

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 211/14

(45) 공고일자 2002년11월04일

(11) 등록번호 10-0333790

(24) 등록일자 2002년04월10일

(21) 출원번호	10-1995-0705911	(65) 공개번호	특1996-0703397
(22) 출원일자	1995년12월23일	(43) 공개일자	1996년08월17일
번역문제출일자	1995년12월23일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1994/05982	(87) 국제공개번호	WO 1995/00480
(86) 국제출원일자	1994년05월26일	(87) 국제공개일자	1995년01월05일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 우 즈베키스탄 베트남 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		

(30) 우선권주장
08/082693 1993년06월25일 미국(US)
08/144084 1993년10월27일 미국(US)
08/237466 1994년05월11일 미국(US)

(73) 특허권자
메렐 파마슈티칼스 인크.
미합중국 오하이오 (우편번호 : 45215-6300)신시내티 이스트 갈브레이스 로
드 2110

(72) 발명자
크라우스, 리차드, 씨.
미합중국 48642 미시간주 미들랜드 플리마우스 스트리트 2716
스트롬, 로버트, 엠.
미합중국 48640 미시간주 미들랜드 치페와 리버 로드 789더블유.
스코티치니, 케어리, 엠.
미합중국 48657 미시간주 샌포드 노쓰 에이트 마일 로드 1609
크루퍼, 윌리엄, 제이.
미합중국 48657 미시간주 샌포드 바덴 230
울프, 리차드, 에이.
미합중국 48642 미시간주 미들랜드 윈체스터 드라이브 1515
카, 알버트, 에이.
미합중국 45237 오하이오주 신시내티 이스트 파암 에이커스드라이브 6693
루디실, 두앤, 이.
미합중국 45069 오하이오주 웨스트 체스터 폭스 노울 드라이브 8372
팬존, 지안바티스타
이탈리아공화국 아이-20010 코르나레도 23 비아 반자고
헤이, 데이비드, 에이.

미합중국 45241 오하이오주 신시내티 크리크 로드 3893
우, 웨이시, 더블유.
미합중국 48642 미시간주 미들랜드 타일러 스트리트 5413
주성민

(74) 대리인

심사관 : 강춘원

(54) 항히스타민성4-디페닐에틸/디페닐메톡시피페리딘유도체제조용신규중간체

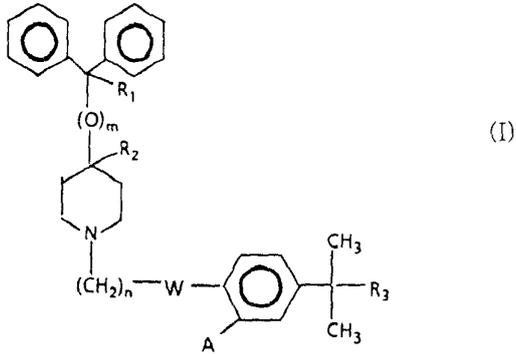
명세서

<1> 발명의 배경

<2> 본원은 1993년 6월 25일자로 출원된 미합중국 특허 출원 제08/082,693호의 일부 계속 출원인 1993년 10월 27일자로 출원된 미합중국 특허 출원 제08/144,084 호의 일부 계속 출원이다.

<3> 본 발명은 항히스타민제, 항알레르기제 및 기관지 확장제로서 유용한 특성의 피페리딘 유도체들 [미합중국 특허 제4,254,129호 (1981년 3월 3일 허여), 미합중국 특허 제4,254,130호 (1981년 3월 3일 허여), 미합중국 특허 제4,285,958호 (1981년 4월 25일 허여) 및 미합중국 특허 제4,550,116호 (1985년 10월 29일 허여)]을 제조하는 데에 유용한 신규의 중간체 화합물에 관한 것이다.

<4> 이들 항히스타민성 피페리딘 유도체들은 하기 식 (I)로 나타낼 수 있는 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체들이다.



<6> 상기 식에서,

<7> W는 -C(=O)-또는 -CH(OH)-이고;

<8> R₁은 수소 또는 히드록시이고;

<9> R₂는 수소가거나; 또는

<10> R₁ 및 R₂는 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

<11> n은 1 내지 5의 정수이고;

<12> m은 0 또는 1의 정수이고;

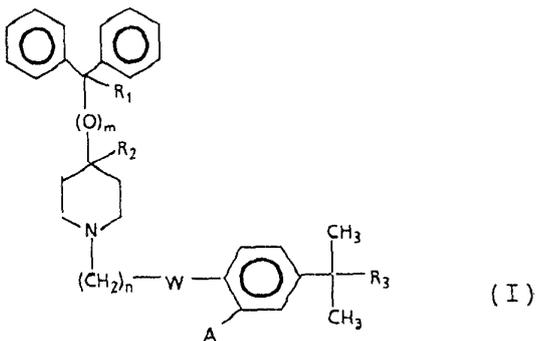
<13> R₃는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

<14> A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

<15> 단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

<16> 발명의 요약

<17> 본 발명은 하기 일반식 (I)의 특정 항히스타민 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조에 유용한 신규의 중간체 화합물을 제공한다.



<19> 상기 식에서,

<20> W는 -C(=O)-또는 -CH(OH)-이고;

<21> R₁은 수소 또는 히드록시이고;

<22> R₂는 수소가거나; 또는

<23> R₁ 및 R₂는 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

<24> n은 1 내지 5의 정수이고;

<25> m은 0 또는 1의 정수이고;

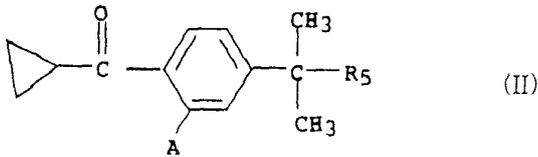
<26> R₃는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임)

이고;

<27> A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

<28> 단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

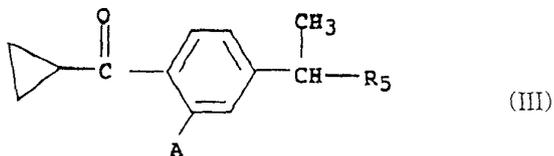
<29> 이들 신규의 중간체 화합물은 다음 식 (II)



<31> [상기 식에서,

<32> A는 수소 또는 히드록시이고;

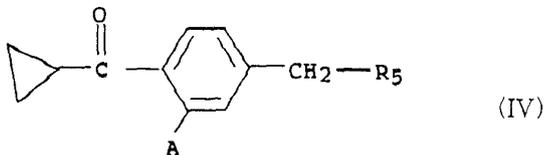
<33> R₅는 H, -CH₂OD (여기에서, D는 수소, 아세테이트 또는 벤조에이트임), -CHO, Br, Cl, I, CN, -COOH, -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 화합물, 다음 식 (III)



<35> [상기 식에서,

<36> A는 수소 또는 히드록시이고;

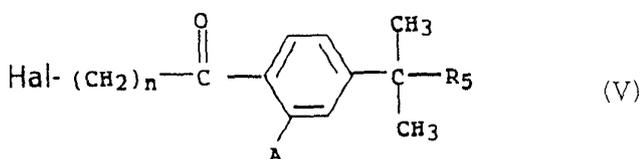
<37> R₅는 H, Br, Cl, I, CN, -COOH, -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 화합물, 다음 식 (IV)



<39> [상기 식에서,

<40> A는 수소 또는 히드록시이고;

<41> R₅는 H, Br, Cl, I, CN, -COOH, -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 화합물, 다음 식 (V)



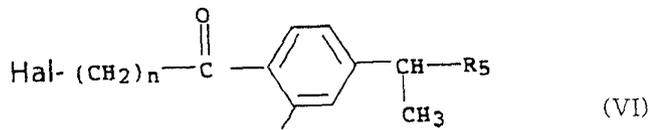
<43> [상기 식에서,

<44> Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

<45> n은 1 내지 5의 정수이고;

<46> A는 수소 또는 히드록시이고;

<47> R₅는 H, CH₂OD (여기에서, D는 수소, 아세테이트 또는 벤조에이트임), CHO, Br, Cl, I, CN, -COOH 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 화합물, 다음 식 (VI)



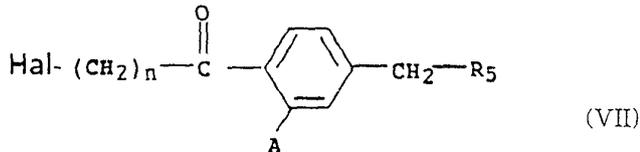
<49> [상기 식에서,

<50> Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

<51> n은 1 내지 5의 정수이고;

<52> A는 수소 또는 히드록시이고;

<53> R₅는 H, Br, Cl, I, CN, -COOH, -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자 수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼수는 없음)임]의 화합물, 다음 식 (VII)



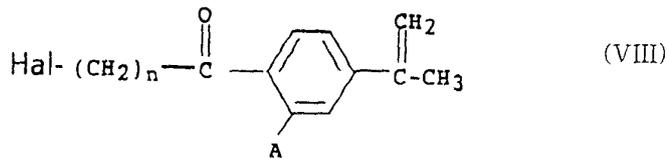
<55> [상기 식에서,

<56> Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

<57> n은 1 내지 5의 정수이고;

<58> A는 수소 또는 히드록시이고;

<59> R₅는 H, Br, Cl, I, CN, -COOH, -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼수는 없음)임]의 화합물, 다음 식 (VIII)

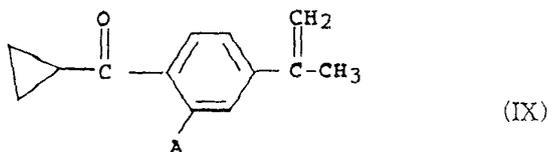


<61> [상기 식에서,

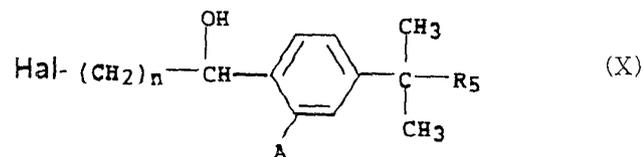
<62> Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

<63> n은 1 내지 5의 정수이고;

<64> A는 수소 또는 히드록시임]의 화합물, 다음 식 (IX)



<66> [상기 식에서, A는 수소 또는 히드록시임]의 화합물, 다음 식 (X)



<68> [상기 식에서,

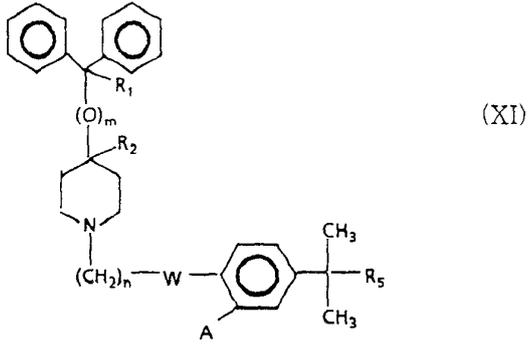
<69> Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

<70> n은 1 내지 5의 정수이고;

<71> A는 수소 또는 히드록시이고;

<72> R₅는 H, CH₂OD (여기에서, D는 수소, 아세테이트 또는 벤조에이트임), CHO, Br, Cl, I, CN, -COOH, -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여

기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 화합물 및 그의 각 광학 이성질체, 다음 식 (XI)

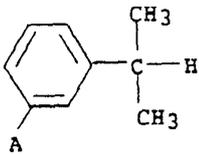


- <74> [상기 식에서,
 <75> W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;
 <76> R_1 은 수소 또는 히드록시이고;
 <77> R_2 는 수소가거나; 또는
 <78> R_1 및 R_2 는 함께 R, 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;
 <79> n은 1 내지 5의 정수이고,
 <80> m은 0 또는 1의 정수이고;
 <81> R_5 는 H, Br, Cl, I, CN 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)이고;

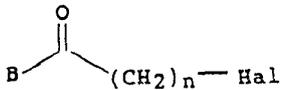
- <82> A는 수소 또는 히드록시이지만;
 <83> 단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수임]의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체이다.

<84> 또한, 본 발명은

<85> (a) 다음 식



- <87> [상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 큐멘 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



- <89> [상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서, ω -할로 큐밀케톤 화합물을 생성시키는 단계;

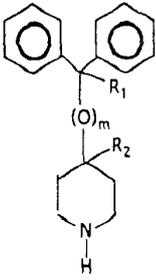
- <90> (b) ω -할로 큐밀케톤 화합물을 적합한 할로겐화제와 반응시켜서, ω -할로-할로큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

- <91> (c) ω -할로-할로큐밀케톤 화합물을 적합한 시안화제와 반응시켜서, ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

- <92> (d) ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 이미데이트 화합물을 수득하는 단계;

- <93> (e) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 이미데이트 화합물을 물과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

- <94> (f) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



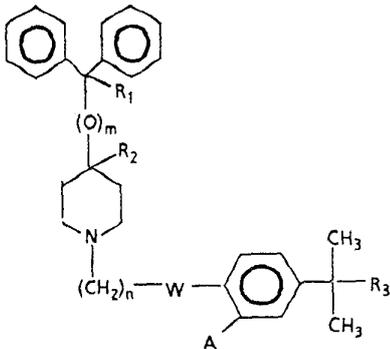
<96> [상기 식에서, R_1 , R_2 및 m 은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_3 가 C00알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<97> (g) 임의로는 R_3 가 C00알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 C00H이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<98> (h) 임의로는 R_3 가 C00알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 C00H이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 $-C00H$ 이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<99> (i) 임의로는 R_3 가 $-C00H$ 이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-C00H$ 이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

<100> (j) 임의로는 R_3 가 $-C00H$ 이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-C00H$ 이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~i에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식 (1)의 항히스타민성 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 신규한 제조 방법을 제공한다.



(I)

<102> 상기 식에서,

<103> W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

<104> R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

<105> R_2 는 수소가거나; 또는

<106> R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_3 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

<107> n은 1 내지 5의 정수이고;

<108> m은 0 또는 1의 정수이고;

<109> R_3 는 $-C00H$ 또는 $-C00$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

<110> A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

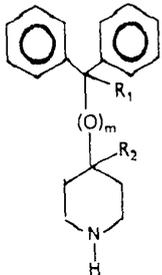
<111> 단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

<112> 또한, 본 발명은

<113> (a) 전기 화학 환원 조건 하에서 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물을 이산화 탄소와 반응시켜서, ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 화합물을 수득하는 단계;

<114> (b) ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 화합물을 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콜과 반응시켜서, ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

<115> (c) ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



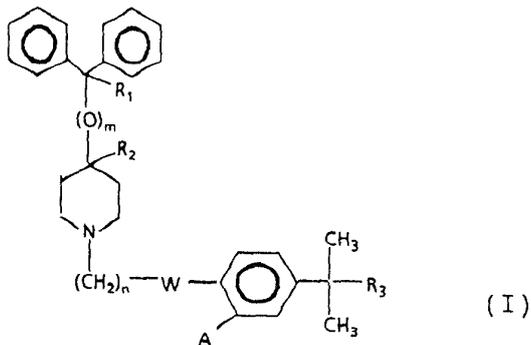
<117> [상기 식에서, R₁, R₂ 및 m은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R₃가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<118> (d) 임의로는 R₃가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R₃가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<119> (e) 임의로는 R₃가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₂가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<120> (f) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콜과 반응시켜서, R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

<121> (g) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체, 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~f에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기를 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식 (1)의 항히스타민성 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 신규한 제조 방법을 제공한다.

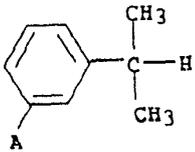


<123> 상기 식에서,

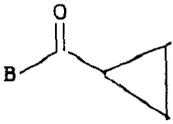
- <124> W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;
 <125> R_1 은 수소 또는 히드록시이고;
 <126> R_2 는 수소가거나; 또는
 <127> R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;
 <128> n은 1 내지 5의 정수이고;
 <129> m은 0 또는 1의 정수이고;
 <130> R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임)이고;
 <131> A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;
 <132> 단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

<133> 또한, 본 발명은

<134> (a) 다음 식



<136> [상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 큐밀 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



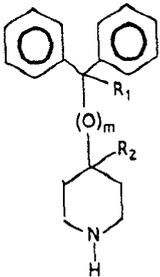
<138> [상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시임]의 구조의 적절한 시클로프로필 화합물과 반응시켜서, 시클로프로필 큐밀케톤 화합물을 생성시키는 단계;

<139> (b) 시클로프로필 큐밀케톤 화합물을 적합한 할로겐화제와 반응시켜서, 시클로프로필 할로큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

<140> (c) 시클로프로필 할로큐밀케톤 화합물을 전기 화학 환원 조건 하에서 이산화탄소와 반응시켜서, 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득하는 단계;

<141> (d) 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

<142> (e) ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



<144> [상기 식에서, R_1 , R_2 및 m은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_3 가 COO 알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

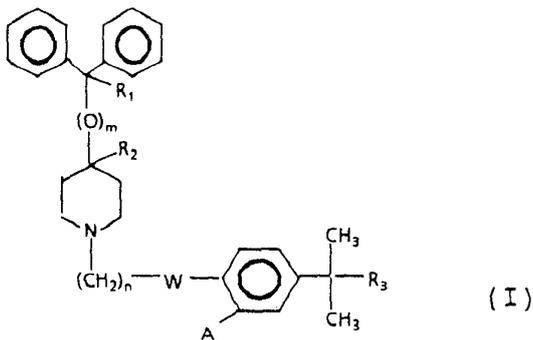
<145> (f) 임의로는 R_3 가 COO 알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 $COOH$ 이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<146> (g) 임의로는 R_3 가 COO 알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $COOH$ 이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 $-COOH$ 이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히

드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<147> (h) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

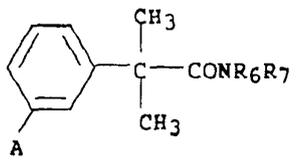
<148> (i) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 α' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~h에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식 (1)의 항히스타민성 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 신규한 제조 방법을 제공한다.



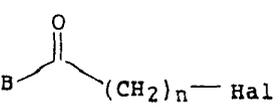
<150> 상기 식에서,
 <151> W는 -C(=O)-또는 -CH(OH)-이고;
 <152> R_1 은 수소 또는 히드록시이고;
 <153> R_2 는 수소이거나; 또는
 <154> R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;
 <155> n은 3의 정수이고;
 <156> m은 0 또는 1의 정수이고,
 <157> R_3 는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

<158> A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;
 <159> 단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

<160> 본 발명의 다른 실시태양은
 <161> (a) 다음 식

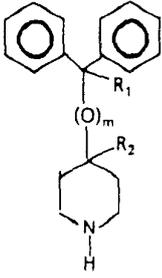


<163> [상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같고; R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1 - C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음]의 α, α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 적절한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



<165> [상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 생성시키는 단계;

<166> (b) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



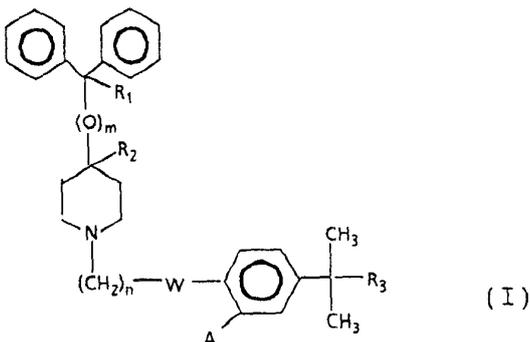
<168> [상기 식에서, R_1 및 R_2 는 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_5 가 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 상기 정의된 바와 같음)인 일반식 (XI)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<169> (c) 임의로는 R_5 가 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 상기 정의된 바와 같음)인 일반식 (XI)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH 이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<170> (d) 임의로는 R_3 가 COOH 이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 $-\text{COOH}$ 이고 W가 $-\text{CH}(\text{OH})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<171> (e) 임의로는 R_3 가 $-\text{COOH}$ 이고 W가 $-\text{CH}(\text{OH})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-\text{COOH}$ 이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 일반식 (I)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 $-\text{COO}$ 알킬이고 W가 $-\text{CH}(\text{OH})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-\text{COO}$ 알킬이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

<172> (f) 임의로는 R_3 가 $-\text{COOH}$ 이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-\text{COO}$ 알킬이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-\text{COOH}$ 이고 W가 $-\text{CH}(\text{OH})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 $-\text{COO}$ 알킬이고 W가 $-\text{CH}(\text{OH})$ -인 일반식 (I)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~e에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기를 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식 (I)의 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법을 포함한다.



<174> 상기 식에서,

<175> W는 $-\text{C}(=\text{O})$ -또는 $-\text{CH}(\text{OH})$ -이고;

<176> R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

<177> R_2 는 수소가거나; 또는

<178> R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

<179> n은 1 내지 5의 정수이고;

<180> m은 0 또는 1의 정수이고;

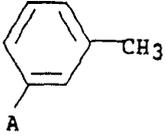
<181> R_3 는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

<182> A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

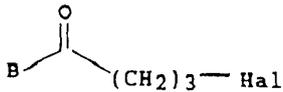
<183> 단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

<184> 본 발명의 또 다른 실시태양은

<185> (a) 다음 식



<187> [상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 톨루엔 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



<189> [상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고; Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서, ω -할로-톨릴케톤 화합물을 생성시키는 단계;

<190> (b) ω -할로-톨릴케톤 화합물을 적합한 염기와 반응시켜서, 시클로프로필-톨릴케톤 화합물을 수득하는 단계;

<191> (c) 시클로프로필-톨릴케톤 화합물을 적합한 할로겐화제와 반응시켜서, 시클로프로필-할로톨릴케톤 화합물을 수득하는 단계;

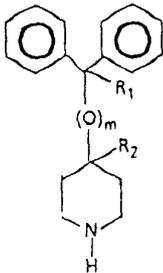
<192> (d) 시클로프로필-할로톨릴케톤 화합물을 적합한 시안화제와 반응시켜서, 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 수득하는 단계;

<193> (e) 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 적합한 매월화제와 반응시켜서, 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

<194> (f) 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 적합한 염기와 반응시켜서, 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드를 수득하는 단계;

<195> (g) 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드를 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

<196> (h) ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



<198> [상기 식에서, R_1 , R_2 및 m은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

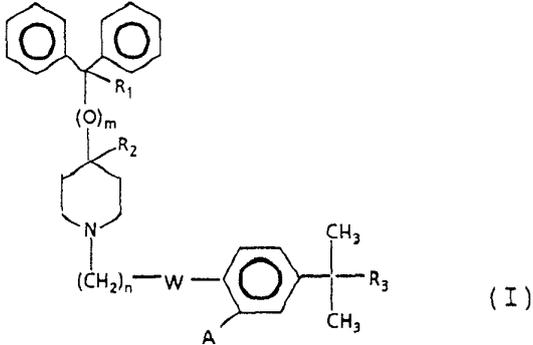
<199> (i) 임의로는 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

<200> (j) 임의로는 R_3 가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

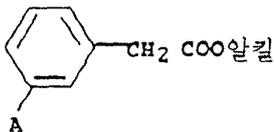
<201> (k) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 적합한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시

키는 단계; 및

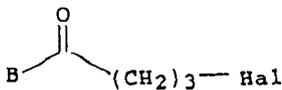
<202> (1) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (11)의 ω'-피페리딘 α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (11)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체, 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~k에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기를 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식 (1)의 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법을 포함한다.



- <204> 상기 식에서,
- <205> W는 -C(=O)- 또는 -CH(OH)-이고;
- <206> R₁은 수소 또는 히드록시이고;
- <207> R₂는 수소가거나; 또는
- <208> R₁ 및 R₂는 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;
- <209> n은 1 내지 5의 정수이고;
- <210> m은 0 또는 1의 정수이고;
- <211> R₃는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;
- <212> A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;
- <213> 단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.
- <214> 본 발명의 다른 실시태양은
- <215> (a) 다음 식

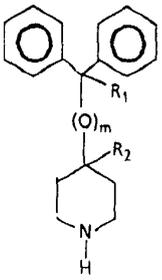


<217> [상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식

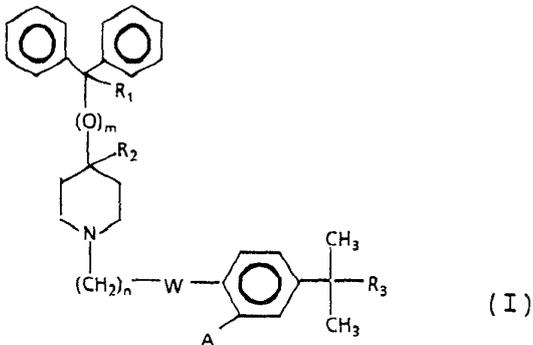


- <219> [상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고; Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω-할로 화합물과 반응시켜서, ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 생성시키는 단계;
- <220> (b) ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 염기의 존재하에 적합한 메틸화제와 반응시켜서, 시클로프로필케토-α, α-디메틸페닐아세트산 에스테르를 수득하는 단계;
- <221> (c) 시클로프로필케토-α, α-디메틸페닐아세트산 에스테르를 증류 및(또는) 재결정에 의하여 정제시키는 단계;
- <222> (d) 시클로프로필케토-α, α-디메틸페닐아세트산 에스테르를 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콜과 반응시켜서, ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;
- <223> (e) ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존

재 하에 다음 식



- <225> [상기 식에서, R_1 , R_2 및 m 은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;
- <226> (f) 임의로는 R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;
- <227> (g) 임의로는 R_3 가 COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 -COOH이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;
- <228> (h) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 적합한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및
- <229> (i) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COOH이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~h에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식 (1)의 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법을 포함한다.

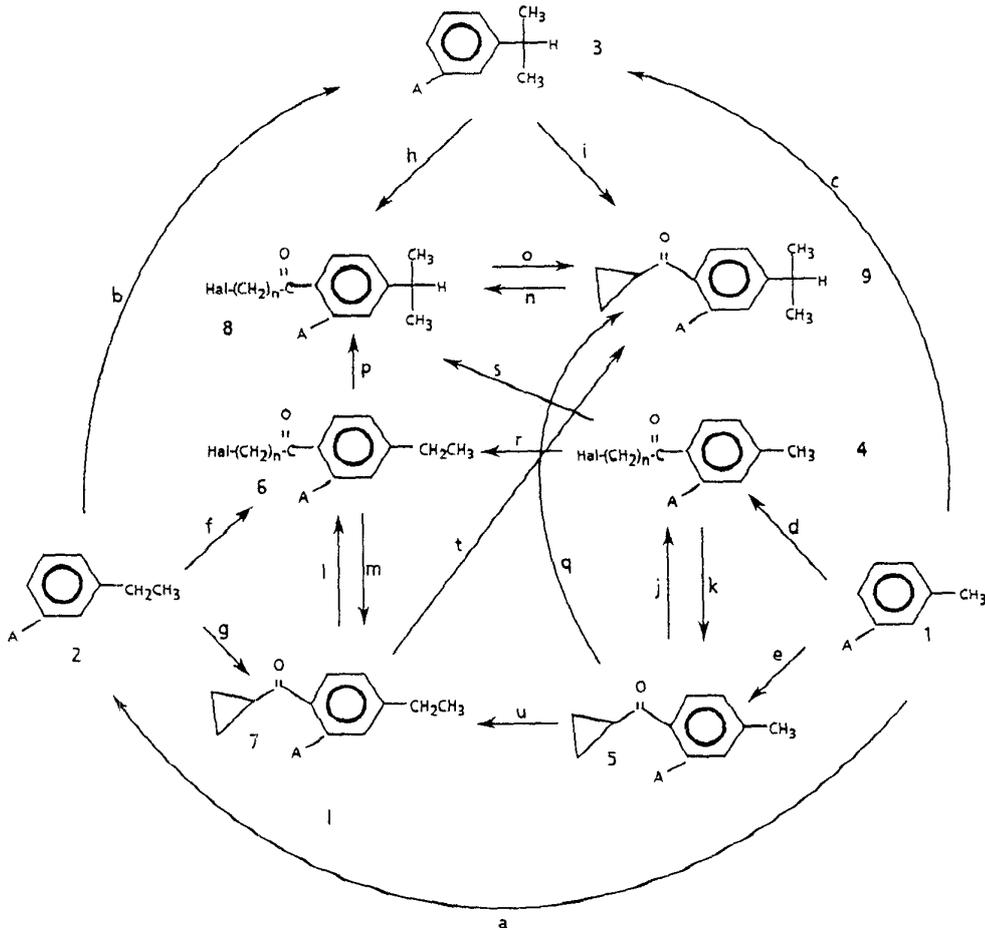


- <231> 상기 식에서,
- <232> W 는 -C(=O)- 또는 -CH(OH)-이고;
- <233> R_1 은 수소 또는 히드록시이고;
- <234> R_2 는 수소가거나; 또는
- <235> R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;
- <236> n 은 1 내지 5의 정수이고;
- <237> m 은 0 또는 1의 정수이고;
- <238> R_3 는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임)이고;
- <239> A 는 각각 수소 또는 히드록시이지만;
- <240> 단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는

R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

- <241> 또한, (g) 임의로는 R₃가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;
- <242> (h) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 적절한 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 적합한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콜과 반응시켜서, R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및
- <243> (i) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체, 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계를 포함한다.
- <244> 본 명세서에서 사용된 "C₁-C₆ 알킬" 또는 "알킬"이라는 용어는 탄소원자수 1내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하는 것으로, 본 명세서에서는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 n-헥실을 언급한다. "C₁-C₆ 알콕시"라는 용어는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미하는 것으로, 본 명세서에서는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 n-헥속시를 언급한다. "Hal" 또는 "할로"라는 용어는 할로겐기를 의미하는 것으로, Cl, Br 또는 I가 있다.
- <245> 일반식 (IX)의 피페리딘 유도체들은 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 본 발명 화합물의 제약상 허용되는 산부가염은 임의의 모든 적합한 무기산 또는 유기산의 부가염들이다. 적합한 무기산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산을 예로 들 수 있다. 적합한 유기산에는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 시클람산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산 및 디히드록시말레산과 같은 카르복실산; 벤조산, 페닐아세트산, 4-아미노벤조산, 4-히드록시벤조산, 안트라닐산, 신남산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 만델산; 및 메탄술폰산, 에탄술폰산 및 β-히드록시에탄술폰산과 같은 술폰산이 있다. 또한, 무기 또는 유기 염기에 의하여 형성되는 상기 식의 화합물들의 비독성염들도 본 발명의 범위내에 포함되는데, 예를 들면, 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리토금속, 알루미늄과 같은 IIIA족의 경금속, 및 예를 들어 시클로헥실아민, 에틸아민, 피리딘, 메틸아미노에탄올 및 피페라진 등의 1급, 2급, 3급 아민과 같은 유기 염기의 염이 있다. 이들 염들은 통상의 수단에 의하여, 예를 들어 일반식 (I)의 피페리딘 유도체를 적절한 산 또는 염기로 처리함으로써 제조한다.
- <246> R₅가 수소인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 하기의 반응 도식 A에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 A에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 A



<248> 반응 도식 A는 R_6 가 수소인 일반식 (II), 일반식 (III) 및 일반식 (IV)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<249> 단계 a에서는, 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체를 메틸화시켜서 일반식(2)의 대응하는 에틸벤젠 유도체를 수득한다.

<250> 예를 들면, 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체를 적합한 비친핵성 염기, 예를 들어 칼륨 *t*-부톡사이드 또는 수소화나트륨의 존재 하에, 약간 몰과량의 적절한 메틸화제 예를 들어 요오도메탄, 클로로메탄 또는 브로모메탄과 반응시킨다. 이 반응은 전형적으로 -78°C 내지 실온의 온도 범위에서 30분 내지 24 시간 동안, 적합한 유기 용매 예를 들어 디글라임, *tert*-부틸 메틸 에테르 또는 메틸렌 클로라이드 중에서 행한다. 일반식 (2)의 대응하는 에틸벤젠 유도체는 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수하는데, 종류에 의해 정제시킬 수 있다.

<251> 단계 b에서는, 2몰 당량 이상의 메틸화제를 사용하는 것을 제외하고는 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (2)의 적절한 에틸벤젠 유도체를 메틸화시켜서, 일반식 (3)의 대응하는 큐멘 유도체를 수득한다.

<252> 단계 c에서는, 2몰 당량 이상의 메틸화제를 사용하는 것을 제외하고는 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체를 디메틸화시켜서, 일반식 (3)의 대응하는 큐멘 유도체를 수득한다.

<253> 단계 d에서는, 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체를 아실화시켜서, 일반식 (4)의 대응하는 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 수득한다.

<254> 예를 들면, 일반식 (4)의 적절한 ω -할로 톨릴케톤 화합물은 적합한 루이스산을 사용하는 프리델-크래프츠 아실화법의 일반 조건 하에서, 모두 본 분야에 공지되어 있거나 본 분야에 잘 알려진 공정에 의하여 제조되는 것들인, 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체를 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 이황화탄소, 1,2-디클로로에탄, *n*-헥산, 아세토니트릴, 1-니트르프로판, 니트로메탄, 디에틸에테르 및 사염화탄소, 메틸렌 클로라이드, 테트라클로로에탄 또는 니트로벤젠과 같은 용매 중에서 행하는데 메틸렌 클로라이드가 바람직한 용매이다. 반응 시간은 약 $\frac{1}{2}$ 시간에서 25시간으로 변할 수 있지만 10 내지 16 시간이 바람직하고, 반응 온도는 약 0°C 내지 25°C 일 수 있다. 일반식 (4)의 대응하는 ω -할로 톨릴케톤 화합물은 물에 의한 급냉 후 본 분야에 공지된 추출 방법에 의

하여 반응 대역으로부터 회수한다. 일반식 (4)의 ω -할로 톨릴케톤 화합물은 결정화 및(또는) 증류와 같은 본 분야에 잘 알려진 공정에 의하여 정제시킬 수 있다.

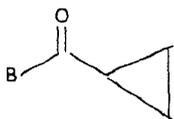
<255> 별법으로는, 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체를 루이스산의 존재 하에 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 문헌 [Arch Pharm. 306, 807 1973]에 기재된 바와 같은 일반식 (4)의 대응하는 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 수득할 수 있다. 일반적으로, 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체 및 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 히드록시임]의 ω -할로 화합물을 약 50°C에서 함께 용융시킨 다음 약 10°C로 냉각시킨 후, 루이스산을 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체의 사용 물량의 약 2.2 배인 양으로 가한다. 혼합물을 약 70°C에서 2 시구 동안 가열한 후, 30% 아세트산 나트륨 용액을 가하고 에테르로 추출한다. 유기층을 건조시키고 용매를 증발시켜서, 일반식 (4)의 대응하는 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 수득한다. 일반식 (4)의 ω -할로 톨릴케톤 화합물은 결정화 및(또는) 증류와 같은 본 분야에 잘 알려진 공정에 의하여 정제시킬 수 있다.

<256> 단계 d에 기재된 아실화 반응에 적합한 루이스산은 본 분야에 잘 알려져 있고 널리 인식되어 있다. 적합한 루이스산의 예로는 삼염화붕소, 염화알루미늄, 사염화티탄, 삼불화붕소, 사염화주석, 염화제이철, 염화코발트(II) 및 염화아연이 있고, 염화알루미늄이 바람직하다. 단계 d의 아실화 반응에 적합한 루이스산의 선택 및 사용법은 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려져 있고 널리 인식되어 있다.

<257> 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 출발 ω -할로 화합물은 시판되고 있거나 일반적으로 공지된 방법에 의해 용이하게 제조되는 것이다.

<258> 또한 단계 d의 아실화 반응에 이용될 필요는 없지만, A가 히드록시인 일반식(1)의 톨루엔 유도체의 페놀 작용기를 적합한 보호기로 보호시킬 수 있다. 예를들면, 페놀성 히드록시에 적합한 보호기로는 메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르 (MEM), 시클로헥실 에테르, σ -니트로벤질 에테르, 9-안트릴 에테르, t-부틸디메틸실릴 에테르, 아세테이트, 벤조에이트, 메틸 카르바메이트, 벤질 카르바메이트, 아릴 피발로에이트 및 아릴 메탄술포네이트가 있다.

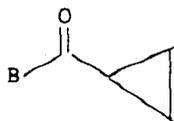
<259> 단계 e에서는, 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (1)의 적절한 톨루엔 유도체를 식



<261> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (5)의 대응하는 시클로프로필 톨릴케톤 유도체를 수득한다.

<262> 단계 f에서는, 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (2)의 적절한 에틸벤젠 유도체를 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (6)의 대응하는 ω -할로 에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.

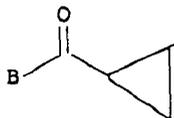
<263> 단계 g에서는, 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (2)의 적절한 에틸벤젠 유도체를 식



<265> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (7)의 대응하는 시클로프로필 에틸페닐케톤 유도체를 수득한다.

<266> 단계 h에서는, 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (3)의 적절한 큐멘 유도체를 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (8)의 대응하는 ω -할로 큐밀케톤 화합물을 수득한다.

<267> 단계 i에서는, 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (3)의 적절한 큐멘 유도체를 식



<269> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (9)의 대응하는 시클로프로필 큐밀케톤 유도체를 수득한다.

<270> 단계 j에서는, 일반식 (5)의 적절한 시클로프로필 톨릴케톤 유도체의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (4)의 대응하는 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 수득한다.

<271> 예를 들면, 일반식 (5)의 적절한 시클로프로필 톨릴케톤 유도체를 톨루엔, 크실렌 및 에탄올과 같은 적합한 유기 용매 중에서 적절한 할로겐화 수소와 반응시킨다. 이 반응은 전형적으로 실온 내지 70°C의 온도 범위에서 20분 내지 10 시간동안 행한다. n이 3인 일반식 (4)의 대응하는 ω -할로 톨릴케톤 화합물은 용매를 증발시켜서 반응 대역으로부터 단리하거나 할로겐화 수소 용액 중에 저장할 수 있다.

<272> 단계 k에서는, n이 3인 일반식 (4)의 적절한 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 개환시켜서, 일반식

(5)의 대응하는 시클로프로필 톨릴케톤 유도체를 수득한다.

- <273> 예를 들면, n이 3인 일반식 (4)의 적절한 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 메탄올 또는 에탄올과 같은 적절한 유기 용매 중에서 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 적절한 비친핵성 염기와 반응시킨다. 이 반응은 전형적으로 -10°C 내지 실온의 온도 범위에서 10분 내지 5시간 동안 행한다. 일반식 (5)의 대응하는 시클로프로필 톨릴케톤 유도체는 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 분리하는데, 증류에 의해 정제시킬 수 있다.
- <274> 단계 i에서는, 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (7)의 적절한 시클로프로필에틸페닐케톤 유도체의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (6)의 대응하는 ω -할로 에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <275> 단계 m에서는, 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (6)의 적절한 ω -할로 에틸페닐케톤 화합물을 개환시켜서, 일반식 (7)의 대응하는 시클로프로필 에틸페닐케톤 유도체를 수득한다.
- <276> 단계 n에서는, 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (9)의 적절한 시클로프로필 큐밀케톤 유도체의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (8)의 대응하는 ω -할로 큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <277> 단계 o에서는, 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (8)의 적절한 ω -할로 큐밀케톤 화합물을 개환시켜서, 일반식 (9)의 대응하는 시클로프로필 큐밀케톤 유도체를 수득한다.
- <278> 단계 p에서는, 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (6)의 적절한 ω -할로 에틸페닐케톤 화합물들 메틸화시켜서, 일반식 (8)의 대응하는 ω -할로 큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <279> 단계 q에서는, 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (5)의 적절한 시클로프로필 톨릴케톤 유도체를 디메틸화시켜서, 일반식 (9)의 대응하는 시클로프로필 큐밀케톤 유도체를 수득한다.
- <280> 단계 r에서는, 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (4)의 적절한 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (6)의 대응하는 ω -할로 에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <281> 단계 s에서는, 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (4)의 적절한 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식 (8)의 대응하는 ω -할로 큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <282> 단계 t에서는, 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (7)의 적절한 시클로프로필 에틸페닐케톤 유도체를 메틸화시켜서, 일반식 (9)의 대응하는 시클로프로필 큐밀케톤 유도체를 수득한다.
- <283> 단계 u에서는, 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (5)의 적절한 시클로프로필 톨릴케톤 유도체를 메틸화시켜서, 일반식 (7)의 대응하는 시클로프로필 에틸페닐케톤 유도체를 수득한다.
- <284> 반응 도식 A에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.
- <285> 하기의 실시예들은 반응 도식 A에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, " $^{\circ}\text{C}$ "는 섭씨 온도를 의미하고, "mm Hg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μl "는 마이크로리터를 의미하고, " μg "은 마이크로그램을 의미하며, " μM "은 마이크로몰농도를 의미한다.
- <286> 실시예 1
- <287> 단계 h: 4-클로로-1-(4-이소프로필-페닐)-부탄-1-온
- <288> 염화알루미늄 (140.9g, 1.075 mol) 및 4-클로로부틸릴 클로라이드 (148 g, 1.05 mol)를 메틸렌 클로라이드 (1.0 l)에 현탁시킨다. 빙조로 내부 온도를 5 내지 8°C 로 유지하면서, 질소 분위기 하에 30분에 걸쳐서 큐멘 (125 g, 1.04 mol)을 적가한다. 교반시킨 용액을 실온으로 상승시켜서 질소 분위기 하에 14 시간 동안 계속 교반한다. 1 l의 메틸렌 클로라이드 용액을 교반하면서 분쇄 열음에 조심스럽게 가하고, 추가로 메틸렌 클로라이드 (400 ml)를 가한다. 유기상을 분리하여, 10% 염산 (3 \times 300 ml), 물 (3 \times 300 ml), 10% 중탄산나트륨 (3 \times 300 ml), 및 물 (3 \times 300 ml)로 세척한다. 건조 (HgSO_4)시키고, 여과시켜서 메틸렌 클로라이드 (150 ml)로 세척한다. 용매를 증발시켜서, 표제 화합물 (203 g, 86%)을 투명한 유상물 형태로 얻는데, 그를 정지하여 결정화시킨다; 융점 $35\sim 37^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.95 (p, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.20 (p, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.2, 154.4, 134.4, 128.1, 126.5, 44.5, 32.96, 34.0, 26.7, 23.5; IR (CDCl_3) 2950, 2920, 1675, 1680, 1600, 1410, 1225 cm^{-1} ; MS (GCCIMS (메탄)) 255 (3), 251 (10), 227 (30 (M+H)), 225 (100 (M+H)), 189 (70), 147 (95), 107 (13), 105 (40).

<290>

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{OCl}$ 에 대한 원소 분석:

<291>

이론치: C, 69.48; H, 7.62;

<292>

실측치: C, 69.31; H, 7.39.

<293>

실시에 2

<294>

단계 d: 4-클로로-1-(4-메틸-페닐)-부탄-1-온

<295>

무수 AlCl_3 (156 g, 1.15 mol)를 톨루엔 (1500 ml) 41 현탁시키고 2 내지 4 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. 톨루엔 (300 ml)에 용해시킨 4-클로로부틸 클로라이드 (165.5 g, 1.15 mol)의 용액을 서서히 가한다. 15분 동안 교반하여, 교반 중인 얼음물 (2.5 l)에 붓는다. 30분 동안 교반하고, 톨루엔을 따라낸 후, 수성상을 톨루엔 (700 ml)으로 추출한다. 유기층을 합하고 물로 3회 (1 l, 1 l, 500 ml) 세척한다. 용매를 진공 증발시켜서, 표제 화합물을 담황색 유상물 형태로 얻는다 (292.3 g, 95%)

<296>

실시에 3

<297>

단계 k: 시클로프로필-p-톨릴-메탄론

<298>

수산화칼륨 (126 g)을 메탄올 (450 ml)에 용해시키고, 교반하고 빙수조 내에서 냉각시킨다. 메탄올 (450 ml)에 용해시킨 4-클로로-1-(4-메틸-페닐)-부탄-1-온 (292 g)의 용액을 적가한다. 8 내지 10 $^\circ\text{C}$ 에서 20분 동안 교반하고, 메탄올을 부분적으로 진공 증발시켜서 400 ml의 잔류물을 얻는다. 잔류물을 교반하면서 물(1500 ml)에 붓고, 백색 고체를 여과시키고, 진공 건조시켜서, 표제 화합물을 백색고체 형태로 얻는다 (190.8 g, 90%).

<299>

다음의 화합물들은 반응 도식 A에 나타낸 방법을 이용하여 제조할 수 있다:

<300>

시클로프로필-(4-이소프로필-페닐)-메탄론;

<301>

시클로프로필-(4-에틸-페닐)-메탄론; 및

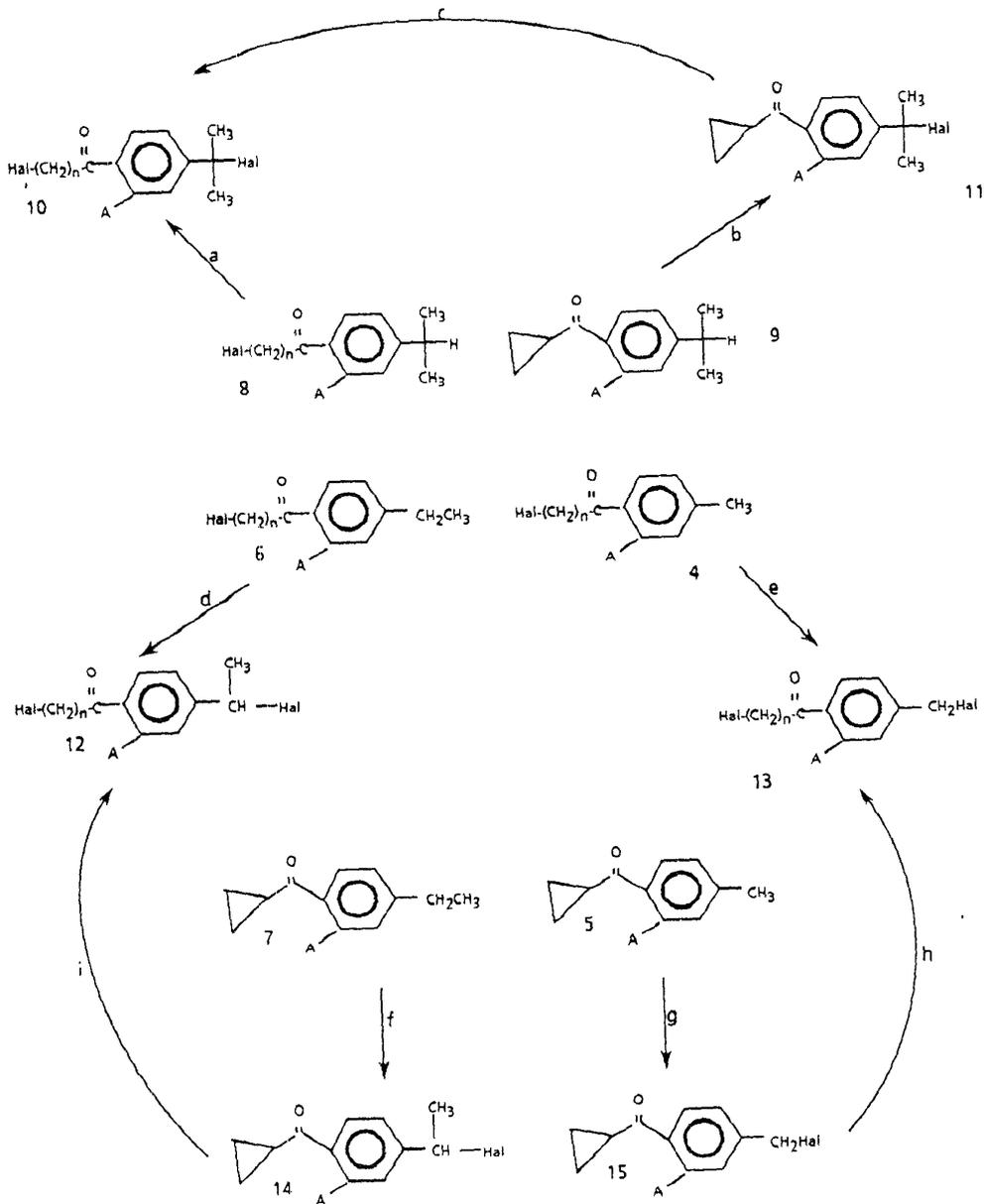
<302>

4-클로로-1-(4-에틸-페닐)-부탄-1-온.

<303>

R_5 가 OH, Cl, Br 또는 I인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 하기의 반응 도식 B에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 B에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 B



<305>

상기 식에서, Hal은 Cl, Br 또는 I이다.

<306>

반응 도식 B는 R₆가 OH, Cl, Br 또는 I인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<307>

단계 a에서는, 일반식 (8)의 적절한 ω-할로 큐밀케톤 화합물을 할로겐화시켜서 일반식 (10)의 대응하는 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물을 수득한다.

<308>

예를 들면, 일반식 (10)의 적절한 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물은 일반식 (8)의 적절한 ω-할로 큐밀케톤 화합물을 임의로는 촉매량의 적합한 개시제의 존재하에, 적합한 할로겐화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 적합한 브롬화제의 예로는 N-브로모숙신이미드 및 1,3-디브로모-5,5-디메틸 히단토인이 있는데, N-브로모숙신이미드가 바람직하다. 적합한 염소화제의 예로는 N-클로로숙신이미드가 있고, 적합한 요오드화제의 예로는 N-요오도숙신이미드가 있다. 적합한 개시제의 예를 들면 벤조일 퍼옥시드, AIBN, t-부틸 퍼옥시드 및 자외선광이 있다. 이 반응은 사염화탄소, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로벤젠, 1,2-디클로로에탄, 에틸포르메이트 또는 에틸아세테이트와 같은 용매 중에서 수행하는데, 사염화탄소가 바람직한 용매이다. 반응 시간은 약 ½ 시간에서 8 시간으로 변할 수 있지만 ½ 내지 2시간이 바람직하고, 반응 온도는 25°C에서 사용되는 용매의 환류 온도까지로 변할 수 있지만 70°C 내지 80°C가 바람직하다. 일반식 (10)의 대응하는 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물은 본 분야에 공지된 추출 방법에 의한 용매 증발에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.

<309>

또한, 단계 a의 할로겐화 반응은 2 단계 공정으로 행할 수 있다. 예를 들면, 일반식 (10)의 적절

한 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물은 일반식 (8)의 적절한 ω -할로 큐밀케톤 화합물을, 예를 들어 자외선광으로 반응을 촉매하면서, 메틸렌 클로라이드 및 물과 같은 용매 혼합물 중에서 브롬산나트륨/브롬화나트륨과 같은 적합한 할로겐화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 일반식 (10)의 대응하는 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물은 본 분야에 공지된 추출 방법에 이은 용매 증발에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.

- <310> 일반식 (10)의 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물은 탈할로겐화수소 반응시켜서 대응하는 α -메틸스티렌으로 전환시킴으로써, 일반식 (10)의 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물과 α -메틸스티렌 화합물의 여러 혼합물을 수득할 수 있다. 이와 같은 혼합물 중의 α -메틸스티렌 화합물은 무수 할로겐화수소 가스로 처리하여 일반식(10)의 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물로 역전환시킬 수 있다. 전형적으로, 메틸렌클로라이드 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 유기 용매 중의 일반식 (10)의 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물과 α -메틸스티렌 화합물과의 혼합물의 용액을 염화수소와 같은 적합한 무수 할로겐화수소 가스로 처리한다. 이 반응은 전형적으로 0°C 내지 실온의 온도 범위에서 30분 내지 5 시간 동안 할로겐화수소 가스로 처리한다. 재조정된 일반식 (10)의 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물은 용매 증발에 의하여 분리할 수 있지만, 할로겐화수소 가스를 함유하는 유기 용매 중의 용액 형태로 보관할 수 있다.
- <311> 또한, 벤질 할로겐의 할로겐 교환은 적절한 할로겐화수소 존재 하의 완전 가 용매분해에 의해 달성할 수 있다.
- <312> 예를 들면, 일반식 (10)의 ω -클로로-할로큐밀케톤 화합물은 염화수소 존재하의 완전 수상 가용매분해에 의해 일반식 (10)의 ω -브로모-할로큐밀케톤 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <313> 단계 b에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (9)의 적절한 시클로프로필 큐밀케톤 유도체를 할로겐화시켜서, 일반식 (11)의 대응하는 시클로프로필 할로큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <314> 단계 c에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (11)의 적절한 시클로프로필 할로큐밀케톤 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (10)의 대응하는 ω -할로-할로큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <315> 단계 d에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (6)의 적절한 ω -할로 에틸페닐케톤 화합물을 할로겐화시켜서, 일반식 (12)의 대응하는 ω -할로-할로에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <316> 단계 e에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (4)의 적절한 ω -할로 톨릴케톤 화합물을 할로겐화시켜서, 일반식 (13)의 대응하는 ω -할로 할로톨릴케톤 화합물을 수득한다.
- <317> 단계 f에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (7)의 적절한 서클로프로필 에틸페닐케톤 유도체를 할로겐화시켜서, 일반식 (14)의 대응하는 시클로프로필 할로에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <318> 단계 g에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (5)의 적절한 시클로프로필 톨릴케톤 유도체를 할로겐화시켜서, 일반식 (15)의 대응하는 시클로프로필 할로톨릴케톤을 수득한다.
- <319> 단계 h에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (15)의 적절한 시클로프로필 할로톨릴케톤을 개환시켜서, n이 3인 일반식 (13)의 대응하는 ω -할로 할로톨릴케톤 화합물을 수득한다.
- <320> 단계 i에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (14)의 적절한 시클로프로필 할로에틸페닐케톤 화합물을 개환시켜서, n이 3인 일반식 (12)의 대응하는 ω -할로-할로에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <321> 또한, R₆가 아인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식(VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 예를 들어 테트라히드로푸란과 물 또는 약간 산성인 매질을 사용하여 R₆가 Cl, Br 또는 I인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VI I)의 대응하는 신규 중간체 화합물들을 가용매분해시킴으로써 제조할 수 있다.
- <322> 반응 도식 B에서 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.
- <323> 하기의 실시예들은 반응 도식 B에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mm Hg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, "μl"는 마이크로리터를 의미하고, "μg"은 마이크로그램을 의미하며, "μM"은 마이크로몰 농도를 의미한다.
- <324> 실시예 4
- <325> 1-[4-(1-브로모-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온
- <326> 단계 a, 방법 A:
- <327> 4-클로로-1-(4-이소프로필-페닐)-부탄-1-온 (2.10 g, 9.35 mmol)을 사염화탄소 (30 ml)에 용해시키고, N-브로모숙신이미드 (1.75 g, 9.83 mmol) 및 벤조일퍼옥사이드 (3 mg)을 가하고, 1 시간 동안 환류 교반시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켜서 물 및 염수로 세척한다. 건조 (MgSO₄)시키고, 여과시키고 용매를 진공 중발시켜서, 표제 화합물을 황갈색 유상물 형태로 얻는다.
- <328> 단계 a, 방법 B:
- <329> 4-클로로-1-(4-이소프로필-페닐)-부탄-1-온 (5.00 g, 22.2 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (4.1 g, 23.0 mmol)를 사염화탄소 (25 ml)에 용해시키고, AIBN 라디칼 개시제 (300 mg)을 가한다. 교반하고 질소 분위기 하에 80내지 90°C에서 유지하거나, 임의로는 격렬한 발열 반응이 일어날 때까지 태양등을 조사하

고, 발열 반응이 일어나면 환류가 진정될 때까지 일시적으로 태양등을 제거한 다음 다시 열을 가한다. 30분 동안 환류시키고, 환류를 유지시키면서 추가량의 N-브로모숙신이미드 (100 mg)를 가하고, 추가로 15분 동안 환류시킨다. 실온으로 냉각하여 하룻밤동안 정치시킴으로써 용액으로부터 숙신이미드를 침전시킨다. 여과시키고, 숙신이미드 (2.25 g)를 사염화탄소 (20 ml)로 세척한다. 여액을 합하여 용매를 진공 증발시켜서, 표제 화합물을 황색 유상물 형태로 얻는다 (6.80 g, 100%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.935 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H),

3.66 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.21 (p, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.19 (s,

6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.1 (151.63), 135.8, 128.0, 126.0, 62.3, 44.5,

35.3, 35.1, 26.7; IR (neat) 2970, 2910, 1680, 1675, 1600, 1402, 1225, 1180 cm^{-1} .

<331> 단계 a, 방법 C:

<332> 4-클로로-1-(4-이소프로필-페닐)-부탄-1-온 (74.7 g, 333 mmol)을 메틸렌클로라이드 (250 ml)에 용해시키고, 상부 교반기가 장착된 3목 모튼 (Morton) 플라스크내에 있는 물 (75 ml) 중의 브롬산나트륨 (17.6 g, 117 mmol)에 가한다. 용액을 10°C로 냉각시키고, 2개의 150 W 백열등으로 조사한다. 브롬화 나트륨 (24 g, 233 mmol) 용액을 적가하고 2 시간 동안 교반한다. 추가로 30분 동안 조명하고, 나트륨 디티오네이트 (2.0 g)을 가하고, 유기상을 분리하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 용매를 진공 증발시켜서, 표제 화합물을 얻는다 (100 g, 99%).

<333> 단계 a, 방법 D:

<334> 1-[4-(1-브로민-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온 (10.4 g, 67 중량%로 분석, 18 중량%의 1-[4-(2-프로판)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온 함유)을 메틸렌클로라이드 (50 ml)에 용해시키고, 용액에 염화수소를 70분 동안 스파징시킨다. 용매를 진공 증발시켜서, 1-[4-(1-브로민-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온과 1-[4-(1-클로로-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온의 3:1 혼합물을 얻는다 (11.6 g).

<335> 실시예 5

<336> (4-브로모메틸-페닐)-시클로프로필-메타논

<337> 단계 g: 4-클로로-1-(4-이소프로필-페닐)-부탄-1-온 (20 g, 124 mmol) 및 2,2'-아졸론스 (2-메틸프로피오니트릴) (0.50 g)을 메틸렌 클로라이드 (100 ml)에 용해시키고, 5°C로 냉각시킨다. 메틸렌 클로라이드 (50 ml)에 현탁시킨 N-브로모숙신이미드 (12 g)의 현탁액을 가하고, 온도를 5°C로 유지하면서 광조사 (150 W 등)한다. 2, 3 및 7 시간 후, 추가의 N-브로모숙신이미드 (6 g, 6 g, 2.8 g)를 가하고 교반을 계속한다. 7.5 시간 후, 물 (200 ml)로 세척하고, 0.4 M 탄산수소나트륨 (2×200 ml)으로 세척한다. 건조 (Na_2SO_4)시키고, 용매를 진공 증발시키고, 재결정 (헥산)시켜서, 표제 화합물을 결정 고체 형태로 얻는다 (26.7 g).

<338> 다음의 화합물들은 반응 도식 B에 나타낸 방법을 이용하여 제조할 수 있다:

<339> [4-(1-브로모메틸)-페닐]-시클로프로필-메타논;

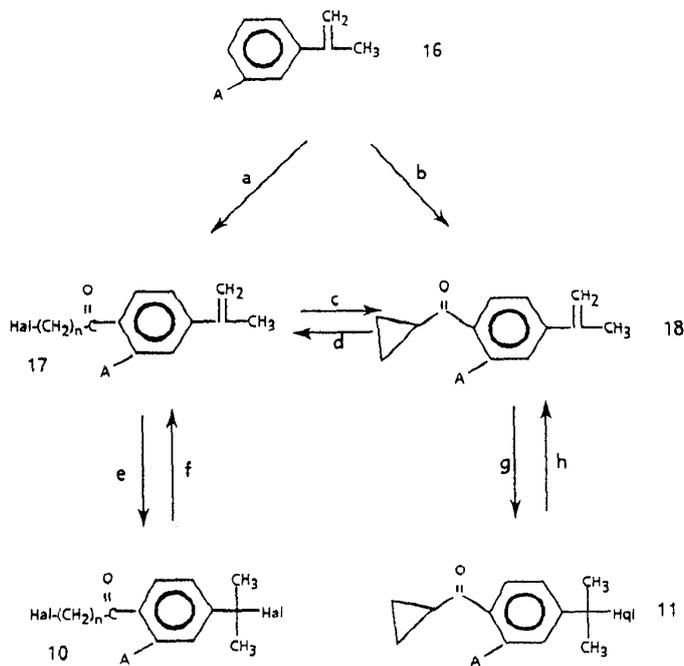
<340> [4-(1-브로모-1-메틸-에틸)-페닐]-시클로프로필-메타논;

<341> 1-[4-(1-브로모메틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온; 및

<342> 1-[4-(1-브로모메틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온.

<343> 또한, 일반식 (VIII) 및 일반식 (IX)의 신규 중간체, 및 R_5 가 Cl, Br 또는 I인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 하기의 반응 도식 C에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 C에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

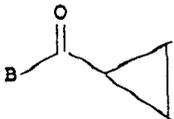
반응 도식 C



<345> 반응 도식 C는 일반식 (VIII) 및 일반식 (IX)의 신규 중간체, 및 R5가 Cl, Br 또는 I인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<346> 단계 a에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (16)의 적절한 α -메틸스티렌 화합물을 식 Hal-(CH₂)_n-C(=O)-B [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (17)의 대응하는 ω -할로- α -메틸스티렌 화합물을 수득한다.

<347> 단계 b에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (16)의 적절한 α -메틸스티렌 화합물을 식



<349> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (18)의 대응하는 시클로프로필 α -메틸스티렌케톤 유도체를 수득한다.

<350> 단계 c에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (17)의 적절한 ω -할로- α -메틸스티렌 화합물을 개환시켜서, 일반식 (18)의 대응하는 시클로프로필 α -메틸스티렌케톤 유도체를 수득한다.

<351> 단계 d에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (18)의 적절한 시클로프로필 α -메틸스티렌케톤 유도체를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (17)의 대응하는 ω -할로- α -메틸스티렌 화합물을 수득한다.

<352> 단계 e에서는, 일반식 (17)의 적절한 ω -할로- α -메틸스티렌 화합물을 할로겐화수소화시켜서, 일반식 (10)의 대응하는 ω -할로-할로알킬케톤 유도체를 수득한다.

<353> 예를 들면, 일반식 (17)의 적절한 ω -할로- α -메틸스티렌 화합물을 -50°C 내지 실온, 바람직하게는 0°C 내지 5°C의 온도 범위에서 5분 내지 2 시간 동안 무수할로겐화수소로 처리한다. 일반식 (16)의 ω -할로-할로알킬케톤 유도체는 질소 정정에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.

<354> 단계 f서는, 일반식 (10)의 적절한 ω -할로-할로알킬케톤 유도체를 본 분야에 공지된 염기로 처리하여 탈할로겐화수소화시켜서, 일반식 (17)의 대응하는 ω -할로- α -메틸스티렌 화합물을 수득한다.

<355> 단계 g에서는, 상기 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (18)의 적절한 시클로프로필 α -메틸스티렌케톤 유도체를 할로겐화수소화시켜서, 일반식 (11)의 대응하는 시클로프로필 할로알킬케톤 화합물을 수득한다.

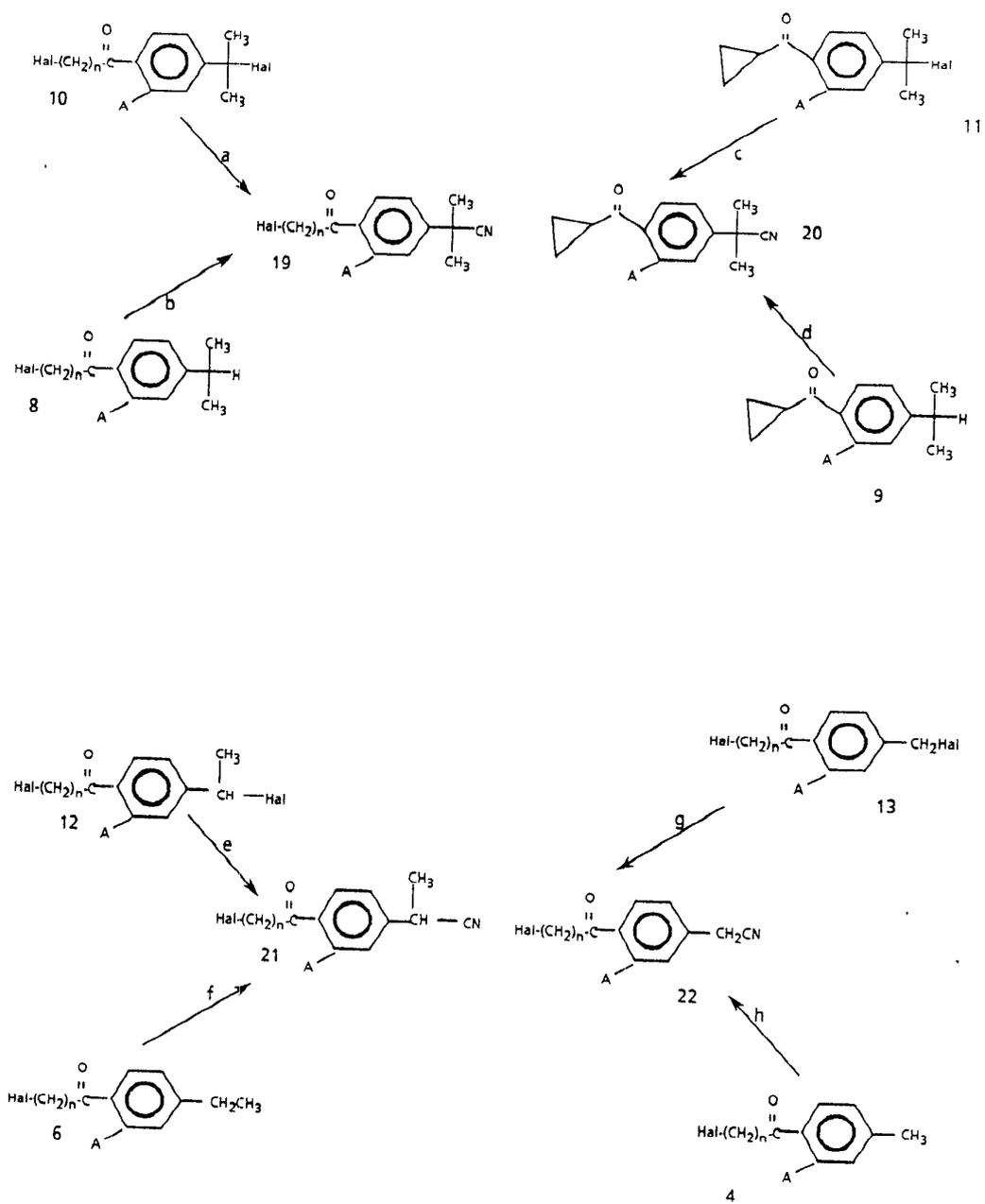
<356> 단계 h에서는, 상기 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (11)의 적절한 시클로프로필 할로알킬케톤 화합물을 탈할로겐화수소화시켜서, 일반식 (18)의 대응하는 시클로프로필 α -메틸스티렌케톤 유도체를 수득한다.

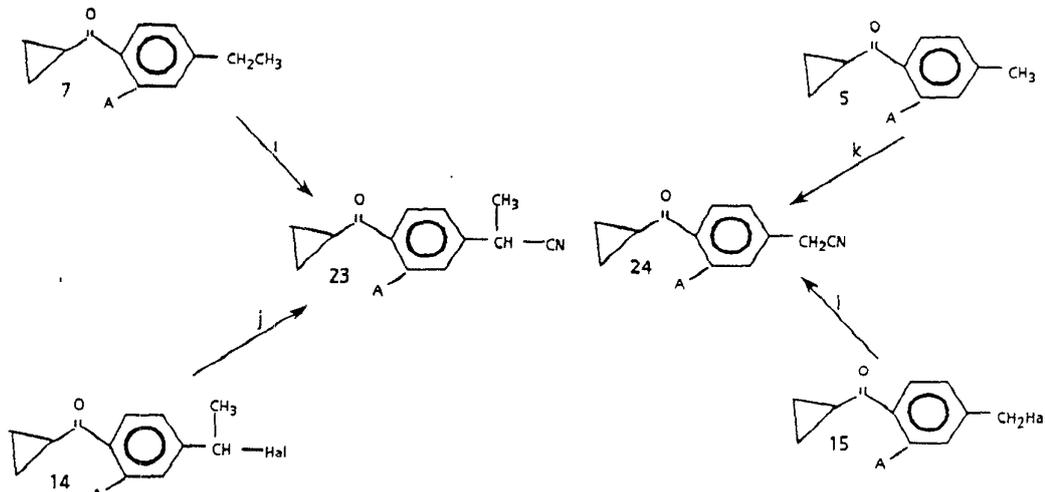
수득한다.

<357>

R_5 가 CN인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 하기의 반응 도식 D에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 D에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정치된 바와 같다.

반응 도식 D





- <360> 반응 도식 D는 R₅가 CN인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러일반 합성 과정을 제공한다.
- <361> 단계 a에서는, 일반식 (10)의 적절한 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물을 시안화시켜서 일반식 (19)의 대응하는 ω-할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <362> 예를 들면, 일반식 (19)의 적절한 ω-할로-시아노큐밀케톤 화합물은 일반식(10)의 적절한 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물을 적합한 시안화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 적합한 시안화제의 예로는 트리메틸실릴 시아나이드, 디에틸알루미늄 시아나이드 및 테트라부틸암모늄 시아나이드가 있는데, 트리메틸실릴 시아나이드가 바람직하다. 이 반응은 메틸렌 클로라이드, 테트라클로로에탄 및 사염화탄소와 같은 용매 중에서 행하는데, 메틸렌 클로라이드가 바람직한 용매이다. 촉매량의 적절한 루이스산이 또한 반응에 사용될 수 있다. 적합한 루이스산의 예로는 삼염화붕소, 염화알루미늄, 사염화티탄, 삼불화붕소, 사염화주석 및 염화아연이 있고, 사염화주석이 바람직하다. 반응 시간은 약 1/2 시간에서 8 시간으로 변할 수 있지만 1/2 내지 2 시간이 바람직하고, 반응 온도는 0°C에서 실온까지로 변할 수 있지만 실온이 바람직하다. 일반식 (16)의 ω-할로-시아노큐밀케톤 화합물은 물에 의한 급냉에 이은 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다. 일반식 (16)의 ω-할로-시아노큐밀케톤 화합물은 크로마토그래피 및 결정화와 같은 본 분야에 공지된 공정에 의해 정제시킬 수 있다.
- <363> 단계 b에서는, 일반식 (8)의 적절한 ω-할로 큐밀케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (19)의 대응하는 ω-할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <364> 예를 들면, 일반식 (19)의 적절한 ω-할로-시아노큐밀케톤 화합물은 일반식(8)의 적절한 ω-할로 큐밀케톤 화합물을 적합한 시안화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 적합한 시안화제의 예를 들면 염화시안, 브롬화시안 및 요오드화시안이 있고, 염화시안이 바람직하다. 이 반응은 태너 (Tanner) 및 번스 (Bunce)의 문헌 [J. Am. Chem. Soc., 91, 3028 (1969)]에 개략적으로 기술된 공정에 따라서 행한다.
- <365> 단계 c에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (11)의 적절한 시클로프로필 할로큐밀케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (20)의 대응하는 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <366> 단계 d에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (9)의 적절한 시클로프로필 큐밀케톤 유도체를 시안화시켜서, 일반식 (20)의 대응하는 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <367> 단계 e에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (12)의 적절한 ω-할로-할로에틸페닐케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (21)의 대응하는 ω-할로-시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <368> 단계 f에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (6)의 적절한 ω-할로-에틸페닐케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (21)의 대응하는 ω-할로-시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <369> 단계 g에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (13)의 적절한 ω-할로 할로톨릴케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (22)의 대응하는 ω-할로 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.
- <370> 단계 h에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (4)의 적절한 ω-할로 톨릴케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (22)의 대응하는 ω-할로 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.
- <371> 단계 j에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (7)의 적절한 시클로프로필 에틸페닐케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (23)의 대응하는 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <372> 단계 j에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (14)의 적절한 시클로프로필 할로에틸페닐케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (23)의 대응하는 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <373> 단계 k에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (5)의 적절한 시클로프로필 톨릴케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (24)의 대응하는 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.
- <374> 단계 l에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (15)의 적절한 시클로프로필 할로톨릴케톤 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (24)의 대응하는 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.

<375> 반응 도식 D에서 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.

<376> 하기의 실시예들은 반응 도식 D에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "mL"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mm Hg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, "μL"는 마이크로리터를 의미하고, "μg"은 마이크로그램을 의미하며, "μM"은 마이크로몰 농도를 의미한다.

<377> 실시예 6

<378> 단계 a: 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴

<379> 1-[4-(1-브로모-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온 (2.00 g, 6.59 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드 (200 mL)에 용해시키고 아르곤 분위기 하에 둔다. 트리메틸실릴 시아나이드 (1.10 mL, 8.25 mmol)을 첨가한 후 주사기를 통하여 염화주석(IV) (0.20 mL, 1.7 mmol)을 첨가한다. 환류하에 1 시간 동안 교반시키고, 물 (20 mL)을 첨가하고 추가로 30분 동안 교반한다. 층을 분리시키고 수성상을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 용매를 진공하에서 중발시킨다. 실리카겔 크로마토그래피 (15 % 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (용점 79~80°C)을 얻는다.

<380> 실시예 7

<381> 단계 1: (4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세토니트릴

<382> (4-브로모메틸-페닐)-시클로프로필-메탄온 (5.0 g, 21 mmol), 시안화칼륨 (2.0g, 30 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (150 mg), 물 (5 mL) 및 아세토니트릴(50 mL)를 혼합한다. 실온에서 3 시간 동안 기계적으로 교반시키고, 물 (450 mL)에 붓고 철야 교반시킨다. 여과시켜 수거하고 재결정화시켜 백색 결정질 고체 (용점 86~87°C)로서 표제 화합물을 얻는다.

<383> 다음의 화합물들은 반응 도식 D에 나타난 방법을 이용하여 제조할 수 있다:

<384> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피오니트릴;

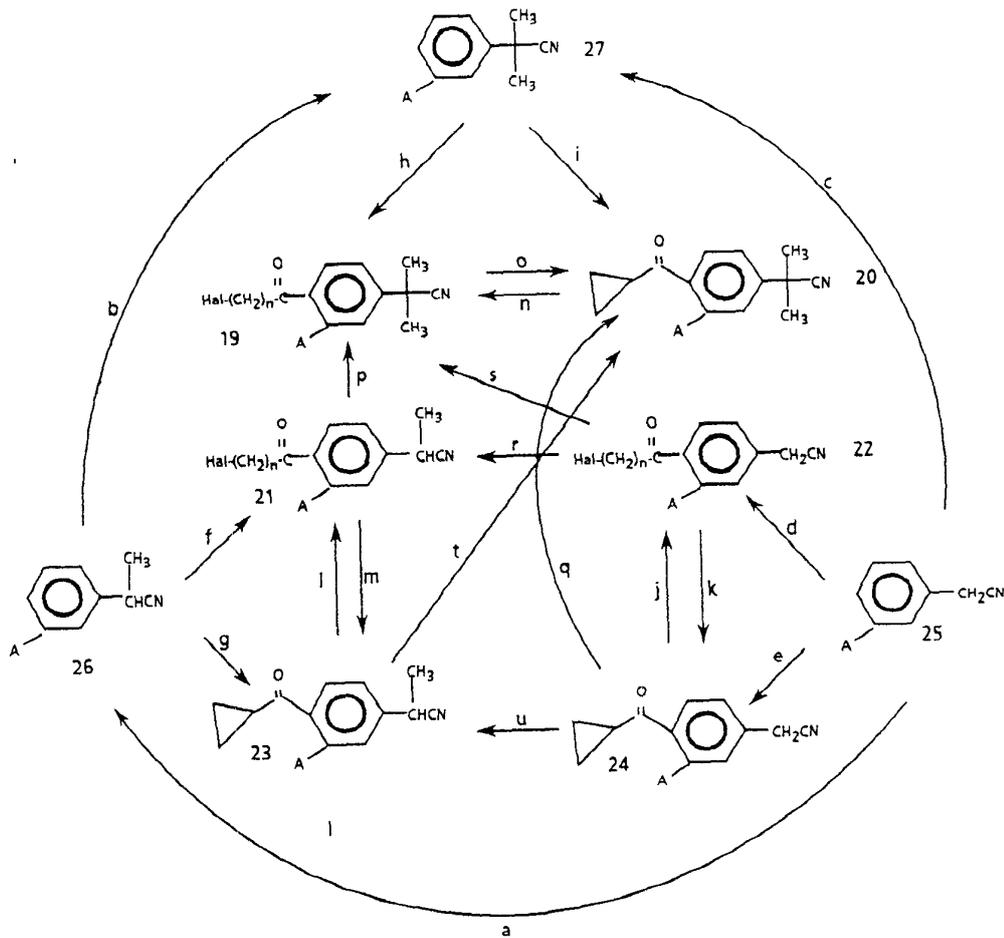
<385> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피오니트릴;

<386> [4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-아세토니트릴; 및

<387> 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-프로피오니트릴.

<388> R₅가 CN인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 또한 하기의 반응 도식 E에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 E에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 E



<390> 반응 도식 E는 R₆가 CN인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<391> 단계 a에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (25)의 적절한 페닐아세트니트릴 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (26)의 대응하는 2-시아노에틸벤젠 화합물을 수득한다.

<392> 일반식 (25)의 적절한 페닐아세트니트릴 화합물은 반응 도식 D의 단계 a에 기재되고, 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려진 기술 및 공정에 의하여 대응하는 벤질 할라이드로부터 제조할 수 있다.

<393> 적절한 벤질 할라이드는 반응 도식 B의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식(1)의 대응하는 톨루엔 유도체로부터 제조할 수 있다.

<394> 단계 b에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (26)의 적절한 2-시아노에틸벤젠 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (27)의 대응하는 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물을 수득한다.

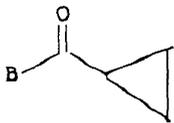
<395> 일반식 (26)의 적절한 2-시아노에틸벤젠 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려진 기술 및 공정에 의하여 대응하는 α-메틸벤질 할라이드로부터 제조할 수 있다.

<396> 적절한 α-메틸벤질 할라이드 화합물은 반응 도식 B의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (2)의 대응하는 에틸벤젠 유도체로부터 제조할 수 있다.

<397> 단계 c에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (25)의 적절한 페닐아세트니트릴 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식 (27)의 대응하는 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물을 수득한다.

<398> 단계 d에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (25)의 적절한 페닐아세트니트릴 화합물을 식 Hal-(CH₂)_n-C(=O)-B [식에서, B는 Hal 또는 하이드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω-할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (22)의 대응하는 ω-할로 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.

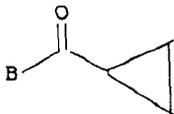
<399> 단계 e에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (25)의 적절한 페닐아세트니트릴 화합물을 식



<401> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (24)의 대응하는 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.

<402> 단계 f에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (26)의 적절한 2-시아노에틸벤젠 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (21)의 대응하는 ω -할로-시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.

<403> 단계 g에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (26)의 적절한 2-시아노에틸벤젠 화합물을 식



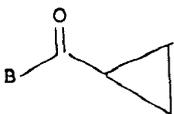
<405> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (23)의 대응하는 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.

<406> 단계 h에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (27)의 적절한 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (19)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.

<407> 일반식 (27)의 적절한 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려진 기술 및 공정에 의하여 대응하는 α, α -디메틸벤질 할라이드로부터 제조할 수 있다.

<408> 적절한 α, α -디메틸벤질 할라이드 화합물은 반응 도식 B의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (3)의 대응하는 큐멘 유도체로부터 제조할 수 있다.

<409> 단계 i에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (27)의 적절한 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물을 식



<411> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (20)의 대응하는 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.

<412> 단계 j에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (24)의 적절한 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (22)의 대응하는 ω -할로 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.

<413> 단계 k에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(22)의 적절한 ω -할로 시아노톨릴케톤 화합물을 개환시켜서, 일반식 (24)의 대응하는 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 수득한다.

<414> 단계 l에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (23)의 적절한 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (21)의 대응하는 ω -할로-시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.

<415> 단계 m에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(21)의 적절한 ω -할로-시아노에틸페닐케톤 화합물을 개환시켜서, 일반식 (23)의 대응하는 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.

<416> 단계 n에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (20)의 적절한 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (19)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.

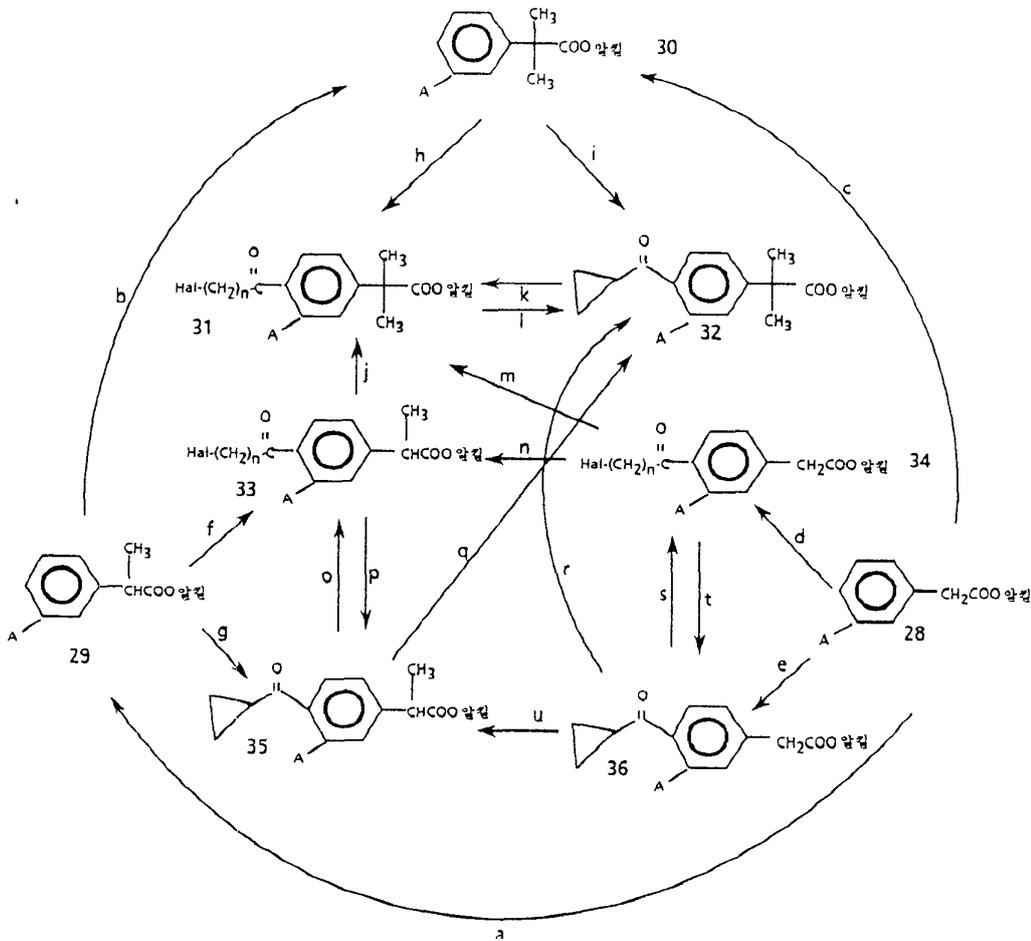
<417> 단계 o에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, 일반식 (19)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 개환시켜서, 일반식 (20)의 대응하는 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.

<418> 단계 p에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (21)의 적절한 ω -할로-시아노에틸페닐케톤 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (19)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.

<419> 단계 q에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (24)의 적절한 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식 (20)의 대응하는 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.

- <420> 단계 r에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (22)의 적절한 ω -할로 시아노 톨릴케톤 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (21)의 대응하는 ω -할로-시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <421> 단계 s에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (22)의 적절한 ω -할로 시아노 톨릴케톤 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식 (19)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <422> 단계 t에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (23)와 적절한 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (20)의 대응하는 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득한다.
- <423> 단계 u에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (24)의 적절한 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (23)의 대응하는 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물을 수득한다.
- <424> 반응 도식 E에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.
- <425> 하기의 실시예들은 반응 도식 E에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mm Hg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μ l"는 마이크로리터를 의미하고, " μ g"는 마이크로그램을 의미하며, " μ M"은 마이크로몰 농도를 의미한다.
- <426> 실시예 7
- <427> 단계 c: 큐밀 시아나이드
- <428> 페닐아세토니트릴 (92.3 ml, 0.800mol), 테트라 n-부틸암모늄 클로라이드 (50% 용액 4.45 g, 8.0 mmol) 및 50% 수산화나트륨 수용액을 써머웰, 상부 교반기, 드라이-아이스/아세톤 트랩을 갖춘 환류 응축기 및 스파지 튜브를 갖춘 환저 삼구 플라스크에 넣는다. 115 RPM (패들 교반 날개)에서 교반하면서 40~70°C로 가열시키고, 염화메틸 가스 (11.7 g, 0.232 mol)로 30분에 걸쳐 버블링시킨다. 메틸렌 클로라이드 첨가를 중지하고 가열시키고 철야 교반시킨다.
- <429> 반응 혼합물에 2 시간에 걸쳐 추가량의 메틸렌 클로라이드 (35.4 g, 0.700 mol)을 스파징시킨다. 생성된 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 교반시키고 메틸렌클로라이드 (39.5 g, 0.781 mol)을 추가로 40~70°C (대개는 55~60°C)에서 반응 혼합물에 스파징시킨다. 메틸렌 클로라이드 (8.7 g, 0.172 mol)을 추가로 반응 혼합물에 스파징시키고 30°C로 냉각시킨다. 응축기를 제거하고 탈이온수 (250 ml) 및 헵탄 (250 ml)를 첨가한다. 분리 깔대기로 옮겨 수성(하부)층을 배출시킨다. 남아있는 유기상을 맑은 물 (2x100 ml)로 세척시키고, 용매를 진공하에서 증발시켜 암적색 오일을 얻는다.
- <430> 상기 오일, 50% 수산화나트륨 수용액 (79 g, 0.988 mol) 및 테트라 n-부틸암모늄 클로라이드 (1.0 g, 3.6 mmol)을 500 ml 용량의, 자석 교반기를 갖춘 환저 삼구플라스크에 첨가한다. 상술한 것과 동일한 실험 과정을 이용하며, 메틸렌 클로라이드를 스파징시킨다. 40~60°C로 가열시키고, 교반시키고 1 시간에 걸쳐 메틸렌 클로라이드 (20.5 g, 0.40mol)을 스파징시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 탈이온수 (100 g)을 첨가하고 교반시킨다. 상을 가라앉혀 하부층을 피펫으로 제거한다. 탈이온수 (100 g)로 반복하여 세척하여 암오렌지색 오일 (111.0 g, 물로 젖은 상태)로서 표제 화합물을 얻는다.
- <431> 실시예 8
- <432> 단계 q: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피오니트릴
- <433> 칼륨 t-부톡사이드 (2.42 g, 21.6 mmol)을 디글라임 (8 ml)에 용해시키고, 10°C로 냉각시키고 단계적으로 교반하면서 디글라임 (10 ml) 중의 (4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세토니트릴 (2 g, 10.8 mmol) 및 메틸 요오다이드 (1.5 ml, 24.0 mmol)의 용액을 첨가한다. 10분 후, 디글라임 (2 ml) 중의 칼륨 t-부톡사이드 (0.3 g, 2.6 mmol)을 추가로 첨가하고 총 45 분 동안 교반시킨다. 물 (50 ml) 및 에틸아세테이트 (50 ml) 혼합물에 붓고 묽은 염산으로 pH를 1.5~2 로 조절한다. 유기상을 분리시키고 수상을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출한다. 유기상을 합하고 염수 (2x100 ml)로 세척한다. 건조시키고 (Na₂SO₄) 용매를 진공하에서 증발시키고 재결정화(에틸 에테르/헥산)시켜 황색 고체 (용점 80~82°C)로서 표제 화합물을 얻는다.
- <434> 다음의 화합물들은 반응 도식 E에 나타난 방법을 이용하여 제조할 수 있다:
- <435> (4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세토니트릴;
- <436> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴;
- <437> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피오니트릴;
- <438> 4-(4-클로로-부틸)-페닐]-아세토니트릴; 및
- <439> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-프로피오니트릴.
- <440> B₅가 C00알킬인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식(VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 또한 하기의 반응 도식 F에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 F에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 F



<442> 반응 도식 F는 R₅가 COO알킬인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<443> 단계 a에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (28)의 적절한 페닐아세트산 에스테르 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (29)의 대응하는 α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<444> 일반식 (28)의 적절한 페닐아세트산 에스테르 화합물은 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려진 표준 에스테르화 반응에 의하여 대응하는 페닐아세트산 화합물로부터 제조할 수 있다.

<445> 적절한 페닐아세트산 화합물은 염기 가수분해와 같은 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려진 기술 및 공정에 의하여 일반식 (25)의 대응하는 페닐아세토니트릴 화합물을 가수분해시켜서 제조할 수 있다. 별법으로는, 페닐아세트산 화합물은 반응 도식 H의 단계 h에 기재된 바와 같이, 대응하는 벤질 할라이드의 전기화학적 카르복실화에 의하여 제조할 수 있다.

<446> 단계 b에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (29)의 적절한 α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (30)의 대응하는 α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<447> 별법으로는, 일반식 (29)의 α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려진 표준 에스테르화 반응에 의하여 대응하는 α -메틸페닐아세트산 화합물로부터 제조할 수 있다.

<448> 적절한 α -메틸페닐아세트산 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (26)의 대응하는 2-시아노에틸벤젠 화합물의 가수분해에 의하여 제조할 수 있다. 별법으로는, α -메틸페닐아세트산 화합물은 반응 도식 H의 단계 h에 기재된 바와 같이, 대응하는 α -메틸벤질 할라이드의 전기화학적 카르복실화에 의하여 제조할 수 있다.

<449> 단계 c에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (28)의 적절한 페닐아세트산 에스테르 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식 (30)의 대응하는 α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

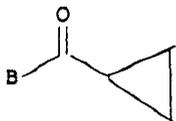
<450> 별법으로는, 일반식 (30)의 α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려진 표준 에스테르화 반응에 의하여 대응하는 α, α -디메

틸페닐아세트산 화합물로부터 제조할 수 있다.

<451> 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (27)의 대응하는 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물의 가수분해에 의하여 제조할 수 있다. 별법으로는, α, α -디메틸페닐아세트산 화합물은 반응 도식 H의 단계 h에 기재된 바와 같이, 대응하는 α, α -디메틸벤질 할라이드의 전기화학적 카복실화에 의하여 제조할 수 있다. 적절한 α, α -디메틸벤질 할라이드 화합물은 반응도식 C의 단계 e에 기재된 바와 같이, 대응하는 α -메틸스티렌의 할로겐화수소화에 의하여 제조할 수 있다.

<452> 단계 d에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (28)의 적절한 페닐아세트산 에스테르 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (34)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

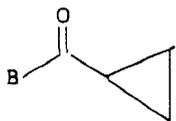
<453> 단계 e에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (28)의 적절한 페닐아세트산 에스테르 화합물을 식



<455> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (33)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<456> 단계 f에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (26)의 적절한 α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (30)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<457> 단계 g에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (29)의 적절한 α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 식



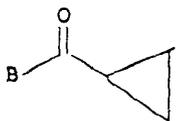
<459> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (35)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<460> 단계 h에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (30)의 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (31)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<461> 일반식 (30)의 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려진 표준 에스테르화 반응에 의하여 대응하는 α, α -디메틸페닐아세트산 화합물로부터 제조할 수 있다.

<462> 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (27)의 대응하는 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물의 가수분해에 의하여 제조할 수 있다.

<463> 단계 i에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (30)의 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 식



<465> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (32)의 대응하는 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<466> 단계 j에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (33)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (32)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<467> 단계 k에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (32)의 적절한 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (31)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<468> 단계 l에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(31)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 개환시켜서, 일반식 (32)의 대응하는 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<469> 단계 m에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (34)의 적절한 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식(31)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -

디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

- <470> 단계 n에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (34)의 적절한 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 메틸화시켜서, 일반식(33)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <471> 단계 o에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (35)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (33)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <472> 단계 p에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(33)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 개환시켜서, 일반식 (35)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <473> 단계 q에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (35)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (32)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <474> 단계 r에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (36)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식(32)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <475> 단계 s에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (36)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (34)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <476> 단계 t에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(34)의 적절한 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 개환시켜서, 일반식 (36)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <477> 단계 u에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (36)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 메틸화시켜서, 일반식(35)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <478> 반응 도식 F에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.
- <479> 하기의 실시예들은 반응 도식 F에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "mL"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mm Hg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μ L"는 마이크로리터를 의미하고, " μ g"은 마이크로그램을 의미하며, " μ M"은 마이크로몰 농도를 의미한다.
- <480> 실시예 9
- <481> 단계 c: 2-메틸-2-페닐프로피오네이트, 메틸 에스테르
- <482> 온도계를 갖춘 써머웰, 가열벽, 기계적 교반기, MeCl 용 가스 유입구, 주사기로 시료를 채취하기 위한 고무막 및 빙점 내림 응축 시스템을 갖춘 2 리터 용량의 환저 삼구 플라스크를 설치한다. 응축 시스템은 45.72 cm (18 인치)의 내부 나선형코일/대략 645.16 cm² (100 in²)의 냉각된 표면적을 갖는 드라이아이스 냉각 핑거로 덮힌 냉각된 아세톤으로 -50°C 까지 냉각된 외부 자켓 응축기로 구성되어 있다. 콜드 핑거는 건조제로 채워진 건조 튜브를 통하여 구멍이 나 있고 MeCl은 디지털 밸런스 위의 렉처 병으로부터 제공된다. 공급 속도는 니들 밸브를 사용하여 정확하게 제어되고 로타미터로 조절될 수 있다. 로타미터는 MeCl로 보정하여 2.5 mg/분/스케일 분할의 평균 반응을 준다. 페닐아세트산, 에틸 에스테르는 고무 시료 채취 격막을 통하여 삽입된 1.6 mm (1/16 인치) 스테인레스 스틸 튜브를 통하여 HPLC 펌프에 의하여 디지털 밸런스위에 놓인 1 리터 용량의 유리병으로부터 공급된다. 유리병은 격막으로 밀봉되고 건조제로 채워진 건조 튜브를 통하여 구멍이 나 있다. 온도는 써머워치를 사용하여 제어되어 가열벽을 조절한다. 냉각할 필요가 있으면, 반응 플라스크를 수조에 넣거나 단순히 가열벽을 제거함으로써 냉각한다.
- <483> 페닐아세트산, 에틸 에스테르 펌프는 1 st% t-부탄올을 함유하는 페닐아세트산 및 페닐아세트산으로 프라이어밍하고, 에틸 에스테르 밸런스는 0이 된다. MeCl 밸런스는 0으로 되고, 60% NaH의 200 g 시료를 질소 충전된 글로브 박 중의 입구가 넓은 플라스틱 자 중으로 칭량하고 깔대기 (시료 채취용 격막은 제거됨)를 통하여 반응 용기로 옮겨진다. 동일한 깔대기에 무수 글라임 (800 mL)을 첨가하고 격막(1.6 mm, 1/16 인치 구멍, 페닐아세트산, 에틸 에스테르 공급 튜브)이 교체된다. 혼합물을 교반시키고 MeCl (40 g) 이 주입되는 동안 50°C로 가열시킨다. 반응 혼합물이 50°C에 도달할때, 페닐아세트산, 에틸 에스테르/t-부탄올을 1 mL분 및 약 0.62 g/분에서 MeCl의 연속적 첨가를 개시한다. 약 p.1 mL의 시료를 20.32 mm (8 인치) 니들을 갖춘 1회용 주사기를 사용하여 일정 시차로 빼낸다. 시료의 일부분 (생성물의 축적에 따라 5-15 방울)을 25% 수산 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시키고 즉시 분석한다. 반응을 50°C에서 2시간 동안 더 계속시키고 이후 실온에서 철야시킨다.
- <484> 상술한 장치에, NaH (60%의 180 g) 및 무수 글라임 (800 mL)을 교반하고 50°C로 가열한다. MeCl (52 g)을 메틸 페닐아세테이트 (20 g)과 함께 첨가시킨다. 1시간 동안 50°C에서 교반시키고, 이후 메틸페닐 아세테이트 (0.8 mL/분) 및 MeCl(대략 0.53 g/분)을 연속적으로 첨가한다. 1 시간 동안 교반한 후, 첨가를 중지하고 1.5 시간 동안 계속 가열한다. 첨가를 개시하고 45분간 수행한다. 실온에서 철야 교반한다. 반응물을 50°C로 가열하고 메틸 페닐아세테이트 (0.4 mL/분) 및 MeCl(대략 0.27 g/분) 첨가를 재개한다. 총 246 g의 메틸 페닐아세테이트 첨가시, 첨가를 중지하고 철야 교반한다. 포트의 온도가 125°C에 도달할 때까지, 글라임을 1 기압에서 증류한다. 잔류물을 냉각시키고 아세트산 (100 mL)를 함유하는 물 (1 L)에 붓는다. 여과기를 통하여 여과하고 상들을 분리시킨다. 유기상을 4 mmHg에서 환류 스피리팅

헤드를 갖춘 10-플레이트 올더쇼 (Oldershaw) 칼럼을 통하여 증류한다. 5:2 환류비에서 10 ml를 수거하고 버린다. 표제 화합물을 2:1 환류비 및 93°C의 헤드 온도에서 수거한다 (100 g).

<485> 실시예 10

<486> 단계 d: [4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-아세트산, 에틸 에스테르 및 [3-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-아세트산, 에틸 에스테르

<487> 방법 A:

<488> 삼구 플라스크에 승화된 AlCl_3 (293 g, 2.08 mmol) 및 헵탄 (400 ml)를 채운다. 5°C 이하로 냉각 시키고, 온도를 5°C 이하로 유지하면서 클로로부틸릴 클로라이드 (125 ml)를 천천히 첨가한다. 온도를 10°C 이하로 유지하면서 페닐에틸 아세테이트 (160 ml)를 첨가하고 철야 교반한다. 헵탄층을 따르고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (400 ml)에 용해시킨다. 메틸렌 클로라이드 용액을 진한 염산 (200 ml) 및 분쇄된 얼음의 혼합물에 천천히 붓는다. 유기상을 분리시키고, 물 (1 l)로 세척한후, 5% 탄산 수소 나트륨 (1 l)으로 세척한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 적색오일 (243 g)을 얻는다.

<489> 적색 오일 (243 g)을 메틸렌 클로라이드 (250 ml)에 용해시키고 염화 수소 가스를 1.5 시간 동안 뿌리고 용매를 진공하에서 증발시켜 파라 및 메타 이성질체(243 g)의 50:50 혼합물로서 표제 화합물을 얻는다.

<490> 방법 B:

<491> 써머웰을 갖고 온도계, 기계적 교반기, 환류 응축기, 평형 적하 깔대기 및 빙조를 설치한 1 l 용량의 환저 삼구 플라스크에 염화 알루미늄 (293 g) 및 메틸렌클로라이드 (300 ml)를 넣는다. 10°C로 냉각 시키고 온도를 10°C 이하로 유지하면서 4-클로로부틸릴 클로라이드 (169 g)을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 온도를 10°C 이하로 유지하면서, 페닐에틸 아세테이트 (164 g)을 적가한다. 반응물을 16 시간 동안 40°C로 가열하고, 얼음/물 (2000 g)을 함유하는 기계적으로 교반되는 4 l 용량의 비이커에 천천히 붓고 1 시간 동안 교반한다. 층을 분리시키고 수상을 메틸렌클로라이드 (50 ml)로 추출하고, 합한 유기상을 1/4 인치 두께의 여과지 보조상을 통하여 여과시키고 물 (100 ml) 및 10 중량% Na_2CO_3 (200 ml)로 연속적으로 추출한다. 탄산염 용액을 신선한 메틸렌 클로라이드 (50 ml)로 재추출하고 합한 메틸렌클로라이드 용액을 물 (100 ml)로 세척한다. 포트 온도가 120°C에 도달할때까지 대기압에서 용매를 증발시킨다. 잔류물을 냉각시키고 2B 무수 에탄올 (200 ml)로 희석한다. 용액을 70°C로 가열하고 무수 HCl (20 g) 중에 10 분에 걸쳐 스파징시킨다. 40 분 후, 반응물을 냉각시키고 질소 분위기하에서 철야 유지시킨다. 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물 (258 g)을 얻는다.

<492> 실시예 11

<493> 단계 k: 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르

<494> 방법 A:

<495> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (100 g)을 크실렌 (500 ml) 및 에탄올 (100 ml)에 용해시키고 70°C로 가열한다. 반응물의 대기에 염화수소 가스 (24.6 g)을 220 시간 에 걸쳐 스파징시킨다. 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻는다.

<496> 방법 B:

<497> 아세트니트릴 중의 5 M HCl 용액 (50 ml, HCl 9 g, 247 mmol)을 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (25.5 g, 98 mmol)에 첨가하고 100 ml 용량의 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한다. 4 시간 동안 50°C로 가열하고, 톨루엔 (50 ml)으로 희석 시키고, 물 (50 ml), 10% Na_2CO_3 수용액 (50 ml), 이후 물 (50 ml)로 세척한다. 이 용매를 진공하에서 증발시켜 오일로서 표제 화합물을 얻는다 (27.2 g).

<498> 방법 C:

<499> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (86 g, 330 mmol) 및 무수 아세트니트릴 (70 ml)을 자석 교반 막대, 온도계, 압력 제어를 위하여 T 접속에 의하여 풍선형 플라스크에 연결된 가스 유입구 및 증류 헤드를 갖춘 250 ml 용량의 환저 삼구 플라스크에 넣는다. 반응 혼합물을 교반하면서 60°C로 천천히 가온하는 한편 과량의 HCl 을 반응 혼합물에 6 시간 동안 스파징시키고, 톨루엔 (50 ml)으로 희석시키고, 물 (50 ml), 10 % Na_2CO_3 (50 ml), 이후 물 (50 ml)로 세척한다. 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻는다.

<500> 방법 D:

<501> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (91 g, 350 mmol)을 자석 교반 막대, 온도계, 압력 제어를 위하여 T 접속에 의하여 풍선형 플라스크에 연결된 가스 유입구 및 증류 헤드를 갖춘 1 l 용량의 환저 삼구 플라스크에 넣는다. 풍선은 약간 팽창된 상태로 유지시키면서, 무수 HCl 중에 천천히 스파징시킨다. 10 분후, 아세트니트릴 (590 ml)을 첨가하고, 65°C로 가열하고 과량의 HCl을 7 시간에 걸쳐 첨가한다. 혼합물을 가열시키고 아세트니트릴/HCl 오버헤드를 제거한다. 아세트니트릴 500 ml을 제거한 후, 혼합된 크실렌 (200ml)를 첨가하고 계속 증류시킨다. 크실렌 (200 ml)을 추가로 첨가하고 총 640 ml의 용매를 제거한 후 (포트 = 130°C 및 오버헤드 = 130°C), 에탄올 2B (100 ml)를 첨가한다. 증류시켜 에탄올을 제거하여 오일로서 표제 화합물 (330 g)을 얻는다.

<502> 방법 E:

<503> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (98 g, 410 mmol) 및 크실렌 (600 ml)를 자석 교반기, 온도계, 압력 조절을 위하여 T 접속에 의하여 풍선형 플라스크에 연결된 가

스 유입구 및 종류 헤드를 갖춘 1 ℓ 용량의 환저 삼구 플라스크에 넣는다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고 천천히 무수 HCl 중에서 스파징시킨다. 100 분 후, 에탄올 2B (100 ml) 및 HCl (26 g)을 첨가하고 2시간 동안 35℃로 가열한다. 에탄올 및 HCl을 아스피레이터 진공 (포트 = 35℃, 오버헤드 = 30℃)에 의해 증류시켜 제거하여 크실렌 중의 용액으로서 표제 화합물을 얻는다.

<504> 방법 F:

<505> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르(500 g)를 가스 유입구, 오버헤드 교반기, 온도 제어기 및 시료 채취를 위한 딥 파이프가 설치되어 있는 4 ℓ 용량의 하스텔로이(Hastelloy) 반응기에 넣는다. 오일을 60℃로 가열하고 헤드 공간을 비운다. 압력을 10 psig로 올리면서 HCl을 첨가하고 80~300분 동안 반응시킨다. 과량의 HCl을 배출시키고 질소와 함께 오일을 5분 동안 스파징시켜서 표제 화합물을 얻는다.

<506> 방법 G:

<507> 2 ℓ 용량의 환저 삼구 플라스크에 오버헤드 패들 교반기, 가스 스파징 튜브(가스를 분산시키기 위하여 프리트화된 말단을 가짐) 및 환류 응축기 (건조제로 채워지며, 윗부분에 건조 튜브를 가짐)를 설치한다. 플라스크의 바닥에는 가열벽을 설치하고 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (78.10 g, 0.300 mol), 크실렌 (400 ml) 및 무수 2B 에탄올 (90 ml)을 플라스크에 넣는다. 모든 고체를 실온에서 용해시키기 위하여 교반한다. 염화수소를 렉처병 (38.36 g, 1.052 mol)로부터 교반된 용액 중으로 외부 가열 없이 15 분에 걸쳐 스파징시킨다. 스파징 튜브를 글라스 스톱퍼로 대체하고 그 용액을 40~79℃에서 45 분 동안 및 79℃에서 15분 동안 교반하면서 맨틀로 가열한다. 환류 응축기를 온도계와 응축기를 갖춘 단순한 분축기로 대체한다. 증류물 (대기압에서 80~138℃) 200 ml을 수거하고 남은 담황색 용액을 냉각시켜 표제 화합물 및 크실렌의 혼합물을 얻는다.

<508> 실시예

<509> 단계 t: (4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트산, 에틸 에스테르 및 (3-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트산, 에틸 에스테르

<510> [4-(4-클로로-부틸)-페닐]-아세트산, 에틸 에스테르 및 [3-(4-클로로-부틸)-페닐]-아세트산, 에틸 에스테르 (650 g)을 2B 에탄올 (1250 ml)에 용해시킨다. 온도를 10℃ 이하로 유지하면서 2B 에탄올 성 KOH (1000 ml 중의 168 g)의 용액을 적가한다. 첨가 후, 5시간 동안 -10℃에서 자기적으로 교반한다. 아세트산 (5 ml)으로 혼합물의 pH를 6으로 맞추고 셀라이트 프리-코트를 통하여 여과한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 오일 (538 g)로서 표제 화합물을 얻는다.

<511> 실시예 12

<512> 단계 d: [4-(4-클로로-부틸)-페닐]-아세트산, 2-에틸헥실 에스테르

<513> 2-메틸-1-헥사놀 (6.5 g, 5 mol), 트리에틸아민 (50.5 g, 0.5 mol) 및 메틸렌클로라이드 (50 ml)를 혼합한다. 2-페닐아세틸 클로라이드 (5 mol)을 적가하고 50℃로 가온한다. 실온에서 철야 교반시키고, 여과하고 메틸렌 클로라이드 (50 ml)으로 필터케이크를 세척한다. 유기상을 합하고 5% 염산 수용액 (50 ml) 및 물로 세척한다. 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공하에서 증발시키고 증류에 의하여 정제시켜 2-페닐아세트산, 2-(2-에틸헥실) 에스테르를 얻는다.

<514> 클로로부틸 클로라이드 (16.9 g) 및 AlCl₃ (29.3 g)을 실온에서 혼합한다. 2-페닐아세트산, 2-에틸헥실 에스테르 (27.6 g)을 첨가하고, 온도를 10℃ 이하로 유지시킨다. 35℃에서 24 시간 동안 가열하고 빙수 (200 g) 중에서 급냉시킨다. 유기상을 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고 및 용매를 진공하에서 증발시킨다. 잔류물을 에탄올 (150 ml)로 희석하고, 염화수소 (5 g)을 첨가하고 75℃로 가열한다. 2.5시간 후, 염화수소 (5 g)을 추가로 첨가하고 75℃에서 24 시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻는다.

<515> 실시예 13

<516> 단계 h: 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-[3-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르

<517> 염화알루미늄 (58.4 g, 438 mmol) 및 메틸렌 클로라이드 (100 ml)를 응축기, 온도계, 및 오버헤드 교반기를 설치한 250 ml 용량의 삼구 플라스크에 넣는다. 10℃로 냉각시키고, 온도를 10℃ 이하로 유지시키면서 4-클로로부틸 클로라이드(32.4 g, 230 mmol)을 적가한다. 에틸 디메틸페닐아세테이트 (40 g, 208 mmol)을 10℃에서 적가한다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 이후 17 시간 동안 환류시키면서 가열한다. 반응물을 얼음 (400 g)중에서 급냉하고 1 시간 동안 교반시킨다. 메틸렌 클로라이드 (2×25 ml)으로 추출하고, 물 (25 ml), 10% 탄산나트륨 수용액 (25 ml), 및 물 (25 ml)로 세척한다 용매를 진공하에서 증발시켜 적색오일 (58.7 g)을 얻는다.

<518> 적색 오일 (58.7 g)을 2B 에탄올 (40 ml)에 용해시키고 오버헤드 교반기, 응축기, 온도계 및 가스 유입 튜브를 갖춘 250 ml 용량의 환저 플라스크에 넣는다. 강력하게 교반하면서 무수 HCl (3 g, 80 mmol)을 첨가하고 70℃에서 1 시간 동안 가열한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 황색 오일 (59 g)로서 표제 화합물을 얻는다.

<519> 실시예 14

<520> 단계 i: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르

<521> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-[3-(4-클로로부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 혼합물 (59 g)을 2B 에탄올 중에 용해시키고 온도를 15℃ 이하로 유지하면서 2B 에탄올 (250 ml) 중의 KOH (85%, 49.4 g) 용액을 적자한다. 첨가 후, 반응 혼합물의 온도

를 실온으로 가온하고 1 시간 동안 기계적으로 교반한다. 아세트산으로 pH를 6으로 맞추고 셀라이트 프리-코트를 통하여 여과시킨다. 용매를 진공하에서 증발시켜 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르의 혼합물을 다음 방법 중의 하나로 정제하여 오일 (57.1 g)로서 얻는다.

<522> 방법 A:

<523> 내경 78.74/81.28 cm (31/32 in)의 진공 자켓, 실버 칼럼을 직경 2.54 cm (1 in)인 316 스테인레스스틸 팩킹 53으로 채운다. 고온 증류를 위하여, 칼럼을 상부와 하부 대역에 열 테이프를 감싼 2.54 cm (1 in) 두께의 화이버 글라스의 내부 층 및 최종적으로 5.08 cm (2 in) 두께의 화이버 글라스 단열체를 덮은 단열 자켓을 갖추고 있다. 상부 대역은 135°C로, 하부 대역은 185°C로 가열된다. 자석 환류 분리 헤드는 환류 타이머 (timer)로 제어되고 오버헤드 온도를 조절하기 위하여 표준 온도계를 갖추고 있다. 드라이 아이스 트랩으로 보호되고 오버헤드 압력을 조절하기 위하여 맥레오드 (McLeod) 게이지를 갖춘 펌프로 이루어진 시스템으로 진공시킨다. 1 ℓ 용량의 증류 포트 (pot)를 65 볼트에서 전기 맨틀 (mantle)로 가열하고, 기계적으로 교반하고 하부 압력을 조절하기 위하여 수은 마노미터, 하부 온도를 조절하기 위하여 열전대를 설치한다.

<524> 상기 증류기 포트에 각각 m- 크실렌 및 p-크실렌 265 g을 충전하고 주사기로 시료를 채취하기 위한 고구 격막을 설치한다. 크실렌 혼합물을 전체 환류 및 대기압 하에 헤드에서는 135°C의 온도, 하부에서는 139°C의 온도로 가열시킨다. 몇방울의 증류물을 수거하고 포트에서 약 1 mL을 추출함으로써 분석용 시료를 채취한다. 3 시간 후 및 다시 18시간 후 가스 크로마토그래피 (GC)에 의한 보정 및 펜스크 (Feuske) 상관식 및 상대적 휘발도, $\alpha=1.0209$ 를 사용하면서 이론 단수 계산을 위하여 증류기 포트로부터 시료를 채취한다.

<525> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (901.2 g)의 혼합물을 증류기 포트에 충전하고 전체 환류에서 칼럼이 평형에 도달할때까지 가열한다. 2:1 환류비에서 전방 절단하고 환류비를 5:1로 증가시키고 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르를 스트리핑시킨다. 냉각시키고 진공을 해제하고 철야 정치시킨다. 비스(2-에틸헥실)프탈레이트 (디옥틸 프탈레이트) (100 mL)를 증류기 포트에 첨가하고 증류기를 전과 같이 재시동시킨다. 증류기가 일단 평형이 되면, 환류비 10:1에서 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르의 혼합된 분획물을 수거한다. 가스 크로마토그래피 (GC)분석에 의하여 오버헤드에 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르가 없는 것으로 확인되면, 환류비를 2:1로 감소시키고 표제 화합물을 수거한다.

<526> 방법 B:

<527> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르의 조야한 혼합물 (4872 g)을 회전 증발기에 넣고 85°C, 15 mm의 말단 부분에서 휘발 성분을 스트리핑하여 갈색 오일 (4006 g)을 얻는다. 자석 교반기, 온도계 및 증류 헤드를 갖춘 3 ℓ 용량의 환저 삼구 플라스크에 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르의 스트리핑된 조야한 혼합물을 충전한다. 오일을 0.5 mmHg에서 증류시키고 25~130°C에서 비등하는 분자량이 가벼운 분획물 (포트 온도 105~165°C, 9.5 g)은 버린다. 0.5 mmHg에서 오일을 계속 증류시키고 130~150°C에서 비등하는 제2분획물 (포트 온도 165~190°C, 3217g)을 수거한다.

<528> 조야한 플래시 증류된 생성물 (1000 g)을 물 (500 mL) 및 에탄올 2B (2 ℓ)와 함께 카밀 (Camille) 제어를 갖춘 4 ℓ 용량의 하스텔로이 (Hastelloy) 반응기에 넣는다. 400 rpm에서 교반하는 동안 40°C로 상기 혼합물을 가열한다. 반응기 자켓을 설치하여 맑은 용액이 관찰된 후 0°C의 최종 온도까지 약 12°C/시간으로 내용물을 냉각시킨다. 이후 자켓을 설치하여 반응기 내용물을 약 12°C/시간으로 -15°C의 최종 온도까지 냉각시키고 그 온도에서 1 시간 이상 유지시킨다. 슬리리를 여과하고, 냉 에탄올 (-15°C), 냉 헵탄 (-15°C)으로 세척하고 건조시켜 고체 (507 g)를 얻는다. 상기와 같이 혼합된 헵탄으로부터 재결정화시켜 정제함으로써 건조시킨 후 표제 화합물 (503 g)을 얻는다.

<529> 실시예 15

<530> 단계 h 및 단계 i : 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르

<531> 방법 A:

<532> 오버헤드 교반기, 드라이 아이스 응축기를 설치한 2 ℓ 용량의 환저 삼구 플라스크에 염화알루미늄 (586 g, 4.4 mol) 및 메틸렌 클로라이드 (300 mL)를 질소 분위기하에서 넣는다. 10°C로 냉각시키고 온도를 15°C 이하로 유지하면서 클로로부틸릴 클로라이드 (338 g, 2.4 mol)을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 온도를 15°C 이하로 유지하면서 에틸 2-메틸-2-페닐프로피오네이트 (384 g, 2 mol)을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 22°C로 가온하고 1 시간 동안 교반한다. 온도를 90°C로 상승시키고, 90 분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 얼음/물 (4 kg)을 함유하는 6 ℓ 용량의 교반된 플라스크에 천천히 붓는다. 셀라이트 프리코트를 통하여 여과시키고 유기상을 분리시키고 수상을 메틸렌 클로라이드 (50 mL)로 세척한다. 진공하에서 용매를 증발시켜 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-[3-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르의 혼합물을 얻는다.

<533> 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-[3-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르의 혼합물을 2B 에탄올 (400 mL)에 용해시키고 오버헤드 교반기, 가스 유입구 및 환류 응축기를 갖춘 3 ℓ 용량의 환저 삼구 플라스크에 둔다. 무수 HCl (50 g)을 첨가하고 그 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 교반한다. 용액을 15°C로 냉각시키고 온도를 15°C 이하로 유지시키면서 50% NaOH 수용액 (260 g)을 적가한다. 첨가 후, 그 혼합물을 22°C에서 추가로 1 시간 동안

교반한다. 톨루엔 (700 ml)를 첨가한 후 아세트산 (2 g) 및 물 (500 ml)를 첨가한다. 층을 분리시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 황색오일 (551 g)로서 표제 화합물을 얻는다.

<534>

방법 B:

<535>

오버헤드 교반기, 드라이 아이스 응축기 및 질소 대기를 갖춘 2 l 용량의 환저 삼구 플라스크에 염화알루미늄 (458 g, 3.4 mol) 및 메틸렌 클로라이드 (234 ml)를 넣는다. 10°C로 냉각시키고, 온도를 15°C 이하로 유지시키면서, 4-클로로부틸클로라이드 (264 g, 1.9 mol)을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 온도를 15°C 이하로 유지하면서 에틸 2-메틸-2-페닐프로피오네이트 (300 g, 1.56 mol)을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 24°C로 가온하고 1 시간 동안 교반한다. 2 시간 동안 온도를 57°C로 상승시키고, 실온으로 냉각시켜 얼음/물 (3.1 kg)을 함유하는 6 l 용량의 교반 플라스크에 천천히 붓는다. 셀라이트 프리코트를 통하여 여과시키고 층을 분리시킨다. 용매를 진공하에서 증발시켜 오일을 얻는다.

<536>

오일을 2B 에탄올 (312 ml)에 용해시키고 오버헤드 교반기, 가스 유입구 및 환류 응축기를 설치한 3 l 용량의 환저 삼구 플라스크에 넣는다. 무수 HCl (39 g)을 첨가하고 그 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 교반시킨다. 50°C로 냉각시키고 온도를 50°C 이하로 유지시키면서, 20% NaOH수용액 (641 g)을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 그 혼합물을 50°C에서 추가로 1 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시키고 아세트산 (6.25 g)으로 중화시킨다. 층을 분리시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물 (391 g)을 얻는다.

<537>

실시에 16

<538>

단계 g 및 단계 1: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 2-에틸헥실 에스테르

<539>

메틸렌 클로라이드 (50 ml), 2-에틸헥실 알콜 (130 g, 1mol) 및 트리에틸아민(50 g, 0.5 mol)을 혼합한다. 에틸 디메틸페닐아세틸 클로라이드 (91 g, 0.5 mol)을 적가한다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 68°C로 가열하고, 메틸렌 클로라이드 (100 ml)를 첨가하고 철야 교반한다. 여과하여 고체를 제거하고, 메틸렌 클로라이드 (50 ml)으로 세척하고 액체 유기물을 합하고, 5% HCl 수용액 (50 ml), 물 (50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨다. 용매를 진공하에서 증발시키고 증류하여 (1 mmHg에서 119°C) 정제한다 (105 g, 76 %).

<540>

오버헤드 교반기, 온도 조절기, 응축기, 첨가 깔대기 및 질소 대기를 갖춘 250 ml 용량의 환저 플라스크에 염화알루미늄 (29.3 g) 및 메틸렌 클로라이드 (30 ml)를 넣는다. 온도를 10°C 이하로 유지하면서, 클로로부틸릴 클로라이드 (16.9 g)을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 36°C로 가온하고 24시간 동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 빙수 (200 g) 중에서 급냉시키고 메틸렌 클로라이드 (50 ml)으로 추출한다. 유기물을 물 (50 ml)로 세척하고 건조시킨다 (MgSO₄). 진공하에서 용매를 증발시켜 오일 (30 g)을 얻는다. 이 오일을 오버헤드 교반기, 가스 유입구, 응축기 및 온도계를 설치한 250 ml 용량의 플라스크에 넣는다. 2B 에탄올 (150 ml) 첨가하고 이후 무수 HCl (5 g)을 첨가한다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 76°C로 가열하고 이후 추가로 HCl (5 g)을 첨가한다. 반응 혼합물을 76°C에서 22 시간 동안 가열시키고, 용매를 진공하에서 증발시켜 오일을 얻는다. 이 오일을 2b 에탄올 (100 ml)에 용해시키고, 고체 KOH (10 g)으로 처리하고 2시간 동안 환류하에서 가열한다.

<541>

실시에 17

<542>

단계 m 및 단계 1: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르

<543>

2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-아세트산, 에틸 에스테르 (28.5 g)을 톨루엔(50 ml)에 용해시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 미량의 에탄올을 제거한다. 잔류물을 디글라임 (50 ml)에 용해시키고 메틸렌 클로라이드 (10 g)을 함유하는 디글라임 (150 ml)에 슬러리화된 수소화나트륨 (광유 중의 60% 현탁액 12.2 g)의 현탁액에 적가한다. 메틸렌 클로라이드 (10 g)을 천천히 첨가하고 15분 동안 교반한다. 여과기 보조기를 통하여 여과하고 필터케이크를 아세토니트릴로 세척하고 용매를 증발시킨다. 증류 (150°C, 1 mm)하여 메타-이성질체를 회수하고 결정화시켜 (에탄올)표제 화합물 (93%)를 얻는다.

<544>

실시에 18

<545>

단계 f 및 단계 : 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-(3-시클로프로판카르보닐-페닐)프로피온산, 에틸 에스테르

<546>

2-페닐프로피온산 (30 g)을 2B 에탄올 (100 ml)에 용해시키고 무수 HCl (10 g)을 첨가한다. 48~72 시간 동안 정치시키고, 용매를 진공하에서 증발시키고 증류하여 정제함으로써 2-페닐프로피오네이트 (31 g)을 얻는다. 비점 6 mmHg에서 100°C.

<547>

오버헤드 교반기, 첨가 깔대기 및 온도계를 설치한 250 ml용량의 환저 삼구플라스크에 염화알루미늄 (49.4 g, 0.371 mol) 및 메틸렌 클로라이드 (50 ml)을 넣는다. 10°C 이하로 냉각시키고, 온도를 10°C 이하로 유지하면서, 클로로부틸릴 클로라이드 (23.8 g, 0.202 mol)을 적가한다. 첨가를 완료한 후 온도를 10°C 이하로 유지하면서 에틸 2-페닐프로피오네이트 (30 g, 0.17 mol)을 적가한다. 실온에서 1 시간 동안 교반시키고 이후 환류하에서 14 시간 동안 가열한다. 얼음/물 (350 g)중에 급냉시키고 셀라이트 프리코트를 통하여 여과한다. 층을 분리시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 적색 오일을 얻는다.

<548>

적색 오일을 2B 에탄올 (35 ml)에 용해시키고 응축기 및 가스 유입구를 갖는 환저 플라스크에 넣는다. 무수 HCl (4.3 g)을 첨가하고 그 용액을 1 시간 동안 70°C로 가열한다. 용액을 10°C로 냉각시키고, 20% 수산화나트륨 용액을 적가한다. 층을 분리시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 오일을 얻는다.

<549>

오일을 상기에서와 같이 2B 에탄올 중에서 HCl로 재처리하고, 10°C로 냉각시키고 에탄올 중에서 20% 나트륨 에톡사이드 용액으로 처리한다. 아세트산으로 중성화시키고, 고체를 여과시키고 용매를 진공하에서 증발시킨다. 증류하여 정제시킴으로써 표제 화합물을 얻는다. 비점: 1.2 mm 에서 161~167°C.

<550>

실시에 19

<551>

단계 h: 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 및 2-[3-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르

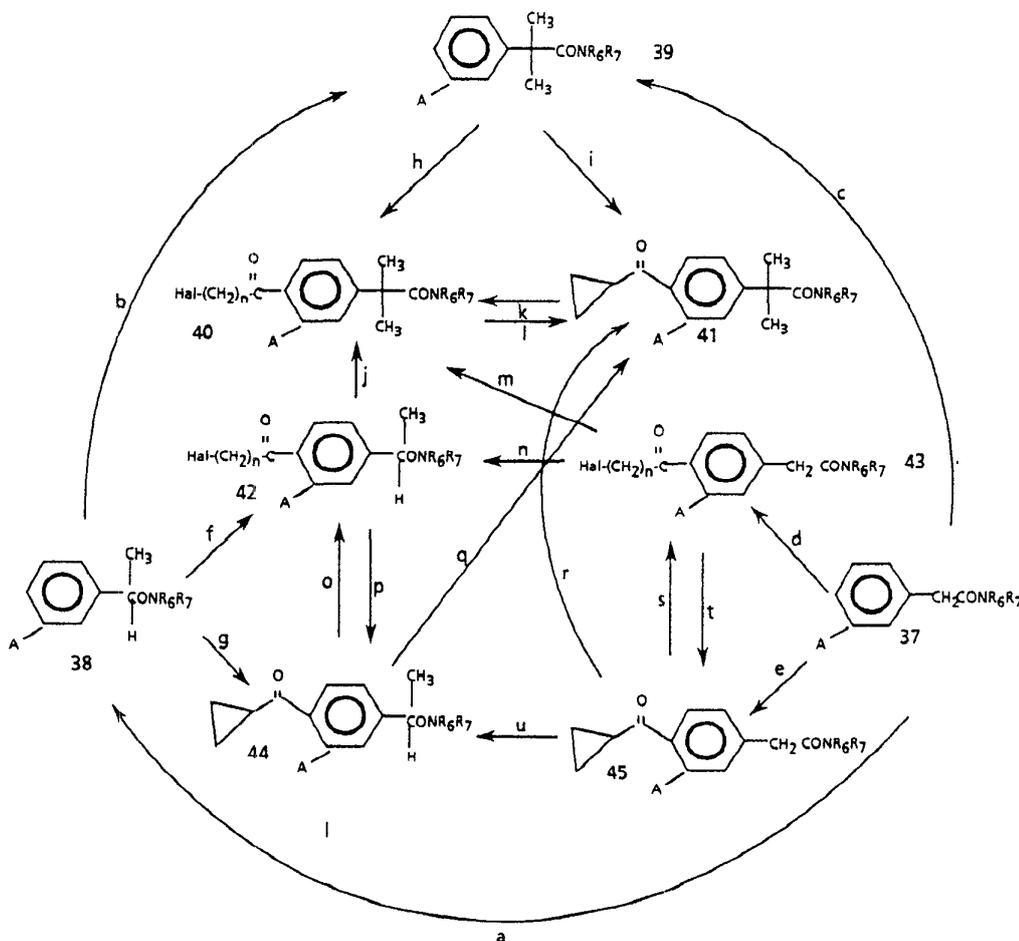
<552>

오버헤드 교반기, 하부 배출 밸브, 온도계, 응축기 및 온도 조절기를 갖춘 500 ml 용량의 환저 삼구 플라스크에 $AlCl_3$ (146.5 g, 1.1 mol) 및 메틸렌 클로라이드(75 ml)를 넣고 15°C로 냉각시킨다. 온도를 15°C 이하로 유지하면서, 4-클로로부틸 클로라이드 (84.5 g, 0.6 mol)를 적가한다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 22°C에서 교반시키고, 이후 환류 (57°C) 하에서 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 자서 교반기, 온도계 및 증류 헤드를 갖춘 2 l 삼구 플라스크에 함유된 95°C 물 (500 ml)에 하부 배출 밸브를 통하여 적가한다. 첨가하는 동안, 메틸렌 클로라이드가 오버헤드로 증류되게 함으로써 반응 혼합물을 70°C로 유지시킨다. 급냉을 완료한 후, 유기층을 분리시키고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물 (150 g)을 얻는다.

<553>

R_5 가 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 또한 하기의 반응 도식 G에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 G에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 G



<555>

반응 도식 G는 R_5 가 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<556>

단계 a에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (37)의 적절한 페닐아세트산 아마이드 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (38)의 대응하는 α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.

<557>

일반식 (37)의 적절한 페닐아세트산 아마이드 화합물은 본 분야에 공지된 표준 아마이드 형성 반응에 의하여 대응하는 페닐아세트산으로부터 제조할 수 있다. 적절한 페닐아세트산은 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 일반식 (27)의 대응하는 2-시아노-2-프로필벤젠 화합물을 가수분해시켜서 제조할 수 있다.

<558>

단계 b에서는, 반응 도식 A의 단계 2에 기재된 바와 같이, 일반식 (38)의 적절한 α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (39)의 대응하는 α, α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.

<559>

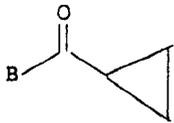
일반식 (38)의 적절한 α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 본 분야에 공지된 표준 아마이드 형성 반응에 의하여 대응하는 α -메틸페닐아세트산으로부터 제조할 수 있

다.

<560> 단계 c에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (37)의 적절한 페닐아세트산 아미드 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식 (39)의 대응하는 α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<561> 단계 d에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (37)의 적절한 페닐아세트산 아미드 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (43)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

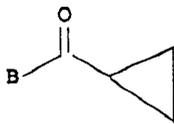
<562> 단계 e에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (37)의 적절한 페닐아세트산 아미드 화합물을 식



<564> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (45)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<565> 단계 f에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (38)의 적절한 α -메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (42)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<566> 단계 g에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (38)의 적절한 α -메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 식

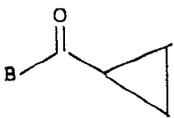


<568> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (44)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<569> 단계 h에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (39)의 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 식 $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{B}$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (40)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<570> 일반식 (39)의 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물은 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 본 분야에 공지된 표준 아미드 형성 반응에 의하여 대응하는 α, α -디메틸페닐아세트산으로부터 제조할 수 있다.

<571> 단계 i에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (39)의 적절한 α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 식



<573> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (41)의 대응하는 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<574> 단계 j에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (42)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (40)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<575> 단계 k에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (41)의 적절한 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (40)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<576> 단계 l에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(40)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 개환시켜서, 일반식 (41)의 대응하는 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<577> 단계 m에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (43)의 적절한 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 아미드 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식(40)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<578> 단계 n에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (43)의 적절한 ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 아미드 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (42)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

- <579> 단계 o에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (44)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (42)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <580> 단계 p에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(42)의 적절한 ω '-할로- α '-케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 개환시켜서, 일반식 (44)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <581> 단계 q에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (44)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (41)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <582> 단계 r에서는, 반응 도식 A의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (45)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 아마이드 화합물을 디메틸화시켜서, 일반식(41)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <583> 단계 s에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (45)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 아마이드 화합물의 시클로프로필 작용기를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (43)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토-페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <584> 단계 t에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(43)의 적절한 ω '-할로- α '-케토-페닐아세트산 아마이드 화합물을 개환시켜서, 일반식 (45)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <585> 단계 u에서는, 반응 도식 A의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (45)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 아마이드 화합물을 메틸화시켜서, 일반식 (44)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <586> 반응 도식 G에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.
- <587> 하기의 실시예들은 반응 도식 G에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mmHg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μ l"는 마이크로리터를 의미하고, " μ g"은 마이크로그램을 의미하며, " μ M"은 마이크로몰농도를 의미한다.
- <588> 실시예 20
- <589> 단계 h: 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아מיד
- <590> 2-메틸-2-페닐-프로피온산 (15.0 g, 91.2 mmol)을 톨루엔 (80 ml)에 용해시키고 티오닐 클로라이드 (15 ml, 206 mmol)을 5분에 걸쳐 적가한다. 실온에서 철야교반시키고, 티오닐 클로라이드 (3 ml, 41.1 mmol)을 추가로 첨가하고 환류하에서 1시간 동안 가열한다. 톨루엔 (40 ml)으로 공비 중류시켜 과량의 티오닐 클로라이드를 제거한다. 물 (40 ml)중의 탄산 칼슘 (28.0 g, 203 mmol) 용액과 함께 반응 혼합물에 톨루엔 (20 ml)을 첨가한다. 냉각시키지 않고 물 (20 ml) 중의 N,O-디메틸히드록실아민 염산염 (8.9 g, 91.2 mmol)의 용액을 적가하고 2시간 동안 교반한다. 격렬히 교반하면서 t-부틸메틸 에테르 (75 ml)를 첨가하고 이후 HCl (2 N, 75 ml)용액을 첨가한다. 유기상을 분리시키고 HCl (2 N, 75 ml), 포화된 탄산수소나트륨(25 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척시킨다. 유기상을 (Na_2SO_4)상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에서 증발시키고 진공 증류하여 정제함으로써 2-메틸-2-페닐-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아מיד를 얻는다 (18.0 g, 95%); 비점 91~103°C/5 mmHg. MS (Cl, CH_4) m/e 208 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 119.
- <591> AlCl_3 (10.15 g, 76.1 mmol) 및 메틸렌 클로라이드 (45 ml)를 질소 대기하에 실온에서 슬러리화한다. 4-클로로부틸릴 클로라이드 (4.27 ml, 38.1 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 교반하고 메틸렌 클로라이드 (15 ml) 중의 2-메틸-2-페닐-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아מיד (6.58 g, 31.7 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가한다. 실온에서 45분 동안 교반시키고, 이후 30~35°C에서 7 시간 동안 가열한다. 빙수 (150 ml)를 붓고 층을 분리시킨다. 수층을 물 (3×75 ml)로 세척하고, 수층을 합하고 메틸렌 클로라이드 (2×75 ml)로 추출한다. 유기상을 합하고 건조 (Na_2SO_4)시킨다. 여과시키고, 여과물을 진공하에서 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피 (3:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물 (6.19 g, 63 %)를 얻는다.
- <592> MS (Cl, CH_4) m/e 312 ($\text{M}^+ + 1$), 276.
- <593> 실시예 21
- <594> 단계 h: 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 디메틸아מיד
- <595> 2-메틸-2-페닐-프로피온산 (15.0 g, 91.2 mmol)을 톨루엔 (80 ml)에 용해시키고 티오닐 클로라이드 (15 ml, 206 mmol)을 5분에 걸쳐 적가한다. 실온에서 철야교반시키고, 티오닐 클로라이드 (3 ml, 41.1 mmol)을 추가로 첨가하고 환류하에 1시간 동안 가열한다. 톨루엔 (40 ml)로 공비 중류시켜 과량의 티오닐 클로라이드를 제거한다. 물 (40 ml) 중의 탄산칼슘 (28.0 g, 203 mmol) 용액과 함께 톨루엔 (20 ml)을 반응 혼합물에 첨가한다. 냉각시키지 않고 40% 디메틸아민 염산염 수용액을 적가하고 2 시간 동안 교반한다. t-부틸메틸 에테르 (75 ml)를 첨가한 후 격렬히 교반하면서 HCl (2N, 75 ml)수용액을 천천히 첨가한다. 유기상을 분리시키고 HCl (2N, 75 ml), 탄산수소나트륨 용액 (25 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척한다. 유기상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에서 증발시키고 결정화시켜 정제함으로써

써 백색 고체 (용점 57~59℃)로서 2-메틸-2-페닐-프로피온산, 디메틸아미드 (15.35 g, 88%)를 얻는다.

<596>

$C_{12}H_{17}NO$ 에 대한 원소 분석

<597>

이론치: C, 75.35; H, 8.96; N, 7.32;

<598>

실측치: C, 75.12; H, 8.86; N, 7.26.

<599>

$AlCl_3$ (1.12 g, 8.40 mmol)를 사염화탄소 (6 ml)에 질소 대기 하에 실온에서 첨가한다. 4-클로로부틸릴 클로라이드 (0.49 ml, 4.37 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하고 사염화탄소 (6 ml)중의 2-메틸-2-페닐-프로피온산, 디메틸아미드의 용액을 3분에 걸쳐 적가한다. 실온에서 17시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (10 ml)로 희석하고, 빙수 (50 ml)에 붓고 층을 분리시킨다. 수상을 메틸렌 클로라이드 (2×75 ml), 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고, 유기상을 합하고 건조시킨다 (Na_2SO_4). 여과시키고, 여과물을 진공하에서 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피(5:2 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물 (0.72 g, 72%)를 얻는다.

<600>

실시에 22

<601>

단계 h: 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 피롤리딘아미드

<602>

2-메틸-2-페닐-프로피온산 (15.0 g, 91.2 mmol)을 톨루엔 (80 ml)에 용해시키고 티오닐 클로라이드 (15 ml, 206 mmol)를 5분에 걸쳐 적가한다. 실온에서 철야교반시키고 티오닐 클로라이드 (3 ml, 41.1 mmol)를 추가로 첨가하고 환류시키기 위하여 1 시간 동안 가열한다. 톨루엔 (40 ml)로 공비 증류시켜 과량의 티오닐 클로라이드를 제거한다 물 (40 ml) 중의 탄산칼륨 (28.0 g, 203 mmol) 용액과 함께 톨루엔 (20 ml)를 반응 혼합물에 첨가한다. 냉각시키지 않고 피롤리딘 (7.61 ml, 91 mmol)을 적가하고 2 시간 동안 교반한다. t-부틸메틸 에테르를 첨가한 후 격렬히 교반하면서 HCl 수용액 (2 N, 75 ml)을 천천히 첨가한다. 유기상을 분리시키고 HCl (2 N, 75 ml), 포화 탄산수소나트륨 용액 (25 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척한다. 유기상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고 여과물을 진공하에서 증발시켜 결정화함으로써 정제하고 고체 (용점 96~97℃)로서 2-메틸-2-페닐-프로피온산, 피롤리딘아미드 (18.28 g, 92%)를 얻는다.

<603>

$C_{14}H_{19}NO$ 에 대한 원소 분석

<604>

이론치: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45;

<605>

실측치: C, 77.21; H, 8.70; N, 6.41.

<606>

$AlCl_3$ (8.31 g, 62.3 mmol)를 사염화탄소 (65 ml)에 질소 대기 하에 실온에서 첨가한다. 4-클로로부틸릴 클로라이드 (30.5 ml, 31.2 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하고 사염화탄소 (60 ml) 중의 2-메틸-2-페닐-프로피온산, 피롤리딘아미드(5.64 g, 26.0 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가한다. 실온에서 17시간 동안 교반하고, 빙수 (100 ml)에 붓고 층을 분리시킨다. 수층을 메틸렌 클로라이드 (2×70 ml), 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고, 유기상을 합하고 건조 (Na_2SO_4)시킨다. 여과시키고, 여과물을 진공하에서 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피 (5:2 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물 (6.55 g, 78%)를 얻는다.

<607>

실시에 23

<608>

단계 1: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아미드

<609>

수산화칼륨 (13 g)을 2-[4-(4-클로로-부틸릴-페닐)-2-메틸-프로피온아미드, N-메톡시-N-메틸아미드 (96.6 mmol)에 첨가하고 실온에서 40분 동안 교반하고, 여과하고 필터케이크를 에탄올로 세척한다. 진공하에서 에탄올을 증발시키고, 메틸렌클로라이드 (100 ml)에 용해시키고, 물 (50 ml), 5% 탄산수소나트륨 (50 ml) 및 물(50 ml)로 세척한다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 물을 톨루엔 공비 혼합물로 제거한다. 생성물을 증류한 후 재결정화 (헵탄)하여 정제함으로써 표제 화합물 (7.4 g)을 얻는다.

<610>

다음의 화합물들은 반응 도식 G에 나타난 방법을 이용하여 제조할 수 있다:

<611>

(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트산, N-메톡시-N-메틸아미드;

<612>

(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트산, 디메틸아미드;

<613>

(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트산, 피롤리딘아미드;

<614>

2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아미드;

<615>

2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피온산, 디메틸아미드;

<616>

2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피온산, 피롤리딘아미드;

<617>

2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아미드;

<618>

2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 디메틸아미드;

<619>

2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 피롤리딘아미드;

<620>

[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-아세트산, N-메톡시-N-메틸아미드;

<621>

[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-아세트산, 디메틸아미드;

<622>

[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-아세트산, 피롤리딘아미드;

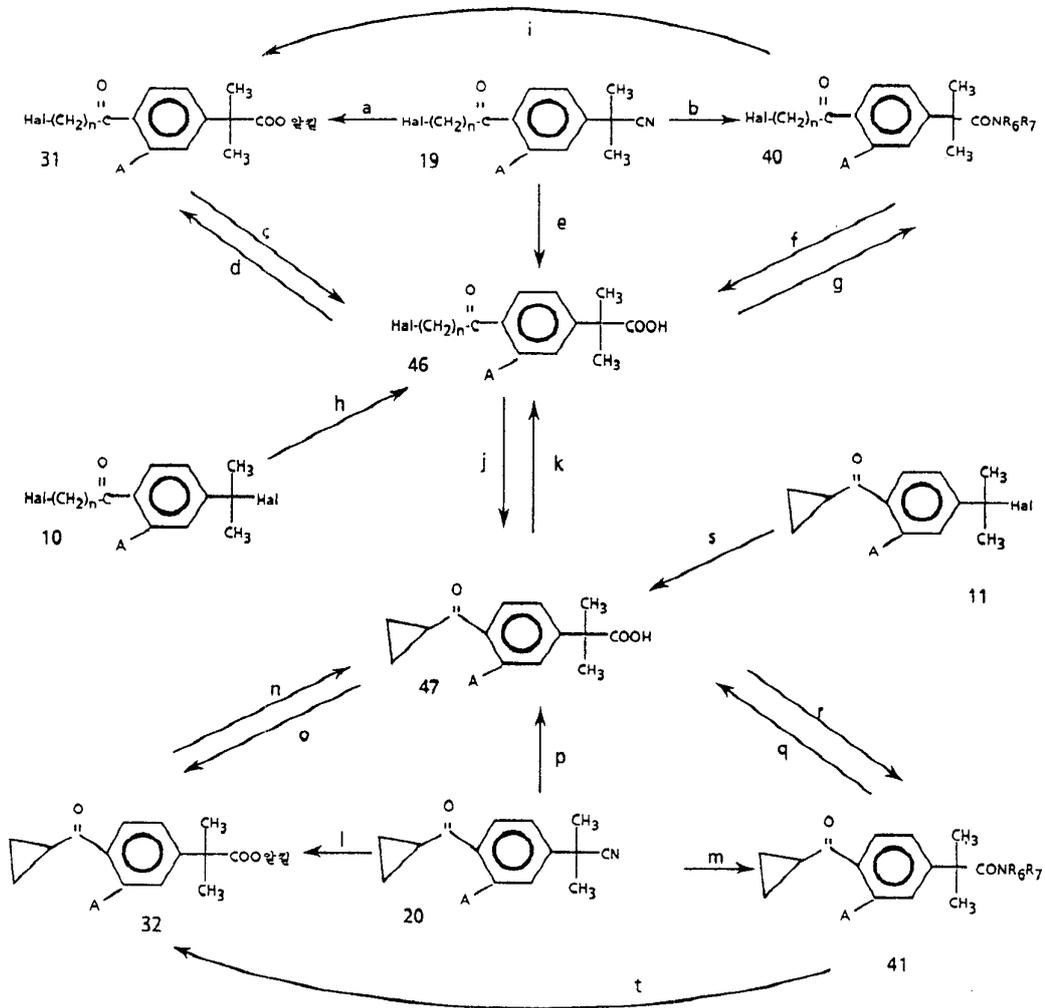
<623>

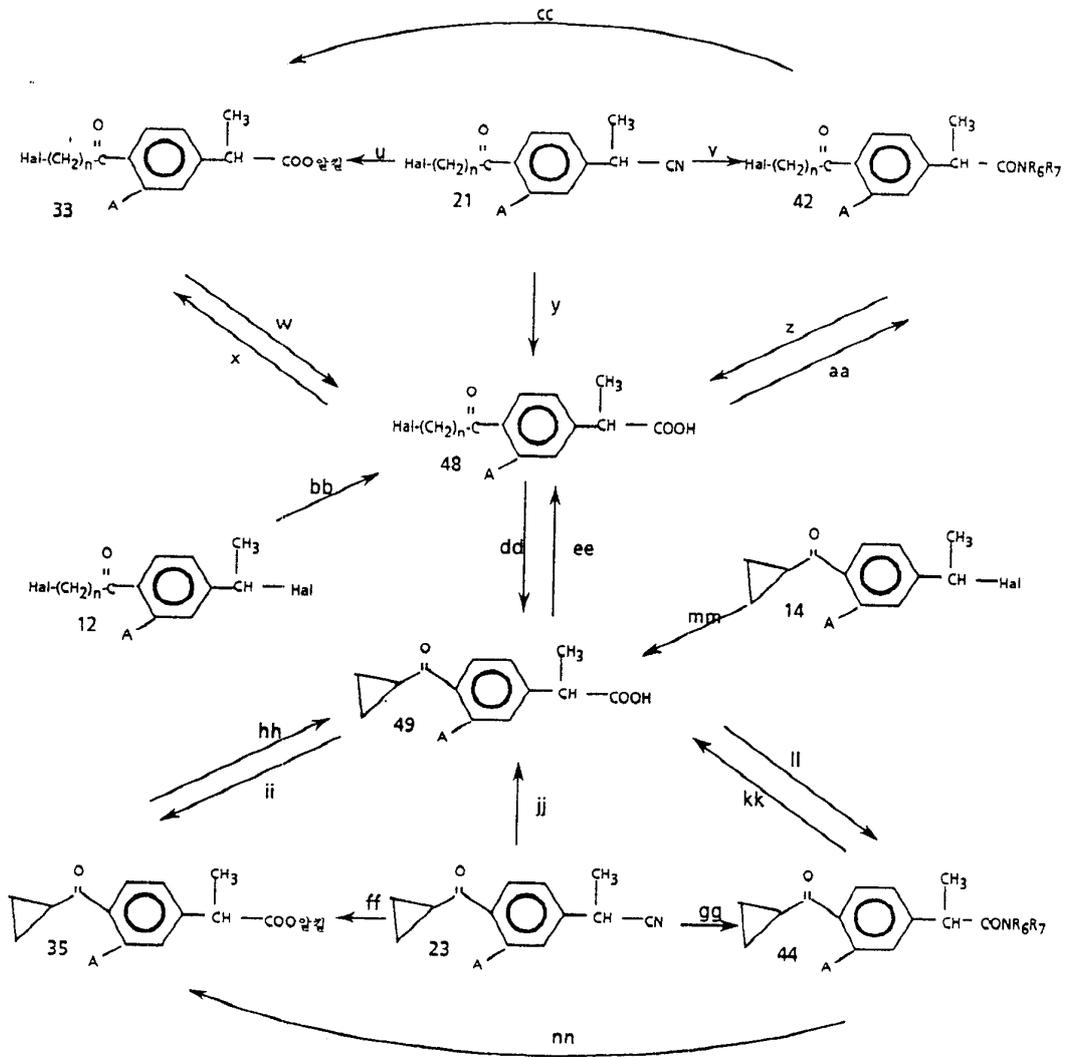
2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아미드;

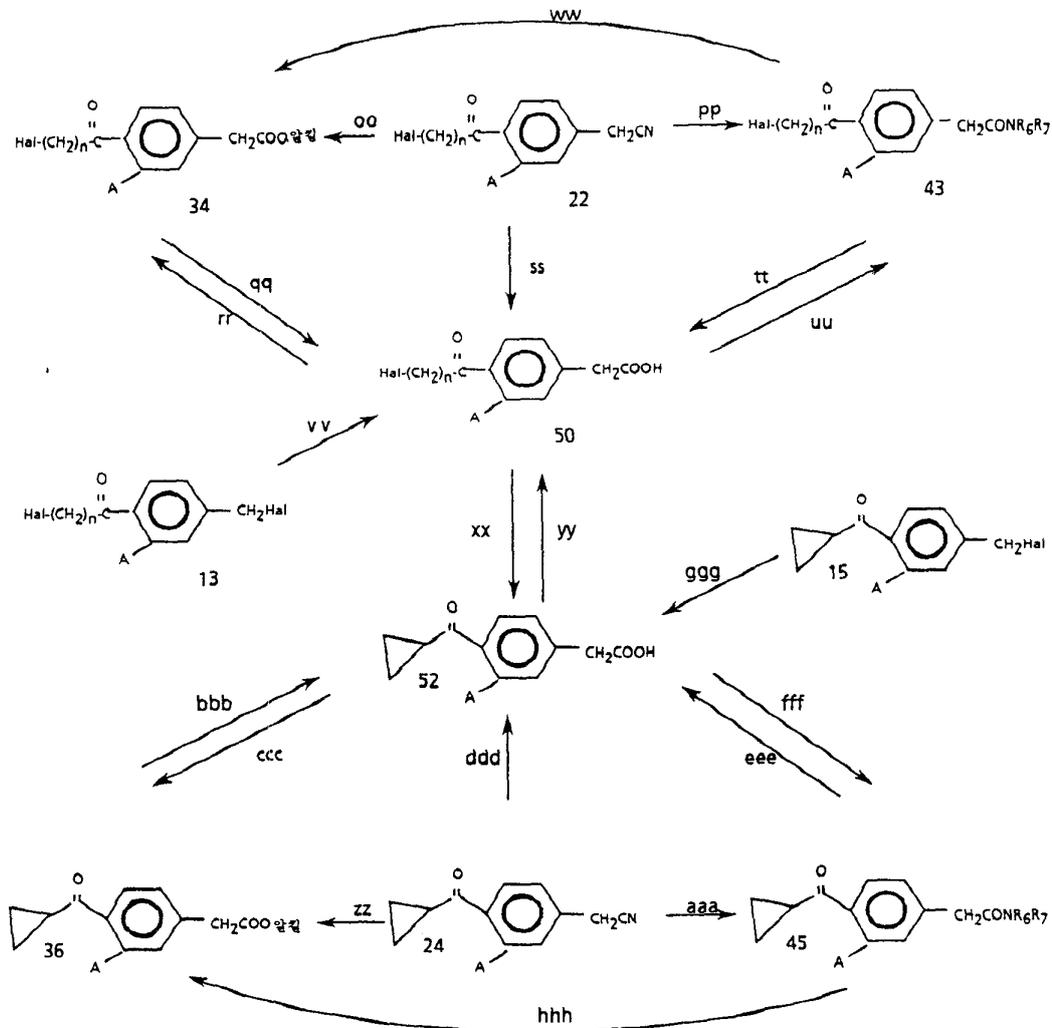
- <624> 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-프로피온산, 디메틸아미드;
- <625> 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-프로피온산, 피롤리딘아미드;
- <626> 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, N-메톡시-N-메틸아미드;
- <627> 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 디메틸아미드;
- <628> 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 피롤리딘아미드.

<629> R_5 가 COOH, COO알킬 또는 CONR₆R₇인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들은 또한 하기의 반응 도식 H에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 H에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 H







<633> 반응 도식 H는 R_6 가 COOH, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (II), 일반식 (III), 일반식 (IV), 일반식 (V), 일반식 (VI) 및 일반식 (VII)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<634> 단계 a에서는, 일반식 (19)의 적절한 ω -할로-시아노쿠밀케톤 화합물의 니트릴 작용기를 적절한 C_1 내지 C_6 알콜과의 반응에 의해 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (31)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

<635> 예를 들면, 일반식 (31)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 일반식 (19)의 적절한 ω -할로-시아노쿠밀케톤 화합물을 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 C_1 내지 C_6 알콜과 반응시킨 다음 물로 처리함으로써 제조할 수 있다. 적절한 알콜의 예로는 메탄올, 에탄올, 프로판올 등이 있고, 메탄올이 바람직하다. 적절한 산의 예로는 염화수소, 브롬화수소가 있고, 염화수소가 바람직하다. 반응 시간은 약 $\frac{1}{2}$ 시간에서 48 시간으로 변할 수 있지만 3 내지 5 시간이 바람직하고, 반응 온도는 약 -20°C 에서 실온까지로 변할 수 있지만 -10°C 내지 0°C 가 바람직하다. 일반식 (28)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 용매 증발에 이은 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다. 일반식 (31)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 크로마토그래피와 같은 본 분야에 잘 알려진 공정에 의해 정제시킬 수 있다.

<636> 단계 b에서는, 일반식 (19)의 적절한 ω -할로-시아노쿠밀케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아미드로 전환시켜서, R_6 및 R_7 이 모두 수소인 일반식 (40)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.

<637> 예를 들면, 본 분야에 공지된 바와 같은 진한 염산과 같은 적합한 산을 사용하여 가수분해를 수행할 수 있다.

<638> 단계 c에서는, 일반식 (31)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시 에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (46)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.

<639> 예를 들면, 본 분야에 공지된 바와 같은 메탄올 중의 나트륨 메톡시드와 같은 적합한 비친핵성 염기를 사용하여 가수분해를 수행할 수 있다. 본 분야에 공지된 다른 에스테르 분해 방법은 메탄올 중의 탄산칼륨, 메탄올성 암모니아, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화나트륨, 수산화마그네슘, 메탄올 중의 수산화나트륨/피리딘, 에탄올 중의 시안화칼륨, 및 수성 알콜 중의 수산화나트륨을 포함하는데, 수산화칼륨이 바람직하다. 이 반응은 전형적으로 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도 범위에서 약 $\frac{1}{2}$ 내

지 100 시간 동안, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, n-부탄올, 2-에톡시에탄올 또는 에틸렌 글리콜과 같은 수성 저급 알콜 용매 또는 피리딘 중에서 행한다.

- <640> 단계 d에서는, 일반식 (46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (31)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득할 수 있다.
- <641> 예를 들면, 이러한 방법은 일반식 (46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 염산 또는 황산, 바람직하게는 염산과 같은 소량의 무기산의 존재 하에 환류시키면서 과량의 적절한 직쇄 또는 분지쇄인 C_1 내지 C_6 알콜과 반응시키는 것을 포함한다. 다른 적합한 방법으로는 일반식 (46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 실온에서 에테르와 같은 적합한 용매 중에서 과량의 디아조메탄과 반응시켜서 메틸 에스테르를 수득하는 것이 있다. 또한, 일반식 (28)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 일반식 (46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 0°C 내지 실온에서 메탄올과 같은 적합한 유기 용매 중에서 과량의 2,2-디메톡시프로판과 반응시켜 메틸 에스테르를 수득함으로써 제조할 수도 있다. 다른 적합한 방법에는 먼저 일반식 (46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 메틸렌 클로라이드와 같은 적합한 용매 중에서 티오닐 클로라이드와 반응시켜서 산 염화물 중간체를 얻은 다음, 적합한 직쇄 또는 분지쇄인 C_1 내지 C_6 알콜을 첨가하는 것이 포함된다. 또 다른 적합한 방법은 카르복실레이트 음이온을 디메틸 술페이트 또는 에틸 브로마이드와 같은 적절한 친전자성 물질로 알킬화시켜서 일반식 (31)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 것을 포함한다. 이와 같은 방법들은 본 분야에 잘 알려져 있고, 문헌 [J. Org. Chem., 29, 2490-2491 (1964)]에 개시되어 있다.
- <642> 별법으로는, 단계 k와 단계 d를 합하여, n이 3인 일반식 (34)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 일반식 (50)의 대응하는 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <643> 별법으로는, 단계 p, 단계 k 및 단계 d를 합하여, n이 3인 일반식 (31)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 일반식 (20)의 대응하는 시클로프로필 시아노퀴메톤 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <644> 단계 e에서는, 일반식 (19)의 적절한 ω -할로-시아노퀴메톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (46)의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <645> 예를 들면, 가수분해는 본 분야에 공지된 바와 같이 진한 염산을 사용하여 수행할 수 있다.
- <646> 단계 f에서는, 일반식 (40)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물의 아마이드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (46)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <647> 예를 들면, 본 분야에 공지된 바와 같이 메탄올 중의 나트륨 메톡시드와 같은 적합한 비친핵성 염기를 사용하여 가수분해를 달성할 수 있다. 본 분야에 공지된 다른 에스테르 분해 방법은 메탄올 중의 탄산칼륨, 메탄올성 암모니아, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화나트륨, 수산화마그네슘, 메탄올 중의 수산화나트륨/피리딘, 메탄올 중의 시안화칼륨, 및 수성 알콜 중의 수산화나트륨을 포함하는데, 수산화칼륨이 바람직하다. 이 반응은 전형적으로 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도 범위에서 약 1/2 내지 100 시간 동안, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, n-부탄올, 2-에톡시에탄올 또는 에틸렌 글리콜과 같은 수성 저급 알콜 용매 또는 피리딘 중에서 행한다.
- <648> 단계 g에서는, 일반식 (46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아마이드화시켜서, 일반식 (40)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득할 수 있다.
- <649> 단계 h에서는, 일반식 (10)의 적절한 ω -할로-할로퀴메톤 화합물의 α -할로 작용기를 카르복실화시켜서, 일반식 (46)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <650> 예를 들면, 아세토니트릴, N,N-디메틸아세트아미드, 1-메틸-2-피롤리딘 또는 디메틸포름아미드와 같은 적합한 비양자성 극성 유기 용매 중의 테트라에틸암모늄 브로마이드와 같은 적합한 촉매 및 일반식 (10)의 적절한 ω -할로-할로퀴메톤 화합물의 용액을 자켓으로 둘러싸이고 폭이 넓은 은 메시 음극, 마그네슘 양극 및 이산화탄소 전달관이 장착된 유리 전지 중에 넣는다. 전극이 탑재된 동심의 금속 샤프트 (일정 길이의 플라스틱 튜브로 절연되어 있음)에 대향하여 위치하는 스프링 장전 슬라이딩 카본 브러시를 통하여 전극들과의 전기 접촉을 행하면서, 전극을 회전시켜 교반한다. 이산화탄소를 -30°C 내지 50°C의 온도 범위에서 30분내지 50 시간 동안 1 내지 10 기압의 압력에 전지에 주입한다. 염산과 같은 적합한 무기산으로 산성화시킨 후 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 일반식 (46)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 단리한다.
- <651> 단계 h에서 사용되는 일반식 (10)의 적절한 ω -할로-할로퀴메톤 화합물의 ω -할로 작용기는 ω -클로로인 것이 바람직하다.
- <652> 별법으로는, 일반식 (10)의 적절한 ω -할로-할로퀴메톤 화합물을 스탈리(Stahly)등의 미합중국 특허 제4,990,658호 (1991년)에 개시된 바와 같이, 저압에서 가장 온화한 압력까지의 일산화탄소 압력을 사용하여, 임의로는 포스핀 촉매의 존재 하에, 팔라듐, 니켈 또는 코발트와 같은 전이 금속 촉매로 처리하여서, 일반식(46)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 또한 제공한다.
- <653> 단계 i에서는, 일반식 (40)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합

물의 적절한 아미드 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (31)의 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

- <654> 예를 들면, 일반식 (40)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 에탄올과 같은 적절한 유기 용매 중에서 적절한 할로겐화수소와 반응시킨다. 이 반응은 전형적으로 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도 범위에서 5분 내지 1 시간 동안 행한다. 일반식 (31)의 ω -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물은 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.
- <655> 단계 j에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 개환시켜서, 일반식 (47)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <656> 단계 k에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (47)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 개환시켜서, n이 3인 일반식 (46)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <657> 단계 l에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (20)의 적절한 시클로프로필 시아노큐밀 케톤 화합물의 니트릴 작용기를 적절한 C_1 내지 C_6 알콜과의 반응에 의해 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (32)의 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <658> 단계 m에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (20)의 적절한 시클로프로필 시아노큐밀 케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아미드로 전환시켜서, R_6 및 R_7 이 모두 수소인 일반식 (41)의 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.
- <659> 단계 n에서는, 상기 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (32)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시 에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (47)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <660> 단계 o에서는, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (47)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (32)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <661> 단계 p에서는, 상기 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (20)의 적절한 시클로프로필 시아노큐밀 케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (47)의 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <662> 단계 q에서는, 상기 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (41)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물의 아미드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (47)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <663> 또한, 단계 q와 단계 k를 합하여, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (46)의 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 일반식 (41)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <664> 단계 r에서는, 상기 단계 g에 기재된 바와 같이, 일반식 (47)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아미드화시켜서, 일반식 (41)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득할 수 있다.
- <665> 단계 s에서는, 상기 단계 h에 기재된 바와 같이, 일반식 (11)의 적절한 시클로프로필 할로큐밀 케톤 화합물의 α -할로 작용기를 카르복실화시켜서, 일반식 (47)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <666> 단계 t에서는, 상기 단계 i에 기재된 바와 같이, 일반식 (41)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물의 적절한 아미드 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (32)의 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <667> 단계 u에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (21)의 적절한 ω -할로-시아노에틸페닐 케톤 화합물의 니트릴 작용기를 적절한 C_1 내지 C_6 알콜과의 반응에 의해 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (33)의 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <668> 단계 v에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (21)의 적절한 ω -할로-시아노에틸페닐 케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아미드로 전환시켜서, R_6 및 R_7 이 모두 수소인 일반식 (42)의 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.
- <669> 단계 w에서는, 상기 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (33)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시 에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (48)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <670> 단계 x에서는, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (48)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (33)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <671> 별법으로는, 단계 ee와 단계 x를 합하여, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (33)

의 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 일반식 (49)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물로부터 제조할 수 있다.

- <672> 방법으로는, 단계 jj, 단계 ee 및 단계 x를 합하여, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (33)의 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 일반식 (23)의 대응하는 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <673> 단계 y에서는, 상기 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (21)의 적절한 ω -할로-시아노에틸페닐 케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (48)의 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <674> 단계 z에서는, 상기 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (42)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물의 아마이드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (48)의 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <675> 단계 aa에서는, 상기 단계 g에 기재된 바와 같이, 일반식 (48)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아마이드화시켜서, 일반식 (42)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득할 수 있다.
- <676> 단계 bb에서는, 상기 단계 h에 기재된 바와 같이, 일반식 (12)의 적절한 ω -할로-할로에틸페닐케톤 화합물의 α -할로 작용기를 카르복실화시켜서, 일반식 (48)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <677> 단계 cc에서는, 상기 단계 i에 기재된 바와 같이, 일반식 (42)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물의 아마이드 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (33)의 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <678> 단계 dd에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(48)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 개환시켜서, 일반식 (49)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <679> 단계 ee에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (49)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 개환시켜서, n이 3인 일반식 (48)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <680> 단계 ff에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (23)의 적절한 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물의 니트릴 작용기를 적절한 C_1 내지 C_6 알콜과의 반응에 의해 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (35)의 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <681> 단계 gg에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (23)의 적절한 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아마이드로 전환시켜서, R_6 및 R_7 이 모두 수소인 일반식 (44)의 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <682> 단계 hh에서는, 상기 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (35)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시 에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (49)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <683> 단계 ii에서는, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (49)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (35)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <684> 단계 jj에서는, 상기 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (23)의 적절한 시클로프로필 시아노에틸페닐케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (49)의 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <685> 단계 kk에서는, 상기 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (44)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물의 아마이드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (49)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <686> 또한, 단계 kk와 단계 ee를 합하여, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (48)의 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 일반식 (44)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <687> 단계 ll에서는, 상기 단계 g에 기재된 바와 같이, 일반식 (49)의 적절한 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아마이드화시켜서, 일반식 (44)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득할 수 있다.
- <688> 단계 mm에서는, 상기 단계 h에 기재된 바와 같이, 일반식 (14)의 적절한 시클로프로필 할로에틸페닐케톤 화합물의 α -할로 작용기를 카르복실화시켜서, 일반식 (49)의 대응하는 시클로프로필케토- α -메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <689> 단계 nn에서는, 상기 단계 i에 기재된 바와 같이, 일반식 (42)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 아마이드 화합물의 적절한 아마이드 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (33)의 ω' -할로- α' -케토- α -메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <690> 단계 oo에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (22)의 적절한 ω -할로 시아노톨릴케톤

화합물의 니트릴 작용기를 적절한 C₁ 내지 C₆ 알콜과의 반응에 의해 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (34)의 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.

- <691> 단계 pp에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (22)의 적절한 ω-할로 시아노톨릴케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아미드로 전환시켜서, R₆ 및 R₇이 모두 수소인 일반식 (43)의 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.
- <692> 단계 qq에서는, 상기 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (34)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시 에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (50)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <693> 단계 rr에서는, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (50)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (34)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <694> 방법으로는, 단계 yy와 단계 rr을 합하여, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (34)의 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 일반식(50)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <695> 방법으로는, 단계 ddd, 단계 yy 및 단계 rr 합하여, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식 (34)의 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 일반식 (24)의 대응하는 시클로프로필시아노톨릴케톤 화합물로부터 제조할 수 있다.
- <696> 단계 ss에서는, 상기 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (22)의 적절한 ω-할로 시아노톨릴케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (50)의 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <697> 단계 tt에서는, 상기 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (43)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 아미드 화합물의 아미드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (50)의 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <698> 단계 uu에서는, 상기 단계 g에 기재된 바와 같이, 일반식 (50)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아미드화시켜서, 일반식 (43)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 아미드 화합물을 수득할 수 있다.
- <699> 단계 vv에서는, 상기 단계 h에 기재된 바와 같이, 일반식 (13)의 적절한 ω-할로 할로톨릴케톤 화합물의 α-할로 작용기를 카르복실화시켜서, 일반식 (50)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <700> 단계 ww에서는, 상기 단계 i에 기재된 바와 같이, 일반식 (43)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 아미드 화합물의 적절한 아미드 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (34)의 ω'-할로-α'-케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <701> 단계 xx에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(50)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물을 개환시켜서, 일반식(51)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <702> 단계 yy에서는, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (51)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물을 개환시켜서, n이 3인 일반식 (50)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <703> 단계 zz에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (24)의 적절한 시클로프로필시아노톨릴케톤 화합물의 니트릴 작용기를 적절한 C₁ 내지 C₆ 알콜과의 반응에 의해 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (36)의 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <704> 단계 aaa에서는, 상기 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (24)의 적절한 시클로프로필시아노톨릴케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아미드로 전환시켜서, R₆ 및 R₇이 모두 수소인 일반식 (45)의 시클로프로필케토-페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.
- <705> 단계 bbb에서는, 상기 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (36)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시 에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (51)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <706> 단계 ccc에서는, 상기 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (51)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (36)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <707> 단계 ddd에서는, 상기 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (24)의 적절한 시클로프로필시아노톨릴케톤 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (51)의 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <708> 단계 eee에서는, 상기 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (45)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 아미드 화합물의 아미드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (51)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물을 수득한다.

<709> 또한, 단계 yy와 단계 eee를 합하여, 반응 도식 A의 단계 j에 기재된 바와같이, n이 3인 일반식 (50)의 ω' -할로- α' -케토-메틸페닐아세트산 화합물을 일반식(45)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 아마이드 화합물로부터 제조할 수 있다.

<710> 단계 fff에서는, 상기 단계 g에 기재된 바와 같이, 일반식 (51)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련가에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아마이드화시켜서, 일반식(45)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득할 수 있다.

<711> 단계 ggg에서는, 상기 단계 h에 기재된 바와 같이, 일반식 (15)의 적절한 시클로프로필 할로톨릴 케톤 화합물의 α -할로 작용기를 카르복실화시켜서, 일반식(51)의 대응하는 시클로프로필케토-페닐아세트산 화합물을 수득한다.

<712> 단계 hhh에서는, 상기 단계 i에 기재된 바와 같이, 일반식 (45)의 적절한 시클로프로필케토-페닐아세트산 아마이드 화합물의 적절한 아마이드 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (36)의 시클로프로필케토-페닐아세트산 에스테르화합물을 수득한다.

<713> 반응 도식 H에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련가에게 용이하게 입수될 수 있다.

<714> 하기의 실시예들은 반응 도식 H에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mmHg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μ l"는 마이크로리터를 의미하고, " μ g"은 마이크로그램을 의미하며, " μ M"은 마이크로몰농도를 의미한다.

<715> 실시예 24

<716> 단계 a: 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르

<717> 무수 메탄올 (5 ml)를 아르곤하에 넣고, 0°C로 냉각시키고 포화될 때까지 염화수소를 첨가한다. 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴 (103 mg, 4.12 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하고 5 시간 동안 실온에서 교반시킨다. -10°C에서 철야 정치시키고, 추가로 3 시간 동안 실온에서 교반한다. 분쇄된 얼음(20 g)에 붓고 5분 동안 정치시킨다. 용매를 진공하에서 1/2 부피로 증발시키고, 물로 희석시키고 메틸렌 클로라이드 (3X)으로 추출한다. 유기상을 합하고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척한다. 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 용매를 진공하에서 증발시킨다. 잔류물을 뜨거운 헥산 (12 ml)로 추출하고, 고온에서 여과시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 무색 오일 (97 mg, 83 %)로서 표제 화합물을 얻는다.

<718> 실시예 25

<719> 단계 d: 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 메틸 에스테르

<720> 무수 염화 수소 가스 (18.0 g)를 용액을 퍼지시킴으로써 무수 메탄올 DB (210 g)에 첨가한다. 이 더운 용액 (60°C)에 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산 (31 g, 115.6 mmol)의 용액을 첨가하고 질소 분위기 하에서 1.5 시간 동안 환류시킨다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (150 ml)에 용해시키고 물 (2x100 ml)로 세척한다. 건조시키고 (MgSO₄), 실리카겔을 통하여 여과시키고, 이 겔을 메틸렌 클로라이드 (250 ml)로 세척한다. 유기 세척물을 합하고 용매를 진공하에서 증발시켜 무색 오일 (33.3 g, 97 %)로서 표제 화합물을 얻는다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.15

(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.19 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.25 (p, J=6.6 Hz,

2H), 1.61 (s, 6H), 1.20 (q, J=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.4,

176.0, 150.3, 135.1, 128.1, 126.0, 61.0, 46.8, 44.6, 35.2, 26.7, 26.3, 14.0; IR (neat)

2978, 1728, 1686, 1606, 1254, 1231, 1148, 1097 cm⁻¹.

C₁₆H₂₁O₃Cl에 대한 원소 분석

이론치 : C, 64.75 , H, 7.13;

실측치 : C, 64.24; H, 7.18.

<723> 실시예 26

<724> 단계 d: 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 메틸 에스테르

<725>

2-[4-(클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산 (6.2 g, 23.1 mmol)을 무수염화 수소의 더운 메탄올 용액 (무수 염화수소 3.2 g을 함유하는 메탄올 42 ml)에 용해시킨다. 42분 동안 환류시키고, 용매를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 물로 세척한다. 건조시키고 (MgSO₄), 실리카겔을 통하여 여과하고, 그 겔을 메틸렌 클로라이드로 세척한다. 유기 세척물을 합하고 용매를 진공하에 증발시켜 맑은 오일 (6.21 g, 94 %)로서 표제 화합물을 얻는다.

¹H NMR (30 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.66

(s, 3H), 3.67 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.30 (p, J=6.6 Hz, 2H), 1.61

(s, 6H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.0, 176.2, 149.8, 135.0, 128.0, 125.8, 52.4,

46.9, 44.7, 35.3, 26.8, 26.5.

<727>

C₁₅H₁₉O₃Cl에 대한 원소 분석

<728>

이론치 : C, 63.72 ; H, 6.77;

<729>

실측치 : C, 63.50; H, 6.67.

<730>

실시에 27

<731>

단계 d: 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 메틸 에스테르

<732>

2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산 (10.0 g, 37.3 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (3.5 g, 25.3 mmol)을 혼합시킨다. 아세트니트릴 (100 ml)중에서 40°C로 가열하고 질소 분위기 하에서 교반한다. 디메틸 술페이트 (13.3 g, 105 mmol)을 첨가하고 45분 동안 환류시킨다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 에틸아세테이트 (50 ml)에 용해시키고 물 (4×50 ml)로 세척시킨다. 건조시키고 (MgSO₄), 실리카겔을 통하여 여과하고 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물(6.4 g, 89%)을 얻는다.

<733>

실시에 28

<734>

단계 h: 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산

<735>

약 6 l 용량의 자켓을 단 글라스 셀에 회전하는 팽창된 은 양극/마그네슘 음극설비, 이산화탄소 전달 튜브, 및 스테인레스 스틸 열전대를 설치한다. 상기 셀에 아세트니트릴 (5.8 l) 및 테트라에틸암모늄 브로마이드 (26 g)를 충전한다. 이산화탄소를 스파징시키고 냉각 조에서 냉각시킨다. 셀의 내용물을 -10°C에 도달시키고 1-[4-(1-브로모-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온 및 1-[4-(1-클로로-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온 (424.9 g, HPLC 분석에 의하면 53.5몰% 브로모 및 20.4 몰% 클로로, 총 활성 3차 벤질 할라이드 1087 mmol)으로 재조정된 염화수소를 첨가하고 6 시간 동안 8 A (20 mA cm⁻²)의 조절된 전류로 전기분해를 실시한다. 내용물을 배출하고, 냉각된 6 M 염산 수용액으로 산성화하고, 추출하고, 용매를 진공하에서 증발시키고 재결정화하여 표제 화합물 (186 g, 64%)을 얻는다; 융점: 78.5~80.3°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (br s, 2H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.50(d,

J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.17 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.22 (m, J=6.7 Hz,

2H), 1.63 (s; 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.2, 181.9, 149.0, 135.2, 128.1,

126.1, 46.7, 44.7, 35.3, 26.9, 26.7; MS (CIMS(메탄)) 271 (3), 269 (11), 233 (100),

187 (75).

<737>

C₁₄H₁₇O₃Cl에 대한 원소 분석

<738>

이론치 : C, 62.57 ; H, 6.38;

<739>

실측치 : C, 63.10; H, 6.59.

<740>

실시에 29

<741>

단계 h: 2-[4-(4-클로로-부티릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산

<742>

약 50 ml 용량의 자켓을 단 글라스 셀에 팽창된 은 매쉬 양극 (14 cm² 기하학적 면적), 대략 동심의 마그네슘 저가 음극, 이산화탄소 가스를 수송하기 위한 튜브 및 자석 교반 막대를 설치한다. 아세트니트릴 (45 ml) 및 테트라에틸암모늄 브로마이드 (0.19 g) 중의 1-[4-(1-브로모-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클

로로-부탄-1-온 및 1-[4-(1-클로로-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온 (2.79 g, NMR 분석에 의하면 89 몰%, 3:1 비의 3차 벤질 브로마이드 대 3차 벤질 클로라이드, 총 활성 3차 벤질 할라이드 8.6 mmol)으로 재조정한 염화 수소 용액을 첨가한다. 셀을 닫고 13 mA cm⁻²의 평균 전류 밀도에서 169분 동안 이산화탄소를 스파징시키는 것과 함께 -10°C로 냉각시킨다. 셀의 내용물을 실온으로 가온시키고, 내용물을 배출시키고, 냉각된 6 M 염산 수용액으로 산성화시키고, 추출하고 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물 (1.53 g, 66%)를 얻는다.

<743> 실시예 30

<744> 단계 h: 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산

<745> 50 ml 용량의 자켓을 단 글라스 셀에 팽창된 은 매쉬 양극 (14 cm² 기하학적면적), 대략 동심의 마그네슘 저가 음극, 이산화탄소 가스를 수송하기 위한 튜브 및 자석 교반 막대를 설치한다. 이산화탄소 하에서 셀을 -10°C로 냉각시킨다. 테트라에틸암모늄 클로라이드 (디메틸포름아미드 중의 0.02 M 용액 40 ml) 및 1-[4-(1-클로로-1-메틸-에틸)-페닐]-4-클로로-부탄-1-온 (2.91 g, NMR에 의하면 85%, 9.81 mmol) 용액을 첨가하고 2.4 mA cm⁻²의 평균 전류 밀도에서 178분 동안 전기 분해를 실시한다: 통과된 총 전하는 계산된 이론적 2개 전자값의 98%와 동등하다. 셀의 내용물을 실온으로 가온하고, 내용물을 배출하고, 냉각된 6 M 염산 수용액으로 산성화시키고, 용매를 추출하고 진공하에서 증발시켜 표제 화합물 (1.89 g, 72%)를 얻는다.

<746> 실시예 31

<747> 단계 m: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸프로피온아미드

<748> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피오니트릴 (100 mg)을 에탄올성 수산화칼륨 수용액 (에탄올 (5 ml), 물 (5 ml) 및 고체 수산화칼륨 (1.5 g)으로부터 제조됨) (2 ml)에 용해시킨다. 실온에서 철야 교반시키고, 이후 환류하에서 6 시간 동안 가열한다. 냉각시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻는다.

<749> 실시예 32

<750> 단계 t: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르

<751> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온아미드 (100 mg)를 에탄올에 용해시키고 교반하면서 5분 동안 염화수소 가스를 버블링시킨다. 10분 동안 환류시키고, 에탄올을 증류하여 제거하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 오일 (50 mg)로서 표제 화합물을 얻는다.

<752> 실시예 33

<753> 단계 k 및 단계 q: 2-[4-(4-브로모-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산

<754> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-N-메틸-N-메톡시-프로피온아미드 (0.15 g, 0.53 mmol)을 80°C에서 2시간 동안 48% HBr (1 ml)로 처리한다. 실온으로 냉각시키고, 물 (5 ml)로 희석하고 pH 7 일때까지 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시킨다. 메틸렌 클로라이드 (3×15 ml)으로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고 진공하에서 용매를 증발시킨다. 실리카겔 크로마토그래피 (3:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (0.15 g, 95%)를 얻는다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.30

(quin, 2H), 1.60 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 198.4, 181.8, 149.5, 131.0, 128.3,

126.3, 46.6 36.5, 33.6, 26.9, 26.1; MS (CI) (M⁺ + H) 303 (100), 315 (98), 233 (80).

<756> 실시예 34

<757> 단계 p: 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산

<758> 12.5% 수산화나트륨 (20 ml) 중의 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피오니트릴 (0.5 g) 및 에탄올 (12.5 ml)를 합한다. 환류시키기 위하여 21 시간동안 가열하고, 냉각시키고 에탄올을 진공 증류시켜 제거한다. 잔류 수성 현탁물을 메틸렌 클로라이드 (40 ml)로 추출하고, 수상을 20% HCl로 산성화시키고 메틸렌 클로라이드 (2×40 ml)로 추출한다. 유기상을 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 용매를 진공하에서 증발시켜 결정질 고체 (350 mg, 70%)로서 표제 화합물을 얻는다; 용점 83-85°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50-8.00 (4H, d), 2.66 (1H, m), 1.62 (6H, s), 1.24 (2H, m),

1.04 (2H, m).

<760> 다음의 화합물들은 반응 도식 H에 나타낸 방법을 이용하여 제조할 수 있다:

<761> (4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트산;

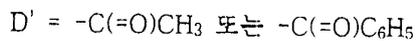
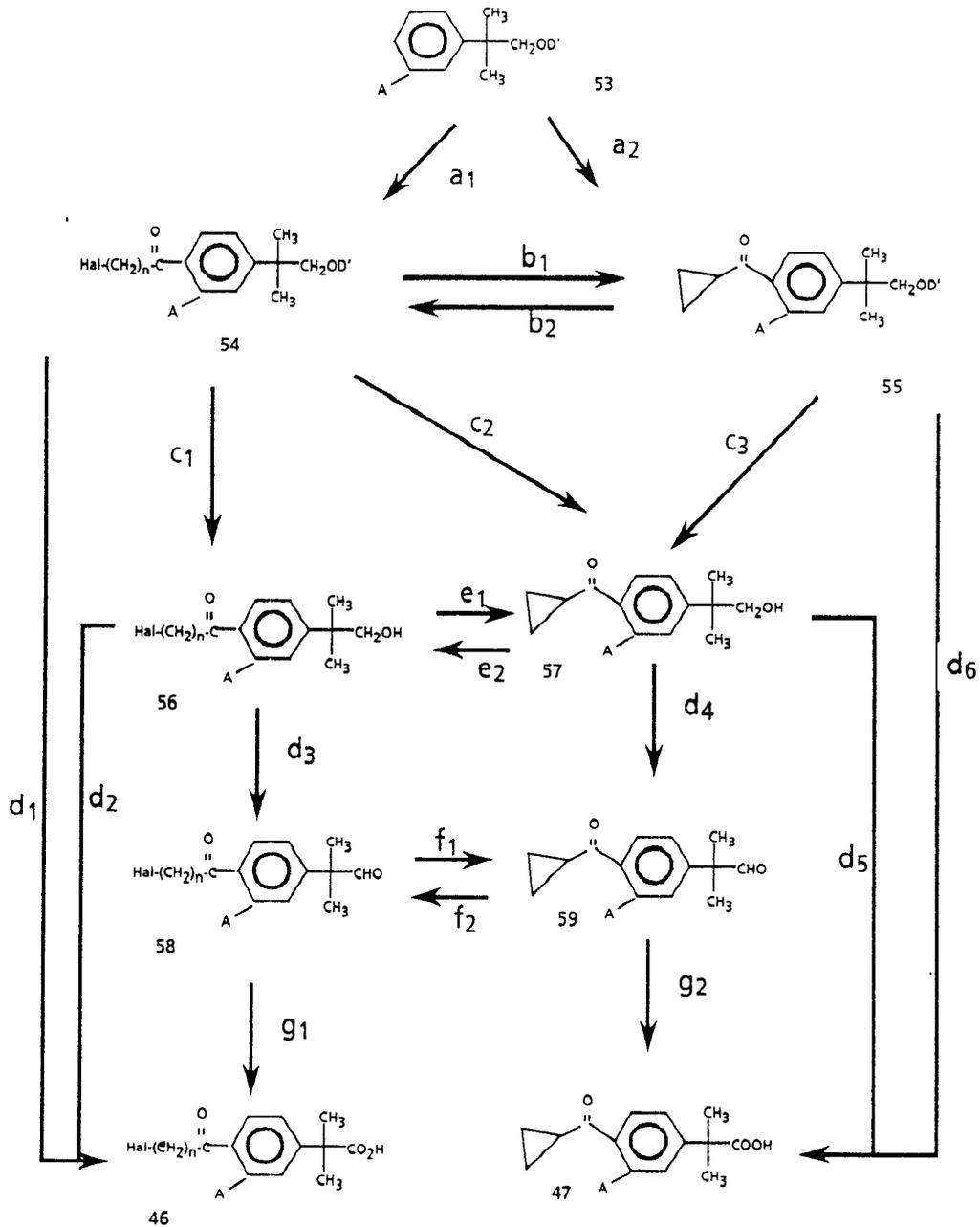
<762> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피온산;

<763> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-2-메틸-프로피온산;

- <764> [4-(4-클로로-부틸)-페닐]-아세트산;
- <765> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-프로피온산;
- <766> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산;
- <767> (4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트산, 에틸 에스테르;
- <768> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피온산, 에틸 에스테르;
- <769> [4-(4-클로로-부틸)-페닐]-아세트산, 에틸 에스테르;
- <770> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-프로피온산, 에틸 에스테르;
- <771> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르;
- <772> (4-시클로프로판카르보닐-페닐)-아세트아미드;
- <773> 2-(4-시클로프로판카르보닐-페닐)-프로피온아미드;
- <774> [4-(4-클로로-부틸)-페닐]-아세트아미드;
- <775> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-프로피온아미드; 및
- <776> 2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-2-메틸-프로피온아미드.

또한, R_5 가 COOH인 일반식 (11)의 신규 중간체 화합물은 하기의 반응 도식 1에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 H에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

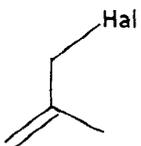
반응 도식 I



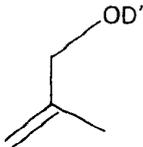
<779> 반응 도식 I는 R_5 가 COOH인 일반식 (11)의 신규 중간체 화합물을 제조하기 위한 일반 합성 과정을 제공한다.

<780> 단계 a에서는, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (53)의 네오피 아세테이트 또는 벤조에이트를 식 $Hal-(CH_2)_n-C(=O)-B$ [식에서, B는 Hal 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 ω -할로 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (54)의 대응하는 ω' -할로- α' -케토-(2-메틸프로판올)벤젠 아세테이트 또는 벤조에이트 화합물을 수득한다.

<781> 일반식 (53)의 네오피 아세테이트 또는 벤조에이트는 식



<783> [식에서, Hal은 Cl, Br 또는 I임]의 메탈릴 할라이드를 1-메틸-2-피롤리디논과 같은 적합한 유기 용매 중에서 나트륨 아세테이트 또는 나트륨 벤조에이트와 반응시켜서 제조한다. 반응물을 대략 100내지 130°C의 온도에서 가열하여서, 식

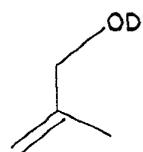


<785> [식에서, D'는 $-C(=O)CH_3$ 또는 $-C(=O)C_6H_5$ 임]의 대응하는 메틸알릴 아세테이트 또는 벤조에이트를 얻고, 그를 증류에 의해 수거한다.

<786> 이어서, 반응 도식 A의 단계 d에 기재된 바와 같이, 식

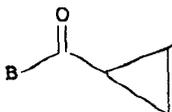


<788> [식에서, A는 상기에 정의된 바와 같음]의 벤젠 화합물을 식



<790> [식에서, D'는 $-C(=O)CH_3$ 또는 $-C(=O)C_6H_5$ 임]의 대응하는 메탈릴 아세테이트 또는 벤조에이트로 알킬화시켜서, 일반식 (53)의 네오피ل 아세테이트 또는 벤조에이트를 수득한다.

<791> 단계 a₂에서는, 반응 도식 A의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (53)의 네오피ل 아세테이트 또는 벤조에이트를 식



<793> [식에서, B는 상기에 정의된 바와 같음]의 적절한 시클로프로필 화합물로 아실화시켜서, 일반식 (55)의 대응하는 시클로프로필 네오피ل 아세테이트 또는 벤조에이트를 수득한다.

<794> 단계 b₁에서는, 반응 도식 A의 단계 k에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(54)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 아세테이트 또는 벤조에이트 화합물을 개환시켜서, 일반식 (55)의 대응하는 시클로프로필 네오피ل 아세테이트 또는 벤조에이트를 수득한다.

<795> 단계 b₂에서는, 반응 도식 H의 단계 j에 기재된 바와 같이, 일반식 (55)의 적절한 시클로프로필 네오피ل 아세테이트 또는 벤조에이트를 개환시켜서, n이 3인 일반식 (54)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 아세테이트 또는 벤조에이트 화합물을 수득한다.

<796> 단계 c₁에서는, 일반식 (54)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-(2-메틸프로판올)벤젠아세테이트 또는 벤조에이트 화합물의 아세테이트 또는 벤조에이트 작용기를 환류온도에서 1 내지 10 시간 동안 에탄올 중의 진한 염산으로 가수분해시킨다. 일반식(56)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물은 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.

<797> 단계 c₂에서는, n이 3인 일반식 (54)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 아세테이트 또는 벤조에이트 화합물을 개환시키고, 아세테이트 또는 벤조에이트 작용기를 염기로 가수분해시켜서, 일반식 (57)의 시클로프로필 네오피ل 알콜 화합물을 수득한다.

<798> 예를 들면, n이 3인 일반식 (54)의 적절한 ω'-할로-α'-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 아세테이트 또는 벤조에이트 화합물을 환류 온도에서 5 내지 72 시간 동안 40% 테트라부틸암모늄 히드록시드 수용액 및 50% 수산화나트륨 수용액과 반응시킨다. 일반식 (57)의 시클로프로필 네오피ل 알콜 화합물은 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.

<799> 단계 c₃에서는, 일반식 (55)의 적절한 시클로프로필 네오피ل 아세테이트 또는 벤조에이트의 아세테이트 또는 벤조에이트 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (57)의 대응하는 시클로프로필 네오피ل 알콜을 수득한다.

<800> 예를 들면, 일반식 (55)의 적절한 시클로프로필 네오피ل 아세테이트 또는 벤조에이트를 환류 온도에서 5분 내지 5시간 동안 50% 수산화나트륨 수용액과 반응시킨다. 일반식 (57)의 대응하는 시클로프로필 네오피ل 알콜은 본 분야에 공지된 추출방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.

<801> 단계 d₁에서는, 일반식 (54)의 ω'-할로-α'-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 아세테이트 또는 벤조에이트 화합물을 일반식 (46)의 대응하는 ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 화합물로 전환시킨다.

- <802> 예를 들면, 일반식 (54)의 적절한 시클로프로필 네오피 알콜을 아세트니트릴 및(또는) 사염화탄소와 같은 적합한 유기 용매 중에서 염화루테늄/과요오드산나트륨과 반응시키거나, 아세트산/물과 같은 적합한 용매 중에서 염화루테늄/하이포염화나트륨과 반응시키거나, 아세트산/물과 같은 적합한 용매 중에서 과망간산칼륨과 반응시키거나, 아세트산 중에서 발연 질산과 반응시키거나, 또는 아세트산 중에서 아질산나트륨/진한 질산과 반응시킨다. 반응물을 전형적으로 10°C 내지 50°C의 온도 범위에서 30분 내지 10시간 동안 함께 교반 혼합한다. 일반식 (46)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수한다.
- <803> 단계 d₂에서는, 일반식 (56)의 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물을 일반식 (46)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물로 전환시킨다.
- <804> 예를 들면, 일반식 (56)의 적절한 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물을 아세트산과 같은 적합한 용매 중에서 과망간산칼륨으로 산화시킨다. 반응물을 전형적으로 0°C 내지 5°C의 온도 범위에서 30분 내지 10시간 동안 반응시킨다. 일반식 (46)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 본 분야에 공지된 추출 방법에 의하여 반응 대역으로부터 회수하고, 재결정에 의하여 정제시킬 수 있다. 일반식 (56)의 적절한 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물을 산화시켜 일반식 (46)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물로 전환시키는 데에 적합한 다른 산화제로는 질산, 산화크롬(IV), 이산화질소, 산화루테늄(VIII), 과산화니켈, 산화은, t-부틸 크로메이트, 크센산이 있다.
- <805> 단계 d₃에서는, 일반식 (56)의 적절한 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠화합물의 히드록시메틸 작용기를 여러 산화제 및 산화 방법을 사용하여 산화시켜서, 일반식 (58)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물을 수득한다.
- <806> 이와 같은 방법 중의 한 방법은 일반식 (56)의 적절한 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물의 히드록시메틸 작용기를 예를 들어 본 분야에 공지된 스웬 (Swern) 산화 조건 (디메틸 술폭시드, 옥살릴 클로라이드 및 트리에틸아민)을 사용하여 산화시켜서, 대응하는 알데히드 작용기로 전환시키는 공정을 포함한다. 스웬 산화 반응은 -78°C 내지 실온의 온도 범위에서 약 1/2 시간 내지 8시간 동안 메틸렌 클로라이드와 같은 적합한 비양자성 유기 용매 중에서 행한다. 일반식 (56)의 적절한 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물의 히드록시메틸 작용기를 산화시켜 일반식 (58)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물로 전환시키는 데에 적합한 다른 산화제로는 데스-마틴 (Dess-Martin)시약, 산화크롬(IV), 과산화니켈, 이크롬산나트륨, 이크롬산칼륨, t-부틸크로메이트, 산화은, 은함유 피콜리네이트, 이산화망간, 납 테트라아세테이트, 디시클로헥실카르보디이미드, 2,3-디클로로-5,6-디시아노퀴논, 테트라클로로-1,2-벤조퀴논, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥시 (TEMPO) 또는 퀴놀리늄 클로로크로메이트가 있다.
- <807> 단계 d₄에서는, 상기 단계 d₃에 기재된 바와 같이, 일반식 (57)의 적절한 시클로프로필 네오피 알콜 화합물의 히드록시메틸 작용기를 산화시켜서, 일반식 (59)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물을 수득한다.
- <808> 단계 d₅에서는, 상기 단계 d₂에 기재된 바와 같이, 일반식 (57)의 적절한 시클로프로필 네오피 알콜 화합물을 일반식 (47)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물로 전환시킨다.
- <809> 단계 d₆에서는, 상기 단계 d₁에 기재된 바와 같이, 일반식 (55)의 적절한 시클로프로필 네오피 아세테이트 또는 벤조에이트를 일반식 (47)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물로 전환시킨다.
- <810> 단계 e₁에서는, 반응 도식 H의 단계 j에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(56)의 적절한 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물을 개환시켜서, 일반식 (57)의 대응하는 시클로프로필 네오피 알콜을 수득한다.
- <811> 단계 e₂에서는, 반응 도식 H의 단계 k에 기재된 바와 같이, 일반식 (57)의 적절한 시클로프로필 네오피 알콜을 개환시켜서, n이 3인 일반식 (56)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물을 수득한다.
- <812> 단계 f₁에서는, 반응 도식 H의 단계 j에 기재된 바와 같이, n이 3인 일반식(58)의 적절한 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물을 개환시켜서, 일반식 (59)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물을 수득한다.
- <813> 단계 f₂에서는, 반응 도식 H의 단계 k에 기재된 바와 같이, 일반식 (59)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물을 개환시켜서, n이 3인 일반식 (58)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물을 수득한다.
- <814> 단계 g₁에서는, 일반식 (58)의 적절한 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물의 알데히드 작용기를 산화시켜서, 일반식 (46)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <815> 예를 들면, 일반식 (58)의 적절한 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트 알데히드 화합물을 예를 들어 과망간산칼륨과 반응시킨다. 과망간산칼륨에 의한 산화 반응은 0°C 내지 실온의 온도 범위에서 약 1/2 내지 8시간 동안 염산/아세트과 같은 적합한 산성 매질 중에서 행한다. 일반식 (58)의 적절한 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물을 산화시켜서 일반식 (46)의 대응하는 ω '-할로- α '-케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물로 전환시키는 데에 적합한 다른 산화제로는 산화크롬(IV), 산화은(I), 산화은, 은함유 피콜리네이트, 과산화물, 질산, m-클로로퍼벤조산 및 퍼아세트산이 있다.

<816> 단계 g_2 에서는, 상기 단계 g_1 에 기재된 바와 같이, 일반식 (59)의 적절한 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트알데히드 화합물의 알데히드 작용기를 산화시켜서, 일반식 (47)의 대응하는 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.

<817> 반응 도식 1에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.

<818> 하기의 실시예들은 반응 도식 1에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mmHg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μ l"는 마이크로리터를 의미하고, " μ g"은 마이크로그램을 의미하며, " μ M"은 마이크로몰농도를 의미한다.

<819> 실시예 35

<820> 단계 a_1 : 2-(4-(4-클로로-1-옥소-부틸))-페닐-2-메틸프로판일 아세테이트

<821> 1-메틸-2-피롤리딘은 (400 ml), 나트륨 아세테이트 (205 g, 2.5 mol)을 혼합하고 증류 헤드를 갖춘 반응 플라스크 중에서 100°C로 가열하면서 교반한다. 메틸알릴 클로라이드 (181 g, 2.0 mol)을 1 시간 동안 걸쳐 적가한다. 포트를 30분 동안 120°C로 가열하고 증류하여 메탈릴 아세테이트 (193 g)을 모은다.

<822> 메탈릴 아세테이트 (228 g, 2.0 mol) 및 벤젠 (1 l)을 혼합하고 5°C로 냉각시킨다. 온도를 10°C 이하로 유지하면서 대략 30분에 걸쳐 알루미늄 클로라이드 (266 g, 2.0 mol)을 첨가한다. 벤젠 (600 ml) 중의 알루미늄 클로라이드 (15 g)의 5°C 혼합물에 각각 50 ml 내지 80 ml를 첨가한다. 첨가를 완료한 후, 0~3°C에서 1/2 시간 동안 교반시키고, 얼음 (2 kg)에 붓고 유기층을 분리시킨다. 물 (2×300ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 증류하여 네오피일 아세테이트를 얻는다.

<823> 네오피일 아세테이트 (150 g, 0.78 mol)을 메틸렌 클로라이드 (390 ml)에 용해시키고 5°C로 냉각시킨다. 온도가 10°C 이하로 유지되는 속도로 무수 알루미늄 클로라이드 (104 g, 0.78 mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 5°C로 냉각시킨다. 무수 알루미늄 클로라이드 (122 g)을 메틸렌 클로라이드 (390 ml)에 용해시키고 5°C로 냉각시킨다. 온도가 10°C 이하로 유지되는 속도로 4-클로로부틸릴 클로라이드 (132 g, 0.94 mol)를 첨가한다. 반응물을 5°C로 냉각시키고 네오피일 아세테이트-알루미늄 클로라이드 용액을 한번에 첨가하고 -5°C 및 5°C 사이에서 19 시간 동안 교반한다. 분쇄된 얼음 (1.5 kg)에 천천히 붓고, 유기상을 분리시키고 물 (3×300 ml), 냉탄산칼륨 수용액 (10%, 300 ml) 및 물 (300 ml)로 세척한다. 용매를 진공하에서 증발시키고 여과하여 담갈색 오일 (221.1 g, 95.6 %)로서 표제 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (6H, s), 1.95 (3H, s), 2.18 (2H, quent.), 3.13

(2H, t), 3.65 (2H, t), 4.12 (2H, s), 7.43, 7.90 (각각 2H,d).

<825> 실시예 36

<826> 단계 b_1 : 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판일 아세테이트

<827> 2-(4-(4-클로로-1-옥소-1-부틸))-페닐-2-메틸 프로판일 아세테이트 (37.0g, 0.125 mol), 테트라 부틸암모늄 수산화물 (40% 수용액의 8.1 g), 메틸렌 클로라이드 (300 ml) 및 50% 수산화나트륨 (40 ml)을 혼합한다. 실온에서 4 시간 동안 격렬히 교반시키고, 물 (100 ml)를 첨가하고 유기상을 분리시킨다. 물 (2×100 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물 (29.9 g)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00, 1.19 (각각 2H, m), 1.34 (6H, s), 1.95 (3H, s),

2.65 (1H, m), 4.13 (2H, s), 7.44, 7.95 (각각 2H, d).

<829> 실시예 37

<830> 단계 c_1 : 2-(4-(4-클로로-1-옥소부틸))-페닐-2-메틸프로판올

<831> 2-(4-(4-클로로-1-옥소-부틸))-페닐-2-메틸프로판일 아세테이트, 농축된 염산 (555 ml) 및 에탄올 (2.5 l)을 혼합하고 질소 분위기하에서 2.5 시간 동안 환류시킨다. 용매를 진공하에서 증발시키고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (1 l)에 용해시킨다. 연속적으로 물 (2×400 ml), 탄산칼륨 수용액 (10%, 200 ml) 및 물 (300 ml)로 세척한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 담갈색 오일 (200 g, 90%)로서 표제 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (6H, s), 2.21 (2H, quent.), 3.15 (2H, t), 3.64

(2H, s), 3.66 (2H, s), 7.48, 7.93 (각각 2H, d).

<833> 실시예 38

<834> 단계 c_2 : 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올

<835> 2-(4-(4-클로로-1-옥소부틸)-페닐-2-메틸프로판올 (101 g, 0.34 mol), 메틸렌클로라이드 (800 ml), 40% 테트라부틸암모늄 수산화물 수용액 (33 g), 및 50% 수산화나트륨 수용액 (162 ml)을 혼합하고 48시간 동안 환류한다. 물 (300 ml)을 첨가하고, 유기층을 분리하고 물 (2×300 ml)로 세척한다. 건조시키고 (MgSO₄) 용매를 진공하에서 증발시켜 담갈색 오일 (71.1 g, 96%)로서 표제 화합물을 얻는다.

<836> 실시예 39

<837> 단계 c₃: 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올

<838> 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올 아세테이트 (4.16 g, 14 mmol), 에탄올 (50 ml) 및 물 (5 ml)를 혼합한다. 50% 수산화나트륨 수용액 (4.48 ml, 56 mmol)을 첨가한다. 교반시키고 환류하에서 30분 동안 가열한 후 진공하에서 에탄올을 제거한다. 수성 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (2×25 ml)로 추출하고, 물 (2×25 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 용매를 진공하에서 증발시켜 갈색 오일 (2.91 g, 95.3 %)로서 표제 화합물을 얻는다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03, 1.20 (각각 2H, m), 1.35 (6H, s), 1.70 (1H, t,

br), 2.66 (1H, m), 3.64 (2H, d), 7.48, 7.98 (각각 2H, d).

<840> 실시예 40

<841> 단계 d₂: 2-(4-(4-클로로-2-옥소-부틸))-페닐-2-메틸프로피온산

<842> 과망간산칼륨-분말 (39.5 g, 0.25 mol), 물 (34 ml) 및 아세트산 (200 ml)를 혼합한다. 교반시키고 0°C로 냉각시키고, 이후 85% 인산 (4.2 g)을 첨가한다. 격렬히 교반시키고 온도를 5°C 이하로 유지시키는 속도로 아세트산 (50 ml)중의 2-(4-(4-클로로-1-옥소-부틸))-페닐-2-메틸프로판올 (24.5 g, 0.1 mol)을 첨가한다. 5°C 이하에서 5.5 시간 동안 교반하고, 암갈색 혼합물이 무색으로 될때까지 소량씩 빙수 (300 ml), 이후 나트륨 메타비술파이트 (45g)을 첨가한다. 수용액을 메틸렌 클로라이드 (3×150 ml)으로 추출하고, 물 (100 ml)로 세척하고 이후 20% 탄산칼륨 수용액 (2×150 ml)로 추출한다. 수층을 메틸렌 클로라이드 (50 ml)로 세척하고, 빙조에서 냉각시키고 농축 염산으로 pH 3까지 조심스럽게 산성화한다. 메틸렌 클로라이드 (2×150 ml)로 추출하고, 물 (2×80 ml)로 세척하고 건조시킨다 (MgSO₄). 용매를 진공하에서 증발시켜 결정질 고체 (21.25 g)로서 표제 화합물을 얻는다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (6H, s), 2.22 (2H, quent.), 3.17 (2H, t), 3.67

(2H, t), 7.50, 7.92 (각각 2H, d), 12.3 (1H, s, br).

<844> 실시예 41

<845> 단계 d₅: 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로피온산

<846> 방법 A:

<847> 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올 (1.46 g, 6.7 mmol), 염화루테늄 (0.036 g, 0.17 mmol), 아세트니트릴 (14 ml), 사염화탄소 (14 ml) 및 물 (20 ml)를 혼합한다. 격렬히 교반시키고 과요오드산나트륨 (5.85 g)을 한번에 첨가한다. 실온에서 1 시간 이상 교반시키고, 메틸렌 클로라이드 (20 ml) 및 물 (5 ml)사이로 분배하고, 유기상을 분리시키고, 메틸렌 클로라이드 (15 ml)로 수층을 추출하고 합한 메틸렌 클로라이드층을 물 (15 ml)로 세척하고 20% 탄산칼륨 수용액 (2×25 ml)로 추출한다. 빙조에서 염기 용액을 냉각시키고 농축 염산으로 pH 3으로 조심스럽게 산성화시키고 메틸렌 클로라이드 (2×30 ml)으로 추출한다. 물 (15 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 용매를 진공하에서 증발시켜 황색 오일 (1.41 g, 90%)로서 표제 화합물을 얻는다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04, 1.23 (각각 2H, d), 1.63 (6H, s), 2.65 (1H, m),

7.50, 7.99 (각각 2H, d).

<849> 방법 B:

<850> 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올 (10.9 g, 50 mmol), 염화루테늄 (0.032 g, 0.16 mmol), 아세트산 (100 ml), 및 물 (25 ml)를 혼합한다. 10°C로 냉각시키고 30분에 걸쳐 격렬히 교반하면서 하이포염화나트륨 수용액 (70 ml)을 적가한다. 30분 이상 10°C 이하에서 교반시키고, 대부분의 용매를 진공하에서 증발시키고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (120 ml)에 용해시킨다. 메틸렌 클로라이드 용액을 물 (2×40 ml)로 세척하고 20% 탄산칼륨 수용액 (2×50 ml)으로 추출한다. 빙조에서 염기 용액을 냉각시키고 농축 염산으로 pH 3으로 조심스럽게 산성화시키고 메틸렌 클로라이드 (2×50 ml)으로 추출한다. 유기상을 물 (40 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 용매를 진공하에서 증발시켜 담황색 오일 (5.46 g, 47%)로서 표제 화합물을 얻는다.

<851> 방법 C:

<852> 과망간산 칼륨 (3.61 g, 22.8 mmol), 물 (2 ml) 및 아세트산 (10 ml)를 혼합한다. 교반시키고 0°C로 냉각시키고, 이후 85% 인산 (500 ml)을 첨가한다. 아세트산 (5 ml)중의 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올 (1.66 g, 7.6 mmol)을 5분에 걸쳐 적가한다. 10°C 이하에서 1 시간 동안 교반

하고 이후 실온에서 5 시간 동안 교반한다. 용액이 무색으로 될때까지 물 (20 ml)을 첨가한 후 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 를 소량 첨가한다. 염화메틸렌 (2×50 ml)으로 추출하고, 물 (30 ml)로 메틸렌 클로라이드 용액을 세척하고 이후 10% 탄산칼륨 수용액 (2×50 ml)으로 추출한다. 염기 용액을 빙조로 냉각시키고 농축 염산으로 pH 3 까지 조심스럽게 산성화 시키고 메틸렌 클로라이드 (2×50 ml)으로 추출한다. 물 (20 ml)로 유기상을 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 용매를 진공하에서 증발시켜 무색 침상 결정체 (1.20 g, 68%)로서 표제 화합물을 얻는다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (4H, d), 1.50 (6H, s), 7.49, 8.00 (각각 2H, d),

12.6 (1H, s, br).

<854>

방법 D:

<855>

2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올 (2.30 g, 10.6 mmol), 아세트산 (5.5 ml) 및 발연성 질산 (6.5 ml)을 혼합한다. 교반시키고 48~50°C에서 2시간 동안 가열하고, 냉각시키고 빙수 (20 ml)를 첨가한 후 메틸렌 클로라이드 (60 ml)를 첨가한다. 유기상을 분리시키고 물 (2×20 ml)로 세척하고 10% 탄산칼륨 수용액 (2×40 ml)로 추출한다. 염기성 용액을 메틸렌 클로라이드 (10 ml)으로 세척하고 빙조로 냉각시킨다. 농축 염산으로 pH 3까지 조심스럽게 산성화시키고 메틸렌클로라이드 (2×40 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 물 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 용매를 진공하에서 증발시켜 담황색 침상 결정체 (1.89 g, 77%)로서 표제 화합물을 얻는다.

<856>

방법 E:

<857>

2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판올 (2.26 g, 10.4 mmol), 아질산나트륨 (60 mg), 아세트산 (5 ml) 및 농축 질산 (6 ml, $d = 1.42$, 70%, 94 mmol)을 혼합한다. 교반시키고 48~50°C에서 2 시간 동안 가열하고, 냉각시키고 빙수 (20 ml)로 희석시킨다. 메틸렌 클로라이드 (2×30 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 물 (2×20 ml)로 세척하고 10% 탄산칼륨 수용액 (2×40 ml)으로 추출한다. 염기성 용액을 메틸렌 클로라이드 (10 ml)으로 세척시키고 빙조로 냉각시킨다. 농축 염산으로 pH 3까지 조심스럽게 산성화시키고 메틸렌 클로라이드 (2×40 ml)으로 추출한다. 합한 유기층을 물 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 용매를 진공하에서 증발시켜 담황색 침상 결정체 (2.01 g, 83%)로서 표제 화합물을 얻는다.

<858>

실시예 42

<859>

단계 d₆: 2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로피온산

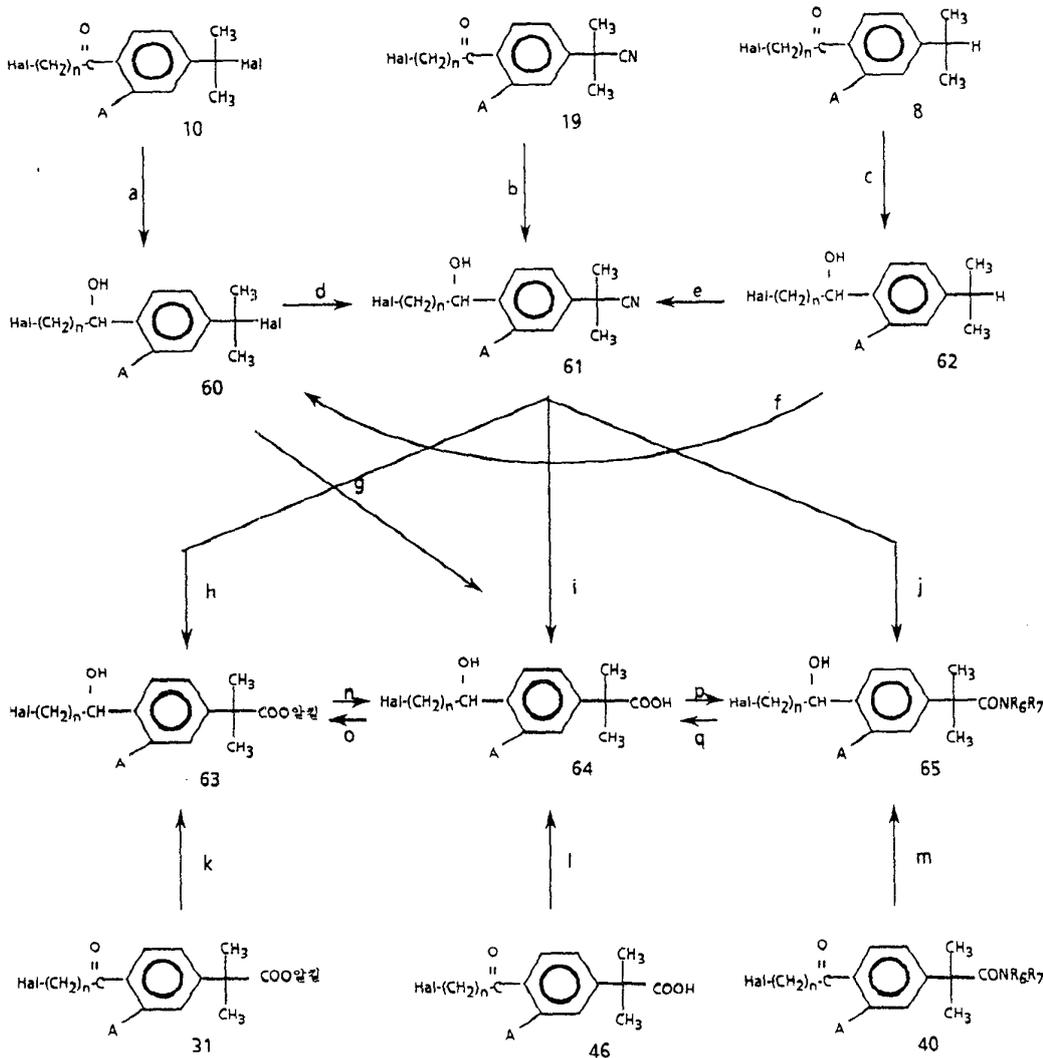
<860>

2-(4-(1-옥소-1-시클로프로판일))-페닐-2-메틸프로판일 아세테이트 (5.0 g, 0.0197 mol), 질산나트륨 (100 mg), 아세트산 (10 ml) 및 농축 질산 (8.7 ml, $d=1.42$, 70%, 0.137 mol)을 혼합한다. 교반시키고 48~50°C에서 5.5 시간 동안 가열하고, 냉각시키고 빙수 (40 ml)로 희석시킨다. 메틸렌 클로라이드 (2×70 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 물 (2×50 ml)로 세척하고 진공하에서 부피를 50 ml로 감소시킨다. 10% 탄산칼륨 수용액 (2×50 ml)으로 추출하고, 염기성 용액을 메틸렌 클로라이드 (20 ml)으로 세척시키고 빙조로 냉각시킨다. 농축 염산으로 pH 3까지 조심스럽게 산성화시키고 메틸렌 클로라이드 (2×60 ml)으로 추출한다. 합한 메틸렌 클로라이드를 물 (30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 용매를 진공하에서 증발시켜 결정질 고체 (4.12 g, 90%)로서 표제 화합물을 얻는다.

<861>

R_5 가 H, Br, Cl, I, CN, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$ 또는 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 인 일반식 (X)의 신규 중간제 화합물들은 하기의 반응 도식 J에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 J에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 J



<863> 반응 도식 J는 R₅가 H, Br, Cl, I, CN, -COOH, -COO알킬 또는 -CONR₆R₇인 일반식 (X)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<864> 단계 a에서는, 일반식 (10)의 적절한 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, 일반식 (60)의 대응하는 ω-할로-할로큐밀알콜 화합물을 수득한다.

<865> 예를 들면, 일반식 (10)의 적절한 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물을 예를 들어 수소화붕소나트륨, 수소화붕소칼륨, 수소화시아노붕소나트륨 또는 수소화붕소 테트라메틸암모늄과 같은 적절한 환원제를 사용하여 환원시키는 것은 0°C 내지 용매의 환류 온도의 온도 범위에서 약 ½ 시간 내지 8 시간 동안 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 저급 알콜 용매 중에서 행한다. 다른 적합한 환원제로는 예를 들어 리튬 트리-t-부틸암모늄하이드라이드 및 디이소부틸암모늄 하이드라이드가 있다. 이들 환원 반응은 0°C 내지 용매의 환류 온도의 온도 범위에서 약 ½시간 내지 8 시간 동안 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 적합한 용매 중에서 행한다.

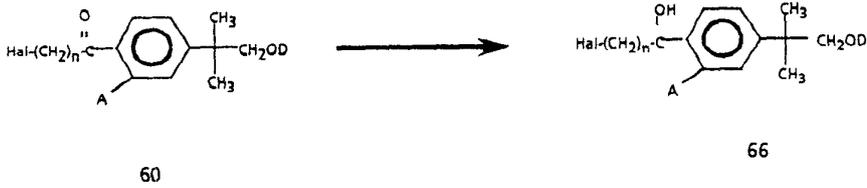
<866> 또한, 일반식 (10)의 적절한 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물로부터 일반식 (60)의 적절한 ω-할로-할로큐밀알콜 화합물을 제조함에 있어서, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 저급 알콜 용매 또는 아세트산, 또는 그의 수성혼합물 중에서 라니 니켈, 팔라듐, 백금 또는 로듐 촉매와 같은 적합한 촉매의 존재하에 수소 가스를 사용하거나, 이소프로필 알콜 중에서 알루미늄 이소프로폭시드를 사용하는 촉매적 환원 방법도 이용될 수 있다.

<867> 또한, 예를 들어 (+)-B-클로로디이소피노캄페닐보란을 사용하여 일반식 (10)의 적절한 ω-할로-할로큐밀케톤 화합물을 키랄 환원시켜서 일반식 (60)의 대응하는 (R)-ω-할로-할로큐밀알콜 화합물을 수득하고, (-)-B-클로로디이소피노캄페닐보란을 사용하여 환원시켜서 일반식 (60)의 대응하는 (S)-ω-할로-할로큐밀알콜 화합물을 수득한다. 다른 적합한 키랄 환원제로는 (R) 및 (S)-옥사자보롤리딘/BH₃, 칼륨 9-0-(1,2:5,6-디-O-이소프로필리딘-α-O-클루코푸라노실)-9-보라타비시클로[3.3.1]노난, (R) 및 (S)-B-3-피라닐-9-보라비시클로[3.3.1]노난, NB-에난트리드, 리튬 (R)-(+ 및 (S)-(-)-2,2'-디히드록시-1,1'-비나프

틸 알콕시 알루미늄 히드라이드, (R)-(+ 및 (S)-(-)-2,2'-디히드록시-6,6'-디메틸비페닐 보란-아인 착화합물, 트리스[[[(1S,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸-시클로헥스-1-일]메틸]알루미늄, [[[(1R,3R)-2,2-디메틸비시클로[2.2.1]헵트-3-일]메틸]베릴륨 클로라이드, (R)-BINAP-루테늄 착화합물/H₂ 및 6,6'-비스(디페닐포스포노)-3,3'-디메톡시-2,2',4,4'-테트라메탈-1,1'-비페닐이 있다.

- <868> 단계 b에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (19)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, 일반식 (61)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물을 수득한다.
- <869> 단계 c에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (8)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, 일반식 (62)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물을 수득한다.
- <870> 단계 d에서는, 반응 도식 D의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (60)의 적절한 ω -할로-할로큐밀알콜 화합물의 α -할로 작용기를 시안화시켜서, 일반식 (61)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물을 수득한다.
- <871> 단계 e에서는, 반응 도식 D의 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (62)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (61)의 대응하는 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물을 수득한다.
- <872> 단계 f에서는, 반응 도식 B의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (62)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물을 할로겐화시켜서, 일반식 (60)의 대응하는 ω -할로-할로큐밀알콜 화합물을 수득한다.
- <873> 단계 g에서는, 반응 도식 H의 단계 h에 기재된 바와 같이, 일반식 (60)의 적절한 ω -할로-할로큐밀알콜 화합물의 α -할로 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (64)의 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <874> 단계 h에서는, 반응 도식 H의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (61)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (63)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <875> 단계 i에서는, 반응 도식 H의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (61)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (64)의 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <876> 단계 j에서는, 반응 도식 H의 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (61)의 적절한 ω -할로-시아노큐밀알콜 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아미드로 전환시켜서, R₆ 및 R₇이 각각 수소인 일반식 (65)의 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 아세트산 아미드 화합물을 수득한다.
- <877> 단계 k에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (31)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, 일반식 (63)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <878> 단계 l에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (46)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, 일반식 (64)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <879> 단계 m에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (40)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, 일반식 (65)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.
- <880> 단계 n에서는, 반응 도식 H의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (63)의 적절한 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (64)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <881> 단계 o에서는, 반응 도식 H의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (64)의 적절한 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (63)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <882> 단계 p에서는, 반응 도식 H의 단계 g에 기재된 바와 같이, 일반식 (65)의 적절한 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아미드화시켜서, 일반식 (57)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물을 수득한다.
- <883> 단계 q에서는, 반응 도식 H의 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (65)의 적절한 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 아미드 화합물의 아미드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (64)의 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <884> 또한, R₅가 -CH₂OD인 일반식 (X)의 신규 중간체 화합물들은 하기의 반응도식 K에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 K에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 K

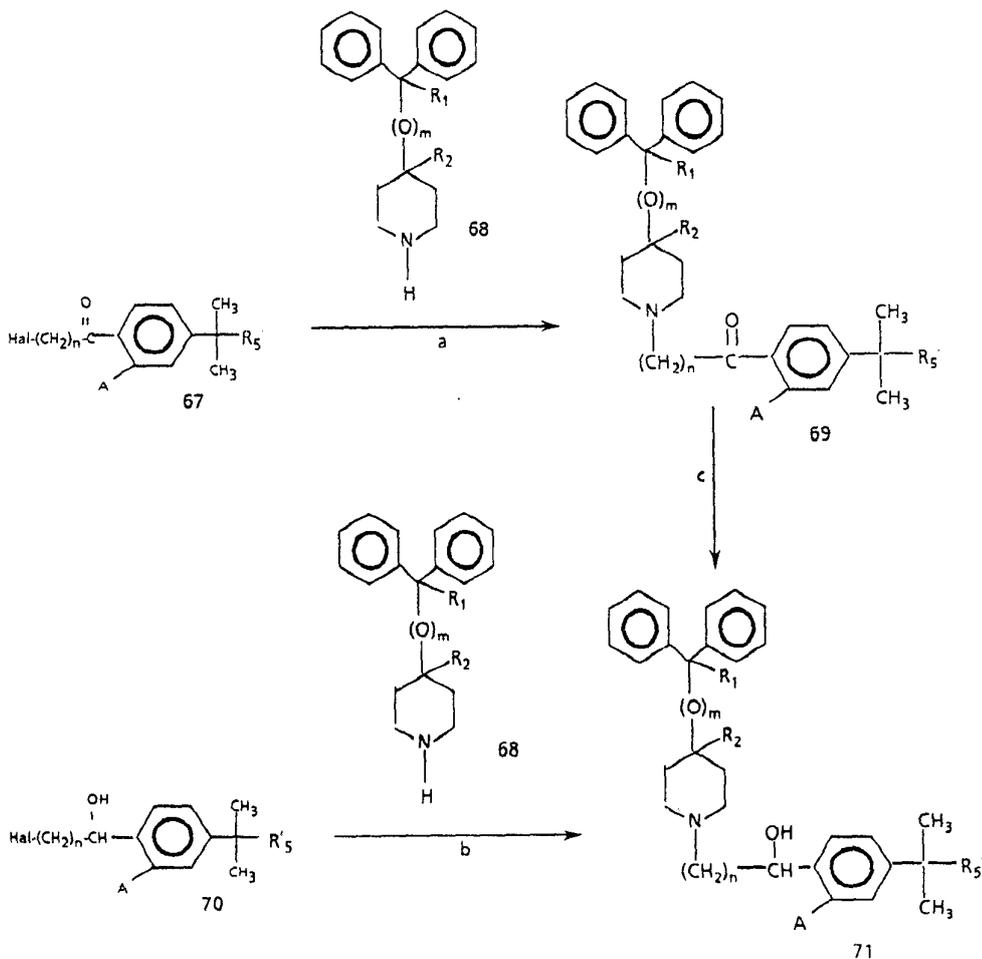


$D = H, -C(=O)CH_3, -C(=O)C_6H_5,$

<886> 반응 도식 K에서는, 반응 도식 J의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (60)의 적절한 ω' -할로- α' -케토-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, 일반식 (66)의 대응하는 ω' -할로- α' -히드록시-(2-메틸프로판올)벤젠 화합물을 수득한다.

<887> R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (XI)의 신규 중간체 화합물들은 하기의 반응 도식 L에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 L에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 L



<889> 상기 식에서, R_5' 는 H, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 이다.

<890> 반응 도식 L는 R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (XI)의 신규 중간체 화합물들을 제

조하기 위한 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

<891> 단계 a에서는, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (67)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐 화합물의 ω' -할로 작용기를 일반식 (68)의 적절한 피페리딘 화합물로 알킬화시켜서, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (69)의 대응하는 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 화합물을 수득한다.

<892> 예를 들면, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (69)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 화합물은 R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (67)의 적절한 ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐 화합물을 바람직하게는 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에, 임의로는 요오드화 칼륨 또는 요오드화 나트륨과 같은 촉매량의 요오드원의 존재 하에 적합한 용매 중에서 일반식(68)의 적절한 피페리딘 화합물과 반응시켜서 제조할 수 있다. 반응 시간은 4 내지 120 시간이며, 반응 온도는 약 70°C 내지 용매의 환류 온도이다. 알킬화 반응에 적합한 용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 알콜 용매; 시클로헥산, 메틸 이소부틸 케톤과 같은 케톤 용매, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 탄화수소 용매; 클로로벤젠 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐화 탄화수소; 또는 디메틸포름아미드가 있다. 알킬화 반응에 적합한 비친핵성 염기로는 예를 들어 중탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨과 같은 무기 염기, 또는 트리알킬아민, 예를 들어 트리에틸아민, 또는 피리딘과 같은 유기 용매가 있으며, 일반식 (68)의 적절한 피페리딘 화합물을 과량 사용할 수 있다.

<893> R_1 이 히드록시인 일반식 (68)의 피페리딘 화합물에 대하여, R_1 은 단계 a의 알킬화 반응에 이용되기 위하여 보호되지 않는 것이 바람직하지만, R_1 이 히드록시인 일반식 (68)의 피페리딘 화합물 중에 존재하는 히드록시 작용기들은 적합한 보호기로 보호될 수 있다. R_1 이 히드록시인 일반식 (68)의 피페리딘 화합물에 적합한 보호기의 선택 및 이용법은 본 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있고, 문헌 ["Protective Groups in Organic Syntheses," Theodora W. Greene, Wiley (1981)]에 개시되어 있다. 예를 들면, 존재하는 히드록시 작용기에 적합한 보호기는 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 2-(페닐셀레닐)에틸 에테르, o-니트로벤질 에테르, 트리메틸실릴 에테르, 이소프로필디메틸실릴 에테르, t-부틸디메틸실릴 에테르, t-부틸디페닐실릴 에테르, 트리벤질실릴 에테르, 트리아이소프로필실릴 에테르와 같은 에테르; 및 아세테이트 에스테르, 이소부티레이트 에스테르, 피발로에이트 에스테르, 아다만토에이트 에스테르, 벤조에이트 에스테르, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트) 에스테르, 메틸 카르보네이트, p-니트로페닐 카르보네이트, p-니트로벤질 카르보네이트, S-벤질 티오카르보네이트 및 N-페닐카르바메이트와 같은 에스테르이다.

<894> 일반식 (68)의 피페리딘 화합물은 본 분야의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있는 것으로서, 미합중국 특허 제4,254,129호 (1981.3.3.), 제4,254,130호 (1981.3.3.), 제 4,285,958호 (1981.4.25.) 및 제 4,550,116호 (1985.10.29.)에 기재되어 있다. R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제 2의 결합을 형성하는 일반식 (68)의 피페리딘 화합물은 강산 용액 중에서의 환류와 같은 본 분야에 일반적으로 공지되어 있는 공정에 의하여 R_1 이 히드록시인 대응하는 화합물을 탈수 반응시켜서 제조할 수 있다.

<895> 일반식 (68)의 피페리딘 화합물에는 R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제 2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수라는, 일반식 (I) 및 (XI)의 피페리딘 유도체에 대한 상술한 제한이 포함된다.

<896> 단계 b에서는, 상기 단계 a에 기재된 바와 같이, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (70)의 적절한 ω' -할로- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 화합물의 ω' -할로 작용기를 일반식 (68)의 적절한 피페리딘 화합물로 알킬화시켜서, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (71)의 대응하는 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 화합물을 수득한다.

<897> 단계 c에서는, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (69)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 화합물의 케톤 작용기를 환원시켜서, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (71)의 대응하는 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 화합물을 수득한다.

<898> 예를 들면, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (69)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 화합물을 예를 들어 수소화붕소나트륨, 수소화붕소칼륨, 수소화시아노붕소나트륨 또는 수소화붕소 테트라메틸암모늄과 같은 적합한 환원제를 사용하여 환원시키는 것은 0°C 내지 용매의 환류 온도의 온도 범위에서 약 1/2 시간 내지 8시간 동안 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 저급 알콜 용매 중에서 행한다. 다른 적합한 환원제로는 예를 들어 리튬트리-t-부틸알루미늄하이드라이드 및 디이소부틸알루미늄 하이드라이드가 있다. 이들 환원 반응은 0°C 내지 용매의 환류 온도의 온도 범위에서 약 1/2 시간 내지 8 시간동안 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 적합한 용매 중에서 행한다.

<899> 또한, R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (69)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 화합물로부터 R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 인 일반식 (71)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 화합물을 제조함에 있어서, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 n-부탄올과 같은 저급 알콜 용매 또는 아세트산, 또는 그의 수성 혼합물 중에서 라니 니켈, 팔라듐, 백금 또는 로듐 촉매와 같은 적합한 촉매의 존재 하에 수소 가스를 사용하거나, 이소프로필 알콜 중에서 알루미늄 이소프로폭시드를 사용하는 촉매적 환원 방법이 이용될 수 있다.

<900> 수소화붕소나트륨 또는 수소화붕소칼륨을 사용하는 환원 반응은 R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 $CONR_6R_7$ 이고, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 일반식

(69)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 화합물을 촉매 환원시키는 데에 바람직하다.

<901>

또한, 예를 들어 (+)-8-클로로디이소피노캄페닐보란을 사용하여 R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 CONR_6R_7 인 일반식 (69)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 화합물을 키랄 환원시켜서 R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 CONR_6R_7 인 일반식 (69)의 대응하는 (R)- ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 화합물을 수득하고, (-)-8-클로로디이소피노캄페닐보란을 사용하여 환원시켜서 R_5 가 수소, CN, COO알킬 또는 CONR_6R_7 인 일반식 (69)의 대응하는 (S)- ω' -리페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 화합물을 수득한다. 다른 적합한 키랄 환원제로는 (R) 및 (S)-옥사자보롤리딘/ BH_3 , 칼륨 9-O-(1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴- α -D-글루코푸라노실)-9-보라타비시클로[3.3.1]노난, (R) 및 (S)-8-3-피라닐-9-보라비시클로[3.3.1]노난, NB-에난트리드, 리튬 (R)-(+ 및 (S)-(-)-2,2'-디히드록시-1,1'-비나프틸 알콕시알루미늄 히드라이드, (R)-(+ 및 (S)-(-)-2,2'-디히드록시-6,6'-디메틸비페닐 보란-아민 착화합물, 트리스[[[(1S,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸-시클로헥스-1-일]메틸]알루미늄, [[[(1R,3R)-2,2-디메틸비시클로[2.2.1]헵트-3-일]메틸]베릴륨 클로라이드, (R)-BINAP-루테늄 착화합물/ H_2 및 6,6'-비스(디페닐포스피노)-3,3'-디메톡시-2,2',4,4'-테트라메틸-1,1'-비페닐이 있다.

<902>

반응 도식 L에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련가에게 용이하게 입수될 수 있다.

<903>

하기의 실시예들은 반응 도식 L에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mmHg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μl "는 마이크로리터를 의미하고, " μg "은 마이크로그램을 의미하며, " μM "은 마이크로몰농도를 의미한다.

<904>

실시예 43

<905>

단계 a: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α, α -디메틸벤젠아세트산 메틸 에스테르

<906>

메틸 4'-(4-클로로-1-옥소부틸)- α, α -디메틸벤젠아세테이트 (0.335 mol), α, α -디페닐-4-피페리딘메탄올 (101.8 g, 0.335 mol), 탄산수소칼륨 (83.8 g, 0.838 mol), 요오드화칼륨 (1.00 g, 0.006 mol), 톨루엔 1600 ml 및 물 (220 ml)을 혼합한다. 환류하에 72 시간 동안 교반시키고 톨루엔 (200 ml) 및 탈이온수 (100 ml)를 첨가한다. 80°C에서 여과기 보조물을 통하여 여과시키고 유기상을 분리시킨다. 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻는다.

<907>

실시예 44

<908>

단계 a: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α, α -디메틸벤젠아세트산 메틸 에스테르

<909>

방법 A:

<910>

실시예 11, 방법 G로부터 얻은 메틸 4'-(4-클로로-1-옥소부틸)- α, α -디메틸벤젠아세테이트 및 크실렌을 함유하는 반응 플라스크로부터 증류기 헤드를 제거하고 환류 응축기를 재부착시킨다. 대기 온도에서, 톨루엔 (178.28 g, 0.660 mol)으로부터 재결정화된 아자시클로놀 유리 영기를 첨가하고 가열 맨틀로 가열하면서 175 RPM으로 교반한다. 반응 슬러리 온도가 137°C에 도달한 후 (대략 30분), 온도를 137~144°C로 유지하면서 5.5시간 동안 반응물을 교반한다. 가열 맨틀을 제거하고 혼합된 크실렌 (100 ml)를 첨가하고 반응 슬러리를 64°C로 냉각시킨다. 교반 속도를 300 RPM으로 증가시키고 빙초산 (15.17 g, 0.253 mol)을 첨가한다. 온도를 64~69°C에서 1.9 시간 동안 맨틀로 가열시켜 유지시키고, 15분의 기간에 걸쳐 64~60°C로부터 냉각시키고; 32분의 기간에 걸쳐 60~50°C로; 33분의 기간에 걸쳐 50~42°C의 온도를 유지시킨다. 42°C에서 350 ml 조야한 소성된 글라스 필터 깔대기를 통하여 흡인시켜 여과하고 필터케이크를 실온에서 혼합된 크실렌 (200 ml)으로 세척한다. 여과물을 실온에서 철야 정치시키고 이후 1 l 용량의 플라스크에 둔다. 이소프로판올 (40 ml)을 첨가시키고 오버헤드 패들 교반기를 부착시킨다. 150 RPM에서 교반시킴과 함께, 처음에는 17분 동안 2.00 g을 첨가하고, 총 33.13 g의 HCl을 245분에 걸쳐 첨가하면서 37% 농축 HCl 수용액을 실온에서 천천히 첨가한다. 슬러리를 중해시킨 후, 고체를 350 ml 조야한 소성된 유리 깔대기를 통하여 흡인 여과시키고 필터케이크를 신선한 크실렌 (200 ml) 이후 n-헵탄 (100 ml)으로 세척시킨다. 필터케이크를 진공하에 47°C에서 2.5 일 동안 건조시켜 회백색 고체 (141.17 g, 81%)로서 표제 화합물을 얻는다.

<911>

여과물을 회전 증발기로 농축시켜 두꺼운 고체 잔류물 및 시럽 (23.78 g)을 얻는다. 아세톤 (68 g)을 첨가시키고 시럽이 용해되거나 고체로서 방출될 때까지 회전시켜 교반한다. 고체를 소성된 글라스 깔대기 매개체를 통하여 흡인 여과시켜 모으고, 신선한 아세톤 (17 g)으로 세척하고 진공하에서 건조시켜 담황갈색 고체(3.75 g)로서 표제 화합물을 얻는다.

<912>

방법 B:

<913>

실시예 11, 방법 G로부터 얻은 4'-(4-클로로-1-옥소부틸)- α, α -디메틸벤젠아세테이트 및 크실렌의 용액을 1 l 용량의 삼구 플라스크에 넣고 톨루엔 (192.2 g, 0.719 mol)로부터 재결정화된 아자시클로놀 유리 영기를 첨가한다. 얻어지는 슬러리를 오버헤드 교반기로 교반시키고 5.5시간 동안 140°C로 가열한다. 실온으로 냉각시키고 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α, α -디메틸벤젠아세트산 메틸 에스테르 염산염 (33.8 g, 0.0318 mol) 및 아자시클로놀 염산염(0.0534 mol)을 첨가하고, 혼합된 크실렌 (100 ml)에 슬러리시킨다. 얻어지는 슬러리를 교반시킴과 동시에 135°C로 재가열하고 이후 천천히 실온으로 냉각시킨다. 진공 여과시키고 필터케이크를 크실렌으로 세척한다. 필터케이크를 진공하에서 건조시켜 고체 (122.4 g)을 얻는다. 여액을 회전 증발기를 사용하여 486 g의 무게로까지 농축시키고, 91 g (2.75 g, 0.0753 mol)의 HCl 가스 (5.6 g) 용액을 무수 2B 에탄올 (180 ml)에 1.5 시간

의 기간에 걸쳐 70~80℃에서 첨가한다. 천천히 30℃로 냉각시키고 진공으로 여과한다. 필터케이크를 혼합된 크실렌으로 세척시키고 50℃에서 진공하에 건조시켜 고체 (49.1 g)로서 표제 화합물을 얻는다.

- <914> 두번째 필터케이크로부터의 여과액에, 무수 2B 에탄올 (100 ml)를 첨가하고, 50℃로 가열하고 가스성 HCl (약 5 g)을 그 용액에 뿌린다. 추가의 혼합된 크실렌(170 ml) 및 무수 2B 에탄올 (100 ml)을 첨가하고 70℃로 가열한다. 첨가된 총 HCl이 10 g (0.274 mol)일 때까지 추가로 HCl 가스를 뿌린다. 50℃로 냉각시키고 2시간 동안 교반시키고 이후 대기 온도로 냉각시키고 철야 교반시킨다.
- <915> 슬러리로부터 감압 (포트 온도 50 내지 70℃, 80 mm)하에 총 240 ml의 에탄올 및 크실렌을 증류시킨다. 1 시간의 기간에 걸쳐 30℃로 냉각시키고 진공으로 여과시킨다. 필터케이크를 톨루엔으로 세척하고 50℃에서 진공하에 건조시켜 고체(119.2 g)로서 표제 화합물을 얻는다.
- <916> 방법 C:
- <917> 4'-(4-클로로-1-옥소부틸)- α , α -디메틸벤젠 아세테이트 (15.00 g, 49.53 mmol), 아자시클로놀 유리 염기 (29.66 g, 49.53 mmol) 및 혼합된 크실렌 (60 ml)을 자석 교반기와 환류 응축기를 갖춘 250 ml 용량의 환저 플라스크에 넣는다. 반응혼합물을 가열하여 15분의 기간에 걸쳐 환류시키고 이후 5.5시간 동안 계속 환류시킨다. 실온으로 냉각시키고 이후 얼음/물 조 온도로 냉각시킨다. 고체를 조야한 소성된 유리 깔대기를 통하여 흡인 여과시켜 오렌지 크실렌으로부터 분리시키고, 필터케이크를 냉크실렌 (25 ml)으로 세척하고 60℃에서 진공 오븐하에 건조시켜 회백색 고체 (16.21 g)으로서 표제 화합물을 얻는다.
- <918> 방법 D:
- <919> 아자시클로놀 유리 염기 (35.00 g, 125.68 mmol), 에틸 4'-(4-클로로-1-옥소부틸)- α , α -디메틸벤젠 아세테이트 (17.30 g, 57.13 mmol) 및 혼합된 크실렌 (60 ml)을 250 ml 용량의 환저 플라스크에 둔다. 환류시키기 위하여 맨틀로 13분 동안 가열시키고 자석 막대로 교반시키고 환류하에 6.3 시간 동안 가열한다. 반응 플라스크로부터 열을 제거하고 얼음/물 조로 냉각시킨다. 냉각된 반응 슬러리를 조야한 소성된 유리 깔대기를 통하여 여과하고 필터케이크를 신선한 혼합된 크실렌 (40 ml)로 세척시킨다. 40℃에서 철야 필터케이크를 진공 증류하여 고체 (17.87 g)로서 표제 화합물을 얻는다.
- <920> 농축된 37 % HCl (2.18 g, 22.1 mmol)을 여과액에 첨가하고, 자석 막대로 교반시킨다. 실온에서 철야 교반시키고, 조야한 소성된 유리 깔대기를 통하여 흡인여과하고 필터케이크를 신선한 혼합된 크실렌 (35 ml)로 세척한다. 필터케이크를 50℃에서 진공 건조시켜 고체로서 표제 화합물 (8.23 g)을 얻는다.
- <921> 농축된 37 % HCl (6.42 g, 65.2 mmol)을 자석 막대로 교반되는 여과액에 첨가시킨다. 혼합된 크실렌 (70 ml)을 첨가하고 조야한 소성된 유리 깔대기를 통하여 실온에서 여과한다. 필터케이크를 신선한 혼합된 크실렌 (50 ml)로 세척하고 필터케이크를 진공 건조시켜 고체로서 표제 화합물 (27.25 g)을 얻는다.
- <922> 다음과 같이 재결정화시켜 정제한다: 표제 화합물 (15 g), 무수 2B 에탄올 (45 ml) 및 n-헵탄 (90 ml)을 자석 교반 막대를 갖고 있는 500 ml 용량의 환저 플라스크에 넣는다. 30분 동안 교반하면서 환류 하에 가열시키고, 얼음/물 조로 냉각시키고 조야한 소성된 유리 깔대기를 통하여 흡인 여과시켜 고체를 모은다. 필터케이크를 3:1 n-/메탄올 (24 ml)로 세척하고 진공하에 55℃에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻는다.
- <923> 실시예 45
- <924> 단계 c: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산
- <925> 수산화붕소나트륨 (0.105 g, 2.77 mmol)을 탈이온수 (2 ml)중의 수산화나트륨(0.053 g, 1.33 mmol)의 용액에 첨가하고 에탄올 (30 ml)중의 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산 염산염 (0.70 g, 1.31 mmol)의 용액에 첨가한다. 실온에서 pH 7-8에서 3.5시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에서 증발시키고 잔류물을 염화메틸렌 (15 ml) 및 탈이온수 (15 ml)과 함께 교반시킨다. 건조시키고 (MgSO₄), 염화수소 가스로 pH 3으로 산성화시키고 용매를 증발시킨다. 에스테르를 교반하면서 첨가하고, 백색 고체를 여과하고 에테르로 추가로 세척한다. 건조시켜 표제 화합물을 얻는다.
- <926> 실시예 46
- <927> 단계 c: (R)-4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산, 에틸 에스테르
- <928> (+)-8-클로로다이소피노캠페닐보란 (2.5 g, 7.8 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (5 ml)에 용해시킨다. 무수 테트라히드로푸란 (5 ml) 중의 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산, 에틸 에스테르 (2 g, 3.54 mmol)을 첨가한다. 실온에서 3일 동안 교반시키고 0℃로 냉각시킨다. 물(1 ml) 및 30% 과산화수소 (2 ml)를 첨가하고 20분 동안 교반한다. 염화메틸렌 (30 ml)을 첨가하고 염수 (30 ml)로 세척하고, 이후 탄산수소나트륨 수용액 (30 ml), 이후 염수 (30 ml)로 세척한다. 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공하에서 증발시키고 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻는다.
- <929> 실시예 47
- <930> 단계 c: (S)-4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산, 에틸 에스테르
- <931> (-)-8-클로로다이소피노캠페닐보란 (2.5 g, 7.8 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (5 ml)에 용해시킨다. 무수 테트라히드로푸란 (5 ml) 중의 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산, 에틸 에스테르(3.54 mmol)을 첨가한다. 실온에서 3일 동안 교반시키고 0℃로

냉각시킨다. 물 (1ml) 및 30% 과산화수소 (2 ml)를 첨가하고 20분 동안 교반한다. 염화메틸렌 (30 ml)을 첨가하고 염수 (30 ml)로 세척하고, 이후 탄산수소나트륨 수용액 (30 ml), 이후 염수 (30 ml)로 세척한다. 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공하에서 증발시키고 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻는다.

<932> 실시예 48

<933> 단계 a: N,N-디메틸-2-(4-{4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일}-부틸)-페닐)-이소부티르아미드

<934> 크실렌 (3 ml)에 N,N-디메틸-2-[4-(4-클로로-부틸)-페닐]-이소부티르아미드 (1.00 g, 3.38 mmol)를 용해시키고, 물 (2.5 ml) 중의 α, α -디페닐-4-피페리딘메탄올 (1.09 g, 4.07 mmol) 및 탄산수소칼륨 (0.68 g, 6.76 mmol)을 가한다. 100°C에서 20 시간 동안 가열하고, 피펫으로 뜨거운 물을 제거하고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 물 (20 ml)로 세척한다. 유기층을 실온으로 냉각시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 용매를 진공 증발시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (9:1 에틸아세테이트/메탄올)로 정제시키고, 재결정 (에틸 아세테이트/헥산)시켜서, 결정질 고체 형태로 표제 화합물 (1.13 g, 63%)을 수득한다; 융점 135~137°C.

<935> 실시예 49

<936> 단계 c: N,N-디메틸-2-(4-{1-히드록시-4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일}-부틸)-페닐)-이소부티르아미드

<937> 에탄올 (30 ml)에 N,N-디메틸-2-(4-{4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일}-부틸)-페닐)-이소부티르아미드 (3.00 g, 5.69 mmol)를 용해시키고, 빙수조를 사용하여 냉각시키고, 테트라히드로푸란 (10 ml) 중의 수소화붕소나트륨 (0.87 g, 23.04 mmol)을 가한다. 냉각조를 제거하고 실온에서 2.5 시간 동안 교반한다. 물(25 ml) 및 에틸 아세테이트 (25 ml)를 가하고, 층을 분리한다. 수층을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 추출하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 용매를 진공 증발시켜서, 백색 발포체 형태로 표제 화합물 (3.06 g, 100%)을 얻는다; 융점 166~169°C.

<938> MS (Cl, CH₄) m/e 529 (M⁺+1), 280, 183.

<939> C₃₄H₄₄N₂O₃ · 0.3H₂O에 대한 원소 분석

<940> 이론치: C, 77.24; H, 8.39; N, 5.30;

<941> 실측치: C, 76.99; H, 8.36; N, 5.17.

<942> 실시예 50

<943> 단계 a: N-메톡시-N-메틸-2-(4-{4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일}-부틸)-페닐)-이소부티르아미드

<944> 2:1 크실렌/물 (5 ml)에 N-메톡시-N-메틸-2-[4-(4-클로로부틸)-페닐]-이소부티르아미드 (1.44 g, 4.62 mmol)를 용해시키고, α, α -디페닐-4-피페리딘메탄올(1.36 g, 5.07 mmol) 및 탄산수소칼륨 (0.93 g, 9.24 mmol)을 가한다. 108°C에서 22시간 동안 가열하고, 피펫으로 뜨거운 물을 제거하고, 실온으로 냉각시키고, 2일 동안 교반한다. 용매를 진공 증발시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10:1 에틸아세테이트/메탄올)로 정제시키고, 재결정 (에틸 아세테이트)시켜서, 백색 결정질 고체 형태로 표제 화합물 (1.77 g, 71%)을 수득한다; 융점 159~160.5°C.

<945> MS (Cl, CH₄) m/e 543 (M⁺+1), 293, 250, 183.

<946> C₃₄H₄₂N₂O₄ · 0.3H₂O에 대한 원소 분석

<947> 이론치: C, 74.50; H, 7.83; N, 5.11;

<948> 실측치: C, 74.75; H, 7.96; N, 5.15.

<949> 실시예 51

<950> 단계 c: N-메톡시-N-메틸-2-(4-{1-히드록시-4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일}-부틸)-페닐)-이소부티르아미드

<951> 3.5:1 메탄올/테트라히드로푸란 (85 ml)에 N-메톡시-N-메틸-2-(4-{4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일}-부틸)-페닐)-이소부티르아미드 (8.83 g, 16.27 mmol)를 용해시킨다. 수소화붕소나트륨 (0.62 g, 16.27 mmol)을 실온에서 20분에 걸쳐서 8회로 나누어 가한다. 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 용매를 진공 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (60 ml)에 용해시키고 물 (25 ml)을 가한다. 실온에서 10분 동안 교반하고, 층을 분리하고, 유기층을 염수 (2×25 ml)로 세척한다. 유기층을 합하여, 에틸 아세테이트 (35 ml)로 추출하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 용매를 진공 증발시키고, 건조시켜서, 발포체 형태로 표제 화합물 (8.89 g, 100%)을 얻는다; 융점 80~83°C.

<952> MS (Cl, CH₄) m/e 545 (M⁺+1), 280, 236, 183.

<953> C₃₄H₄₄N₂O₄ · 0.2H₂O에 대한 원소 분석

<954> 이론치: C, 74.47; H, 8.16; N, 5.12;

- <955> 실측치: C, 74.08; H, 8.16; N, 4.93,
- <956> 실시예 52
- <957> 단계 a: 1-[4-(1,1-디메틸-2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에틸페닐)-4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일]-부탄-1-온
- <958> 크실렌 (14 ml)에 4-클로로-1-[4-(1,1-디메틸-2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에틸)-페닐]-부탄-1-온 (6.88 g, 21.38 mmol)을 용해시키고, 물 (30 ml)에 현탁시킨 α, α -디페닐-4-피페리딘메탄올 염산염 (6.50 g, 23.51 mmol) 및 탄산칼슘 (6.14 g, 4.44 mmol)의 현탁액을 가한다. 100°C에서 24 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드 (100 ml)를 가하고, 층을 분리한다. 수층을 메틸렌 클로라이드 (100 ml)로 추출하고, 물 (150 ml)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 용매를 진공 증발시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (4:1 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제시켜서, 회백색 고체 형태로 표제 화합물 (8.20 g, 70%)을 수득한다.
- <959> $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석
- <960> 이론치: C, 77.72; H, 8.04; N, 5.08;
- <961> 실측치: C, 77.38; H, 7.91; N, 4.93.
- <962> 실시예 53
- <963> 단계 c: 2-(4-{1-히드록시-4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일}-부틸)-페닐)-2-메틸-1-피롤리딘-1-일-프로판-1-온
- <964> 메탄올 (10ml)에 1-[4-(1,1-디메틸-2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에틸)페닐]-4-[4-히드록시-디페닐메틸]-피페리딘-1-일]-부탄-1-온 (0.55 g, 1.00 mmol)을 용해시키고, 10°C에서 수소화붕소나트륨 (38 mg, 1.00 mmol)을 가한다. 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 용매를 진공 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (60 ml)에 용해시킨다. 물 (10 ml)을 가하고 10분 동안 교반한다. 층을 분리하고, 염수 (5 ml)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 용매를 진공 증발시켜서, 백색 발포체 형태로 표제 화합물 (0.53 g, 96%)을 수득한다; 융점 87~93°C.
- <965> 실시예 54
- <966> 단계 a: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α, α -디메틸벤젠아세트산, 에틸 에스테르 염산염
- <967> 크실렌 (60 ml)에 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 에틸 에스테르 (15.0 g, 49.53 mmol) 및 α, α -디페닐-4-피페리딘메탄올 (29.66 g, 106.4 mmol)을 용해시킨다. 5.5 시간 동안 환류시키고, 빙조에서 냉각시키고, 여과시켜서 냉 크실렌 (25 ml)으로 세척한다. 실리카겔 (20 g)로 여액을 여과시키고, 겔을 크실렌 (40 ml)으로 세척한다. 크실렌 (60 ml) 및 진한 염산 (6.45 g, 65.6 mmol)을 교반하면서 가한다. 추가의 크실렌 (40 ml)을 가하고 2 시간 동안 교반한다. 여과시키고, 크실렌 (50 ml)으로 세척하고, 진공 건조시키고, 70~72°C에서 30분 동안 에탄올 (60 ml) 및 헥산 (120 ml)의 혼합물에 현탁시킨다. 여과시키고, 3:1 v/v n-헵탄/에탄올 용액 (30 ml)으로 세척하고, 건조시켜서, 밝은 백색 고체 형태로 표제 화합물을 얻는다 (19.7 g, 70%); 융점 206~208°C.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.15 (m, 4H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.37 (m, 3H), 2.2 (br s, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.39 (m, 4H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 176.1, 149.8, 146.0, 135.5, 128.2, 128.1, 126.4, 125.9, 125.7, 79.4, 61.0, 57.8, 53.9, 46.7, 44.1, 36.3, 26.3, 26.2, 21.9, 14.0; IR (CDCl_3) 3514, 2945, 1726, 1682, 1446, 1254, 1147, 1097 cm^{-1} .
- <970> $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl}$ 에 대한 원소 분석
- <971> 이론치: C, 72.39; H, 7.50; N, 2.48;
- <972> 실측치: C, 71.68; H, 7.52; N, 2.34.
- <973> 실시예 55
- <974> 단계 a: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α, α -디메틸벤젠아세트산, 메틸 에스테르 염산염
- <975> 톨루엔 (20 ml)에 2-[4-(4-클로로-부틸릴)-페닐]-2-메틸-프로피온산, 메틸 에스테르 (2.82 g, 10.0 mmol) 및 α, α -디페닐-4-피페리딘메탄올 (5.58 g, 21.0 mmol)을 용해시킨다. 29 시간 동안 환류시키고, 빙조에서 냉각시키고, 실리카겔 (5 g)로 여액을 여과시키고, 겔을 톨루엔 (10 ml)으로 세척한다.

용매를 진공 증발시키고, 잔류물을 에틸 에테르 (100 ml)에 용해시킨다. 무수 염화수소를 가하고, 여과시켜서 회백색 분말 형태로 표제 화합물을 얻는다 (4.2 g, 76%); 융점 165~175°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.96 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.41 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.1, 176.3, 149.4, 145.8, 135.5, 128.1, 128.0, 127.7, 126.3, 125.7, 1225.6, 79.4, 57.9, 54.0, 52.4, 46.9, 44.1, 36.4, 26.4, 26.3, 22; MS (CI/ NH_3) 514 (100 (M+H)), 293 (4), 268 (7).

<978> $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl}$ 에 대한 원소 분석

<979> 이론치: C, 72.05; H, 7.33; N, 2.55;

<980> 실측치: C, 71.85; H, 7.23; N, 2.33.

<981> 실시예 56

<982> 단계 c: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산, 메틸 에스테르 염산염

<983> 메탄올 (5 ml)에 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산, 메틸 에스테르 염산염 (550 mg, 1.00 mmol)를 용해시키고, 수소화붕소나트륨 (62.8 mg)을 세부분으로 나누어 가한다. 1 시간 동안 교반하고, 50% 수산화나트륨 수용액 (800 mg)을 가하고, 교반하면서 가열 환류시킨다. 3시간 후에, -10°C 로 냉각시키고, 약 1.5 ml의 6 N HCl을 10분에 걸쳐서 가하고, 고체를 여과시키고, 빙수 (12 ml)로 세척하여 최종 여액의 pH를 5로 한다. 생성된 고체를 하룻밤 동안 진공 ($50 \sim 60^\circ\text{C}$, 10^{-1} mm) 건조시켜서, 표제 화합물을 얻는다 (515 mg, 94%); 융점 165~180°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 중의 5% MeOD_4) δ 7.50 (d, $J=7.3$ Hz, 4H), 7.30 (m, 8H), 7.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.66 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.47 (m, 6H), 2.97 (m, 2H), 2.69 (m, 3H), 1.6~2.2 (m, 6H), 1.55 (s, 6H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 중의 5% MeOD_4) δ 179.1, 145.3, 143.8, 142.3, 128.2, 126.6, 125.7, 125.5, 125.4, 78.4 (2회, 벤질성), 72.5 (벤질성), 57.4, 53.2, 46.2, 24.2, 35.9, 26.6, 24.1, 20.8; MS (CI/ NH_3) 502 (100 (M+H)), 280 (5), 200 (10).

<986> 실시예 57

<987> 단계 c: 2-(4-(1-히드록시-4-(4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐)-부틸)-페닐)-2-메틸-프로판올

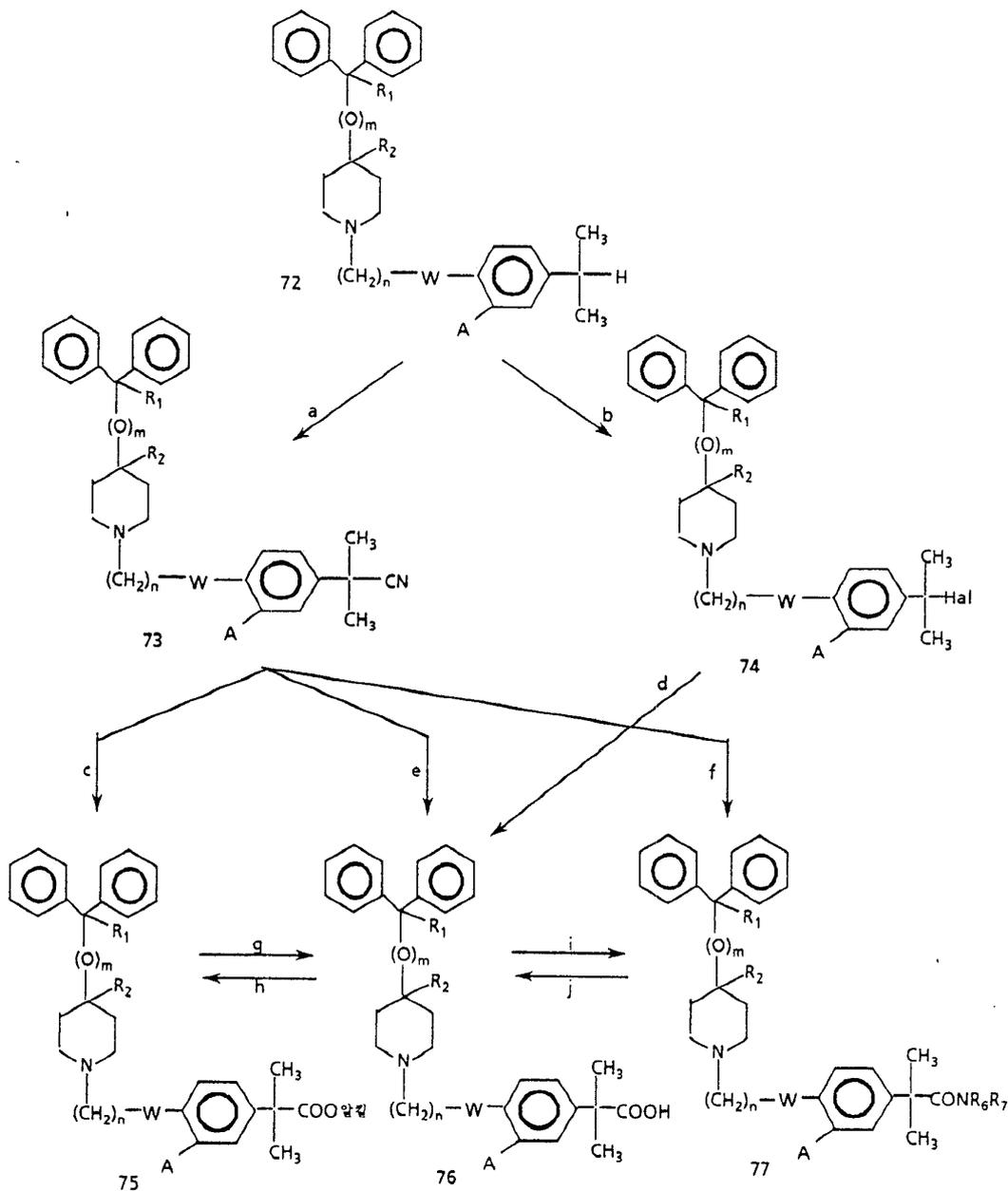
<988> 메탄올 (450 ml)에 2-(4-(1-옥소-4-(4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐)부틸)-페닐)-2-메틸프로판올을 용해시키고, 실온에서 15분 동안 교반한다. 물 (10 ml)에 용해시킨 수소화붕소나트륨 (2.25 g, 0.06 mol)의 용액을 15분에 걸쳐서 적가한다. 다시 30분 동안 교반하고, 빙조로 냉각시킨다. 진한 염산 (4 ml) 및 물 (8 ml)을 서서히 가하고, 다시 20분 동안 교반한다. 용매를 진공 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (150 ml) 및 물 (70 ml)에 분배시킨다. 유기상을 분리하고, 수성상을 메틸렌 클로라이드 (25 ml)로 추출한다. 합한 유기층을 물 ($2 \times 50\text{ml}$)로 세척하고, 용매를 진공 증발시키고, 재결정 (아세톤)시켜서, 백색 침상물 형태로 표제 화합물을 얻는다 (9.53 g, 79%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (4H, m), 7.23 (8H, m), 7.12 (2H, m), 5.34 (1H, s, br), 4.65 (1H, t), 4.45 (1H, s), 3.38 (2H, t), 2.60 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.20 (2H, t), 1.62 (2H, t), 1.50 (6H, m), 1.98 (6H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 147.2, 146.0, 143.4, 127.6, 125.6, 125.5, 125.2, 78.4, 72.0, 70.9, 58.0, 53.6, 53.5, 43.6, 38.0, 30.5, 25.9, 25.5, 23.1.

<990>

별법으로는, 일반식 (XI)의 신규 중간체 화합물들은 하기의 반응 도식 M에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응 도식 M에서, 모든 치환체들은 별도의 지시가 없다면 상기에 정의된 바와 같다.

반응 도식 M



<992>

상기 식에서 W는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이다.

<993>

반응 도식 M은 일반식 (XI)의 신규 중간체 화합물들을 제조하기 위한 또다른 여러 일반 합성 과정을 제공한다.

- <994> 단계 a에서는, 반응 도식 D의 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (72)의 적절한 ω' -피페리딘-2-메틸에틸페닐 화합물을 시안화시켜서, 일반식 (73)의 대응하는 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세토니트릴 화합물을 수득한다.
- <995> 단계 b에서는, 반응 도식 B의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (72)의 적절한 ω' -피페리딘-2-메틸에틸페닐 화합물을 할로겐화시켜서, 일반식 (74)의 대응하는 ω' -피페리딘- α , α -디메틸벤질 할라이드 화합물을 수득한다.
- <996> 단계 c에서는, 반응 도식 H의 단계 a에 기재된 바와 같이, 일반식 (73)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세토니트릴 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 에스테르로 전환시켜서, 일반식 (75)의 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <997> 단계 d에서는, 반응 도식 H의 단계 h에 기재된 바와 같이, 일반식 (74)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸벤질 할라이드 화합물의 할로 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (76)의 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <998> 단계 e에서는, 반응 도식 H의 단계 e에 기재된 바와 같이, 일반식 (73)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세토니트릴 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 카르복시로 전환시켜서, 일반식 (76)의 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <999> 단계 f에서는, 반응 도식 H의 단계 b에 기재된 바와 같이, 일반식 (73)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세토니트릴 화합물의 니트릴 작용기를 대응하는 아마이드로 전환시켜서, R_6 및 R_7 이 각각 수소인 일반식 (77)의 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <1000> 단계 g에서는, 반응 도식 H의 단계 c에 기재된 바와 같이, 일반식 (75)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물의 카르복시 에스테르 작용기를 가수분해시켜서, 일반식 (76)의 대응하는 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <1001> 단계 h에서는, 반응 도식 H의 단계 d에 기재된 바와 같이, 일반식 (76)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 에스테르화시켜서, 일반식 (75)의 대응하는 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득한다.
- <1002> 단계 i에서는, 반응 도식 H의 단계 g에 기재된 바와 같이, 일반식 (76)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물의 카르복시 작용기를 본 분야의 통상의 숙련자에게 잘 알려지고 인식되어 있는 기술 및 공정에 의하여 아마이드화시켜서, 일반식 (77)의 대응하는 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 수득한다.
- <1003> 단계 j에서는 반응 도식 H의 단계 f에 기재된 바와 같이, 일반식 (77)의 적절한 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물의 아마이드 작용기를 본 분야에 공지된 산 가수분해에 의하여 대응하는 산으로 전환시켜서, 일반식 (76)의 ω' -피페리딘- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득한다.
- <1004> 반응 도식 M에 사용되는 출발 물질들은 본 분야의 통상의 숙련자에게 용이하게 입수될 수 있다.
- <1005> 하기의 실시예들은 반응 도식 M에 기재된 바와 같은 전형적인 합성법들을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적인 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "g"은 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"은 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mmHg"는 밀리미터 수은압을 의미하며, " μ l"는 마이크로리터를 의미하고, " μ g"은 마이크로그램을 의미하며, " μ M"은 마이크로몰농도를 의미한다.
- <1006> 실시예 58
- <1007> 단계 q: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산 염산염
- <1008> 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-옥소부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산 메틸 에스테르 (0.131 mol)를 메탄올 (2.5 l)에 용해시키고 10% 수산화나트륨 (769 ml, 1.92 mol)을 가한다. 환류 하에서 1.5시간 동안 교반하고, 68°C로 냉각시킨 다음 진공 중에서 용매를 증발시켜 잔류물을 얻는다. 클로로포름 (1 l)을 가하고, 고상물이 용해될 때까지 교반한다. 유기상을 분리하고, 수성상을 클로로포름 (3 x 300 ml)으로 추출한다. 유기상을 모으고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 중에서 용매를 증발시켜 잔류물을 얻는다. 이 잔류물을 에테르성 HCl로 처리하고, 여과한 다음 건조시켜 표제 화합물을 얻는다.
- <1009> 실시예 59
- <1010> 단계 j: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]- α , α -디메틸벤젠아세트산
- <1011> N-메톡시-N-메틸-2-(4-[1-히드록시-4-[4-(히드록시디페닐메틸)-피페리딘-1-일]부틸]-페닐)-이소부티라미드 (8.35 g, 15.33 mmol)를 이소프로판올 (50 ml)에 용해시키고 수산화칼륨 (8.63 g, 153.7 mmol)을 가한다. 환류 온도까지 2 시간 동안 가열하고, 추가분의 수산화칼륨 (4.35 g, 77.5 mmol)을 가한 다음 환류 하에서 16시간 동안 더 가열한다. 실온으로 냉각시키고, pH가 3이 될 때까지 진한 염산을 적가하여 처리한다. 물 (100 ml)로 희석하고, 2 시간 동안 격렬히 교반하고, 에틸 아세테이트 (30 ml)를 가하고 1 시간 동안 교반한다. 여과하여 표제 화합물 (7.15 g, 87%)을 회백색 고상물로 얻는다.
- <1012> MS (Cl, CH₄) m/e 502 (M⁺+1), 107.

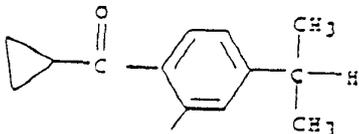
- <1013> $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl \cdot 2.6H_2O$ 에 대한 원소 분석:
- <1014> 이론치: C, 65.70; H, 7.61; N, 2.39;
- <1015> 실측치: C, 65.25; H, 7.70; N, 2.36.
- <1016> 실시예 60
- <1017> 단계 j: 4-[4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-1-히드록시부틸]- α, α -디메틸벤젠아세트산
- <1018> N,N-디메틸-2-(4-{1-히드록시-4-[4-(히드록시디페닐메틸)-피페리딘-1-일]-부틸}-페닐)-이소부티라미드 (15.33 mmol)을 이소프로판올 (50 ml)에 용해시키고, 수산화칼륨 (8.63 g, 153.7 mmol)을 가한다. 환류 온도까지 2 시간 동안 가열하고, 추가분의 수산화칼륨 (4.35 g, 77.5 mmol)을 가한 다음 환류 하에서 16 시간 동안 더 가열한다. 실온으로 냉각시키고, pH가 3이 될 때까지 진한 염산을 적가하여 처리한다. 물 (100 ml)로 희석하고, 2 시간 동안 격렬히 교반하고, 에틸 아세테이트(30 ml)를 가하고 1 시간 동안 교반한다. 여과하여 표제 화합물 (41%)을 얻는다.
- <1019> 본 분야의 통상의 숙련가라면 숙지하다시피, 반응 도식 A 내지 M에 도시된 히드록시 또는 페놀성 작용기를 가진 화합물은 반응 도식 A 내지 M에 기재된 합성에 사용하기 전에 적절한 보호기를 사용하여 보호시킬 수 있다. 예를 들면, 페놀성 히드록시에 대한 적절한 보호기에는 메틸 에테르, 2-메톡시에톡시 메틸 에테르(MEM), 시클로헥실 에테르, o-니트로벤질 에테르, 9-안트랄 에테르, t-부틸디메틸실릴 에테르, 아세테이트, 벤조에이트, 메틸 카르바메이트, 벤질 카르바메이트, 아릴피발로에이트 및 아릴 메탄술포네이트 등이 있다.
- <1020> 본 분야의 통상의 숙련가라면 숙지하다시피, 반응 도식 A 내지 M에 도시된 α -케톤 작용기를 가진 화합물은 반응 도식 A 내지 M에 기재된 합성에 사용하기 전에 적절한 보호기를 사용하여 보호시킬 수 있다. 케톤기에 대한 적절한 보호기의 선택 및 활용은 당업자에게 공지되어 있으며, 문헌["Protective Groups in Organic Syntheses", Theodora W. Greene, Wiley (1981)]에 기재되어 있다. 예를 들면, 케톤 작용기에 대한 적절한 보호기에는 디메틸 아세탈과 같은 아시클릭 아세탈 및 케탈, 1,3-디옥산 및 1,3-디옥솔란과 같은 시클릭 아세탈 및 케탈, 1,3-디티안 및 1,3-디티올란과 같은 디티오 아세탈 및 케탈, 헤미 디티오 아세탈 및 케탈, 0-치환 시아노히드린, 치환 히드라존, 이민, 옥사졸리딘, 이미다졸리딘 및 티아졸리딘 등이 있다.
- <1021> 본 분야의 통상의 숙련가라면 숙지하다시피, 반응 도식 A 내지 M에 도시된 보호된 히드록시 및 (또는) 케톤 작용기를 가진 화합물은 반응 도식 A 내지 M에 도시된 어느 한 단계에 사용하기 전에 적절한 탈보호제와 반응시킬 수 있다. 적절한 탈보호제의 선택 및 활용은 당업자에게 공지되어 있으며, 문헌["Protective Groups in Organic Syntheses", Theodora W. Greene, Wiley (1981)]에 기재되어 있다. 적절한 탈보호제의 예에는 무기산, 강유기산, 루이스산, 무기 염기 수용액, 촉매적 수소첨가 등이 있다.
- <1022> 예를 들면, 반응 도식 A 내지 M에 도시된 보호된 히드록시 케톤 작용기를 가진 어느 한 화합물 상의 β -메톡시에톡시메틸 (MEM) 보호기의 절단은 예를 들어 실온에서 트리플루오로아세트산을 사용하거나, 문헌 [E.J. Corey 등, Tetrahedron Letters, 11, 809-812, 1976]의 일반적인 과정을 따라 메틸렌 클로라이드 중, 약 25°C에서 5 내지 8 당량의 분말화 무수 브롬화아연을 사용하여 행할 수 있다.
- <1023> 또한, 일반식 (71)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물의 개별 (R) 및 (S) 이성질체는 본 분야의 통상의 숙련가에게 공지되고 숙지된 기술 및 방법에 의해 제조할 수 있다.
- <1024> 예를 들면, 일반식 (71)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물의 (R) 및 (S) 이성질체의 혼합물을 비대칭 크로마토그래피에 걸쳐 대응하는 일반식 (71)의 개별 (R)- ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물 및 (S)- ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물을 얻을 수 있다.
- <1025> 또한, 일반식 (70)의 ω -할로- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물 및 일반식 (71)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물의 개별 (R) 및 (S) 이성질체는 당업계에 공지되고 숙지된 것이며 문헌["Enantiomers, Racemates, and Resolutive", Jacques, Collet & Wilen, Wiley (1981)]에 기재되어 있는 기술 및 방법으로 제조할 수 있다.
- <1026> 이러한 방법 한 가지는 일반식 (71)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물의 (R) 및 (S) 이성질체의 혼합물을 적절한 비대칭산과 반응시켜 대응하는 디아스테레오머 산부가염 혼합물을 얻는 것이다. 일반식 (71)의 개별 (R)- ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 비대칭산 부가염 화합물 및 (S)- ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 비대칭산 부가염 화합물은 재결정화에 의해 얻어지며, 일반식 (71)의 개별 ω' -피페리딘-(R)- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물 및 ω' -피페리딘-(S)- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물은 일반식 (71)의 개별 ω' -피페리딘-(R)- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 비대칭산 부가염 화합물 및 ω' -피페리딘-(S)- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 비대칭산 부가 및 화합물을 산부가 복합체에서 피페리딘 질소를 유리시키기 위해 염기로 처리함으로써 얻어진다. 적절한 비대칭산의 예에는 타르타르산 (+), (-), 0,0'-디벤조일타르타르산 (+), (-), 0,0'-디-p-톨루일타르타르산 (+), (-), 2-니트로타르타르산 (+), (-), 만델산 (+), (-), 말산 (+), (-), 2-페녹시프로피온산 (+), 히드라트로프산 (+), (-), N-아세틸류신(-), (+), N-(α -메틸벤질)숙신아미드 (+), (-), N-(α -메틸벤질)프탈산 (+), (-), 캠퍼-10-술포산 (+), 3-브로모캠퍼-9-술포산 (+), (-), 캠퍼-3-술포산 (+), 퀸산 (+), (-), 디-0-이소프로필리덴-2-옥소-L-글루콘산 (-), 라살로시드 (Lasalocid) (-), 1,1'-비나프틸-2,2'-인산 (+), (-), 클로에스테논술포산 등이 있다.
- <1027> 또한, 일반식 (71)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물의 개별 (R) 및 (S) 이성질체는 일반식 (71)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물의 (R) 및 (S) 이성질체의 혼합물을 적절한 유기 비대칭산과 반응시켜 대응하는 디아스테레오머 산 에스테르 혼합물을 얻음으로써 제조할 수 있다. 일반식 (71)의 개별 ω' -피페리딘-(R)- α' -에스테르- α, α -디메틸페닐 화합물 및 ω' -피

페리딘-(S)- α' -에스테르- α, α -디메틸페닐 화합물은 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 얻어지며, 일반식 (71)의 개별 ω' -피페리딘-(R)- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물 및 ω' -피페리딘-(S)- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 화합물은 일반식(71)의 개별 ω' -피페리딘-(R)- α' -에스테르- α, α -디메틸페닐 화합물 및 ω' -피페리딘-(S)- α' -에스테르- α, α -디메틸페닐 화합물을 가수분해 조건으로 처리함으로써 얻어진다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

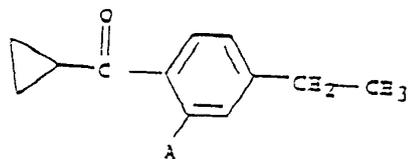
하기 일반식의 화합물.



상기 식에서, A는 히드록시이다.

청구항 2

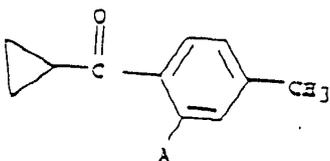
하기 일반식의 화합물.



상기 식에서, A는 히드록시이다.

청구항 3

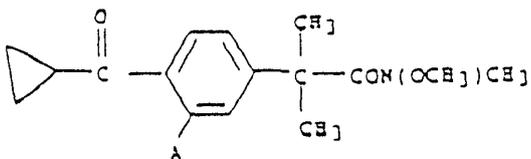
하기 일반식의 화합물.



상기 식에서, A는 히드록시이다.

청구항 4

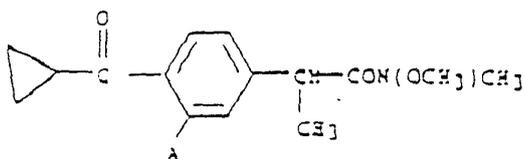
하기 일반식의 화합물.



상기 식에서, A는 수소 또는 히드록시이다.

청구항 5

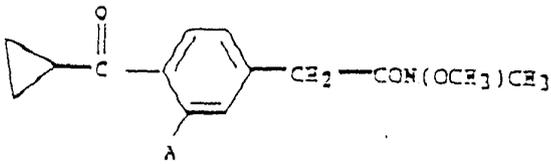
하기 일반식의 화합물.



상기 식에서, A는 수소 또는 히드록시이다.

청구항 6

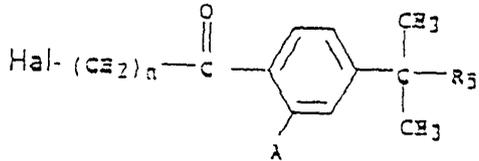
하기 일반식의 화합물.



상기 식에서, A는 수소 또는 히드록시이다.

청구항 7

하기 일반식의 화합물.



상기 식에서,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

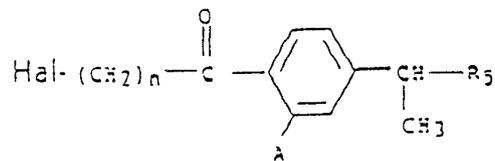
n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R₅는 -C(=NH)O알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼 수는 없음)이다.

청구항 8

하기 일반식의 화합물.



상기 식에서,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

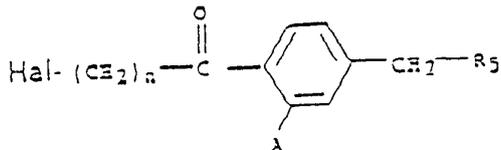
n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R₅는 OH, Br, Cl, I, CN, -C(=NH)O알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼 수는 없음)이다.

청구항 9

하기 일반식의 화합물.



상기 식에서,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

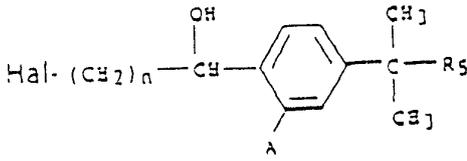
n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 OH, Br, Cl, I, CN, $-C(=NH)O$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)이다.

청구항 10

하기 일반식의 화합물 또는 그의 각 광학 이성질체.



상기 식에서,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

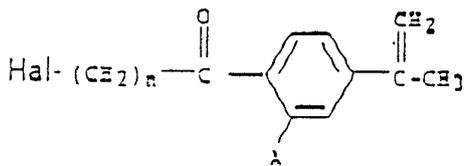
n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 CHO, Br, Cl, I, CN, $-C(=NH)O$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)이다.

청구항 11

하기 일반식의 화합물.



상기 식에서,

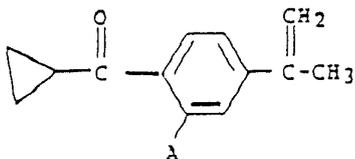
Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이다.

청구항 12

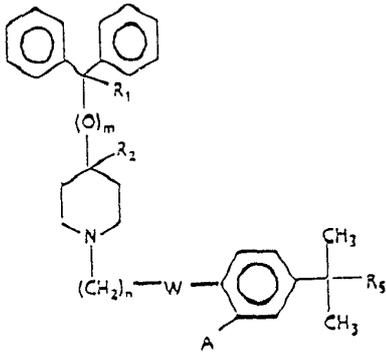
하기 일반식의 화합물.



상기 식에서, A는 수소 또는 히드록시이다.

청구항 13

하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체.



:

상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

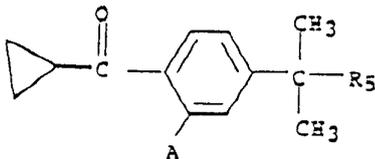
R_5 는 Br, Cl, I, CN 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)이고;

A는 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 14

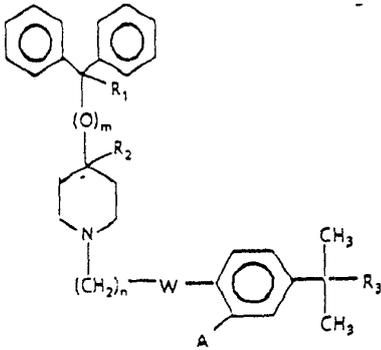
다음 식



[상기 식에서,

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 H, $-CH_2OD$ (여기에서, D는 수소, 아세테이트 또는 벤조에이트임), $-CHO$, Br, Cl, I, CN, $-COOH$, $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

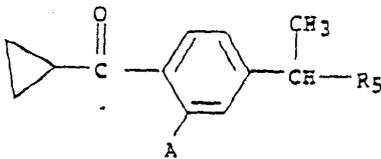
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 15

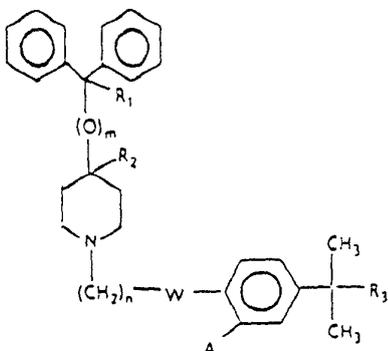
다음 식



[상기 식에서,

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 H, OH, Br, Cl, I, CN, $-COOH$, $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소 원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n 은 1 내지 5의 정수이고;

m 은 0 또는 1의 정수이고;

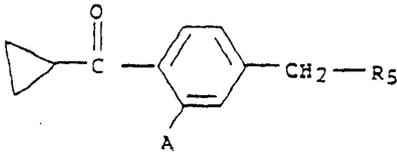
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m 은 0의 정수이다.

청구항 16

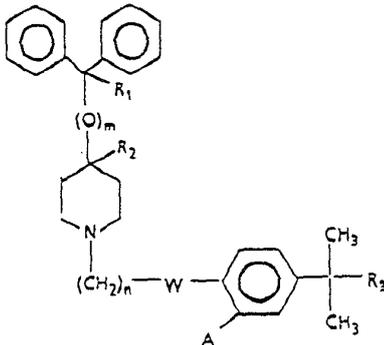
다음 식



[상기 식에서,

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 H, OH, Br, Cl, I, CN, $-COOH$, $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n 은 1 내지 5의 정수이고;

m 은 0 또는 1의 정수이고;

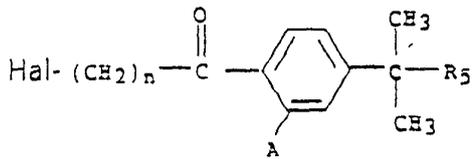
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m 은 0의 정수이다.

청구항 17

다음 식



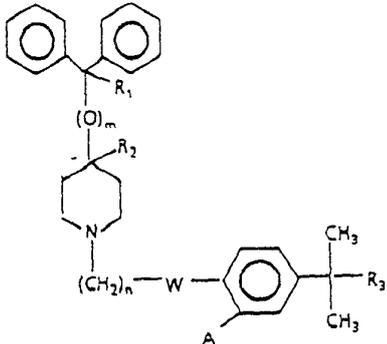
[상기 식에서,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 H, CH_2OD (여기에서, D는 수소, 아세테이트 또는 벤조에이트임), CHO, Br, Cl, I, CN -COOH 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만 R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

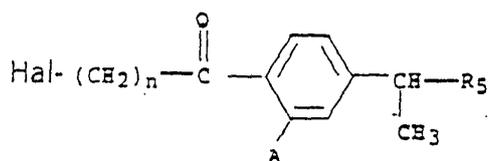
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 18

다음 식



[상기 식에서,

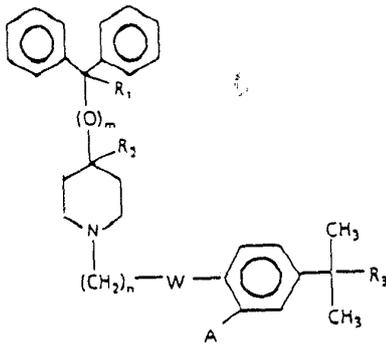
Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 H, OH, Br, Cl, I, CN, $-COOH$, $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직

쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이고,

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

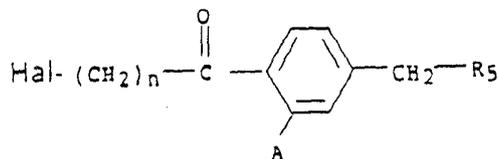
m은 0 또는 1의 정수이고;

R_3 는 $-\text{COOH}$ 또는 $-\text{COO}$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 19



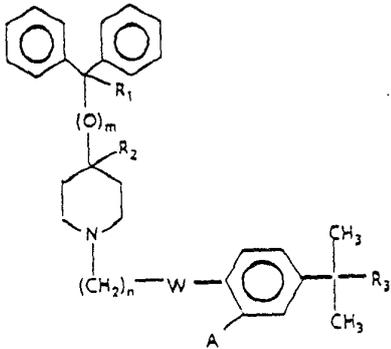
[상기 식에서,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 H, OH, Br, Cl, I, CN, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시를 나타낼 수는 없음)임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n 은 1 내지 5의 정수이고;

m 은 0 또는 1의 정수이고;

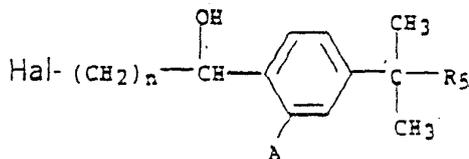
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m 은 0의 정수이다.

청구항 20

다음 식



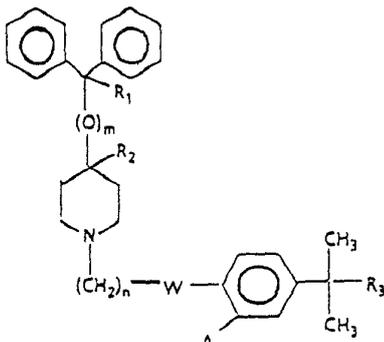
[상기 식에서,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고;

n 은 1 내지 5의 정수이고;

A는 수소 또는 히드록시이고;

R_5 는 H, CH_2OD (여기에서, D는 수소, 아세테이트 또는 벤조에이트임), CHO, Br, Cl, I, CN, $-COOH$, $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 또는 $-CONR_6R_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1-C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)의 중간체 화합물 및 그의 각 광학 이성질체를 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 -C(=O)- 또는 -CH(OH)-이고;

R₁은 수소 또는 히드록시이고;

R₂는 수소가거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고,

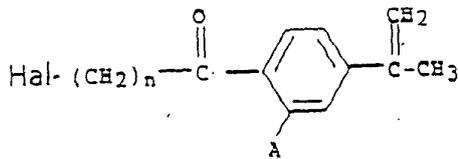
R₃는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

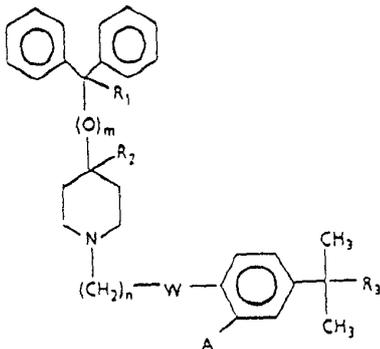
단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 21

다음 식



[상기 식에서, Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 1 내지 5의 정수이고; A는 수소 또는 히드록시임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 -C(=O)- 또는 -CH(OH)-이고;

R₁은 수소 또는 히드록시이고;

R₂는 수소가거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

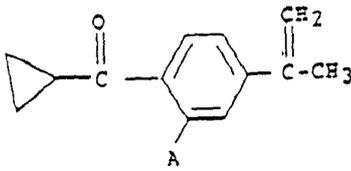
R₃는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

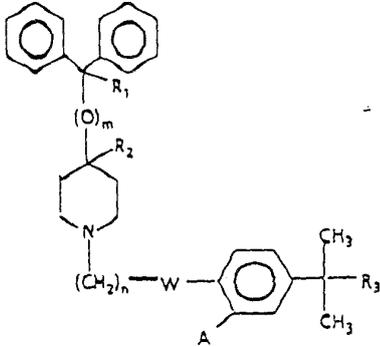
단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 22

다음 식



[상기 식에서, A는 수소 또는 히드록시임]의 중간체 화합물을 사용하는 것을 포함하는 하기 일반 식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

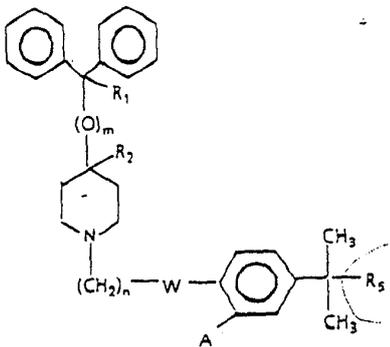
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임)이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 23

다음 식



[상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

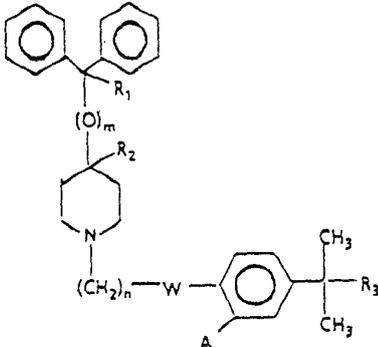
n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고:

R_5 는 H, Br, Cl, I, CN 또는 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ (여기에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시이거나 R_6 및 R_7 은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R_6 및 R_7 모두가 C_1 - C_6 알콕시를 나타낼 수는 없음)이고:

A는 수소 또는 히드록시이지만:

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수임]의 중간체 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 광학 이성질체를 사용하는 것을 포함하는, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고,

R_2 는 수소이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

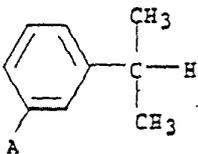
R_3 는 $-\text{COOH}$ 또는 $-\text{COO}$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임)이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만:

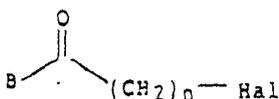
단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 24

(a) 다음 식



[상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 큐멘 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



[상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고, n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서 ω -할로 큐밀케톤 화합물을 생성시키는 단계;

(b) ω -할로 큐밀케톤 화합물을 적합한 할로겐화제와 반응시켜서, ω -할로-할로큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

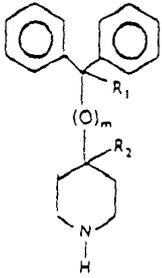
(c) ω -할로-할로큐밀케톤 화합물을 적합한 시안화제와 반응시켜서, ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

(d) ω -할로-시아노큐밀케톤 화합물을 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 -

C₆ 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케트- α, α -디메틸페닐아세트산 이미데이트 화합물을 수득하는 단계;

(e) ω' -할로- α' -케트- α, α -디메틸페닐아세트산 이미데이트 화합물을 물과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케트- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

(f) ω' -할로- α' -케트- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



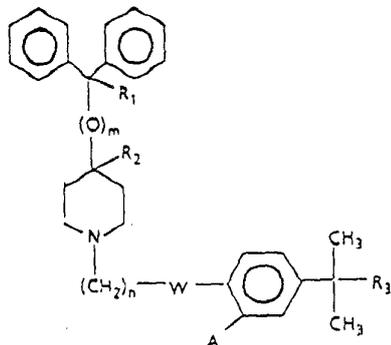
[상기 식에서, R₁, R₂ 및 m은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R₃가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(g) 임의로는 R₃가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R₃가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(h) 임의로는 R₃가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식(1)의 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(i) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콜과 반응시켜서, R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(j) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체, R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케트- α, α -디메틸페닐 유도체, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~i에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기를 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조방법.



상기 식에서,

W는 -C(=O)- 또는 -CH(OH)-이고;

R₁은 수소 또는 히드록시이고;

R₂는 수소이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

R_3 는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

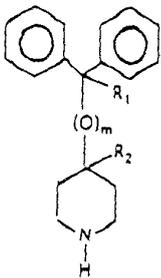
단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 25

(a) 전기 화학 환원 조건 하에서 ω -할로-할로퀴말케톤 화합물을 이산화 탄소와 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득하는 단계;

(b) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 화합물을 적절한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

(c) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



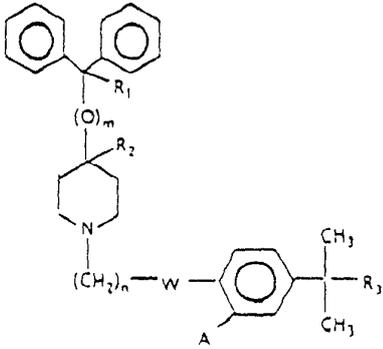
[상기 식에서, R_1 , R_2 및 m은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_3 가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(d) 임의로는 R_3 가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(e) 임의로는 R_3 가 COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식(1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(f) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(g) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식(1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a~f에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 열 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 은 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

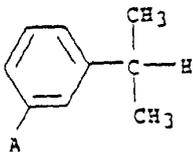
R_3 은 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

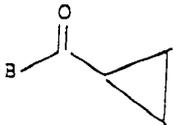
단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 26

(a) 다음 식



[상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 큐밀 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



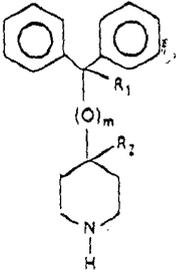
[상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시임]의 구조의 적절한 시클로프로필 화합물과 반응시켜서, 시클로프로필 큐밀케톤 화합물을 생성시키는 단계;

(b) 시클로프로필 큐밀케톤 화합물을 적합한 할로겐화제와 반응시켜서, 시클로프로필 할로큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

(c) 시클로프로필 할로큐밀케톤 화합물을 전기 화학 환원 조건 하에서 이산화탄소와 반응시켜서, 시클로프로필케트- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 수득하는 단계;

(d) 시클로프로필케트- α , α -디메틸페닐아세트산 화합물을 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

(e) ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



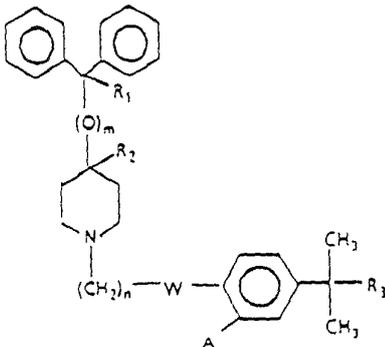
[상기 식에서, R_1 , R_2 및 m 은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_3 가 C00알킬이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(f) 임의로는 R_3 가 C00알킬이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(g) 임의로는 R_3 가 C00알킬이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 COOH이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(h) 임의로는 R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(i) 임의로는 R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 $-C00$ 알킬이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a-h에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기를 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W 는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n 은 3의 정수이고;

m 은 0 또는 1의 정수이고;

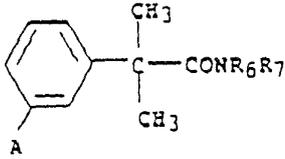
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-C00$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A 는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

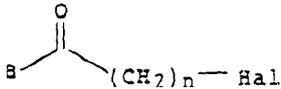
단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 n₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

청구항 27

(a) 다음 식

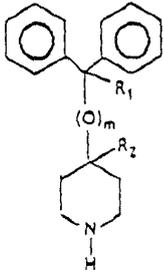


[상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같고, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시이거나, R₆ 및 R₇은 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하지만, R₆ 및 R₇ 모두가 C₁-C₆알콕시를 나타낼 수는 없음]의 α, α-디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



[상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고; Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω-할로 화합물과 반응시켜서, ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 생성시키는 단계;

(b) ω'-할로-α'-케토-α, α-디메틸페닐아세트산 아마이드 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



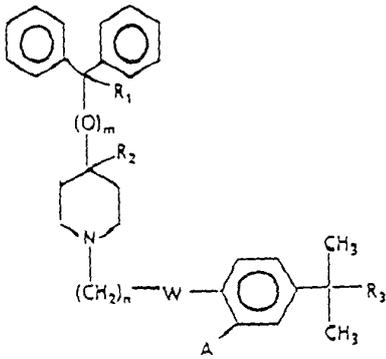
[상기 식에서, R₁ 및 R₂는 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R₅가 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 상기에 정의된 바와 같음)인 일반식(XI)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(c) 임의로는 R₅가 -CONR₆R₇ (여기에서, R₆ 및 R₇은 상기에 정의된 바와 같음)인 일반식 (XI)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R₃가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(d) 임의로는 R₃가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(e) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 적절한 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콜과 반응시켜서, R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(f) 임의로는 R₃가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₃가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-케토-α, α-디메틸페닐 유도체, R₁가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체, 또는 R₃가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (I)의 ω'-피페리딘-α'-히드록시-α, α-디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a-e에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 은 수소이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n 은 1 내지 5의 정수이고;

m 은 0 또는 1의 정수이고;

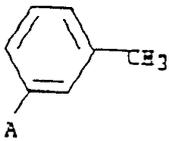
R_3 은 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

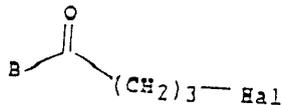
단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m 은 0의 정수이다.

청구항 28

(a) 다음 식



[상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 톨루엔 화합물을 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



[상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고; Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서, ω -할로-톨릴케톤 화합물을 생성시키는 단계;

(b) ω -할로-톨릴케톤 화합물을 적합한 염기와 반응시켜서, 시클로프로필-톨릴케톤 화합물을 수득하는 단계;

(c) 시클로프로필-톨릴케톤 화합물을 적합한 할로겐화제와 반응시켜서, 시클로프로필-할로톨릴케톤 화합물을 수득하는 단계;

(d) 시클로프로필-할로톨릴케톤 화합물을 적합한 시안화제와 반응시켜서, 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 수득하는 단계;

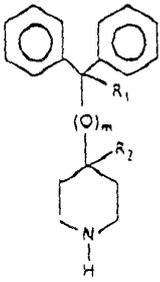
(e) 시클로프로필 시아노톨릴케톤 화합물을 적합한 메틸화제와 반응시켜서, 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 수득하는 단계;

(f) 시클로프로필 시아노큐밀케톤 화합물을 적합한 염기와 반응시켜서, 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드를 수득하는 단계;

(g) 시클로프로필케토- α , α -디메틸페닐아세트산 아마이드를 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

(h) ω' -할로- α' -케토- α , α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존

재 하에 다음 식



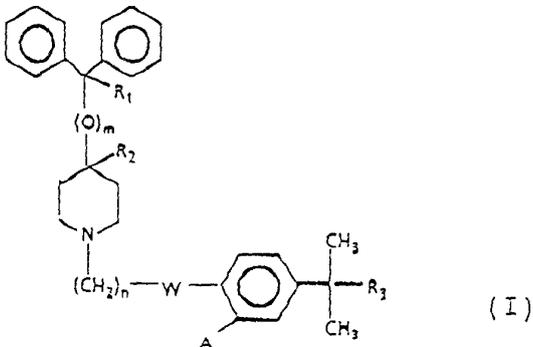
[상기 식에서, R_1 , R_2 및 m 은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(i) 임의로는 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(j) 임의로는 R_3 가 COOH이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 $-COOH$ 이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(k) 임의로는 R_3 가 $-COOH$ 이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-COOH$ 이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 $-COO$ 알킬이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-COO$ 알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(l) 임의로는 R_3 가 $-COOH$ 이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체 R_3 가 $-COO$ 알킬이고 W가 $-C(=O)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-COOH$ 이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 $-COO$ 알킬이고 W가 $-CH(OH)-$ 인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a-k에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 과학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n 은 1 내지 5의 정수이고;

m 은 0 또는 1의 정수이고;

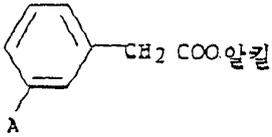
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임)이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

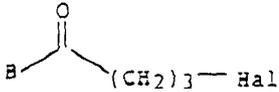
단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우 m 은 0의 정수이다.

청구항 29

(a) 다음 식



[상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 페닐아세트산 에스테르 화합물을 적절한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



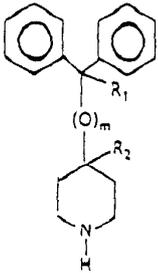
[상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고; Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 하기에 정의된 바와 같음]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서, ω' -할로- α -케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 생성시키는 단계;

(b) ω' -할로- α' -케토-페닐아세트산 에스테르 화합물을 적절한 염기의 존재하에 적절한 메틸화제와 반응시켜서, 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 수득하는 단계;

(c) 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 증류 및(또는) 재결정에 의하여 정제시키는 단계;

(d) 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 적절한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

(e) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적절한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



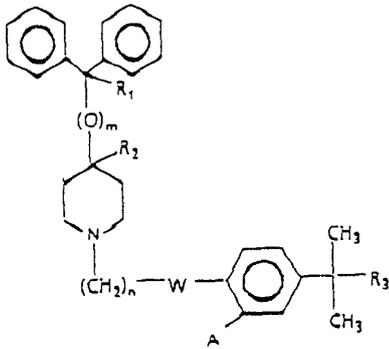
[상기 식에서, R_1 , R_2 및 m은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(f) 임의로는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(g) 임의로는 R_3 가 COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(h) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_3 알콜과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(i) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COO알킬이고 W가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COOH이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a-n에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소가거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n은 1 내지 5의 정수이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

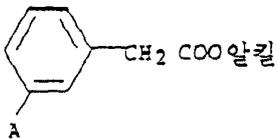
R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COO$ 알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.

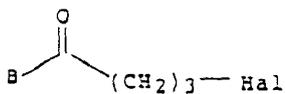
청구항 30

(a) 다음 식



[상기 식에서, A는 하기에 정의된 바와 같음]의 페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 메틸화제와 반응시켜서, α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 수득하는 단계;

(b) α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식

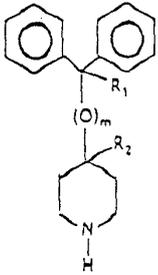


[상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고, Hal은 Cl, Br 또는 I이고; n은 3임]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 생성시키는 단계;

(c) 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 증류 및(또는) 재결정에 의하여 정제시키는 단계;

(d) 시클로프로필케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르를 적합한 무수산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콜과 반응시켜서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 수득하는 단계;

(e) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 에스테르 화합물을 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식



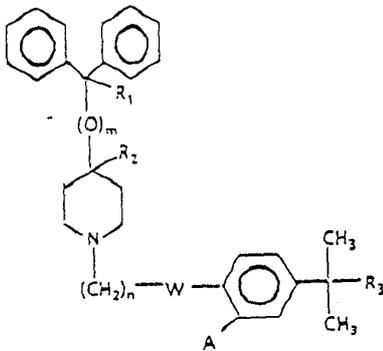
[상기 식에서, R_1 , R_2 및 m 은 하기에 정의된 바와 같음]의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(f) 임의로는 R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, R_3 가 COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(g) 임의로는 R_3 가 COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반응시켜서, R_3 가 -COOH이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계;

(h) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 적절한 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 적절한 산의 존재 하에 적절한 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콜과 반응시켜서, R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(i) 임의로는 R_3 가 -COOH이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -C(=O)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -케토- α , α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 -COOH이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 -COO알킬이고 W 가 -CH(OH)-인 일반식 (1)의 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α , α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a-h에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서;

W 는 -C(=O)- 또는 -CH(OH)-이고;

R_1 은 수소 또는 히드록시이고;

R_2 는 수소이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하고;

n 은 1 내지 5의 정수이고;

m 은 0 또는 1의 정수이고;

R_3 는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임) 이고;

A 는 각각 수소 또는 히드록시이지만;

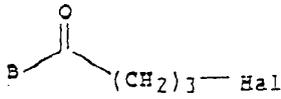
단, R_1 및 R_2 가 함께 R_1 및 R_2 를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는

R_1 이 히드록시를 나타내는 경우, m 은 0의 정수이다.

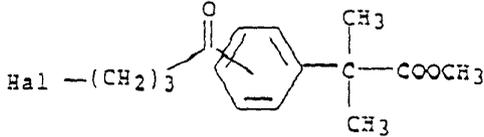
청구항 31

(a) 페닐아세트산 메틸 에스테르를 적합한 염기의 존재 하에 적합한 메틸화제와 반응시켜서, α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르를 수득하는 단계;

(b) α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르를 적합한 루이스 산의 존재 하에 다음 식



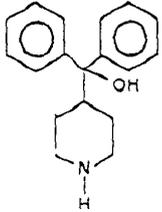
[상기 식에서, B는 할로 또는 히드록시이고; Hal은 Cl, Br 또는 I임]의 ω -할로 화합물과 반응시켜서, 다음 식



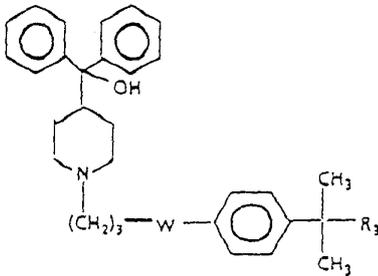
[상기 식에서, Hal은 상기에 정의된 바와 같음]의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 메타 및 파라 이성질체의 혼합물을 생성시키는 단계;

(c) 결정화에 의하여 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 분리시키는 단계;

(d) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 적합한 비친핵성 염기의 존재 하에 다음 식

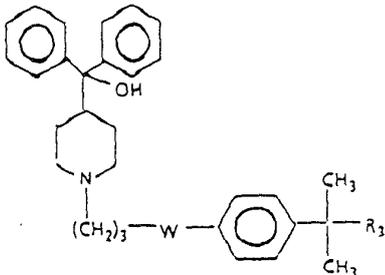


의 피페리딘 화합물과 반응시켜서, 다음식



[상기 식에서, W는 $-\text{C}(=\text{O})$ -이고; R_3 는 $-\text{COOCH}_3$ 임]의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 및 각 이성질체를 생성시키는 단계;

(e) 임의로는 R_3 가 $-\text{COOCH}_3$ 이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 가수분해시켜서, 다음 식

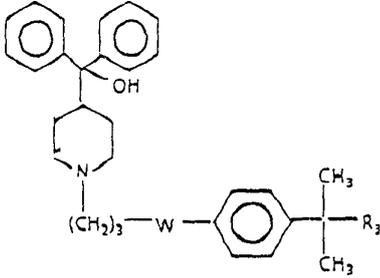


[상기 식에서, W는 $-\text{C}(=\text{O})$ -이고, R_3 는 $-\text{COOH}$ 임]의 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 및 각 이성질체를 생성시키는 단계;

(f) 임의로는 R_3 가 COOCH_3 이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 COOH 이고 W가 $-\text{C}(=\text{O})$ -인 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체를 적합한 환원제와 반

응시시켜서, R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체 또는 R_3 가 $-COOCH_3$ 이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 생성시키는 단계; 및

(g) 임의로는 R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-COOCH_3$ 이고 W 가 $-C(=O)-$ 인 ω' -피페리딘- α' -케토- α, α -디메틸페닐 유도체, R_3 가 $-COOH$ 이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체, 또는 R_3 가 $-COOCH_3$ 이고 W 가 $-CH(OH)-$ 인 ω' -피페리딘- α' -히드록시- α, α -디메틸페닐 유도체를 적절한 탈보호제와 반응시키는 단계 (단, 상기 단계 a-f에 기재된 화합물들에 존재하는 히드록시기들 각각은 보호되거나 보호되지 않을 수 있음)로 이루어진, 하기 일반식의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 각 광학 이성질체의 제조 방법.



상기 식에서,

W 는 $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이고;

R_3 는 $-COOH$ 또는 $-COOCH_3$ 이다.

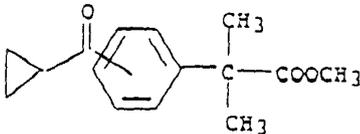
청구항 32

제31항에, ω -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체의 재결정에 의해 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 메타 이성질체로부터 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 추가로 분리하는 방법.

청구항 33

제31항에 있어서,

(a) ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 메타 및 파라 이성질체의 혼합물을 나트륨, 메톡시드 등의 적합한 염기와 반응시켜서, 다음 식



의 시클로프로필- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르의 메타 및 파라 이성질체의 혼합물을 수득하는 단계;

(b) 종류에 의하여 시클로프로필- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르의 메타 이성질체를 제거하여, 시클로프로필- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르의 파라 이성질체를 풍부하게 하는 단계; 및

(c) 고농도의 시클로프로필- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르의 파라 이성질체를 적합한 무수산과 반응시켜서, 고농도의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 수득하는 단계로 이루어진, 결정화 단계 (c)의 모액으로부터 추가의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 회수하는 방법.

청구항 34

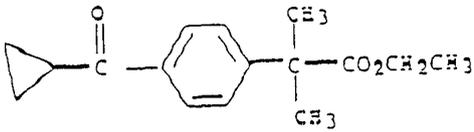
제33항에 있어서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체의 결정화에 의해 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 메타 이성질체로부터 고농도의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 추가로 분리하는 화합물의 파라 이성질체의 결정화에 의해 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 메타 이성질체로부터 고농도의 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 추가로 분리하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체의 재결정에 의해 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 메타 이성질체로부터 ω' -할로- α' -케토- α, α -디메틸페닐아세트산 메틸 에스테르 화합물의 파라 이성질체를 추가로 분리하는 방법.

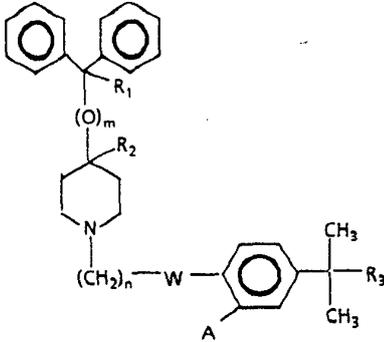
청구항 36

하기 식의 화합물,



요약

본 발명은 하기 일반식의 특정 항히스타민 피페리딘 유도체, 그의 제약상 허용되는 염 또는 광학 이성질체의 제조에 유용한 신규 중간체 화합물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.



상기 식에서, W는 -C(=O)- 또는 -CH(OH)-이고; R₁은 수소 또는 히드록시이고; R₂는 수소이거나; 또는 R₁ 및 R₂는 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제 2의 결합을 형성하고; n은 1 내지 5의 정수이고; m은 0 또는 1의 정수이고; R₃는 -COOH 또는 -COO알킬 (여기에서, 알킬 부분은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄임)이고; A는 각각 수소 또는 히드록시이지만; 단, R₁ 및 R₂가 함께 R₁ 및 R₂를 보유하는 탄소 원자들 사이에 제2의 결합을 형성하는 경우, 또는 R₁이 히드록시를 나타내는 경우, m은 0의 정수이다.