

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 213/803

(45) 공고일자 2002년05월 13일

(11) 등록번호 10-0310592

(24) 등록일자 2001년09월 18일

(21) 출원번호	10-1996-0702648	(65) 공개번호	특 1996-0705781
(22) 출원일자	1996년05월 18일	(43) 공개일자	1996년 11월08일
번역문제출일자	1996년05월 18일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1994/11941	(87) 국제공개번호	WO 1995/14663
(86) 국제출원일자	1994년10월20일	(87) 국제공개일자	1995년06월01일
<hr/>			
(30) 우선권 주장	08/155972 1993년 11월 19일 미국(US)		
(73) 특허권자	메렐 파마슈티칼스 인크. 미합중국 오하이오 (우편번호 : 45215-6300) 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110		
(72) 발명자	플라인, 개리, 에이.		
(74) 대리인	미합중국 45243 오하이오주 신시내티 유클리드 로드 7121 주성민		

**심사관 : 강춘원**

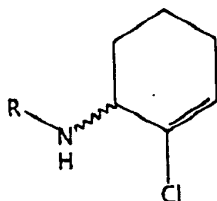
**(54) (S)-1-(2(S)-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산메틸에스테르 및 그의 중간체의 신규 제조방법**

**명세서**

- <1> 발명의 배경
- <2> 본 발명은 엔케팔리나제 및 안지오텐신 변환 효소의 억제제로서 유용한 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R)<sup>\*</sup>, 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 및 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R)<sup>\*</sup>, 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 및 그의 제약상 허용되는 염 [1992년 4월 22일자로 공개된 유럽 특허 출원 공개 제0 481 522A1호 참조]의 제조에 있어서 유용한 중간체인 (S)-1-[2(S)-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르 및 그의 신규 중간체의 신규 제조 방법에 관한 것이다.
- <3> 본 발명의 방법 및 중간체는 (S)-1-[2(S)-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르를 제조하기 위한 신규 에난티오머 특이적(enantiospecific) 방법을 제공한다.
- <4> 발명의 요약
- <5> 본 발명은
- <6> (a) 시클로헥세논을 적당한 염소화제 및 적당한 염기와 순서대로 반응시켜 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온을 얻는 단계;
- <7> (b) 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온을 적당한 키랄 보조제 및 적당한 환원제와 반응시켜 (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 얻는 단계;
- <8> (c) (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 트리클로로아세트니트릴과 반응시켜 (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민을 얻는 단계;
- <9> (d) (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민을 가열하여 (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드를 얻는 단계;
- <10> (e) (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드를 적당한 가용매분해제와 반응시켜 (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 얻는 단계;
- <11> (f) (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 프탈이미도-L-페닐알라닌 유도체와 반응시켜 (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일]-3-페닐-프로피온아미드를 얻는 단계;
- <12> (g) (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일]-3-페닐-프로피온아미드를 메탄올의 존재하에 오존과 반응시키고 환원 마무리 단계 후 N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일]-3-페닐-프로피온아미드 메틸 에스테르를 얻는 단계; 및

<13> (h) N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일]-3-페닐-프로피온아미드를 적당한 고리화 산과 반응시키는 단계로 이루어진 (S)-1-[2(S)-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르의 신규 제조방법을 제공한다.

<14> 또한, 본 발명은 하기 일반식의 신규 중간체를 제공한다.



<16> 상기 식 중, R은 수소 또는 트리클로로아세틸이다.

### 발명의 상세한 설명

<17> 본 명세서에 사용된 바와 같이,

<18> a) 표시 "—————"은 지면으로부터 앞쪽으로 돌출한 결합을 의미하고;

<19> b) 표시 "....."은 지면으로부터 뒤쪽으로 돌출한 결합을 의미하고;

<20> c) 표시 "~~~~~"은 입체화학적 지정이 정해지지 않은 결합을 의미하고;

<21> d) 용어 "제약상 허용되는 염"은 산 부가염 또는 염기 부가염 중 어느 하나를 의미한다.

<22> "제약상 허용되는 산 부가염"이란 표현은 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 또는 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산의 임의의 비독성 유기 또는 무기 산부가염 또는 그의 임의의 중간체에 적용하기 위함이다. 적합한 염을 형성하는 무기 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 오르토인산일수소화나트륨 및 황산수소칼륨과 같은 산 금속 염이 있다. 적합한 염을 형성하는 유기 산의 예로는 모노-, 디- 및 트리카르복실산이 있다. 이러한 산의 예로는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시-벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시-벤조산, 및 p-톨루엔술폰산, 메탄 술폰산 및 2-히드록시에탄 술폰산과 같은 술폰산이 있다. 이러한 염들은 수화된 형태 또는 실질적으로 무수물 형태 중 어느 하나로 존재할 수 있다.

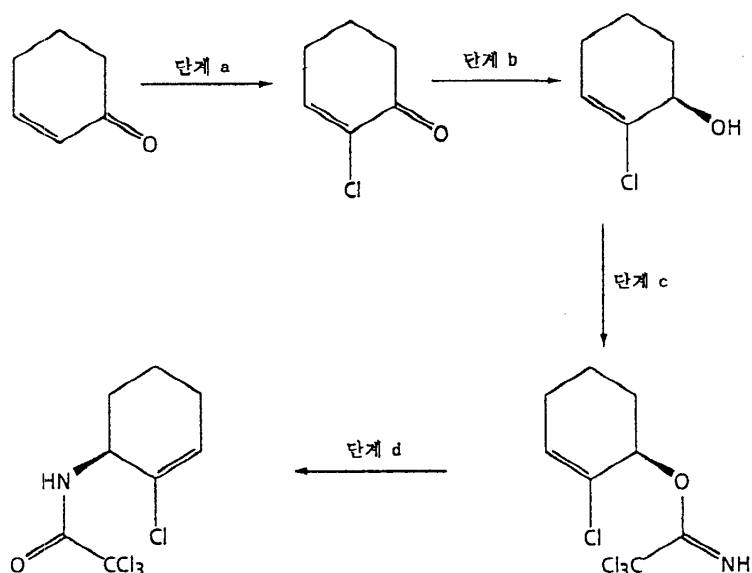
<23> "제약상 허용되는 염기 부가염"이란 표현은 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 또는 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염기 부가염 또는 그의 임의의 중간체에 적용하기 위함이다. 적합한 염을 형성하는 염기의 예로는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 바륨 수산화물; 암모니아, 및 지방족, 시클릭, 또는 방향족 유기 아민, 예를 들면 메틸아민, 디메틸아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 이소프로필디에틸아민, 피리딘 및 피콜린이 있다.

<24> 당업계의 통상의 기술을 가진 자들이 알 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 개시된 방법은 (S)-1-[2(S)-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르의 모든 에난티오머 및 모든 디아스테레오머를 제조하는데 사용할 수 있으므로, 이로부터 엔케팔리나제 및 안지오텐신 변환 효소의 억제제의 에난티오머 및 디아스테레오머를 제조할 수 있다. 본 발명에 의해 형성되는 (S)-1-[2(S)-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르의 입체 이성질체는 2-클로로-시클로헥스-2-에놀아민의 입체화학 및 프탈이미도-페닐알라닌 유도체의 입체화학에 따른다.

<25> 전체적인 합성 과정이 다음의 반응 도식 A에 기재되어 있다. 반응 도식 A에서, 모든 치환체들은 달리 지정되지 않는 한 상기 정의한 바와 같다. 반응 도식 A에 사용된 출발 물질, 시약, 기술 및 과정은 잘 알려져 있고 당업계의 통상의 기술을 가진 자들이 이해하는 것이다.

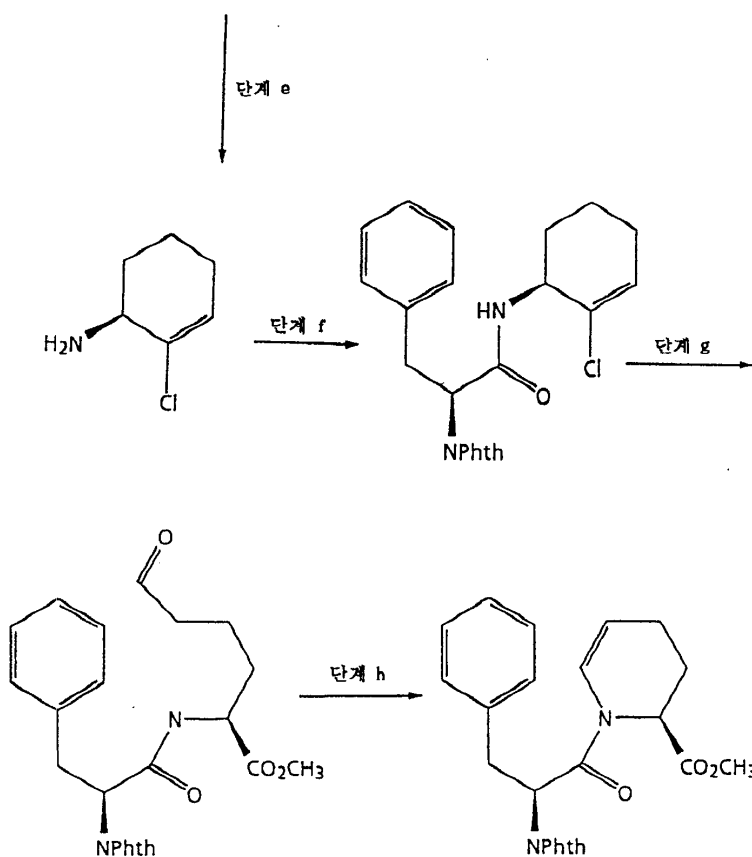
&lt;26&gt;

반응 도식 A



&lt;28&gt;

반응 도식 A (계속)



&lt;30&gt;

반응 도식 A의 단계 a에서는, 시클로헥세논을 적당한 염소화제 및 적당한 염기와 순서대로 접촉시켜 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온을 얻는다.

&lt;31&gt;

적당한 염소화제는 불리한 양의 과염소화 생성물을 발생시키지 않으면서 제안된 2,3-디클로로시클로헥산-1-온 중간체를 제공할 수 있는 것이다. 2,3-디클로로시클로헥산-1-온은 단계 a에서 중간체로 존재하는 것으로 당업계에 알려져 있다. 본 발명은 단계 a의 중간체로서의 2,3-디클로로시클로헥산-1-온의 당업계에 제안된 바와 같은 임의의 방법에만 제한되지 않는다.

&lt;32&gt;

적합한 염기는 친핵성 공격에 의한 부산물을 형성하지 않으면서 제3 위치의 염소를 제거하는데 도움을 주는 것이다.

&lt;33&gt;

예를 들어 시클로헥세논을 등몰량의 적당한 염소화제와 접촉시킨다. 반응은 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 수행된다. 차단된 염기, 예를 들면 2,6-루티딘을 염소화 반응 동안 사용하는 것이 과염소화 생성물의 형성을 방지하는데 유리하다. 반응은  $-40^{\circ}\text{C}$  내지  $20^{\circ}\text{C}$ 의 온도, 바람직하게는  $-5$

℃ 내지 0℃의 온도에서 수행한다. 생성물은 당업계에 잘 알려져 있는 바와 같이, 추출 및 증발에 의해 반응 구역으로부터 분리시킬 수 있다. 생성물은 당업계에 잘 알려진 기술, 예를 들면 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.

- <34> 반응 도식 A의 단계 b에서는, 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온을 적당한 키랄 보조제 및 적당한 환원제와 접촉시켜 (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 얻는다.
- <35> 적당한 키랄 보조제는 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온의 입체선택적 환원을 유도하는 물질이다.
- <36> 적당한 환원제는 적당한 키랄 보조제와 키랄 착물을 형성하는데 참여하여 입체선택적으로 환원된 생성물을 제공하는 물질이다. 적당한 환원제는 당업계에 잘 알려져 있고, 그 예로는 테트라히드로푸란 착물, 보란 디메틸 술파이드 착물이 있고, 보란 디메틸 술파이드 착물이 바람직하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- <37> 예를 들어 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온을 적은 물량의 적당한 키랄 보조제, 예를 들면 (S)-테트라히드로-1-메틸-3,3-디페닐-1H,3H-피롤로-[1,2C][1,3,2]옥사자보롤[문헌 (D.J. Mathre 등, J. Org. Chem. 56, 751-762 (1991)) 참조] 및 약간 과몰량의 적당한 환원제와 접촉시킨다. 적당한 키랄 보조제의 양은 사용되는 키랄 보조제에 따르며 0.05 내지 0.5 몰 당량의 범위이다. 반응은 예는 관능기가 과하게 환원되지 않고, 키랄 보조제 착물의 에난티오머 선택적 환원을 허용하는 온도에서 수행된다. 반응은 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중에서 수행한다. 생성물은 반응을 메탄올과 같은 양성자성 용매로 퀀칭시키거나 추출함으로써 반응 구역으로부터 분리시킬 수 있다. 생성물은 더 이상의 정제없이 사용하거나 또는 당업계에 잘 알려진 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.
- <38> 반응 도식 A의 단계 c에서는, (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 트리클로로아세트니트릴과 접촉시켜 (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-1-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민을 얻는다.
- <39> 예를 들어, (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 과몰량의 트리클로로아세트니트릴과 접촉시킨다. 이 반응은 촉매량의 수소화나트륨과 같은 염기의 존재하에 수행된다. 촉매량은 0.05 내지 0.20몰 당량에서 가변적이다. 이 반응은 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중에서 수행된다. 반응은 -20℃ 내지 20℃의 온도에서 수행되며, 0℃가 바람직하다. 생성물은 증발 또는 추출에 의해 반응 구역으로부터 분리시키고, 더 이상의 정제없이 사용하거나 또는 당업계에 잘 알려진 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.
- <40> 반응 도식 A의 단계 d에서는, (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-1-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민을 가열시켜 (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드를 얻는다.
- <41> 예를 들어, (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민을 130℃ 내지 150℃의 온도에서 가열시킨다. 이 반응은 클로로벤젠과 같은 적합한 용매 중에서 수행한다. 생성물은 증발 또는 추출에 의해 반응 구역으로부터 분리시키고, 당업계에 잘 알려진 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.
- <42> 반응 도식 A의 단계 e에서는, (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드를 적당한 가용매분해제와 반응시켜 (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 얻는다.
- <43> 적당한 가용매분해제는 메탄올, 메탄올 및 물과 같이 당업계에 잘 알려진 것이다.
- <44> 예를 들어, (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드를 물과 접촉시켜 (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 얻는다. 이 반응은 적합한 용매, 예를 들면 메탄올, 메탄올, 물, 메탄올/물 혼합물, 또는 에탄올/물 혼합물 중에서 수행할 수 있다. 이 반응은 탄산칼륨과 같은 적합한 염기의 첨가에 의해 촉진된다. 반응은 50℃ 내지 90℃의 온도에서 수행되며, 70℃가 바람직하다. 생성물은 직접 사용될 수 있다. 메탄올/물 혼합물 또는 에탄올/물 혼합물이 사용 될 경우, 생성물은 알코올 용매를 제거한 후 직접 사용될 수 있다. 생성물은 증발 또는 추출에 의해 반응 구역으로부터 분리시키고, 더 이상의 정제없이 사용하거나 또는 당업계에 잘 알려진 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및 염 형성법 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.
- <45> 반응 도식 A의 단계 f에서는, (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 적당한 프탈이미도-L-페닐알라닌 유도체와 반응시켜 (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드를 얻는다.
- <46> 적당한 프탈이미도-L-페닐알라닌 유도체는 프탈이미도-L-페닐알라닌기를 전이시키는 것으로, 예를 들면 프탈이미도-L-페닐알라닌산, 프탈이미도-L-페닐알라닌산 무수물, 프탈이미도-L-페닐알라닌산 혼합 무수물, 프탈이미도-L-페닐알라닌산 클로라이드 또는 프탈이미도-L-페닐알라닌 N-히드록시숙신이미드이다.
- <47> 예를 들어, (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 적당한 프탈이미도-L-페닐알라닌 유도체와 접촉시킨다. 프탈이미도-L-페닐알라닌산의 경우, 반응은 산 및 아민의 커플링을 도와주는 시약, 예를 들면 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 또는 2-에틸-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린의 존재하에 수행한다. 적당한 프탈이미도-L-페닐알라닌 유도체가 프탈이미도-L-페닐알라닌산 무수물, 프탈이미도-L-페닐알라닌산 혼합 무수물, 프탈이미도-L-페닐알라닌산 클로라이드 또는 프탈이미도-L-페닐알라닌 N-히드록시숙신이미드일 경우, 반응은 염기, 예를 들면 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민 또는 중탄산칼륨의 존재하에 수행하여 반응이 진행되는 동안 유리되는 산을 중화시킨다. 이 반응은 적합한 용매, 예를 들면 물, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트/물 혼합물 중에서 수행한다. 반응은 -20℃ 내지 40℃에서 수행하며, 0℃가 바람직하다. 생성물은 당업계에 잘 알려진 바와 같이 추출 또는 증발에 의해 반응 구역으로부터 분리시킬 수 있다. 생성물은 당업계에 잘 알려진 기술, 예를 들면 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.
- <48> 반응 도식 A의 단계 g에서는, (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디

옥소-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피온아미드를 메탄올의 존재하에 오존과 접촉시키고 환원 마무리 단계 후 N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피온아미드 메틸 에스테르를 얻는다.

<49> 예를 들어, (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피온아미드를 메탄올의 존재하에 오존과 접촉시킨다. 이 반응은 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 -100℃ 내지 -60℃의 온도에서 수행되며, -70℃가 바람직하다. 반응은 트리부틸포스핀 또는 디메틸 술파이드와 같은 적합한 환원제의 첨가에 의해 환원적으로 마무리 처리된다. 생성물은 증발에 의해 반응 구역으로부터 분리시키고, 더 이상의 정제없이 사용할 수 있다. 생성물은 당업계에 잘 알려진 기술, 예를 들면 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.

<50> 반응 도식 A의 단계 h에서는, N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피온아미드를 적당한 고리화 산과 접촉시켜 (S)-1-[2(S)-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카복실산 메틸 에스테르를 얻는다.

<51> 예를 들어, N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피온아미드를 트리플루오로아세트산과 같은 적당한 고리화 산과 접촉시킨다. 이 반응은 적합한 비양성자성 용매, 예를 들면 염화메틸렌 중에서 수행한다. 반응은 용매의 환류온도에서 수행한다. 이 반응은 형성된 환류액을 건조시킬 수 있는 방식, 예를 들어 단-스타크(Dean-Stark)트랩을 사용하거나 또는 환류액을 3Å 또는 4Å 분자체의 베드를 통과시켜 수행한다. 생성물은 증발에 의해 분리시킬 수 있고, 당업계에 잘 알려진 기술, 예를 들면 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제될 수 있다.

<52> 다음 실시예는 반응 도식 A에 도시된 바와 같은 대표적인 합성법을 제공한다. 이러한 실시예들은 단지 예시로 이해되며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 영역을 제한하려 함이 아니다. 다음 실시예에 사용된 바와 같이, 다음 용어들은 지시된 의미를 갖는다.

<53> "g"는 그램을 의미하고, "mg"은 밀리그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하고, "mL"는 밀리리터를 의미하고, "μL"는 마이크로리터를 의미하고, "℃"는 섭씨 온도를 나타내고, "R<sub>f</sub>"는 체류 인자를 나타내고, "mp"는 융점을 의미하고, "dec"는 분해를 의미하고, "[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>"은 1 데시미터 셀에서 얻은 20℃에서의 나트륨의 D 선의 비선광도를 의미하고, "c"는 농도(g/mL)를 의미하고, "M"은 몰 농도를 의미하고, "L"는 리터를 의미하고, "MeOH"는 메탄올을 의미하고, "2-PrOH"는 이소프로판올을 의미하고, "DIAD"는 디이소프로필 아조디카복실레이트를 의미하고, "TLC"는 박막 크로마토그래피를 의미한다.

<54> 실시예 1

<55> 반응 도식 A, 단계 a

<56> 2-클로로시클로헥세논

<57> 시클로헥세논 19.2 g(200 mmol) 및 디클로로메탄 75 mL를 한데 합하고, 불활성 분위기하에 방치하였다. 용액을 -10℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 30 mL 중의 염화술푼릴 17.0 mL(200 mmol)의 용액을 제조하였다. 염화술푼릴 용액 3 mL를 상기 냉각시킨 용액에 첨가하였다. 2,6-루티딘 1.0 mL(10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도가 -10℃ 내지 0℃에 존재하는 속도로 염화술푼릴 용액 잔류량을 첨가하였다. 염화술푼릴 용액의 첨가를 완결시킨 후 -10℃에서 15분 동안 교반하였다. 디클로로메탄 20 mL중의 트리에틸 아민 30 mL(215 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 미만으로 유지시켰다. 0℃로 가온시키고 30분 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 200 mL로 희석시키고, 10%의 염산 용액, 포화 중탄산나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 증발시켜 고상물을 얻었다. 고상물을 헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 고상물로서 얻었다. mp ; 70-72℃.

<58> 실시예 2

<59> 반응 도식 A, 단계 b

<60> (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올

<61> 테트라히드로푸란 150 mL에 2-클로로시클로헥세논 20.77 g(160 mmol) 및 (S)-테트라히드로-1-메틸-3,3-디페닐-1H,3H-피롤로-[1,2C][1,3,2]옥사자보롤 [문헌 (D. J. Mathre 등, J. Org. Chem. 56, 751-762 (1991) 참조) 13 mmol을 한데 합하였다. -5℃로 냉각시키고, 보란 디메틸 술파이드 착물 50 mL(테트라히드로푸란 중 2M, 100 mmol)를 30분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 -5℃에서 3시간 동안 교반하였다. 메탄올 5 mL를 첨가하고, 가스 발생이 멈출 때까지 교반하였다. 메탄올 100 mL를 첨가하고, 주변 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 진공 중에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄 및 10%의 염산 용액 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중에서 증발시켜 표제 화합물을 오일로서 얻었으며, 이는 더 이상의 정제없이 사용할 수 있었다.

<62> 실시예 3

<63> 반응 도식 A, 단계 c

<64> (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민

<65> 수산화나트륨 0.50 g(오일 중 60%, 12 mmol) 및 디에틸 에테르 50 mL를 한데 합하고, 0℃로 냉각시켰다. 15분에 걸쳐 디에틸 에테르 40 mL중의 (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 23.0 g(160 mmol)의 용액을 첨가하였다. 가스 발생이 멈출 때까지 교반하였다. 디에틸 에테르 30 mL 중의 트리클로로아세토니트릴 20 mL(200 mmol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 1.5시간에 걸쳐 주변

온도로 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 증발시켜 표제 화합물을 얻었다

<66> 실시예 4

<67> 반응 도식 A, 단계 d

<68> (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드

<69> 상기에서 얻은 (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민 및 클로로벤젠 200 mL를 한데 합하고 140℃로 가열하였다. 8시간 후, 진공 중에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 용출제로서 30% 디클로로메탄/헥산, 50% 디클로로메탄/헥산, 70% 디클로로메탄/헥산 및 디클로로메탄을 순서대로 사용하여 크로마토그래피시켰다. 생성물 함유 분획을 증발시켜 고상물을 얻었다. 고상물을 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 고상물로서 얻었다. mp : 78-79 °C. 비선광도  $[\alpha]_D^{20} = -77.30^\circ$  (c=0.920, CHCl<sub>3</sub>).

<70> 실시예 5

<71> 반응 도식 A, 단계 e

<72> (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민

<73> 1/1의 물/메탄올 40 mL에 (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드 5.55 g(20 mmol) 및 탄산칼륨 5.60 g(40 mmol)을 한데 합하고, 70℃에서 48시간 동안 교반시켰다. 메탄올을 진공 중에서 제거하여 수용액 중의 표제 화합물을 얻었다.

<74> 실시예 6

<75> 반응 도식 A, 단계 f

<76> (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드

<77> 상기에서 얻은 (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민의 수용액을 0℃로 냉각시켰다. 프탈이미도-L-페닐알라닌산 클로라이드 23 mL(에틸 아세테이트 중 27%, 20.5 mmol)를 첨가하고, 1시간에 걸쳐 주변 온도로 가온시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄에 붓고, 1M 염산 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 증발시켜 고상물을 얻었다. 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 고상물로서 얻었다. mp : 189-190℃, 비선광도  $[\alpha]_D^{20} = -147.30^\circ$  (c=0.983, CHCl<sub>3</sub>).

#### C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소 분석치

이론치 : C, 67.56; H, 5.18; N, 6.85.

실측치 : C, 67.68; H, 5.13; N, 6.83.

<79> 실시예 7

<80> 반응 도식A, 단계 g

<81> N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드 메틸 에스테르

<82> 디클로로메탄 30 mL 중의 (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드 0.818 g(2.0 mmol) 및 메탄올 20 mL를 한데 합하고 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 안정된 청색 용액이 얻어질 때까지 용액을 통하여 오존화된 산소 스트림을 통과시켰다. 무색이 될 때까지 용액을 통하여 질소 스트림을 통과시켰다. 트리부틸포스핀 1.05 g(4.0 mmol)을 첨가하고 -70℃에서 30분 동안 교반시켰다. 주변 온도로 가온시키고 5시간 동안 교반시켰다. 진공 중에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

<83> 실시예 8

<84> 반응 도식 A, 단계 h

<85> (S)-1-[2(S)-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르

<86> 상기에서 얻은 무색 오일로서의 N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드 메틸 에스테르, 디클로로메탄 70 mL 및 트리플루오로아세트산 200 μL를 한데 합하고, 환류 온도로 가열하여 환류액을 딘-스타크 트랩을 사용하여 건조시켰다. 2시간 후, 진공 중에서 증발시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 고상물로서 얻었다. mp : 145-146℃.

<87> [4S-[4α, 7α(R\*), 12bβ]]-7-[(1-옥소-2(S)-티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8, 12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 및 [4S-[4α, 7α(R\*), 12bβ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8, 12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제



## 핀-4-카르복실산의 제조

&lt;88&gt;

## 실시예 9

&lt;89&gt;

[4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르

&lt;90&gt;

트리플루오로메탄 술폰산 500 g(3.33 mole) 및 트리플루오로아세트산 무수물 74.8 mL(0.53 mole)를 한데 합하고, 질소 분위기하에 방치하였다. 교반시키고, 반응 온도 35℃ 미만으로 유지되는 속도로 냉각시키면서, 염화메틸렌 1 L 중의 (S)-1-[2(S)-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르 200 g(0.48 mole)을 첨가하였다. 2일 동안 주변 온도에서 교반시켰다. 방수 5 L에 격렬하게 교반시키면서 붓고, 30분 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 1L로 3회 추출하고, 유기층을 한데 합하고, 물 500 mL로 3회 추출하였다. 진공 중에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트 4 L에 용해시키고, 1/4 포화된 탄산수소칼륨 1L로 추출한 후, 1/3 포화된 탄산수소칼륨 1L로 7회 추출하였다. 수성 추출물을 한데 합하고 에틸 아세테이트 2L로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 교반시키고 5 내지 10℃로 냉각시켰다. 진한 염산 약 750 mL를 사용하여 pH를 2로 조정하였다.

&lt;91&gt;

유기층을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 1L로 3회 추출하였다. 에틸아세테이트층을 한데 합하고, 물 1L로 3회 추출한 후, 포화 염화나트륨 0.8 L로 추출하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 에틸 아세테이트 200 mL로 3회 세척하였다. 진공 중에서 증발시켜 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산을 무색 거품으로서 얻었다.

&lt;92&gt;

염화메틸렌 1.2 L에 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 113.9 g(0.28 mole)을 용해시키고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 여과시키고, 염화메틸렌 200 mL로 3회 세척하였다. 진공 중에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 추수 디메틸포름아미드 860 mL 중에 용해시키고, 질소 분위기하에 방치하였다. 탄산세슘 98.9 g(0.3 mole)을 한번에 첨가하였다. 주변 온도에서 45분 동안 교반시켰다. 브로모디페닐메탄 164.8 g(0.67 mole)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응을 에틸 아세테이트 2.464 L 및 물 630 mL로 켜치시켰다. 유기상을 분리하고, 물 625 mL로 7회, 1/4 포화된 탄산수소나트륨 625 mL, 물 625 mL 및 포화 염화나트륨 625 mL로 세척하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 증발시켜 오일 214.4 g을 수득하였다. 한데 합한 수성 세척액을 에틸 아세테이트 500 mL로 3회 추출하고, 물 300 mL로 4회 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 여과시키고 진공중에서 증발시켜 오일 20.2 g을 추가로 수득하였다.

&lt;93&gt;

조 생성물 234.6 g을 염화메틸렌 200 mL에 용해시키고, 실리카겔 213 g을 통하여 플러그 여과시키고, 염화메틸렌 2 L로 용출시켰다. 용매를 비등시켜 제거하고, 헥산 3 L로 교체하였고, 반응 온도 최대 65℃에 도달하였다. 주변 온도로 냉각시키고, 침전된 오일을 따라내고 결정화하여(9A 에탄올) 표제 화합물을 얻었다. mp : 153-155℃

&lt;94&gt;

## 실시예 10

&lt;95&gt;

[4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(아미노)-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르

&lt;96&gt;

[4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르 170.9 g(0.3 mole), 히드라진 일수화물 34.4 g(0.68 mole) 및 메탄올 3.4 L를 질소 분위기하에서 한데 합하였다. 환류하에 5시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시키고 여과시켜 프탈로일 히드라지드를 제거하였다. 여액을 진공 중에서 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 클로로포름 600 mL중에서 슬러리화하였다. 불용성 프탈로일 히드라지드를 여과시켜 제거하고, 클로로포름 210 mL로 4회 세척하였다. 여액을 물 429 mL로 4회 추출하고, HgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 증발시켜 표제 화합물의 고상 잔류물을 얻었다.

&lt;97&gt;

## 실시예 11

&lt;98&gt;

[4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸옥시-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르

&lt;99&gt;

(S)-3-페닐락트산 11.17 g(67.2 mmol) 및 황산 0.3 mL(아세트산 중 10%용액)를 한데 합하였다. 아세트산 무수물 6.34 mL(67.2 mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 45분 동안 교반하면서 90℃로 가온시켰다. 냉각시키고, 디에틸 에테르에 붓고, 물로 3회 추출하였다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 (S)-3-페닐-2-아세틸옥시프로피온산을 백색 오일로서 수득하였다.

&lt;100&gt;

염화메틸렌 50 mL 중의 (S)-3-페닐-2-아세틸옥시프로피온산 3.6 g(17 mmol) 및 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-(아미노)-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르 7.6 g(17 mmol)을 한데 합하였다. EEDQ 4.3 g(17 mmol)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 2N 염산으로 추출하고, 유기층을 분리하고, 물로 추출한 후, 포

화 탄산수소나트륨으로 추출하였다.  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 회백색 거품을 수득하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피(30% 후, 40%후, 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<101> 실시예 12

<102>  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(S)-히드록시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$

<103> 에탄올 75 mL 및 테트라히드로푸란 40 mL에  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(S)-아세틸옥시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$  11.0 g(17.4 mmol)을 용해시키고, 수산화리튬 22 mL(물 중 1M 용액, 22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 35°C하 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1M 염산 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피(1:1의 테트라히드로푸란:헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

### $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 원소 분석치

이론치 : C, 75.49; H, 6.16; N, 4.76.

실측치 : C, 75.30; H, 6.44; N, 4.54.

<105> 실시예 13

<106>  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(R)-아세틸옥시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소-피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$

<107>  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(S)-히드록시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$  59 mg(0.1 mmol), 트리페닐포스핀 39 mg(0.15 mmol) 및 아세트산 8.7  $\mu\text{L}$ (0.15 mmol)를 무수 테트라히드로푸란 3 mL에 용해시켰다. 0°C에서 DIAD 32 mg(0.15 mmol)으로 처리하고, 0°C에서 5분 동안 교반시킨 후 주변 온도에서 45분동안 교반시켰다. 휘발물질을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(3:1의 헥산:테트라히드로푸란)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<108> 실시예 14

<109>  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(R)-히드록시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소-피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$

<110>  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(R)-아세틸옥시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$  366 mg(0.58 mmol)을 메탄올 5 mL 및 테트라히드로푸란 5 mL에 용해시키고, 수산화리튬 0.8 mL(물 중 1M 용액, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시키고 용매를 진공 중에서 제거하였다. 산성화하고, 염화메틸렌 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 백색 거품을 얻었다.

<111> 다른 수행으로,  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(R)-아세틸옥시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$  100 mg(0.16 mmol)을 메탄올 5 mL 및 테트라히드로푸란 5 mL 중에 용해시키고, 수산화리튬 0.2 mL(물 중 1M 용액, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고 물 50 mL로 희석시키고, 산성화시키고, 디에틸 에테르 50 mL로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 물 50 mL로 2회 추출하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다.

<112> 두가지 수행으로 얻은 물질을 한데 합하고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피(30% 후, 50% 테트라히드로푸란/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 거품으로서 얻었다.

<113> 실시예 15

<114>  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(R)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소-피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$

<115> DIAD 31 mg(0.15 mmol), 트리페닐포스핀 39 mg(0.16 mmol) 및 무수 테트라히드로푸란 2 mL를 한데 합하고. 0°C로 냉각시키고, 아르곤 분위기하에서 30분 동안 교반시켰다. 고상물로서의  $[4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]]-7-[(1\text{-옥소-2(R)-히드록시-3-페닐프로필)아미노-}1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-옥타히드로-6-옥소피리도}[2,1-a][2]\text{벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐메틸 에스테르}$  59 mg(0.1 mmol)을 첨가한 후, 티오아세트산 11  $\mu\text{L}$ (0.15 mmol)를 즉시 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 가온시키고, 철야 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(40% 에틸 아세테이트/헥산 후, 50% 에



틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<116>

실시예 16

<117>

[4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(R)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산

<118>

아르곤 분위기하 주변 온도에서 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산, 디페닐 메틸 에스테르 51 mg(0.079 mmol)을 아니솔 4 방울 및 트리플루오로아세트산 1 mL에 용해시켰다. 45분 동안 방치시키고, 트리플루오로아세트산을 진공 중에서 제거하고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피(40% 에틸 아세테이트/헥산 50 ml 후, 5%아세트산이 첨가된 40% 에틸 아세테이트/헥산 50ml)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<119>

실시예 17

<120>

[4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산

<121>

[4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 57 mg(0.12 mmol)을 수산 화리툼 0.25 mL(물 중 1M, 0.25 mmol)를 함유하는 산소제거된 메탄올 3 mL에 용해시켰다. 아르곤 분위기하 주변 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 진공 중에서 부피를 1.5 mL로 감소시킨 후, 신속히 교반시킨 2M 염산 용액 2 mL를 적가하였다. 생성된 침전물을 수집하여 물로 세척하고 진공 데시케이터 중에서 1시간 동안 건조시켰다. 35°C에서 철야 건조시켜 표제 화합물을 정전 백색 분말로서 얻었다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

(a) 시클로헥세논을 염화술푸릴 및 차단된 염기와 순서대로 반응시켜 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온을 얻는 단계;

(b) 2-클로로시클로헥스-2-엔-1-온을 (S)-테트라히드로-1-메틸-3,3-디페닐-1H,3H-피롤로[1,2C][1,3,2]옥사자보롤 및 보란 테트라히드로푸란 착물 또는 보란 디메틸 술파이드 착물과 반응시켜 (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 얻는 단계;

(c) (R)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐알코올을 트리클로로아세트오니트릴과 반응시켜 (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민을 얻는 단계;

(d) (R)-2,2,2-트리클로로-1-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐옥시)-에틸리덴아민을 가열하여 (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드를 얻는 단계;

(e) (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드를 메탄올, 메탄올 또는 물과 반응시켜 (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 얻는 단계;

(f) (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민을 프탈이미도-L-페로알라닌 유도체와 반응시켜 (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드를 얻는 단계;

(g) (S)-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드를 메탄올의 존재하에 오존과 반응시키고 환원 마무리 처리 후 N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드 메틸 에스테르를 얻는 단계; 및

(h) N-[2(S)-[(6-옥소)-헥산산 메틸 에스테르]]-2-[2(S)-1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인돌-2-일]-3-페닐-프로피온아미드를 적당한 고리화 산과 반응시키는 단계를 포함하는 (S)-1-[2(S)-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르]의 제조 방법.

### 청구항 2

화합물 (S)-2,2,2-트리클로로-N-(2-클로로-시클로헥스-2-에닐)-아세트아미드.

### 청구항 3

화합물 (S)-2-클로로-시클로헥스-2-에닐아민.

## 요약

본 발명은 효소를 전환시키는 엔케팔리나제 및 안지오텐신의 억제제로서 유용한 [4S-4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,5,6,7,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 및 [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (R<sup>\*</sup>), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-옥소-2(S)-아세틸티오-3-페닐프로필)아미노]-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로-6-옥소-피리도[2,1-a][2]벤즈아제핀-4-카르복실산 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조에 있어서 유용한 중간체인 (S)-1-[2(S)-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-이소인도-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-피리딘-카르복실산 메틸 에스테르 및 그의 신규 중

간체의 신규 에난티오머 특이적 제조 방법에 관한 것이다.