건조시켜서 5-메틸-2-(2',6'-디클로로-4'-메틸아닐리노)페닐아세트산을 얻는다.

Mp: 179-182 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300K, 500Mz) 2.22[s, 3H, CH₃-C(5)]; 2.32[s, 3H, CH₃-C(4')]; 3.67(s, 2H, CH₂); 6.18[d, 1H, HC(3)], 6.87[s, d, 1H, HC(4)]; 6.97(s, 1H, NH); 7.02[s, 1H, HC(6)]; 7.36[s, 2H, HC(3') 및 HC(5')]; 12.68 (br.s, 1H, COOH).

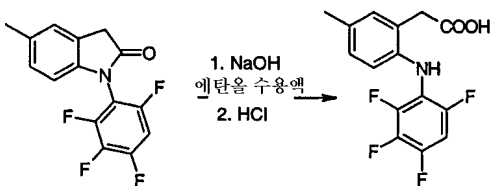
실시예 9b: 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산

실시예 9a와 동일한 절차를 수행한다.

Mp: 152-154 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz, 300K) δ2.21(s, 3H, CH₃), 3.64(s, 2H, CH₂); 6.42[dd, 1H, HC(3)], 6.90[dd, 1H, HC(4)], 7.01[d, 1H, HC(6)], 7.09(s, 1H, NH), 7.09[ddd, 1H, HC(4')], 7.23[ddd, 1H, HC(5')], 7.34[ddd, 1H, HC(3')], 12.67(s, 1H, COOH).

실시예 9c: 5-메틸-2-(2',3',4',6'-테트라플루오로아닐리노)-페닐아세트산



20 ml의 에탄올 및 5 ml의 물 중의 350 mg의 N-(2',3',4',6'-테트라플루오로페닐)-5-메틸옥신돌의 현탁액을 1.5 시간 동안 질소를 통과시켜서 탈기한다. 이어서, 260 mg의 30% 수산화나트륨 수용액을 가하고, 이 혼합물을 환류하에 6.5 시간

동안 가열한다. 이어서 대부분의 에탄올을 증류하여 제거하고, 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이어서 pH가 약 3이 되도록 서서히 1N 염산 (1.05g)을 가한다. 이어서 침전물을 여과하고, 에탄올/물 (1:1)로 세척하고, 실온에서 진공중에 건조시켜서 표제 화합물을 얻는다.

Mp: 145-146 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 2.23 (s, 3H, CH₃); 3.65 (s, 2H, CH₂-COO); 6.55 [s, 1H, HC(3)]; 6.92 [d, 1H, HC(4)]; 7.00 [s, 1H, HC(8)]; 7.20 (s, 1H, NH); 7.50 [m, 1H, HC(5')].

유사하게 화학식 II의 다른 락탐들을 실질적으로 상기 기술한 바와 같이 화학식 I의 화합물로 전환한다.