

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 211/80(45) 공고일자 1986년 10월 24일
(11) 공고번호 특 1986-0001875(21) 출원번호 특 1981-0003709
(22) 출원일자 1981년 10월 02일(65) 공개번호 특 1983-0007564
(43) 공개일자 1983년 10월 21일(30) 우선권주장 80.21095 1980년 10월 02일 프랑스(FR)
81.0691 1981년 04월 07일 프랑스(FR)(71) 출원인 아디르 마리 샨딸 웬즈
프랑스공화국 뉴일리 슈트느에프 92200 루가르니어 22(72) 발명자 미첼 벙상
프랑스공화국 바네 92220 알레뒤 프뤼니에르 타디 8
조오지 트몽
프랑스공화국 베르세이유 78000 아베뉴 데에따-유니 9
미첼 로비
프랑스공화국 보크레송 92420 아베뉴 포위 35
(74) 대리인 남상육, 남상선심사관 : 김성기 (책자공보 제1226호)(54) 치환된 아미노이산의 제조방법**요약**

내용 없음.

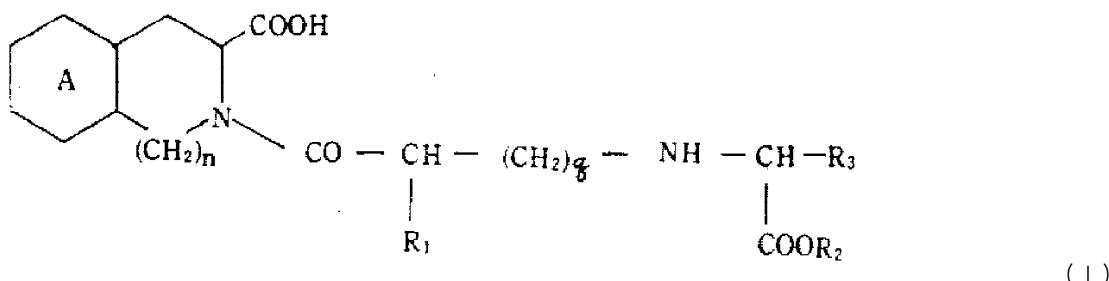
영세서

[발명의 명칭]

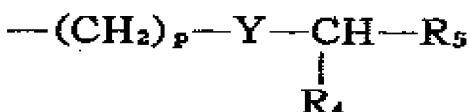
치환된 아미노이산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 치환된 아미노 이산(diacid)의 제조공정, 더 자세히 말하면 치환된 아자비시클로알칸디카복실산의 제조공정에 관한 것이다.



위에서, A고리는 포화된 고리로서, n=0이나 1, 또는 n=1인 벤젠고리이며, R₁은 C₁~C₄인 저급알킬 그룹으로서 아미노그룹을 가지고, R₂는 C₁~C₄인 알킬그룹이나 수소를 나타내며, q=0이나 1, R₃는 직쇄나 측쇄알킬그룹, 아미노, 디시클로 알킬알킬, 혹은 페닐알킬그룹, 또는 다음 구조를 갖는 치환된 알킬그룹을 나타낸다.

상기 구조에서 R₄=H, 저급알킬(C₁~C₄), 혹은 시클로알킬(C₃~C₆) 그룹,R₅=H, 저급알킬(C₁~C₄), 시클로알킬(C₃~C₆), 혹은 알콕시카보닐그룹,

Y=S, 또는 >N-Q (Q=H, 혹은 아세틸이나 벤질옥시 카보닐그룹), 그리고

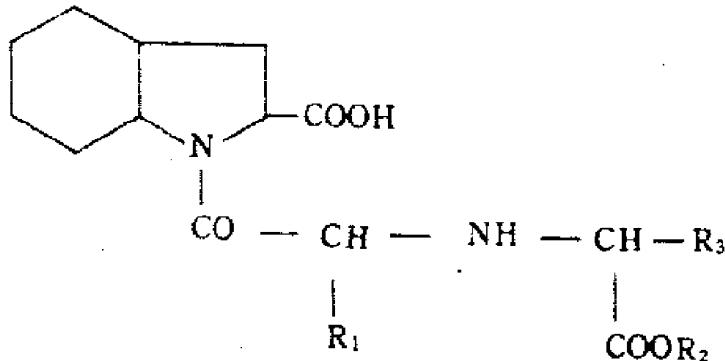
P=1이나 2이다.

본 발명의 화합물은 적어도 하나의 카복실그룹을 가지며 R₂=11인 경우에는 두개를 갖는다. 또한 Y=NH나 R1=NH₂alk인 경우에는 두개의 카복실 그룹을 갖는다.

본 발명은 또한 구조식(I)과 같은 화합물의 염에 관한 것이다.

아울러 유기산이나 무기산으로 얻어지는 구조식(I)의 화합물의 부가 염도다루고 있다. 구조식(I)의 화합물은 적어도 3개의 비대칭 탄소원자를 갖는다. 치환체의 위치와 수소화의 정도에 따라 3-6개의 비대칭 중심이 있다. 라세믹 화합물은 그들의 디아스테로이성체나 에피머릭 혼합물로 나눌 수 있다. 라세믹 화합물과 같은 여러가지 이성체들은 본 발명의 일부를 구성한다.

본 발명은 특히 다음의 구조(I')와 같은 페르하이드로인들의 유도체류에 관한 것이다.



(I')

구조(I')에서 R₃ 가 직쇄나 축소(C₃~C₈)-알킬그룹, (C₄~C₈)-시클로 알킬알킬그룹, 또는 치환된 알킬그룹-CH₂-S-CHR₄R₅, 그리고 C₁~C₄인 알킬 및 알콕시그룹인 화합물들이 일반적인 것들이다.

R₁은 메틸기기도 하다.

본 발명에 따르는 화합물 및 그의 염들은 재미있는 의약적 성질을 가지고 있다. 특히 이들은 어떤 효소에 억제작용을 나타낸다.

아울러 이들은 특히 데카펩타이드안지오텐신 I의 옥타펩타이드 안지오텐신 II로의 전환을 억제시킨다.

이들 화합물들이 지니는 약학적 성질로 인하여 이들은 고혈압이나 심장기능 저해의 요인이 되는 상기 효소들의 활성을 감소시키거나 억제시킬 수 있다. 키니네 II에 대한 효과는 브래디키닌(bradykinin)의 순환을 증가시키고 등액의 압력을 감소시킨다.

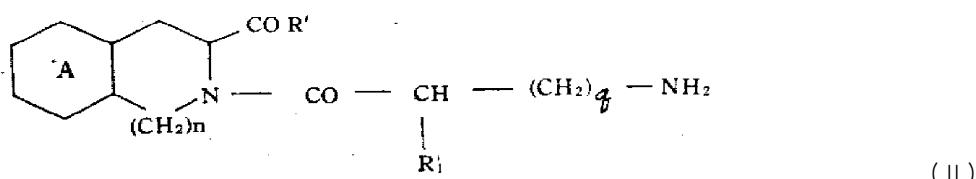
본 발명은 또한 구조(I)의 화합물중 적어도 하나를 활성인자를 함유하는 의약조성을 및 상기 화합물의 유기나 무기산 및 염기와의 부가염들 가운데 적어도 한가지, 활성인자로 함유하는 의약조성을에 관한 것이다. 외약용으로 사용하기 위해서는 구조(I)의 화합물이나 그의 염들은 주사용 및 경구용에 적합한 조성물로 제조된다. 이 조성물에는 활성인자 외에도 한가지, 또는 그 이상의 비독성 결합제, 방향제, 이완제, 감미제, 윤활제를 함유한다. 본 발명에 따른 의약 조성물에는 또한 보조효과를 갖는 다른 활성인자들이 함유되기도 한다. 이러한 다른 활성인자들이 함유되기도 한다. 이러한 다른 활성인자들에는 디우레틴산, 특히 티아지드, 디하이드로티아지드, 염화설파미드, 디하이드로벤조푸란 2-카복실산이나 페녹시아세트산의 유도체와 같은 살리우레틴산들이 있다.

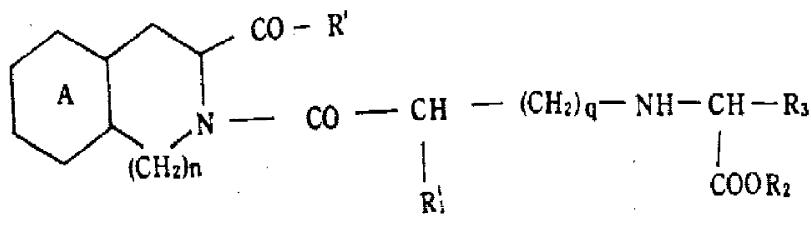
이외에도 프라조신이나 다른 항 고혈압성 물질과 같은 α-아드레놀성 물질이 첨가될 수 있다.

그 사용법은 구강투여가 일반적이지만 고혈압의 치료에는 주사요법도 적절히 이용된다.

대개 1회 투여량은 5~100mg 범위이다.

본 발명은 구조(I)의 화합물의 제조방법을 다루고 있다. 이 방법에서는 구조(II)의 아자비시클로알칸 디카복실산의 알킬에스테르를 구조(II)의 화합물을 이용하여 환원알킬화 반응시켜 구조(IV)의 아민을 얻으며 환원 알킬화 후에 얻어진 중간 생성물을 필요할 경우 통상의 디프로렉션 공정을 거친 후에 구조(I)의 화합물로 전환된다.





구조(II)의 화합물은 제0031741호로 발생된 유럽특허출원에 따라 제조될 수 있다. 상기의 환원 알킬화 반응은 R. F. Borch, M. D. Bernstein과 H. Dupont Durst의 JACS 93, 2897(1971)에 언급되어 있는 공정을 이용하면 된다. 이 공정은 대개 알콜매체내에서 유기나 무기 시아노보로하이드라이드와 중성탈수제 존재하에 수행된다. 이하의 실시예들은 본 발명의 예증을 위한 것이다.

[실시예 1]

(3 S)-2-[N-(1-카복시에틸)-(S)-알라닐]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라하이드로 이조퀴놀린.

단계 A

테트라하이드로 이조퀴놀린-3-카복실산.

(S)-β-페닐알라닌 15g를 3목 플라스크에 넣고 포름 알데히드 40% 용액 34ml와 농축염성 105ml를 가한다.

이 용기를 30분간 물증탕에서 가열하면 맑은 용액이 얻어진다. 반응매체를 실온에서 냉각시킨뒤 포름알데히드 15ml와 농축염산 30ml를 가하여 그 혼합물을 환류로 3시간동안 가열한 후 냉각시킨다. 침전물을 여과 분리하여 건조시킨 다음 끓는 물 200ml와 뜨거운 에탄올 400ml로 잡는다. 용액을 결합시켜 10% 암모니아 용액으로 중성화시키면 테트라하이드로이조퀴놀린-3-카복실산이 결정화된다. 이 결정혼합물을 냉장고에서 밤새 방치한 뒤 침전을 분리해내고 여과하여 에탄올로 씻으면 17.3g의 조성물이 얻어지는데 이를 인산위에서 진공건조시킨다.

분석치 C₁₀H₁₁NO₂=177

	C%	H%	N%
계산치	67.78	6.26	7.90
측정치	66.87	6.20	7.96

적외선 스펙트럼

NH₂⁺ 2800-2400Cm⁻¹에서 밴

COO- 1630Cm⁻¹에서 카보닐밴드.

회전력

$\alpha_D = -108^\circ$ (C=2.2N NaOH)

단계 B

(3 S)-메틸 1, 2, 3, 4-테트라하이드로 이조퀴놀린-3-카복실레이트 염화수소.

테트라하이드로 퀴놀린 3-카복실산 5g과 메탄올 30ml를 3목 플라스크에 넣고 염화티오닐 6g를 저어 주면서 조심스레 가한다. 이때 온도는 0+5°를 넘지 않도록 하면서 10분에 걸쳐 가한다. 침가가 끝난 뒤 실온에서 2시간 교반시키고 이 혼합물을 환류로 1 1/2시간 가열한다. 혼합물이 완전히 용해되면 가열을 중단하고 건조증발시킨다. 잔사를 에탄올에서 세번잡아 증발건조시킨다.

최종적으로 8g의 무색 결정이 얻어지는데 이를 에테르와의 적정으로 정화시키고 결정을 여과로 분리해 낸 다음 에테르로 씻은 뒤 건조시키면 6.4g의 메틸테트라하이드로퀴놀린-3-카복실레이트 염화수소가 얻어진다.

분석치 C₁₀H₁₃NO₂ClH=227.69

	C	H	N	Cl%
계산치	58.03	6.20	6.15	15.57
측정치	57.79	6.46	6.38	15.67

적외선스펙트럼

1735Cm⁻¹에서 카보닐밴드

2800-2400cm⁻¹에서 NH₂+밴드.

단계 C

(3 S)-2-[(S)-테트부록시카보닐알라닐]-3-메톡시카보닐-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린.

앞단계의 염화수소 6.01g (0.0264몰)을 물 50ml에 용해시킨 용액을 알칼리를 써서 pH 11로 한 뒤 황화에테르 2×50ml로 추출한다. 결합된 에테르용액을 황화칼슘위에서 건조시키고 여과하여 증발건조시킨다. 잔사의 아미노에스테르(5.04g)를 디메틸포름아미드 30ml에 녹인 용액을 디메틸 포름아미드 30ml중에 (S)-테르-부록시 카보닐알라닌 5g (0.0264몰)이 들어있는 0+5°C로 냉각된 용액에 가하고 이용액에 1-하이드록시벤즈트리아졸 3.6g (0.0264몰)이 40ml의 디메틸포름아미드에 들어있는 용액을 가한다. 이 반응혼합물을 실온으로 되게하면서 18시간동안 교반시키고 형성된 디시클로헥실 우례아를 여과한 뒤 여액을 0.1mmHg하에서 건조시키는데 이 여액에는 에틸아세테이트 50ml에 재용해된 잔사가 남아있다. 그 여액을 NaCl의 포화수용액 80ml, 시트린성의 10% 수용액 2×40ml, 다시 NaCl의 포화수용액 80ml, NaHCO₃의 포화수용액 2×40ml, 최종적으로 중성이 될때까지 NaCl의 포화수용액으로 연속적으로 씻어준다.

유기상을 CaSO₄에서 건조시키고 여과시켜 진공하에서 증발 건조시킨다. 그 증발 잔사물이 원하는 생산물이다.

무게 : 9.1g (95%)

융점 : 98-100° (코플러)

분석치 C₁₉H₂₆N₂O₅

	C	H	N%
계성치	62.97	7.23	7.73
측정치	63.15	7.05	7.97

단계 D

(3 S)-2-테르-부록시카보닐 알라닐]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라 하이드로이조퀴놀린.

앞단계의 산물 1.45g (0.004몰)을 메탄올 20ml에 용해시키고 수산화나트륨 수용액 4.4ml (0.004몰)를 가한뒤 이 용액을 실온에서 20시간동안 방치한 후 물, 펌프를 써서 메탄올을 증발시키고 잔사를 물 20ml로 취한다. 사포닌화되지 않은 물질을 에틸 아세테이트로 추출한 뒤 수용액상, 규정 HCl 4.4ml로 성화시킨다. 형성된 침전을 에틸아세테이트 2×20ml로 추출하여 CaSO₄ 위에서 건조시킨 뒤 여과증발시키면 원하는 생성물을 얻는다.

무게 : 1.3g (93%)

분석치 : C₁₈H₂₄N₂O₅

	C	H	N%
계산치	62.05	6.94	8.04
측정치	61.54	6.93	7.78

단계 E

(3 S)-2-[(S)-알라닐]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린.

앞단계의 산물 1.1g (0.00316몰)을 +5°C에서 트리플루오로 아세트산 4.5ml와 함께 교반시킨 용액을 0.1mmHg하에서 건조 농축시킨다. 증발 잔사물이 원하는 생성물이다.

무게 : 1.3g (98%)

분석치 : C₃₂H₃₅F₉N₄O₁₂

	C%	H%	N%
계산치	45.83	4.21	6.68
측정치	45.99	4.62	6.55

상기 트리플루오로아세테이트 0.7g (0.0019몰)을 술용화된 수지 50g (Dowex 50W×8H⁺)위로 통과시키고 암모니아 규정용액 500ml로 씻으면 그에 따른 유리아미노산 0.45g (94%)으로 전환된다.

융점 : 170°C (분해)

단계 F

(3S)-2-[*(S)*-N-(1-카복시에틸)-알라닐]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린.

2-[*(S)*-알라닐]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린 0.849g (0.0034몰)을 25°C에서 피루빈산 1.9g (0.0216몰) 존재하에 수산화나트륨용액 22ml, 그리고 N/10 수산화나트륨용액 29.1ml과 모노나트륨인산염 0.1몰 용액 50ml에서 얻은 용액에서 취한 pH7의 중성액 50ml중에 용해시킨다. 여기에 0.45g(0.0072몰)의 나트륨 시아노 보로하이드라이드를 한꺼번에 가한 뒤 혼합물을 22시간동안 실온에서 방치한다 과량의 나트륨 시아노 보로하이드라이드는 농축염산 6ml를 가하면 분해된다.

이에서 얻은 용액을 이온교환수지(Dowex 50H⁺)위로 통과시킨다. 수지를 중류수로 씻어내어 염소이온이 없게 한 뒤 수지에서 얻은 생성물을 암모니아수용액 1l로 씻어 제거시킨다. 이 용액을 물펌프를 써서 농축건조시킨다. 증발잔사물은 원하는 생성물의 모노암로늄염이다.

무게 : 0.8g (69.7%)

분석치 : C₁₆H₂₃N₃O₅

	C%	H%	N%
계산치	56.96	6.64	12.95
측정치	57.79	6.69	12.70

[실시예 2]

(3 S)-2-[2RS]-3-(1-카복시에틸아미노)-2-메틸프로판오일]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린.

(2RS)-3-테르. 부록시 카보닐 아미노-2-메틸프로파는산과 (3S)-3-메톡시카보닐-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린으로 시작해서 실시예 1 (단계 C)와 같이 한다.

이에서 얻은 (3 S)-2-[*(2RS)*-3-테르. 부록시카보닐아미도-2-메틸프로파노일]-3-메톡시카보닐-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린은 실시예 1 (단계 D)에서와 같이 사포닌화 된다.

얻어진 (3S)-2-[*(2RS)*-3-테르·부록시카보닐아미도-2-메틸프로파노일]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린은 실시예 1 (단계 E)에 따라 처리되어 (3S)-2-[*(2RS)*-3-아미노-2-틸트리플루오로아세테이트로 되고 이를 과량의 HCl에 용해시키면 염화수소로 전환된다.

분석치 C₁₄H₁₉ClN₂O₃

	C	H	N	Cl%
계산치	56.28	6.41	9.38	11.87
측정치	56.44	6.59	9.04	11.94
	56.94	6.62	8.97	11.87

앞단계에서 얻은 (3S)-2-[*(2RS)*-2-메틸-3-아미노프로파노일]-3-카복시-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이조퀴놀린 1.3g (0.005몰)을 HCl 0.009몰과 94% (0.0055몰) 피루비산 0.515g이 함유된 메탄올 20ml에 녹인 용액을 10% 팔라딘화 활성탄 1g 존재하에 0.5bar의 압력하에서 수소화시킨다. 이 혼탁액을 여과시키고 그 여액에 피루비산 0.515g을 가한 뒤 PH7-7.2까지 트리에틸아민으로 중화시킨다. 10% 팔라딘화활성탄 1g을 가한후 다시 그 혼탁액을 0.5bar의 압력하에서 초기 1차 아민이 사라질때까지 수소화시킨다. 그 반응 혼합물을 여과하고 농축시킨 여액을 물 25ml에 용해시킨 뒤 이온교환수지 (Dowex 15⁺) 125ml 위로 통과시킨다. 수지에 고정된 산물을 500ml의 암모니아 수용액으로 씻은 뒤 260ml의 중류수로 씻는다. 이를 증발건조시킨 잔사가 모노암모늄염 형태의 원하는 생성물이다.

무게 : 0.6g

분석치 C₁₇H₂₅N₃O₅

	C%	H%	N%
계산치	58.11	7.17	11.43
측정치	58.91	6.93	11.96

1-[*(S)*-N-(1RS)-1-카복시에틸]-알라닐-2-카복시페트하이드로인돌.

단계 A

(2RS)-2-카복시인돌린

수산화나트륨 250ml용액과 에탄올 150ml 존재하에 E.J. Corey et al (J. Amer. Chem. Soc. 1970 92, p. 2476)에 따라 제조된 그의 에틸에스테르 43g (0.224몰)을 실온에서 8시간 사포닌화시키면 상기 인돌린 31.5g이 얻어진다.

그 알콜 수용액을 1/2로 농축시키고 25ml의 10N염산으로 중화시킨 뒤 형성된 침전을 여과, 세척, 건조시킨다. 조산을 이온교환수지탑(Dowex 50W \times 8H $^+$)을 통과시킴으로써 정화시킨다. 얻어진 암모늄염은 최소량의 물과 HCl의 이론양에 의해 침전된 산에 용해된다. 이를 증발시키고 세척공기 건조시킨다.

분석치(암모늄염) C₉H₁₂N₂O₂

	C%	H%	N%
계산치	59.99	6.71	15.54
측정치	60.22	6.71	15.06
	59.93	6.71	15.29

단계 B

(2S)-2-카복시인돌린.

단계 A에서 얻은 (DL)-2-카복시인돌린 60.5g (0.37몰)을 (+)- α -메틸벤질아민 44.9g (0.37몰)과 무수에탄올 400ml의 용액에 가하여 얻은 침전을 여과하고 냉각시킨 뒤 그 혼탁액을 여과한 후 침전을 소량의 이소프로판올로 씻고 건조시킨다.

(L)-2-카복시인돌린의 무게, (+)- α -메틸벤질아민염 29.8g $\alpha_D^{21}=5.30$ (C=1% 에탄올).

(2S)-2-카복시인돌린은 상기의 염 10g(0.029몰)을 물 50ml에 녹이고 29ml의 염산으로 산성화시켜 제조한다.

그 침전은 물로 씻고 증류 건조시킨다. 순도 : 90% ((-)–캄파닌산아미드 형태로 전환후의 VPC).

(2R)-2-카복시인돌린은 (RS)-카복시인돌린과 (-)- α -메틸벤질아민으로 시작해서 위와같은 과정으로 얻어진다.

(S)와 (R)산의 절재 형상은 다음과 같이 결정되었다 :

각 산의 분석량(약 0.5g)을 염화티오닐과 에탄올로 처리해서 에틸에스테르로 전환시킨다.

그 에스테르는 E. J. Corey (앞서의 참조)에 따라 리튬 알루미늄 하이드라이드에 의해 1차 알콜로 환원되고 이는 그들의 회전력으로 구별된다.

단계 C

(2S)-2-에톡시카보닐페트하이드로인돌

단계 B에서 제조된 (L)-2-카복시인돌린, (+)- α -메틸벤질아민염 (0.032몰) 11g을 물 100ml에 녹이고 HCl 32ml를 가해서 그의 산으로 전환시킨다. 그 산을 건조시키고 물로 씻은 뒤 무수인산 위에서 건조시킨 후 50ml의 무수 에탄올에 혼탁시킨다. 0+5°C에서 3.9ml의 염화티오닐을 10분에 걸쳐 가하고 25°C에서 1시간동안 교반시키고 다시 50°C에서 1시간 교반시킨다,

그 혼합물을 25°C에서 밤새 방치한 뒤 물 펌프를 써서 진공 농축건조시키기고 무수벤젠 50ml로 취하여 여과시킨다.

얻어진 (2S)-2-에톡시카보닐인돌린 염화수소는 팔라딘화 활성탄 2g존재하에 45°C, 50kg/cm³의 압력 하에서 물 150ml의 용액내에서 수소화된다.

냉각후에 촉매를 여과시키고 여액을 증발건조시킨다. 잔사는 염화수소 형태의 원하는 생성물이다.

무게 : 6.9g (93%)

분석치 C₁₁H₂₀CINO₂

	C%	H%	N%	Cl%
계산치	56.52	8.62	5.99	15.17
측정치	55.52	8.53	5.96	15.16

단계 D

(2S)-N-[(S)-t-Boc-알라닐] 2-에톡시카보닐페트하이드로인돌.

앞 단계(C)의 산을 3g (0.0128몰), 건조디메틸 포름아미드(DMF) 15ml, 그리고 트리에틸아민 1.8ml로 구성된 용액을 DMF 15ml중의 L-t-Boc-알라닌 2.42g(0.0128몰)의 용액에 가한다. 이 혼합물에 20ml DMF중의 N-하이드록시 벤즈-트리아졸 1.7g (0.0128몰)의 용액과 15ml 건조클로로포름중의 디시클로헥실 카보디이미드 2.64g(0.0128몰)의 용액을 가한다. 25°C에서 교반하면서 65시간후에 형성된 디시클로헥실우레아를 여과하고 에틸아세테이트로 씻는다. 결합된 여액을 NaCl 포화수용액 80ml와 농축시트린산 용액 2×40ml, NaHCO₃의 농축수용액 2×40ml, 다음에 NaCl 용액 2×40ml로 연속적으로 씻

는다. 유기용액을 CaSO_4 위해서 건조시키고 여과하여 물펌프를 써서 진공하에 농축건조시키고 잔사를 에틸아세테이트 100ml로 잡는다. 그 용액을 여과하여 디시클로헥실 우레아의 잔여분을 없이하고 농축된 여액을 건조시켜 원하는 생성물인 유상잔사를 얻는다.

무게 : 3.8g(81%)

분석치 $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$

단계 E

(2S)-N-[{(S)-t-Boc-알라닐]-2-카복시페트하이드로인돌.

단계 D의 에스테르 3.6g (0.0098몰)을 수산화나트륨 수용액 11ml 존재하에 메탄올 30ml에 녹인다. 25°C에서 20시간후에 메탄올을 증발시키고 물 60ml를 가한다. 이 용액을 $2 \times 50\text{ml}$ 의 에틸아세테이트로 씻어 사포닌화되지 않은 물질을 제거한 뒤 11ml의 N염산으로 산성화시킨다. 형성된 백색 침전은 $2 \times 50\text{ml}$ 의 에틸아세테이트로 추출되는데 이는 물로 세척되고 CaSO_4 위에서 건조된 뒤 여과 농축건조된다. 그 잔사가 원하는 생성물이다.

무게 : 1.9g (57%)

분석치 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$

	C %	H %	N %
계산치	59.98	8.29	8.23
측정치	59.10	8.16	7.81

단계 F

(2S)-1-{(S)-알라닐]-2-카복시페트하이드로인돌.

앞단계(E)의 산물 1.6g (0.0047몰)을 0+5°C에서 프리플루오르 아세트산 10ml 존재하에 1시간동안 교반시킨 뒤 실온에서 15분간 다시 교반시킨다.

이를 진공펌프를 써서 증발건조시킨 뒤 물 15ml에 용해된 잔사를 이온교환수지탑(Dowex W+ δH^+)위로 통과시킨다. 이 탑은 2N 암모늄 수용액 1l로 씻고 진공농축 건조시켜 얻은 잔사가 원하는 생성물이다.

무게 : 0.90g (95%)

분석치 : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

	C %	H %	N %
계산치	59.98	8.39	11.10
측정치	58.53	8.24	11.43

단계 G

(2S)-1-{(S)-N-[(1RS)-1-카복시에틸]-알라닐]-2-카복시-페트하이드로인돌.

앞단계(F)의 산물 0.7g (0.00291몰)과 피루빈산 1.67g(0.0183몰)을 수산화나트륨 수용액 18ml와 PH7 완충액 40ml에 용해시켜 얻은 용액을 실시예 1의 단계 F에서와 같이 환원시킨다. 농축 염산으로 처리한 뒤 이온교환수지(Dowex 50H $^+$) 위를 통과시켜 얻은 세척산물을 증발 건조시키면 원하는 산물인 0.76g(79%)의 잔사를 모노암모늄염 형태로 얻는다.

분석치 $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$

	C %	H %	N %
계산치	54.70	8.26	12.76
측정치	54.10	7.78	12.77

[실시예 4]

(1 S)-1-{N-[2-(1RS)-1-에톡시카보닐에틸티오)-(1RS)-1-에톡시카보닐에틸]-{(S)-알라닐}-2-카복시페트하이드로인돌.

실시예 3단계(F)에서 얻은 산물 1g (4.17밀리몰)과 에틸[(1RS)-1-에톡시카보닐에틸티오]-피루베이트

4.72g (19밀리몰)을 4Å의 분자체 15g 존재하에 50ml의 무수에탄올에 용해시키고 실온에서 45분간 교반시킨 뒤 무수에탄올 2.25ml중의 나트륨 시아노 보로하이 드라이드 0.25g의 용액을 6시간동안에 가한다.

여과하여 분자체를 제거하고 여액을 강압 농축건조시킨 뒤 잔사를 황화에테르 100ml에 녹인용액을 물 2×100ml로 추출한 후 CaSO_4 위에서 건조시키고 200g의 실리카(Merck F 254)에서 크로마토그라피 한 다음 180/20 염화 메틸렌/메탄올 혼합물로 씻으면 0.5g(25%)의 원하는 산물이 나트륨염 형태로 얻어진다.

분석치 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$

	C%	H%	N%	S%
계산치	53.43	7.13	5.66	6.48
측정치	53.28	7.09	5.19	5.92

중간체인 에틸[(1RS)-1-에톡시카보닐에틸티오]-피루베이트는 에틸브토피루베이트를(RS)-에틸티오아세테이트로 축합시키는 방법으로 제조한다. (J. of Meter Chem. (1973)10/4 P. 679-681).

b. P. 15=165-170

수율 67%

[실시예 5]

(2S)-1-[N-(2-에톡시카보닐 메틸티오-(1RS)-1-에톡시카보닐에틸)-(S)-알라닐]-2-카복시페트하이드인돌.

(2S)-1-[S)-알라닐]-2-카복시페트하이드로인돌 1g(4.17 밀리몰)로 시작해서 실시예 4에서와 같이하여 에틸에톡시카보닐 메틸티오피루베이트 4.45g(1.9몰)과 나트륨시아노보호하이드라이드 0.25g이 제조된다.

크로마토그라피로 정화시킨 후에 0.26g (14%)의 원하는 산물이 얻어진다.

분석치 $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$

	C%	H%	N%	S%
계산치	55.00	7.47	6.11	6.99
측정치	54.71	7.32	5.94	7.01

중간체인 에틸에톡시카보닐 메틸티오피루베이트는 에틸브툐도 피루베이트를 실시예 4에서와 같이 에틸티오피루베이트로 축합시켜 얻어진다.

bP1=5165-175 수율 50%

[실시예 6]

(2 S)-1-{N-[3-(N)-벤질옥시카보닐-N-디시클로프로필메틸아미노)-(1RS)-1-에톡시카보닐프로필]-(S)-알라닐}-2-카복시페르하이드로인돌린.

(2S)-1-[S)-알라닐]-2-카복시페르하이드로인돌 0.6g으로 시작해서 실시예 4에서와 같이하여 4-[N-(벤질옥시카보닐)-디시클로프로필아미노]-2-옥소부티레이트 4.3g과 나트륨 시아노보로 하이드라이드 0.15g을 얻는다.

분석치 $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7$

	C%	H%	N%
계산치	66.31	7.93	7.03
측정치	66.11	7.83	7.22

중간체인 에틸 4-(N)-(벤질옥시카보닐)-디시클로 프로필아미노)-2-옥소부티레이트는 다음의 6단계로 제조된다.

단계 1 : E.D. Eliel, J.Org. Chem. (1972) Vol.37 2 p. 505-506에 따른 브로모 아세트알데히드 디에틸아세탈의 에틸 2-디티아닐카복실레이트와의 축합.

수율 : 57% b.p.0.07=130-135°C

단계 2 : 얻어진 2-(2,2-디에톡시-1-에틸)-2-에톡시카보닐-1,3-디티안은 실온에서 24시간동안 세미 카바지드 염화수소 수용액과 함께 교반시킴으로써 2-(2-옥소-1-에틸)-2-에톡시카보닐-1,3-디티안의

세미카바존으로 전환된다.

수율 : 88%. 융점 (Kofler) : 183°C

단계 3 :

상기의 세미카바존은 R.E. Beyler et al (J. Ann. Chem. Soc. (1960)82 p. 175)에 따라 아세트산 수용액중의 피루빈산과 함께 교반시킴으로써 그의 알데하이드로 전환된다.

b.p.0.8=140-145°C 수율 : 50%

단계 4 : 상기의 알데하이드는 디시클로프로필메틸아민과 축합되며 얻어진 이민은 환원되어 2-[2-(디시클로프로필메틸아미노)-에틸]-2-에톡시카보닐-1,3-디티안으로 된다.

수율 : 65%. 융점 : 150° (K)

단계 5 : 앞단계의 유도체는 "아미노산의 화학" Vol. 2 p.895 (Greestein and Winitz)에 따라 벤질클로로포름산염과 작용하여 2-{2-[N-(벤질옥시카보닐)-디시클로프로필메틸아미노]-1-에, }-2-에톡시카보닐-1,3-디티안으로 된다. 수율 : 93%

단계 6 : 아세톤 수용액중에서 N-브로모숙신이미드의 작용에 의해 앞단계에서 얻은 유도체는 70%의 수율로 에틸 4-[N-(벤질-옥시카보닐)-디시클로프로필아미노]-2-옥소부티레이트로 된다.

앞의 실시예 및 유사한 방법으로 제조된 구조(I)에 따르는 화합물들은 다음의 표에 열거되어 있다. 편의를 위해 A는 벤젠고티이고, n는 1임을 나타낼때만 언급하였다. 그 이외의 경우에는 A는 포화고리이고 m은 0이다.

표에서 적외선(IR) 및 자기핵 공명(NMR)에 관한 화합물들의 특성치들이 나타나 있다.

S는 단일, CI는 이중, q는 4중, m은 다중을 의미한다.

[표]

화합물번호	g	R ₁	R ₂	R ₃	형태(법)
1 (Ex. n=1) (A 벤젠 n=1)	0	CH ₃	H	CH ₃	암모늄염
2 (Ex. 2) (A 벤젠 n=1)	1	CH ₃	H	CH ₃	암모늄염
3 (Ex. 3)	0	CH ₃	H	$-CH_2CH_2-$ 	암모늄염
4	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-S-CH(-\text{CH}_2)_2$	산말레이트
5	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-CH_2-CH(-\text{CH}_2)_2$	
6	0	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	산말레이트
7	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-S-CH(-\text{CH}_2)_2$	산말레이트
8	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-CH_2-N-CH(-\text{CH}_2)_2$	나트륨염
9 (Ex. 6)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	COOCH ₂ C ₆ H ₅	
10 (Ex. 4)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-S-\overset{\text{(RS)}}{CH}-COOC_2H_5$	나트륨염
11	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-S-\overset{\text{(S)}}{CH}-COOC_2H_5$	산말레이드
12	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-CH_2(CH_3)_2$	나트륨염
13	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-CH_2-NH-CH(-\text{CH}_2)_2$	아세테이트
14 (Ex. 5)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-C_2H-S-CH_2-COOCH_2H_5$	
15	0	CH ₃	H	$-CH_2CH_2-NH-\overset{\text{+}}{CH}(-\text{CH}_2)_2$	나트륨염, CH ₃ COONa
16	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	나트륨염
17	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	
18	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-$ 	나트륨염
19	0	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	나트륨염
20	0	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	나트륨염
21	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2CH_2-N-\overset{\text{+}}{CH}-CH_2$ $\underset{\text{COCH}_3}{\text{COOC}_2H_5}$	나트륨염
22	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-O ₂ H ₁₁	나트륨염
23	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	나트륨염
24	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-CH_2-CH_2-N-\overset{\text{+}}{CH}(-\text{CH}_2)_2$ COCH ₃	나트륨염
25	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₈ H ₁₇	
26 (n=1)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	비스-트리플루오로아세테이트
27	0	$-(CH)-NH_2$	C ₂ H ₅	n-C ₂ H ₅	

[표 2]

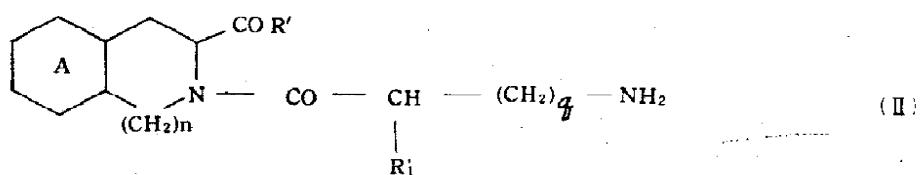
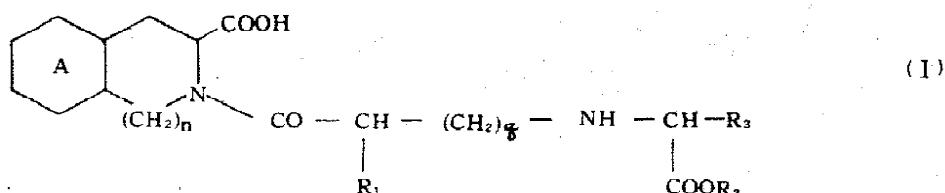
화합물 번호	I.R. (Vs in cm^{-1})	NMR in CDCl_3 : 화학적 징이	(ppm)/TMS
1	NH : 3500-2800 C=O : 1600	m. : 4H(7,4) 9H(5,3-4,1)	d. : 2H(5,3) 6H(1,8) s. : 2H(4,8)
2		파크 : 5H(3,5-3) 4H(3,3) 3H(1,2) 3H(4,7)	q. : 1H(4-3,5) d. : 3H(1,4S)
3	NH : 3500-2500 C=O : 1600	m. : 3H(4,8-4) Massifs: 18H(2,5-1,3)	
4		파크 : 6H(4,6-3,7) 2H(2,5-3) 10H(2,5-1)	s. : 5H(7,3) 2H(6,3S)
5		파크 : 17H(1,6-0,8) 6H(4,5-3,5) 2H(5,7-5,2) 10H(0,7-0,1) 3H(3,2-1,9)	
6		파크 : 21H(2,7-1) 6H(4,6-3,7) 11H(0,8-0,1) 4H(1,2)	s. : 2H(6,4)
7		파크 : 20H(2,7-1,1) 4H(10,3) 6H(4,7-3,9)	s. : 2H(6,4)
8	NH 3700-3200 CO에스테르 730 CO아미드 1650-1600	파크 : 8H(4,7-3,2) 39H(2,5-1)	d. : 2H(2,9)
9	NH 3900-2800 CO에스테르 730- 1690 CO아미드 1650-1600	파크 : 39H(4,6-0,15)	s. : 2H(5,1) 5H(7,3)
10	NH 3800 CO에스테르 1725 CO아미드 1620	파크 : 11H(4,5-2,6) 23H(2,5-1)	s. : 2H(6,5) 4H 교환가능 (11,1)
11		파크 : 9H(4,7-3,2) 25H(2,5-1)	
12	NH 3600-2300 CO에스테르 1725 CO아미드 1630	파크 : 6H(3-4,5) 20H(1,2-2,5)	d. : 6H(1)
13	NH ₂ 3600-2300 CO에스테르 1730 CO아미드 1650-1550	파크 : 6H(4,5-3,3) 5H(0,3-2,5)	q. : 2H 4H 교환가능 (8,7-7,7)
14	NH 3700-2500 C=O에스테르 1720 C=O아미드 1625	파크 : 18H(2-1) 2H(2,5-2) 4H(4,5-3,2)	q. : 4H(4,2S) d. : 2H(3) 2H 교환가능
15	NH 3600-3000 C=O 1680-1550	파크 : 19H(2,5-0,9) 7H(4,5-2,5) 8H(0,9-0,1)	s. : 3H(1,9) NMR in D_2O
16	NH 3600-3100 C=O에스테르 1725 C=O아미드 1620	파크 : 6H(3-4,5) 27H(0,1-2,5)	

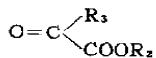
17	NH 3300	C=O에스테르 1725 C=O아미드 1620	파크 : 24H(2, 4-0, 7) 6H(4, 6-3, 4)	s. 2H(6, 8)
18	NH 3300	C=O에스테르 1725 C=O아미드 1610	파크 : 25H(2, 5-0) 6H(4, 5-3)	
19	NH 3300	C-O에스테르 1725 C-O아미드 1610	파크 : 5H(4, 5-3) 25H(0, 7-2, 5) 1H(2, 9)	
20	NH 3600-2500	C=O에스테르 1730 C=O아미드 1610	파크 : 6H(3-4, 6) 23H(0, 6-2, 5)	
21	NH 3300	C=O에스테르 1735 C=O아미드 1650-1600	파크 : 11H(4, 6-2, 9) 26H(2, 4-1)	s. : 3H(2, 1)
22	NH 3300	C=O에스테르 1725 C=O아미드 1610	파크 : 7H(3-5) 28H(0, 5-2, 6)	
23	NH ₂ ⁺ 3600-2400	C=O에스테르 1730 C=O아미드 1650-1550	파크 : 6H(3-4, 7) 30H(0, 8-2, 6)	2H 교환 가능 (5, 9)
24	NH 3700	C-O에스테르 1730 C=O아미드 1600	파크 : 32H(2, 6-0) 10H(5-2, 8)	
25	NH ₂ ⁺ 3500-2300	C=O에스테르 1740 C=O아미드 1650	파크 : 6H(3, 5-4, 6) 34H(0, 6-2, 7)	3H 교환 가능 (8-9)
26	NH ₂ ⁺ 3340-3200-3400	CO에스테르 1720 CO아미드 1650	파크 : 27H(2, 2-0, 7) 7H(4, 8-3)	2H 교환 가능 (5, 8)
27	NH ₂ ⁺ 3300-2300	C=O산 1780 C=O에스테르 1740 C=O아미드 1650	파크 : 29H(2, 5-0, 7) 4H(4, 5-3, 5) 4H(2, 5-3, 5)	RMN in D ₂ O

(57) 청구의 범위

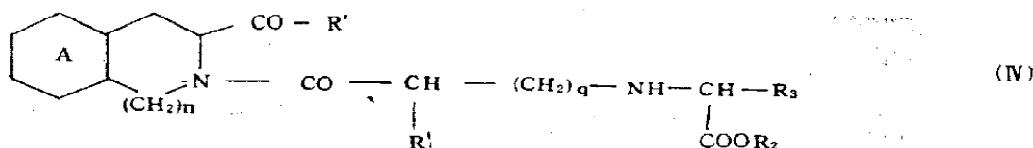
청구항 1

다음의 구조식(I)은 같은 아자비시클로알칸 디카복실산의 알킬에스테르를 구조식(III)의 화합물에 의해 환원알킬화반응시켜서 구조식(IV)와 같은 아민을 얻고 이를 부분 또는 잔사포닌화 및 가수소화와 같은 탈보호 반응시키는 것을 특징으로 하는 구조식(I)과 같은 치환된 이미노이산의 제조방법.

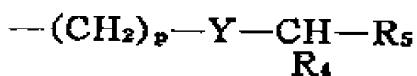




(III)

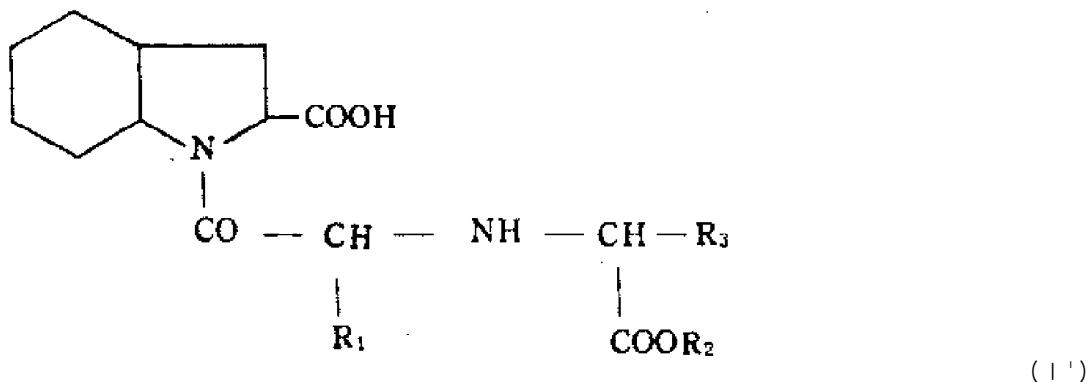


상기 구조식에서,

고리 A는 포화된 고리이고, $n=0$ 혹은 1이거나 A는 고리이고, $n=10$ 이며, R_1 은 아미노그룹을 가질 수 있는 C_1-C_4 의 저급알킬그룹을 나타내고, R_2 는 C_1-C_4 인 알킬그룹이나 수소원자를 나타내며, R_3 는 직쇄나 측쇄 알킬그룹, 모노-또는 디-시클로알킬, 알킬 혹은탄소수가 총 9 이하인 페닐알킬그룹, 또는 다음 구조의 치환된 알킬그룹이다.(위에서 $R_4=H$, 저급알킬(C_1-C_4), 또는 시클로알킬(C_3-C_6) 그룹, $R_5=h$, 저급알킬(C_1-C_4), 시클로알킬(C_3-C_6), 또는 알콕시카보닐그룹, $Y=S$ 또는 $>N-Q$ ($Q=H$, 혹은 아세틸이나 벤질 옥시카보닐 그룹이다).그리고 $p=1$ 이나 2이다).한편 $q=0$ 이나 1이며, R' 는 저급알콕시나 수산기이고, R'_1 은 아미노기가 통상의 기로보호된 아미노-알킬기이거나 저급알킬기로서 벤질옥시카보닐이나 테트-부톡시카보닐기와 같은 것들을 나타낸다.

청구항 2

상기 1항에 있어, 라세미형 또는 광학적 이성체로서 그리고 치료상 수용가능한 산 또는 염기로 된 그것의 염들과 다음 일반식(I')의 화합물을 얻게됨을 특징으로 하는 상기의 제조방법.



상기식에서

 R_1 , R_2 및 R_3 의 기호들은 상기 일반식(I)의 화합물의 정의와 같다.