



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0058096
(43) 공개일자 2023년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7009953
(22) 출원일자(국제) 2021년08월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/073378
(87) 국제공개번호 WO 2022/043320
국제공개일자 2022년03월03일
(30) 우선권주장
2013383.1 2020년08월26일 영국(GB)

(71) 출원인
지보당 에스아
스위스 체하-1214 베르니에 슈멩 드 라 파르뤼르
리 5
(72) 발명자
로프치크 마르틴
스위스 8600 뒤벤도르프 알테 그웬스트라세 14
그라니어 티에리
스위스 8600 뒤벤도르프 자이시그베그 7
요세트 나탈리
스위스 8600 뒤벤도르프 임 운테리드 2
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **방법**

(57) 요약

본 발명은 피페콜산으로부터 화합물을 합성하기 위한 동일 반응계(in-situ) 방법, 상기 방법에 의해 수득되고/거나 수득가능한 화합물, 및 예를 들어 향료 조성물 중 쿨링제로서 향료 조성물 중 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (V)의 화합물을 피페콜산으로부터 동일 반응계(in situ)에서 형성하는 방법으로서,

상기 방법이 용매의 존재 하에 수행되고, 상기 용매가 약 50℃ 내지 약 160℃ 범위의 비등점을 갖는 유기 용매, 물 또는 이들의 혼합물이고,

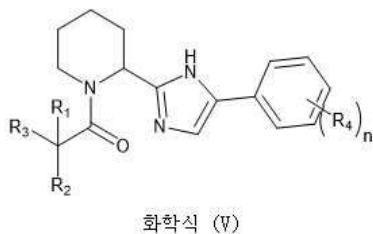
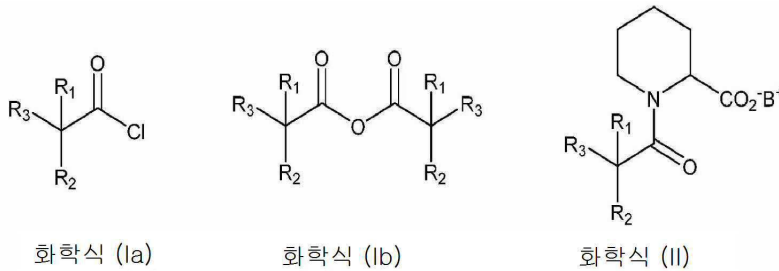
상기 방법이

(a) 피페콜산을 염기의 존재 하에 하기 화학식 (Ia)의 산 클로라이드와 반응시키거나, 피페콜산을 임의적으로 염기의 존재 하에 하기 화학식 (Ib)의 산 무수물과 반응시켜 하기 화학식 (II)의 화합물을 형성하는 단계;

(b) 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 단계; 및

(c) 화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하는, 방법:



상기 식에서,

R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, O, S, N 및 F로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성하고;

화학식 (III), (IV) 및 (V)의 화합물의 페닐 기는 n개의 R₄ 치환기로 치환되고, 이때 n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5 이고;

각각의 R₄는 할로젠, 시아노, 니트로, 임의적으로 5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐,

임의적으로 3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시-C₁-C₃ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

B⁺는 염기에 의해 제공되는 양이온이고;

X는 할로겐이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

염기가 금속 포스페이트, 금속 하이드록사이드, 금속 카본에이트, 금속 바이카본에이트 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

염기가 나트륨 하이드록사이드 또는 칼륨 하이드록사이드인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물 또는 화학식 (III)의 화합물에 대해 2 당량 이상의 염기를 사용하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

피페콜산을 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 형성하는 단계, 및/또는 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 단계가 상 전이 촉매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상 전이 촉매가 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB)인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

용매가 방향족 용매, 예를 들어 알킬벤젠 용매, 예컨대 톨루엔인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

용매가 비방향족 용매, 예를 들어 2-메틸테트라하이드로푸란인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 단계가 약 50°C 내지 약 120°C 범위의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

암모늄 공급원이 암모늄 아세테이트 또는 암모니아 및 아세트산의 혼합물인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 단계가 약 90℃ 내지 약 120℃ 범위의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

R₁, R₂ 및 R₃이 부착된 탄소 원자가 키랄 중심이고, 키랄성이 반응 내내 변하지 않고 유지되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R₁이 수소 및 메틸로부터 선택되고/거나;

R₂가 수소, C₁-C₂ 알킬 및 C₂-C₃ 알케닐로부터 선택되고/거나;

R₃이 C₁-C₃ 알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C₂-C₅ 알케닐, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬-C(O)-, C₁-C₄ 알킬-S-, C₁-C₄ 알킬-SCH₂-, C₁-C₄ 알케닐-S-, C₁-C₄ 알킬-S(O)-, C₁-C₄ 알킬-S(O)₂-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸틸, 및 C₁-C₆ 플루오로-알킬로부터 선택되는,

방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

R₁, R₂ 및 R₃이, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 3-티아부트-2-일, 2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-티아펜트-2-일, 4-티아펜트-2-일, 2-티아프로프-1-일, 2-메틸-3-티아펜트-2-일, 3-옥소-3-티아부트-2-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-옥소-3-티아펜트-2-일, 4-옥소-4-티아펜트-2-일, 2-옥소-2-티아프로프-1-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아펜트-2-일, 부트-2-일, 펜트-2-일, 부트-3-엔-2-일, 펜트-3-엔-2-일, 부트-2-엔-2-일, 펜트-2-엔-2-일, 부트-1-엔-2-일, 펜트-1-엔-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2-메틸펜트-2-일, 2-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-일, 3-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-엔-2-일, 2,3-다이메틸부트-2-일, 2,3-다이메틸펜트-2-일, 2,3-다이메틸부트-3-엔-2-일, 2,3-다이메틸펜트-3-엔-2-일, 2-메틸펜트-3-엔-2-일, 프로프-2-일, 프로프-1-일, 에틸, 사이클로프로필, 1,1-다이메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-1-일, 3-티아헥스-5-엔-2-일, 2-메틸-3-티아헥스-5-엔-2-일, 1-머캅토에트-1-일, 2-머캅토프로프-2-일, 3,3,3-트라이플루오로프로프-2-일, 2-메틸-3,3,3-트라이플루오로프로프-2-일, 1-(2-푸틸)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-2-일)에트-1-일, 2-(2-푸틸)프로프-2-일, 1-(3-푸틸)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-3-일)에트-1-일, 2-(3-푸틸)프로프-2-일, 1-(2-테트라하이드로푸틸)에트-1-일, 2-(2-테트라하이드로푸틸)프로프-2-일, 1-(3-테트라하이드로푸틸)에트-1-일, 2-(3-테트라하이드로푸틸)프로프-2-일, 1-사이클로프로필에트-1-일, 2-사이클로프로필프로프-2-일, 1-사이클로부틸에트-1-일, 2-사이클로부틸프로프-2-일, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 펜트-2-엔-3-일, 1-메톡시프로프-1-일, 1-메톡시에트-1-일, 1,1,1-트라이플루오로부트-3-일 및 3-티아사이클로부트-1-일로부터 선택되는 탄화수소기를 형성하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (V)의 화합물이 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 또는 2,2-다이메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부

트-3-엔-1-온인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 피페콜산으로부터의 본원에 기술된 화학식 (V)의 화합물의 동일 반응계(in situ) 형성 방법, 특히 쿨링제(cooling agent) 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온(예컨대, (2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 또는 라세미 혼합물), 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 및 2,2-다이메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온의 형성 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 상기 방법에 의해 수득되고/거나 수득가능한 화합물, 예를 들어 향료 조성물 중 쿨링제로서 향료 조성물 중 상기 화합물의 용도, 및 상기 향료 조성물을 포함하는 소비자 제품에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피페콜산은 다양한 화합물 형성을 위한 출발 물질로 사용될 수 있다. 특히, 피페콜산은 본원에 기재된 화학식 (V)의 화합물의 형성을 위한 출발 물질로 사용될 수 있다. 그러나, 이러한 방법은 일반적으로 후속 단계를 수행할 수 있기 전에 중간체 화합물의 단리 및 정제와 관련된 여러 단계를 필요로 한다. 따라서, 예를 들어 중간체 화합물을 단리하고 정제할 필요성을 감소시킬 수 있는 개선 또는 대체 방법을 제공하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

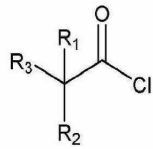
[0003] 본 발명의 제1 양상에 따르면, 하기 화학식 (V)의 화합물을 피페콜산으로부터 동일 반응계에서 형성하는 방법으로서, 상기 방법이 용매의 존재 하에 수행되고, 상기 용매가 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매, 물 또는 이들의 혼합물이고, 상기 방법이

[0004] (a) 피페콜산을 염기의 존재 하에 하기 화학식 (Ia)의 산 클로라이드와 반응시키거나, 피페콜산을 임의적으로 염기의 존재 하에 하기 화학식 (Ib)의 산 무수물과 반응시켜 하기 화학식 (II)의 화합물을 형성하는 단계;

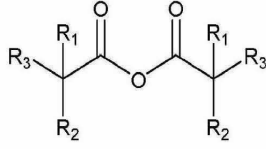
[0005] (b) 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 단계; 및

[0006] (c) 화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 단계

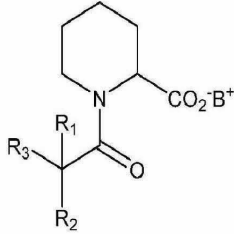
[0007] 를 포함하는, 방법이 제공되고, 이때 화학식 (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물의 구조는 다음과 같다:



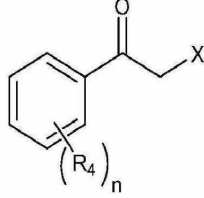
화학식 (Ia)



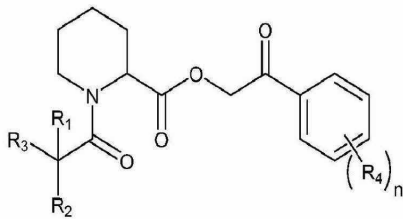
화학식 (Ib)



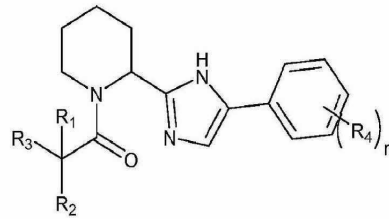
화학식 (II)



화학식 (III)



화학식 (IV)



화학식 (V)

[0008]

[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

상기 식에서,

R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, O, S, N 및 F로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성하고;

화학식 (III), (IV) 및 (V)의 화합물의 페닐 기는 n개의 R₄ 치환기로 치환되고, 이때 n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5 이고;

각각의 R₄는 할로젠, 시아노, 니트로, 임의적으로 5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 임의적으로 3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시-C₁-C₃ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

B⁺는 염기에 의해 제공되는 양이온이고;

X는 할로젠이다.

본 발명의 제2 양상에 따르면, 본 발명의 제1 양상의 방법(이의 임의의 양태 포함)에 의해 수득되고/되거나 수득가능한 화학식 (V)의 화합물이 제공된다.

본 발명의 제3 양상에 따르면, 본 발명의 제2 양상의 화학식 (V)의 화합물(이의 임의의 양태 포함)의 향료 조성물에서의 용도가 제공된다. 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물은 향료 조성물 중 클링제로서 사용될 수 있다.

본 발명의 제4 양상에 따르면, 본 발명의 제2 양상의 화학식 (V)의 화합물을 포함하는 향료 조성물이 제공된다.

본 발명의 제5 양상에 따르면, 본 발명의 제4 양상의 향료 조성물을 포함하는 소비자 제품(이의 임의의 양태 포함)이 제공된다.

본 발명의 제6 양상에 따르면, 본 발명의 제4 양상의 향료 조성물(이의 임의의 양태 포함)의 소비자 제품에서의 용도가 제공된다.

본 발명의 특정 양태는 다음의 이점 중 하나 이상을 제공할 수 있다:

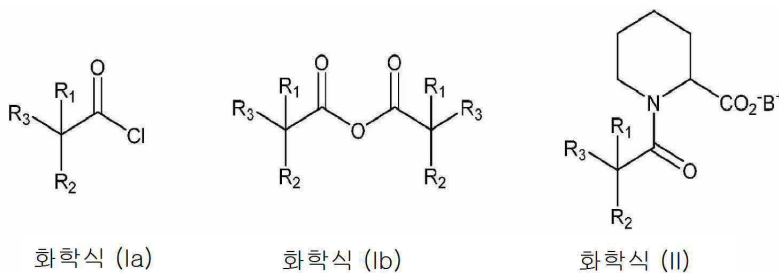
- 화학식 (V)의 화합물을 피페롤산으로부터 제조하는 동일 반응계 방법;

- [0022] · 정제 및 단리 단계의 수의 감소;
- [0023] · 상기 방법 내내 동일한 용매의 사용;
- [0024] · 용매가 반응 종료 시 재활용될 수 있음;
- [0025] · R₁, R₂ 및 R₃에 의해 형성된 탄화수소 기의 키랄성이 반응 내내 동일하게 유지됨;
- [0026] · 산 클로라이드 및 화학식 (III)의 화합물이 사내(in-house)에서 제조될 수 있고, 조질 및 용액 상태로 사용될 수 있으므로, 눈물 시약에 대한 노출을 감소시킬 수 있음;
- [0027] · 부반응으로 산 클로라이드의 감소된 가수분해;
- [0028] · 더 온화한 반응 조건;
- [0029] · 필요한 시약의 감소된 양 또는 수(예컨대, 카복실산은 제1 반응 단계에서 탈양성자화되어 제2 반응 단계에서 추가적인 염기를 첨가할 필요가 없음);
- [0030] · 제3 반응 단계에 필요한 암모늄 공급원의 감소된 양(예컨대, 부분 첨가 및/또는 반응 온도 및/또는 물의 제거에 기인함);
- [0031] · 허용되는 수율;
- [0032] · 허용되는 선택성.

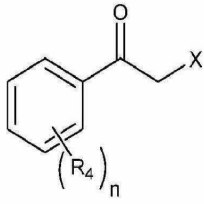
[0033] 본 발명의 언급된 양상 중 임의의 특정한 하나 이상과 관련하여 제공된 세부 사항, 실시예 및 선호도는 본원에서 추가로 설명될 것이고, 본 발명의 모든 양상에 동일하게 적용될 것이다. 본원에 기술된 양태, 실시예 및 선호도의 임의의 조합(모든 가능한 변형)은 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

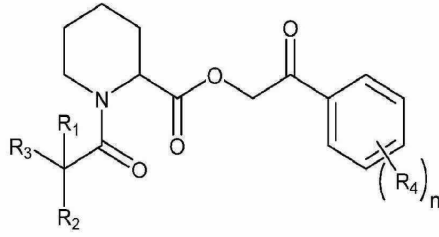
- [0034] 본 발명은 화학식 (V)의 화합물이 후처리 및 단리 전에 피페콜산으로부터 동일 반응계에서 형성될 수 있다는 놀라운 발견에 기초한다.
- [0035] 따라서, 하기 화학식 (V)의 화합물을 피페콜산으로부터 동일 반응계에서 형성하는 방법으로서, 상기 방법이 용매의 존재 하에 수행되고, 상기 용매가 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매, 물 또는 이들의 혼합물이고, 상기 방법이
- [0036] (a) 피페콜산을 염기의 존재 하에 하기 화학식 (Ia)의 산 클로라이드와 반응시키거나, 피페콜산을 임의적으로 염기의 존재 하에 하기 화학식 (Ib)의 산 무수물과 반응시켜 하기 화학식 (II)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0037] (b) 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0038] (c) 화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 하기 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 단계
- [0039] 를 포함하는, 방법이 본원에 제공된다:



[0040]

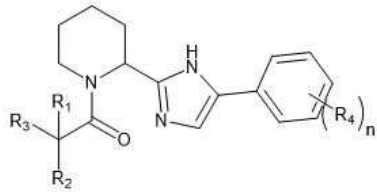


화학식 (III)



화학식 (IV)

[0041]



화학식 (V)

[0042]

[0043]

상기 식에서,

[0044]

R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, O, S, N 및 F로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성하고;

[0045]

화학식 (III), (IV) 및 (V)의 화합물의 페닐 기는 n개의 R₄ 치환기로 치환되고, 이때 n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5 이고;

[0046]

각각의 R_i는 할로젠, 시아노, 니트로, 임의적으로 5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 임의적으로 3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시-C₁-C₃ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0047]

B⁺는 염기에 의해 제공되는 양이온이고;

[0048]

X는 할로젠이다.

[0049]

본원에 사용된 어구 "피페콜산으로부터의 화학식 (V)의 화합물의 동일 반응계 형성"은 전체 반응이 단일 반응 혼합물에서 수행되고, 형성된 임의의 중간체 화합물(예를 들어, 화학식 (II) 및 (IV))이, 후속 단계가 수행되어 최종 생성물(즉, 화학식 (V)의 화합물)을 형성하기 전에 단리되거나 정제되지 않는 방법을 지칭한다. 즉, 피페콜산의 화학식 (II)의 화합물로의 전환, 화학식 (II)의 화합물의 화학식 (IV)의 화합물로의 전환, 및 화학식 (IV)의 화합물의 화학식 (V)의 화합물로의 전환은 화학식 (II)의 화합물 또는 화학식 (IV)의 화합물의 단리 또는 정제 없이 동일한 반응 혼합물에서 수행된다. 이러한 동일 반응계 형성은, 예를 들어 유동 또는 회분 공정에서 수행될 수 있다.

[0050]

본원에 기술된 방법이 화학식 (V)의 화합물을 피페콜산으로부터 형성하기 위한 동일 반응계 방법이지만, 이는 화학식 (V)의 화합물을 수득하는 데 필수적이지 않고, 화학식 (V)의 화합물을 수득하기 위해 본원에 기재된 각각의 단계 1, 2 및 3 후에 하나 이상의 단리 또는 정제 단계가 수행될 수 있음을 인지할 것이다.

[0051]

화학식 (II)의 화합물의 화학식 (IV)의 화합물로의 전환은 피페콜산의 화학식 (II)의 화합물로의 전환과 동시에 또는 후속적으로 수행될 수 있다.

[0052]

화학식 (IV)의 화합물의 화학식 (V)의 화합물로의 전환은 화학식 (II)의 화합물의 화학식 (IV)의 화합물로의 전환과 동시에 또는 후속적으로 수행될 수 있다.

[0053]

"동시에"는 각각의 전환 단계를 위한 시약이 동시에 반응 혼합물에 첨가되어 두 전환 반응이 동시에 반응 혼합물에서 수행됨을 의미한다.

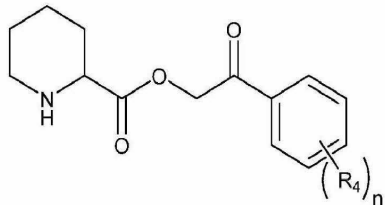
[0054]

"후속적으로"는 반응의 후속 단계를 위한 시약의 적어도 일부(예를 들어, 화학식 (Ia)의 산 클로라이드, 화학식 (Ib)의 산 무수물, 화학식 (III)의 화합물 및/또는 암모늄 공급원)가, 반응의 제1 단계가 부분적으로 또는 완전

히 완료된 후, 반응 혼합물에 첨가될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물은, 피페콜산의 화학식 (II)의 화합물로의 완전한 또는 불완전한 전환 후에, 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 암모늄 공급원은 화학식 (II)의 화합물의 화학식 (IV)의 화합물로의 완전한 또는 불완전한 전환 후에, 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 이전 전환이 완료되지 않은 경우, 후속 단계를 위한 시약의 첨가는 두 전환 반응이 동시에 반응 혼합물에서 수행되는 기간을 초래할 수 있다. 그러나, 후속 전환 단계의 부재 하에 이전 전환 단계가 수행되는 기간이 먼저 존재한다. 후속 전환은 동일한 반응 혼합물에서 발생하고, 중간체 화합물의 단리 또는 정제가 발생하지 않으므로, 후속 전환은 본 개시내용에 따른 동일 반응계 반응이다.

[0055] 다르게는, 전술된 화학식 (V)의 화합물의 동일 반응계 형성 방법은

[0056] (a) 피페콜산을 염기의 존재 하에 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 형성하는 단계:



[0057] 화학식 (VI);

[0058] (b) 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 단계; 및

[0059] (c) 화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 단계

[0060] 를 포함하고, 이때 화학식 (Ia), (Ib), (III), (IV) 및 (V)의 화합물의 구조는 상기 나타낸 바와 같다.

[0061] 이러한 대체 방법의 경우, 암모늄 공급원과의 반응 단계 3은 임의적으로 산 클로라이드/산 무수물과의 반응 전에 수행될 수 있다.

[0062] 그러나, 대체 방법의 경우, 피페콜산은 선택적인 아민 보호기에 의해 보호되어야 한다. 이어서, 보호기는 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과의 후속 반응 전에 제거되어야 한다.

[0063] 본원에 기술된 동일 반응계 방법은 용매의 존재 하에 수행되고, 이때 용매는 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매이거나, 용매는 물이거나, 용매는 유기 용매 및 물의 혼합물이다. 즉, 상기 방법의 모든 단계(본원에 기술된 단계 1, 2 및 3 모두 포함)는 용매의 존재 하에 수행되고, 상기 용매는 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매이거나, 용매는 물이거나, 용매는 유기 용매 및 물의 혼합물이다. 놀랍게도 및 유리하게는, 용매로서 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매 또는 물의 선택이 각각의 후속 단계에 대한 용매의 변화를 불필요하게 하여, 전체 방법이 동일 반응계 방법으로서 한 포트(one pot)에서 수행되도록 할 수 있음이 밝혀졌다. 용매로서 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매 또는 물의 선택은 불순물 및 부산물의 형성을 최소화하는 데 도움을 줄 수 있다. 특정 양태에서, 용매는 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매이다.

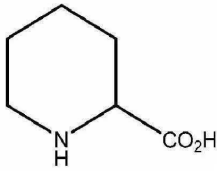
[0064] 특정 양태에서, 유기 용매는 약 60°C 이상 또는 약 70°C 이상 또는 약 80°C 이상 또는 약 90°C 이상 또는 약 100°C 이상 또는 약 110°C 이상의 비등점을 갖는다.

[0065] 특정 양태에서, 유기 용매는 약 150°C 이하 또는 약 140°C 이하 또는 약 130°C 이하 또는 약 120°C 이하의 비등점을 갖는다.

[0066] 예를 들어, 유기 용매는 약 60°C 내지 약 150°C 또는 약 70°C 내지 약 120°C 또는 약 80°C 내지 약 140°C 또는 약 90°C 내지 약 130°C 또는 약 100°C 내지 약 120°C 범위의 비등점을 가질 수 있다.

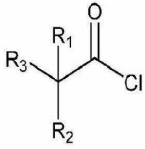
[0067] 본원에 기술된 동일 반응계 방법의 하나 이상의 단계(예를 들어, 본원에 기술된 단계 1, 2 및 3 모두 또는 상기 방법의 모든 단계)는 용매의 비등점 미만, 예를 들어 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등 온도를 갖는 유기 용매의 비등점 미만의 온도에서 수행될 수 있다. 다르게는, 본원에 기술된 동일 반응계 방법의 하나 이상의 단계(예를 들어, 본원에 기술된 단계 1, 2 및 3 모두 또는 상기 방법의 모든 단계)는 환류 아래의 조건 하에서 수행될 수 있다. 이것은 증발로 인해 상기 방법 중에 반응 혼합물에서 용매가 손실되는 것을 방지하기 위한 것일 수 있다.

- [0068] 본원에 기재된 동일 반응계 방법의 하나 이상의 단계(예를 들어, 본원에 기재된 단계 1, 2 및 3 모두 또는 상기 방법의 모든 단계)는 폐쇄된 튜브 또는 오토클레이브에서 수행되어 용매가 반응 중에 반응 혼합물로부터 손실되는 것을 방지한다. 예를 들어, 이것은 용매의 비등점보다 높은 온도가 사용될 수 있도록 한다. 따라서, 상대적으로 낮은 비등점을 갖는 용매(예컨대, MTBE)가 사용될 수 있다.
- [0069] 본원에 기술된 동일 반응계 방법의 하나 이상의 단계(예를 들어, 본원에 기술된 단계 1, 2 및 3 모두 또는 상기 방법의 모든 단계)는 반응물이 분해되는 온도보다 낮은 온도에서 수행될 수 있다. 상기 방법의 각각의 단계의 온도는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0070] 예를 들어, 동일 반응계 방법의 각각의 단계가, 반응 속도를 최대화하지만, 반응물의 분해를 피하기에 충분히 낮은 온도에서 수행되도록 하는 용매(예컨대, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)를 선택하는 것이 유리할 수 있다.
- [0071] 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매는, 예를 들어 극성 또는 비극성 용매일 수 있다. 용매의 극성은 0°C에서 용매의 유전 상수(상대 유전율)를 결정함으로써 측정될 수 있다. 유전 상수가 15 미만인 용매는 비극성 용매로 간주될 수 있다. 유전 상수가 15 이상인 용매는 극성 용매로 간주될 수 있다.
- [0072] 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매는, 예를 들어 물과 비혼화성일 수 있다(즉, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매의 혼합물을 모든 비율로 물과 혼합하여 균일한 용액을 형성하는 것은 불가능함).
- [0073] 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매는, 예를 들어 방향족 용매 또는 비방향족 용매일 수 있다.
- [0074] 방향족 용매는, 예를 들어 질소, 산소, 황, 및 불소와 같은 할로젠으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 방향족 용매는, 예를 들어 하나 이상의 헤테로방향족 기를 포함할 수 있다. 방향족 용매는, 예를 들어 탄소 및 수소 원자로만 구성된 방향족 용매일 수 있다. 알킬벤젠은 탄소 및 수소 원자로만 구성된 방향족 용매의 예이다. 알킬벤젠 용매는 또한 비극성 용매의 예이다. 알킬벤젠 용매는 벤젠 고리 상의 하나 이상의 수소 원자가 알킬 기로 대체된 벤젠 기를 포함한다. 각각의 알킬 기는, 예를 들어 독립적으로 1 내지 5개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 3개의 탄소 원자, 예를 들어 1 또는 2개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 톨루엔과 자일렌은 알킬벤젠 용매의 예이다. 다이클로로벤젠과 같은 할로벤젠(할로젠 원자로 치환된 하나 이상의 수소 원자를 갖는 벤젠) 용매는 방향족 용매의 예이다.
- [0075] 비방향족 용매는, 예를 들어 질소, 산소, 황, 및 불소와 같은 할로젠으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 비방향족 용매는, 예를 들어 하나 이상의 비방향족 헤테로환형 기를 포함할 수 있다. 메틸 테트라하이드로푸란, 예를 들어 2-메틸테트라하이드로푸란은 헤테로환형 기를 포함하는 비방향족 용매의 예이다. 비방향족 용매는, 예를 들어 에터일 수 있다. 메틸 tert-부틸 에터(MTBE)는 비방향족 에터 용매의 예이다. 비방향족 용매는, 예를 들어 탄소 및 수소 원자로만 구성된 비방향족 용매일 수 있다. 탄소 및 수소 원자로만 구성된 비방향족 용매는, 예를 들어 선형(예컨대, 분지형 또는 직쇄형) 또는 환형일 수 있다. 헵탄은 선형 직쇄 비방향족 용매의 예이다. 다이클로로메탄과 같은 할로알칸(할로젠 원자로 치환된 하나 이상의 수소 원자를 갖는 알칸) 용매는 비방향족 용매의 예이다. 예를 들어, 상기 방법이 밀폐된 튜브 또는 오토클레이브에서 수행되는 경우, 특히 할로알칸 용매가 사용될 수 있다.
- [0076] 특정 양태에서, 비방향족 용매는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.
- [0077] 특히, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매는 알킬벤젠 용매일 수 있다. 예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매는 톨루엔일 수 있다.
- [0078] 단계 1 - 피페콜산의 화학식 (II)의 화합물로의 전환
- [0079] 본원에 기술된 동일 반응계 방법은 피페콜산을 (a-i) 염기의 존재 하에 화학식 (Ia)의 산 클로라이드, 또는 (a-ii) 임의적으로 염기의 존재 하에 화학식 (Ib)의 산 무수물과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 동일 반응계 방법은 피페콜산을 염기의 존재 하에 화학식 (Ia)의 산 클로라이드와 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 형성하는 것을 포함할 수 있다.
- [0080] 피페콜산은 상업적으로 입수될 수 있다. 이것은 하기 화학식을 갖는다:



[0081]

[0082] 화학식 (Ia)의 산 클로라이드는 하기 화학식을 갖는다:



[0083]

화학식 (Ia)

[0084]

상기 식에서,

[0085]

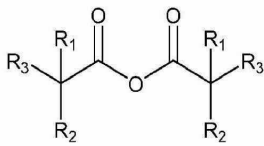
R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, O, S, N 및 F로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성한다.

[0086]

화학식 (Ia)의 산 클로라이드는, 예를 들어 상업적으로 입수될 수 있거나, 예를 들어 카복실산을 티오닐 클로라이드(SOCl₂), 옥살릴 클로라이드(COCl₂), 인 트라이클로라이드(PCl₃) 또는 인 펜타클로라이드(PCl₅)와 반응시키거나, 티오락트산을 다이메틸설페이트와 반응시키고, 이어서, 예를 들어 티오닐 클로라이드(SOCl₂)로 염소화시키는 것과 같은 수많은 합성 경로에 의해 제조될 수 있다.

[0087]

화학식 (Ib)의 산 무수물은 하기 화학식을 갖는다:



[0088]

화학식 (Ib)

[0089]

상기 식에서,

[0090]

R₁, R₂ 및 R₃은 화학식 (Ia)의 산 클로라이드와 관련하여 정의된 바와 같다.

[0091]

산 무수물은, 예를 들어 상업적으로 입수될 수 있거나, 예를 들어 화학식 (Ia)의 산 클로라이드를 상응하는 카복실산과 반응시키거나, 나중에 아세트산 무수물과 반응시키는 것과 같은 수많은 합성 경로에 의해 제조될 수 있다.

[0092]

용어 "O, S, N 및 F로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기"는 탄소 및 수소 원자 및 임의적인 산소, 황, 질소 및 불소 원자만을 포함하는 기를 의미한다. 전체 산소, 황, 질소 및 불소 원자의 최대 수는 3이다.

[0093]

R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 예를 들어 O, S 및 F로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성할 수 있다. R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 예를 들어 S인 3개 이하의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성할 수 있다.

[0094]

R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 예를 들어 0개의 헤테로원자를 포함하는 탄화수소 기를 형성할 수 있다(즉, 탄소 및 수소 원자만을 포함하는 탄화수소 기를 형성함).

[0095]

R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 예를 들어 O, S, N 및 F로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자와 함께 탄소 및 수소 원자를 포함하는 탄화수소 기를 형성할 수 있다. R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 예를 들어 O, S 및 F로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자와 함께 탄소 및 수소 원자를 포함하는 탄화수소 기를 형성할 수 있다.

[0096]

R₁, R₂ 및 R₃이 부착된 탄소 원자는, 예를 들어 키랄 중심일 수 있다. 특정 양태에서, R₁, R₂ 및 R₃이 부착된 탄

소 원자는 키랄 중심이고, 키랄성은 반응 내내 변하지 않고 유지된다.

- [0097] "O, S, N 및 F로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기"는, 예를 들어 1 내지 15개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, "O, S, N 및 F로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기"는 2 내지 15개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, "O, S, N 및 F로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.
- [0098] R₁, R₂ 및 R₃은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 예를 들어 3-티아부트-2-일, 2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-티아펜트-2-일, 4-티아펜트-2-일, 2-티아프로프-1-일, 2-메틸-3-티아펜트-2-일, 3-옥소-3-티아부트-2-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-옥소-3-티아펜트-2-일, 4-옥소-4-티아펜트-2-일, 2-옥소-2-티아프로프-1-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아펜트-2-일, 부트-2-일, 펜트-2-일, 부트-3-엔-2-일, 펜트-3-엔-2-일, 부트-2-엔-2-일, 펜트-2-엔-2-일, 부트-1-엔-2-일, 펜트-1-엔-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2-메틸펜트-2-일, 2-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-일, 3-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-엔-2-일, 2,3-다이메틸부트-2-일, 2,3-다이메틸펜트-2-일, 2,3-다이메틸부트-3-엔-2-일, 2,3-다이메틸펜트-3-엔-2-일, 2-메틸펜트-3-엔-2-일, 프로프-2-일, 프로프-1-일, 에틸, 사이클로프로필, 1,1-다이메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-1-일, 3-티아헥스-5-엔-2-일, 2-메틸-3-티아헥스-5-엔-2-일, 1-머캅토에트-1-일, 2-머캅토프로프-2-일, 3,3,3-트라이플루오로프로프-2-일, 2-메틸-3,3,3-트라이플루오로프로프-2-일, 1-(2-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-2-일)에트-1-일, 2-(2-푸릴)프로프-2-일, 1-(3-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-3-일)에트-1-일, 2-(3-푸릴)프로프-2-일, 1-(2-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(2-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-(3-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(3-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-사이클로프로필에트-1-일, 2-사이클로프로필프로프-2-일, 1-사이클로부틸에트-1-일, 2-사이클로부틸프로프-2-일, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 펜트-2-엔-3-일, 1-메톡시프로프-1-일, 1-메톡시에트-1-일, 1,1,1-트라이플루오로부트-3-일, 3-티아사이클로부트-1-일, 1-(N-메틸아미노)에트-1-일 및 1-(N,N-다이메틸아미노)에트-1-일로부터 선택되는 탄화수소 기를 형성할 수 있다.
- [0099] R₁, R₂ 및 R₃은, 예를 들어 각각 독립적으로 수소, 알킬(선형 알킬 기(직쇄 및 분지쇄) 및 사이클로알킬 기 포함), 알케닐, 알콕시, 알킬-C(O)-, 알킬-S-, 알킬-S-알킬(예컨대, 알킬-S-CH₂-), 알케닐-S-, 알킬-S(O)-, 알킬-S(O)₂-, 알케닐-S(O)-, 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 알킬로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대, 2-푸릴 또는 3-푸릴)(예컨대, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴) 및 플루오로-알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0100] R₁, R₂ 및 R₃은, 예를 들어 각각 독립적으로 수소, 선형 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₄ 사이클로알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬-C(O)-, C₁-C₄ 알킬-S-, C₁-C₄ 알킬-S-C₁-C₄ 알킬(예컨대, C₁-C₄ 알킬-S-CH₂-), C₁-C₄ 알케닐-S-, C₁-C₄ 알킬-S(O)-, C₁-C₄ 알킬-S(O)₂-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, C₁-C₄ 알킬로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대, 2-푸릴 또는 3-푸릴)(예컨대, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴), 및 C₁-C₆ 플루오로-알킬(예컨대, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸 또는 다이플루오로에틸)로부터 선택될 수 있다.
- [0101] R₁은, 예를 들어 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R₁은 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있다.
- [0102] R₂는, 예를 들어 수소, C₁-C₄ 알킬, 및 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R₂는 수소, C₁-C₂ 알킬 및 C₂-C₃ 알케닐로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R₂는 메틸일 수 있다.
- [0103] R₃은, 예를 들어 C₁-C₄ 알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬-C(O)-, C₁-C₄ 알킬-S-, C₁-C₄ 알킬-SCH₂-, C₁-C₄ 알케닐-S-, C₁-C₄ 알킬-S(O)-, C₁-C₄ 알킬-S(O)₂-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대, 2- 푸릴 또는 3-푸릴), 및 C₁-C₆ 플루오로-알킬(예컨대, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸 또는 다이플루오로에틸)로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R₃은 C₁-C₄ 알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐 및 C₁-C₄ 알킬-S-로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R₃은 C₁-C₂ 알킬, 1개의 이중 결합을 포함

하는 C₂-C₃ 알케닐, 및 C₁-C₂ 알킬-S-로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R₃은 에틸, 에테닐 및 -SCH₃으로부터 선택될 수 있다.

[0104] 예를 들어, R₁은 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택될 수 있고, R₂는 수소, C₁-C₄ 알킬, 및 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐로부터 선택될 수 있고, R₃은 C₁-C₄ 알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬-C(O)-, C₁-C₄ 알킬-S-, C₁-C₄ 알킬-SCH₂-, C₁-C₄ 알케닐-S-, C₁-C₄ 알킬-S(O)-, C₁-C₄ 알킬-S(O)₂-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸틸(예컨대, 2-푸틸 또는 3- 푸틸), 및 C₁-C₆ 플루오로-알킬(예컨대, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸 또는 다이플루오로에틸)로부터 선택될 수 있다.

[0105] 예를 들어, R₁은 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있고, R₂는 수소, C₁-C₂ 알킬, 및 C₂-C₃ 알케닐로부터 선택될 수 있고, R₃은 C₁-C₄ 알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬-C(O)-, C₁-C₄ 알킬-S-, C₁-C₄ 알킬-SCH₂-, C₁-C₄ 알케닐-S-, C₁-C₄ 알킬-S(O)-, C₁-C₄ 알킬-S(O)₂-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸틸(예컨대, 2-푸틸 또는 3-푸틸), 및 C₁-C₆ 플루오로-알킬(예컨대, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸 또는 다이플루오로에틸)로부터 선택될 수 있다.

[0106] 예를 들어, R₁은 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있고, R₂는 C₁-C₂ 알킬일 수 있고, R₃은 C₁-C₄ 알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 C₂-C₅ 알케닐, 및 C₁-C₄ 알킬-S-로부터 선택될 수 있다.

[0107] 예를 들어, R₁은 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있고, R₂는 메틸일 수 있고, R₃은 에틸, 에테닐 또는 -SCH₃일 수 있다.

[0108] 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물은, 예를 들어 순수한 상태로 또는 용매 중의 용액 으로서, 예를 들어 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등 온도를 갖는 유기 용매 중 용액으로서 반응 혼합물에 첨가될 수 있다.

[0109] 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물은 순수한 상태로 또는 용매(예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등 온도를 갖는 유기 용매) 중 용액으로서 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 이것은 자극성 화합물에 대한 노출을 감소시키는 데 도움을 줄 수 있다.

[0110] 피페콜산과 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 반응은 바람직하게는 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 염기는 피페콜산의 카복실산을 탈양성자화시킨다. 따라서, 피페콜산을 탈양성자화시키기에 적합한 임의의 염기가 사용될 수 있다. 예를 들어, 염기는 무기 또는 유기 염기일 수 있다.

[0111] 무기 염기의 예는 금속 포스페이트, 금속 하이드록사이드, 금속 카보네이트, 금속 바이카보네이트 및 이들의 조합을 포함한다.

[0112] 유기 염기의 예는 트라이부틸아민과 같은 알킬아민 및 트라이에탄올아민과 같은 알칸올아민, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0113] 염기는, 예를 들어 금속 포스페이트, 금속 하이드록사이드, 금속 카보네이트, 금속 바이카보네이트 또는 이들의 조합일 수 있다. 금속은, 예를 들어 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속일 수 있다. 화학식 (II)의 B⁺는, 예를 들어 금속 포스페이트, 금속 하이드록사이드 또는 금속 카보네이트의 금속 양이온일 수 있다.

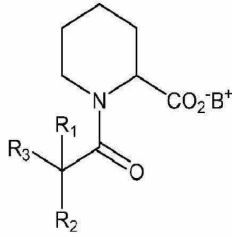
[0114] 특히, 염기는, 예를 들어 나트륨 하이드록사이드 및 칼륨 하이드록사이드로부터 선택되는 금속 하이드록사이드 일 수 있다.

[0115] 또한, 염기는 또한 피페콜산과 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 반응의 결과로 형성된 임의의 산을 중화시킬 수 있고, 예를 들어 염기는 피페콜산과 화학식 (Ia)의 산 클로라이드의 반응의 결과로 형성된 HCl을 중화시킬 수 있다. 따라서, 화학식 (Ia)의 산 클로라이드에 대해 약 2 당량 이상의 염기가 사용될 수 있다(피페콜산을 탈양성자화하기 위한 1 당량, 및 형성된 산(예컨대, 피페콜산이 화학식 (Ia)의 산 클로라이드와 반응할 때 형성되는 HCl)을 중화시키기 위한 1 당량). 예를 들어, 화학식 (Ia)의 산 클로라이드에 대해 약 2 내지 약 4 당량 또

는 약 2 내지 약 3 당량의 염기가 사용될 수 있다.

[0116] 예를 들어, 피페콜산에 대해 약 1 당량 이상의 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물이 사용될 수 있다.

[0117] 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0118] 화학식 (II)

[0119] 상기 식에서,

[0120] R₁, R₂ 및 R₃은 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 및 화학식 (Ib)의 산 무수물과 관련하여 정의된 바와 같고;

[0121] B⁺는 염기에 의해 제공되는 양이온이다.

[0122] 예를 들어, B⁺는 나트륨 하이드록사이드 또는 칼륨 하이드록사이드가 각각 염기로 사용될 때 Na⁺ 또는 K⁺일 수 있다.

[0123] 피페콜산과 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 반응은, 예를 들어 상 전이 촉매의 존재 하에 수행될 수 있다. 특히, 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 용매(예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)가 비극성 용매이거나, 용매가 유기 용매와 물의 혼합물인 경우, 상 전이 촉매의 존재 하에 수행될 수 있다. 예를 들어, 상 전이 촉매의 사용은 반응 수율을 증가시키고/거나 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 가수분해를 감소시키는 작용을 할 수 있다.

[0124] "상 전이 촉매"는 한 상에서 다른 상으로 물질의 이동을 촉진하는 물질을 지칭한다. 상 전이 촉매는, 예를 들어, 특히 용매(예컨대, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)가 비극성 용매인 경우, 피페콜산과 반응하는 경우, 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 수 상으로의 이동을 촉진하는 작용을 할 수 있다.

[0125] 동일 반응계 반응에 사용되는 특정 용매 또는 염기는, 예를 들어 상 전이 촉매로도 작용할 수 있다. 예를 들어, 메틸-테트라하이드로푸란(Me-THF)과 같은 부분적으로 수용성인 용매는 상 전이 촉매로 작용할 수 있다. 예를 들어, 금속 포스페이트 또는 금속 카본에이트는 상 전이 촉매로 작용할 수 있다. 동일 반응계 반응에 사용된 용매 또는 염기가 상 전이 촉매로 작용하는 경우, 추가적인 상 전이 촉매를 사용할 필요가 없을 수 있다. 따라서, 금속 포스페이트 또는 금속 카본에이트가 염기로 사용되는 경우, 추가적인 상 전이 촉매를 사용할 필요가 없을 수 있다.

[0126] 상 전이 촉매는, 예를 들어 금속 할라이드(예를 들어, 칼륨 요오다이드 또는 나트륨 요오다이드)일 수 있다.

[0127] 상 전이 촉매는, 예를 들어 4차 암모늄 염(NR₄⁺, 이때 R은 알킬 또는 아릴 기임) 또는 유기 포스포늄 염(PR₄⁺, 이때 R은 수소, 알킬, 아릴 또는 할라이드임)일 수 있다.

[0128] 상 전이 촉매로서 사용될 수 있는 4급 암모늄 염의 예는 벤질트라이에틸암모늄 염(예컨대, 벤질트라이에틸암모늄 클로라이드), 메틸트라이카프릴암모늄 염(예컨대, 메틸트라이카프릴암모늄 클로라이드), 메틸트라이부틸암모늄 염(예컨대, 메틸트라이부틸암모늄 클로라이드), 메틸트라이옥틸암모늄 염(예컨대, 메틸트라이옥틸암모늄 클로라이드) 및 테트라-n-부틸암모늄 염을 포함한다. 상 전이 촉매로서 사용될 수 있는 포스포늄 염의 예는 헥사데실트라이부틸포스포늄 염(예컨대, 헥사데실트라이부틸포스포늄 브로마이드)이다.

[0129] 예를 들어, 상 전이 촉매는 테트라-n-부틸암모늄 염, 예를 들어 테트라-n-부틸암모늄 할라이드, 예를 들어 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드(TBAB)일 수 있다.

[0130] 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산

의 반응은 임의의 적합한 pH, 예를 들어 약 7.0 내지 약 15.0 또는 약 8.0 내지 약 14.0 또는 약 9.0 내지 약 14.0 또는 약 10.0 내지 약 15.0의 pH에서 수행될 수 있다.

[0131] 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 약 12.5 이상의 pH에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 피페콜산과 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 반응은 약 13.0 이상의 pH에서 수행될 수 있다. 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 약 14.5 이하의 pH에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 약 14.0 이하 또는 약 13.5 이하의 pH에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 약 12.5 내지 약 14.5 또는 약 12.5 내지 약 13.5 범위의 pH에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물의 pH는 피페콜산과 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 반응을 통해 유지되어 화학식 (II)의 화합물을 형성할 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물의 pH는 반응 혼합물에 첨가되는 염기의 양 및 시간을 제어함으로써 유지될 수 있다. 예를 들어, 이것은 pH 전극을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 지속적으로 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 피페콜산과 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 반응 동안 반응 혼합물의 pH를 제어하는 것은, 예를 들어 산 클로라이드 또는 산 무수물의 가수분해를 최소화하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0132] 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 약 -10°C 이상의 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은 약 -5°C 이상 또는 약 0°C 이상의 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은 약 40°C 이하 또는 약 35°C 이하 또는 약 30°C 이하 또는 약 25°C 이하 또는 약 20°C 이하 또는 약 15°C 이하 또는 약 10°C 이하의 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은 약 -10°C 내지 약 40°C 또는 약 -5°C 내지 약 30°C 또는 약 0°C 내지 약 20°C 또는 약 0°C 내지 약 15°C 또는 약 0°C 내지 약 5°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

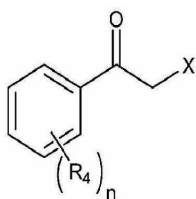
[0133] 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 피페콜산 및/또는 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물이 분해되는 온도보다 낮은 온도에서 수행될 수 있다.

[0134] 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 약 30초 내지 약 5시간 범위의 시간 동안 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 약 30초 내지 약 1시간 또는 약 1분 내지 약 30분 또는 약 1분 내지 약 15분 또는 약 1분 내지 약 5분의 시간 동안 수행될 수 있다. 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물과 피페콜산의 반응은, 예를 들어 반응이 완료될 때까지 수행될 수 있다.

[0135] 단계 2 - 화학식 (II)의 화합물의 화학식 (IV)의 화합물로의 전환

[0136] 본원에 기술된 동일 반응계 방법은 본원에 기술된 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0137] 화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

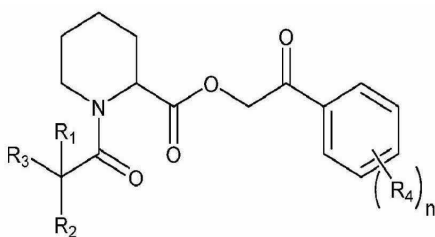


[0138] 화학식 (III)

[0139] 상기 식에서,

[0140] 화학식 (III)의 화합물의 페닐 기는 n개의 R_4 치환기로 치환되고, 이때 n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

- [0141] 각각의 R₄ 치환기(존재하는 경우는) 독립적으로 할로젠(예컨대, F, Cl 또는 Br), 시아노(C≡N), 니트로(-NO₂), 임의적으로 5개 이하의 할로젠 원자(예컨대, 5개 이하의 F 원자)를 포함하는 선형 C₁-C₆ 알킬(직쇄형 또는 분지형)(예컨대, CH₃, CF₃ 또는 CHF₂), C₂-C₆ 알케닐(예컨대, 1 또는 2개의 이중 결합 포함)(예컨대, -CH=CH₂), 임의적으로 3개 이하의 할로젠 원자(예컨대, 3개 이하의 F 원자)를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시(예컨대, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F), C₁-C₃ 알콕시-C₁-C₃ 알킬(예컨대, 2-메톡시-에틸), 및 C₃-C₇ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸)이고, X는 할로젠이다.
- [0142] 화학식 (III)의 화합물은, 예를 들어 상업적으로 입수될 수 있거나, 예를 들어 알루미늄 클로라이드 촉매와 함께 클로로아세틸 클로라이드를 사용하는 벤젠 또는 치환된 벤젠의 Friedel-Crafts 아실화에 의해, 또는 설퍼릴 클로라이드(SO₂Cl₂) 또는 1,3-다이클로로-5,5-다이메틸히단토인 또는 N-클로로석신이미드에 의한 상응하는 아세토페논의 염소화에 의해 제조될 수 있다.
- [0143] 예를 들어, R₄는 임의적으로 5개 이하의 할로젠 원자(예컨대, 5개 이하의 F 원자)를 포함하는 선형 C₁-C₆ 알킬(직쇄형 또는 분지형)(예컨대, CH₃, CF₃ 또는 CHF₂)일 수 있다. 예를 들어, R₄는 메틸일 수 있다.
- [0144] 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물의 페닐 기는 1 또는 2개의 R₄ 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물의 페닐 기는 메틸인 하나의 R₄ 치환기로 치환될 수 있다.
- [0145] 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물의 페닐 기는 5개의 R₄ 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물의 페닐 기는 5개의 R₄ 치환기로 치환될 수 있고, 이들 모두는 메틸이다.
- [0146] 예를 들어, X는 염소, 브롬 또는 요오드일 수 있다. 예를 들어, X는 염소일 수 있다.
- [0147] 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물은 반응 혼합물에 순수한 상태로 또는 용매(예컨대, 약 50℃ 내지 약 160℃ 범위의 비등 온도를 갖는 유기 용매) 중 용액으로서 첨가될 수 있다. 예를 들어, 이것은 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응 내내 교반가능한 혼합물을 유지하여 화학식 (IV)의 화합물을 제조하는 데 도움을 줄 수 있다. 예를 들어, 용액의 사용은 자극성 화합물에 대한 노출을 감소시키는 데 도움을 줄 수 있다.
- [0148] 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은 약 50℃ 내지 약 160℃, 예를 들어 약 60℃ 내지 약 150℃, 예를 들어 약 80℃ 내지 약 130℃, 예를 들어 약 90℃ 내지 약 120℃, 예를 들어 약 100℃ 내지 약 110℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0149] 화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



화학식 (IV)

- [0150] 상기 식에서,
- [0151] R₁, R₂ 및 R₃은 화학식 (Ia), (Ib) 및 (II)의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같고;
- [0152] R₄ 및 n은 화학식 (III)의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0153] 화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 상전이 촉매의 존재 하에 수행될 수 있다. 특히, 화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 용매(예를 들어, 약 50℃ 내지 약 160℃ 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)가 비극성 용매일 때, 상전이 촉매의 존재 하에 수행될 수 있다.
- [0154] 상전이 촉매는 화학식 (II)의 화합물을 형성하기 위한 피페콜산과 화학식 (Ia)의 산 클로라이드 또는 화학식 (Ib)의 산 무수물의 반응이 상전이 촉매의 존재 하에 수행되는 반응 혼합물에 이미 존재할 수 있다. 따라서,

화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응을 위한 반응 혼합물에 추가 상 전이 촉매를 첨가할 필요가 없을 수 있다.

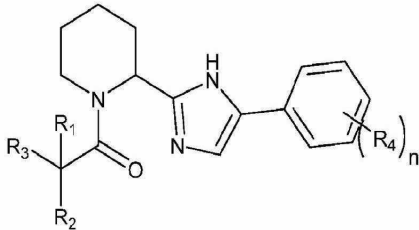
- [0156] 상 전이 촉매는, 예를 들어 화학식 (III)의 화합물이 화학식 (II)의 화합물과 반응하여 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 수 상으로의 화학식 (III)의 화합물의 이동을 촉진할 수 있다. 이어서, 화학식 (IV)의 화합물은 유기 층(예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)으로 이동할 수 있다.
- [0157] 상 전이 촉매는, 예를 들어 본원의 단계 1과 관련하여 정의된 바와 같을 수 있다. 예를 들어, 상 전이 촉매는 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드(TBAB)와 같은 암모늄 염일 수 있다.
- [0158] 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응 동안 반응 혼합물에 임의의 추가 염기를 첨가할 필요가 없을 수 있다. 예를 들어, 이것은 화학식 (II)의 화합물의 카복실산이 이미 탈양성자화되었기 때문일 수 있다.
- [0159] 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 반응 혼합물의 환류를 수득하기 위한 온도 및 압력에서 수행될 수 있다. 반응 혼합물의 환류 온도는, 예를 들어 공비 혼합물을 형성할 수 있는 물과 같은 혼합물 중 다른 성분의 존재로 인해, 예를 들어 용매(예컨대, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)의 환류 온도와 상이할 수 있다(예컨대, 보다 낮을 수 있음).
- [0160] 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 화학식 (II)의 화합물 및/또는 화학식 (III)의 화합물이 분해되는 온도보다 낮은 온도에서 수행될 수 있다.
- [0161] 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은 약 50°C 이상, 예를 들어 약 60°C 이상, 예를 들어 약 70°C 이상, 예를 들어 약 80°C 이상의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0162] 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은 약 160°C 이하, 예를 들어 약 150°C 이하, 예를 들어 약 140°C 이하, 예를 들어 약 130°C 이하, 예를 들어 약 120°C 이하, 예를 들어 약 110°C 이하, 예를 들어 약 100°C 이하의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0163] 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은 약 50°C 내지 약 160°C, 예를 들어 약 60°C 내지 약 120°C, 예를 들어 약 70°C 내지 약 100°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0164] 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 카복실산이 탈양성자화되는 한, 임의의 적절한 pH, 예를 들어 약 7.0 이상 또는 약 8.0 이상 또는 약 9.0 이상 또는 약 10.0 이상의 pH에서 수행될 수 있다.
- [0165] 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 약 12.0 이상, 예를 들어 약 12.5 이상의 pH에서 수행될 수 있다. 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 약 14.0 이하, 예를 들어 약 13.5 이하의 pH에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은 약 12.0 내지 약 14.0 또는 약 12.5 내지 약 13.5 범위의 pH에서 수행될 수 있다.
- [0166] 화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 약 30초 내지 약 5시간 범위의 시간 동안 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은 약 30초 내지 약 1시간 또는 약 1분 내지 약 30분 또는 약 1분 내지 약 15분 또는 약 1분 내지 약 5분 범위의 시간 동안 수행될 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응은, 예를 들어 반응이 완료될 때까지 수행될 수 있다. 예를 들어, 이것은 기체 크로마토그래피 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0167] 유기 용매가 사용되는 경우, 예를 들어 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 형성한 후에 및 화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 전에, 물이 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 물 제거의 한 가지 이점은 반응 속도를 높이는 반응 온도를 증가시키는 것이다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 반응이 완료된 후에 및 화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 전에, 물이 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 물은 임의의 적절한 방법에 의해 제거될 수 있다. 예를 들어, 물은 공비 증류에 의해 제거될 수 있다. 반응 생성물(화학식 (IV)의 화합물)은 유기 층(예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매를 포함함)에 남을 수 있다. 예를 들어, 이것은, 유리하게는, 예를 들어 더 높은 온도에서 환류를 수행함으로써 단계 3이 더 높은 온도에서 수행되도록

할 수 있다.

[0168] 단계 3 - 화학식 (IV)의 화합물의 화학식 (V)의 화합물로 전환

[0169] 본원에 기술된 동일 반응계 방법은 본원에 기술된 화학식 (IV)의 화합물을 암모늄 공급원과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다.

[0170] 화학식 (V)의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



화학식 (V)

[0171]

[0172] 상기 식에서,

[0173] R₁, R₂, R₃, R₄ 및 n은 본원에서 화학식 (Ia), (Ib), (II), (III) 및 (IV)의 화합물과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0174] 화학식 (V)의 화합물은, 예를 들어 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온[(2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 또는 라세미 혼합물 포함], 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 또는 2,2-다이메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온일 수 있다.

[0175] 암모늄 공급원은, 예를 들어 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물로 전환시키기에 적합한 임의의 암모늄 공급원일 수 있다.

[0176] 암모늄 공급원은, 예를 들어 암모늄 아세테이트 또는 암모늄 포르메이트와 같은 암모늄 카복실레이트일 수 있다. 암모늄 공급원은, 예를 들어 암모니아 및 카복실산(RCO₂H, 이때 R은 수소 또는 알킬 기임)의 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 암모늄 공급원은 암모늄 아세테이트 또는 암모니아 및 아세트산의 혼합물일 수 있다.

[0177] 암모늄 아세테이트와 같은 적합한 암모늄 공급원은 상업적으로 입수가능하다.

[0178] 예를 들어, 암모늄 공급원은 물 중 용액으로서 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 용액은 용해된 암모늄 공급원을 고농도로 유지하기 위해 반응 혼합물에 첨가하기 전에 가열될 수 있다. 예를 들어, 물과 함께 용액으로 암모늄 공급원을 첨가하면, 미반응 암모늄 공급원의 축적을 방지하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0179] 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물에 대해 약 5 당량 이하의 암모늄 공급원이 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물에 대해 약 4 당량 이하 또는 약 3 당량 이하의 암모늄 공급원이 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물에 대해 약 1 당량 이상 또는 약 2 당량 이상의 암모늄 공급원이 사용될 수 있다.

[0180] 예를 들어, 암모늄 공급원은 수용액으로 반응 혼합물에 첨가될 수 있거나, 이의 천연 형태(즉, 용액이 아님)로, 예를 들어 고체로서 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 특정 양태에서, 암모늄 공급원은 이의 천연 형태로, 예를 들어 고체로서 반응 혼합물에 첨가될 수 있고, 이것은, 예를 들어 반응에 도입되는 물의 양이 최소화된다는 점에서 유리할 수 있다.

[0181] 예를 들어, 암모늄 공급원은 반응 혼합물에 분획식으로(즉, 한 번에 전부에 반대되는 별개의 회분으로) 첨가될 수 있다. 이것은, 예를 들어 암모늄 공급원의 용액 중 물의 존재에 기인하여 반응 혼합물 중 물의 비율이 최소화되기 때문에, 반응을 보다 효율적으로 만드는 데 도움을 줄 수 있다. 예를 들어, 암모늄 공급원은 반응 혼합물에 적어도 2 또는 3 또는 4개의 분획으로 첨가될 수 있다. 예를 들어, 암모늄 공급원이 반응 혼합물에 첨가되는 경우, 이는 2개 이상 또는 3개 이상의 분획, 예를 들어 2 내지 6개의 분획 또는 3 내지 6개의 분획 또는 2 내지 4개의 분획 또는 3 또는 4개의 분획으로 첨가될 수 있다. 예를 들어, 암모늄 공급원이 수용액 중 반응 혼합물에 첨가되는 경우, 이는 적가 방식으로 첨가될 수 있다.

[0182] 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은, 예를 들어 반응 혼합물

의 환류를 수득하기 위한 온도 및 압력에서 수행될 수 있다. 반응 혼합물의 환류 온도는, 예를 들어 공비 혼합물을 형성할 수 있는 물과 같은 혼합물 중 다른 성분의 존재로 인해, 예를 들어 용매(예컨대, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)의 환류 온도와 상이할 수 있다(예컨대, 보다 낮을 수 있음).

- [0183] 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은, 예를 들어 화학식 (I V)의 화합물 및/또는 암모늄 공급원이 분해되는 온도보다 낮은 온도에서 수행될 수 있다.
- [0184] 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은 약 50°C 이상, 예를 들어 약 60°C 이상, 예를 들어 약 70°C 이상, 예를 들어 약 80°C 이상, 예를 들어 약 90°C 이상, 예를 들어 약 100°C 이상의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0185] 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은 약 160°C 이하, 예를 들어 약 150°C 이하, 예를 들어 약 140°C 이하, 예를 들어 약 130°C 이하, 예를 들어 약 120°C 이하, 예를 들어 약 110°C 이하의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0186] 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은, 예를 들어 약 1.0 이상, 예를 들어 약 2.0 이상의 pH에서 수행될 수 있다. 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은, 예를 들어 약 14.0 이하, 예를 들어 약 12.0 이하 또는 약 10.0 이하 또는 약 8.0 이하 또는 약 7.0 이하 또는 약 6.0 이하의 pH에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은 약 1.0 내지 약 14.0 또는 약 1.0 내지 약 8.0 또는 약 1.0 내지 약 7.0 또는 약 2.0 내지 약 6.0 범위의 pH에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 이것은 반응의 단계 3 동안 생성된 산(예컨대, 아세트산)의 축적에 기인할 수 있다.
- [0187] 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은, 예를 들어 약 30분 내지 약 10시간 범위의 시간 동안 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (I V)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은 약 1시간 내지 약 8시간 또는 약 2시간 내지 약 7시간 범위의 시간 동안 수행될 수 있다. 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응은, 예를 들어 반응이 완료될 때까지 수행될 수 있다. 예를 들어, 이것은 기체 크로마토그래피 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0188] 유기 용매가 사용되는 경우, 예를 들어 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응 동안 물이 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응 동안 물이 반응 혼합물로부터 연속적으로 제거될 수 있다. 예를 들어, Dean-Stark 물 분리기를 사용하여 물이 제거될 수 있다. 반응 생성물(화학식 (V)의 화합물)은 유기 층(예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매를 포함함)에 남을 수 있다.
- [0189] *추가 단계*
- [0190] 화학식 (V)의 화합물을 형성하기 위한 화학식 (IV)의 화합물과 암모늄 공급원의 반응에 이어서, 예를 들어 화학식 (V)의 화합물을 포함하는 층(예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매)을 중화시키고/거나 물로 세척할 수 있다. 예를 들어, 물로 세척하는 것은 화학식 (V)의 화합물을 포함하는 층(예를 들어, 유기 층)이 중화된 후에 수행될 수 있다.
- [0191] 화학식 (V)의 화합물은, 예를 들어 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들어 결정화에 의해 단리될 수 있다(예를 들어, 약 50°C 내지 약 160°C 범위의 비등점을 갖는 유기 용매를 포함할 수 있는 유기 층으로부터 단리될 수 있음). 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물은 합성 내내 용매로 사용될 수 있는 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 Me-THF)로부터 직접 결정화될 수 있고, 이에 따라 전체 합성 및 결정화 단계 내내 용매를 변경할 필요가 없다는 이점을 제공한다. 또는 화학식 (V)의 화합물은 용매를 전환하여 결정화될 수 있다. 이어서, 화학식 (V)의 화합물은 추가 정제 단계를 거칠 수 있다.
- [0192] 반응에 사용되는 용매에 따라, 용매 전환은 화학식 (V)의 화합물의 순수한 후각 품질 및/또는 더 높은 회수율을 수득하는 데 유리할 수 있다. 결정화에 적합한 용매는 비제한적으로 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤 및 이소프로판올, 및 헵탄/이소프로판올; 헵탄/에탄올, 또는 메틸 tert-부틸 에터/에틸 아세테이트와 같은 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0193] *화학식 (V)의 화합물의 용도*
- [0194] 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 수득될 수 있거나 수득가능한 화학식 (V)의 화합물이 본원에 추가로 제

공된다.

[0195] 화학식 (V)의 화합물은, 예를 들어 향료 조성물에 사용될 수 있다. 특히, 화학식 (V)의 화합물은 향료 조성물에서 콜딩제로서 사용될 수 있다.

[0196] 따라서, 본원에 기재된 화학식 (V)의 화합물을 포함하는 향료 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0197] 본원에 기술된 향료 조성물은, 예를 들어 접막과 접촉하는 임의의 소비자 제품에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 소비자 제품은 식료품, 음료, 휴잉검, 담배 제품, 담배 대체 제품, 치과 관리 제품, 개인 관리 제품(예컨대, 입술 관리 제품) 또는 성 건강 및 인터메이트(intimate) 관리 제품일 수 있다.

[0198] 따라서, 본원에 기재된 향료 조성물을 포함하는 소비자 제품이 또한 본원에 제공된다.

[0199] 상기 방법은 이제 특정 양태를 기술하는 하기 비제한적 실시예를 참조하여 추가로 기술된다.

[0200] 실시예 1: 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온(화학식 (V)의 화합물)의 한 포트 제조 과정

[0201] 10 L 반응기를 질소로 플라싱하고, 실온에서 피페콜산(DL-피페콜산, Xiamen Synress Import and Export Co., Ltd, 800 g, 6.2 mol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(100 g, 0.3 mol)를 충전하였다. 물(1,630 g), 톨루엔(1,127 g) 및 나트륨 하이드록사이드(32%, 1,664 g, 13.3 mol)를 교반된 용액에 연속적으로 첨가하였다(102 rpm). 교반 속도를 증가시키고(186 rpm), 혼합물을 5°C로 냉각하였다(T_j: -15°C). 반응 혼합물의 온도를 3°C 내지 5°C로 유지하면서, 2-메틸부타노일 클로라이드(747 g, 6.2 mol)를 2시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 온도를 45°C로 올리고, 고체 2-클로로-1-(p-톨릴)에탄-1-온(1,077 g, 6.3 mol)을 15분에 걸쳐 분획식으로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 1시간 15분 동안 90°C(T_j: 110°C)로 가열한 후, 혼합물의 GC 분석은 1-(2-메틸부타노일)피페리딘-2-카복실산의 2-옥소-2-(p-톨릴)에틸 1-(2-메틸부타노일)피페리딘-2-카복실레이트로의 완전한 전환을 나타냈다. 이어서, 반응 혼합물을 50°C(T_j: 50°C)로 냉각하고, 교반을 중단하고, 바닥 밸브를 통해 탁한 오렌지색 유기 층으로부터 수 층을 제거하였다. 반응기에 남아있는 혼합물에 톨루엔(607 g)을 첨가하였다. 용액을 교반하고(160 rpm), 물을 공비적으로 제거하면서, 가열 환류하였다(89 내지 114°C, T_j: 145°C). 모든 물이 제거되고, 환류 온도가 최종 온도(114°C)에 도달한 후, 암모늄 아세테이트의 제1 분획(477 g, 6.2 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 환류 하에 교반하고, 반응에 의해 생성된 물을 공비 제거하였다. 암모늄 아세테이트의 다른 분획(477 g, 6.2 mol)을 첨가하고, 최종적으로 3시간 반응 시간 후, 암모늄 아세테이트의 마지막 분획(477 g, 6.2 mol)을 첨가하고, GC에 의한 분석이 완전한 전환을 나타낼 때까지, 70분 동안 환류 하에 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 50°C로 냉각하고, 물(500 g) 및 나트륨 하이드록사이드(2 M, 1,000 g)를 교반된 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 나트륨 하이드록사이드(2 M, 2,700 g)를 첨가하여 혼합물의 pH를 pH 7로 조정하였다. 생성물 용액을 다시 가열 환류하여 용액을 공비 건조(T_j: 145°C)한 다음, 용액을 약 0°C(T_j: 0°C)까지 냉각하고, 교반(70 rpm)을 24시간 동안 계속하였다. 적색 혼합물에 형성된 미세한 결정을 4I 뷔흐너 깔대기를 통해 덩어리를 여과하여 제거한 다음, 차가운 메틸-t-부틸에터(4°C, 1,000 mL)로 2회 세척하였다.

[0202] 고체 생성물을 진공에서 건조하여 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온(838 g, 2.5 mol, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 융점: 156.3°C. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) [M+], 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159 (2), 142 (1), 84 (2), 57 (4). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 413K, 입체 이성질체 및 호변 이성질체의 혼합물) δ = 11.32 (br s, 1H), 7.61(br m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.14 (br m, 2H), 5.63 (br m, 1H), 4.06 (br m, 1H), 3.29 (br m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (br m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 5H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (2d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 - 0.85 (2t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 413K, 입체 이성질체 및 호변 이성질체의 혼합물, HSQC & HMBC 실험에서 추출한 이동) δ 174.4 (s), 146.8 (s), 139.6 (s), 134.3 (s), 132.1 (s), 128.1 (2d), 123.7 (2d), 110.9 (d), 47.5 (d), 40.1 (t), 35.6 (d), 27.6 (t), 26.0 (t), 24.7 (t), 19.8 (q), 19.0 (t), 16.3 (q), 10.5 (q) ppm.

[0203] 분말 X에서 주요 피크를 특징으로 하는 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온의 결정형 - 구리 K-베타를 사용하여 얻은 선 회절 패턴, 2-세타(°) 8.93, 9.59, 11.66, 12.44, 12.95, 14.53, 15.91, 17.13, 17.89, 18.43, 19.21, 19.51, 19.90, 20.76, 22.59, 25.06, 27.03, 27.77, 28.81, 29.79,

32.08.

- [0204] 실시예 2: (2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0205] 개시된 절차에 의해 (S)-메틸부타노일 클로라이드로부터 제조된다. $[\alpha]_{25}^{589} +0.162(c\ 1.114, EtOH)$. 분광분석 데이터는 실시예 1의 라세미 생성물의 데이터와 동일하다.
- [0206] 실시예 3: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 2-(메틸티오)
- [0207] 개시된 절차에 의해 2-(메틸티오)-프로판노일 클로라이드로부터 제조된다.
- [0208] GC/MS (EI): m/z (%): 357 (5) $[M^{\dagger}]$, 342(7), 268 (11), 240 (100), 185 (11), 159 (5), 117 (4), 89 (10). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 413K, 입체 이성질체 및 호변 이성질체의 혼합물) δ 11.56 - 11.06 (br m, 1H), 7.69 - 7.43 (br m, 2H), 7.34 - 7.24 (br m, 1H), 7.23 - 7.07 (br m, 2H), 5.69 & 5.58 (2 br m, 1H), 4.04 (br m, 1H), 3.91 - 3.87 (br m, 1H), 3.51 - 3.13 (br m, 1H), 2.37 - 2.27 (br m, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.09 & 2.08 (2 br s, 3H), 1.91 - 1.41 (br m, 5H), 1.44 & 1.42 (2 br d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , T = 413K, 입체 이성질체 및 호변 이성질체의 혼합물, HSQC & HMBC 실험에서 추출한 이동) δ 169.7 (s), 146.4 (s), 137.7 (s), 134.2 (s), 131.4 (s), 128.0 (2d), 123.7 (2d), 110.9 (d), 47.5 (d), 40.8 (t), 37.7 (d), 27.4 (t), 24.3 (t), 19.7 (q), 18.8 (t), 17.0 (q), 11.0 (q)ppm.
- [0209] 실시예 4: 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온(화학식 (V)의 화합물)의 한 포트 제조 과정
- [0210] 5 L 반응기를 질소로 플라싱하고, 실온에서 피페콜산(DL-피페콜산, Xiamen Synress Import and Export Co., Ltd, 400 g, 3.1 mol), 칼륨 포스페이트(98%, 738 g, 3.4 mol) 및 칼륨 하이드록사이드(85%, 184 g, 2.8 mol)를 충전하였다. 물(1,280 g) 및 2-메틸테트라하이드로푸란(547 g)을 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 4°C로 냉각하였다. 반응 혼합물의 온도를 15°C 미만으로 유지하면서, 2-메틸부타노일 클로라이드(373 g, 3.1 mol)를 1시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 온도를 45°C로 올리고, 고체 2-클로로-1-(p-톨릴)에탄-1-온(97%, 571 g, 3.3 mol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(9.98 g, 0.03 mol)의 혼합물을 15분에 걸쳐 분획식으로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 1시간 30분 동안 76°C(T_j : 95°C)로 가열한 후, 혼합물의 GC 분석은 1-(2-메틸부타노일)피페리딘-2-카복실산의 2-옥소-2-(p-톨릴)에틸 1-(2-메틸부타노일)피페리딘-2-카복실레이트로의 완전한 전환을 나타냈다. 이어서, 반응 혼합물을 60°C로 냉각하고, 교반을 중단하고, 하부 밸브를 통해 혼탁한 연한 오렌지색 유기 층으로부터 수 층을 제거하였다. 반응기에 남아있는 혼합물에 2-메틸테트라하이드로푸란(1,025 g)을 첨가하였다. 용액을 교반하고(160 rpm), 가열 환류하고(85°C, T_j : 110°C), 물을 공비적으로 제거하면서, 암모늄 아세테이트(1,462 g, 18.6 mol, 98%)를 분획식으로 첨가하였다. GC에 의한 분석이 완전한 전환을 나타내고, 반응에 의해 생성된 물이 공비적으로 제거될 때까지, 반응 혼합물을 밤새 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 60°C로 냉각하고, 물(1,000 g)로 1회 세척하고, 나트륨 하이드록사이드(2 M, 1,000 g)로 3회 세척하고, 물(1,000 g)로 4회 세척하여 pH 7에 도달시켰다. 생성물 용액을 다시 가열 환류하여 용액을 공비 건조(T_j : 115°C)한 다음, 용액을 0°C로 냉각하고(T_j : 0°C), 24시간 동안 교반(50 rpm)을 계속하였다. 오렌지색 혼합물에 형성된 미세한 결정을 뒤흔어 깔때기를 통해 덩어리를 여과하여 제거한 다음, 차가운 메틸-t-부틸에터(4°C, 400 mL)로 2회 세척하였다.
- [0211] 고체 생성물을 진공에서 건조하여 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온(390 g, 1.2 mol, 39% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 용점: 156.3°C. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) $[M^+]$, 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159 (2), 142 (1), 84 (2), 57 (4). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 413K, 입체 이성질체 및 호변 이성질체의 혼합물) δ = 11.32 (br s, 1H), 7.61(br m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.14 (br m, 2H), 5.63 (br m, 1H), 4.06 (br m, 1H), 3.29 (br m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (br m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 5H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (2d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 - 0.85 (2t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 413K, 입체 이성질체 및 호변 이성질체의 혼합물, HSQC & HMBC 실험에서 추출한 이동) δ 174.4 (s), 146.8 (s), 139.6 (s), 134.3 (s), 132.1 (s), 128.1 (2d), 123.7 (2d), 110.9 (d), 47.5 (d), 40.1 (t), 35.6 (d), 27.6 (t), 26.0 (t), 24.7 (t), 19.8 (q), 19.0 (t), 16.3 (q), 10.5 (q) ppm.

[0212] 전술한 내용은 제한 없이 본 발명의 특정 양태를 광범위하게 기술한다. 당업자에게 명백할 변형 및 수정은 첨부된 청구범위에서 정의된 본 발명의 범주에 있는 것으로 의도된다.