(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
A61K 31/445
C07D 211/14

(45) 공고일자 2005년11월25일
(11) 등록번호 10-0516868
(24) 등록일자 2005년09월15일

(21) 출원번호 10-1998-0704759
(22) 출원일자 1998년06월20일
번역문 제출일자 1998년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US1996/020189
국제출원일자 1996년12월19일

(65) 공개번호 10-1999-0076650
(43) 공개일자 1999년10월15일

(87) 국제공개번호 WO 1997/23213
국제공개일자 1997년07월03일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 오스트레일리아, 브라질, 캐나다, 헝가리, 일본, 대한민국, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 우크라이나,

AP ARIPO특허 : 우간다,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

(30) 우선권주장 08/576,068 1995년12월21일 미국(US)

(73) 특허권자
에이엠알 테크놀로지, 인크.
미국 버몬트주 05255 메인 스트리트 5429 맨체스터 센터

(72) 발명자
담브라, 토마스, 이.
미국 12198 뉴욕주 위난츠킬 우드사이드 코트 14

필링, 게리, 엠.
미국 12062 뉴욕주 이스트 낫소 던햄 할로우 로드 알.알. 1 박스 109에이

(74) 대리인
김영
주성민

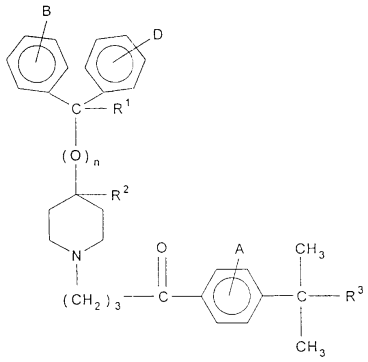
심사관 : 이현송

(54) 피페리딘유도체의제조방법

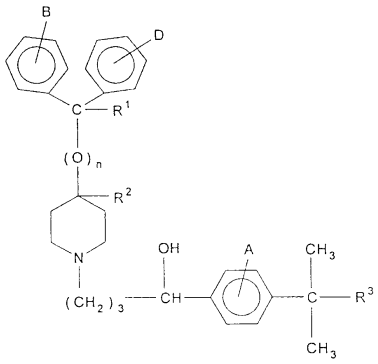
요약

본 발명은 하기 화학식 I 또는 II의 피페리딘 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 I



화학식 II



(상기 각 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R^1은 수소 또는 히드록시이고;

R^2는 수소이거나; 또는

n이 0일 때, R^1 및 R^2는 함께 R^1 및 R^2를 함유한 탄소 원자 사이에 제 2 결합을 형성하고;

단, n이 1일 때, R^1 및 R^2는 각각 수소이고;

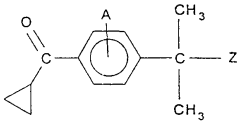
R^3은 -COOH 또는 $-COOR^4$이고;

R^4는 알킬 또는 아릴 잔기이고;

A, B 및 D는 각 고리의 치환체들로서, 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다)

본 발명의 방법은 하기 화학식 III의 레지오이성질체를 제공하고, 이 레지오이성질체를 피페리딘 화합물을 사용하여 본 발명의 피페리딘 유도체 화합물로 전환시키는 것을 포함한다.

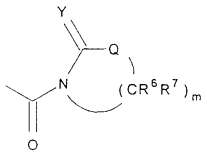
화학식 III



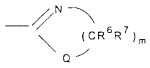
(상기 식에서,

Z는 $-CG^1G^2G^3$, 하기 화학식 IV 또는 V이고;

화학식 IV



화학식 V



m은 1 내지 6의 정수이고;

Q 및 Y는 같거나 다르고, O, S 및 NR^5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G^1, G^2 및 G^3은 같거나 다르고, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 및 R^7은 같거나 다르고, 수소, 알킬 잔기, 아릴 잔기, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5, R^8 및 R^9는 같거나 다르고, 수소, 알킬 잔기 및 아릴 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된다)

명세서

기술분야

본 발명은 피페리딘 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

테르페나딘, 1-(p-t-부틸페닐)-4-[4'-(α-히드록시디페닐메틸)-1'-피페리디닐]-부탄올은 비진정성 항히스타민이다. 상기는 또한 생체 외 및 생체 내 모두에서 임의의 항콜린, 항세로토닌 및 항아드레날린 효과가 없는 특이적 H^1-수용체 길항제로 보고되었다(디. 맥타비쉬(D. McTavish), 케이.엘. 고아(K.L. Goa), 엠.페릴(M. Ferrill), Drugs, 1990, 39, 552; 씨.알. 킹솔빙(C.R. Kingsolving), 엔.엘. 먼로(N.L. Monroe), 에이.에이. 칼(A.A. Carr), Pharmacologist, 1973, 15, 221; 제이.케이. 우드워드(J.K. Woodward), 엔.엘. 문로(N.L. Munro), Arzneim-Forsch, 1982, 32, 1154; 케이.브이. 만(K.V. Mann), 케이.제이. 티에쩨(K.J. Tietze), Clin. Pharm., 1989, 6, 331을 참조). 테르페나딘 유사체들의 구조적 활성 관계를 조사하는데 많은 노력을 기울여 왔으며, 이는 이 화합물과 유사한 구조물들을 개시하는 많은 미국 특허로 나타나고 있다.

지프코빅(Zivkovic)의 미국 특허 제 3,867,956호,

칼 등의 미국 특허 제 3,806,526호,

칼 등의 미국 특허 제 3,829,433호,

칼 등의 미국 특허 제 3,862,173호,

칼 등의 미국 특허 제 3,878,217호,

던칸(Duncan) 등의 미국 특허 제 3,922,276호,

칼 등의 미국 특허 제 3,931,197호,

칼 등의 미국 특허 제 3,941,795호,

칼 등의 미국 특허 제 3,946,022호,

던칸 등의 미국 특허 제 3,956,296호,

칼 등의 제 3,965,257호,

포세트(Fawcett) 등의 미국 특허 제 4,742,175호

동물 및 사람의 신진대사 연구 중에, 테르페나딘은 광범위한 간장 제 1 통과 물질 대사를 거치는 것으로 나타났으며, 통상적인 투여 후 매우 민감한 분석을 사용하지 않는다면 혈장 내에서 검색할 수 없다. 특이적 간장 시토크롬 P-450 효소는 테르페나딘을 테르페나딘 카르복실산 대사 산물로도 알려진, 주요 대사 산물인 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α-α-디메틸페닐아세트산으로 전환시킨다. 이 대사 산물은 혈장 내에서 쉽게 검색할 수 있으며 경구로 투여된 테르페나딘의 활성 형태로 보여진다.

테르페나딘의 부작용으로 보고된 것은 심장 부정맥(심실 빈박성 부정맥, 톨사드 드 포인트(torsade de points), 심실 섬유성 연축), 진정작용, GI 피로, 구내건조, 변비 및(또는) 설사이다. 이중 가장 심각하고 생명을 위협하는 것은 심장 부정맥으로, 이는 테르페나딘의 심장 QT 간격 지연 능력과 관련이 있고, 간 질환을 앓고 있으면서 테르페나딘을 투여받은 환자 또는 진균제 케토코나졸 또는 항생제 에리트로마이신을 복용한 환자에게서만 보고되었다. 이러한 역효과의 결과로서, 1992 년 FDA는 테르페나딘이 경고 표지를 포함할 것을 명령하였다. 테르페나딘의 OTC 제제가 중요한 의미를 두고 개발되었지만, 몇몇 환자에게서 관찰된 매우 심각한 부작용은 규제 승인의 중요한 장애가 될 것이다.

테르페나딘의 심장 부작용이 간장의 효소 기능을 억제하는 것으로 알려진 항생 물질을 복용하는 환자에게서 뿐만 아니라 간 기능이 손상된 환자에게서 보고되었기 때문에, 심장 부작용은 테르페나딘 카르복실산 대사 산물의 축적에 기인한 것이 아니라 테르페나딘의 축적으로 인한 것으로 추측된다. 단리한 고양이 심실 근세포 내에서의 패치 클램프 조사는 카르복실산 대사 산물이 아닌 테르페나딘이 심장 부작용에 책임이 있다는 논쟁을 지지한다. 테르페나딘은 1 μM 농도에서 지연된 정류 칼륨 흐름을 90% 이상 억제한다. 테르페나딘 카르복실산 대사 산물은 이분석에서 5 μM 이하의 농도까지 칼륨 흐름에 대한 별 효과를 보이지 않는다(알.엘. 우슬리(R.L. Woosley), 와이. 첸(Y. Chen), 제이.피. 프리만(J.P. Fieman) 및 알.에이. 길리스(R.A. Gillis), JAMA 1993, 269, 1532를 참조). 이온 운반의 억제가 부정맥과 같은 심장 이상과 연결되어 있기 때문에, 이 결과로부터 테르페나딘 자체에 의해 초래되는 부작용이 극히 위협적일 투여 농도에서도 테르페나딘 카르복실산은 심장 부정맥을 초래하지 않음을 알 수 있다.

4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산인 카레바스틴은 1-(p-t-부틸페닐)-4-[4'-(α-디페닐메톡시)-1'-피페리디닐]-부탄올인 에바스틴의 카르복실산 대사 산물이다. 두 화합물 모두 강력한 선택적 히스타민 H^1-수용체 차단 및 칼슘 길항제 특성을 가지며 다양한 호흡기, 알러지 및 심장혈관 질환 상태의 치료에 유용한 것으로 입증되었다.

이들 화합물은 생체 외 및 생체 내에서 기관지 및 심장 평활근을 이완시키고 노르아드레날린, 칼륨 이온 및 여러 가지 다른 작동제 약제의 수축 영향을 억제한다. 이 화합물들은 또한 히스타민, 아세틸콜린 및 염화바륨에 대한 장 및 기관 제제의

반응을 억제하여 동물 체중 ㎏ 당 1 ㎎ 보다 적은 투여량으로 경구로 투여된 기니아 피그 내의 히스타민 에어로졸에 의해 유발되는 기관지 수축을 막는다. 이들은 또한 집쥐에서 아나필락틴 특성을 갖고, 여러 아나필락틴 매개체(히스타민, 5-히드록시트립타민, 프라디키닌, LCD_4 등)에 대한 피부 손상을 억제하고, 민감성 기니아 피그에서 슐츠-데일 반응을 길항한다.

테르페나딘 카르복실산 대사 산물과 관련된 피페리딘 유도체는 하기 미국 특허에 개시되어 있다.

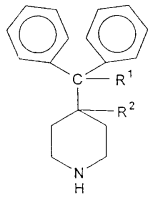
칼 등의 미국 특허 제 4,254,129호,

칼 등의 미국 특허 제 4,254,130호,

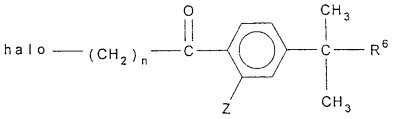
칼 등의 미국 특허 제 4,285,957호,

칼 등의 미국 특허 제 4,285,958호.

이들 특허에서, 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세트산 및 관련 화합물은 하기 화학식의 치환된 피페리딘 유도체

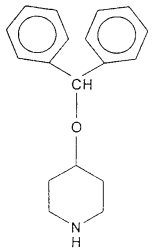


를 하기 화학식의 ω-할로알킬 치환된 페닐 케톤

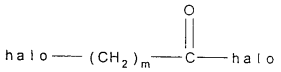


(상기 식에서, 치환체 halo, R^1, R^2, n, Z 및 R^6은 미국 특허 제 4,254,130호의 칼럼 6에 기재되어 있다)으로 알킬화시켜 제조한다.

유사한 방식으로, 소토(Soto) 등의 미국 특허 제 4,550,116호에는 ω-할로알킬 치환된 페닐 케톤을 하기 일반식의 치환된 히드록시피페리딘 유도체와 반응시켜 카레바스틴과 관련된 피페리딘 유도체를 제조하는 방법이 기재되어 있다.



미국 특허 제 4,254,130호는 α-α-디메틸페닐아세트산의 적당한 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬 C_{1-6} 에스테르와 하기 화학식의 화합물



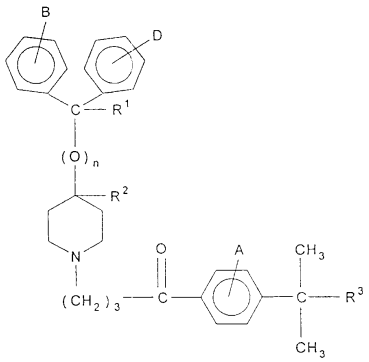
(상기 식에서, halo 및 m은 미국 특허 제 4,254,129호의 칼럼 11에 기재되어 있다)을 프리델-크라프트(Friedel-Crafts) 아실화의 일반적인 조건 하에서 반응시켜 ω-할로알킬 치환된 페닐 케톤(이때, Z는 수소이다)을 제조하는 것을 기재하였다. 이 반응은 바람직한 용매로서 이황화탄소 중에서 실시한다.

테르페나딘 카르복실산 대사 산물을 제조하는 다른 절차가 PCT 출원 제 WO95/00492, WO94/03170 및 WO95/00480에 개시되어 있다.

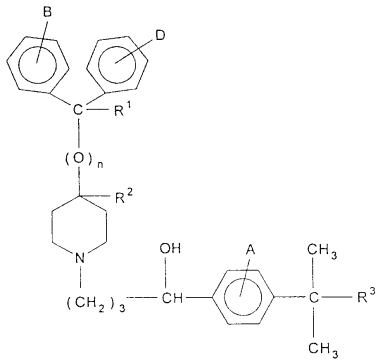
본 발명은 테르페나딘 카르복실산 대사 산물 및 카레바스틴 유도체의 개선된 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식의 피페리딘 유도체 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



또는



(상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R^1은 수소 또는 히드록시이고;

R^2는 수소이거나; 또는

n이 0일 때, R^1 및 R^2는 함께 R^1 및 R^2를 함유한 탄소 원자 사이에 제 2 결합을 형성하고;

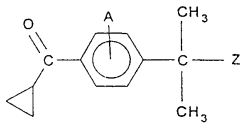
단, n이 1일 때, R^1 및 R^2는 각각 수소이고;

R^3은 -COOH 또는 $-COOR^4$이고;

R^4는 알킬 또는 아릴 잔기이고;

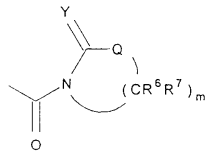
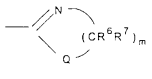
A, B 및 D는 각 고리의 치환체들로서, 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다)

본 발명의 한 양면에서는, 하기 화학식을 갖는 레지오이성질체를 제공함으로써 피페리딘 유도체 화합물을 제조한다.



(상기 식에서,

Z는 $-CG^1G^2G^3$,


또는

이고;

m은 1 내지 6의 정수이고;

Q 및 Y는 같거나 다르고, O, S 및 NR^5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

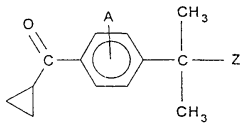
G^1, G^2 및 G^3은 같거나 다르고, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 및 R^7은 같거나 다르고, 수소, 알킬 잔기, 아릴 잔기, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

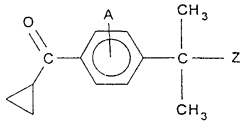
R^5, R^8, R^9, R^{15} 및 R^{16}은 같거나 다르고, 수소, 알킬 잔기 및 아릴 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된다)

그리고나서, 레지오이성질체를 피페리딘 화합물을 사용하여 케토 기를 갖는 피페리딘 유도체로 전환시킨다.

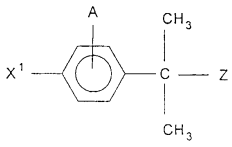
본 발명은 또한 하기 화학식을 갖는 레지오이성질체에 관한 것이다.



본 발명은 또한 하기 화학식을 갖는 레지오이성질체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

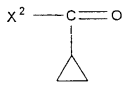


본 발명의 한 양면에서, 레지오이성질체를 제조하는 방법은 하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리알킬 또는 트리아릴 주석, 트리알킬 또는 트리아릴 보레이트, 알킬 할로 규소, 트리알킬 규소, 치환 술폰산 에스테르 또는 유기금속 커플링 반응에 유용한 치환체이다)를 레지오이성질체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 하기 화학식을 갖는 화합물

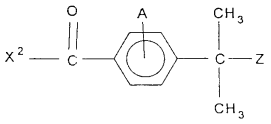


(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, 알킬 잔기 및 아릴 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된다)로 아실화하는 것을 포함한다.

본 발명의 다른 양면에서, 레지오이성질체를 제조하는 방법은 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체



(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

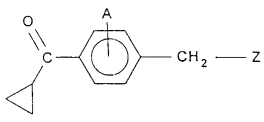
R^{10}은 수소, 알킬 잔기 및 아릴 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된다)를 레지오이성질체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 하기 화학식을 갖는 화합물



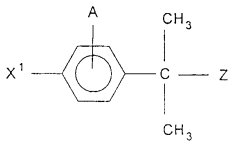
(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리알킬 또는 트리아릴 주석, 트리알킬 또는 트리아릴 보레이트, 알킬 할로 규소, 트리알킬 규소, 치환 술폰산 에스테르 또는 유기금속 커플링 반응에 유용한 치환체이다)과 반응시키는 것을 포함한다.

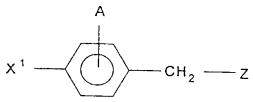
본 발명의 또다른 양면에서, 레지오이성질체를 제조하는 방법은 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 제공하고, 이 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 레지오이성질체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 메틸화하는 것을 포함한다.



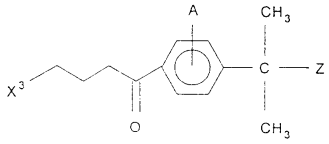
본 발명은 또한 하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체



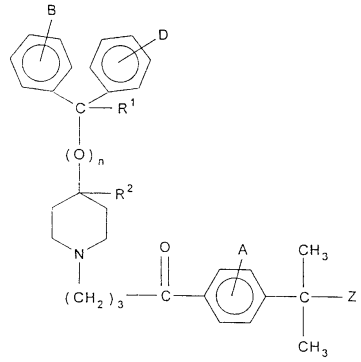
및 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체에 관한 것이다.



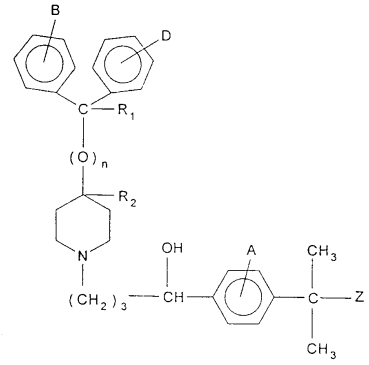
본 발명은 또한 하기 화학식을 갖는 옥소부틸 유도체



및 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체들에 관한 것이다.

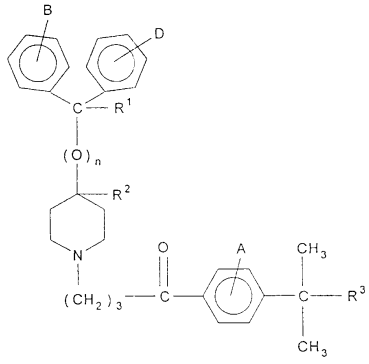


또는

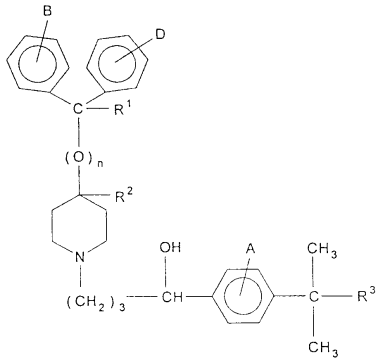


발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체 화합물 또는 이들의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



또는



(상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R^1은 수소 또는 히드록시이고;

R^2는 수소이거나; 또는

n이 0일 때, R^1 및 R^2는 함께 R^1 및 R^2를 함유한 탄소 원자 사이에 제 2 결합을 형성하고;

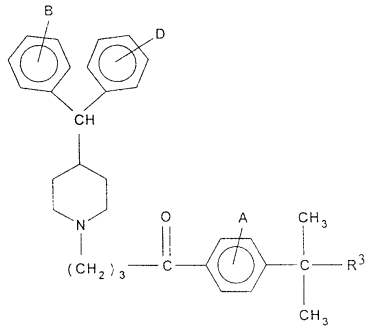
단, n이 1일 때, R^1 및 R^2는 각각 수소이고;

R^3은 -COOH 또는 -$COOR^4$이고;

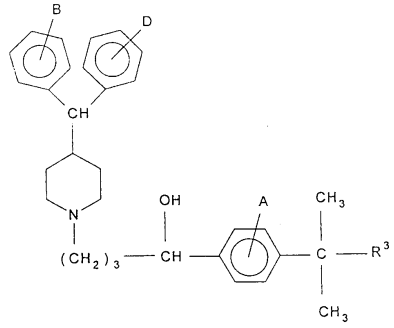
R^4는 알킬 또는 아릴 잔기이고;

A, B 및 D는 각 고리의 치환체들로서 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다)

이들 피페리딘 유도체 화합물은 하기 화학식으로 나타내어지는 4-디페닐메틸피페리딘 유도체의 형태일 수 있다.



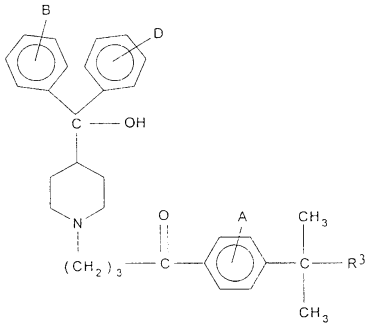
또는



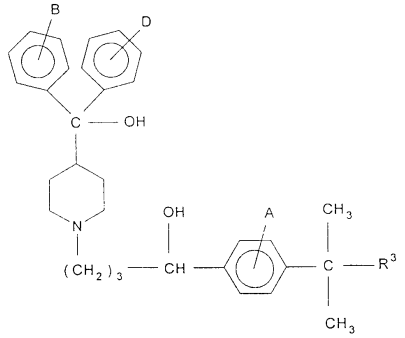
(상기 식에서,

A, B, D 및 R^3은 상기 정의한 바와 같다)

피페리딘 유도체 화합물은 또한 하기 화학식에 따른 4-(히드록시디페닐메틸)피페리딘 유도체를 포함한다.



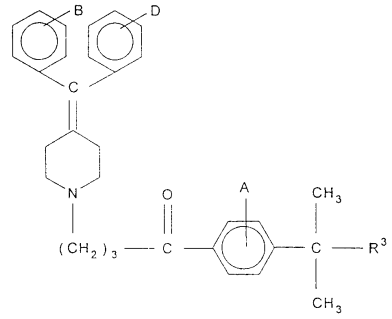
또는



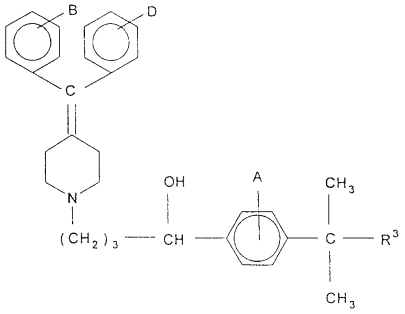
(상기 식에서,

A, B, D 및 R^3은 상기 정의한 바와 같다)

다른 유용한 피페리딘 유도체 화합물 종류는 하기 화학식에 따른 4-디페닐메틸렌피페리딘 유도체들이다.



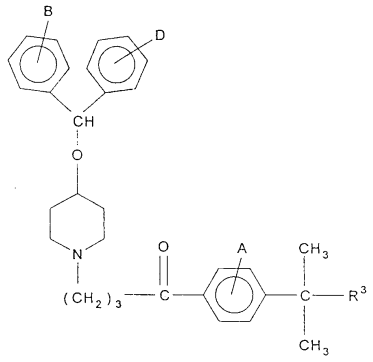
또는



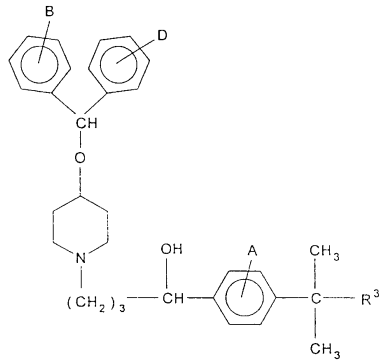
(상기 식에서,

A, B, D 및 R^3은 상기 정의한 바와 같다)

다른 유용한 피페리딘 유도체 화합물 종류는 하기 화학식을 갖는 4-디페닐메톡시피페리딘 유도체들이다.



또는



(상기 식에서,

A, B, D 및 R^3은 상기 정의한 바와 같다)

R^4의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 벤질 및 4-메틸벤젤기를 포함하는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 페닐, 톨릴 및 크실릴기를 포함하는 치환 또는 비치환 아릴기이다.

본 발명의 방법에 의해 제조되는 화합물의 예는 다음과 같다.

4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메틸렌)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세트산;

4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-3-히드록시벤젠아세트산;

4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-2-히드록시벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메틸렌)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-3-히드록시벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메틸렌)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세트산;

에틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트;

n-펜틸 4-[4-[4-(디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트;

에틸 4-[4-[4-(디페닐메틸렌)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트;

메틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트;

에틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-(3-히드록시벤젠)아세테이트;

n-프로필 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-(2-히드록시벤젠)아세테이트;

n-헥실 4-[4-[4-(디페닐메틸렌)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-(3-히드록시벤젠)벤젠아세테이트;

에틸 4-[4-[4-(디페닐메틸렌)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트;

4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-3-히드록시벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-2-히드록시벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-3-히드록시벤젠아세트산;

4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세트산;

n-펜틸 4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트;

에틸 4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트;

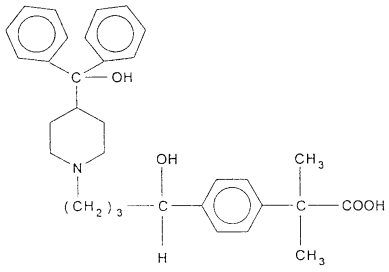
에틸 4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-(3-히드록시벤젠)아세테이트;

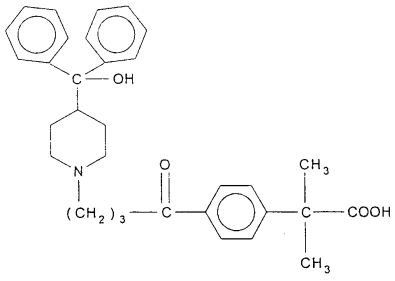
n-프로필 4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-(2-히드록시벤젠)아세테이트;

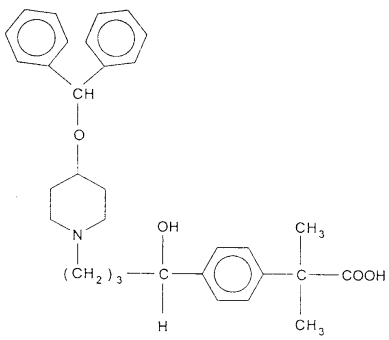
n-헥실 4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸-(3-히드록시벤젠)아세테이트;

에틸 4-[4-[4-(디페닐메톡시)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트.

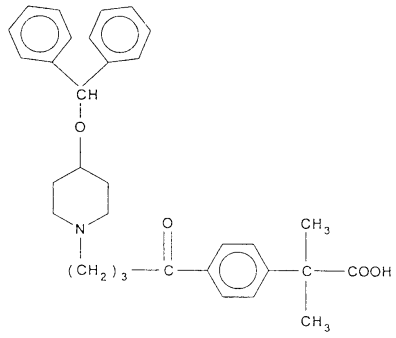
특히 바람직한 화합물은 하기 화학식의 화합물들이다.



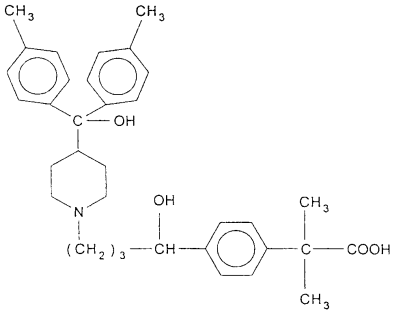


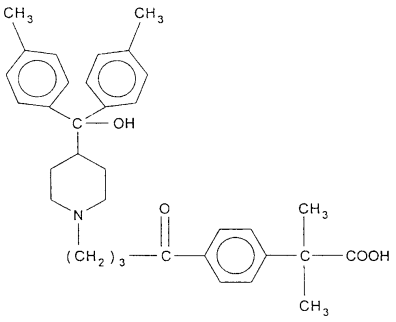


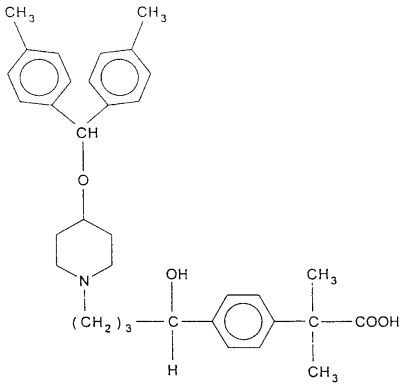
및



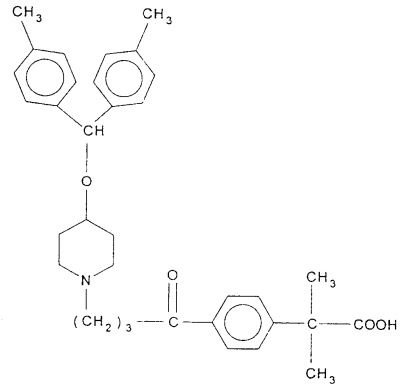
임의로, 하기 화학식들과 같이, 피페리딘 화합물의 디페닐기가 모두 메틸렌에 대해 파라 위치가 치환된 알킬(예, 메틸)일 수 있다.



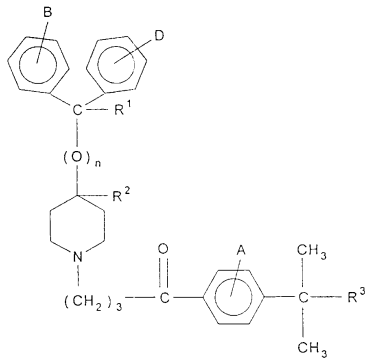




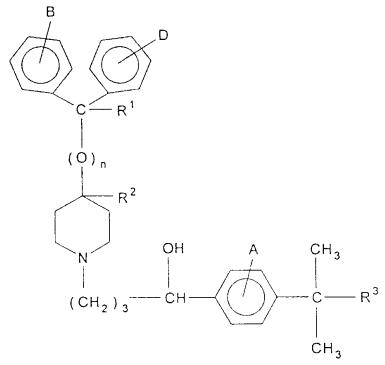
또는



본 발명의 방법에 의해 제조된 화합물은 상기 화합물들의 무기 또는 유기 산 또는 염기 부가염의 형태인 제약학적으로 허용되는 염일 수 있다. 적합한 무기산은 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산이다. 적합한 유기산은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 시클람산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 디히드록시말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 4-아미노벤조산, 안트라닐산, 신남산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산 및 만델산과 같은 카르복실산을 포함한다. 메탄술폰산, 에탄술폰산 및 β-히드록시에탄-술폰산과 같은 술폰산이 또한 적합한 산이다. 무기 및 유기 염기와 상기 화학식의 화합물로 형성된 무독성 염에는 예를 들면, 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리토 금속, 알루미늄과 같은 IIIA 족의 경금속, 1급, 2급 또는 3 급 아민, 예를 들면, 시클로헥실아민, 에틸아민, 피리딘, 메틸아미노에탄올 및 피페라진과 같은 유기 아민이 포함된다. 이들 염은 예를 들면, 하기 화학식의 피페리딘 유도체 화합물들을 적당한 산 또는 염기로 처리하는 종래의 수단에 의해 제조된다.



또는



(상기 식에서,

A, B, D, n, R^1, R^2 및 R^3은 상기 정의한 바와 같다)

본 발명의 방법에 의해 제조되는 피페리딘 유도체 화합물은 제약 조성물에서 생물학적 활성 성분으로 사용할 수 있다. 이들 화합물은 항히스타민, 항알러지제 및 기관지확장제제로서 유용하다. 이들은 단독으로 또는 적합한 담체와 함께 투여될 수 있고, 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액 또는 에멀션과 같은 고체 또는 액체 형태일 수 있다.

본 발명의 방법에 의해 제조된 화합물은 경구로, 비경구로, 예를 들면, 피하, 경피, 근육내, 복강내로, 비강 점적으로 투여되거나, 또는 코, 목 및 기관지 튜브와 같은 점액막에 도포하여 투여할 수 있다. 상기 점액막에 대한 도포는 스프레이 또는 본 발명의 화합물의 작은 입자를 함유한 에어로졸 스프레이 건조 분말 형태로 실시할 수 있다.

투여되는 화합물의 양은 환자 및 투여 양식에 따라 변하며, 임의의 유효량일 수 있다. 투여되는 화합물의 양은 원하는 효과를 얻는데 유효한 양으로 환자의 체중 ㎏ 당 약 0.01 내지 20 ㎎를 단위 투여량 내 제공하는 넓은 범위에 걸쳐 변할 수 있다. 예를 들면, 원하는 항히스타민, 항알러지 및 기관지확장제 효과를 본 발명의 화합물 1 내지 50 ㎎을 함유한 정제와 같은 단위 투여 형태를 1일 1 내지 4회 소비하여 얻을 수 있다.

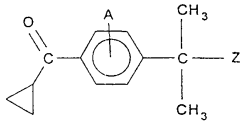
고체 단위 투여 형태는 종래의 유형을 가질 수 있다. 이러한 고체 형태는 본 발명의 화합물 및 담체, 예를 들면, 윤활제 및 락토스, 수크로스 또는 옥수수 전분과 같은 불활성 충전제를 함유한 일반적인 젤라틴 유형의 캡슐일 수 있다. 다른 실시 양태에서는, 본 발명의 화합물을 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제 및 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제와 배합된 락토스, 수크로스 또는 옥수수 전분과 같은 통상적인 정제 기본 물질을 사용하여 정제화한다.

본 발명에 따라 제조된 화합물은 또한 제약학적 담체와 생리학적으로 허용되는 희석제 중의 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액에 의해 주입가능한 투여량으로 투여될 수 있다. 상기 담체로는 계면활성제 및 기타 제약학적으로 허용되는 보조제가 첨가되거나 첨가되지 않은 물 및 오일과 같은 무균 액체가 포함된다. 오일의 예로는 석유, 동물성 오일, 식물성 오일 또는 합성 오일이 있으며, 예를 들면, 땅콩 기름, 대두유 또는 광유가 있다. 일반적으로 물, 생리수, 포도당액 및 관련당 용액 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 액상 담체, 특히 주사용 용액에 바람직하다.

에어로졸로서 사용하기 위해서는, 용액 또는 현탁액 중의 화합물을 적합한 추진제, 예를 들면, 프로판, 부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 추진제와 종래의 보조제와 함께 가압 에어로졸 용기 내에 포장할 수 있다. 이들 화합물은 연무기 또는 분무기와 같은 비가압 형태로 투여될 수 있다.

본 발명에 따라 제조된 화합물은 항온 동물, 새 및 포유 동물을 치료하는데 사용할 수 있다. 그 예로는 사람, 고양이, 개, 말, 양, 젖소, 돼지, 새끼양, 집쥐, 생쥐 및 기니아 피그가 포함된다.

본 발명의 한 양면에 따르면, 피페리딘 유도체 화합물을 하기 화학식의 레지오이성질체를 제공하고 이 레지오이성질체를 피페리딘 화합물을 사용하여 케토 기를 갖는 본 발명의 피페리딘 유도체 화합물로 전환시켜 제조한다.

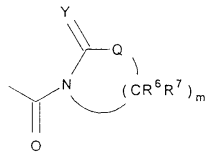


결과된 케토기를 갖는 피페리딘 유도체 화합물은 이어서 환원에 의해 히드록실기를 갖는 상기 피페리딘 화합물로 전환시킬 수 있다.

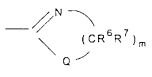
A는 고리의 치환체들로, 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

Z는 화학식 $CG^1G^2G^3$를 갖는 잔기와 같이 3개의 전자 풍부기가 결합된 탄소 원자일 수 있다. G^1, G^2 및 G^3은 같거나 다르고, 예로는 OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이때, R^8 및 R^9는 같거나 다르고, 수소; 알킬 잔기(메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 벤질 및 4-메틸벤질과 같은, 바람직하게는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환, 분지쇄 또는 직쇄 알킬 잔기를 포함); 또는 아릴 잔기(페닐, 톨릴 및 크실릴기와 같은 치환 또는 비치환 아릴 잔기를 포함)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 Z에는 트리에톡시메틸 또는 트리메톡시메틸이 포함된다.

Z는 또한 하기 화학식을 갖는 헤테로시클릭 잔기일 수 있다.



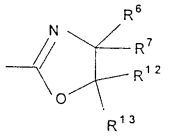
또는



(상기 식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고,

Q 및 Y는 독립적으로 산소, 황 또는 화학식 NR^5을 갖는 치환 또는 비치환 아민이다. R^5는 수소; 알킬 잔기(메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 벤질 및 4-메틸벤질과 같은, 바람직하게는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환, 분지쇄 또는 직쇄 알킬 잔기를 포함); 또는 아릴 잔기(페닐, 톨릴 및 크실릴기와 같은 치환 또는 비치환 아릴 잔기를 포함)일 수 있다. 상기 식에서, m이 있는 부분의 각각의 메틸렌(즉, CH_2기)에 결합된 두 개의 치환체 R^6 및 R^7은 서로 독립적으로 선택됨을 이해해야 한다. 그밖에, 하나의 메틸렌기 상의 R^6 및 R^7기는 다른 메틸렌 상의 R^6 및 R^7 기와 같거나 다를 수 있음을 이해해야 한다. 각각의 R^6 및 R^7기는 수소; 알킬 잔기(메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 벤질 및 4-메틸벤질과 같은, 바람직하게는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환, 분지쇄 또는 직쇄 알킬 잔기를 포함); 아릴 잔기(페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸과 같은 치환 또는 비치환 아릴 잔기를 포함); 또는 화학식 OR^8, SR^8 또는 NR^8R^9의 잔기(이때, R^8 및 R^9는 Z가 화학식 $CG^1G^2G^3$인 경우에 대해 상기 정의한 바와 같다)일 수 있다. 바람직한 Z의 예는 하기 화학식의 옥사졸린 잔기를 포함한다.



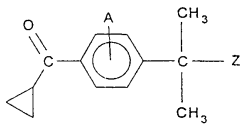
(상기 식에서,

R^6, R^7, R^{12} 및 R^{13}은 같거나 다르고 수소; 알킬 잔기(메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 벤질 및 4-메틸벤질과 같은, 바람직하게는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환, 분지쇄 또는 직쇄 알킬 잔기를 포함); 아릴 잔기(페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸과 같은 치환 또는 비치환 아릴 잔기를 포함); 또는 화학식 OR^8, SR^8 또는 NR^8R^9의 잔기(이때, R^8 및 R^9는 상기 정의한 바와 같다)일 수 있다. m은 2이고, R^{12} 및 R^{13}이 수소인 것이 바람직하다. R^{12} 및 R^{13}이 수소이고, R^6 및 R^7이 각각 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 잔기인 것이 보다 바람직하다. 가장 바람직한 것은 Z가 4,4-디메틸옥사졸린-2-일(이때, R^{12} 및 R^{13}은 각각 수소이고, R^6 및 R^7은 메틸이다)인 것이다.

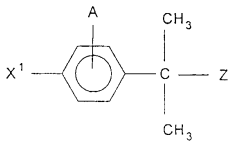
여러 가지 방법을 사용하여 이들 레지오이성질체를 제공할 수 있다.

레지오이성질체의 제조 방법

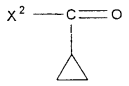
본 발명의 한 실시 양태에서는, 하기 화학식을 갖는 레지오이성질체



를 상기 레지오이성질체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체



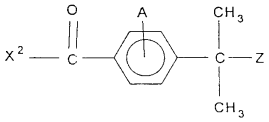
를 하기 화학식을 갖는 화합물로



아실화하여 본 발명의 레지오이성질체를 제조한다.

이 실시 양태에서, 아실화제는 시클로프로필 유도체이다.

본 발명의 다른 실시 양태에서, 아실화제가 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체이다. 이 실시 양태에서는, 본 발명의 레지오이성질체를 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를



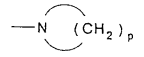
아실화에 효과적인 조건 하에서 하기 화학식을 갖는 화합물과

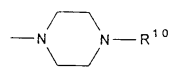


반응시켜 얻는다.

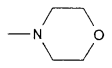
시클로프로필 유도체 아실화제를 이용하는 방법을 사용하여 레지오이성질체를 제조하거나 또는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체 아실화제를 사용하는 방법으로 레지오이성질체를 제조하거나 간에, X^1은 할로겐; 트리알킬 또는 트리아릴 주석; 트리알킬 또는 트리아릴 보레이트; 알킬할로 규소; 트리알킬 규소; 또는 토실레이트, 메실레이트 또는 트리플레이트와 같은 치환 술폰산 에스테르일 수 있으며, 이때, 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄이고 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다. 그렇지 않으면, X^1은 유기금속 커플링 반응에 유용한 치환체일 수 있으며, 브롬 또는 요오드로부터 유도된 리튬 또는 마그네슘 화합물이 포함된다. 본원에서, 알킬할로규소는 하나 이상의 할로겐 및 하나 이상의 알킬기에 결합된 4가 규소 원자를 나타낸다. 나머지 규소의 원자가는 제 2의 할로겐 또는 제 2의 알킬에 결합된다. 특히 유용한 알킬할로 규소는 화학식 $-SiCH_3F_2$를 갖는다.

상기 어느 경우에나, 수소; 할로겐; 알킬리금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$를 갖는 잔기; 화학식 $-SR^{10}$를 갖는 잔기; 또는 아민일 수 있다. 적합한 아민은 화학식 $-NR^{10}R^{11}$ 또는 $-NR^{10}(OR^{11})$를 갖는 화합물; 하기 화학식을 갖는 시클릭 아민;





또는

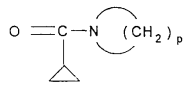


또는 이미다졸, 피라졸 등과 같은 헤테로아릴 아민일 수 있다. R^{10} 및 R^{11}은 같거나 다르고 수소; 알킬 잔기(메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 벤질 및 4-메틸벤질과 같은, 바람직하게는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환, 분지쇄 또는 직쇄 알킬 잔기를 포함); 및 아릴 잔기(페닐, 톨릴 및 크실릴기와 같은 치환 또는 비치환 아릴 잔기를 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되고; p는 정수로서 2 내지 8이 바람직하다.

시클로프로필 유도체 아실화제를 사용하는 방법을 수행함에 있어서, 적합한 아실화제는 시클로프로필카르복실산 할로겐화물, 알칼리 금속 시클로프로필카르복실산 염, 시클로프로필카르복실산 에스테르 또는 시클로프로필카르복실산 아미드가 있다.

적합한 시클로프로필카르복실산 할로겐화물에는 시클로프로필카르복실산 불화물, 시클로프로필카르복실산 염화물 및 시클로프로필카르복실산 브롬화물이 포함된다. 시클로프로필카르복실산의 알칼리 금속 염을 아실화제로 사용하는 경우, 적합한 알칼리 금속으로는 리튬, 나트륨 및 칼륨이 포함된다.

시클로프로필카르복실산 아미드는 시클로프로필카르복실산 아미드와 같은 N-비치환 아미드; N-메틸-시클로프로필카르복실산 아미드, N-에틸-시클로프로필카르복실산 아미드, N-프로필-시클로프로필카르복실산 아미드 및 N-헥실-시클로프로필카르복실산 아미드와 같은 N-일치환 아미드; 또는 N,N-이치환 아미드일 수 있다. 적합한 N,N-이치환 아미드에는 N,N,-디메틸-시클로프로필카르복실산 아미드, N-메틸-N-에틸-시클로프로필카르복실산 아미드, N-메틸-N-프로필-시클로프로필카르복실산 아미드, N-메틸-N-헥실-시클로프로필카르복실산 아미드, N,N-디에틸-시클로프로필카르복실산 아미드, N-에틸-N-프로필-시클로프로필카르복실산 아미드, N-에틸-N-헥실-시클로프로필카르복실산 아미드, N,N-디프로필-시클로프로필카르복실산 아미드, N-프로필-N-헥실-시클로프로필카르복실산 아미드 및 N,N-디헥실-시클로프로필카르복실산 아미드가 포함된다. N-메틸-N-메톡시-시클로프로필카르복실산 아미드, N-메틸-N-에톡시-시클로프로필카르복실산 아미드, N-에틸-N-메톡시-시클로프로필카르복실산 아미드 및 N-에틸-N-에톡시-시클로프로필카르복실산 아미드와 같은 화학식 $-NR^{10}(OR^{11})$을 갖는 N,N-이치환 시클로프로필카르복실산 아미드가 특히 유용하다. 적합한 N,N-이치환 아미드는 또한 시클로프로필카르복실산 몰폴린 아미드, 시클로프로필카르복실산 피페라진 아미드, 시클로프로필카르복실산 이미다졸 아미드 및 시클로프로필카르복실산 피라졸 아미드와 같은 시클릭 아미드 및 하기 화학식의 화합물

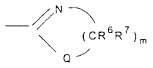


(상기 식에서, p는 정수로서, 2 내지 8이 바람직하다)을 포함하며, 이들의 예로는 N,N-에틸렌-시클로프로필카르복실산 아미드, N,N-프로필렌-시클로프로필카르복실산 아미드, N,N-부틸렌-시클로프로필카르복실산 아미드 및 N,N-펜틸렌-시클로프로필카르복실산 아미드가 있다.

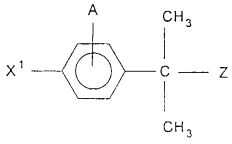
레지오이성질체를 시클로프로필 유도체 아실화제를 사용하는 방법을 사용하여 제조하거나 또는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체 아실화제를 사용하는 방법을 사용하여 제조하거나 간에, 아실화 반응은 적합한 용매 내 약 -78℃ 내지 용매의 환류 온도에서 적합한 촉매 존재 하에 약 1 내지 120 시간 동안 실시한다. 아실화에 적합한 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 시클로헥산과 같은 탄화수소 용매; 클로로벤젠, 디클로로에탄, 염화메틸렌, 클로로포름 또는 사염화 탄소와 같은 할로겐화 탄화수소; 이황화 탄소; 디메틸포름아미드; 테트라히드로푸란 및 디에틸에테르와 같은 에테르성 용매; 또는 디옥산을 포함한다.

상기 방법들을 실행함에 있어서, A가 수소일 경우에는 다양한 촉매를 사용할 수 있다. 적합한 촉매는 염화 팔라듐, 아세트산 팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 또는 벤질클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)과 같은 팔라듐 촉매; 또는 니켈-포스핀 촉매를 포함한다. 아실화는 또한 첨가된 염화리튬 또는 트리페닐포스핀의 존재 하에 수행할 수 있다. 상기 두 번째 반응은 당업계에 유기 금속 가교-결합 반응으로 공지되어 있으며 디. 밀스타인(D. Milstein) 등의 문헌(J. Org. Chem., 1979, 44, 1613; 제이.더블유. 라바디(J.W. Labadie) 등의 문헌(J. Org. Chem., 1983, 48, 4634; 씨. 살베르그(C. Sahlberg) 등의 문헌(Tetrahedron Letters, 1983, 24, 5137; 디. 밀스타인 등의 문헌(J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 3636; 및 케이. 타마오(K. Tamao) 등의 문헌(Tetrahedron, 1982, 38, 3347의 일반적인 절차에 의해 수행한다(상기 문헌들은 모두 본원에 참고 문헌으로 인용됨).

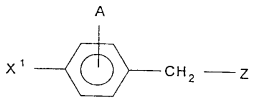
시클로프로필 유도체 아실화제를 사용하는 방법으로 아실화를 실시하는 경우에는, 또한 메틸벤젠 유도체와 반응할 때, 벤젠 고리로부터 X^1을 치환하여 반응성 카르보아니온 염을 형성하는 아실화 촉진제를 첨가하여 반응을 촉진할 수도 있다. 적합한 아실화 촉진제는 부틸 리튬으로, 이는 특히 X^2가 아민일 때 효과적이다. X^2가 염화물일 경우에 바람직한 아실화 촉진제는 마그네슘 금속 또는 테트라알킬 주석이다. 아실화 촉진제, 특히 부틸 리튬과 같은 유기 금속은 카르보닐 기와의 반응성이 높다. 이러한 연유로, Z 잔기는 벤젠 고리에 대한 베타 탄소의 반응성을 최소화하도록 선택한다. 구체적으로, 아실화 촉진제를 사용하는 경우에는, 하기 화학식을 갖는 Z 잔기(예, 이속사졸리듐 기)가 바람직하다.



하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체는

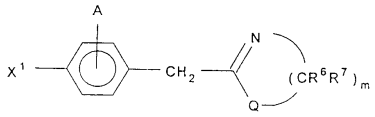


하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체를

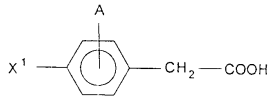


α,α-이치환-메틸벤젠 유도체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 메틸화제와 반응시켜 제공할 수 있다. 메틸화 반응은 적합한 용매 내 약 -78℃ 내지 실온의 온도에서, 칼륨 t-부톡사이드, 수소화나트륨, 리튬 디이소프로필아미드("LDA"), 리튬 헥사메틸디실라지드("LHMDS"), 칼륨 헥사메틸디실라지드("KHMDS"), 나트륨 또는 리튬 테트라메틸피페리딘과 같은 적합한 비친핵성 염기 또는 관련된 강 염기 존재 하에 약 1 내지 약 120 시간 동안 수행한다. 반응은 불활성, 건조 용매 내에서 N_2 또는 Ar 기체와 같은 불활성, 건조 분위기 하에 수행하는 것이 바람직하다. 메틸화에 적합한 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 시클로헥산과 같은 탄화수소 용매; 클로로벤젠, 디클로로에탄, 염화메틸렌 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화탄화수소; 이황화탄소; 디메틸포름아미드; 테트라히드로푸란, t-부틸 메틸 에테르 및 디에틸에테르와 같은 에테르성 용매; 또는 디옥산을 포함한다. 2 몰 당량 이상, 바람직하게는 2.1 내지 3 몰당량의 메틸화제를 사용하며 연속적으로 또는 2 개 이상의 덩어리로 반응 중에 첨가한다. 적합한 메틸화제는 요오도메탄, 브로모메탄, 클로로메탄, 디메틸술페이트 등을 포함한다.

하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체는



하기 화학식의 대응하는 α,α-이비치환 벤질산과

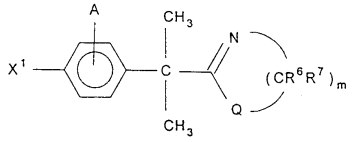


하기 화학식을 갖는 적합한 아미노알킬 유도체를

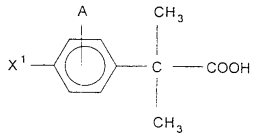
$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

α,α-이비치환 메틸벤젠 유도체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 반응시켜 제조할 수 있다. 이 반응은 적합한 용매 내 0℃ 내지 용매의 환류 온도 범위에서 약 1 내지 약 120 시간 동안 수행한다. 이 반응에 적합한 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 시클로헥산과 같은 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로에탄, 염화메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화 탄화수소; 이황화탄소; 디메틸포름아미드; 테트라히드로푸란 및 디에틸에테르와 같은 에테르성 용매; 또는 디옥산을 포함한다. 용매는 딘-스탁 트랩과 같은 물을 제거하는 수단을 갖는 장치 내에서 환류 상태에 유지하는 것이 바람직하다. 많은 경우, α,α-이비치환-벤질산 유도체를 아미노알킬 유도체화의 반응 전에 티오닐 클로라이드로 처리하여 상응하는 산할로겐화물로 전환시키는 것이 유리하다.

대안으로, 하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체를



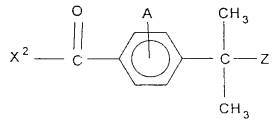
하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-벤질산 유도체와



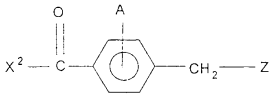
상기 아미노알킬 유도체를 α,α-이비치환-벤질산 전환에 대해 상기 기재한 조건 하에 반응시켜 제조할 수 있다.

α,α-이치환-메틸벤젠 유도체를 제조하는데 사용되는 α,α-이치환-벤질산 유도체는 대응하는 α,α-이비치환-벤질산 유도체를 메틸화하여 합성할 수 있다. 이 메틸화를 수행하는데 적합한 조건은 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체의 메틸화에 대해 상기 기재한 바와 같다.

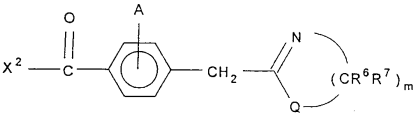
하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를



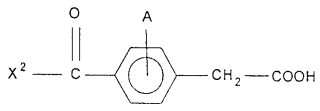
사용하여 아실화를 실시하는 경우에, 이 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체는 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를



4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를 생성하는데 효과적인 조건 하에서 메틸화제와 반응시켜 얻을 수 있다. 적합한 메틸화 조건은 상기 기재한 바와 같다. 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체는



하기 화학식을 갖는 대응하는 4-(α-카르복시-α,α-이비치환)-톨루산 유도체를

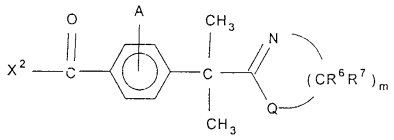


4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 하기 화학식을 갖는 적당한 아미노알킬 유도체와

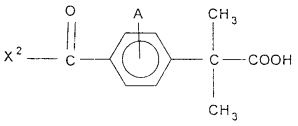
$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

와 반응시켜 제조할 수 있다. 이 반응을 실행하는데 적합한 조건은 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체와 아미노알킬 유도체의 반응에 대해 상기 기재한 바와 같다.

대안으로, 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를



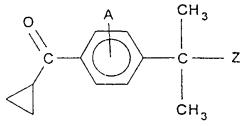
하기 화학식을 갖는 4-(α-카르복시-α,α-이치환)-톨루산 유도체와



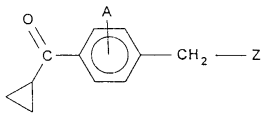
상기 아미노알킬 유도체를 α,α-이비치환-벤질산 유도체와 아미노알킬 유도체의 반응에 대해 상기 기재한 조건 하에 반응시켜 제조할 수 있다.

4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를 제조하는데 사용되는 4-(α-카르복시-α,α-이치환)-톨루산 유도체는 대응하는 4-(α-카르복시-α,α-이비치환)-톨루산 유도체를 메틸화하여 합성할 수 있다. 이 메틸화를 실시하는데 적합한 조건은 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체의 메틸화에 대해 상기 기재한 바와 같다.

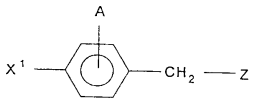
하기 화학식을 갖는 본 발명의 레지오이성질체를 또한



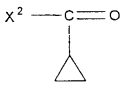
α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체의 메틸화에 대해 상기 기재한 시약 및 조건을 사용하는 메틸화에 의해 하기 화학식을 갖는 상응하는 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체로부터 제조할 수 있다.



이 경로를 사용하는 경우에, α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체는 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체를



하기 화학식을 갖는 아실화제

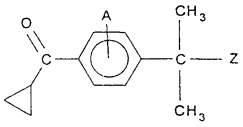


로 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 생성하는데 효과적인 조건 하에 아실화하여 제조하는 것이 편리하다. 이 반응에 적합한 아실화 조건은 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체의 아실화에 대해 상기 기재한 바와 같다.

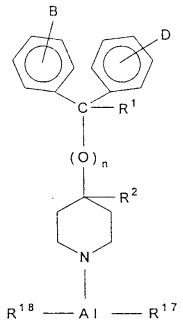
레지오이성질체를 케토기를 갖는 피페리딘 유도체로 전환시키는 방법

일단 레지오이성질체가 얻어지고나면, 피페리딘 화합물을 사용하여 피페리딘 유도체로 전환시킨다.

본 발명의 한 양면에서는 하기 화학식을 갖는 레지오이성질체

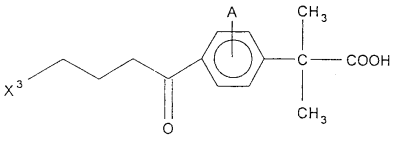


를 하기 화학식을 갖는 피페리딘화합물과 반응시킨다.



상기에서 R^{17} 및 R^{18}은 같거나 다르고, 알킬 잔기(메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 벤질 및 4-메틸벤질과 같은, 바람직하게는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환, 분지쇄 또는 직쇄 알킬 잔기를 포함); 및 아릴 잔기(페닐, 톨릴 및 크실릴기와 같은 치환 또는 비치환 아릴 잔기를 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 반응은 불활성, 건조 용매 내 약 -50℃ 내지 용매의 환류 온도에서 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 건조 분위기 하에 수행한다. 적합한 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 시클로헥산과 같은 탄화수소 용매; 디메틸포름아미드; 테트라히드로푸란, t-부틸 메틸 에테르 및 디에틸에테르와 같은 에테르성 용매; 또는 디옥산을 포함한다.

본 발명의 다른 양면에서는, 레지오이성질체를 하기 화학식을 갖는 제 1 중간체 화합물

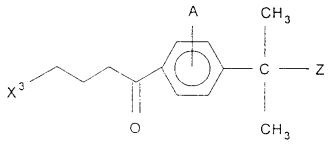


(상기 식에서, X^3은 할로겐 또는 히드록시, 알콕시 또는 아릴옥시 잔기이다)을 형성하는데 효과적인 조건 하에 할로겐 첨가하거나, 히드록실기 첨가하거나, 또는 아릴옥시기 첨가하여 피페리딘 유도체로 전환시킨다.

적합한 할로겐은 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다. 할로겐화를 수행하는데 적합한 조건은 이성질체를 할로겐 친핵체 및 루이스산과 반응시키는 것을 포함한다. 할로겐화 반응은 적합한 용매 내 약 -40℃ 내지 용매의 환류 온도에서 임의로 촉매량의 염기 존재 하에 약 0.5 내지 24 시간 동안 수행한다. 적합한 할로겐 친핵체는 요오드화나트륨, 브롬화나트륨, 요오드화칼륨, 브롬화칼륨, 요오드화세슘, 브롬화세슘, 요오드화트리메틸실릴, 요오드화망간, 요오드화세륨, 브롬화마그네슘, 요오드화마그네슘, 탄산마그네슘, 브롬화칼슘 및 요오드화칼슘을 포함한다. 적합한 루이스산은 염화트리메틸실릴, 및 요오드화 트리메틸실릴과 같은 실리콘 화합물; 염화알루미늄, 트리메틸알루미늄, 염화디에틸 알루미늄, 이염화에틸 알루미늄 및 디에틸 알루미늄 시아나이드와 같은 알루미늄 화합물; 마그네슘 염 및 붕소 염을 포함한다. 할로겐화 반응에 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 다양한 글리콜과 같은 알콜; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 시클로헥산과 같은 탄화수소 용매; 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 에테르성 용매; 또는 클로로벤젠, 염화메틸렌, 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로에탄과 같은 할로겐화 탄화수소를 포함한다.

할로겐화 반응은 유기 용매와, 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산과 같은 무기산의 혼합물 중에서 수행할 수 있다. 이 방법에서, 시클로프로필 고리가 개환되는 것 외에, 본원에서 Z로 칭하는 잔기가 절단되어 제 1 중간체 화합물이 생성된다.

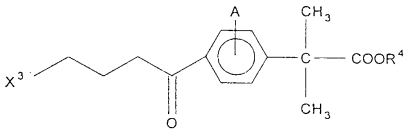
대안으로는, 상기 할로겐화가 두 단계로 이루어질 수 있다. 첫 번째 단계에서는, 본 발명의 레지오이성질체가 하기 화학식을 갖는 옥소부틸 유도체를 생성하는데 효과적인 방법 하에 개환된다.



개환 반응은 상기 기재된 조건 하에 할로겐 친핵체 및 루이스산을 사용하여 실시할 수 있다. 이때, 옥소부틸 유도체를 임의로 정제하여 과잉 개환제를 제거할 수 있다. 옥소부틸 유도체는 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산과 같은 무기산으로 처리하여 제 1 중간체 화합물로 전환시킨다. 산으로 처리하는 것은 개환 반응과 별도로 실시하는 것이 바람직하다. 또한 산으로 처리하는 것은 과잉 개환제로 오염된 옥소부틸 유도체 보다는 정제된 옥소부틸 유도체에 대해 실시하는 것이 바람직하다.

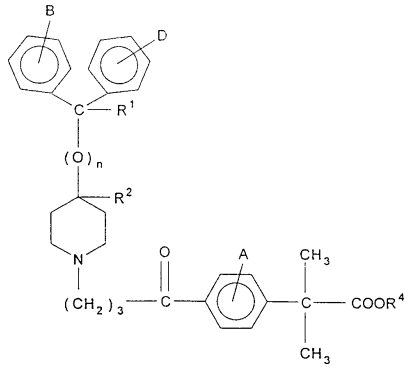
앞서 지적한 바와 같이, 레지오이성질체는 또한, 히드록시 첨가, 알콕시 첨가 또는 아릴옥시 첨가에 의해 옥소부틸 유도체로 전환시킬 수 있다. 이때, X^3은 OR^{19}(이때, R^{19}는 수소, 알킬기 또는 아릴기이다)이다. 알콕시 첨가 또는 아릴옥시 첨가는 레지오이성질체를 R^{19}가 메틸일 경우에는 메탄올, R^{19}가 에틸일 때는 에탄올, R^{19}가 페닐일 때는 페놀과 같은 적당한 알콜 용액 중에서 무기산과 반응시켜 실시한다. 히드록시 첨가는 레지오이성질체를 수용액 중의 무기산으로 처리하여 실시할 수 있다. 그리고나서 중간체 히드록시 화합물은 p-톨루엔술포닐 염화물 또는 메탄술포닐 염화물과 같은 술포닐 할로겐화물과 반응시켜 토실레이트 또는 메실레이트와 같은 술포네이트 에스테르로 전환시킬 수 있다.

원한다면, 제 1 중간체 화합물의 산기를 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산의 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 부탄올 용액과 같은 산 및 무기산의 알콜성 용액을 건조될 때까지 증발시켜 하기 화학식을 갖는 에스테르

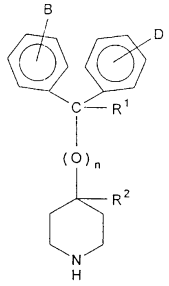


를 형성하는 것과 같이 당업자에게 공지된 기술로 에스테르화할 수 있다.

할로겐화, 알콕시 첨가 또는 아릴옥시 첨가 및 임의의 에스테르화 후, 제 1 중간체 화합물 또는 그의 에스테르는 하기 화학식의 케토기를 갖는 피페리딘 유도체를

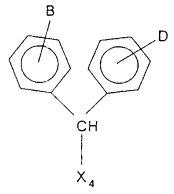


형성하는데 효과적인 조건 하에 하기 화학식의 피페리딘 화합물과

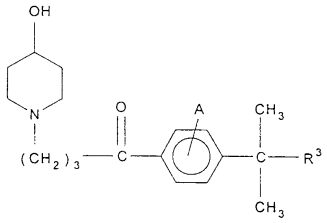


반응시킬 수 있다. 이 알킬화 반응은 적합한 용매 내 약 70℃ 내지 용매의 환류 온도에서 바람직하게는 염기의 존재 하에 및, 임의로 촉매량의 요오드화 칼륨 존재 하에 약 4 내지 120 시간 동안 수행한다. 알킬화 반응에 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜 또는 n-부탄올과 같은 알콜 용매; 메틸 이소부틸 케톤 또는 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤 용매; 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 탄화수소 용매; 클로로벤젠 또는 염화메틸렌와 같은 할로겐화 탄화수소; 또는 디메틸포름아미드를 포함한다. 알킬화 반응에 적합한 염기는 예를 들면, 중탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨과 같은 무기 염기 또는 트리알킬아민, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 유기 염기를 포함하며, 또는 과량의 피페리딘 화합물을 사용할 수 있다. 피페리딘 유도체가 에스테르의 형태일 경우에는, 카르복실산으로 가수분해시킬 수 있다.

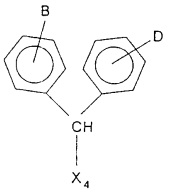
n이 1인 본 발명의 피페리딘 유도체 화합물은 또한 하기 다른 알킬화 절차로 제조할 수 있다. 할로겐화 및 임의의 에스테르화 후, 하기 화학식을 갖는 제 1 중간체 화합물을



톨루엔, 디옥산, 크실렌, 메틸 이소부틸 케톤 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 유기 용매 내 80℃ 내지 140℃의 온도에서 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 산 결합 시약 존재하에 4-히드록시피페리딘과 반응시켜 하기 화학식을 갖는 N-치환 히드록시피페리딘을 형성한다.

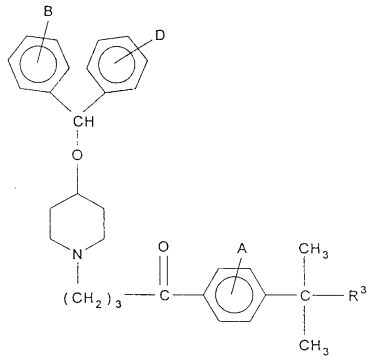


그리고나서 이 N-치환 히드록시피페리딘을 하기 화학식을 갖는 디페닐모노할로메탄과



(상기 식에서, X^4는 할로겐이다)

하기 화학식의 피페리딘 유도체를 형성하는데 효과적인 조건 하에서 반응시킨다.

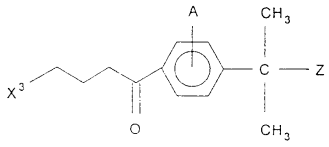


반응은 불활성 유기 용매, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌, 디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 에틸 케톤 또는 N,N-디메틸포름아미드 내, 80℃ 내지 140℃ 온도에서 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 산-결합 시약 존재 하에 실시하는 것이 바람직하다. 디페닐모노할로메탄은 상업적으로 구입할 수 있고, 또는 예를 들면, 상응하는 디페닐메탄올과 염화인 또는 염화티오닐 또는 브롬화인 또는 브롬화티오닐을 불활성 유기 용매내에서 반응시키는 등의 당업계에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 이 대안 알킬화 방법은 제 1 중간체 화합물에서 R^3이 -COOH일 때 바람직하다.

사용되는 알킬화 절차에 상관 없이, R^3이 -COO알킬인 경우에는, 알킬화 반응 후에 염기성 가수분해를 실시하여 R^3의 치환체 -COO알킬기들을 -COOH기로 전환시킬 수 있다. 이러한 염기성 가수분해 방법은 피페리딘 유도체를 수성 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 수성 저급 알콜 용매 내 환류 온도에서 약 1/2 시간 내지 12 시간 동안 수산화나트륨과 같은 무기 염기로 처리하는 것을 포함한다.

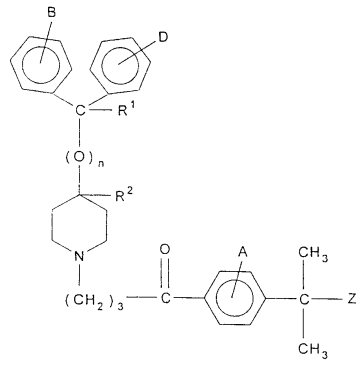
n = 0이고, R^1 및 R^2는 각각 수소인 경우 또는 n = 0이고, R^1이 히드록시이고, R^2가 수소인 경우의 피페리딘 화합물은 상업적으로 구입가능하고, 또는 당업계에 널리 알려진 절차에 따라 제조할 수 있다(예를 들면, 에프.제이. 맥카티(F.J. McCarty), 씨.에이치. 틸폴드(C.H. Tilford), 엠.지. 반 캄펜(M.G. Van Campen)의 문헌 J. Am. Chem. Soc., 1961, 26, 4084(본원에 참고 문헌으로 인용됨)를 참조). n = 0이고, R^1 및 R^2이 R^1 및 R^2를 함유한 탄소 원자들 사이에 제 2의 결합을 형성하는 경우의 피페리딘 화합물은 R^1이 히드록시인 상응하는 화합물을 당업계에 일반적으로 공지된 절차에 의해 탈수시켜 제조할 수 있다. n = 1이고, R^1 및 R^2이 모두 수소인 경우의 피페리딘 화합물은 디페닐클로로메탄, 디페닐브로모메탄 및 디(p-톨릴)클로로메탄과 같은 적당히 치환된 디페닐모노할로메탄과 1-알콕시카르보닐-4-히드록시피페리딘을 톨루엔, 크실렌, 디옥산, 메틸 이소부틸케톤, 메틸 에틸 케톤 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 내에서 축합시켜 제조한다. 이 반응은 80℃ 내지 140℃의 온도에서 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 염기 존재 하에 수행한다. 이 반응 후, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 유기 용매 중에서 알칼리 금속 수산화물을 사용하여 용매의 비점에서 가수분해시키면 4-(디아릴메톡시)-피페리딘 유리 염기를 얻는다.

본 발명의 또 다른 양면에서는, 피페리딘 유도체 화합물을 하기 화학식을 갖는 옥소부틸 유도체 화합물을 생성하는데 효과적인 조건 하에 본 발명의 레지오이성질체를 개환하여 생성한다.

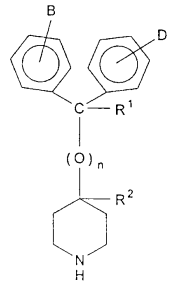


개환 반응은 할로겐 친핵체 및 루이스산과 레지오이성질체를 반응시켜 실시할 수 있다. 개환 반응은 적합한 용매 내 약 -40℃ 내지 용매의 환류 온도에서 촉매량의 임의의 친핵체 존재 하에 약 0.5 내지 24 시간 동안 실시한다. 적합한 할로겐, 루이스산 및 용매는 상기 레지오이성질체를 할로겐화시키는 것에 관해 논의한 것을 포함한다.

옥소부틸 유도체 화합물은 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체 전구체를 형성하는데 효과적인 조건 하에

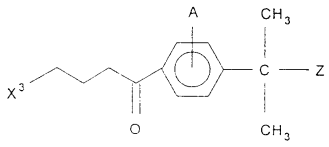


하기 화학식을 갖는 피페리딘 화합물

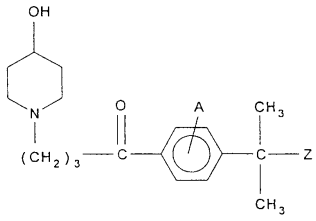


과 반응시켜 피페리딘 유도체 전구체로 전환시킨다. 이 알킬화 반응은 바람직하게는 염기의 존재 하에 및 임의로, 촉매량의 요오드화칼륨 존재하에 적합한 용매 내 약 70℃ 내지 용매의 환류 온도에서 약 4 내지 120 시간 동안 실시한다. 알킬화 반응에 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 알콜 용매; 메틸 이소부틸 케톤 및 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤 용매; 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 탄화수소; 클로로벤젠 또는 염화메틸렌와 같은 할로겐화 탄화수소; 또는 디메틸포름아미드를 포함한다. 알킬화 반응에 적합한 염기는 중탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨과 같은 무기 염기, 또는 트리알킬아민, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 유기 염기를 포함하며, 또는 피페리딘 화합물을 과량 사용할 수 있다.

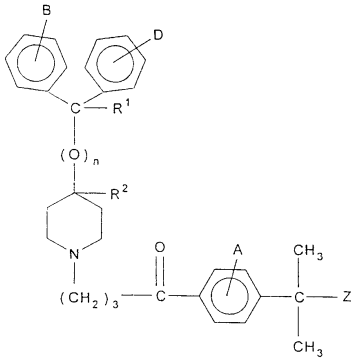
대안으로, n이 1인 본 발명의 피페리딘 유도체 전구체를 하기 화학식을 갖는 옥소부틸 유도체와



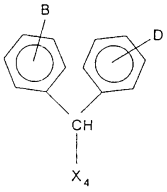
4-히드록시피페리딘을 톨루엔, 디옥산, 크실렌, 메틸 이소부틸 케톤, 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 유기 용매 내 80℃ 내지 140℃ 온도에서 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 산-결합제 존재 하에 반응시켜 하기 화학식을 갖는 N-치환 히드록시피페리딘을 형성함으로써 제조할 수 있다.



그리고나서, 이 N-치환 히드록시피페리딘은 하기 화학식의 피페리딘 유도체 전구체를 형성하는데 효과적인 조건 하에

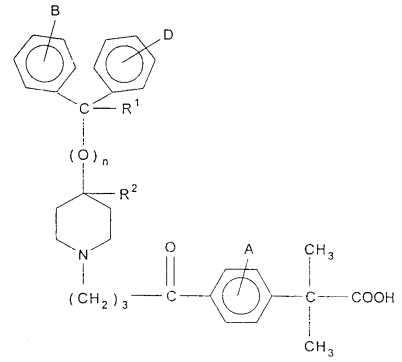


하기 화학식을 갖는 디페닐모노할로메탄



(상기 식에서, X^4는 할로겐이다)와 반응시킨다. 반응은 톨루엔, 크실렌, 디옥산, 메틸 이소부틸 케톤 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 불활성 유기 용매 내 80℃ 내지 140℃의 온도에서 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 산-결합제 존재 하에 실시하는 것이 바람직하다.

그리고나서, 사용된 알킬화 절차에 상관없이, 피페리딘 유도체 전구체를 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체 화합물로 전환시킨다.



이 전환은 적합한 유기 용매 내 약 -40℃ 내지 용매의 환류 온도에서 약 0.5 내지 24 시간 동안 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산과 같은 무기산으로 피페리딘 유도체 전구체를 처리하여 실시할 수 있다. 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 다양한 글리콜과 같은 알콜; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 시클로헥산과 같은 탄화수소 용매; 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 에테르성 용매; 또는 클로로벤젠, 염화메틸렌, 사염화탄소, 클로로포름

또는 디클로로에탄과 같은 할로겐화 탄화수소를 포함한다. 대안으로, 이 전환은 피험자에 피페리딘 유도체를 투여하고, 피험자가 피페리딘 유도체 전구체를 피페리딘 유도체 화합물로 대사시키게 하여 생체내에서 진행시킬 수 있다. 본 발명의 피페리딘 유도체 전구체는 천식, 알러지성 비염과 같은 알러지 반응 및 피페리딘 유도체 화합물로 치료될 수 있는 증상으로 고생하는 환자들을 치료하는데 사용할 수 있다. 치료는 환자에게 피페리딘 유도체 전구체를 유효량 투여하는 것을 포함한다. 투여량 및 양식은 피페리딘 유도체 화합물의 투여에 대해 상기 논의한 바와 같다.

피페리딘 유도체 화합물 및 전구체 내의 케토기의 환원 방법

앞서 논의한 바와 같이, 본 발명의 방법은 케토기 또는 히드록실기를 갖는 피페리딘 유도체를 제조하는데 유용하다. 케토기를 갖는 유도체는 당업계에 잘 알려진 환원 반응에 의해 히드록실기를 갖는 유사 화합물로 전환시킬 수 있다.

환원은 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 저급 알콜 용매 중에서 나트륨 보로하이드라이드 또는 칼륨 보로하이드라이드를 사용하여 수행할 수 있다.

리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 디보란을 환원제로 사용할 경우, 적합한 용매는 에테르, 예를 들면, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산이다. 이들 환원 반응은 약 0℃ 내지 용매의 환류 온도 범위에서 수행하고, 반응 시간은 약 0.5 내지 8 시간 범위이다.

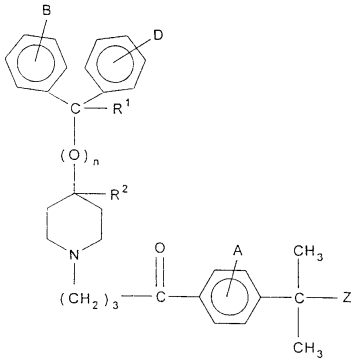
메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올 또는 아세트산과 같은 저급 알콜 용매 또는 이들의 수용액 혼합물 중에서, 예를 들면, 라니 니켈, 팔라듐, 백금 또는 로듐 촉매를 수소를 사용하거나 또는 이소프로필 알콜 중에서 알루미늄 이소프로폭사이드를 사용하는 촉매 환원을 또한 사용할 수 있다. 나트륨 보로하이드라이드를 사용하는 환원은 일반적으로 카르복실산 또는 에스테르를 형성할 때 촉매 환원에 바람직하다.

이렇게 제조된 히드록시기를 함유한 피페리딘 유도체는 임의로 종래의 방법에 의해 그의 순수한 에난티오머 성분으로 분리시킬 수 있다. 예를 들면, 피페리딘 유도체 에난티오머의 라세미 혼합물을 반응성 키랄제를 사용하여 디아스테레오머의 라세미 혼합물로 전환시킬 수 있다. 그리고나서, 디아스테레오머를 예를 들면, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 디아스테레오머를 분리하고, 반응성 키랄제를 절단하여 순수한 에난티오머를 회수한다. 대안으로는, 피페리딘 유도체 에난티오머의 라세미 혼합물을 키랄 고정상을 사용함하여 크로마토그래피 분리하거나 또는 키랄 용매를 사용하는 재결정화에 의해 분리할 수 있다.

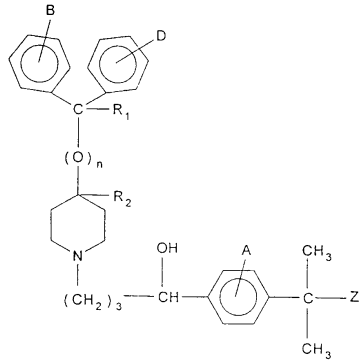
케토기를 갖는 피페리딘 유도체는 또한 키랄 환원제를 사용하여 히드록시기를 갖는 피페리딘 유도체의 순수한 에난티오머로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, (+)-B-클로로디이소프로피노캄페닐-보란을 사용하는 환원은 히드록시기가 결합된 탄소에 R 키랄성을 갖는 피페리딘 유도체를 생성한다. 대안으로 (-)-B-클로로디이소프로피노캄페닐 보란을 사용하여 S 에난티오머를 생성한다. 다른 적합한 키랄 환원제는 (R) 및 (S) 옥사자보롤리딘/BH_3, 칼륨 9-O-(1,2:5,6-디-O-이소프로필리딘-α-D-글루코푸란소일)-9-보라타비시클로[3.3.1]노난, (R) 및 (S)-B-3-피나닐-9-보라비시클로[3.3.1]노난, NB-에난트리드, 리튬 (R)-(+) 및 (S)-(-)-2,2'-디히드록시-1,1'-비나프틸 알콕시 알루미늄 하이드라이드, (R)-(+) 및 (S)-(-)-2,2'-디히드록시-6,6'-디메틸비페닐 보란-아민 착물, 트리스(((1S,2S,5R)-2-이소프로피-5-메틸-시클로헥스-1-일)메틸)알루미늄, (((1R,3R)-2,2-디메틸비시클로[2.2.1]헵트-3-일)메틸)베릴륨 클로라이드, (R)-BINAP-루테늄 착물/H_2, 및 6,6'-비스(디페닐포스피노)-3,3'-디메톡시-2,2',4,4'-테트라메틸-1,1'-비페닐이다.

히드록실기를 갖는 에스테르가 형성되면, 염기성 가수 분해를 사용하여 카르복실산을 얻을 수 있다. 위와 같은 절차는 널리 공지되어 있으며 일반적으로 수성 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 수성 저급 알콜 용매 중에서 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 무기 염기로 처리하는 것을 포함한다. 염기성 가수분해는 약 실온 내지 용매의 환류 온도에서 약 1/2 시간 내지 12 시간 동안 실시한다.

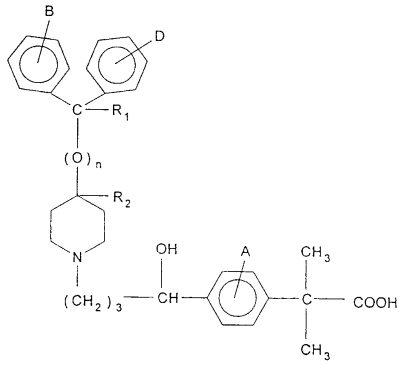
유사한 방식으로, 하기 화학식을 갖는 케토기를 함유한 피페리딘 유도체 전구체를



하기 화학식을 갖는 히드록실기를 함유한 피페리딘 유도체 전구체로 환원시킬 수 있다.



히드록실기를 함유한 피페리딘 유도체 전구체는 상기 논의한 바와 같이 강산으로 처리하거나(생체 외) 또는 피험자에게 히드록실기를 함유한 피페리딘 유도체 전구체를 투여하여(생체 내) 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체



로 전환시킬 수 있다. 케토기를 함유한 피페리딘 유도체 전구체와 같이 히드록실기를 함유한 피페리딘 유도체 전구체는 천식 또는 비염과 같은 알러지 반응을 치료하는데 사용할 수 있다.

본 발명을 하기 실시예로 추가로 예시할 것이다.

실시예

실시예 1 - 4-브로모-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔의 제조

4-브로모페닐아세트산(172 g, 0.800 몰), 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(115 ㎖, 1.20 몰) 및 크실렌 900 ㎖의 혼합물을 딘-스탁 트랩이 설치된 장치에서 24 시간 동안 환류시켰다. 그리고나서 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 결정

질 고체를 얻었다. 이 고체를 헥산 중에 슬러리화하고, 백색 고체 147 g을 얻었다. 그리고나서 헥산 여액을 농축시키고, 헥산으로 슬러리화하고, 여과하여 백색 고체의 4-브로모-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔 13 g을 얻었다. 모두 합해 160 g(75%)을 얻었다.

실시예 2 - 4-브로모-α,α-디메틸-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔의 제조

250 ㎖ 3목 둥근 바닥 플라스크를 N_2 하에 실시예 1에 따라 제조된 4-브로모-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔 5.0 g(0.0186 몰) 및 건조 THF 50 ㎖로 충전하였다. 그리고나서 KHMDS 27 ㎖(0.0279 몰, 1.5 당량)을 10 분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 색이 진한 오렌지 색으로 변화되는 것이 관찰되었다. 혼합물을 15 분 동안 실온에서 교반한 후, 요오드화메틸 1.16 ㎖(0.0186 몰, 1 당량)을 한번에 첨가하였다. 반응은 46℃까지 발열하였고, 용액이 엷은 황색 기미를 띠는 동안 백색 고체가 침전되었다. 1 시간 동안 교반한 후, KHMDS 27 ㎖(0.0279 몰, 1.5 당량)을 첨가하여 반응 온도를 27℃에서 30℃로 상승시키고 색은 오렌지색으로 변화시켰다. 반응을 추가로 20 분 동안 교반한 후, 제 2 당량의 CH_3I를 첨가하였다. 일정량을 제거하고, 물로 켄칭시키고, 아세트산에틸로 추출하였다. TLC 분석(4:1 헥산/아세트산 에틸) 결과, 보다 극성인 4-브로모-α-메틸-α(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔("단일 부가물")이 존재하는 것으로 나타났다. CH_3I의 추가 0.2 ㎖를 첨가하면 엷은 황색 용액이 백색으로 변화하였다. 그리고나서 반응 혼합물을 염화메틸렌 250 ㎖와 함께 100 ㎖ 10% 아세트산/물에 첨가하였다. 유기층을 50 ㎖ 염수로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 실온 및 0.1 ㎜Hg 압력에서 밤새 농축시키고 건조시킨 후, 황색 고체 5.65 g(103%)를 얻었다. 이 고체를 이소프로판올 30 ㎖에 용해시키고 오일이 형성될 때까지 물 20 ㎖를 서서히 첨가하였다. 혼합물에 가열하면서 이소프로판올 5 ㎖를 첨가하여 모든 오일을 용해시켰다. 얼음 베쓰 내에서 냉각시키면 오일이 재결정화하여 단일 부가물이 전혀 없는 순수한 4-브로모-α,α-디메틸-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔 4.61 g(0.0156 밀리몰, 84%)를 얻었다.

실시예 3 - 4-(시클로프로필-옥소-메틸)-α,α-디메틸-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔

THF 400 ㎖ 중의 실시예 2에 따라 제조된 4-브로모-α,α-디메틸-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔(10.0 g, 0.0338 몰)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, n-부틸리튬(16. ㎖, 0.042 몰)을 주사기를 통해 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. 온도를 -75℃ 이하로 유지하면서, THF 30 ㎖ 중의 N,N-디메틸 시클로프로필카르복실산(11.5 g, 0.102 몰)을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 -15℃로 가온하고, 물로 켄칭시켰다. 생성물을 염화메틸렌으로 추출하고, NaCl 포화 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 0℃로 냉각시키고, 최소한의 아세토니트릴로 처리하고, 여과하여, 백색 고체로서 4-(4-시클로프로필-옥소-메틸)-α,α-디메틸-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔 6.95 g(72%)를 얻었다.

실시예 4 - 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세트산의 제조

실시예 3에 따라 제조된 4-(4-시클로프로필-옥소-메틸)-α,α-디메틸-α-(4,4-디메틸옥사졸린-2-일)톨루엔(42 g, 0.15 몰), 진한 염산 150 ㎖ 및 1,4-디옥산 150 ㎖의 혼합물을 18 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 아세트산에틸로 3회 추출한다. 유기물을 NaCl 포화 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시킨다. 조생성물을 실리카겔 240 g을 사용하고, 81:14:5의 헥산/아세트산에틸/아세트산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 보다 깨끗한 분획을 합하고, 염화메틸렌/헥산으로부터 재결정화하여 백색 고체로서 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세트산 27 g(68%)를 얻었다.

실시예 5 - 메틸 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세테이트의 제조

HCl-포화 메탄올 450 ㎖ 중의 실시예 4에 따라 제조된 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세트산(15 g, 0.056 몰)의 용액을 1 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 건조될 때가지 농축시키고, 아세트산에틸와 물에 분배시켰다. 수성상을 아세트산에틸로 다시 2회 추출하였다. 합친 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 오일로 농축시켰다. 오일을 실리카겔 150 g을 사용하고 11:1의 헥산/아세트산에틸로 용출시키며 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 개끗한 분획을 합하고, 농축시켜 투명한 무색 오일로서 메틸 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세테이트 13 g(82%)를 얻었다.

실시예 6 - 메틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트의 제조

1 ℓ 3목 플라스크 내 톨루엔 500㎖ 중의 메틸 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세테이트 12.6 g의 용액을 기계적으로 교반하며 4-(α,α-디페닐)피페리딘메탄올) 8.8 g 및 K_2CO_3 23 g에 첨가하고, 혼합물을 7 시간 동안 환류시켰다. 그리고나서 냉각된 반응 혼합물을 여과하고, 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O 중에 용해시키고, 과량의 에테르성 HCl로 처리하였다. 그리고나서 혼합물을 고체 상태로 농축시켰다. 고체를 EtOAc로 처리하고, 여과에 의해 수거하였다. 그리고나서 생성물을 EtOAc와 2N Na_2CO_3에 분배시켰다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에 건조시키고, 여과하고, 진공 중에 농축시켜 메틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트를 얻었다.

실시예 7 - 메틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트의 제조

CH_3OH 250 ㎖ 중의 메틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트 13.5 g의 용액을 얼음 CH_3OH 베쓰 내에서 냉각시키고, $NaBH_4$ 1.8 g을 나누어 첨가하였다. 1 시간 후, 혼합물을 고체로 농축시킨다. 잔류물을 EtOAc와 $NaHCO_3$ 포화 수용액에 분배시킨다. 수성 부분을 EtOAc로 추출한다. 합친 유기물을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에 농축시켜 포움으로 메틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트를 얻는다.

실시예 8 - 4-[4-[4-히드록시디페닐메틸]-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산의 제조

CH_3OH 300 ㎖ 및 H_2O 150 ㎖ 중의 메틸 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트 9.5 g의 용액에 NaOH 10 g을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 환류시키고나서 냉각시켰다. CH_3OH를 진공 중에 제거하였다. 농축물을 H_2O 및 $CHCl_3$으로 희석하고, pH를 대략 5.5 내지 6.0으로 조절하였다. 상들을 분리시키고, 수성상을 $CHCl_3$으로 추출하였다. 합친 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 스트립핑하여 조생성물을 얻었다.

조생성물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, $CHCl_3$, $CHCl_3$ 중의 10% CH_3OH, $CHCl_3$ 중의 25% CH_3OH로 변화시키면서 용출시켜 다비실 그레이드(Davisil Grade) 633 SiO_2 상에 크로마토그래피하였다. 분획들을 함유한 생성물을 농축시켜 4-[4-[4-히드록시디페닐메틸]-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산을 얻었다.

실시예 9 - 메틸 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트의 제조

기계적 교반기가 설치된 1ℓ 둥근 바닥 플라스크 내 톨루엔 500 ㎖ 중의 메틸 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세테이트 6.4 g(0.017 몰)의 용액에 4-(α,α-비스(4-메틸페닐)-피페리딘메탄올 5.1 g(0.017 몰)을 첨가한 후 고체 탄산칼륨 11.8 g(0.086 몰)을 첨가하였다. 용액을 환류 상태로 24 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 톨루엔을 진공 중에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸과 2N 탄산나트륨 용액에 분배시켰다. 수성층을 아세트산에틸로 2회 추출하고, 합친 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 아세트산에틸을 진공 중에 제거하여 메틸 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트를 얻었다.

실시예 10 - 메틸 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트의 제조

기계적 교반기가 설치된 500 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 내 메탄올 150 ㎖ 중의 메틸 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트 6.8 g(0.013 몰)의 -10℃ 용액에 나트륨 보로하이드라이드 0.86 g(0.023 몰)을 서서히 첨가하고, 반응을 2 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공 중에 제거하고, 잔류물을 아세트산에틸과 중탄산나트륨 수용액에 분배시켰다. 수성층을 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 아세트산에틸을 진공 중에 제거하여 조생성물을 얻었다. 결과된 물질을 칼럼 크로마토그래피(메틸렌클로라이드 중에 팩킹된 다비실 그래이드 633 실리카겔, 상기 물질은 클로로포름 중에 넣음, 메틸렌클로라이드에 대해 2% 메탄올에서 염화메틸렌에 대해 5% 메탄올로 변화시키며 용출시킴)에 의해 정제하여 메틸 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트를 얻었다.

실시예 11 - 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산의 제조

기계적 교반기가 설치된 1 ℓ 둥근 바닥 플라스크 내 메탄올 350 ㎖에 메틸 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세테이트 5.3 g(9.8 밀리몰), 고체 수산화나트륨 5.1 g(0.13 몰) 및 물 100 ㎖를 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 환류 상태로 가열하였다. 냉각시킨 후, 메탄올을 진공 중에 제거하고, 6N 염산을 용액이 더 이상 염기성(pH = 7)이 아닐 때 까지 적가하였다. 용액을 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하고, 침전을 유발시켰다. 고체를 에테르로 세척하여 4-[4-[4-(비스(4-메틸페닐)히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산을 이수화물로 얻었다.

실시예 12 - 4-(1-히드록시-4-클로로부틸)-α,α-디메틸페닐아세트산의 제조

메탄올 3 ㎖ 중의 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세트산 50 ㎎의 용액에 $NaBH_4$를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 2N HCl로 산성화하고, 메탄올을 진공 중에 제거하였다. 농축물을 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-(1-히드록시-4-클로로부틸)-α,α-디메틸페닐아세트산을 얻었다.

실시예 13 - 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산의 제조

톨루엔 25 ㎖ 중의 4-(4-클로로-1-옥소부틸)-α,α-디메틸페닐아세트산 800 ㎎, 4-(α,α-디페닐)피페리딘메탄올 800 ㎎ 및 K_2CO_3 2.4 g의 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 처리하고, 여과하고 농축시켜 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산을 얻었다.

실시예 14 - 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산의 제조

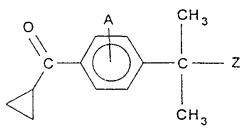
CH_3OH 25 ㎖ 중의 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산 및 $NaBH_4$ 300 ㎎의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그리고나서 혼합물을 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 H_2O에 분배시켰다. 수성 부분을 pH 6 까지 진한 HCl로 처리하고나서 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 여과하고, 진공 중에 오일로 농축시켰다. 이 오일을 CH_3OH 중에 용해시키고, 고체로 농축시켰다. 고체를 EtOAc로 슬러리화하고, 여과하고, EtOAc로 헹구어 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]-α,α-디메틸페닐아세트산을 얻었다.

본 발명을 예시를 위해 상세히 서술했지만, 이러한 상세한 설명은 단지 예시를 위해서이며, 당업자라면 하기 청구 범위에 정의된 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 다양한 변형을 구성할 수 있음을 이해할 것이다.

(57) 청구의 범위

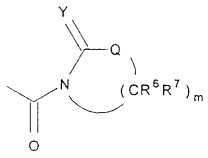
청구항 1.

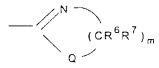
하기 화학식을 갖는 레지오이성질체를



(상기 식에서,

Z는 $-CG^1G^2G^3$,



또는 

이고;

m은 1 내지 6의 정수이고;

Q 및 Y는 같거나 다르고, O, S 및 NR^5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

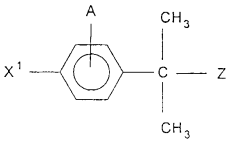
G^1, G^2 및 G^3은 같거나 다르고, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 및 R^7은 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5, R^8 및 R^9는 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

비-프리델-크라프트 반응 (non-Friedel-Crafts reaction)에 의해 제공하며, 여기서 이러한 제공은

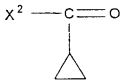
1) 하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체를



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

하기 화학식을 갖는 화합물로



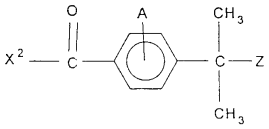
(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

비-프리델-크라프트 아실화에 의해 아실화하여 상기 레지오이성질체를 생성하는 방법;

2) 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를



(상기 식에서,

X^2는 수소; 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

하기 화학식을 갖는 화합물과

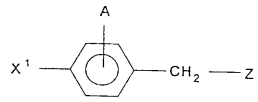


(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

비-프리델-크라프트 반응시켜 상기 레지오이성질체를 생성하는 방법;

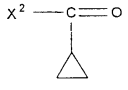
3) 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체를



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

하기 화학식을 갖는 화합물로

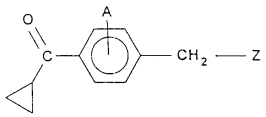


(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

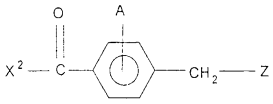
R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

비-프리델-크라프트 반응에 의해 아실화하여, 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를



생성하고, 상기 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 메틸화하여 상기 레지오이성질체를 생성하는 방법;

4) 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를



(상기 식에서,

X^2는 수소; 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

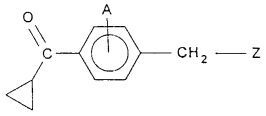
하기 화학식을 갖는 화합물과



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

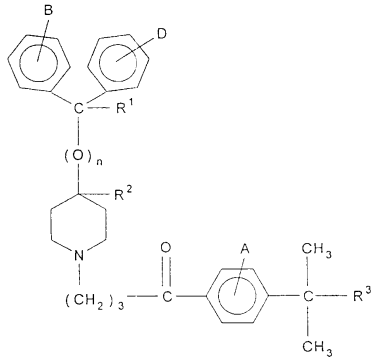
반응시켜 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를



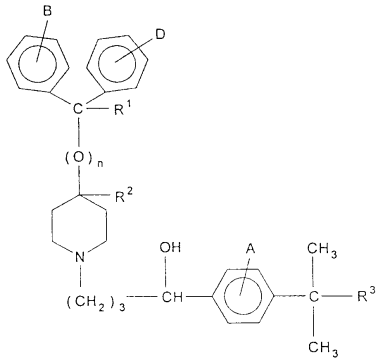
생성하고, 상기 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 메틸화하여 상기 레지오이성질체를 생성하는 방법

으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행하고;

상기 레지오이성질체를 피페리딘 화합물 염기와 반응시켜 피페리딘 유도체 화합물을 형성시키는 것을 포함하는, 하기 화학식의 피페리딘 유도체 화합물의 제조 방법.



또는



(상기 각 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R^1은 수소 또는 히드록시이고;

R^2는 수소이거나; 또는

n이 0일 때, R^1 및 R^2는 함께 R^1 및 R^2를 함유한 탄소 원자 사이에 제 2 결합을 형성하고;

단, n이 1일 때, R^1 및 R^2는 각각 수소이고;

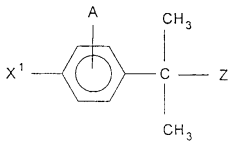
R^3은 -COOH 또는 $-COOR^4$이고;

R^4는 C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸이고;

A, B 및 D는 각 고리의 치환체들로서, 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다)

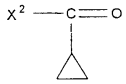
청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 레지오이성질체가 하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체를



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다) 하기 화학식을 갖는 화합물로 아실화함으로써 비-프리델-크라프트 반응에 의해 제공되는 방법.



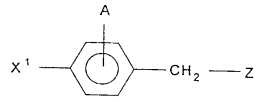
(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

청구항 3.

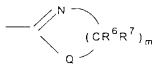
제 2 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체를



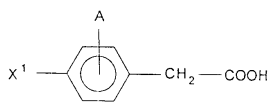
메틸화제와 반응시켜 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환 벤질산 유도체를

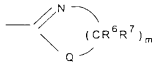


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 α,α-이비치환 메틸벤젠 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

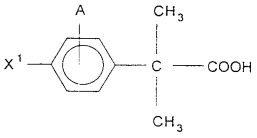
$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 5.

제 2 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 α,α-이치환 벤질산 유도체를

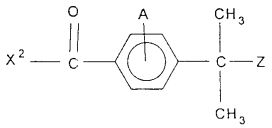


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 α,α-이치환 메틸벤젠 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 레지오이성질체가 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를



(상기 식에서,

X^2는 수소; 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다) 하기 화학식을 갖는 화합물과 비-프리델-크라프트 반응시킴으로써 제공되는 방법.

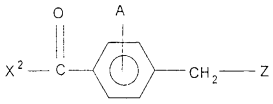


(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

청구항 7.

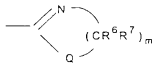
제 6 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를



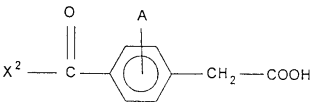
메틸화제와 반응시켜 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 4-(α-카르복시-α,α-이비치환)-톨루산 유도체를

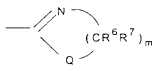


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

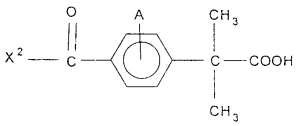
$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 9.

제 6 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 4-(α-카르복시-α,α-이치환)-톨루산 유도체를

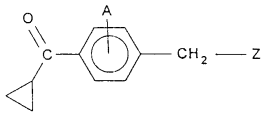


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 10.

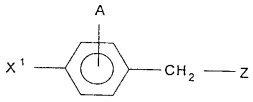
제 1 항에 있어서, 상기 레지오이성질체가 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 비-프리델-크라프트 반응에 의해 제공하고;



메틸화함으로써 제공되는 방법.

청구항 11.

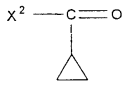
제 10 항에 있어서, 상기 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체가 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체를



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

하기 화학식을 갖는 아실화제로 아실화함으로써 비-프리델-크라프트 반응에 의해 제공되는 방법.



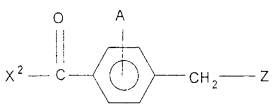
(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

청구항 12.

제 10 항에 있어서, 상기 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체가 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를



(상기 식에서,

X^2는 수소; 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다) 하기 화학식을 갖는 화합물과 비-프리델-크라프트 반응시킴으로써 제공되는 방법.

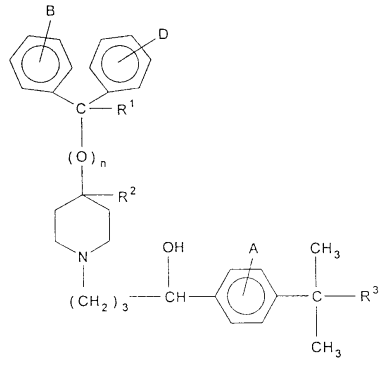


(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

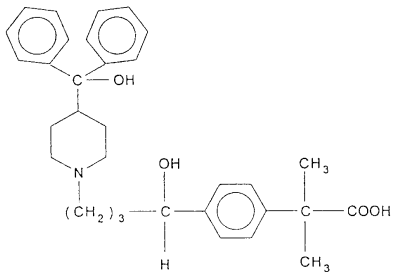
청구항 13.

제 1 항에 있어서, 피페리딘 유도체를 환원시켜 하기 화학식의 히드록실화 피페리딘 유도체 화합물을 형성하는 것을 더 포함하는 방법.



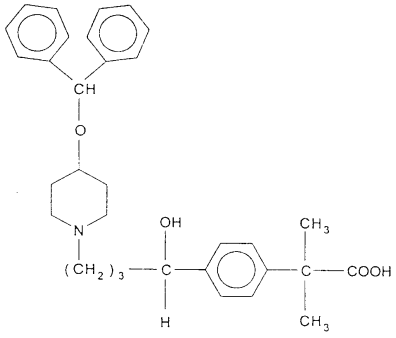
청구항 14.

제 13 항에 있어서, 히드록실화 피페리딘 유도체 화합물이 하기 화학식을 갖는 방법.



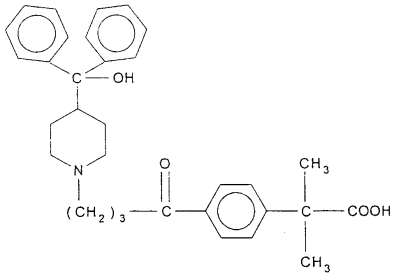
청구항 15.

제 13 항에 있어서, 히드록실화 피페리딘 유도체 화합물이 하기 화학식을 갖는 방법.



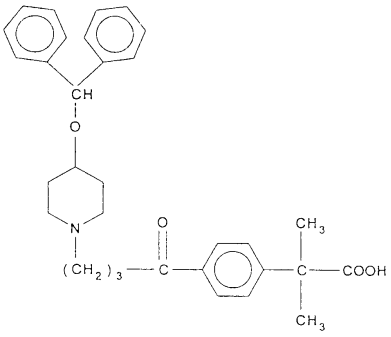
청구항 16.

제 1 항에 있어서, 피페리딘 유도체 화합물이 하기 화학식을 갖는 방법.



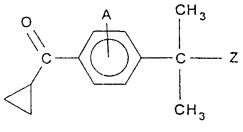
청구항 17.

제 1 항에 있어서, 피피레딘 유도체 화합물이 하기 화학식을 갖는 방법.

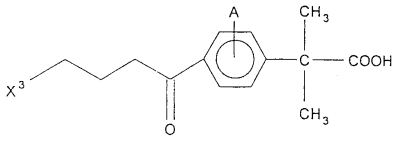


청구항 18.

제 1 항에 있어서, 상기 전환이 하기 화학식을 갖는 레지오이성질체를



할로겐화시켜 하기 화학식을 갖는 제 1 중간체 화합물을 형성함으로써 수행되는 방법.

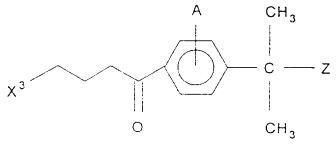


(상기 식에서,

X^3은 할로겐 또는 히드록시, 알콕시 또는 아릴옥시 잔기이다)

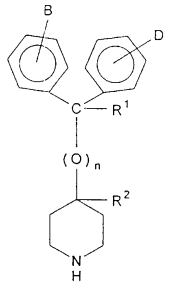
청구항 19.

제 18 항에 있어서, 상기 할로겐화 후 레지오이성질체를 개환시켜 하기 화학식의 옥소부틸 유도체를 생성하고, 이 옥소부틸 유도체를 제 1 중간체 화합물로 전환시키는 것을 포함하는 방법.

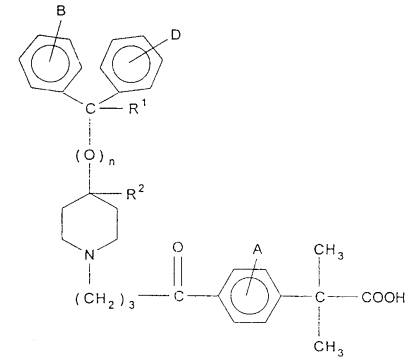


청구항 20.

제 18 항에 있어서, 상기 전환이 제 1 중간체 화합물을 하기 화학식의 피페리딘 화합물과

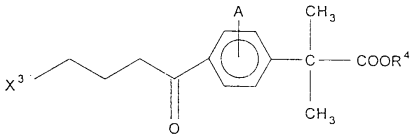


반응시켜 하기 화학식의 피페리딘 유도체 화합물을 형성하는 것을 더 포함하는 방법.

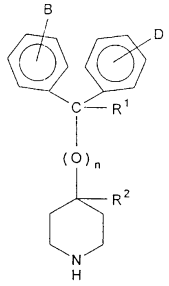


청구항 21.

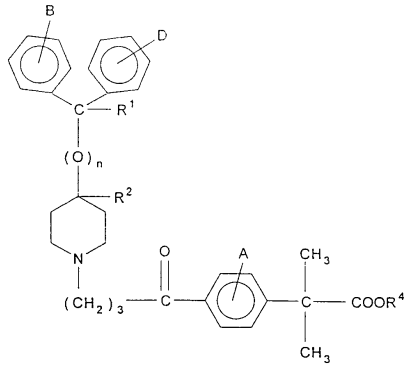
제 18 항에 있어서, 상기 전환이 제 1 중간체 화합물을 하기 화학식을 갖는 에스테르로 에스테르화하고,



이 에스테르를 하기 화학식의 피페리딘 화합물과

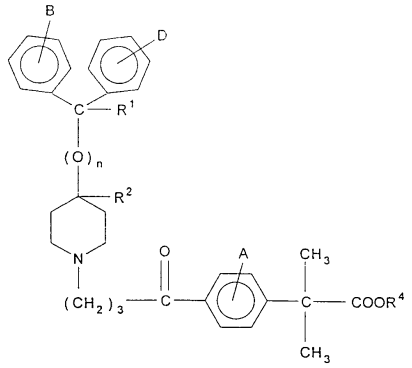


반응시켜 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체 화합물을 형성하는 것을 더 포함하는 방법.

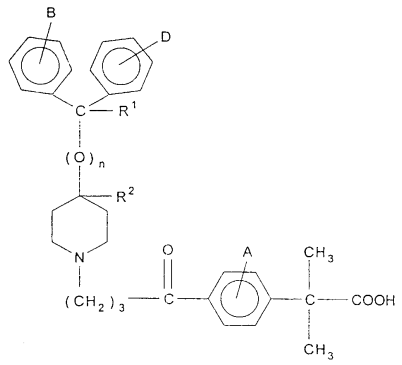


청구항 22.

제 21 항에 있어서, 하기 화학식의 피페리딘 유도체 화합물을

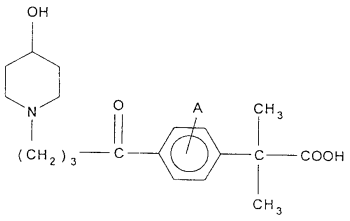


하기 화학식의 피페리딘 유도체 화합물로 가수분해시키는 것을 더 포함하는 방법.

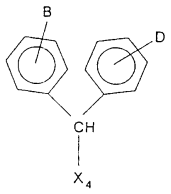


청구항 23.

제 18 항에 있어서, n이 1이고, 상기 전환이 제 1 중간체 화합물을 4-히드록시피페리딘과 반응시켜 하기 화학식을 갖는 N-치환 히드록시피페리딘을 생성하고,

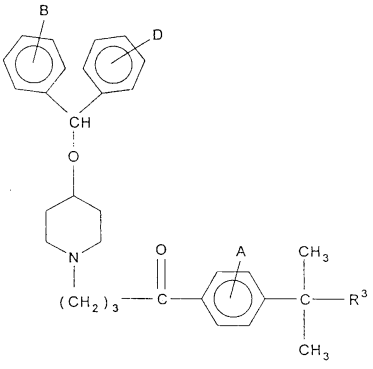


생성된 N-치환 히드록시피페리딘을 하기 화학식을 갖는 디아릴할로메탄과



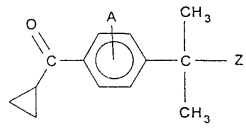
(상기 식에서, X^4는 할로겐이다)

반응시켜 하기 화학식의 피페리딘 화합물 유도체를 형성하는 것을 더 포함하는 방법.

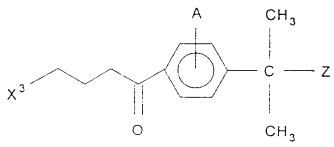


청구항 24.

제 1 항에 있어서, 상기 전환이 하기 화학식의 레지오이성질체를



개환시켜 하기 화학식의 옥소부틸 유도체를 형성함으로써 수행되는 방법.

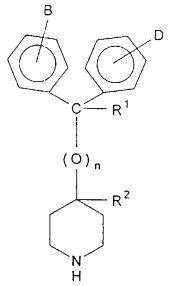


(상기 식에서,

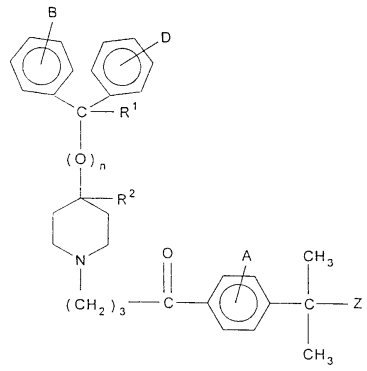
X^3은 할로겐 또는 히드록시, 알콕시 또는 아릴옥시 잔기이다)

청구항 25.

제 24 항에 있어서, 상기 전환이 옥소부틸 유도체를 하기 화학식을 갖는 피페리딘 화합물과

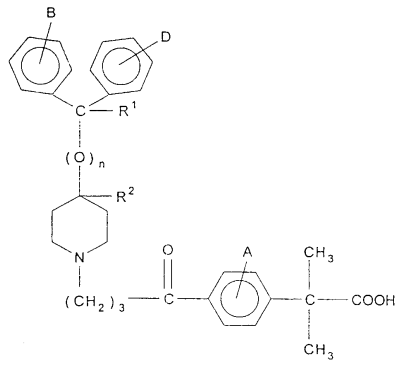


반응시켜 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체 전구체를 형성하는 것을 더 포함하는 방법.



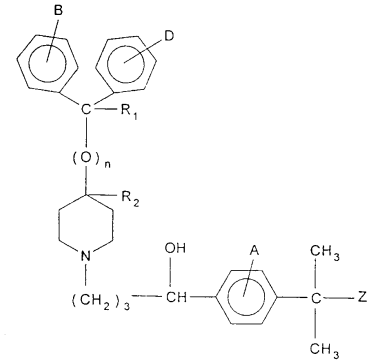
청구항 26.

제 25 항에 있어서, 피페리딘 유도체 전구체를 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체 화합물로 전환시키는 것을 더 포함하는 방법.



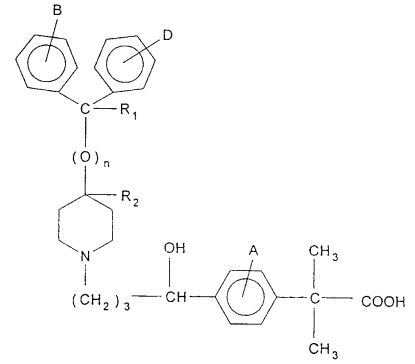
청구항 27.

제 25 항에 있어서, 피페리딘 유도체 전구체를 환원시켜 하기 화학식의 히드록실화 피페리딘 유도체 전구체를 형성하는 것을 더 포함하하는 방법.



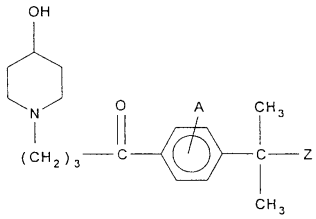
청구항 28.

제 27 항에 있어서, 히드록실화 피페리딘 유도체 전구체를 하기 화학식의 히드록실화 피페리딘 유도체 화합물로 전환시키는 것을 더 포함하는 방법.

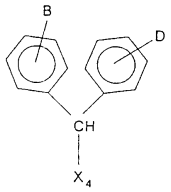


청구항 29.

제 24 항에 있어서, n이 1이고, 상기 전환이 옥소부틸 유도체를 4-히드록시피페리딘과 반응시켜 하기 화학식을 갖는 N-치환-히드록시피페리딘을 생성하고,

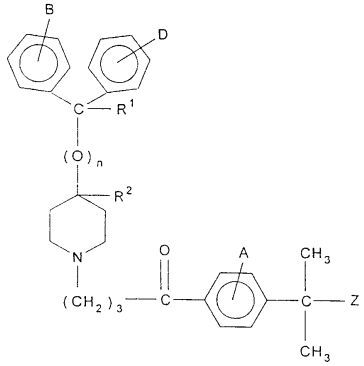


생성된 N-치환 히드록시피페리딘을 하기 화학식을 갖는 디아릴할로메탄과



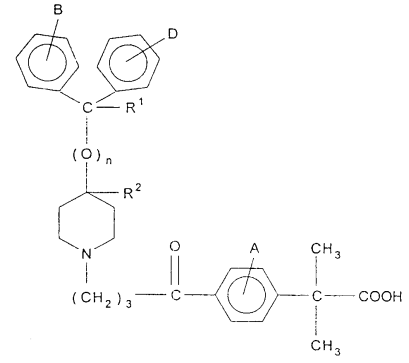
(상기 식에서, X^4는 할로겐이다)

반응시켜 하기 화학식의 피페리딘 유도체 전구체를 형성하는 것을 더 포함하는 방법.



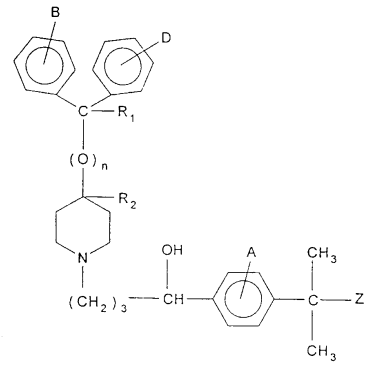
청구항 30.

제 29 항에 있어서, 피페리딘 유도체 전구체를 하기 화학식을 갖는 피페리딘 유도체 화합물로 전환시키는 것을 더 포함하는 방법.



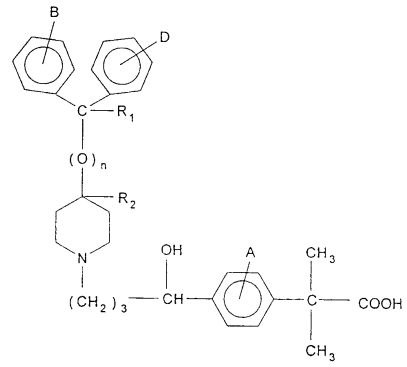
청구항 31.

제 29 항에 있어서, 피페리딘 유도체 전구체를 환원시켜 하기 화학식의 히드록실화 피페리딘 유도체 전구체를 형성하는 것을 더 포함하는 방법.



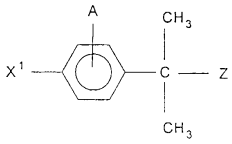
청구항 32.

제 31 항에 있어서, 히드록실화 피페리딘 유도체 전구체를 하기 화학식의 히드록실화 피페리딘 유도체 화합물로 전환시키는 것을 더 포함하는 방법.



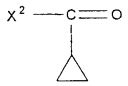
청구항 33.

하기 화학식을 갖는 α,α-이치환-메틸벤젠 유도체를



(상기 식에서,

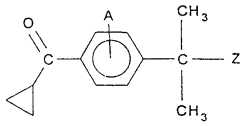
X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다) 하기 화학식을 갖는 화합물



(상기 식에서,

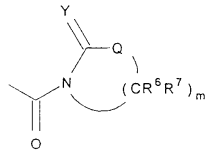
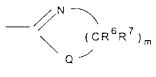
X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)로 비-프리델-크라프트 반응에 의해 아실화하는 것을 포함하는 하기 화학식의 레지오이성질체의 제조 방법.



(상기 식에서,

Z는 $-CG^1G^2G^3$,

 또는  이고;

m은 1 내지 6의 정수이고;

Q 및 Y는 같거나 다르고, O, S 및 NR^5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G^1, G^2 및 G^3은 같거나 다르고, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

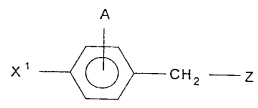
R^6 및 R^7은 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5, R^8 및 R^9는 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 고리의 치환체들로서, 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다)

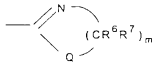
청구항 34.

제 33 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체를 메틸화제와 반응시켜 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

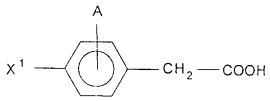


청구항 35.

제 34 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환 벤질산 유도체를

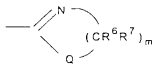


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 α,α-이비치환 메틸벤젠 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

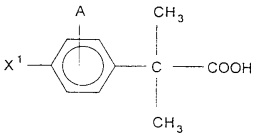
$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 36.

제 33 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 α,α-이치환 벤질산 유도체를

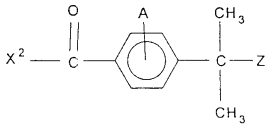


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 α,α-이치환 메틸벤젠 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 37.

하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를



(상기 식에서,

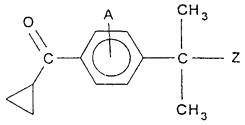
X^2는 수소; 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다) 하기 화학식을 갖는 화합물



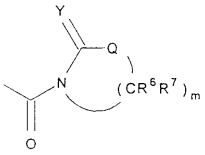
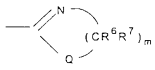
(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)과 비-프리델-크라프트 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식의 레지오이성질체의 제조 방법.



(상기 식에서,

Z는 $-CG^1G^2G^3$,


또는

이고;

m은 1 내지 6의 정수이고;

Q 및 Y는 같거나 다르고, O, S 및 NR^5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G^1, G^2 및 G^3은 같거나 다르고, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

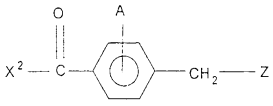
R^6 및 R^7은 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5, R^8 및 R^9는 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 고리의 치환체들로서, 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다)

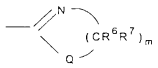
청구항 38.

제 37 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를 메틸화제와 반응시켜 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

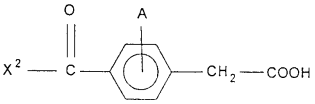


청구항 39.

제 38 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 4-(α-카르복시-α,α-이비치환)-톨루산 유도체를

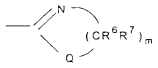


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

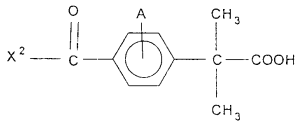
$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 40.

제 39 항에 있어서, Z가 하기 화학식을 갖고,



하기 화학식을 갖는 4-(α-카르복시-α,α-이치환)-톨루산 유도체를

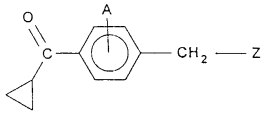


하기 화학식을 갖는 아미노알킬 유도체와 반응시켜 4-(α,α-이치환)-톨루산 유도체를 생성하는 것을 더 포함하는 방법.

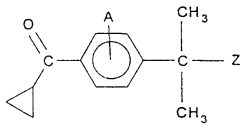
$H_2N-(CR^6R^7)_m-Q-H$

청구항 41.

하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 제공하고,

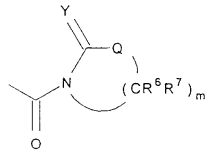
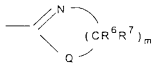


이 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체를 메틸화하는 것을 포함하는 하기 화학식의 레지오이성질체를 제조하는 방법.



(상기 식에서,

Z는 $-CG^1G^2G^3$,

 또는  이고;

m은 1 내지 6의 정수이고;

Q 및 Y는 같거나 다르고, O, S 및 NR^5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G^1, G^2 및 G^3은 같거나 다르고, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

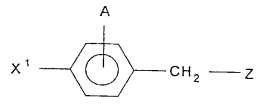
R^6 및 R^7은 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸, OR^8, SR^8 및 NR^8R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5, R^8 및 R^9는 같거나 다르고, 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 고리의 치환체들로서, 각각은 같거나 다를 수 있고, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시 및 다른 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다)

청구항 42.

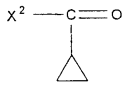
제 41 항에 있어서, 상기 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체가 하기 화학식을 갖는 α,α-이비치환-메틸벤젠 유도체를



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)

하기 화학식을 갖는 화합물로 아실화함으로써 비-프리델-크라프트 반응에 의해 제공되는 방법.



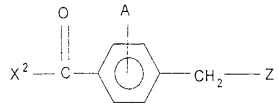
(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다)

청구항 43.

제 42 항에 있어서, 상기 α,α-이비치환 레지오이성질체 전구체가 하기 화학식을 갖는 4-(α,α-이비치환)-톨루산 유도체를



(상기 식에서,

X^2는 할로겐; 알칼리 금속 산화물; 화학식 $-OR^{10}$의 잔기; 화학식 $-SR^{10}$의 잔기; 또는 아민이고;

R^{10}은 수소, C_1 내지 C_7 알킬, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다) 하기 화학식을 갖는 화합물로 아실화시킴으로써 비-프리델-크라프트 반응에 의해 제공되는 방법.



(상기 식에서,

X^1은 할로겐, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 주석, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 또는 트리(페닐, 톨릴, 크실릴 또는 나프틸) 보레이트, 트리(C_1 내지 C_7)알킬 규소, (C_1 내지 C_7)알킬할로 규소, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 또는 리튬 브로마이드, 리튬 요오다이드, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 요오다이드, 케텐, 히드록삼산, 디아조늄 염 또는 디알킬아미드이다)