

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07C 51/12 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년11월02일 10-0641776 2006년10월26일
---------------------------------------	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2003-7010538	(65) 공개번호	10-2003-0076670
(22) 출원일자	2003년08월11일	(43) 공개일자	2003년09월26일
번역문 제출일자	2003년08월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/001271	(87) 국제공개번호	WO 2002/79134
국제출원일자	2002년02월07일	국제공개일자	2002년10월10일

(30) 우선권주장	01103284.4	2001년02월13일	유럽특허청(EPO)(EP)
	01127405.7	2001년11월23일	유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 호프만-에머리파비엔네
 독일79576바일암라인클라인후에닝거스트라쎄15

 스칼론미켈란젤로
 스위스체하-4127비르스펠덴바스러스트라쎄14

 스피파울
 스위스체하-4125리헨헬베티어스트라쎄5

(74) 대리인 김창세

심사관 : 문선흡

(54) 페닐아세트산 유도체의 제조 방법

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

화학식 I에서,

R^{2a}, R^{2b}는 서로 독립적으로, 수소; 할로젠; 저급 알콕시; 시아노; -COOH; 저급 알콕시카보닐; 또는 선택적으로 할로젠에 의해 치환되는 저급 알킬이고;

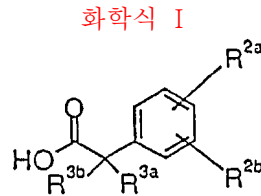
R^{3a}, R^{3b}는 서로 독립적으로, 수소; 저급 알킬; 저급 사이클로알킬이거나, 또는 함께 합쳐지는 경우 -(CH₂)_n- (n = 2, 3 또는 5)이다.

화학식 I의 화합물은 치료 활성 화합물, 예를 들면 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-(6-모폴린-4-일-4-o-톨릴-피리딘-3-일)-이소부티르아미드 또는 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-(2-모폴린-4-일-4-o-톨릴옥시-피리미딘-5-일)-이소부티르아미드의 제조에 귀중한 중간체이다.

명세서

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

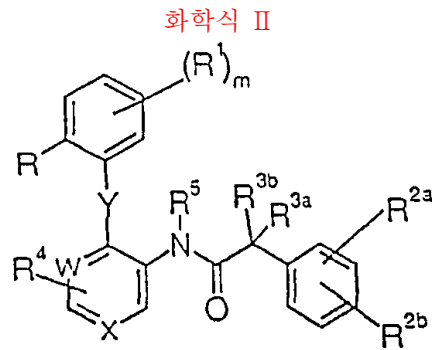


상기 식에서,

R^{2a}, R^{2b}는 서로 독립적으로, 수소; 할로젠; 저급 알콕시; 시아노; -COOH; 저급 알콕시카보닐; 또는 선택적으로 할로젠에 의해 치환되는 저급 알킬이고;

R^{3a}, R^{3b}는 서로 독립적으로, 수소; 저급 알킬; 저급 사이클로알킬이거나, 또는 함께 합쳐지는 경우 -(CH₂)_n- (n = 2, 3 또는 5)이다.

화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 치료 활성 화합물의 제조에 귀중한 중간체 생성물이다:



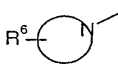
상기 식에서,

R은 수소; 저급 알킬; 저급 알콕시; 할로젠; 또는 트리플루오로메틸이고;

(R¹)_m은 서로 독립적으로, 수소 또는 할로젠이거나; 또는

R 및 R¹은 합쳐져서 -CH=CH-CH=CH-가 될 수 있고;

R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}는 상기한 의미를 갖고;

R⁴는 수소; 할로젠; 저급 알킬; 저급 알콕시; -N(R⁵)₂; -N(R⁵)S(O)₂-저급 알킬; -N(R⁵)C(O)R⁵ 또는 일반식 의 사이클릭 3차 아민이고;

R⁵는 서로 독립적으로, 수소; C₃₋₆-사이클로알킬; 벤질; 또는 저급 알킬이고;

R⁶은 수소; 하이드록시; 저급 알킬; -N(R⁵)CO-저급 알킬; 하이드록시-저급 알킬; 시아노; -CHO; 또는 선택적으로 알킬렌기에 의해 결합되는 5- 또는 6- 원 헤테로사이클릭기이고;

Y는 단일 결합; -(CH₂)_n-; -O-; -S-; -SO₂-; -C(O)-; 또는 -N(R⁵)-이고;

X는 =N-; -CH=; 또는 -C(Cl)=이고;

W는 -CH=; 또는 =N-이고;

m는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

화학식 II의 화합물의 예를 4-페닐-피리딘 유도체, 예를 들면 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-(6-모폴린-4-일-4-오-톨릴-피리딘-3-일)-이소부티르아미드 및 4-페닐-피리미딘 유도체, 예를 들면 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-(2-모폴린-4-일-4-오-톨릴옥시-피리미딘-5-일)-이소부티르아미드에서 찾을 수 있다. 놀랍게도, 화학식 II의 화합물이 뉴로키닌-1(NK-1, 물질 P) 수용체의 길항제라는 것이 발견되었다. 물질 P는 타키키닌 족의 펩티드에 속하는 자연적으로 발생하는 운데카펩티드로서, 타키키닌 족은 혈관의 평활근 조직에 대한 즉각적인 수축 작용 때문에 이런 이름으로 불린다. 물질 P에 대한 수용체는 G 단백질-결합된 수용체의 과족(superfamily)의 일원이다.

화학식 II의 화합물은 예를 들면 제 EP-A-1035115 호 및 제 WO 00/50398 호에 개시되어 있다.

본 명세서에서 사용된 일반 용어에 대한 하기의 정의는 당해 용어가 단독으로 사용되든지 또는 조합으로 사용되는지와 무관하게 적용된다.

본 명세서에 사용된 "저급 알킬"이란 용어는, C₁-C₇의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로서, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸 등을 가리킨다. 바람직한 저급 알킬기는 C₁-C₄ 알킬기이다. 바람직한 "할로겐으로 치환되는 저급 알킬"은 트리플루오로메틸이다.

"저급 알콕시"란 용어는, 알킬 잔기가 상기 정의된 바와 같고, 이것이 산소 원자에 의해 부착되는 기를 가리킨다.

"할로겐"이란 용어는, 염소, 요오드, 불소 및 브롬을 가리킨다.

"사이클로알킬"이란 용어는, C₃-C₇의 포화 카보사이클릭기를 가리킨다.

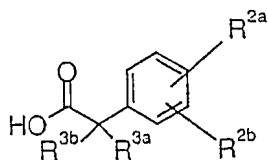
"사이클릭 3차 아민"이란 용어는, 예를 들면 피롤-1-일, 이미다졸-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 모폴린-4-일, 티오모폴린-4-일, 1-옥소-티오모폴린-4-일 또는 1,1-디옥소-티오모폴린-4-일을 가리킨다.

"5 또는 6 원 헤테로사이클릭"란 용어는, 예를 들면 피리디닐, 피리미디닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 푸릴, 피라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피페라지닐 또는 피페리딜을 가리킨다.

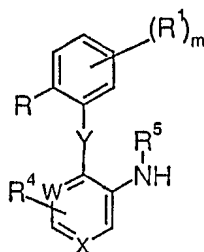
"아릴"이란 용어는, 5 또는 6 원 카보사이클릭 방향족 화합물 또는 결합 카보사이클릭 방향족 화합물, 예를 들면 페닐 또는 나프틸을 가리킨다.

화학식 II의 화합물을 예를 들면, 제 WO 00/50398 호에 따라 제조할 수 있다. 즉, 하기 화학식 I의 화합물을 상응하는 산 할로젠화물(염화물 또는 브롬화물)로 전환시키는 단계, 및 수득된 할로젠화물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계에 의해 제조할 수 있다:

화학식 I



화학식 III

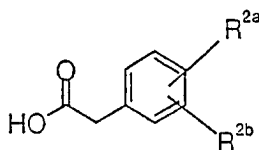


상기 식에서,

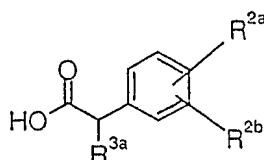
치환체의 정의는 상기한 바와 같다.

(BuLi과 같은 강염기의 존재 하에서) 하기 화학식 IV의 화합물을 R^{3a}-할로젠화물과 연속적으로 알킬화(2 회)시켜 하기 화학식 V 및 화학식 I의 화합물을 각각 수득하는 방법으로, 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다:

화학식 IV



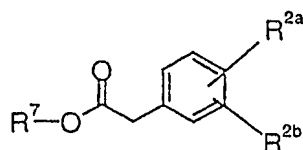
화학식 V



화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 이런 방법의 경우, 수율은 높지만 비싼 화학식 IV의 출발 물질을 사용해야만 한다. 더 우기, 화학식 I의 디알킬화된 생성물은, 보다 많은 양의 모노알킬화된 화학식 V의 중간체 및/또는 많은 양의 과알킬화된 화합물, 예를 들면 벤젠 고리에서 과알킬화된 화합물을 함유할 수 있다. 이런 부산물들은 결정화에 의해 제거하기 매우 어렵고 최종 생성 혼합물에서의 그 농도가 반응 조건에 따라 상당히 변한다. 따라서, 상기 공정은 대량 생산용으로는 부적합하다.

또한, 화학식 IV의 산은 하기 화학식 VI의 상응하는 에스테르로 전환될 수 있다:

화학식 VI



상기 식에서,

R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}는 상기에서 주어진 의미를 갖고,

R⁷은 저급 알킬이다.

그런 다음, 화학식 VI의 에스테르를 디알킬화시키고, 이어서 비누화시켜(또는 가수분해하여) 화학식 I의 화합물이 된다.

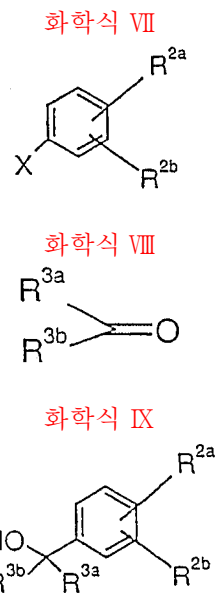
현행 기술에서 사용하는 방법에 대한 제 2 변형 방법으로 인해 상기 정제 문제가 극복될 수 있지만, 여기에는 추가적 에스테르화/비누화(가수분해) 단계가 포함되므로, 여전히 전체 제조 공정의 비용 및 복잡성을 증가시킨다.

그러므로 본 발명의 근본 목적은 상기 언급된 단점을 극복할 수 있는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

이런 문제점은

a) 하기 화학식 VII의 화합물의 그리냐르 유도체를 하기 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IX의 화합물을 수득하는 단계; 및

b) 강산 존재 하에 하기 화학식 IX의 화합물을 카보닐화시켜 상기 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 의해 해결된다:



상기에서,

X는 Cl, Br 또는 I이다.

본 발명에 따른 방법은 상기 통상적인 방법에 의해 제공되는 공정의 수율보다 높은 수율을 얻을 수 있게 하고, 주된 부산물이 관찰되지 않게 하며, 복잡한 정제 조작도 필요하지 않다.

게다가, 사용된 반응물(화학식 VII 및 VIII)은 상기 통상적인 방법에서 사용된 반응물(화학식 IV)보다 훨씬 저렴하고, 상업적으로 용이하게 이용가능하므로, 화학식 I의 화합물 및 이에 따른 화학식 II의 전체적 제조 비용이 상당히 감소된다.

그러므로 본 발명에 따른 방법은 화학식 II의 화합물의 대량 생산용으로 적당하다.

본 발명의 바람직한 태양에 따르면, R^{2a}, R^{2b}는 서로 독립적으로, 수소; 할로겐; 선택적으로 할로겐에 의해 치환되는 저급 알킬; 저급 알콕시; 또는 시아노이오; R^{3a}, R^{3b}는 서로 독립적으로, 수소; 저급 알킬; 저급 사이클로알킬이거나, 또는 함께 합쳐지는 경우 -(CH₂)_n- (n = 2, 3 또는 5)이다.

본 발명의 다른 바람직한 태양에 따르면, R^{2a}, R^{2b}는 서로 독립적으로, 저급 알콕시; 저급 알콕시카보닐; 또는 선택적으로 할로젠에 의해 치환되는 저급 알킬이고; R^{3a}, R^{3b}는 서로 독립적으로, 저급 알킬이거나 또는 함께 합쳐지는 경우 -(CH₂)₅-이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 태양에 따르면, 본 방법은 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)-2-메틸-프로피온산 제조용으로 응용된다.

그리냐르 반응(단계 a)이 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디프로필 에테르, 디부틸 에테르 등 중에서, 또는 에테르와 방향족 용매, 예를 들면 톨루엔 및 크실렌의 혼합물 중에서 일어난다. 그 반응은 대기압 및 15°C 내지 반응 혼합물 자체의 비등점 사이의 온도(환류)에서 수행된다. 화학식 IX의 알콜 중간체의 순도는 중요하지 않으나; 낮게는 70%, 화학식 I의 산의 제조용으로는 97%이상의 순도가 가능하다.

카보닐화 반응(b 단계)이 -20°C 내지 60°C, 보다 바람직하게는 10°C 내지 30°C의 온도 및 염화된 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 사염화 탄소 및 디클로로벤젠의 존재 하에서 수행되는 것이 바람직하다.

카보닐화 반응의 진행에는 강산의 첨가가 필수적이다. 바람직한 산은 화학식 C_nF_{2n+1}SO₃H(n = 0-20, 바람직하게는 0-6), C₂F₅O-C₂F₄SO₃H의 불화된 설폰산 및 그 혼합물이다. 산 FSO₃H, CF₃SO₃H 및 그의 혼합물이 특히 바람직하다. 강산은 바람직하게는 1 내지 10 몰 당량, 보다 바람직하게는 2 내지 5 몰 당량으로 첨가된다.

본 발명의 바람직한 태양에 따르면, 물이 b) 단계의 반응 혼합물에 5 몰 당량(화학식 IX의 알콜에 대한 몰 당량) 이하로, 바람직하게는 0.1 내지 1 몰 당량으로, 보다 바람직하게는 0.2 내지 0.7 몰 당량으로 첨가된다. 물의 첨가는 필수적이지는 않지만, 일반적으로 화학식 I의 화합물에 대한 선택성을 재현성있게 증가시킬 수 있게 한다. 상기 반응 조건 하에서 분해되어 물 및 CO를 생성하는, 포름산과 같은 시약의 첨가는 동일한 효과를 갖는다.

카보닐화는 1 내지 500 bar, 바람직하게는 10 내지 100 bar 및 보다 바람직하게는 20 내지 60 bar의 CO 압력에서 일어날 수 있다. 사용된 용매 1그램 당 화학식 IX의 알콜의 그램으로 정의된 농도는 1 내지 30%, 바람직하게는 1 내지 15%일 수 있고, 화학식 I의 화합물 수율 및 화학식 I의 화합물에 대한 선택성에 중요한 영향을 미치지 않는다.

반응기의 충전 도중 일어날 수 있는 화학식 IX의 알콜의 분해를 피하기 위해, 즉 카보닐화 개시 전에, 스케일이 큰 경우에는, CO 압력 하에서 이를 용매, 산 및 물(필요한 경우)의 혼합물에 첨가하는 것이 적절할 수 있다. 그 후, 카보닐화 반응은 거의 순간적으로 일어난다. 따라서, 카보닐화 단계는 세미-배치형 반응기 또는 연속 유동 반응기에서 수행될 수 있다.

본 발명의 또 다른 태양은 화학식 I의 화합물을 상응하는 산 할로젠화물(염화물 또는 브롬화물)로 전환시키는 단계 및 수득된 할로젠화물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 II를 수득하는 순차적인 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 화학식 I의 화합물은 a) 화학식 VII의 화합물의 그리냐르 유도체를 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 수득하는 단계; 및 b) 화학식 IX의 화합물을 카보닐화시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 방법으로 수득된다.

바람직하게는, 본 발명에 따른 방법은 치료 활성 화합물인 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-(6-모폴린-4-일-4-오-톨릴-피리딘-3-일)-이소부티르아미드 또는 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-(2-모폴린-4-일-4-오-톨릴옥시-피리미딘-5-일)-이소부티르아미드의 제조에 사용된다.

예로서, 본 발명의 바람직한 태양을 이제부터 기술할 것이다.

실시에

실시에 1

2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로판-2-올의 합성.

33°C에서 1.5 시간 동안 아르곤 하에서 450 ml의 디에틸 에테르 중의 16.10 g(0.659 mol)의 마그네슘 부스러기 (turnings)를 150 g(0.507 mol)의 3,5-비스-트리플루오로메틸브로모벤젠으로 처리하였다. 그 후, 100 ml의 디에틸 에테르 중의 아세톤 용액 56.0 ml(0.763 mol)을 16-22°C에서 교반 하에 첨가하였다. 1.5 시간 후에 약 20°C에서 110 ml의 25% 염화 암모늄 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 그 현탁액을 1시간 교반하였다. 유기상을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발시키고, 최종적으로 35°C 및 10 mbar에서 건조시켜, GC 분석 결과 99.2%의 순도를 갖고 융점이 59-60°C인 담황색 결정으로서 136.96 g의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로판-2-올을 수득하였다.

실시예 2

물을 첨가를 이용한 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)-2-메틸-프로피온산의 합성.

아르곤 하에서 185 ml 용량의 스테인레스 강 오토클레이브에 25 ml의 디클로로메탄, 22.30 ml(0.25mol)의 트리플루오로메탄설폰산 및 0.45 ml(25 mmol)의 물을 넣었다. 오토클레이브를 밀봉하고 30 bar의 CO로 가압했다. 그 후, 교반 하에 35 ml의 디클로로메탄 중의 14.13 g(50 mmol)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로판-2-올 용액을 20°C에서 펌프로 50분간 첨가하고 반응 혼합물을 추가적으로 2시간 교반하였다. 그 후, 오토클레이브를 배기시켜, 빙욕에서 이상성 반응 혼합물을 130 ml의 물 중의 13.2 g의 수산화 나트륨 용액으로 처리하였다. 유기상을 제거하고 수성상을 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과 후, 8-12°C에서 교반 하에 36.5%의 염산 용액 35 ml를 수성상에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산 나트륨으로 건조시킨 후에 유기상을 증발시키고, 고체 잔류물을 실온 및 10 mbar의 진공에서 건조시켰다. HPLC 분석 결과 99.0%의 순도를 갖고 융점이 105.5-107°C인 담갈색 결정으로서 14.98 g의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)-2-메틸-프로피온산을 단리하였다.

실시예 3

물을 첨가하지 않은 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)-2-메틸-프로피온산의 합성.

2 l 용량의 스테인레스 강 오토클레이브에 250 ml의 디클로로메탄 및 218.5 ml(2.45 mol)의 트리플루오로메탄설폰산을 아르곤 하에서 넣었다. 오토클레이브를 밀봉하고 30 bar의 CO로 가압했다. 그 후, 교반 하에 350 ml의 디클로로메탄 중의 136.7 g(0.49 mol)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로판-2-올 용액을 20°C에서 펌프로 50분간 첨가하고 반응 혼합물을 추가적으로 2시간 교반하였다. 실시예 2와 같은 분리 절차에 따르고, 수성상을 염산으로 산성화시킨 후, 침전물을 수득하고, 이를 여과에 의해 분리하고 55°C 및 10 mbar에서 일정한 중량이 될 때까지 건조시켰다. HPLC 분석 결과 98%의 순도를 갖고 융점이 106-106.5°C인 담황색 결정으로서 138.31 g의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)-2-메틸-프로피온산을 단리하였다.

실시예 4.1-4.6

표 1의 실시예들을 실시예 2 (물이 첨가된 경우) 또는 실시예 3 (물이 첨가되지 않은 경우)과 유사한 절차로 수행했다.

[표 1]

실시예 번호	총CH ₂ Cl ₂ 의 양 (ml)	SM ^{a)} (g)	설폰산 ^{b)} (ml)	H ₂ O (ml)	% 수율 (단리후)	% 함량 (HPLC)
4.1	37	2.7	4.5	0.1	96	98
4.2 ^{c)}	37	2.7	2.7	0.1	53	n.d.
4.3	60	14.1	22.3	미첨가	94	97
4.4	650	50	79.2	미첨가	96	97
4.5 ^{c)}	32	2.7	1.4 ^{d)}	미첨가	69	97
4.6 ^{c)}	32	2.7	2.3 ^{d)}	미첨가	86	98

a) SM: 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로판-2-올.
 b) 실시예 4.5 (FSO₃H 사용)를 제외하고는, 모든 실시예에서 사용된 설폰산은 CF₃SO₃H이다.
 c) P = 50 bar의 CO.
 d) 설폰산/SM의 몰비는 2.50이다.
 e) 설폰산/SM의 몰비는 3.00이다. 반응물을 추가로 3시간 동안 가열하였다.
 %수율은 GC로 측정하였다. n.d는 검출되지 않았음을 의미한다.

실시예 5.1-5.3

다양한 순도의 출발 물질들을 사용하여 표 2의 실시예들을 실시예 3(물이 첨가되지 않은 경우)과 유사한 절차로 수행했다.

[표 2]

실시예 번호	총CH ₂ Cl ₂ 의 양 (ml)	SM ^{a)} (g)	SM의 순도(GC)	CF ₃ SO ₃ H (ml)	% 수율 (단리후)	% 함량 (HPLC)
5.1	56	10.7	77	17.6	87	96
5.2	35	8.0	86	13.0	85	96

a) SM: 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로판-2-올.

실시예 6

a) 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸-프로피오닐 클로라이드의 합성.

15.0 g(50 mmol)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸-프로피온산을 0.75 ml의 DMF 존재 하에서 127.5 ml의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 8.76 ml(2 당량)의 옥살릴 클로라이드를 첨가하고, 생성된 용액을 회전 증발시켜 건조시켰다. 9 ml의 톨루엔을 첨가하고, 생성된 용액을 다시 회전 증발시킨 후, 고진공 하에서 건조시켜, HPLC 분석 결과 86%의 순도를 갖는, 황색 오일로서 16.25 g(양)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸-프로피오닐 클로라이드를 수득하였다.

NMR (250 MHz, CDCl₃): 7.86 (br s, 1H); 7.77 (br s, 2H, 3H_{arom}); 1.77 (s, 6H, 2CH₃).

b) 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-[4-(2-클로로-페닐)-6-모폴린-4-일-피리딘-3-일]-N-메틸-이소부티르아미드의 합성.

8.56 g(28.1 mmol)의 [4-(2-클로로-페닐)-6-모폴린-4-일-피리딘-3-일]-메틸-아민을 5.5 ml(1.4 당량)의 트리에틸아민 존재 하에서 50 ml의 디클로로메탄 중에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 10 ml의 디클로로메탄 중의 10.8 g(1.05 당량)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸-프로피오닐 클로라이드(단계 a) 용액을 천천히 첨가하고, 2 시간 후에 80 ml의 물을 첨가하였다. 15 분간 교반한 후, 상을 분리하고, 수성상을 2 부분의 80 ml 디클로로메탄으로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 80 ml의 물, 80 ml의 2% 수성 NaOH, 80 ml의 물 및 80 ml의 5% 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. -20°C에서 40 ml의 2-프로판올 및 20 ml의 에탄올로부터 결정화시켜, 융점 134.4-135.5°C의 백색 분말로서 14.2 g(86%)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-[4-(2-클로로-페닐)-6-모폴린-4-일-피리딘-3-일]-N-메틸-이소부티르아미드를 수득하였다.

실시예 7.1-7.4

서로 다른 출발 물질을 사용하여 실시예 7.1 - 7.4 (표 3)을 실시예 2 (물이 첨가된 경우)와 유사한 절차로 수행했다.

용매인 디에틸 에테르 중에서 아릴 그리냐르 시약과 상응하는 케톤을 반응시켜 카보닐화 기질을 제조하였다. 실험 7.4의 알콜을 크노켈(P. Knochel) 등의 문헌[Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1701]에 따라 제조하였다.

[표 3]

실시예 번호	기질, 조건	생성물	% 수율 (단리후)	% 함량 (GC)	분석
7.1	 2.65 g, 8.49 mmol CH ₂ Cl ₂ 35 ml CF ₃ CO ₂ H 3.6 ml H ₂ O 0.076 ml CO 51 bar	 (2.23 g)	78	89	m.p. 108°C (핵산으로 재결정 된 후, 순도98%) MS (M ⁺): 340.1
7.2	 1.50 g, 0.010 mmol CH ₂ Cl ₂ 35 ml CF ₃ CO ₂ H 4.5 ml H ₂ O 0.090 ml CO 30 bar	 (0.34 g)	19	93	m.p. 90°C (핵산/메탄올로 재결정 된 후, 순도99%) MS (M-H): 177.0
7.3	 1.67g, 10.0 mmol CH ₂ Cl ₂ 35 ml CF ₃ CO ₂ H 4.5 ml H ₂ O 0.09 ml CO 30 bar	 (0.69 g)	36	80	m.p. 115°C (t-부틸 메틸에테르로 재결정 된 후) MS (M-H): 193.1
7.4	 0.77g, 3.70 mmol CH ₂ Cl ₂ 35 ml CF ₃ CO ₂ H 1.7 ml H ₂ O 0.33 ml CO 30 bar	 (0.42 g)	55	95	m.p. 200°C (승화 후, 순도 98%) MS (M ⁺): 208.2

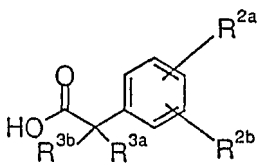
* 4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-벤조산 에틸 에스테르의 카보닐화 생성물은 4-(1-카복시-1-메틸-에틸)-벤조산 에틸 에스테르이다. 그러나, 상응하는 벤조산은 a) 최소한 일부는 이미 과량의 물을 이용한 산-촉매화 반응으로 카보닐화 반응 중에, 그리고 b) 이것이 수성 수산화 나트륨으로 추출될 때, 비누화에 의한 반응 혼합물의 후처리 과정 동안에 수득된다.

(57) 청구의 범위

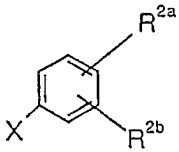
청구항 1.

- a) 하기 화학식 VII의 화합물의 그리냐르 유도체를 하기 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IX의 화합물을 수득하는 단계; 및
- b) $C_nF_{2n+1}SO_3H$ ($n = 0$ 내지 20), $C_2F_5O-C_2F_4SO_3H$ 및 그의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 강산 존재 하에, 하기 화학식 IX의 화합물을 카보닐화시켜 하기 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법;

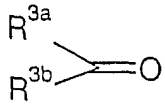
화학식 I



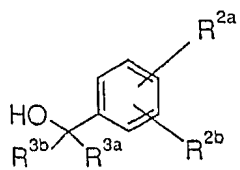
화학식 VII



화학식 VIII



화학식 IX



상기 식에서,

R^{2a} , R^{2b} 는 서로 독립적으로, 선택적으로 할로겐에 의해 치환되는 저급 알킬이고;

R^{3a} , R^{3b} 는 서로 독립적으로, 수소; 저급 알킬; 저급 사이클로알킬이거나, 또는 함께 합쳐지는 경우 $-(CH_2)_n-$ ($n = 2, 3$ 또는 5)이고;

X는 Cl, Br 또는 I이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^{2a} , R^{2b} 가 서로 독립적으로, 선택적으로 할로젠에 의해 치환되는 저급 알킬이고;

R^{3a} , R^{3b} 가 서로 독립적으로, 수소; 저급 알킬; 저급 사이클로알킬이거나 또는 함께 합쳐지는 경우 $-(CH_2)_n-$ ($n = 2, 3$ 또는 5)인 방법.

청구항 3.

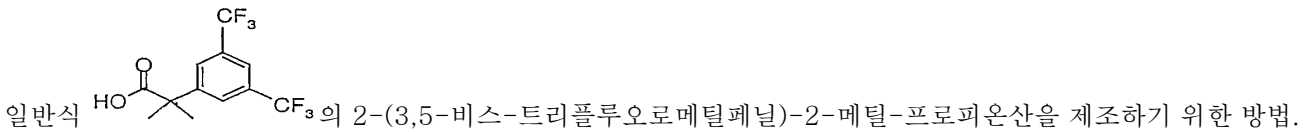
제 1 항에 있어서,

R^{2a} , R^{2b} 가 서로 독립적으로, 선택적으로 할로젠에 의해 치환되는 저급 알킬이고;

R^{3a} , R^{3b} 가 서로 독립적으로, 저급 알킬이거나 또는 함께 합쳐지는 경우 $-(CH_2)_5-$ 인 방법.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,



청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 단계를 대기압 및 15°C 내지 반응 혼합물의 비등점 사이의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

b) 단계를 -20°C 내지 60°C의 온도 및 1 내지 500 bar의 CO 압력에서 수행하는 방법.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

b) 단계를 10°C 내지 30°C의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 8.

제 6 항에 있어서,

b) 단계를 10 내지 100 bar의 CO 압력에서 수행하는 방법.

청구항 9.

제 7 항에 있어서,

b) 단계를 20 내지 60 bar의 CO 압력에서 수행하는 방법.

청구항 10.

삭제

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

강산을 FSO_3H , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 및 그의 혼합물로 구성된 군에서 선택하는 방법.

청구항 12.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 IX의 화합물에 대해 5 몰 당량 이하의 물을 b) 단계의 반응 혼합물에 첨가하는 방법.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

0.1 내지 1 몰 당량의 물을 첨가하는 방법.

청구항 14.

제 11 항에 있어서,

0.2 내지 0.7 몰 당량의 물을 첨가하는 방법.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.
삭제