(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 211/22

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0198178
(24) 등록일자 1999년02월26일

(21) 출원번호 10-1991-0012637
(22) 출원일자 1991년07월23일
(65) 공개번호 특1992-0002569
(43) 공개일자 1992년02월28일

(30) 우선권주장 557,855 1990년07월24일 미국(US)
(73) 특허권자 메렐 다우 파마슈티칼스 인크. 슈테펜엘.네스비트
미국 오하이오주 45215-6300 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110
(72) 발명자 제임스 레이 맥카티
미합중국 45069 오하이오주 웨스트 체스터 폭스뷰 플레이스 4668
샬로트 루이스 바르니
미합중국 45212 오하이오주 신시내티 페이웨이 드라이브 6152
마리온 더블유. 워너메이커
미합중국 45069 오하이오주 웨스트 체스터 헤리티쥐 드라이브 7187

심사관 : 김희수

(54) 치환 피페리딘 및 그의 콜레스테롤 합성 억제제로서의 용도

요약

본 발명은 포유 동물 및 진균류에서 콜레스테롤 합성 억제 작용이 있는 신규 치환 피페리딘 화합물군에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

치환 피페리딘 및 그의 콜레스테롤 합성 억제제로서의 용도

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 포유 동물 및 진균류에서 콜레스테롤 합성 억제 작용이 있는 신규 치환 피페리딘 화합물군에 관한 것이다.

혈관 질환은 뇌, 심장, 신장, 사지 및 기타 생체기관에 영향을 주기 때문에, 미합중국 및 대부분의 서구권에서는 이병률(罹病率) 및 사망률의 주된 원인으로 되어 있다. 이러한 점 때문에, 동맥경화증, 아테롬성동맥결화증 및 지혈증에 대한 정보가 특히 콜레스테롤과 관련하여 많이 알려져 있다. 구체적으로 말하자면, 혈청 중의 고농도 콜레스테롤과 아테롬성동맥경화증 및 그의 합병증의 발병사이에는 상호관계가 있음이 확실히 입증되어 있다. 최근 들어, 혈청 콜레스테롤 농도를 감소시키는 것에 대한 관심이 높아지고 있다. 그러나, 몇몇 연구 결과에 따르면, 음식물 중의 콜레스테롤 함량을 과도하게 감소시킬지라도 혈장 콜레스테롤 감소율은 10 내지 15%로서 그다지 크지 않다고 한다. 따라서, 혈청 콜레스테롤을 좀더 감소시키기 위해서는 체 내에서의 콜레스테롤 합성을 생리적으로 억제시키는 방법을 포함하여 다른 치료 방법이 필요하다고 인식되어 왔다.

효소에 의한 콜레스테롤 생합성은 전체적으로 약 25개의 반응 단계를 필요로 하는 복잡한 과정이다. 그 경로는 3 단계 즉, (1) 아세트산을 메발론산으로 전환시키는 단계, (2) 메발론산을 스쿠알렌으로 전환시키는 단계, 및 (3) 스쿠알렌을 콜레스테롤로 전환시키는 단계로 나눌 수 있다. 상기 콜레스테롤 생합성 과정의 최종 단계에서, 스쿠알렌은 스쿠알렌 모노옥시게나제 (이 효소는 스쿠알렌 에폭시다제라고도 알려져 있음)가 촉매하는 산화반응에 의해 스쿠알렌 2,3-에폭시드로 전환된다. 이어서, 스쿠알렌 2,3-에폭시드는 고리화하여 라노스테롤로 전환되는데, 이 라노스테롤은 최초로 생성된 스테롤이다.

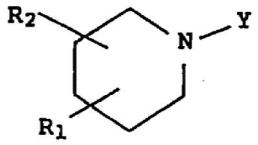
2,3-옥시도스쿠알렌이 고리화하여 라노스테롤로 전환되는 반응은 동물에서의 콜레스테롤 생합성에 있어서 중요한 반응이다. 이 고리화반응은 마이크로좀 효소인 2,3-옥시도스쿠알렌 라노스테롤시클라제에 의해 촉매된다. 이에 대해서는 문헌[The Journal of Biological Chemistry 제 261권 제15039-15044페이지(1986)에 기재된, 테일러(Taylor), 프레드릭 알.(Frederick R.), 칸더트쉬(Kandutsch), 앤드루 에이.(Andrew A.), 게이엔(Gayen), 아푸르바 케이.(Apurba K.), 넬슨(Nelson), 제임스 에이.(James A.), 넬슨(Nelson), 샤론 에스. (Scharon S.), 피르와 (Phirwa), 셀로카 (Seloka), 스펜서 (Spencer) 및 토마스 에이. (Thomas A.)의 24, 25-Epoxysterol Metabolism in Cultured Mammalian Cells and Repression of 3-Hydroxy-3-methylglutary-Co A Reductase]을 참조할 수 있으며, 본 명세서에서는 이 문헌을 참고하였다.

또한, 최근에는 알릴아민과 같은 몇몇 화합물이 진균류의 스쿠알렌 에폭시다제에 대한 억제제로서 효능이 있다고 보고되어 있다. 진균 감염(진균증)은 전세계적으로 발견되고 있다. 현재로서는, 극소수의 화

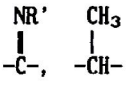
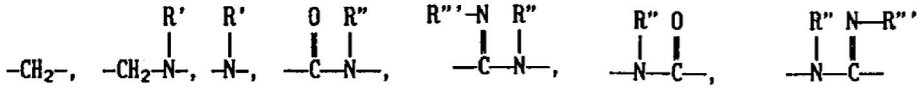
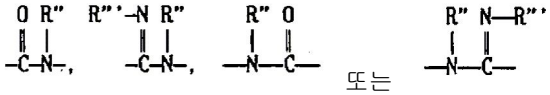
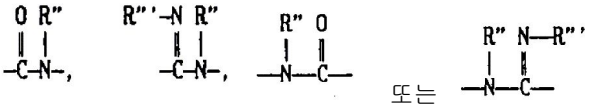
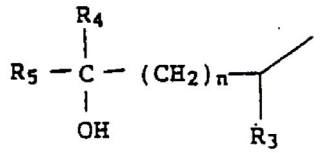
합물군만이 진균증 치료를 위한 화학요법의 요건을 만족시키므로, 새로운 형태의 활성물질 발견을 위한 연구가 치료학적으로 매우 중요하다[참조: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 제26권 (1987) 제320-328 페이지에 기재된, 스투쯔(Stutz) 및 안톤(Anton)의 Allylamine Derivatives-A New Class of Active Substances in Antifungal Chemotherapy]. 동물의 스쿠알렌 에폭시다제에 대한 억제제로서 이용되는 본 발명의 화합물은 콜레스테롤 합성 억제에 의한 진균감염 치료에 있어서 유용하다고 믿어진다.

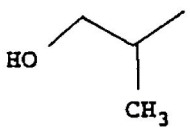
본 발명은 하기 일반식(A)의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.

화학식 1



(A)

[상기 식에서, Y는 $-A-(A1K_1)-D-(A1K_2)-E-(A1K_3)-CH_3$ 이고, A는 $-CH_2-$,  또는  이고, D 및 E는 각각 독립적으로  이거나 또는 직접 결합이며; 단, D가  또는  로 이루어지는 군 중에서 선택되는 잔기인 경우에 E는 D와 동일한 군 중에서 선택되는 잔기일 수 없고, D가  로 이루어지는 군 중에서 선택되는 잔기인 경우에 E는 D와 동일한 군 중에서 선택되는 잔기일 수 없으며, A가 -CH(CF3)인 경우에 D 및(또는) E는  로 이루어지는 군 중에서 선택되는 잔기일 수 없고, $(A1K_1)$, $(A1K_2)$ 및 $(A1K_3)$은 각각 독립적으로 1 내지 3개의 메틸기에 의해 치환될 수 있는 탄소원자수 0 내지 5의 직쇄 알칼렌 잔기이지만, $(A1K_2)$의 탄소원자수가 0일 수 없는 것이거나; 또는 $(A1K_1)$, $(A1K_2)$ 및 $(A1K_3)$은 각각 독립적으로 1 내지 3개의 메틸기에 의해 치환될 수 있고, 이중결합수가 1 내지 2인 탄소원자수 2 내지 6의 직쇄 알케닐렌 잔기이고, R_1은 식  의 기로서, 피페리딘 고리의 제3 또는 4위에 위치하고, R_3은 (C_1-C_4) 저급 알킬이고, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 저급 알킬이고, n은 0 또는 1 내지 3의 정수이고, R_2는 수소, 히드록시 또는 (C_1-C_3) 저급 알킬이고, R', R 및 R'은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 저급알킬이다.]

본 발명의 바람직한 실시태양은 일반식(A)에서 R_1이 식  의 기인 화합물이다.

본 명세서에서, (a) 알킬렌이라는 용어는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 의미하고, (b) 알케닐렌이라는 용어는 상기 각 알킬렌이 그 사슬에 1 또는 2개의 이중결합을 가지는 것을 의미하고, (c) (C_1-C_3) 저급 알길이라는 용어는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필을 의미하고, (d) (C_1-C_4) 저급 알킬이라는 용어는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 의미한다.

또한, 치환체 R_2는 피페리딘 고리의 제 2 내지 6위 중에서 R_1이 존재하는 위치를 제외한 어느 한 위치에

존재할 수 있다. 치환체 R_2가 수소가 아닌 경우, 피페리딘 고리 둘레에서 이러한 독립적인 치환은 최대로 3개 있을 수 있다.

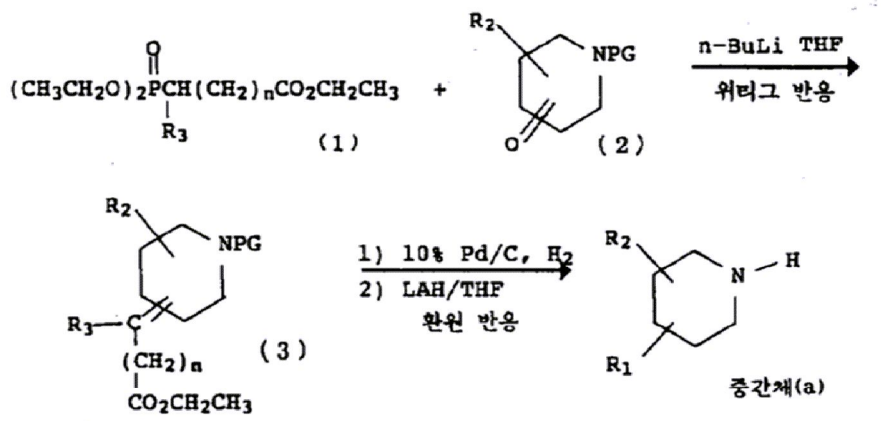
일반적으로, 본 발명의 화합물은 다음과 같은 방법에 의해 제조된다. 후술하는 바와 같이, 본 발명의 모든 최종 생성물의 합성은 중간체(a)의 합성으로부터 출발한다.

[3- 및 4- 치환 피페리딘 중간체의 제조]

하기 반응도식 A에 나타낸 바와 같이, 중간체(a) (여기서, R_1 및 R_2는 상기에서 정의한 바와 같음)는 다음과 같이 제조할 수 있다.

반응식 1

반응도식 A



먼저, 적당한 알킬 포스포네이트(1) [여기서, n은 0 또는 1 내지 3의 정수이고, R_3은 (C_1-C_4) 저급 알킬임]을 3 또는 4-피페리디논(2)와 반응시켜 중간체인 치환 피페리딘(3)을 생성시키는 위티그반응이 수행된다. 상기 화합물(1) 및 (2)는 상업적으로 입수가능하거나 또는 당업계에 공지된 기술에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

피페리디논(2)는 질소가 존재하는 위치에서 보호기(PG)를 가지고 있다. 이러한 보호기로서 적절한 것은 당업계에 공지되어 있고, 벤질, 벤질옥시, P-메톡시벤질 및 기타 보호기를 열거할 수 있지만, 이와 같이 열거한 것들에만 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다. 알킬포스포네이트(1)은 그의 R_3 및 n의 정의가 최종 생성물에서 요구하는 정의와 동일한 것으로 선택한다. 상기 반응도식에서는 알킬포스포네이트(1)로서 트리에틸 에스테르를 이용하지만, 예를 들면 메틸 에스테르, 프로필 에스테르 또는 이소프로필 에스테르와 같은 다른 알킬 에스테르도 이용할 수 있으며, 또한 이와 같이 열거한 것들에만 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

알킬 포스포네이트(1)을 테트라히드로푸란(THF)와 같은 비양성자성 무수 용매 중에 용해시키고, 이 용액에 n-부틸 리튬을 헥산 중에 용해시킨 용액 또는 유사한 염기성 시약을 거의 동일한 몰량으로 저온(-78 ℃)에서 첨가한다. THF 중에 적당한 피페리디논(2)를 용해시킨 용액을 상기 반응 혼합물에 알킬포스포네이트(1)과 거의 동일한 몰비로 첨가하였다. 피페리디논(2)는 그의 카르보닐 산소가 최종 생성물에서 요구하는 치환 위치와 동일한 즉, 제3 또는 4위에 존재하는 것으로 선택한다. 이 반응 혼합물을 실온까지 승온시키고, 바람직하게는 아르곤과 같은 불활성 분위기 하에서 반응을 수행한다. 중간체(3)은 당업계에 공지된 기술에 의해 용액으로부터 분리시키고, 정제시킬 수 있다. 예를 들면, 반응 혼합물을 염화암모늄 포화용액으로 희석시키고, 10% 수산화나트륨 용액으로 세척하여, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 증발시켜 조 오일을 얻는다. 이 조 오일은 크로마토그래피와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 정제시킬 수 있다.

이어서, 상기와 같이 정제시킨 중가체 치환 피페리딘 (3)은 다음과 같은 2단계 반응에 의하여 중간체(a) (여기서, R_1 은 상기 정의와 동일함)로 환원된다. 이 환원 반응은 3가지 결과를 낳는다. 즉, 피페리딘에 결합된 탄소 이중결합을 수소첨가시키고, 말단 에스테르를 $-CH_2OH$로 환원시키며, 피페리딘 고리의 질소로부터 보호기를 제거시킨다. 먼저, 중간체(3)을 예를 들면 메탄올 중의 염산 포화용액으로 처리하여 대응하는 산 부가염으로 전환시킨 후, 용매를 제거한다. 환원 반응은 당업계에 공지된 기술에 의하여 수행된다. 예를 들면, 그 잔분을 무수 에탄올 중에 용해시키고, 수소 첨가용 파르(Parr) 플라스크에 옮긴다. 이 용기에 촉매량의 10% 팔라듐(Pd/C)을 첨가한 후, 수소로 3.4기압 (50psi)까지 충전시킨다. 수 시간 동안 진탕시킨 후, 예를 들면 셀라이트(Celite)를 이용하여 촉매를 여과시키고, 용매를 진공 중에서 제거시킨다. 용매를 제거시킨 후, 그 잔분을 10% 수산화나트륨 용액으로 중화시킨다.

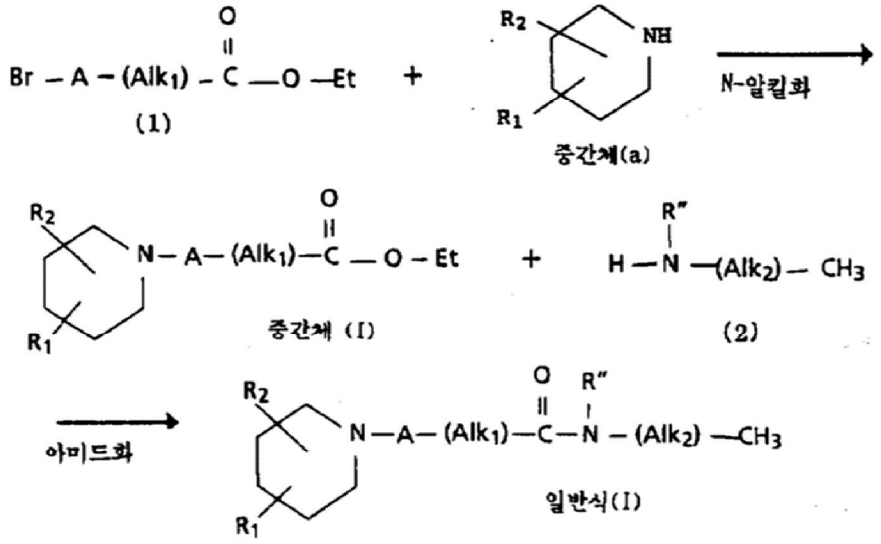
그 결과 얻은 생성물을 당업계에 공지된 기술을 이용하여 추출시킨다. 예를 들면, 수성층을 에테르로 추

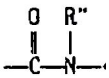
출시키고, 그 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 진공 중에서 용매를 제거하여 오일을 얻은 후, 이 오일을 무수 THF 중에 용해시키고, 이 용액을 과량의 수소화알루미늄리튬(LAH)으로 처리한다. 문헌 [Fieser Fieser 제1권 제584페이지]에 기재된 방법과 같은 당업계에 공지된 기술을 이용하여 반응물을 급랭시키고, 용매를 제거하여 오일을 얻어서, 이 오일을 당업계에 공지된 기술에 의하여 정제시킨다. 예를 들면, 용출제로서 25% 에틸 아세티이트 : 헥상 용액, 20% 메탄올 : 클로로포름 용액 순으로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켜 정제시킬 수 있다. 메탄올:클로로포름 분획을 농축시켜 목적 생성물인 중간체 (a)를 얻는다.

[반응도식 I]

다음 반응도식에 의해 상기 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 2



일반식(I)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 D가  이고, A가  또는  이고, $(A1K_3)$이 탄소원자수 0인 알킬렌잔기이고, E가 직접 결합이고, $(A1K_1)$, $(A1K_2)$, R_1, R_2 및 R이 상기 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물을 나타낸다.

상기 반응도식에서 제1 단계는 브로모알킬 에스테르 화합물(1)을 이용하여 피페리딘 중간체(a)를 N-알킬화시키는 것이다. 상기 반응도식 및 본 명세서 전반에 걸쳐서 사용되는 Br이라는 약어는 브롬을 의미한다. 그러나, 클로로알킬 에스테르 화합물도 이용할 수 있다. 중간체(a)는 R_1 및 R_2 (각각의 정의는 상기와 같음)에 의해 치환된다. 메틸 에스테르, n-프로필에스테르 또는 이소프로필에스테르와 같은, 에틸(Et) 에스테르 이외의 에스테르도 사용할 수 있다.

적당한 출발 화합물은 브로모알킬 에스테르(1) (여기서, A 및 $(A1K_1)$의 정의는 최종 생성물(I)에서 요구하는 정의와 동일함) 및 중간체(a) (여기서, R_1 및 R_2 정의는 최종 생성물(I)에서 요구하는 정의와 동일함)이다. 화합물(1)은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업계에 공지된 기술에 의하여 용이하게 제조할 수 있다.

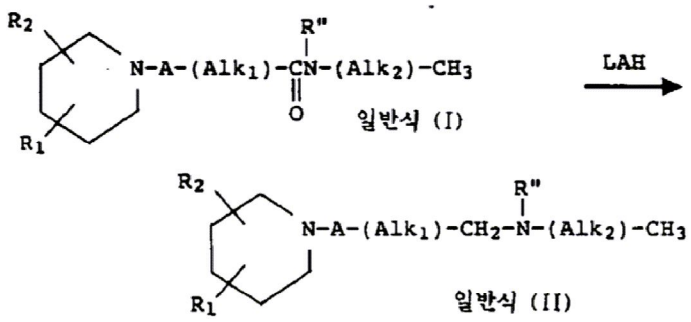
알킬화 반응은 당업계에 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 대표적인 예로는, 브로모알킬 에스테르(1) 및 중간체(a)를 약 1:2의 몰비로 벤젠과 같은 용매 중에서 혼합시키고, 이 반응 혼합물을 불활성 분위기하 환류온도에서 약 16시간 동안 가열시킨다. 별법으로서는, 브로모알킬 에스테르(1), 중간체(a) 및 트리에틸아민을 동일한 몰량으로 혼합시킬 수도 있다. 이어서, 반응 혼합물로부터 중간체(I)를 회수하여, 당업계에 공지된 기술에 의해 정제시킨다. 예를 들면, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 후, 에테르에 용해시켜, 여과시킴으로써 중간체(I)을 얻으며, 이 중간체(I)은 플래쉬 크로마토그래피법에 의해 정제시킬 수 있다.

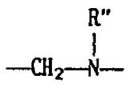
상기 반응도식에서 제2 단계는 중간체(I)과 치환 아민(2) 사이의 아미드화 반응이다. 화합물(2)는 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업계에 공지된 기술에 의해 제조할 수 있다. 치환 아민(2)는 그의 R 및 $(A1K_2)$의 정의가 최종 생성물(I)의 R 및 $(A1K_2)$의 정의와 동일한 것으로 선택한다. 2-히드록시피리딘 존재 하에 치환 아민(2) 및 중간체(I)을 1:1 내지 2:1의 몰비로 접촉시키고, 약 60℃에서 수시간 동안 가열시킨다. 이 결과 얻은 용액을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 추출시켜, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시킨다. 이 결과 얻은 최종 생성물은 플래쉬 크로마토그래피법과 같은 당업계에 공지된 기술을 이용하여 더 정제시킨다.

[반응도식 II]

상기와 같이 제조되고 정의되는 일반식(I)의 아미드는 다음과 같은 방법에 의하여 대응하는 아민(II)로 환원시킬 수 있다.

반응식 3



일반식(II)의 화합물을 일반식(A)의 화합물 중 D가  이고, A가  또는  이고, E가 직접 결합이고, ($A1K_3$)이 탄소원자수 0의 알킬렌 잔기이고, ($A1K_1$), ($A1K_2$), R_1, R_2 및 R은 상기 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물이다.

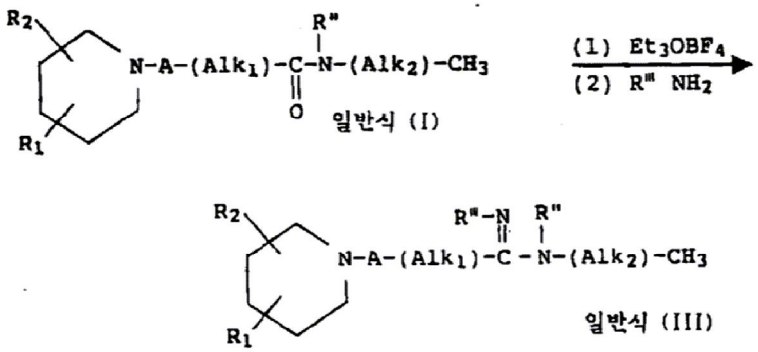
반응도식 I의 방법으로 제조된 아미드를 THF 중에 용해시킨다. 이 용액을 약 10℃까지 냉각시키고, 수소화알루미늄리튬(LAH)과 같은 환원제를 첨가한다. 이 반응 혼합물을 예를 들면 실온에서 하룻밤 동안 교반시킨 후, 환류 온도에서 가열시킨다.

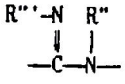
이어서, 용액을 실온까지 냉각시키고, 문헌[Fiser Fiser 제1권 제584페이지]에 기재된 바와 같은 당업계에 공지된 기술을 이용하여 급랭시킨다. 이 결과 얻은 오일은 당업계에 공지된 기술에 의해 정제시킬 수 있다. 이 오일을 에테르 중에 용해시켜, 여과시키고, 무수 염산으로 처리할 수 있다. 이 결과 생성된 침전물을 여과시켜, 예를 들면 에틸 아세테이트/이소프로필 알코올 중에서 재결정 시킴으로써 일반식(II)의 최종 생성물을 얻는다.

[반응도식 III]

별법으로서, 상기와 같이 제조되고 정의되는 일반식(I)의 아미드는 다음과 같은 방법에 의하여 일반식(III)의 대응하는 아미딘으로 전환시킬 수 있다.

반응식 4



일반식(III)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 D가  이고, A가  또는  이고, ($A1K_3$)이 탄소원자수 0의 알킬렌 부분이고, E가 직접 결합이고, ($A1K_1$), ($A1K_2$), R_1, R_2 및 R은 상기 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물이다.

일반식(I)의 아미드를 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(Et_3OBF_4)와 반응시킨 후, 식 R'-NH_2의 아민을 첨가한다. 이 아민은 그의 R' 정의가 최종 생성물(III)에서 요구하는 R' 정의와 동일한 것으로 선택한다.

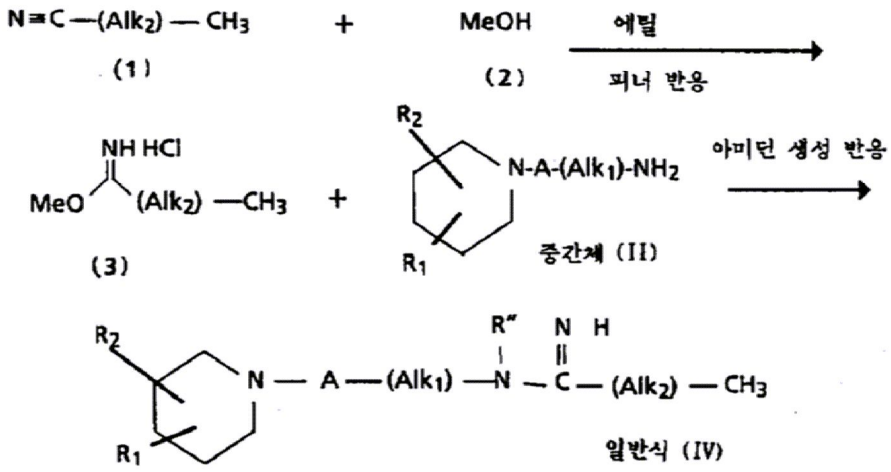
반응도식 I에 의해 제조된 아미드를 염화메틸렌 중에 용해시키고, 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 아미드(I)과 거의 동일한 몰량으로 사용하여 상기 용액을 처리하고, 이 용액을 바람직한 치환 아민 과량으로 다시 처리한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시킨 후, 환류 온도에서 가열시킨다.

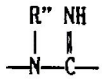
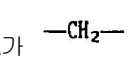
이어서, 이 용액을 실온까지 냉각시키고, 수산화나트륨 수용액으로 급랭시키고, 유기 용매로 추출시킨 후, 황산마그네슘과 같은 건조제 상에서 건조시켜, 감압 하에서 농축시킨다. 이 결과 얻은 오일은 당업계에 공지된 기술에 의해 정제시킬 수 있다. 이 오일을 에테르에 용해시켜, 여과시키고, 무수 염산으로 처리할 수 있다. 이 결과 생성된 침전물을 여과시켜, 예를 들면 에틸 아세테이트/이소프로필 알코올 중에서 재결정시킴으로써 일반식(III)의 최종 생성물을 얻는다.

[반응도식 IV]

다음 반응도식에 의해 일반식(IV)의 아미딘을 제조할 수 있다.

반응식 5



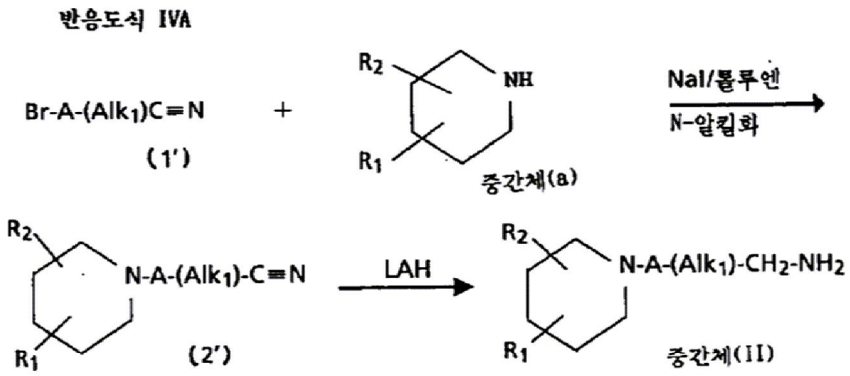
일반식(IV)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 D가  이고, A가  또는  , ($A1K_3$)이 탄소원자수 0의 알킬렌 잔기이고, E가 직접 결합이고, ($A1K_1$), ($A1K_2$), R_1, R_2 및 R은 상기 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물이다.

상기 반응도식 IV에서 제1 단계는 알킬니트릴(1) (여기서, ($A1K_2$)의 정의는 최종 생성물 (IV)에서 요구하는 ($A1K_2$) 정의와 동일함)을 이미데이트 에스테르(3)으로 전환시키는 피너 (Pinner)반응이다. 화합물(1)은 상업적으로 입수가능하거나 또는 당업계에 공지된 기술에 의해 용이하게 제조할 수 있다. 알킬니트릴(1) 및 메탄올(2)와 같은 적당한 알코올을 거의 동일한 몰량으로 에틸에테르와 같은 용매 중에서 혼합시키고, 0℃까지 냉각시킨 후, 염산으로 포화시켜, 0℃내지 실온에서 하룻밤 동안 교반시킨다. 이미 데이트 에스테르(3)을 감압하에서 농축시키고, 에테르를 이용한 처리법, 여과법 및 공기 건조법과 같은 표준 방법에 의해 정제시킬 수 있다. 이어서, 이 결과 얻은 염을 그와 동일한 몰량의 적당한 N-치환 알킬아민 피페리딘 (중간체 (III)) 와 혼합시켜 아미딘 생성 반응을 수행한다.

중간체 (II)는 다음 반응도식 (IVA)에 의해 제조할 수 있다.

[반응도식 IVA]

반응식 6



중간체 (a)는 그의 R_1 및 R_2 정의가 최종 생성물 (II)에서 요구하는 R_1 및 R_2 정의와 동일한 것으로 선택하고, 브로모알킬시아노 화합물(1')은 그의 A 및 ($A1K_1$)의 정의가 최종 생성물 (II)에서 요구하는 정의와 동일한 것을 선택한다. 화합물(1')은 상업적으로 입수가능하거나 또는 당업계에 공지된 기술에 의해 용이하게 제조할 수 있다. 반응 물질을 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 촉매량의 요오드화나트륨과 혼합시키고, 환류 온도에서 가열시킨다. 이 반응 혼합물을 에테르와 중탄산나트륨 사이에 분배시킴으로써 알킬시아노 피페리딘 생성물(2')을 단리시킨다.

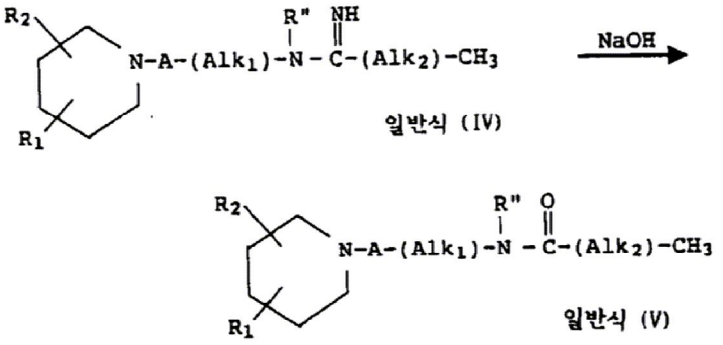
이어서, 알킬시아노 피페리딘(2')에 그와 거의 동일한 몰량의 수소화알루미늄리튬 분말이 용해된 테트라히드로푸란 용액을 적가하면서 혼합시킨다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반시키고, 물 및 수산화나트륨으로 급랭시켜, 여과시키고, 세척시켜, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시킴으로써 중간체(II)를 얻는다.

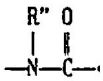
이어서, 중간체(II)와 이미데이트 에스테르 염산염 (3)을 거의 동일한 몰량으로 혼합시키고, 실온에서 하룻밤 동안 방치한다. 일반식 (IV)의 최종 생성물은 예를 들면 에틸 아세테이트/ 이소프로필 알코올로부터 재결정시키는 방법과 같은 표준 기술에 의해 정제시킴으로써 얻을 수 있다.

[반응도식 V]

상기한 바와 같이 제조되고 정의되는 일반식(IV)의 아미딘을 수산화나트륨 수용액으로 처리하여 가수분해시킴으로써 일반식(V)의 아미디를 제조할 수 있다.

반응식 7

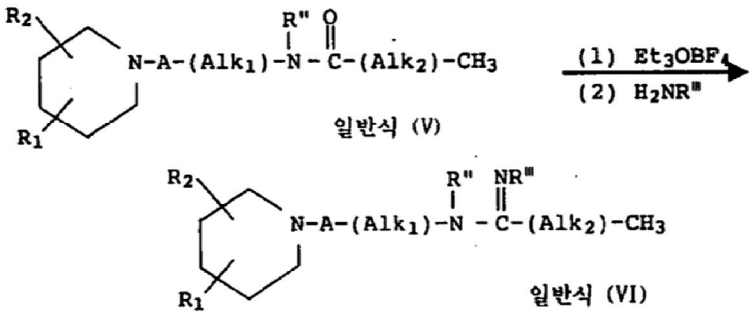


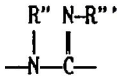
반응도식 일반식(V)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 D가  이고, A가  또는  이고, ($A1K_3$)이 탄소원자수 0의 알킬렌 잔기이고, E가 직접 결합이고, ($A1K_1$), ($A1K_2$), R_1, R_2 및 R이 일반식(A)에서 정의한 바와 같 은 화합물이다. 일반식(V)의 최종 생성물을 그의 염산염의 형태로서 여과에 의해 수거하고 공기 건조시킨다.

[반응도식 VI]

상기한 바와 같이 제조되고 정의되는 일반식(V)의 아미드를 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트와 같은 알킬화제로 처리한 후, 식 H_2NR'의 치환 아민 과량을 도입하여 일반식(VI)의 치환 아미딘을 얻는다.

반응식 8



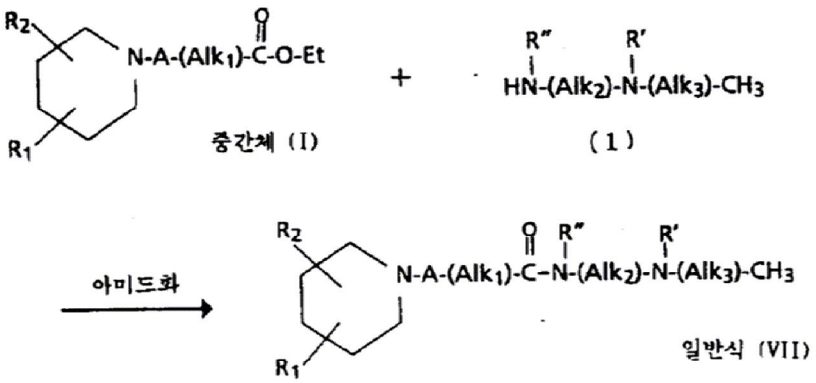
일반식(VI)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 D가  이고, A가  또는  이고, $(A1K_3)$이 탄소원자수 0의 알킬렌 잔기이고, E가 직접 결합이고, $(A1K_1)$, $(A1K_2)$, R_1, R_2 및 R이 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물이다. 식 H_2NR'의 아민은 그의 R'정의가 최종 생성물 (VI)에서 요구하는 R' 정의와 동일한 것으로 선택한다. 일반식 (VI)의 최종 생성물은 당업계에 공지된 기술에 의해 정제시킬 수 있다. 이 결과 얻은 오일을 에테르 중에 용해시켜, 여과시키고, 무수 염산으로 처리할 수 있다. 이 결과 생성된 침전물을 여과시키고, 예를 들면 에틸아세테이트/이소프로필 알코올 중에서 재결정시킴으로써 일반식(VI)의 최종 생성물을 얻는다.

상기 생성물 이외에, 후술하는 반응도식에 의하여 알킬 측쇄가 아민과 아미드, 아민과 아미딘 또는 아미드와 아미딘을 포함 할 수 있는 복잡한 화합물을 제조할 수 있다.

[반응도식 VII]

다음 반응도식 VII에 의해 일반식(VII)의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 9



일반식(VII)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 A가 또는  이고, D가  이고, E가  이고, $(A1K_1)$, $(A1K_2)$, $(A1K_3)$, R, R', R_1 및 R_2 가 상기 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물이다.

중간체 (I)은 상기 반응도식 (I)에 기재된 방법으로 제조한다. 이어서, 2-히드록시피리딘 존재하에 중간체(I)과 디아민(1)을 약 1:1 내지 1:2의 몰비로 접촉시킨다. 디아민 화합물 (1)은 상업적으로 입수 가능하거나, 당업계에 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조할 수 있다. 디아민 화합물 (1)은 그의 R', R, $(A1K_2)$ 및 $(A1K_3)$ 정의가 최종 생성물 (VII)에서 요구하는 정의와 동일한 것으로 선택한다. 이어서, 반응 혼합물을 약 60℃까지 가열시킨다.

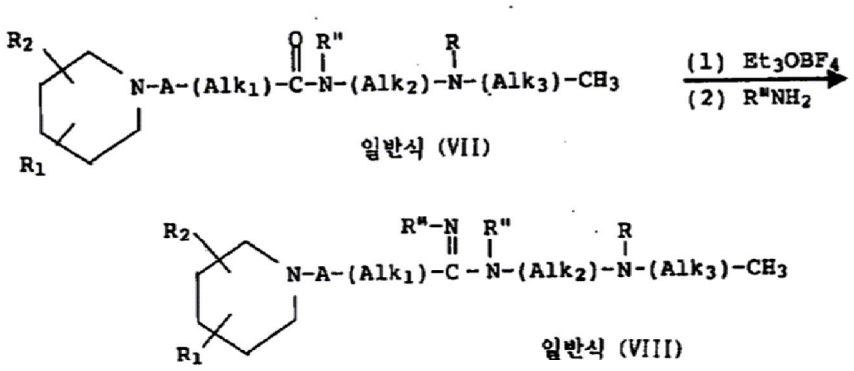
이 결과 얻은 일반식(VII)의 화합물은 당업계에 공지된 방법으로 추출시키고, 정제시킬 수 있다. 이 오

일을 에테르 중에 용해시키고, 여과하여, 무수 염산으로 처리할 수 있다. 이 결과 생성된 침전물을 여과시키고, 예를 들면 에틸아세티이트/이소프로필알코올 중에서 재결정시킴으로써 일반식(VII)의 최종 생성물을 얻는다.

[반응도식 VIII]

상기한 바와 같이 제조되고 정의되는 일반식(VII)의 화합물을 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트와 같은 알킬화제로 처리한 후, 식 H_2NR'의 치환 아민을 과량으로 첨가하여 일반식(VIII)의 화합물을 얻는다.

반응식 10



일반식(VIII)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 A가 $-CH_2-$ 또는 $-CH(CH_3)-$ 이고, D가 $-C(=N-R'')-N(R''')-$ 이고, E가 $-N(R')-$ 이고, $(A1K_1)$, $(A1K_2)$, $(A1K_3)$, R, R', R_1 및 R_2 가 상기 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물이다.

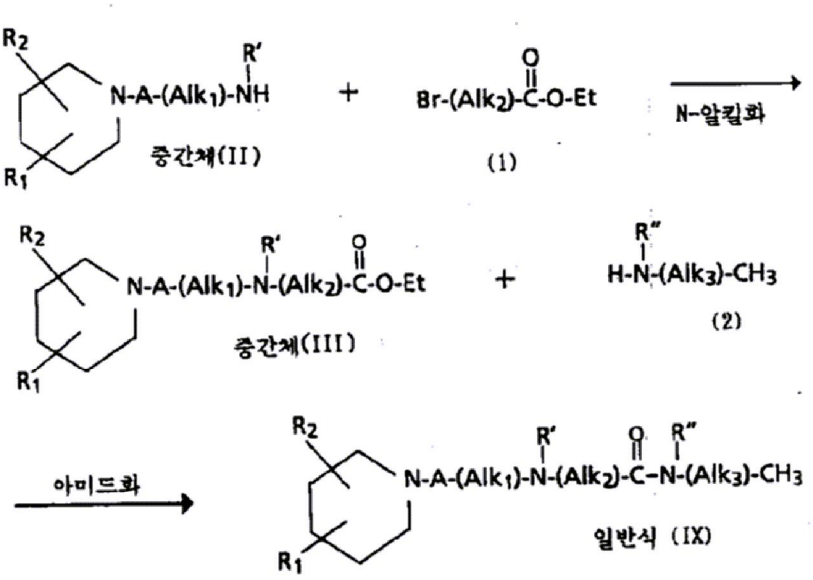
식 H_2NR'의 아민은 그의 R' 정의가 최종 생성물 (VII)에서 요구하는 R' 정의와 동일한 것으로 선택한다.

반응도식 VII에 의해 제조되는 아미드를 염화메틸렌 중에 용해시키고, 이 용액을 거의 동일한 몰량의 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트로 처리한 후, 바람직한 치환 아민 과량으로 다시 처리한다. 일반식(VII)의 최종 생성물은 당업계에서 공지된 기술에 의해 정제시킬 수 있다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반시킨 후, 환류 온도에서 가열 시킨다. 이어서, 이 용액을 실온까지 냉각시키고, 수산화나트륨 수용액으로 급랭시키고, 유기 용매로 추출시켜, 황산마그네슘과 같은 건조제 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시킨다. 이 결과 얻은 오일은 당업계에 공지된 기술에 의해 정제시킬 수 있다. 이어서, 이 오일을 에테르 중에 용해시키고, 여과하여, 무수 염산으로 처리할 수 있다. 이 결과 생성된 침전물을 여과하여, 예를 들면 에틸아세테이트/이소프로필알코올 중에서 재결정시킴으로써 일반식(VIII)의 최종 생성물을 얻는다.

[반응도식 IX]

다음과 같은 방법에 의해 일반식(IX)의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 11



일반식(IX)의 화합물은 일반식(A)의 화합물 중 A가 $-CH_2-$ 또는 $\begin{matrix}CH_3\\|\\-CH-\end{matrix}$ 이고, D가 $\begin{matrix}R'\\|\\-N-\end{matrix}$ 이고, E가 $\begin{matrix}O\ R''\\\|\ \ |\\-C-N-\end{matrix}$ 이고, $(A1K_1)$, $(A1K_2)$, $(A1K_3)$, R, R', R_1 및 R_2 가 상기 일반식(A)에서 정의한 바와 같은 화합물이다.

반응도식 IX에서 제1 단계는 반응도식 IVA에 의해 제조되는 N-치환 피페리딘(중간체 II)를 브로모알킬 에스테르(1)을 이용하여 N-알킬화시키는 것이다. 적당한 출발물질은 브로모알킬 에스테르(1) (여기서, $(A1K_2)$의 정의는 최종 생성물 (IX)에서 요구하는 정의와 동일함) 및 치환 피페리딘 (중간체 II) (여기서, R', A 및 $(A1K_1)$의 정의는 최종 생성물에서 요구하는 정의와 동일함)이다. 브로모알킬에스테르(1)은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업계에 공지된 기술에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

일킬화 반응은 당업계에 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 대표적인 예로는, 브로모알킬 에스테르(1) 및 중간체(II)를 약 1:2의 몰비로 벤젠과 같은 용매 중에서 혼합시키고, 이 반응 혼합물을 불활성 분위기하 환류온도에서 수 시간 동안 가열시킨다. 별법으로서는, 브로모알킬 에스테르(1), 중간체(II) 및 트리에틸아민을 동일한 몰량으로 혼합시킬 수도 있다. 이어서, 반응 혼합물로부터 중간체(II)을 회수하여, 당업계에 공지된 기술에 의해 정제시킨다. 예를 들면 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 후, 에테르에 용해시켜, 여과시킴으로써 중간체(III)을 얻는다.

상기 반응도식에서 제2 단계는 중간체(III)과 치환 아민@2) 사이의 아미드화 반응이다. 치환 아민(2)는 그의 R 및 $(A1K_3)$ 정의가 최종 생성물(IX)에서 요구하는 정의와 동일한 것으로 선택한다. 치환 아민(2)은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업계에 공지된 기술에 의해 용이하게 제조할 수 있다. 2-히드록시피리딘 존재하에 치환 아민(2) 및 중간체(III)을 약 1:1 내지 1:2의 몰비로 접촉시키고, 60℃에서 수 시간 동안 가열시킨다. 이 결과 얻은 생성물을 당업계에 공지된 기술에 의해 추출시키고 정제시킬 수 있다. 이 결과 얻은 용액을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출시켜, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시킨다. 이 결과 얻은 최종 생성물을 플래쉬 크로마토그래피법과 같은 당업계에 공지된 크로마토그래피법에 의해 더 정제시킨다.

[반응도식 X]

상기한 바와 같이 제조되고 정의되는 일반식(IX)의 화합물을 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트와 반응시킨 후, 식 $R'-H_2NR'$의 아민으로 다시 반응시켜 일반식(X)의 화합물을 제조함으로써 대응하는 아미딘으로 전환시킬 수 있다.