



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0106840
 (43) 공개일자 2011년09월29일

(51) Int. Cl.
 C07C 51/41 (2006.01) C07C 51/02 (2006.01)
 C07C 51/43 (2006.01) C07C 61/22 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7012535
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년12월09일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년06월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2009/070613
 (87) 국제공개번호 WO 2010/067824
 국제공개일자 2010년06월17일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2008-316849 2008년12월12일 일본(JP)

(71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤
 일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
 (72) 발명자
사토 고지
 일본 도쿄도 에도가와쿠 기타카사이 1쵸메 16방
 13고 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
구보타 가즈오
 일본 도쿄도 에도가와쿠 기타카사이 1쵸메 16방
 13고 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 광학 활성 카르복실산의 제조 방법

(57) 요약

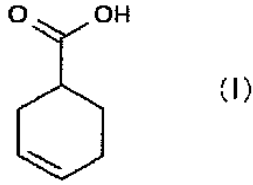
활성화 혈액 응고 제 X 인자의 저해 작용을 나타내고, 혈전성 질환의 예방제 및/또는 치료제로서 유용한 화합물의 중간체를 공업적으로 제조하는 방법의 제공이 요구되고 있었다. 본 발명에 의해 3-시클로헥센-1-카르복실산과 (R)- α -페닐에틸아민을, 용매로서 물과 아세톤의 혼합 용매 또는 물과 아세트산에틸의 혼합 용매를 사용하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산·(R)- α -페닐에틸아민염의 제조 방법이 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

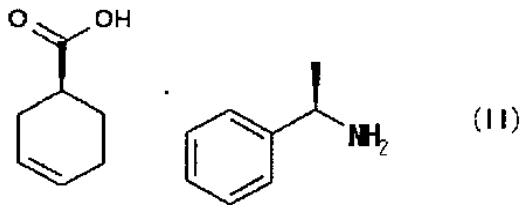
일반식 (I)

[화학식 1]



로 나타내는 화합물과 (R)- α -페닐에틸아민을, 용매로서 합수 아세톤 또는 합수 아세트산에틸을 사용하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 일반식 (II)

[화학식 2]



로 나타내는 화합물의 제조 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

또한, 일반식 (II) 로 나타내는 화합물을 재결정 용매로서 합수 아세톤 또는 합수 아세트산에틸을 사용하여 재결정시키는 공정을 포함하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

용매 및 재결정 용매로서 합수 아세트산에틸을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

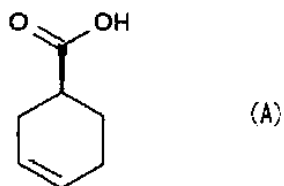
합수 아세트산에틸의 함유율이 0.5 % ~ 3.0 % 인 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

일반식 (II) 로 나타내는 화합물을 산으로 처리하고, 일반식 (A)

[화학식 3]

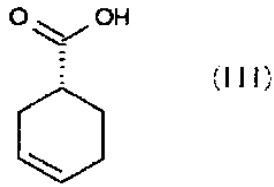


로 나타내는 화합물을 얻는 공정을 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

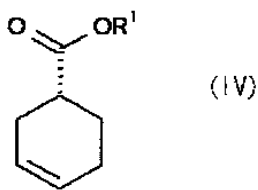
제 1 항의 제조 방법에 있어서 얻어지는 일반식 (III)

[화학식 4]



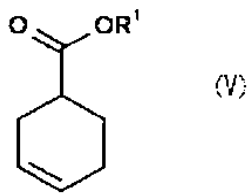
으로 나타내는 입체 이성체에 산 촉매 하, C1 ~ C6 알킬알코올을 반응시켜 얻어지는 일반식 (IV)

[화학식 5]



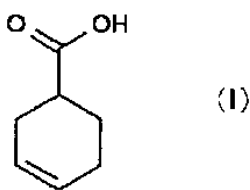
(여기서, R¹ 은 C1 ~ C6 알킬기를 나타낸다.) 로 나타내는 화합물을 용매 중, 염기와 반응시켜, 일반식 (V)

[화학식 6]



(여기서, R¹ 은 상기와 동일한 의미이다.) 로 나타내는 에스테르를 얻고, 그 에스테르를 C1 ~ C6 알킬알코올 중, 가수 분해시켜, 일반식 (I)

[화학식 7]



로 나타내는 화합물을 제조하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

일반식 (IV) 로 나타내는 화합물로부터 일반식 (V) 로 나타내는 화합물을 얻는 공정의 용매가 N,N-디메틸포름아미드인 방법.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

일반식 (IV) 로 나타내는 화합물로부터 일반식 (V) 로 나타내는 화합물을 얻는 공정의 염기가 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔인 방법.

청구항 9

제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,
가수 분해에 사용하는 용매가 메탄올 또는 에탄올인 방법.

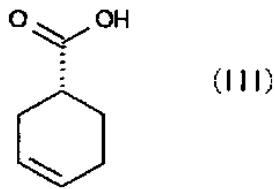
청구항 10

제 6 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,
가수 분해에 사용하는 염기가 수산화나트륨인 방법.

청구항 11

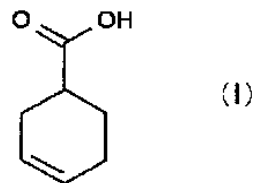
제 1 항의 제조 방법에 있어서 얻어지는 일반식 (III)

[화학식 8]



으로 나타내는 입체 이성체를 용매 중, 염기와 반응시켜, 일반식 (I)

[화학식 9]



로 나타내는 화합물을 제조하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,
용매가 N,N-디메틸포름아미드인 방법.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서,
염기가 수소화나트륨인 방법.

명세서

기술분야

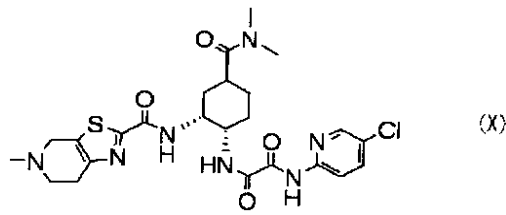
[0001] 본 발명은 활성화 혈액 응고 제 X 인자 (FXa) 의 저해 작용을 나타내고, 혈전성 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 화합물의 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 활성화 혈액 응고 제 X 인자 (activated factor X 또는 FXa 로 칭하는 경우가 있다.) 의 저해 작용을 나타내고,

혈전성 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 화합물로서 예를 들어, 하기의 식 (X)

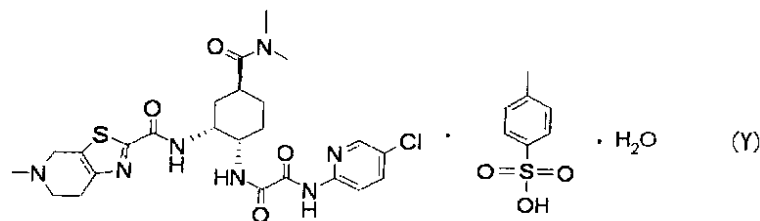
[0003] [화학식 1]



[0004]

[0005] 로 나타내는 N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노)시클로헥실)에탄디아미드, 그 염 또는 그들의 수화물, 예를 들어, 하기의 식 (Y)

[0006] [화학식 2]

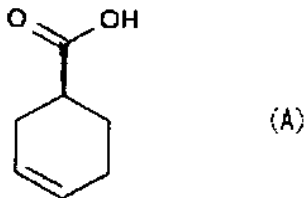


[0007]

[0008] 로 나타내는 화합물 X 의 p-톨루엔술포산 1 수화물이 알려져 있다 (특허문헌 1 ~ 4).

[0009] 이들 FXa 저해 화합물의 중간체로서 하기의 일반식 (A) 로 나타내는 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산 (이하, 화합물 A 로 칭하는 경우가 있다.) 이 알려져 있다 (특허문헌 1 ~ 4).

[0010] [화학식 3]



[0011]

[0012] 화합물 A 는 (R)- α -페닐에틸아민 (이하, (R)-PEA 로 칭하는 경우가 있다.) 을 사용하여 3-시클로헥센-1-카르복실산 (이하, 화합물 I 로 칭하는 경우가 있다.) 을 광학 분할함으로써 얻어지는 것이 알려져 있다 (비특허문헌 1). 비특허문헌 1 에는 광학 분할에 있어서 사용하는 용매가 기재되어 있지 않고, 재결정은 5 회 이상 필요한 것으로 기재되어 있다.

[0013] 화합물 A 는 효소에 의한 부제 수해 반응에 의해 얻어지는 것도 보고되어 있다 (비특허문헌 2). 그러나, 본 방법은 다량의 용매를 필요로 하여, 공업적 제조를 상정했을 경우, 용적 효율의 관점에서 효율적인 방법이 필수였다. 또한, 비특허문헌 1 및 비특허문헌 2 의 방법에서는, 입체 이성체 (R)-3-시클로헥센-1-카르복실산이 부산물로서 생성되지만, 어느 문헌에도 이것을 재사용하는 방법에 대해서는 전혀 기재되어 있지 않다.

[0014] 또, D-판토락톤을 부제 보조기로서 사용하는 부제 Diels-Alder 반응에서 입체 선택적으로 화합물 A 를 얻는 방법도 보고되어 있다 (비특허문헌 3). 그러나, D-판토락톤은 고가로서, 공업적 제조를 상정했을 경우, 보다 저렴한 방법이 요구되고 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0015] (특허문헌 0001) 국제 공개 제03/000657호 팜플렛

(특허문헌 0002) 국제 공개 제03/000680호 팜플렛

(특허문헌 0003) 국제 공개 제03/016302호 팜플렛

(특허문헌 0004) 국제 공개 제04/058715호 팜플렛

비특허문헌

- [0016] (비특허문헌 0001) Harold M. Schwartz et al., J. Am. Chem. Soc., 100, 5199-5203, 1978
- (비특허문헌 0002) Cihangir Tanyeli et al., Tetrahedron:Asymmetry, 15, 2057-2060, 2004
- (비특허문헌 0003) Barry M.Trost et al., Tetrahedron Lett., 32, 1613-1616, 1991

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0017] 본 발명의 목적은 3-시클로헥센-1-카르복실산으로부터 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산의 (R)- α -페닐에틸아민염 또는 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산을 저렴하고 효율적으로 제조하는 방법을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

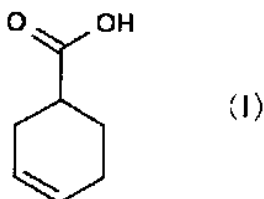
- [0018] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 검토한 결과, 놀랍게도 : 3-시클로헥센-1-카르복실산으로부터 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산의 (R)- α -페닐에틸아민염을 얻는 공정의 반응 용매 및 재결정 용매로서 합수 아세톤 또는 합수 아세트산에틸을 사용하면, 효율적으로 순도가 높은 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산의 (R)- α -페닐에틸아민염이 얻어지는 것 ; 그리고, 상기 공정에서 얻어지는 입체 이성체 (R)-3-시클로헥센-1-카르복실산을 3-시클로헥센-1-카르복실산으로 라세미화함으로써, 이 라세미체를 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산의 (R)- α -페닐에틸아민염 또는 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산의 제조에 재사용할 수 있음을 알아내어, 본 발명을 완성하였다.

발명의 효과

- [0019] 본 발명에 의해, 저렴하고 효율적으로 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산의 (R)- α -페닐에틸아민염 및/또는 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산을 제조하는 방법이 제공된다. 또한, 본 발명에 의해, 3-시클로헥센-1-카르복실산으로부터 (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산을 얻을 때의 불필요한 입체 이성체 (R)-3-시클로헥센-1-카르복실산을 3-시클로헥센-1-카르복실산으로 라세미화하는 방법이 제공된다.

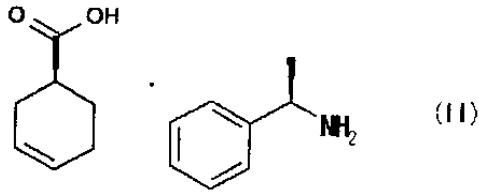
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 즉, 본 발명은,
- [0022] [1] 일반식 (I)
- [0023] [화학식 4]



- [0024]
- [0025] 로 나타내는 화합물과 (R)- α -페닐에틸아민을, 용매로서 합수 아세톤 또는 합수 아세트산에틸을 사용하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 일반식 (II)

[0026] [화학식 5]



[0027]

[0028] 로 나타내는 화합물의 제조 방법 ;

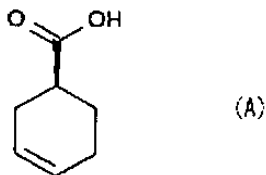
[0029] [2] 또한, 일반식 (II) 로 나타내는 화합물을, 재결정 용매로서 함수 아세톤 또는 함수 아세트산에틸을 사용하여 재결정시키는 공정을 포함하는 [1] 에 기재된 방법 ;

[0030] [3] 용매 및 재결정 용매로서 함수 아세트산에틸을 사용하는 것을 특징으로 하는 [2] 에 기재된 방법 ;

[0031] [4] 함수 아세트산에틸의 함수율이 0.5 % ~ 3.0 % 인 [3] 에 기재된 방법 ;

[0032] [5] 일반식 (II) 로 나타내는 화합물을 산으로 처리하여, 일반식 (A)

[0033] [화학식 6]

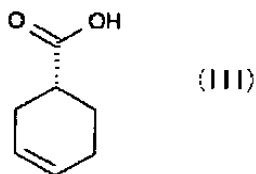


[0034]

[0035] 로 나타내는 화합물을 얻는 공정을 추가로 포함하는 [1] ~ [4] 중 어느 하나에 기재된 방법 ;

[0036] [6] [1] 의 제조 방법에 있어서 얻어지는 일반식 (III)

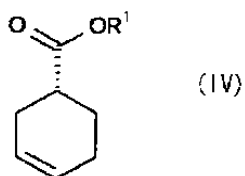
[0037] [화학식 7]



[0038]

[0039] 으로 나타내는 입체 이성체에 산 촉매 하, C1 ~ C6 알킬알코올을 반응시켜 얻어지는 일반식 (IV)

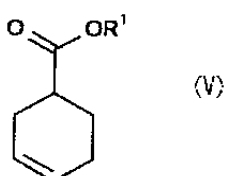
[0040] [화학식 8]



[0041]

[0042] (여기서, R¹ 은 C1 ~ C6 알킬기를 나타낸다.) 로 나타내는 화합물을 용매 중, 염기와 반응시켜, 일반식 (V)

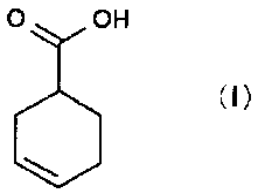
[0043] [화학식 9]



[0044]

[0045] (여기서, R¹ 은 상기와 동일한 의미이다.) 로 나타내는 에스테르를 얻고, 그 에스테르를 C1 ~ C6 알킬알코올 중, 가수 분해시켜, 일반식 (I)

[0046] [화학식 10]



[0047]

[0048] 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법 ;

[0049] [7] 일반식 (IV) 로 나타내는 화합물로부터 일반식 (V) 로 나타내는 화합물을 얻는 공정의 용매가 N,N-디메틸포름아미드인 [6] 에 기재된 방법 ;

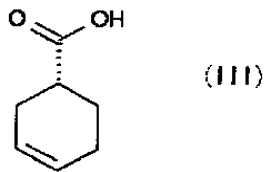
[0050] [8] 일반식 (IV) 로 나타내는 화합물로부터 일반식 (V) 로 나타내는 화합물을 얻는 공정의 염기가 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔인 [6] 또는 [7] 에 기재된 방법 ;

[0051] [9] 가수 분해에 사용하는 용매가 메탄올 또는 에탄올인 [6] ~ [8] 중 어느 하나에 기재된 방법 ;

[0052] [10] 가수 분해에 사용하는 염기가 수산화나트륨인 [6] ~ [9] 중 어느 하나에 기재된 방법 ;

[0053] [11] [1] 의 제조 방법에 있어서 얻어지는 일반식 (III)

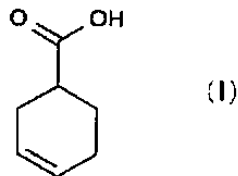
[0054] [화학식 11]



[0055]

[0056] 으로 나타내는 입체 이성체를 용매 중, 염기와 반응시켜, 일반식 (I)

[0057] [화학식 12]



[0058]

[0059] 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법 ;

[0060] [12] 용매가 N,N-디메틸포름아미드인 [11] 에 기재된 방법 ;

[0061] [13] 염기가 수산화나트륨인 [11] 또는 [12] 에 기재된 방법

[0062] 에 관한 것이다.

[0063] 본 명세서에 있어서, 「C1 ~ C6 알킬」이란, 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬 또는 분기사슬의 알킬기를 말한다. C1 ~ C6 알킬로는, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필을 들 수 있다.

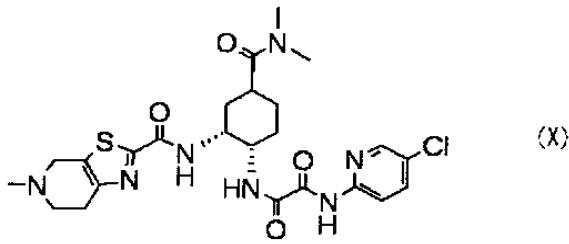
[0064] 본 명세서에 있어서, 「C1 ~ C6 알킬알코올」로는, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로필알코올을 들 수 있다.

[0065] 본 명세서에 있어서, 「함수 용매」란, 물과 물 이외의 용매의 혼합 용매를 말한다. 물과 물 이외의 용매의 혼합은 반응 전이어도 되고, 반응 도중이어도 되며, 물과 물 이외의 용매가 용매로서 작용하는 환경이면 특별히 한정되지 않는다.

[0066] 본 명세서에 있어서, 「당량」이란, 특별히 기재되지 않는 한, 몰 당량을 의미한다.

[0067] 하기의 식 (X)

[0068] [화학식 13]



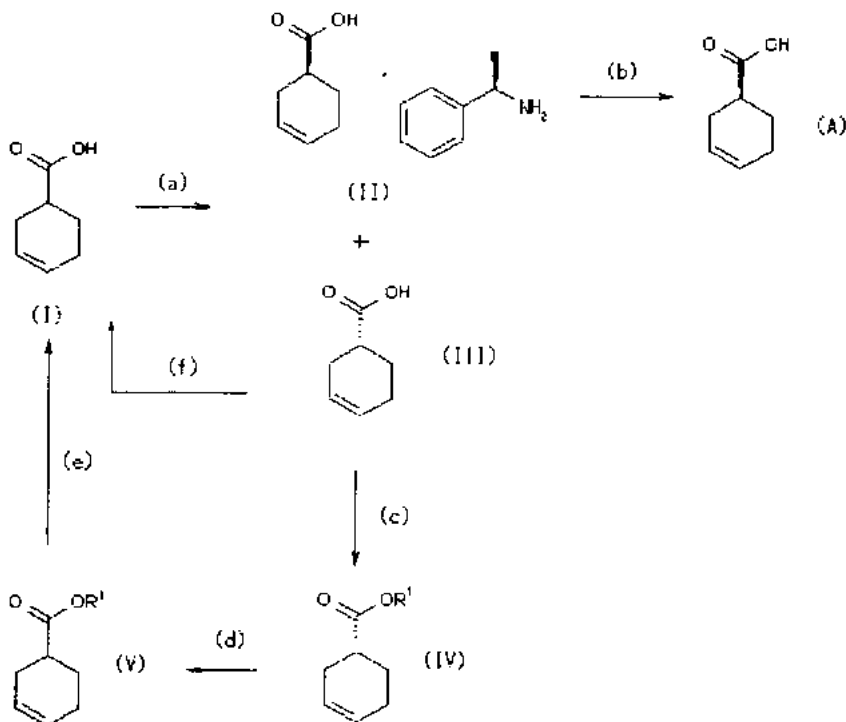
[0069]

[0070] 으로 나타내는 N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드 (N^1 -(5-Chloropyridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)ethanediamide) 는 식 (Y) 로 나타내는 화합물의 프리체이고, 세계 보건 기구 (WHO) 에는, 국제 일반 명칭 (International Nonproprietary Names, INN) : 에독사반 (edoxaban), N-(5-클로로 피리딘-2-일)- N' -[(1S,2R,4S)-4-(N,N-디메틸카르바모일)-2-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르복사미드}시클로헥실]옥사미드 (N -(5-chloropyridin-2-yl)- N' -[(1S,2R,4S)-4-(N,N-dimethylcarbomoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide) 로서 등록되어 있다.

[0071] 이하에 본 발명의 방법에 대해 상세히 서술한다.

[0072] [화학식 14]

스킴 1



[0073]

[0074] (여기서, R^1 은 C1 ~ C6 알킬기를 나타낸다.)

[0075] (공정 a)

- [0076] 일반식 (II) 로 나타내는 화합물 (이하, 화합물 II 로 칭하는 경우가 있다.)은, 용매 중, 화합물 I 에 광학 활성 염기로서 (R)-PEA 를 작용시킴으로써 결정성의 디아스테레오머염으로 하여 얻을 수 있다. 이 염의 재결정을 추가로 반복함으로써 보다 순도가 높은 화합물 II 를 얻을 수 있다 (공정 a).
- [0077] 화합물 I 및 (R)-PEA 는 공지된 방법으로 합성할 수 있고, 시판처에서 구입할 수도 있다.
- [0078] 염 분할에 있어서의 용매로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 물 ; 메탄올, 에탄올 혹은 이소프로필알코올 등의 알코올 용매 ; 디에틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 메틸t-부틸에테르 혹은 시클로헥실메틸에테르 등의 에테르 용매 ; 포름산메틸, 포름산에틸, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸 혹은 아세트산펜틸 등의 에스테르 용매 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디클로로에탄 혹은 테트라클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 디에틸케톤 혹은 메틸 이소부틸케톤 등의 케톤 용매 ; 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔 혹은 자일렌 등의 방향족 탄화수소계 용매 ; 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 혹은 N-메틸피롤리돈 등의 함질소 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, 디이소프로필에테르, 아세트산에틸, 클로로포름, 아세톤, 톨루엔, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 아세트산에틸, 아세톤, 에탄올과 디이소프로필에테르의 혼합 용매, 아세트산에틸과 아세톤의 혼합 용매, 물과 아세톤의 혼합 용매 (이하, 함수 아세톤으로 칭하는 경우가 있다.) 또는 물과 아세트산에틸의 혼합 용매 (이하, 함수 아세트산에틸로 칭하는 경우가 있다.) 를 들 수 있다.
- [0079] 염 분할의 용매로서 함수 아세톤을 사용하는 경우의 함수율은 특별히 한정되지 않지만, 3 % ~ 90 % 가 바람직하고, 4 % ~ 70 % 가 보다 바람직하다. 용매로서 함수 아세트산에틸을 사용하는 경우의 함수율은 특별히 한정되지 않지만, 0.1 % ~ 3 % 가 바람직하고, 0.5 % ~ 3 % 가 보다 바람직하다.
- [0080] 염 분할의 용매의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 I 에 대해 5 배 ~ 30 배 (v/w) 가 바람직하고, 5 배 ~ 10 배 (v/w) 가 보다 바람직하다.
- [0081] 염 분할의 정석 (晶析) 의 온도는 사용하는 용매에 따라 다른데, -10 ℃ ~ 용매의 비점이고, 바람직하게는 0 ℃ 에서 60 ℃ 이다. 온도는 일정하게 유지하고 있어도 되고, 결정이 석출되는 온도에서 수시간 유지한 후, 단계적으로 냉각해 가도 된다. 단계적으로 냉각하는 경우, 예를 들어, 40 ℃ ~ 60 ℃ 에서 2 ~ 6 시간 유지한 후, 서랭 (예를 들어, 5 ~ 10 ℃/시간씩, 바람직하게는 20 ~ 40 ℃ 까지는 5 ℃/시간씩, -10 ℃ ~ 20 ℃ 까지는 10 ℃/시간씩) 냉각하는 것이 광학 순도의 면에서 바람직하다.
- [0082] 염 분할의 정석 시간은 1 시간에서 48 시간의 범위이면 되고, 바람직하게는 16 시간에서 30 시간의 범위이다.
- [0083] (R)-PEA 의 양은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 화합물 I 에 대해 0.5 당량 ~ 2 당량, 바람직하게는 0.5 당량 ~ 1 당량으로 반응시키는 것이 좋다.
- [0084] 정석한 화합물 II 를 여과하는 온도는 특별히 한정되지 않지만, -20 ℃ ~ 50 ℃ 가 바람직하고, -10 ℃ ~ 30 ℃ 가 보다 바람직하다.
- [0085] 석출한 결정은, 예를 들어, 여과, 원심 분리 또는 경사법에 의해 단리할 수 있다. 단리한 결정은 필요에 따라 적당한 용매로 세정할 수 있다.
- [0086] 화합물 I 의 (R)-PEA 를 사용한 광학 분할에 의해 얻어진 화합물 II 는, 용매 중에서 가열하여 용해한 후, 냉각하여 재결정시킴으로써 광학 순도를 추가로 올릴 수 있다.
- [0087] 재결정에 있어서의 용매로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 물 ; 메탄올, 에탄올 혹은 이소프로필알코올 등의 알코올 용매 ; 디에틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 메틸t-부틸에테르 혹은 시클로헥실메틸에테르 등의 에테르 용매 ; 포름산메틸, 포름산에틸, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸 혹은 아세트산펜틸 등의 에스테르 용매 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디클로로에탄 혹은 테트라클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 디에틸케톤 혹은 메틸 이소부틸케톤 등의 케톤 용매 ; 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔 혹은 자일렌 등의 방향족 탄화수소계 용매 ; 또는, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 혹은 N-메틸피롤리돈 등의 함질소 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, 디이소프로필에테르, 아세트산에틸, 클로로포름, 아세톤, 톨루엔, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 아세트산에틸, 아세톤, 에탄올과 디이소프로필에테르의 혼합 용매, 아세트산에틸과 아세톤의 혼합 용매, 함수 아세톤 또는 함수 아세트산에틸을 들 수 있다. 함수 아세톤을 사용하는 경우의 함수율은 특별히 한정되지 않지만, 3 % ~ 90 % 가

바람직하고, 4 % ~ 70 % 가 보다 바람직하다. 용매로서 합수 아세트산에틸을 사용하는 경우의 합수율은 특별히 한정되지 않지만, 0.1 % ~ 3 % 가 바람직하고, 0.5 % ~ 3 % 가 보다 바람직하다. 재결정에 있어서의 용매는 염 분할에 있어서 사용한 용매와 다른 종류의 용매를 사용해도 되지만, 동일한 용매를 사용하는 것이 바람직하다.

- [0088] 재결정에 있어서의 용매의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 II 에 대해 5 배 ~ 30 배 (v/w) 가 바람직하고, 5 배 ~ 10 배 (v/w) 가 보다 바람직하다.
- [0089] 재결정의 정석의 온도는 사용하는 용매에 따라 다른데, -10 °C ~ 용매의 비점이고, 바람직하게는 0 °C 에서 60 °C 이다. 온도는 일정하게 유지하고 있어도 되고, 결정이 석출되는 온도에서 수시간 유지한 후, 단계적으로 냉각해 가도 된다. 단계적으로 냉각하는 경우, 예를 들어, 40 °C ~ 60 °C 에서 2 ~ 6 시간 유지한 후, 서랭 (예를 들어, 5 ~ 10 °C/시간씩, 바람직하게는 20 ~ 40 °C 까지는 5 °C/시간씩, -10 °C ~ 20 °C 까지는 10 °C/시간씩) 냉각하는 것이 광학 순도의 면에서 바람직하다.
- [0090] 재결정의 정석 시간은 1 시간에서 48 시간의 범위이면 되고, 바람직하게는 16 시간에서 30 시간의 범위이다.
- [0091] 재결정에 의해 정석한 화합물 II 를 여과하는 온도는 특별히 한정되지 않지만, -20 °C ~ 50 °C 가 바람직하고, -10 °C ~ 30 °C 가 보다 바람직하다.
- [0092] 재결정의 횟수는, 목적으로 한 화합물이 양호한 순도이며 양호한 수율로 얻어지는 한, 특별히 한정되지 않지만, 본 발명의 방법에 의하면 적어도 5 회 이하, 바람직하게는 3 회 이하, 보다 바람직하게는 2 회 이하라는 매우 적은 횟수의 재결정으로 높은 순도의 화합물 II 를 얻을 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 화합물 II, 또한 이하에 상세히 서술하는 바와 같이 화합물 II 를 사용하여 얻어지는 화합물 A, 나아가서는 특허문헌 1 ~ 4 등에 기재된 활성화 혈액 응고 제 X 인자 저해제로서 유용한 화합물을 공업적으로 제조하는 방법으로서 매우 유용하다.
- [0093] (공정 b)
- [0094] 화합물 II 에 염산 또는 황산 등의 산을 작용시킴으로써, 화합물 A 를 얻을 수 있다 (공정 b).
- [0095] 공정 (b) 에 사용되는 산으로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 염산, 황산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산을 들 수 있고, 바람직하게는 염산 또는 황산을 들 수 있다.
- [0096] 공정 (b) 에 사용되는 용매로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 물 ;메탄올, 에탄올 혹은 이소프로필알코올 등의 알코올 용매 ; 디에틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 메틸t-부틸에테르 혹은 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르 용매 ; 포르산메틸, 포르산에틸, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸 혹은 아세트산펜틸 등의 에스테르 용매 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디클로로에탄 혹은 테트라클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 디에틸케톤 혹은 메틸이소부틸케톤 등의 케톤 용매 ; 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔 혹은 자일렌 등의 방향족 탄화수소계 용매 ; 또는, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 혹은 N-메틸피롤리돈 등의 함질소 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 디이소프로필에테르, 메틸t-부틸에테르, 시클로펜틸메틸에테르, 아세트산에틸, 클로로포름, 디클로로메탄, 톨루엔 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 아세트산에틸, 디클로로메탄 또는 톨루엔을 들 수 있다.
- [0097] 공정 (b) 에 사용되는 용매의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 II 에 대해 5 배 ~ 30 배 (v/w) 가 바람직하고, 5 배 ~ 10 배 (v/w) 가 보다 바람직하다.
- [0098] 공정 (b) 에 사용되는 반응 온도는 사용하는 용매에 따라 다른데, -78 °C 에서 용매의 비점이고, 바람직하게는 0 °C 에서 30 °C 이다.
- [0099] 공정 (b) 에 사용되는 반응 시간은 10 분에서 24 시간의 범위이면 되고, 바람직하게는 15 분에서 8 시간의 범위이다.
- [0100] 이와 같이 하여 합성된 화합물 A 는, 예를 들어, 특허문헌 1 ~ 4 등에 기재되는 활성화 혈액 응고 제 X 인자 (FXa) 저해제로서 유용한 화합물의 중간체로서 유용하다.
- [0101] (공정 c, 공정 d 및 공정 e)
- [0102] 화합물 I 은 일반식 (III) 으로 나타내는 화합물 (이하, 화합물 III 으로 칭하는 경우가 있다.) 에 산 촉매 하,

C1 ~ C6 알킬알코올을 반응시켜, 일반식 (IV) 로 나타내는 화합물 (이하, 화합물 IV 로 칭하는 경우가 있다.) 을 얻고, (공정 c), 그 화합물 IV 를 용매 중, 염기와 반응시켜 식 (V) 로 나타내는 에스테르 (이하, 화합물 V 로 칭하는 경우가 있다.) 를 얻고 (공정 d), 이어서 화합물 V 를 C1 ~ C6 알킬알코올 중, 가수 분해를 실시함으로써 (공정 e) 얻을 수 있다.

- [0103] 공정 (c) 에 사용되는 산 촉매는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 염산, 황산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산을 들 수 있고, 바람직하게는 염산, 황산을 들 수 있다.
- [0104] 공정 (c) 에 사용되는 C1 ~ C6 알킬알코올은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로필알코올을 들 수 있고, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올을 들 수 있다.
- [0105] 공정 (c) 에 사용되는 용매는 출발 물질을 어느 정도 용해하고, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 물 ; 메탄올, 에탄올 혹은 이소프로필알코올 등의 알코올 용매 ; 디에틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 메틸t-부틸에테르 혹은 시클로헥실메틸에테르 등의 에테르 용매 ; 포름산메틸, 포름산에틸, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸 혹은 아세트산페닐 등의 에스테르 용매 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디클로로에탄 혹은 테트라클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 디에틸케톤 혹은 메틸이소부틸케톤 등의 케톤 용매 ; 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔 혹은 자일렌 등의 방향족 탄화수소계 용매 ; 또는, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 혹은 N-메틸피롤리돈 등의 함질소 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올을 들 수 있다.
- [0106] 공정 (c) 에 사용되는 용매의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 III 에 대해 5 배 ~ 30 배 (v/w) 가 바람직하고, 5 배 ~ 10 배 (v/w) 가 보다 바람직하다.
- [0107] 공정 (c) 의 반응 온도는 사용하는 용매에 따라 다른데, -78 ℃ 에서 용매의 비점이고, 바람직하게는 실온에서 용매의 비점이다.
- [0108] 공정 (c) 의 반응 시간은 반응 시간은 1 시간에서 24 시간의 범위이던 되고, 바람직하게는 3 시간에서 20 시간의 범위이다.
- [0109] 공정 (d) 에 사용되는 용매는 출발 물질을 어느 정도 용해하고, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 물 ; 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올 등의 알코올 용매 ; 디에틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 메틸t-부틸에테르, 시클로헥실메틸에테르 등의 에테르 용매 ; 포름산메틸, 포름산에틸, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸, 아세트산페닐 등의 에스테르 용매 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디클로로에탄, 테트라클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 디에틸케톤, 메틸이소부틸케톤 등의 케톤 용매 ; 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소계 용매 ; 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 등의 함질소 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈을 들 수 있다.
- [0110] 공정 (d) 에 사용되는 용매의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 III 에 대해 1 배 ~ 30 배 (v/w) 가 바람직하고, 5 배 ~ 10 배 (v/w) 가 보다 바람직하다.
- [0111] 공정 (d) 에 사용되는 염기는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 : 나트륨, 칼륨 혹은 리튬 등의 알칼리 금속 또는 마그네슘 혹은 칼슘 등의 알칼리 토금속의 수산화물, 탄산염, 탄산수소염 또는 알콕사이드 ; 수소화나트륨, 수소화칼륨 혹은 수소화리튬 등의 금속 수소화물 ; n-부틸리튬 혹은 메틸리튬 등의 알킬리튬 시약 ; 또는, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비스클로[4.3.0]논-5-엔(DBN) 혹은 디메틸아닐린 등의 염기성 복소고리 화합물을 들 수 있다. 또, 이 공정은 반응을 촉진시키기 위해서 테트라부틸암모늄브로마이드 혹은 벤질트리에틸암모늄클로라이드 등의 4 급 암모늄염이나 요오드화칼륨 혹은 요오드화나트륨 등의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 요오드화물 및 크라운에테르 등의 존재하에서 실시하는 경우도 있다.
- [0112] 이들 염기 중, 알콕사이드, 금속 수소화물 또는 염기성 복소고리 화합물이 바람직하고, 나트륨에톡사이드, 수소화나트륨 또는 DBU 가 보다 바람직하다.
- [0113] 공정 (d) 에 사용되는 염기의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 III 에 대해 1 당량 ~ 30 당량이 바람직하고, 1 당량 ~ 5 당량이 보다 바람직하다.
- [0114] 공정 (d) 의 반응 온도는 사용하는 용매에 따라 다른데, -78 ℃ 에서 용매의 비점이고, 바람직하게는 50 ℃ 에

서 용매의 비점이다.

- [0115] 공정 (d) 의 반응 시간은 반응 시간은 1 시간에서 24 시간의 범위이면 되고, 바람직하게는 6 시간에서 20 시간의 범위이다.
- [0116] 공정 (e) 에 있어서의 가수 분해는 산 또는 알칼리를 사용하여 실시되고, 산성 가수 분해에는 염산, 황산 등의 산을 사용한다. 알칼리성 가수 분해에는 : 수산화나트륨 혹은 수산화칼륨 등의 알칼리 금속 수산화물 ; 탄산나트륨 혹은 탄산칼륨 등의 알칼리 금속 탄산염 ; 탄산수소나트륨 혹은 탄산수소칼륨 등의 알칼리 금속 탄산수소염 등의 염기가 사용되고, 염기는 통상적으로, 수용액으로서 사용된다. 가수 분해 중, 알칼리성 가수 분해가 바람직하다.
- [0117] 공정 (e) 에 사용되는 용매는 출발 물질을 어느 정도 용해하고, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 물 ; 메탄올, 에탄올 혹은 이소프로필알코올 등의 알코올 용매 ; 디에틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 메틸t-부틸에테르 혹은 시클로헥실메틸에테르 등의 에테르 용매 ; 포름산메틸, 포름산에틸, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸 혹은 아세트산펜틸 등의 에스테르 용매 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디클로로에탄 혹은 테트라클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 디에틸케톤 혹은 메틸이소부틸케톤 등의 케톤 용매 ; 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔 혹은 자일렌 등의 방향족 탄화수소계 용매 ; 또는, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 혹은 N-메틸피롤리돈 등의 함질소 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈 등을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로필알코올을 들 수 있다.
- [0118] 공정 (e) 에 사용되는 염기의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 III 에 대해 1 당량 ~ 30 당량이 바람직하고, 1 당량 ~ 5 당량이 보다 바람직하다.
- [0119] 공정 (e) 의 반응 온도는 사용하는 용매에 따라 다른데, -78 ℃ 에서 용매의 비점이고, 바람직하게는 50 ℃ 에서 용매의 비점이다.
- [0120] 공정 (e) 의 반응 시간은 1 시간에서 24 시간의 범위이면 되고, 바람직하게는 6 시간에서 20 시간의 범위이다.
- [0121] (공정 f)
- [0122] 화합물 I 은 화합물 III 을 용매 중, 염기와 반응시켜도 얻을 수 있다.
- [0123] 본 공정에 사용되는 용매는, 출발 물질을 어느 정도 용해하고, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 물 ; 메탄올, 에탄올 혹은 이소프로필알코올 등의 알코올 용매 ; 디에틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 메틸t-부틸에테르 혹은 시클로헥실메틸에테르 등의 에테르 용매 ; 포름산메틸, 포름산에틸, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸 혹은 아세트산펜틸 등의 에스테르 용매 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디클로로에탄 혹은 테트라클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 디에틸케톤 혹은 메틸이소부틸케톤 등의 케톤 용매 ; 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔 혹은 자일렌 등의 방향족 탄화수소계 용매 ; 또는, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 혹은 N-메틸피롤리돈 등의 함질소 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 함질소 용매를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드를 들 수 있다.
- [0124] 본 공정에 사용되는 용매의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 III 에 대해 1 배 ~ 50 배 (v/w) 가 바람직하고, 5 배 ~ 10 배 (v/w) 가 보다 바람직하다.
- [0125] 본 공정에 사용되는 염기는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 : 나트륨, 칼륨 혹은 리튬 등의 알칼리 금속 또는 마그네슘 혹은 칼슘 등의 알칼리 토금속의 수산화물, 탄산염, 탄산수소염 또는 알콕사이드 ; 수소화나트륨, 수소화칼륨 혹은 수소화리튬 등의 금속 수소화물 ; n-부틸리튬 혹은 메틸리튬 등의 알킬리튬 시약 ; 또는, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN) 혹은 디메틸아닐린 등의 염기성 복소고리 화합물을 들 수 있다. 이들 염기 중, 금속 수소화물이 바람직하고, 수소화나트륨이 보다 바람직하다.
- [0126] 본 공정에 사용되는 염기의 양은 특별히 한정되지 않지만, 화합물 III 에 대해 0.1 당량 ~ 10 당량이 바람직하고, 보다 바람직하게는 1 당량 ~ 5 당량이 바람직하다.
- [0127] 본 공정의 반응 온도는 사용하는 용매에 따라 다른데, -78 ℃ 에서 용매의 비점이고, 바람직하게는 50 ℃ 에서

용매의 비점이다.

- [0128] 본 공정의 반응 시간은 1 시간에서 24 시간의 범위이면 되고, 바람직하게는 6 시간에서 20 시간의 범위이다.
- [0129] 이와 같이, 본 발명의 방법에 의하면, 공정 (a) 에 있어서 얻어지는 불필요한 입체 이성체의 화합물 III 을 화합물 I 로 변환하고 다시, 화합물 II 및 화합물 A, 나아가서는 특허문헌 1 ~ 4 등에 기재되는 활성화 혈액 응고제 X 인자 저해제로서 유용한 화합물을 얻는 공정에 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 폐기물이 적은 환경을 배려한 우수한 방법이라고 할 수 있다.
- [0130] 이하에 실시예를 기재하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0131] 또한, 얻어진 화합물의 광학 순도 (%ee) 는 다음과 같이 하여 구하였다.
- [0132] 디아스테레오머염 중의 카르복실산의 광학 순도 (%ee) 는, 대응하는 카르복실산으로 유도 후, 구하였다. 카르복실산, 메틸에스테르체 및 에틸에스테르체의 광학 순도 (%ee) 는 GC 에 의해 측정하였다.
- [0133] 광학 순도 분석 조건 ; 검출기 : FID, 칼럼 : J&W Cyclodex (등록 상표), 30 m × 0.25 mm, 시료 기화실 온도 : 250 °C, 칼럼 온도 : 90 °C, 검출부 온도 : 250 °C, 캐리어 가스 : 헬륨, 유속 1 ml/min]
- [0134] 실시예
- [0135] (실시예 1) (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산 · (R)- α -페닐에틸아민염
- [0136] 3-시클로헥센-1-카르복실산 (1.0 kg) 을 4.8 % 함수 아세톤 (7.5 l) 에 용해하고, 50 °C 에서 (R)- α -페닐에틸아민 (624.3 g) 을 4.8 % 함수 아세톤에 용해 한 용액 (500 ml) 을 서서히 첨가하여, 그 온도 그대로 4 시간 교반하였다. 현탁액을 35 °C 까지 냉각하고, 그 온도 그대로 16 시간 교반 후, 추가로 10 °C 에서 3 시간 교반하였다. 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 837.1 g 얻었다. 그 광학 순도는 63 %de 였다. 또한, 얻어진 염 700 g 에 4.8 % 함수 아세톤 (5.6 l) 을 첨가하고, 가열 환류 하, 5 시간, 30 °C 에서 13 시간 교반 후, 빙랭 하, 3 시간 교반하였다. 그 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 519.4 g 얻었다. 그 광학 순도는 81 %de 였다. 또한 얻어진 염 500 g 에 4.8 % 함수 아세톤 (4.0 l) 을 첨가하고, 가열 환류 하, 5 시간, 30 °C 에서 13 시간 교반 후, 10 °C 에서, 3 시간 교반하였다. 그 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 398.5 g 얻었다. 그 광학 순도는 91 %de 였다. 마지막으로, 얻어진 염 300 g 에 4.8 % 함수 아세톤 (2.4 l) 을 첨가하고, 가열 환류 하, 5 시간, 30 °C 에서 13 시간 교반 후, 10 °C 에서 3 시간 교반하였다. 그 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 240.0 g 얻었다. 그 광학 순도는 97 %de 였다.
- [0137] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.50-1.63(1H, m), 1.66(3H, d, J=6.9 hz), 1.86-1.95(1H, m), 1.98-2.25(4H, m), 2.32-2.43(1H, m), 4.56(1H, q, J=6.9 Hz), 5.70-5.80(2H, m), 7.40-7.55(5H, m)
- [0138] 원소 분석 : C₁₅H₂₁N₁O₂ 로서
- [0139] 이론치 (%) C ; 72.84, H ; 8.56, N ; 5.66
- [0140] 실측치 (%) C ; 72.88, H ; 8.58, N ; 5.72
- [0141] (실시예 2) (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산 · (R)- α -페닐에틸아민염
- [0142] 3-시클로헥센-1-카르복실산 (30 g) 을 3 % 함수 아세트산에틸 (150 ml) 에 용해하고, 55 °C 에서 (R)- α -페닐에틸아민 (23.0 g) 을 3 % 함수 아세트산에틸에 용해한 용액 (30 ml) 을 서서히 첨가하여, 그 온도 그대로 6 시간 교반하였다. 현탁액을 25 °C 에서 5 시간, 추가로 -10 °C 에서 2 시간 30 분간 교반하였다. 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 32.9 g 얻었다. 그 광학 순도는 49 %de 였다. 계속해서, 얻어진 염 32.7 g 에 3 % 함수 아세트산에틸 (196 ml) 을 첨가하고, 55 °C 에서 3 시간 교반 후, 25 °C 에서 5 시간, 추가로 -10 °C 에서 2 시간 30 분간 교반하였다. 그 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 24.7 g 얻었다. 그 광학 순도는 78 %de 였다. 또한, 얻어진 염 24.6 g 에 3 % 함수 아세트산에틸 (148 ml) 을 첨가하고, 55 °C 에서 3 시간 교반 후, 25 °C 에서 5 시간, 추가로 -10 °C 에서 2 시간 30 분간 교반하였다. 그 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 20.3 g 얻었다. 그 광학 순도는 95 %de 였다.
- [0143] 각종 스펙트럼 데이터는 실시예 1 과 일치했다.

- [0144] (참고예 1) (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산 · (R)- α -페닐에틸아민염
- [0145] 3-시클로헥센-1-카르복실산 (10.0 g) 을 아세톤 (70 ml) 에 용해하고, 50 °C 에서 (R)- α -페닐에틸아민 (6.2 g) 의 아세톤 용액 (10 ml) 을 서서히 첨가하여, 그 온도 그대로 4 시간 교반하였다. 현탁액을 30 °C 까지 냉각하고, 그 온도 그대로 16 시간 교반 후, 추가로 10 °C 에서 3 시간 교반하였다. 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 9.5 g 얻었다. 그 광학 순도는 45 %de 였다.
- [0146] 각종 스펙트럼 데이터는 실시예 1 과 일치했다.
- [0147] (참고예 2) (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산 · (R)- α -페닐에틸아민염
- [0148] 3-시클로헥센-1-카르복실산 (10.0 g) 을 아세트산에틸 (50 ml) 에 용해하고, 50 °C 에서 (R)- α -페닐에틸아민 (6.2 g) 의 아세트산에틸 용액 (10 ml) 을 서서히 첨가하여, 그 온도 그대로 4 시간 교반하였다. 현탁액을 30 °C 까지 냉각하고, 그 온도 그대로 16 시간 교반 후, 추가로 10 °C 에서 3 시간 교반하였다. 현탁액을 감압 여과를 실시하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 9.8 g 얻었다. 그 광학 순도는 40 %de 였다.
- [0149] 각종 스펙트럼 데이터는 실시예 1 과 일치했다.
- [0150] (실시예 3) (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산
- [0151] (S)-3-시클로헥센-1-카르복실산 · (R)- α -페닐에틸아민염 (1.0 g, 97 %de) 에 메틸t-부틸에테르 (20 ml), 1 N 염산 용액을 pH 1 이 될 때까지 첨가하여 실온에서 1 시간 교반하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 증류 제거하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 504 mg 얻었다.
- [0152] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.64-1.75(1H, m), 1.99-2.20 (3H, m), 2.24-2.30(2H, m), 2.56-2.63(1H, m), 5.63-5.70(2H, m)
- [0153] (실시예 4) 메틸(R)-3-시클로헥센-1-카르복실레이트
- [0154] (R)-3-시클로헥센-1-카르복실산 (1.0 g, 97 %de) 을 메탄올 (10 ml) 에 용해하고, 실온에서 5 N 염산 수용액 (1 ml) 을 첨가하였다. 반응액을 6 시간 가열 환류한 후, 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사에 메틸 t-부틸에테르를 첨가한 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 증류 제거 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 - 노르말헥산 = 1 : 1) 에 의해, 표제 화합물을 무색 유상물로서 1.08 g 얻었다. 그 광학 순도는 97 %ee 였다.
- [0155] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.60-1.77(1H, m), 1.95-2.13(3H, m), 2.23-2.29(2H, m), 2.50-2.62(1H, m), 3.70(3H, s), 5.64-5.71(2H, m)
- [0156] (실시예 5) 에틸(R)-3-시클로헥센-1-카르복실레이트
- [0157] (R)-3-시클로헥센-1-카르복실산 (1.0 g, 97 %de) 을 에탄올 (10 ml) 에 용해하고, 실온에서 5 N 염산 수용액 (1 ml) 을 첨가하였다. 반응액을 6 시간 가열 환류한 후, 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사에 메틸 t-부틸에테르를 첨가한 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 증류 제거 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 - 노르말헥산 = 1 : 1) 에 의해, 표제 화합물을 무색 유상물로서 1.13 g 얻었다. 그 광학 순도는 97 %ee 였다.
- [0158] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26(3H, t, J=7.2 Hz), 1.62-1.75(1H, m), 1.95-2.15(3H, m), 2.21-2.30(2H, m), 2.49-2.59(1H, m), 4.14(2H, q, J=7.2 Hz), 5.64-5.72(2H, m)
- [0159] (실시예 6) 메틸-3-시클로헥센-1-카르복실레이트
- [0160] 메틸(R)-3-시클로헥센-1-카르복실레이트 (1.0 g, 97 %ee) 를 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 에 용해하고, 실온에서 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (1.1 ml) 을 첨가하여 120 °C 에서 18 시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각 후, 10 % 시트르산 수용액을 적하 후, 시클로펜틸메틸에테르로 추출하여, 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 증류 제거 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 - 노르말헥산 = 1 : 1) 에 의해, 표제 화합물을 무색 유상물로서 0.91 g 얻었다. 그 광학 순도는 0 %ee 였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 데이터는 실시예 4 와 일치했다.
- [0161] (실시예 7) 에틸-3-시클로헥센-1-카르복실레이트
- [0162] 에틸(R)-3-시클로헥센-1-카르복실레이트 (1.0 g, 97 %ee) 를 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 에 용해하고, 실온

에서 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (1.0 ml) 을 첨가하여 120 °C 에서 18 시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각 후, 10 % 시트르산 수용액을 적하 후, 시클로펜틸메틸에테르로 추출하고, 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 증류 제거 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 - 노르말헥산 = 1 : 1) 에 의해, 표제 화합물을 무색 유상물로서 0.89 g 얻었다. 그 광학 순도는 0 %ee 였다. H-NMR 스펙트럼 데이터는 실시예 5 와 일치했다.

[0163] (실시예 8) 3-시클로헥센-1-카르복실산

[0164] 메틸-3-시클로헥센-1-카르복실레이트 (1.0 g) 를 메탄올 (10 ml) 에 용해하고, 실온에서 5 N 수산화나트륨 수용액 (5 ml) 을 첨가하여, 그 온도 그대로 16 시간 교반하였다. 반응액에 염산을 첨가한 후, 시클로펜틸메틸에테르로 추출하여, 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 증류 제거 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름 - 메탄올 = 3 : 1) 에 의해, 표제 화합물을 무색 유상물로서 855 mg 얻었다. H-NMR 스펙트럼 데이터는 실시예 3 과 일치했다.

[0165] (실시예 9) 3-시클로헥센-1-카르복실산

[0166] 에틸-3-시클로헥센-1-카르복실레이트 (1.0 g) 를 에탄올 (10 ml) 에 용해하고, 실온에서 5N 수산화나트륨 수용액 (5 ml) 을 첨가하여, 그 온도 그대로 16 시간 교반하였다. 반응액에 염산을 첨가한 후, 시클로펜틸메틸에테르로 추출하여, 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 증류 제거 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름 - 메탄올 = 3 : 1) 에 의해, 표제 화합물을 무색 유상물로서 800 mg 얻었다. H-NMR 스펙트럼 데이터는 실시예 3 과 일치했다.

[0167] (실시예 10) 3-시클로헥센-1-카르복실산

[0168] (R)-3-시클로헥센-1-카르복실산 (1.0 g, 97 %ee) 을 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 에 용해하고, 실온에서 60 % 수산화나트륨 (634 mg) 을 첨가하여 120 °C 에서 18 시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각 후, 10 % 시트르산 수용액을 적하 후, 시클로펜틸메틸에테르로 추출하여, 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 증류 제거 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름 - 메탄올 = 3 : 1) 에 의해, 표제 화합물을 무색 유상물로서 892 mg 얻었다. 그 광학 순도는 0 %ee 였다. H-NMR 스펙트럼 데이터는 실시예 3 과 일치했다.