

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 211/40 C07D 213/34	(45) 공고일자 1999년 12월 15일 (11) 등록번호 10-0235339 (24) 등록일자 1999년 09월 22일
(21) 출원번호 10-1997-0057467 (22) 출원일자 1997년 10월 31일	(65) 공개번호 특 1999-0035638 (43) 공개일자 1999년 05월 15일

(73) 특허권자	한국화인케미칼주식회사 조달호
(72) 발명자	서울특별시 서대문구 총정로2가 190-3 화인케미칼빌딩 7층 김근식 전라남도 여수시 둔덕동 583 중앙하이츠아파트 1동 1109호 김영중 전라남도 여수시 여서동 금호아파트 9동 1405호 이동일 전라남도 여천시 신기동 신화아파트 1동 1502호 김현모 전라남도 여천시 신기동 신기아파트 104동 206호
(74) 대리인	이수완, 허성원

심사관 : 허수준

**(54) 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법**

**요약**

본 발명은, 4-히드록시-1-피페리딘카르복실산 4-페녹시페닐에스테르의 제조방법에 관한 것으로서, 4-페녹시페닐글로로포름메이트와 4-히드록시피페리딘을 염기와 수용액중에서 반응시키는 것을 특징으로 한다. 이에 의해 환경오염을 유발하는 유기용매와 유기염기대신에 환경친화적인 수용액과 염기를 사용하여 고순도와 고수율로서 저비용의 공업적 방법으로 트리스 카바산 에스테르의 중간체를 제조할 수 있다.

**대표도**

**도 1**

**명세서**

**도면의 간단한 설명**

도 1은 수용액하에서 제조된 생성물의 크로마토그래피의 분석그래프,  
도 2는 공존용매하에서 제조된 생성물의 크로마토그래피의 분석그래프,  
도 3은 종래의 제법에 따라 제조된 생성물의 크로마토그래피의 분석그래프,  
도 4는 종래의 제법으로 제조하여 정제된 생성물의 크로마토그래피의 분석그래프이다.

**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술**

본 발명은 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 콜레스테롤의 흡수 억제제로 알려진 트리스 카바산 에스테르의 중간체인 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법에 관한 것이다.

오늘날 높은 혈청 콜레스테롤(과콜레스테롤)은 주요한 질병중의 하나인 심장혈관 질병의 위험한 요소로 인식되고 있으며, 관상 혈관 질병으로서, 아테롬성 동맥경화증, 가족성 과콜레스테롤혈증, 과지방혈증 등의 질병과의 관계에 대해서는 널리 알려진 상태이다.

이러한 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 효소로는 아실 조효소 A :콜레스테롤 아실 전이효소(이후에는 "ACAT"라 명한다)와 콜레스테롤 에스테르 가수분해효소(이후에는 "CEH"이라 한다)가 관련이 있다고 알려져 있다.

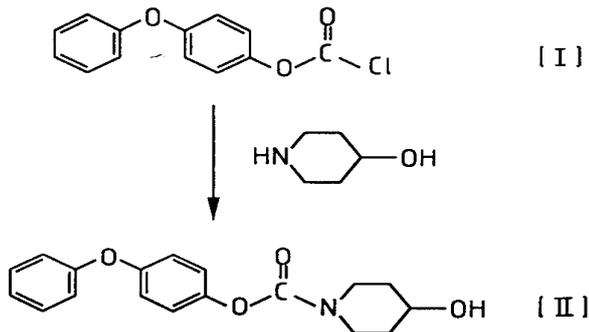
음식물에서 섭취한 콜레스테롤(음식물 콜레스테롤)은 소장외 점막세포에 의하여 유리 콜레스테롤로서 흡

수된다. 이어서 유리 콜레스테롤은 ACAT에 의하여 에스테르화 되고, 음식물 콜레스테롤을 모아 혈류내로 운반시키는 입자로 알려진 유미립자(chylomicron)에 모여 혈류내로 운반된다. 이러한 ACAT는, 여러 가지의 연구결과에 의하면, 콜레스테롤이 장내흡수에 중요한 역할을 할 수 있음을 암시하고 있다[참조: DeVries et al, J. Med. Chem. 29, 1131(1986)].

또한 쥐체내의 체장액으로부터 CEH를 제거하면 혈액중의 콜레스테롤의 흡수율이 80% 감소되는 것으로 입증되었다[참조 : Hoisie, J. Biol. Chem. 262, 260-264(1987)]. 이처럼, CEH는 ACAT와 함께 외인성 콜레스테롤의 재에스테르화와 흡수에 관련이 있다고 알려져 있다.

이러한 콜레스테롤의 흡수억제제인 트리스 카바산 에스테르와 이들의 중간체들은 유럽특허공보 제428, 385 A1호, 미국특허 특허공보 제 5,169,844호, 유럽특허공보 제635, 501 A1호에 공개되어 있고, 이들 특허명세서상에서는 트리스 카바산 에스테르의 중간체인 하기 구조식(1)의 히드록시피페리딘카복실산 페녹시페닐에스테르는, 하기 화학식(1)에서 보는 바와 같이, 하기 구조식(1)의 4-페녹시페닐클로로포름에이트를 피리딘 등의 유기염기와 메틸렌클로라이드 등의 유기용매하에서 히드록시피페리딘과 반응시켜 제조된다고 기재되어 있다.

### 화학식 1



그러나, 이러한 유기용매와 유기염기를 이용한 구조식(1)의 화합물의 제조방법은 불순물을 발생시켜 재결정을 위한 정제과정을 필요로 하면서 원하는 생성물의 수율과 순도를 떨어뜨리는 원인이 되며, 반응시간이 장시간 소요되어 공업적으로 비경제적이고, 반응에서 사용되는 유기용매와 유기염기는 환경오염의 문제를 야기시키며, 생성물과 같이 부생되는 폐기물의 처리시 문제가 있어 왔다.

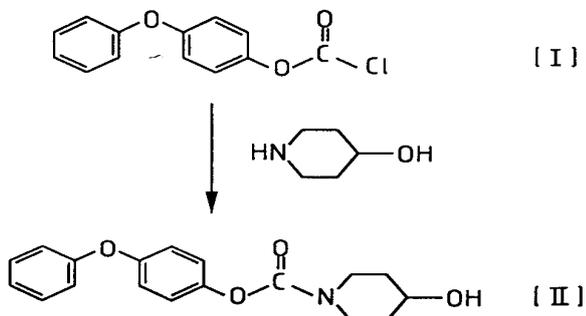
### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명은, 유기용매와 유기염기대신에 환경친화적인 수용액과 염기를 사용하여 환경오염문제를 해결하고, 고순도와 고수율로서 공업적 생산이 가능한 구조식(1)의 화합물을 제조하는 신규한 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

### 발명의 구성 및 작용

상기 목적은, 본 발명에 따라, 하기 구조식(1)의 페녹시페닐클로로포름에이트와 히드록시피페리딘을 염기 및 수용액하에서 반응시켜 하기 구조식(1)의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 히드록시피페리딘카복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법에 의해 달성된다.

[화학식1]



또한, 본 발명의 제조방법에 사용되는 상기 수용액은 물과 유기용매가 공존하는 공존용매(cosolvent)인 것이 바람직하다.

상기 공존용매중 유기용매는 메틸렌클로라이드, 에틸렌디클로라이드, 클로르포름, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 모노클로로벤젠, 디클로로벤젠 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군에서 선택한 어느 하나인 것이 바람직하고, 메틸렌클로라이드가 더욱 바람직하다.

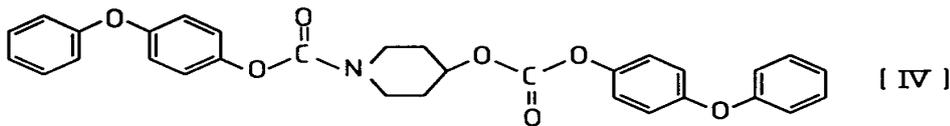
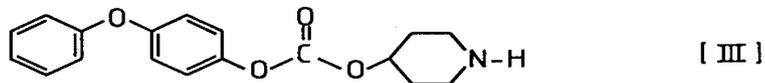
또한, 상기 염기는 NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>, Mg(OH)<sub>2</sub> 및 이들의 혼합물로 이루어

진 군에서 선택된 어느 하나인 것이 바람직하고, NaOH가 더욱 바람직하다.

한편, 상기 반응은 0 내지 50℃의 온도범위에서 수행하는 것이 좋다.

일반적으로, 상기 구조식(I)의 화합물과 히드록시피페리딘을 염기중에서 반응시킬 때, 히드록시피페리딘의 2개의 작용기, 즉 아민작용기와 히드록시작용기 때문에 원하는 상기 구조식(II)의 화합물을 생성하는 외에도 하기 구조식(III) 또는 구조식(IV)의 불순물을 생성하게 되어, 결국, 생성물의 수율과 순도를 떨어지게하여, 상기 구조식(II)의 화합물을 의약품료로 사용하기 위해서는 생성물의 재결정 등의 방법으로 추가적인 정제과정을 필요로 하게 한다.

## 화학식 2



또한, 용매로서 물을 사용할 경우에는 구조식(I)의 화합물이 물과 반응하여 불안정하므로 단독으로 물을 사용할 수가 없어, 환경오염문제를 야기하는 유기용매를 편이상 사용하여, 비록 저수율과 저순도이지만 원하는 상기 구조식(II)의 화합물을 제조하고 있었다.

그러나, 본 발명자들은 환경오염을 줄이기 위하여 유기용매와 유기염기대신에 사용할 수 있는 환경친화적인 용매와 염기를 사용하여 고수율과 고순도의 생성물을 얻기 위한 다양한 방법을 모색하던중 무기염기와 수용액 또는 물-유기용매의 공존용매(cosolvent)의 존재하에서 반응시킬 경우에는 유기용매와 유기염기하에서 반응시키는 것보다 상당히 순도와 수율을 증가시킬 수 있고, 얻어진 생성물의 추가적인 정제가 필요없이 다음 공정에 바로 이용할 수 있다는 사실을 예기치 않게 밝혀내어 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명의 제조과정은 페녹시페놀을 염기용액하에서 포스겐과 반응시켜 하기 구조식(I)의 4-페녹시페닐클로로포름에이트를 얻는 예비적 제조과정을 거친 후, 여기서 얻어진 구조식(I)의 화합물을 무기염기와 수용액, 또는 물/유기용매의 공존용매의 존재하에서 히드록시피페리딘과 반응시켜 하기 구조식(II)의 히드록시피페리딘카복실산 페녹시페닐에스테르를 얻는 제조과정으로 요약된다.

### (1) 예비적 제조과정

비양자성용매, 염기

페녹시페놀 + 포스겐 → 구조식(I)

여기서 사용되는 페녹시페놀은 시판(Aldrich사 제품)중에 있는 화합물이지만, 당업계의 숙련자에게는 잘 알려진 표준 방법으로도 제조하여 사용할 수 있다.

사용된 포스겐은 본 출원인의 회사에서 엄격히 관리하고 있는 독성가스로서 일반적인 포스겐을 사용한다.

상기 비양자성 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴, 모노클로로벤젠, 디클로로벤젠 또는 테트라히드로푸란 등이 사용되고, 염기는 N,N-디에틸아닐린 등이 사용된다.

### (2) 구조식(II)의 제조과정

무기염기, 수용액

구조식(I)의 화합물 + 히드록시피페리딘 → 구조식(II)

상기 수용액은 순수한 물이거나 물과 유기용매의 공존용매가 사용되며, 공존용매에 사용되는 유기용매는 메틸렌클로라이드, 에틸렌디클로라이드, 클로르포름, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 모노클로로벤젠, 디클로로벤젠 및 이들의 혼합용매 등에서 선택하여 사용가능하다.

또한, 상기 염기는 NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>, Mg(OH)<sub>2</sub> 및 이들의 혼합물 등에서 선택하여 사용한다. 상기 구조식(I)의 화합물의 제조과정에서 사용된 4-히드록시피페리딘은 시판(Aldrich사 제품)되고 있는 화합물을 사용한다.

이하, 본 발명을 실시예를 참조하여 구체적으로 설명한다.

구조식(II)의 화합물의 합성단계로서, 예비실시예에서 페녹시페놀의 포스겐화과정을 행하여 구조식(I)의 화합물을 합성하여 준비한다. 이어서, 구조식(II)의 화합물의 합성과정은 구조식(I)의 화합물을 사용하여, 수층에서 행하는 과정과 비교를 위한 유기층에서 행하는 과정을 각각 3회씩 행하고, 결과분석은 이들 평균치를 택하였다.

#### 예비실시에 (4-페녹시페닐클로로포름에이트의 합성)

1000ml의 4구 환저플라스크에 600ml의 메틸렌클로라이드, 91.42g의 4-페녹시페놀을 넣고 용해시킨 후, 용액의 온도를 -5 내지 5℃로 냉각시킨다. 포스겐 52ml를 주의해서 플라스크에 투입하여 교반시킨다. 이어서, 적하깔때기를 통하여 80.20g의 N,N-디에틸아닐린과 100ml의 메틸렌클로라이드의 용액을 1 내지 2시간 동안 플라스크의 온도를 -5 내지 5℃로 유지하면서 플라스크에 적가한다.

적가후, 온도를 상온(15 - 25℃)으로 올린다음 약 3 - 4시간동안 교반해 준다. 이어서, TLC로 반응종료를 확인한 후, 질소기류하에서 과량의 포스겐을 제거한 다음, 1N HCl로 2회 세척한다.

그런 다음, 냉수(0 - 10℃)로 유기층을 2회 세척한 후, 4-페녹시페닐클로로포름에이트(구조식(I)의 화합물)의 메틸렌클로라이드 용액을 얻은 후, 후술하는 공존용매의 반응에서는 수분을 제거하지 않고 직접 사용하였으며, 수용액 반응 및 유기용매반응에서는 탈수후 용매를 증발, 건조시켜서 고체분말상의 4-페녹시페닐클로로포름에이트를 얻어서 사용하였다(수율 95% ; 녹는점 42.0 -43.2℃)

#### 실시에 1(수용액하에서 구조식(II)의 화합물의 합성 )

300ml의 3구 환저플라스크에 4.07g의 4-히드록시피페리딘과 200ml의 물을 가한 다음 교반하여 용해시킨 후, 1.73g의 수산화나트륨을 투입하여 30분간 교반한다. 반응액의 온도를 40℃로 올린 다음, 예비실시에에서 합성된 고체 분말상의 4-페녹시페닐클로로포름에이트 5.0g을 약 30분 동안 서서히 투입한다. 투입이 완료되면, 40℃를 유지하면서 약 16 - 18시간 계속 반응시킨 후, 실온으로 냉각하고, 1N 염산용액으로 반응액의 pH를 1 -2 로 조절하고 여과한다.

이어서, 얻어진 필터 케이크를 물로 2회 세척하고, 노르말헥산으로 1회 세척한다. 얻어진 생성물을 진공 건조기에서 건조시킨 다음, 무게를 측정하고 분석한다(녹는점: 130.6-132.3℃, 수율: 90.8%, 순도: 99.1%). 그 결과는 하기 표 1에 표시한다.

원소분석결과: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> 계산치: C:69.0%, H:6.11%, N:4.47%

측정치: C:69.3%, H:6.29%, N:4.48%

또한, 얻어진 생성물의 순도를 확인하기 위하여 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)를 행하였다. 여기서 사용된 분석조건은 컬럼 : CAPCELLPAK(시세이도회사 제작), 5 μm, 150 x 4.6mm이고, 검출기는 UV-VIS, 파장은 230 nm이며, 전개제로 쓰이는 용매(mobil phase)는 메탄올/물=4/1이고, 유속은 1ml/분으로 하였다. 얻어진 결과는 도 1에 나타내었다.

#### 실시에 2

상기의 실시에 1에서 사용된 수산화나트륨대신에 수산화칼슘 2.65g을 사용한 것만 제외하고 나머지는 동일한 성분과 양을 가지고 실시에 1과 동일한 실험을 행하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다(녹는점: 131.7-132.6℃, 수율: 90.2%, 순도: 99.2%).

#### 실시에 3(공존용매하에서 구조식(II)의 화합물의 합성 )

300ml의 3구 환저플라스크에 4.07g의 4-히드록시피페리딘과 100ml의 물을 가하고 교반하여 용해시킨다. 얻어진 용액에 1.73g의 수산화나트륨을 투입하여 용해시키고, 100ml의 메틸렌 클로라이드를 가하여 충분히 교반하면서 반응액의 온도를 5 - 10℃로 냉각시킨 다음, 예비실시에에서 합성된 5.0g의 4-페녹시페닐클로로포름에이트가 용해된 50ml의 메틸렌 클로라이드 용액을 적하깔때기를 통하여 반응온도 5-10℃를 유지시키면서 약 1시간동안 적가한다. 적가후, 반응액의 온도를 실온으로 올려서 약 2시간동안 반응시킨 후, 1N 염산용액으로 pH를 1-2로 조절한 후, 유기층과 물층을 분리하여, 유기층을 다시 물로 2회 세척한다. 유기층을 다시 황산마그네슘으로 수분을 제거하고, 회전증발기를 이용하여 용매를 증발시켜 생성물을 얻는다. 얻어진 생성물은 진공건조기로 건조하여 무게를 칭량하고 분석한다(녹는점:130.3-131.6℃, 수율:98.1%, 순도: 99.8%). 그 결과는 하기 표 1에 표시하고, HPLC 결과는 도 2에 나타내었다.

원소분석결과: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> 계산치: C:69.0%, H:6.11%, N:4.47%

측정치: C:69.4%, H:6.29%, N:4.49%

#### 실시에 4

상기의 실시에 3에서 사용된 용매인 메틸렌클로라이드대신에 에틸렌클로라이드를 사용한 것만 제외하고 나머지는 동일한 성분과 양을 가지고 실시에 3과 동일한 실험을 행하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다(녹는점: 130.3-131.8℃, 수율: 99.0%, 순도: 99.9%).

#### 실시에 5

300ml의 3구 환저플라스크에 4.07g의 4-히드록시피페리딘과 100ml의 물을 가하고 교반하여 용해시킨다. 얻어진 용액에 1.73g의 수산화나트륨을 투입하여 용해시키고, 100ml의 톨루엔을 가하여 충분히 교반하면서 반응액의 온도를 40℃로 승온시킨 다음, 예비실시에에서 합성된 5.0g의 4-페녹시페닐클로로포름에이트가 용해된 70ml의 톨루엔 용액을 적하깔때기를 통하여 반응온도 40℃를 유지시키면서 약 1시간동안 적가한다. 적가후, 반응액의 온도를 유지시키면서 약 2시간동안 반응시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 1N 염산용액으로 pH를 1-2로 조절한 다음, 유기층과 물층을 분리하여, 유기층을 다시 물로 2회 세척한다. 유기층을 다시 황산마그네슘으로 수분을 제거하고, 회전증발기를 이용하여 용매를 증발시켜 생성물을 얻는다. 얻어진 생성물은 진공건조기로 건조하여 무게를 칭량하고 분석한다(녹는점: 130.8-132.3℃, 수율: 96.6%, 순도: 99.8%). 그 결과는 하기 표 1에 표시한다.

[표 1]

표 1 : 수층상에서 구조식(II)의 화합물의 합성 결과

실시예	사용용매	사용염기	반응시간(HR)	반응온도(℃)	수 율(%)	생성물의 순도(HPLC, 면적%)
1	물	NaOH	18	40	90.8	99.1
2	물	KOH	18	40	90.2	99.2
3	물/MC	NaOH	3	5-20	98.1	99.8
4	물/EDC	NaOH	3	5-20	99.0	99.9
5	물/톨루엔	NaOH	3	40	96.3	99.8
* MC : 메틸렌 클로라이드						
** EDC : 에틸렌 디클로라이드						

이러한, 실시예 1내지 5의 HPLC 및 수율로부터 본 발명의 제조방법으로 제조된 구조식(II)의 화합물은 순수한 물만을 용매로 합성한 결과에서는 수율 90% 이상이고, HPLC 순도는 99% 이상으로서 추가적인 정제과정이 없이 고수율과 고순도로 합성할 수 있었다. 또한, 수용액과 유기용매의 공존용매로 사용하였을 경우에는 수율 96% 이상이고, HPLC 순도는 99% 이상으로서 수용액 용매를 사용하였을 경우보다 수율이 더 높은 결과를 보였다.

비교실시예 6(공지된 미국특허 제5,169,844호의 실시예 1의 방법)

500ml의 3구 환저플라스크에 2.03g의 4-히드록시피페리딘과 100ml의 벤젠을 가하고 교반하여 용해시킨다. 얻어진 용액에 3.18g의 피리딘을 가하고, 메틸렌클로라이드와 테트라히드로푸란을 각각 15ml씩 가하여 충분히 교반하고, 반응물의 온도를 5℃로 냉각한다.

미리 준비된 적하깔때기를 사용하여 예비실시예에서 합성된 5.0g의 4-페녹시페닐클로로포름에이트가 용해된 벤젠과 다이옥산용액 50ml를 반응액의 온도를 5-10℃로 유지시키면서 50분간 서서히 적가하고, 그 온도를 유지하면서 3시간동안 교반한 후, 실온으로 올려서 약 15시간동안 반응시켰다. 시료를 채취한 후, TLC로 분석한 결과 반응이 완료되지 않았으며, 추가로 40시간동안 반응시켜서 반응을 종료시켰다. 반응완료 후, 벤젠을 추가하고 1N 염산용액으로 세척하여 유기층을 분리한다. 그 다음 유기층을 물로 세척하고, 유기층을 황산마그네슘으로 탈수건조한 다음 감압증발시켜 고체상의 생성물을 3.21g을 얻었으며, HPLC 분석결과는 도 3에 나타내었다(수율:50.9%, 순도: 71.1%).

상기의 생성물을 노르말헥산으로 1회 재결정해서 2.87g(수율: 45.5%, 순도: 92.8%)을 얻었고, 다시 2회 재결정하여 1.09g을 얻었으며, HPLC 분석결과는 순도 99.1%의 결과를 보여주었으며, 그 결과는 하기표 2 및 도 4에 나타내었다(녹는점: 130.9-132.6℃, 수율: 17.3%, 문헌수율: 21%, 순도: 99.1%).

## [표 2]

표 2 : 유기용매하에서 구조식(II)의 화합물의 합성 결과

재결정여부	사용용매	사용염기	반응시간(HR)	반응온도(℃)	수 율(%)	생성물의 순도(HPLC, 면적%)
미재결정	벤젠/ 다이옥산/THF/MC	피리딘	40	5-20	50.9	71.1
1회재결정	상 동				45.5	92.8
2회재결정	상 동				17.3	99.1
참조에	상 동				21.0	
* MC : 메틸렌 클로라이드, ** THF : 테트라히드로푸란						
*** 참조예 : 미국특허 제5,169,844호의 실시예 1의 결과						

상기 실시예와 비교실시예의 결과중 반응시간, 순도 및 수율을 비교하기 위하여 하기표 3에 나타내었다.

## [표 3]

표 3 : 수층 반응과 유기층 반응의 비교결과

용매의 종류	반응시간(hr)	수율(%)	생성물의 순도(HPLC, 면적%)	비 고
물	18	90.8	99.1	실시예 1
물/유기용매	3	98.1	99.8	실시예 3
유기용매(정제전)	40	50.9	71.1	비교실시예 6
유기용매(정제후)		17.3	99.1	

상기 실시예와 비교실시예의 결과를 바탕으로 수층반응과 유기용매 반응을 비교해 보면,

첫째로, 유기용매에서의 반응은 비교실시예 6에서와 같이 18시간 반응시켜도 반응이 완결되지 않았으며, 40시간 이상을 반응시켜야 반응이 완료되었다. 또한, 물만을 용매로 합성한 수층반응에서는 18시간 반응시켜도 반응이 완결되었으며, 물과 유기용매의 공존용매상에서의 반응은 3시간만에 반응이 완결되었다. 따라서, 공업적 측면에 반응시간의 단축은 상당한 경제적 효과를 줄 것이다.

둘째로, 수층면에서는 물반응 및 물/유기용매의 공존용매반응에서는 유기용매반응보다 수율이 40%이상 월등히 높음을 알 수 있으며, 이는 공업적 측면에서 상당한 원가절감효과를 줄 것이다.

셋째로, 순도면에서도 물반응 및 물/유기용매의 공존용매반응에서는 정제과정없이도 99%이상의 결과를 보이고 있으며, 유기용매반응에서는 반드시 정제과정을 거쳐야만 99%의 순도를 나타내고 있다.

본 발명의 구조식(II)의 화합물의 제조방법은, 최근의 환경보호추세에 따라 환경오염을 줄일 수 있어야 하고, 또한 여기서 얻어진 화합물은 의약품인 콜레스테롤 흡수 억제제의 원료로 사용되기 때문에 고순도가 요구된다는 관점에서 이러한 모든 요건을 충족시킬 수 있을 것이다.

### 발명의 효과

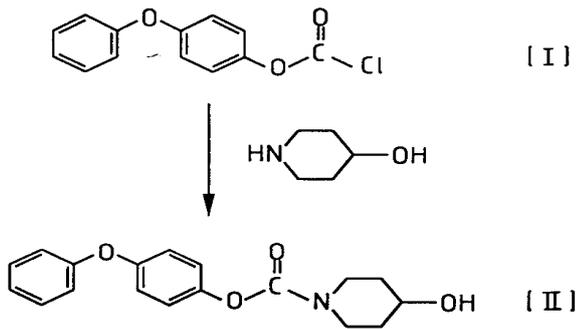
이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 구조식(II)의 화합물의 제조방법은 종래의 유기용매와 아민류의 유기염기를 이용한 제조방법보다 수율 및 순도면에서 월등히 우수하며 반응시간 또한 단축시킬 수 있고, 환경친화적인 수용액과 무기염기를 사용하므로 환경오염문제를 해결할 수 있고, 공업적 규모로 제조할 경우 콜레스테롤 흡수 억제제로 사용되는 트리스 카바산 에스테르를 저비용으로 생산할 수 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 구조식(I)의 페녹시페닐클로로포름에이트와 히드록시피페리딘을 염기와 수용액하에서 반응시켜 하기 구조식(II)의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법.

[화학식 1]



#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 수용액이 물과 유기용매의 공존용매(cosolvent)인 것을 특징으로 하는 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법.

#### 청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 공존용매중 유기용매가 메틸렌클로라이드, 에틸렌디클로라이드, 클로르포름, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 아세트니트릴, 테트라히드로푸란, 모노클로로벤젠, 디클로로벤젠 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군에서 선택한 어느 하나인 것을 특징으로 하는 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법.

#### 청구항 4

제 1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서,

상기 염기가 NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>, Mg(OH)<sub>2</sub> 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법.

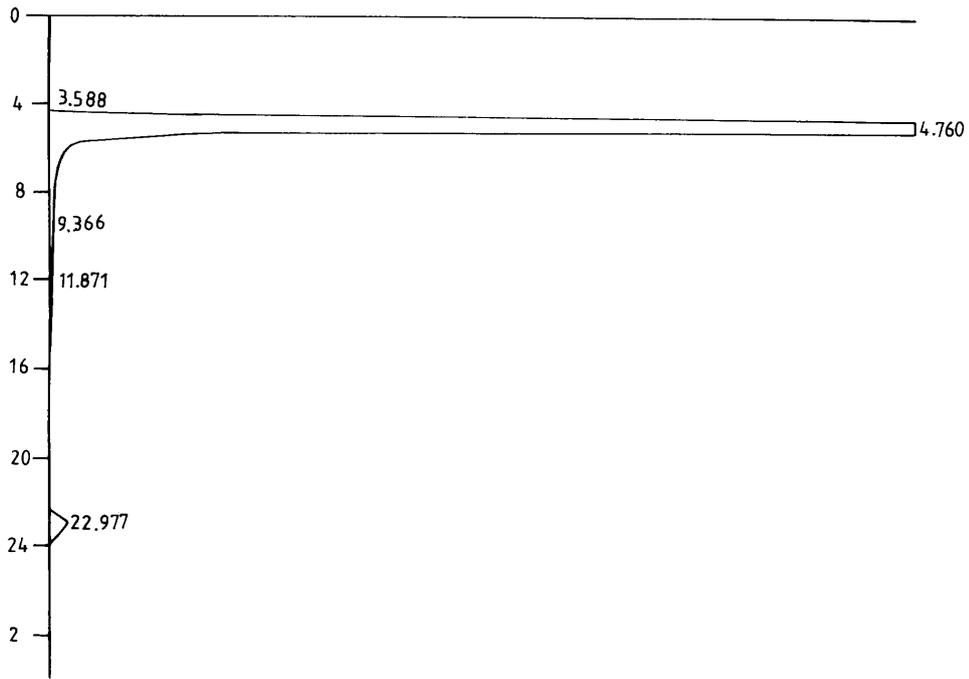
#### 청구항 5

제 1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서,

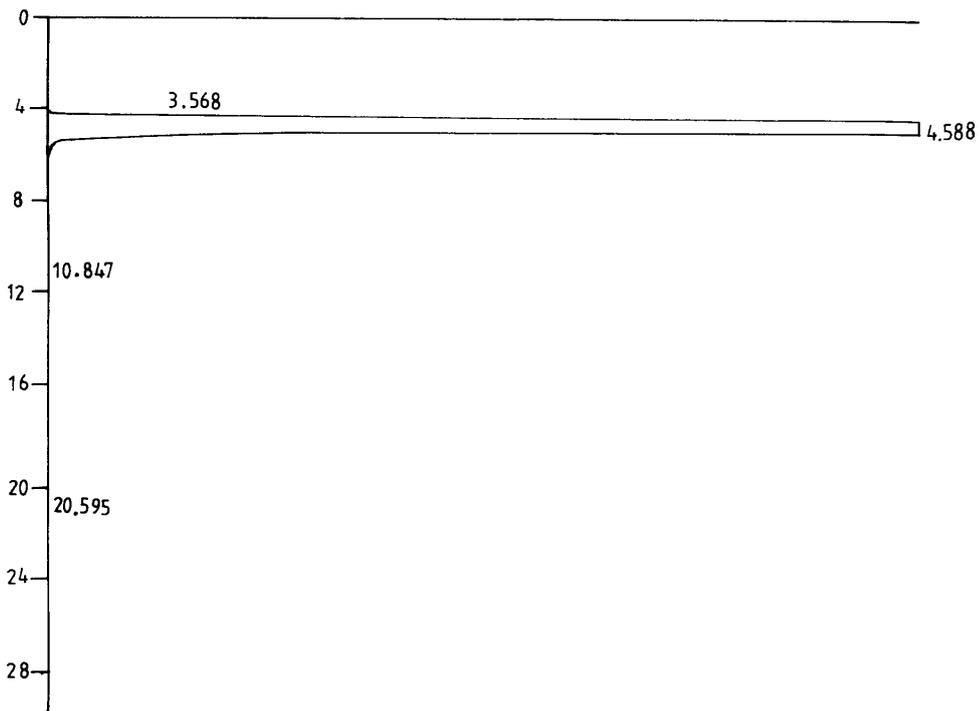
상기 반응을 0 내지 50℃의 온도범위에서 수행하는 것을 특징으로 하는 히드록시피페리딘카르복실산 페녹시페닐에스테르의 제조방법.

### 도면

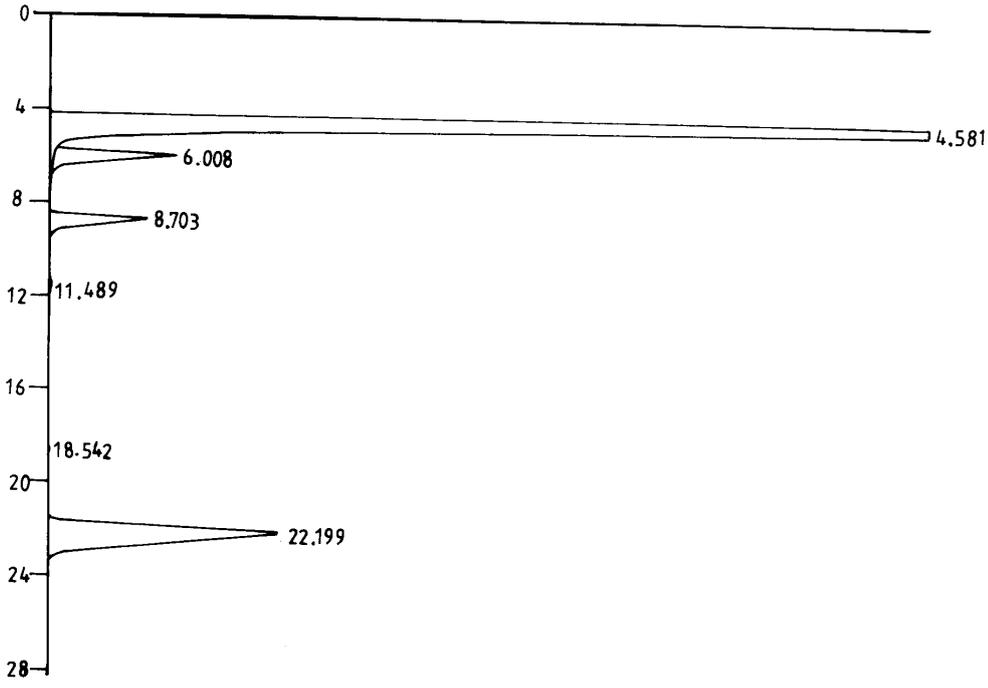
도면1



도면2



도면3



도면4

