

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 209/42

(45) 공고일자 1991년03월07일
(11) 공고번호 91-001438

(21) 출원번호	특1984-0000396
(22) 출원일자	1984년01월28일
(30) 우선권주장	P 3303112.6 1983년01월31일 독일(DE) P 3303139.8 1983년01월31일 독일(DE)
(71) 출원인	헥스트 아크티엔게젤샤프트 하인리히 벡커, 베른하르트 벡커 독일연방공화국 데-6230 프랑크푸르트 암 마인 80 브뤼닝스트라세 45
(72) 발명자	룰프 가이거 독일연방공화국 데-6000 프랑크푸르트 암 마인 50, 헤인리히-블레이커 스트라세 33 볼커 테츠 독일연방공화국 데-6328 호프헤임 암 타우누스 안 데르 탄 20 디이트리히 랭그너 독일연방공화국 데-6000 프랑크푸르트 암 마인 한자알레 109 한쯔외르그 우르바흐 독일연방공화국 데-6242 크론베르크/타우누스 레 라방도우스트라세 41 라이너 헤닝 독일연방공화국 데-6000 프랑크푸르트 암 마인 71 뮐크링거 베크 56
(74) 대리인	이병호

심사관 : 김호정 (특자공보 제2216호)

(54) 광학적 활성 비시클릭 이미노- α -카복실산 에스테르 라세미체의 분할방법

요약

내용 없음.

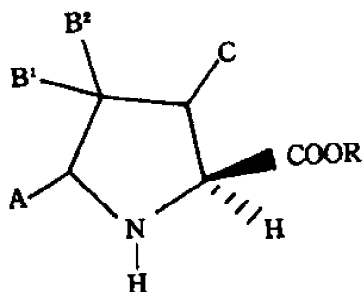
명세서

[발명의 명칭]

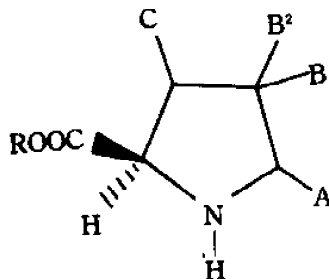
광학적 활성 비시클릭 이미노- α -카복실산 에스테르 라세미체의 분할방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 비시클릭 이미노- α -카복실산 에스테르의 라세믹 혼합물을 다음 일반식 (Ia) 및 (Ib)의 성분으로 분할시키는 방법에 관한 것이다.



(Ia)



(Ib)

상기식에서, R은 C₁₋₆ 지방족 라디칼, C₄₋₁₀ 지환족 라디칼, C₆₋₁₂ 방향족 라디칼 또는 C₇₋₁₅ 아르지방족 라디칼이며 ; (a) A 및 B¹은 수소이고, B² 및 C는 함께 일반식 -[CH₂]_n-(여기에서, n은 3, 4, 5 또는

60이다)쇄 또는 일반식 $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_q-$ [여기에서, $(p+q)$ 는 1, 2, 3 또는 4이다]쇄를 형성하거나 ; (b) C 및 B^2 는 수소이고, A 및 B^1 은 함께 일반식 $-(CH_2)_n-$ (여기에서, n 은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_q-$ [여기에서, $(p+q)$ 는 1, 2, 3 또는 4이다]쇄를 형성하거나 ; (c) A 및 C는 수소이고, B^1 및 B^2 는 함께 일반식 $-(CH_2)_m-$ (여기에서, m 은 4, 5, 6 또는 7이다)쇄를 형성한다.

디아스테레오머성 염을 결정화시킴으로써 아미노산의 라세미체를 분할시키는 반응은 널리 사용되는 방법이다[참조 : Boyle, Quart. Rev. **25**, 323(1971)]. 통상, N-아실화된 아미노산을 사용하며, 알칼로이드염기와 염을 결정화시킨 다음, 균일한 디아스테레오머성염을, 예를 들면, N-아실-아미노산을 산성 용액으로부터 추출시킴으로써, 분해시킨다[참조 : J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2541, 3251, (1949)]. 또한, 역으로 수행할 수도 있으며 광학적으로 활성인 산을 사용하여 아미노산 에스테르 또는 아미드를 결정화시킬 수도 있다[참조 : Chem. Ber. **86**, 1524(1953)].

예를 들면, 광학적으로 활성인 화합물(예 : 10-캄포술포산, 아비에트산, 타르타르산 또는 이들의 0-유도체)을 본 발명의 목적을 위하여 사용한다. 본 방법은 광학적으로 활성인 아미노산 에스테르를 추가의 합성용 출발 화합물로서 사용하는 것이 목적인 경우, 특히 적절하다. 이 경우에는, 초기에 N-아실 화합물을 제조한 다음, 광학적으로 활성인 염기를 사용하여 염을 형성함으로써 라세미체를 분할하고, 아실 라디칼을 분리한 다음 유리 아미노산을 에스테르화시키는 것은 유리하지 못하다.

지금까지는, 비시클릭 이미노- α -카복실산 에스테르를 위하여 적합한 방법이 공지되어 있지 않다. 모든 통상적인 산류는 라세미체를 분할시키는데 부적합하다는 것이 실험실 시험으로부터 입증되었다. 유럽특허 제A 37,231호로부터, 옥타히드로인돌-2-카복실산을 위하여, 광학적으로 활성인 α -페닐에틸아민을 사용하여 염을 통해 분할시킬 수 있는 라세미체의 N-벤조일 화합물을 사용하는 방법은 공지되어 있다. 그러나, 이 방법은 전술한 이유때문에, 추가의 합성을 위한 중간체로서 에스테르가 필요가 경우, 비경제적이다.

이제, 놀랍게도, 페닐핵을 함유하는 광학적으로 활성인 R- 또는 S-아미노산의 N-아실 유도체(예 : S-페닐알라닌, 티로신 또는 티로신 0-유도체)가 비시클릭 이미노- α -카복실산 에스테르를 위한 키랄 파트너(chiral partner)로서 부적합한 것으로 밝혀졌다. 이는, 통상 (S, S)- 또는 (R, R)-염이 자연 발생적으로 적합한 용매로부터 침전되는 반면, (S, R)- 및 (R, S)-염은 용액중에 잔류하기 때문이다. 단지 1단계만으로 95% 이상의 상태를 수득하고 1회의 재결정화로써 광학적으로 균일한 염을 고수율로 수득할 수 있으며, 이들을 공지된 방법으로 분해시킨다.

즉, 본 발명은, 페닐핵을 함유하는 광학적으로 활성인 N-아실화 R- 또는 S-아미노산을 사용하여 라세믹 에스테르의 염을 제조하고, 이것을 비양자성 유기용매 또는 탄소수 6 이하의 알콜로부터 재결정화시키고, 침전된 광학적으로 균일한 디아스테레오머성 염을 공지된 방법으로 분해시키고, 일반식 (1a) 및 (1b)의 에난티오머를 분리하고, 경우에 따라, 이것을 공지된 방법으로 가수분해하거나 가수소분해시켜 유리 산으로 전환시킴을 특징으로 하여, 비시클릭 이미노- α -카복실산 에스테르의 라세믹 혼합물을 디아스테레오머성 염을 결정화시킴으로써 일반식(1a) 및 (1b)의 성분으로 분할시키는 방법에 관한 것이다.

(a) A 및 B^1 이 수소이고, B^2 및 C는 함께 일반식 $-(CH_2)_n-$ (여기에서, n 은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_q-$ [여기에서, $(p+q)$ 는 1, 2, 3 또는 4이다]쇄를 형성하거나 ; (b) C 및 B^2 가 수소이고, A 및 B^1 은 함께 상기한 (a)에서 정의한 쇄중의 하나를 형성하는 일반식 (1a) 및 (1b)화합물의 라세미체를 분할시키는 것은 바람직하다.

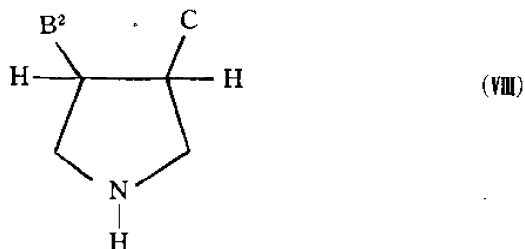
특히 바람직한 본 발명의 방법은 2개의 다리목(bridgehead) 수소원자가 시스배열을 가지며, COOR 그룹이 비시클릭환계에 대하여 엔도로 배향되는 일반식(1a) 및 (1b)의 라세믹 비시클릭 에스테르의 염을, 바람직하게는 결정체로서, 침전시키는 단계를 포함한다.

특히 적합한 이미노- α -카복실산 에스테르는 문헌[참조 : Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie(Methods of Organic Chemistry)", Vol. XV/1, Stuttgart, pp. 314-427(1974) ; 또는 Bodanszky 등, "Peptide Synthesis", 2nd edition, John Wiley & Sons(1976)]에 기술되어 있는 바와 같이 가수소분해시키거나 가수분해하여 분리할 수 있는, 지방족, 지환족 또는 아르지방족 알콜을 갖는 에스테르이다. 일반식(1a) 및 (1b) (여기에서, R은 임의로 NO_2 에 의해 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬, C_{4-8} 시클로알킬 또는 C_{7-13} 아르알킬이다)의 에스테르는 바람직하며, 특히 알킬의 탄소수가 4 이하인 알킬 에스테르 및 아르알킬 에스테르(예 : 벤질, 니트로벤질 또는 벤즈히드릴 에스테르)는 바람직하다.

페닐핵을 함유하는 적합한 N-아실화 아미노 카복실산의 예는 R- 또는 S-페닐알라닌, -C-페닐글리신, - β -페닐- α -아미노부티르산, -3, 4-디히드록시페닐알라닌, - β -페닐세린 및 -티로신의 유도체이다. R- 또는 S-페닐알라닌, -C-페닐글리신 및 -티로신의 N-아실유도체는 바람직하다.

사용할 수 있는 N-아실 보호그룹은 문헌[참조 : Houben-Weyl, Vol. XV/1, pp. 46-305 ; 또는 Bodanszky 등, "Peptide Synthesis", 2nd edition, John Wiley & Sons(1976)]에 기술되어 있는 통상적인 NH_2 보호그룹이다. C_{1-6} 알카노일, 특히 포말, 3급-부톡시카보닐 및 벤질옥시카보닐은 바람직하다. 경우에 따라, 존재하는 아 그룹중 어떠한 아 그룹이라도 C_{1-6} 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 3급-부틸, 펩티드 화학분야에서는 통상적인 벤질 또는 다른 아 보호그룹에 의해 0-알킬화될 수 있다[참조 : Houben-Weyl, Vol. XV/1 ; 또는 Bodanszky 등, "Peptide Synthesis", 2nd edition, John Wiley & Sons(1976)].

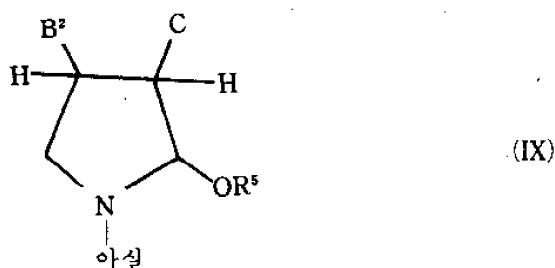
적합하고 바람직한 용매는 비양자성 유기용매(예 : 에스테르, 에틸 아세테이트 시클로헥산 및 테트



상기식에서, 다리목 수소원자는 서로에 대하여 시스 또는 트랜스 배열을 가지며, B² 및 C는 상기에서 정의한 바와 같다.

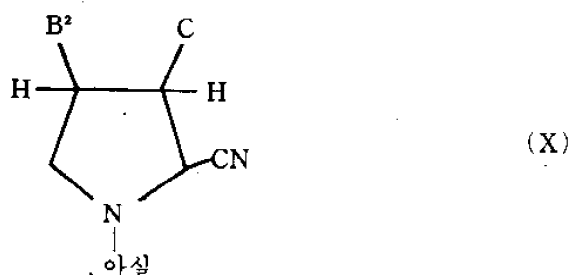
n이 1인 일반식(VIII)의 화합물은 문헌[참조 : R. Griot, Helv. Chim. Acta. **42**, 67(1959)]으로부터 공지되어 있으며, n이 2인 일반식(VIII)의 화합물은 문헌[참조 : C. M. Rice 등, J. Org. Chem. **21**, 1687(1955)]으로부터 공지되어 있다.

이들 일반식(VIII)의 화합물을 공지된 방법으로 아실화시키며, 이때 지방족 또는 방향족 아실 라디칼, 바람직하게는 아세틸 또는 벤조일 라디칼은 질소원자에 결합되고, 생성된 N-아실화화합물을 전도성 염(conducting salt)의 존재하에, 바람직하게는 0 내지 40°C에서 지방족알콜, 바람직하게는 C₁₋₄ 알콜, 특히 메탄올중에서 양극산화(anodic oxidation)(문헌[참조 : Liebigs Ann. Chem. 1719(1978)]과 유사한)시켜, 다음 일반식(IX)의 화합물을 형성한다.



상기식에서, B² 및 C는 상기에서 정의한 바와 같고, R⁵는 C₁₋₄, 알킬이다.

생성된 일반식(IX)의 화합물을, 문헌[참조 : Tetrahedron Letters, 141(1981)]에 기술된 방법으로 루이스산(Lewis acid)(예 : ZnCl₂, SnCl₂, SnCl₄, TiCl₄ 또는 BF₃-에테레이트, 바람직하게는 BF₃-에테레이트)의 존재하에 -60 내지 20°C, 바람직하게는 -40 내지 0°C에서 탄화수소 또는 할로겐화탄화수소, 에테르 또는 THF중에서 시안화트리메틸실릴과 반응시키고, 생성된 다음의 일반식(X)의 화합물은, 디아스테레오머혼합물을 재결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 분할시킨 후, 공지된 방법으로 산 또는 염기를 작용시켜 가수분해하여, R이 수소인 일반식(Ia) 및 (Ib)의 화합물을 수득하고, 이것을 에스테르화 시킨다.



상기식에서, 다리목 수소원자는 서로에 대하여 시스 또는 트랜스 배열을 가지며, CN 그룹은 탄소원자(4+n)상에 존재하는 다리목 수소원자에 대하여 시스위치에 있고, n, B² 및 C는 상기에서 정의한 바와 같다.

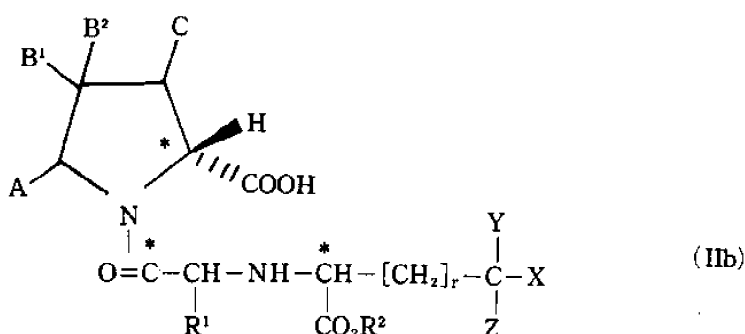
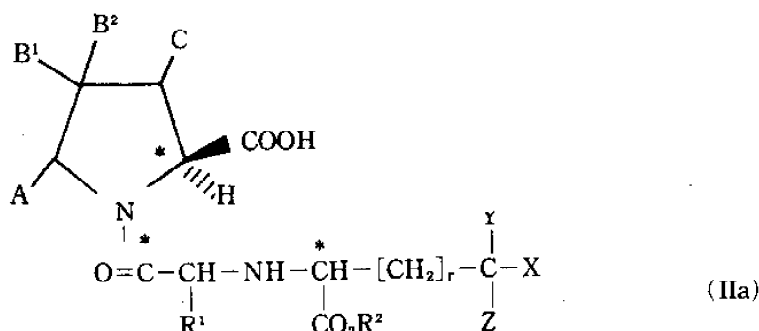
특히, HCl 또는 HBr을 니트릴그룹의 산 가수분해용 산으로서 사용한다. 이러한 경우 및 하기의 경우에서 에스테르화는 아미노산 화학분야에서 통상적인 방법으로 수행한다.

또한 본 발명은 2개의 다리목 수소원자가 시스 배열을 가지며, COOR 그룹은 비시클릭환계에 대하여 엔도로 배향되고, COOR 그룹에 대한 α 탄소원자는 R 또는 S 배열을 가지며, R은 임의로 NO₂에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, C₄₋₈ 시클로알킬 또는 C₇₋₁₃ 아르알킬이고, A, B¹, B² 및 C는 상기에서 정의한 바와같은 일반식(Ia) 또는 (Ib)의 광학적으로 균일한 화합물에 관한 것이고, 또한 R은 수소이고, (a) A 및 B¹은 수소이고, B² 및 C는 함께 일반식 -[CH₂]_n-[여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다]쇄 또는 일반식 -[CH₂]_p-CH=CH-[CH₂]_q-[여기에서, (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다]쇄를 형성하거나 ; b) C 및 B²는 수소이고, A 및 B¹은 함께 (a)에서 기술한 쇠중의 하나[여기에서, n은 3, 5 또는 6이고,

(p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다]인 일반식 (I a) 또는 (I b)의 화합물 및 이들의 염에 관한 것이다.

본 발명은 또한 일반식 (I a) 또는 (I b)(여기에서, A, B¹, B², C 및 R은 바람직하게는 상기에서 정의한 바와 같다)의 비시클릭 시스, 엔도-이미노- α -카복실산 에스테르의 디아스테레오머성 염에 관한 것이며, 페닐핵을 함유하며 상기에서 정의한 바와 같이 보호되는 광학적으로 활성인 N-아실화 R- 또는 S-아미노카복실산에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 광학적으로 순수한 일반식 (I a) 또는 (I b)의 화합물(여기에서, A, B¹, B² 및 C는 상기에서 정의하는 바와 같고, R은 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 라디칼, 임의로 치환된 C₄₋₁₀ 지환족 라디칼, 임의로 치환된 C₆₋₁₂ 방향족 라디칼 또는 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아르지방족 라디칼이다)을 축합제 또는, 경우에 따라, 이의 활성 에스테르의 존재하에, 광학적으로 순수한 다음 일반식(III)의 화합물과 반응시키고, 가수소분해시키거나 가수분해하여 라디칼 R을 제거한 다음, 생성된 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물을, 필요에 따라, 광학적으로 순수한 다음 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시킴을 특징으로 하여, 광학적으로 순수한 다음 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 제조하는 방법에 사용하는 광학적으로 순수한 일반식(I a) 또는 (I b)의 화합물의 용도에 관한 것이다.



상기식에서, (a) A 및 B¹은 수소이고, B² 및 C는 함께 일반식 -[CH₂]_n- (여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 -[CH₂]_p-CH=CH-[CH₂]_q- (여기에서, (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다)쇄를 형성하거나 ; (b) C 및 B²는 수소이고, A 및 B¹은 함께 일반식 -[CH₂]_n- (여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 -[CH₂]_p-CH=CH-[CH₂]_q- (여기에서, (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다)쇄를 형성하거나 ; (c) A 및 C는 수소이고, B¹ 및 B²는 함께 일반식 -[CH₂]_m- (여기에서, m은 4, 5, 6 또는 7이다)쇄를 형성하며 ; r은 0 또는 1이고 ; R¹은 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 라디칼, 임의로 치환된 C₃₋₉ 지환족 라디칼, 임의로 치환된 C₄₋₁₁ 지환족-지방족 라디칼, 임의로 치환되며 또한 부분적으로 수소화될 수 있는 C₆₋₁₂ 방향족 라디칼, 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아르지방족 라디칼, 임의로 치환된 C₈₋₁₃ 아로일지방족 라디칼, 환원자가 각각 5 내지 7개 또는 8 내지 10개이며, 이들 환원자중 1 또는 2개는 황 또는 산소원자이고/이거나 1 내지 4개는 질소원자인 임의로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 라디칼, 또는 임의로 보호되는 자연발생적인 아미노산의 측쇄이고 ; R²은 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 라디칼 또는 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아르지방족 라디칼이며 ; Y는 수소 또는 히드록실이고 ; Z는 수소이거나 ; Y 및 Z는 함께 산소이며 ; X는 지방족 C₁₋₆ 라디칼, C₅₋₉ 지환족 라디칼, 임의로 치환된 C₆₋₁₂ 방향족 라디칼, 또는 인돌릴이고 ; 일반식(IIa) 및 (IIb)에서 별표(*)를 표시한 탄소원자는 각각 독립적으로 R- 또는 S-배열을 가질수 있으며 ; 일반식(III)에서 별표(*)를 표시한 2개의 탄소원자

는 (S, R), (R, S), (R, R) 또는 (S, S) 배열을 가질 수 있다.

본 발명에 따르는 바람직한 실시태양의 방법은 r 이 0 또는 1이고 ; R은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{7-9} 아르알킬이며 ; R^1 은 임의로 아미노, C_{1-6} 아실아미노 또는 벤조일아미노에 의해 치환될 수 있는 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{5-9} 시클로알킬, C_{5-9} 시클로알케닐, C_{5-7} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬, 각각 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시 또는 할로겐에 의해 치환될 수 있는 C_{6-12} 아릴 또는 부분적으로 수소화된 아릴, 모두, 상기에서 정의한 바와 같이 아릴 라디칼에서 치환될 수 있는 C_{6-12} 아릴- C_{1-4} 알킬 또는 C_{7-13} 아로일- C_{1-2} 알킬, 환원자가 각각 5 내지 7개 또는 8 내지 10개이며, 환원자중 1 또는 2개는 황 또는 산소 원자이고/이거나 1 내지 4개는 질소원자인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 라디칼, 또는 임의로 보호되는 자연발생적인 아미노산의 측쇄이고 ; R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{6-12} -아릴- C_{1-4} 알킬이며 ; Y는수소 또는 히드록실이고 ; Z는 수소이거나, Y 및 Z는 함께 산소이며 ; X는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 히드록실, 할로겐, 니트로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노 및/또는 메틸렌디옥시에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{5-9} 시클로알킬 또는 C_{6-12} 아릴이거나, 3-인돌린인 일반식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 제조하는 것을 포함한다.

일반식 (IIa)의 S, S, S-화합물을 제조하는 것은 바람직하다.

후술하는 바와 같은 본 문맥에서는, 아릴이 바람직하게는 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸을 포함하는 것으로 이해된다. 알킬은 직쇄이거나 측쇄일 수 있다.

환원자가 각각 5 내지 7개 또는 8 내지 10개이며, 이들 환원자는 상기에서 정의한 바와 같은 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 라디칼의 예로는, 티에닐, 벤조[b]티에닐, 푸릴, 피라닐, 벤조푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸릴, 신놀리닐, 프테리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 또는 이소티아졸릴을 포함한다. 또한, 이들 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 수소화될 수 있다.

R^1 이 자연발생적인 보호된 α -아미노산(예 : 보호되거나 임의로 치환된 Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Trp, His 또는 Hyp)의 측쇄인 경우, 바람직한 보호그룹은 펩티드 화학분야에서 통상적인 그룹이다.[참조 : Houben-Weyl, Vol. XV/1 및 XV/2]. R^1 이 리신의 보호된 측쇄인 경우, 공지된 아미노 보호그룹, 특히 C_{1-6} 알카노일은 바람직하다. 티로신을 위하여 바람직한 O-보호그룹은 메틸 또는 에틸이다.

지금까지는, 광학이성체 혼합물로부터 출발하는, 일반식 (IIa) 또는 (IIb) 화합물의 광학이성체 혼합물을 제조하는 공지된 방법에서, 광학적으로 순수한 목적하는 일반식 (IIa) 또는 (IIb)의 광학이성체를 제조하기 위하여, 동화분리방법(elaborate separating procedure)을 이용하여 반응혼합물을 분리시킬 필요가 있었다. 본 발명에 따르는 광학적으로 균일한 일반식 (Ia) 또는 (Ib)의 이미노- α -카복실산 에스테르를 광학적으로 균일한 일반식(III)의 화합물과 반응시킴으로써, 광학적으로 균일한 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 특이하게 합성할 수 있게 되었다. 목적하는 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물은 동화분리법을 이용하지 않고도 고수율로 수득한다.

일반식(III)의 화합물은 전술한 문헌에 기술되어 있으며 유럽 특허 제A46,953호로부터 공지되어 있다. 유럽 특허 제A37,231호로부터, 일반식(III)의 화합물을 3급-부틸 1-(2 α , 3 α β , 7 α β)-옥타히드로-[1H]-인돌-2-카복실레이트와 반응시킨 후, 3급-부틸 에스테르를 제거하는 중에 상응하는 일반식(IIb)의 옥타히드로인돌 유도체가 생성되는 반응이 공지되어 있다.

그러나, 이 반응을 C 및 B²가 각각 H이고 A+B¹은 (CH₂)₄인 일반식 (Ia) 또는 (Ib) 화합물의 반응으로 제한할 필요가 있었으며, 지금까지는 단지 N-벤조일 화합물의 사용, S- α -페닐에틸아민을 사용하는 디아스테레오머성 염의 결정화, N-벤조일 화합물의 유리화, 벤조일그룹의 제거, 및 에스테르화를 통한 복잡한 방법으로만 제조할 수 있었다.

지금까지는 이 반응순서를 본 발명에 따르는 일반식 (Ia) 및 (Ib)의 중간체로 옮길 수 없었다. 광학적으로 활성인 카복실산 또는 술폰산을 사용하여 통상의 디아스테레오머성 염을 분리함으로써 일반식(IIa) 및 (IIb) 화합물의 라세미 혼합물을 분할시킬 수도 없었다. 일반식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 처음으로 전술한 방법에 의한 후속 반응으로 제조되어 왔다.

본 발명에 따르는 방법은, 일반식(III)의 화합물을, 독일연방공화국 특허원 제P 32 26 768.1호로부터 인 경로에 의해, 광학적으로 순수한 형태로 직접 제조할 수 있기 때문에 특히 경제적으로 효과적이다. 그러나, 이 특허원에서는 여전히, 이들 중간체를 라세믹 아미노산과 반응시키고, 추가의 정제단계에 의해 광학적으로 순수한 일반식(IIa) 및 (IIb)의 화합물로 전환시킬 필요가 있다.

즉, 바람직하게는 일반식(III)의 S, S-화합물을 사용하여 수행하는, 본 발명에 따르는 방법은, 나머지의 모든 공지된 방법에서, 약간의 복합체이기도 한 광학이성체 혼합물의 크로마토그래피 또는 결정화로 인한 큰 손실을 허용해야 하기 때문에, 보호된 화합물의 경제적으로 가장 효과적인 제조방법을 나타낸다.

축합 단계는, 예를 들면, 문헌[참조 : Houben-Weyl, Vol. XV ; 또는 Gross, Meierhofer, "The Peptides-Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 1 ; "Major Methods of Peptide Bond Formation, Part A", Academic Press, N. Y. (1979)]에 기술되어 있는 바와 같이, 약간의 라세미화를 포함하는 통상의 펩티드 합성방법중의 한 방법에 의해 수행된다. 문헌[참조 : Chem. Ber. 103, pp. 788-798 (1979)]에 기술되어 있는 DCC/HOBt 방법은 특히 유리하다. 본 문맥에서는, 라디칼 R¹중의 반응성 작

용기가 일시적으로는 펩티드 화학분야에서 공지된 방법에 의해 보호되어야 함을 고려해야 한다[참조 : Houben-Weyl, Vol. XV ; 또는 Bodanszky 등, "Peptide Synthesis", 2nd edition, John Wiley & Sons (1976)].

광학적으로 균일한 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물은 R 및, 필요한 경우, R²를 제거한 후, 동화본 리법을 이용하지 않고도 공지된 방법으로 고수율로 수득한다.

일반식(IIa) 및 (IIb)의 화합물, 및 이들의 염은 장시간-지속적이며 강력한 혈압 강하활성을 갖는다. 이들은 안지오텐신 전환 효소(ACE, angiotensin converting enzyme)의 강력한 억제제이며, 각종 병원성 고혈압을 억제하기 위하여 사용할 수 있다. 이러한 유형의 ACE 억제제는, 예를 들면, 미합중국 특허 제4,344,949호, 유럽 특허 제A49,658호, 유럽 특허 제A46,953호, 유럽 특허 제A50,800호 및 유럽 특허 제A79,022호로부터 공지되어 있다.

또한, 이들을 혈압강하, 혈관확장 또는 이노활성을 갖는 기타의 화합물과 혼합할 수도 있다. 이들 종류의 활성화합물의 전형적인 예는, 예를 들면, 문헌[참조 : Erhardt-Ruschig, "Arzneimittel(Drugs)", 2nd edition, Weinheim (1972)]에 기술되어 있다. 이들을 정맥내, 피하 또는 경구투여할 수 있다.

경구투여시의 투여량은 통상, 정상 체중의 성인환자 1인을 위한 1회 투여량당 1 내지 500mg, 바람직하게 1 내지 100mg이다. 지금까지는 유독성이 관찰되지 않았기 때문에, 격심한 경우에는 투여량을 상승시킬 수 있다. 또한, 투여량을 감소시킬 수도 있으며 이노제와 동시에 투여하는 경우에 특히 적절하다.

본 발명에 따르는 화합물은 적절한 약제학적 제형으로 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 경구투여를 위해서는, 활성화합물을, 이러한 목적을 위하여 통상적인 첨가제(예 : 부형제, 안정화제 또는 불활성 희석제)와 혼합하며, 통상의 방법으로, 투여하는데 적합한 형태(예 : 정제, 피복정제, 경질 젤라틴 캡슐제 ; 수성, 알콜성 또는 유성 현탁제 ; 또는 수성, 알콜성 또는 유성 액제)로 전환시킨다. 사용할 수 있는 적합한 불활성 부형제의 예는 아라비아고무, 탄산마그네슘, 인산칼슘, 유당, 포도당 또는 전분, 특히 옥수수 분말이다. 건성 또는 습윤성 과립 입체로서 제형할 수 있다. 적합한 유성 부형제 또는 용매의 예는 식물성 또는 동물성유(예 : 해바라기유 또는 여간유)이다.

피하 또는 정맥내 투여를 위해서는, 활성화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염을, 필요한 경우 이러한 목적을 위하여 통상적인 물질(예 : 가용화제, 유화제 또는 기타의 보조제)을 사용하여 액제, 현탁제 또는 유제로 전환시킨다. 신규한 활성화합물 및 상응하는 생리학적으로 허용되는 염을 위하여 적합한 용매의 예는 물, 생리식염수 또는 알콜(예 : 에탄올, 프로판디올 또는 글리세롤)이지만, 또한 당 용액(예 : 포도당 또는 만니톨용액) 또는 언급한 각종 용매 또는 용액 혼합물이기도 하다.

하기 실시예는 본 발명을 설명하지만, 본 발명을 이들 특정 실시예로만 제한하고자 하려는 의도는 아니다.

[실시예 1]

벤질 (1S, 3S, 5S)-2-아자비시클로[3.3.0]

옥탄-3-카복실레이트 염산염[(S)-Aoc-OBzl-HCl로 약칭함]

(A) 메틸 2-아세틸아미노-3-(2-옥소시클로펜틸)프로피오네이트 :

DMF(1.5ℓ)중의 메틸 3-클로로-2-아세틸 아미노프로피오네이트(269g) 및 시클로펜테노피롤리딘(257g)을 실온에서 24시간 동안 유지시킨다. 혼합물을 진공중에 증발시키고, 잔사를 소량의 물중에서 용해시키고, 진한 염산으로 pH 2로 조정된 다음 용액을 매회 에틸 아세테이트(4ℓ)로 2회 추출시킨다. 담황색 오일은 유기상을 증발시키는 중에 수득한다(수율 : 290g).

¹H-NMR : 2.02(s, 3H), 3.74(s, 3H), 4.4-4.8(m, 1H), (CDCl₃)

분석 :

계산치 : C ; 58.1, H ; 7.54, N ; 6.16

실측치 : C ; 58.5, H ; 7.2, N ; 6.5

(B) 시스, 엔도-2-아자비시클로[3.3.0]옥탄-3-카복실산 염산염

(A)에서 제조한, 2N 염산(1.5ℓ)중의 아세틸 아미노 유도체(270g)를 환류하에서 45분 동안 비등시킨다. 혼합물을 진공중에 증발시키고, 잔사를 빙초산중에 용해시킨 다음, Pt/C(10% Pt)(5g)를 첨가하고, 5bar에서 수소화시킨다. 여과한 후, 여액을 증발시키고 잔사를 클로로포름/디이소프로필 에테르로부터 결정화시킨다(융점, 205 내지 209℃ ; 수율, 150g).

(C) 라세믹 Aoc-OBzl · HCl

벤질알콜(1.2ℓ, 11.5몰)을 -10℃로 냉각시킨다. 냉각시키고 교반하면서, 티오닐 클로라이드(126ml, 1.73몰)를 적가한 다음, 조 Aoc · HCl(126.5g, 0.66몰)을 -10℃에서 교반하면서 첨가한 다음, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한다. 이어서, 교반하면서 온도를 20 내지 25℃로 서서히 상승시키고, 생성물을 5시간 이내에 용해시킨다. 방배 방치시킨 후, 교반하면서 갈색 용액을 디이소프로필 에테르(4.0ℓ)에 첨가한다. 1시간 후, 침전된 결정체를 여과하고, 디이소프로필 에테르로 세척한 다음, 진공중에 건조시킨다. 추가의 침전물은 방배 혼합된 디이소프로필 에테르 용액에서 분리시킨다(수율 : 168.5g, 90.6%).

(D) (S) -Aoc-OBzl · Z-Phe-OH

라세믹 Aoc-OBzl · HCl(166.0g, 0.589몰) 메틸렌 클로라이드(500ml)에 현탁시키고 물(250ml)중의 NaOH(25g, 0.625몰)로 완전히 진탕시켜 용액을 수득한다. 잠시 후, 초기에 형성된 에멀전을 분리한다. 메틸렌 클로라이드상을 분리하고, 0.1N NaOH(100ml)로 세척한 다음 매회 물(50ml)로 2회 세척하고 혼합된 수성상을 매회 메틸렌 클로라이드(100ml)로 2회 추출한다. 혼합된 메틸렌 클로라이드상을 황산나트륨상에서 건조시키고 온화한 조건하에 수퍼프 진공으로 증발시킨다. 잔류하는 오일을 즉시 에틸 아세테이트(100ml)중에서 용해시키고, 에틸 아세테이트(200ml)중의 N-벤조일 옥시카보닐-S-페닐알라닌(Z-Phe-OH)(117.6g, 0.39몰)을 첨가한다. 플라스크를 에틸 아세테이트(100ml)로 세정한다. 시클로헥산(1,600ml=용량당 4회의 양)을 실온에서 교반하면서 투명한 용액에 첨가한다. 스크래칭(scratching)시킨 후, 결정화를 시작하고, 밤새 냉실에 방치시킴으로써 결정화를 완결시킨다. 결정성 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트/시클로헥산(1+4)(250ml)으로 세척한 다음 건조시킨다(수율, (S)-Aoc-OBzl · Z-Phe-OH 133.6g, 50.9%, 이론치의 102%에 상응함 ; 융점, 101 내지 103℃ ;

$[\alpha]_D^{27}$: -5.3° (C=1, 메탄올).

에틸 아세테이트/시클로헥산(1 : 1)으로부터 재결정화시킨 후, Z-Phe-OH 염에 대하여 하기의 자료를 밝혀낸다(융점, 103 내지 104℃, $[\alpha]_D^{27}$: -6.1° (C=1, 메탄올)).

(E) (S)-Aoc-OBzl · HCl

(D)에 따라 수득한 Z-Phe-OH 염(63.0g, 0.142몰)을 메틸렌 클로라이드(300ml)에 용해시키고, 용액을 물(약 150ml)중의 NaOH(6.0g, 0.15몰)로 완전히 진탕시킨다. 소량의 불용성물때문에 상은 몇번 분리된다. 메틸렌 클로라이드상을 분리하고, 0.1N NaOH(50ml)로 세척하고 매회 물(50ml)로 2회 세척하여 건조시킨다. 용액을 약 100ml가 되도록 증발시키고, 디이소프로필 에테르(100ml)로 희석하고, 교반하면서 에테르중의 6N HCl(25ml)을 첨가한다. 1시간 후, 혼합물을 여과하고, 침전물을 디이소프로필 에테르로 세척하여 건조시킨다(수율, 32.5g, 81.3% ; 융점, 185 내지 186℃ ; $[\alpha]_D^{30}$: -42.5° (C=1, 물)).

메틸렌 클로라이드를 진공중에 염기성 수성상으로부터 제거하고, 이것을 진한 HCl로 산성화시킨다. 침전된 Z-Phe-OH를 물로 세척하고 건조시킨다.

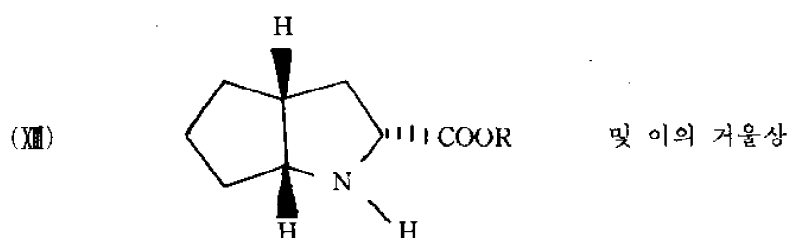
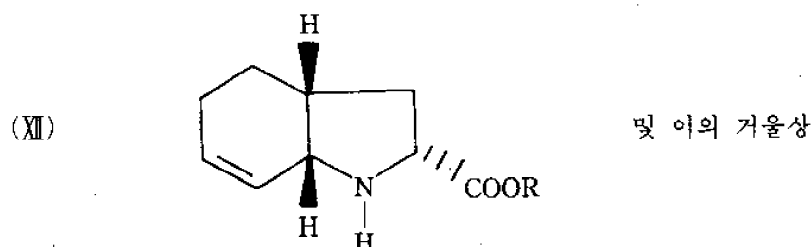
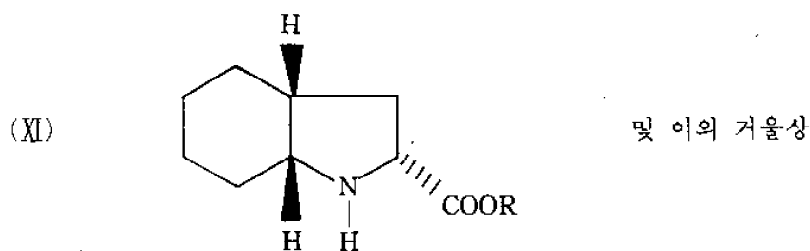
R-화합물 및 추가의 Z-Phe-OH는 기술한 방법으로 실시예 1(D)의 메틸렌 클로라이드 모액으로부터 수득한다.

[표 1]

실시예 번호	아미노- 카복실산	에스테르산 R	디아스테레오머성 염					최종생성물		
			용매	융점	$[\alpha]_D^{20}$ (C=1, MeOH)	산 성분	융점	S-형태 $[\alpha]_D^{20}$ (C=1, H ₂ O)	융점	R-형태 $[\alpha]_D^{20}$ (C=1, H ₂ O)
2	XX	메틸 Z-Phe-OH	디에틸 에테르	115-116℃	+ 5.8°	TosOH	191-192℃	-12.9°	190-192℃	+12.6°
3	XX	벤질 Z-Phe-OH	에틸 아세테이트 /시클로헥산	104-105℃	+ 6.2°	HCl	184-186℃	-41.2°	183-185℃	+42.5°
4	XX	벤질 Z-Phe-OH	이소프로판올	103-104℃	- 6.0°	HCl	182-185℃	-39.9°		
5	XX	벤질 Z-R-Pho-OH	에틸 아세테이트 /시클로헥산	102-104℃	+ 4.4°	HCl			185-186℃	+41.9°
6	XX	벤질 Z-Pgl-OH	에틸 아세테이트	128-130℃	+32.1°	HCl	184-185℃	-40.9°		
7	XX	벤질 Z-Tyr-OH	에틸 아세테이트 /시클로헥산	125-126℃	- 0.4°	HCl	184-185℃	-41.6°		
8	XX	벤질 Z-Tyr (But)-OH	에틸 아세테이트 /시클로헥산	104-105℃	- 3.4°	HCl	181-183℃	-40.0°		
9	XX	벤질 For-Phe-OH	이소프로판올	107-109℃	+ 1.7°	HCl	178-181℃	-39.1°		
10	XX	니트로 벤질 Z-Phe-OH	에틸 아세테이트	122-124℃	- 1.3°	TosOH		-29.8°		
11	XI	벤질 Z-Phe-OH	에틸 아세테이트 /시클로헥산	106-107℃	-13.5°	TosOH	152-153℃	-36.2°		
12	XI	에틸 Z-Phe-OH	에틸 아세테이트 /시클로헥산	107-108℃	+47.1°	HCl		+68.4°		

표 1의 [시스.엠펙도]-아미노- α -카복실산 에스테르를 제조하고 유사한 방법으로 라세미체로 분할시킨다. 이 표에는 광학적으로 활성인 결정화 파드니, 및 에스테르 염산염 또는 에스테르 토실레이트 형태의 염 및 최종생성물의 용매, 수율 및 특성을 기술하고 있다.

표 1의 설명



유리 이미노카복실산은 에스테르를 가수분해하거나 가수소분해시킴으로써 제조할 수 있다.

[실시예 13]

N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-2-시스, 엔도-아자비시클로[3.3.0]옥탄-3S-카복실산

(A) 벤질 N-(2S-카보에톡시-3-페닐프로필, -S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비시클로[3.3.0]옥탄-3S-카복실레이트

실시예 1(E)에 따라 제조한 벤질 에스테르 염산염(14g)은 알칼리성 수용액을 디에틸 에테르와 함께 진탕시킴으로써 추출시킨 후, 에테르를 증류 제거하여 추출함으로써 유리 에스테르로 전환시키고, 디메틸포름아미드(200ml)중의 HOBt(6.7g), N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닌(13.8g) 및 디시클로헥실카보디이미드(10.2g)와 반응시킨다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 침전된 디시클로헥실우레아를 여과제거하고, 여액을 증발시킨 다음, 잔사를 에틸 아세테이트(1ℓ)에 용해시키고 이 용액을 5% NaHCO₃ 용액(3×500ml)으로 진탕시킴으로써 추출시킨다. 유기상을 증발시킨다.

생성물(22.4g, 90%)을 오일로서 수득한다. 하기 특성을 갖는 S, S, S-화합물의 ¹H NMR : 1.20(d, 3H), 1.27(t, 2H), 4.17(q, 3H), 5.13(s, 2H), 7.18(s, 5H), 7.32(s, 5H) (CDCl₃).

C₃₀H₃₈N₂O₅에 대한 분석 :

계산치 : C ; 71.1, H ; 7.56, N ; 5.53

실측치 : C ; 70.8, H ; 7.8, N ; 5.7

(B) N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비시클로[3.3.0]옥탄-3S-카복실산

실시예 1(E)로부터인 S, S, S-벤질 에스테르(8.0g)를 에탄올(100ml)에 용해시키고, 벤질그룹은 대기 압하에 10% Pd/C(0.5g)를 첨가하여 가수소분해시킴으로써 제거한다. 이 반응은 또한 반응시간을 단축시키는 승압하에서도 수행할 수 있다. 계산한 수소량을 용해시킨 후, 촉매를 여과제거하고 여액을 진공중에서 증발시킨다. 쓰비터성 이온은 에테르로부터 실질적인 정량 수율로 결정화시킨다.

용점 : 110 내지 112°C(분해).

염산염(120°C 이상에서 분해)은 동량의 염산을 첨가하여 수득할 수 있다.

C₂₃H₃₂N₂O₅에 대한 분석 :

계산치 : C ; 66.3, H ; 7.7, N ; 6.73

실측치 : C ; 66.1, H ; 7.8, N ; 6.6

^1H NMR 및 질량 스펙트럼으로 분석한 결과, 제시한 구조와 일치하였다.

$[\alpha]_D^{25} = +15.6^\circ$ (C=1, 메탄올).

[실시예 14]

N-(1S-카보에톡시-2-벤조일에틸)-O-에틸-S-티로실-시스, 엔도-2-아자비시클로[3.3.0]옥탄-3S-카복실산

(A) N-(1S-카보에톡시-2-벤조일에틸)-O-에틸-S-티로신 벤질 에스테르

에탄올(100mL)중의 에틸 벤조일아크릴레이트(24g)를 첨가하여 트리에틸아민(0.5mL)의 존재하에 O-에틸-S-티로신 벤질 에스테르(30g)와 반응시키고, 용액을 증발시키고 잔사를 디에틸 에테르/석유 에테르(1 : 1)로 온침시킨 다음 진공중에 건조시킨후, RS, S-화합물(42g)을 수득한다. 에틸 아세테이트/시클로헥산(1 : 3)계를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 디아스테레오머를 분할시킨다(수율, S, S-화합물(17g)).

(B) N-(1S-카보에톡시-2-벤조일에틸)-O-에틸-S-티로신

아세트산(800mL)중의 (A)에 따라 수득한 화합물(17g)을 100bar 하 실온에서 Pd/C(10%)(4g)를 사용하여 수소화시킨다. 에틸 아세테이트/시클로헥산(1 : 3)을 용매로 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피한 후 잔사를 증발시킴으로써 건조시킨 수율 : 표제 화합물(12g)을 박층 크로마토그래피로 분석한 결과, 실질적으로 균일한 것으로 밝혀졌다(용점, 205 내지 213°C).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (399.5)에 대한 분석 :

계산치 : C ; 69.15, H ; 7.31, N ; 3.50

실측치 : C ; 69.5, H ; 7.4, N ; 3.3

(C) N-(1S-카보에톡시-2-벤조일에틸)-O-에틸-S-티로실-시스, 엔도-2-아자비시클로[3.3.0]옥탄-3S-카복실산

실시예 1(E)에 따라 수득하며 디에틸 에테르로 진탕시킴으로써 알칼리성 용액으로부터 추출시킨 유리 벤질 에스테르(8g)를 실시예 13(A)와 유사하게, 1-히드록시벤조트리아졸(2.7g)의 존재하에, 디시클로헥실카보디이미드(4.4g)를 사용하여 실시예 14(B)에 따라 수득한 화합물(8g)과 반응시키고, 오일상 벤질 에스테르(14.3g)를 중간체로서 수득한다.

^1H NMR 및 질량 스펙트럼으로 분석한 결과, 제시한 구조와 일치하였다.

에탄올(50mL)중의 벤질 에스테르를 대기압하 Pd/C상에서 촉매적으로 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고 용매를 증발 제거한 후, 남은 고형 잔사를 디에틸 에테르/석유 에테르로 온침시키고 건조시킨다(수율 : 11.2g).

[실시예 15]

N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-O-에틸-S-티로실-시스, 엔도-2-아자비시클로[3.3.0]옥탄-3S-카복실산

(A)와 유사한 단계에서 O-에틸-S-티로신 벤질 에스테르를 사용하고 표제 화합물을 수득하는 것 외에는 실시예 14에 기술한 바와 같이 실시하며, ^1H NMR 스펙트럼으로 분석한 결과, 제시한 구조와 일치하였다.

^1H NMR(CDCl_3) : 1.2 내지 3.0(m, 15H), 1.27(t, 3H), 1.4(t, 3H), 3.0 내지 4.3(m, 4H), 3.8 내지 4.2(m, 4H), 6.5 내지 7.1(2d, 4H), 7.3(s, 5H) .

[실시예 16]

N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-2-아자스피로[4.5]데칸-3S-카복실산

(A) 1-(디에톡시에틸)시클로헥산카보니트릴

무수 디에틸아민(51.7mL, 0.5몰)을 보호기체하 -10°C 에서 hexan중의 15% n-부틸리튬 용액(312.5mL, 0.5몰)에 적가한다. 혼합물을 20분 동안 교반한 다음 -70°C 로 냉각시킨다. 시클로헥산카보니트릴(54.6g)을 30분에 걸쳐 적가하고, 30분이 더 지난 후, 브로모아세트알데히드 디에틸 아세탈(98.5g)을 1시간 이내에 첨가하고 혼합물을 저온에서 24시간 동안 방치시킨다. 이어서, 실온으로 가온하고, 얼음(100g)을 첨가한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 2회 추출시키고, 유기상을 황산나트륨상에서 건조시킨 다음, 진공중에 증발시키고 잔사를 진공 증류시킨다(수율, 90g(이론치의 약 80%); 비점, 8토어(10.7mbar)에서 78 내지 79°C).

(B) 1-아미노메틸-1-(디에틸옥시에틸)시클로헥산

디에틸옥시시클로헥산카보니트릴(90g)을 에탄올(1L)에 용해시키고, 나트륨(60g)을 첨가한다. 금속을 용해시킨 후, 물(100mL)을 첨가하고 용매를 진공중에서 충분히 제거한다. 물(300mL)을 잔사에 첨가하고 혼합물을 에테르($3 \times 200\text{mL}$)로 추출시킨다. 에테르성 상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨 다음 진공중에 증류시킨다(수율, 83g(이론치의 약 90%); 비점, 8토어(10.7mbar)에서 69 내지 72°C).

(C) 2-아자스피로[4.5]데칸-3-카보니트릴

아미노메틸디에틸옥시시클로헥산(80.2g)을 보호기체(N_2 또는 Ar)하에서 약 1시간 동안 에탄올(300mL)과 1N 염산(300mL)과 혼합물에서 교반한다.

출발생성물을 완전히 제거한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 용액은 2N 수산화나트륨 용액을 첨가함으로써 신속하게 pH 5로 조절한다. 방조산(300mL) 즉시 첨가하고(pH : 약 3), 혼합물을 -10℃로 냉각시킨 다음 시안화나트륨(17.5g)을 첨가한다. 반응용기를 밀폐시키고 실온에서 약 5시간 동안 방치시킨다. 반응은 박층 크로마토그래피법(에틸 아세테이트/석유 에테르 2 : 1) (슈프스 염기(Schiff's base) $R_f=0.6$ 내지 0.7 ; 아미노산 니트릴 $R_f=0.28$)을 이용하여 완결된 것을 확인하고 반응용액을 건조되도록 증발시킨다. 조아미노산 니트릴은 즉시 실시예 16(D) 또는 (E)에 따라 더 진행시킨다.

(D) 2-아자스피로[4.5]데칸-3-카복실산

4N 염산(250mL)을 실시예 16(C)에서 수득한 아미노산 니트릴 절반에 첨가하고, 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열한다. 누출되는 미량의 시안화수소산을 적절한 방법[예 : 동결석출, 염기성 철(II) 염 용액중에서의 흡수]으로 제거한다. 용액을 중성화시키고, 건조되도록 증발시킨 다음 n-부탄올로 수회 추출시킨다. 유기상을 증발시켜 수득한 잔사를 (a) 클로로포름/디이소프로필 에테르로부터 결정화시켜 염산염을 수득하고, 필요한 경우, 에탄올과의 혼합물로부터 다시 침전시키거나 (b) 이온 교환기[예 : IR 45(OH형)(Amberlite®)]로 교반함으로써 수용액중에서 정제시키고, 물을 제거한 후, 프비터성 이온을 에탄올/에테르로부터 결정화시킨다((a)로부터의 수율, 31 내지 32g(82%) ; 융점, 205℃(분해), 염산염).

(E) 벤질 2-아자스피로[4.5]데칸-3-카복실레이트 염산염

실시예 16(C)에 따라 수득한 아미노산 니트릴 절반을 벤질 알콜(70mL)에 용해시킨다. HCl 기체의 느린 스트림은 실온에서 5분 동안 용액을 통과시킨 다음, 실온에서 2 내지 3시간 동안 유지시키고, 진공중에 증발시켜 작은 용량으로 만든 다음, pH 8.5로 되고 벤질 에스테르를 에틸 아세테이트로 추출할 때까지 중탄산나트륨 수용액을 첨가한다. 유기상을 건조시키고, 동량의 에테르성 염산을 첨가한 다음 혼합물을 증발시킨다. 잔사를 디이소프로필 에테르로부터 결정화시키고 메틸렌 클로라이드/디이소프로필 에테르로부터 재결정화시킬 수 있다(수율, 43g(약 80%) ; 융점, 145℃(분해)).

(F) 벤질-2-아자스피로[4.5]데칸-3S-카복실레이트 염산염

실시예 16(E)에 따라 수득한 라세믹 염산염은 실시예 1(D) 및 (E)와 유사하게 라세미체로 분할시킨다.

(G) 벤질 N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-2-아자스피로[4.5]노난-3S-카복실레이트

벤질 2-아자스피로[4.5]노난-3S-카복실레이트 염산염(15.6g), 1-히드록시벤조트리아졸(6.7g) 및 (S, S)-N-(1-카보에톡시-3-페닐프로필)알라닌(13.8g)을 DMF(200mL)에 용해시키고, 디시클로헥실카보디이미드(10.2g)와 밤새 반응시킨다. 3급 염기(예 : 6.4mL의 N-에틸모르폴린)를 첨가함으로써 수율이 단지 소량 상승된다. 침전된 DC-우레아를 여과 제거하고, 여액을 진공중에 증발시킨 다음, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 용액을 중탄산나트륨 수용액으로 진탕시킴으로써 추출시킨 다음, 유기상을 고형 황산나트륨상에서 건조시키고 다시 증발시킨다. 1H NMR 스펙트럼($CDCl_3$ 중)으로 구조를 확인한다.

(H) N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-2-아자스피로[4.5]노난-3S-카복실산

실시예 16(G)에서 수득한 벤질 에스테르를 메탄올(200mL)에 용해시키고 벤질그룹은 Pd/C(10% Pd)(1g)로 가수소분해시켜 제거한다. 수소가 완전히 흡수된 후, 혼합물을 여과하고 여액을 진공중에 증발시킨다. 고형 프비터이온성 디펩티드 유도체의 흡수성 발포제는 진공중에 펜탄을 첨가하여 제조할 수 있다. $[\alpha]_D^{25}=38.3^\circ$ (C=1, 메탄올).

[실시예 17]

N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2, 3, 3a, 4, 5, 7a-헥사히드로[1H]인돌-2S-카복실산

(A) 메틸 시스-2, 3, 3a, 4, 5, 7a-헥사히드로[1H]-인돌-2S-카복실레이트 염산염

라세믹 메틸 시스-2, 3, 3a, 4, 5, 7a-헥사히드로[1H]인돌-2S-카복실레이트 염산염(독일연방공화국 특허원 제P 32 10 496.0호에 기술된 방법과 유사하게 수득할 수 있는)은 라세미체를 실시예 1(D) 및 (E)에서와 유사하게 분할시킨다.

$[\alpha]_D^{25}=+68.4^\circ$ (C=1, H_2O).

(B) N-(1S-카보에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2, 3, 3a, 4, 5, 7a-헥사히드로[1H]인돌-2S-카복실산 염산염

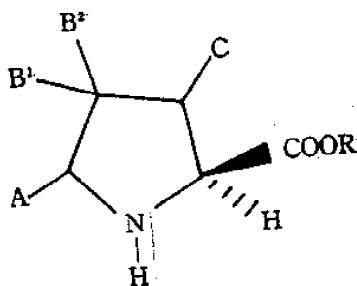
표제 화합물은 실시예 13(A) 및 (B)에서 기술한 바와 유사한 방법으로 수득한다.

1H NMR 자료 : 0.9 내지 3.0(m, 17H), 3.4 내지 4.9(m, 6H), 5.2 내지 6.0(m, 2H), 7.2(s, 5H).

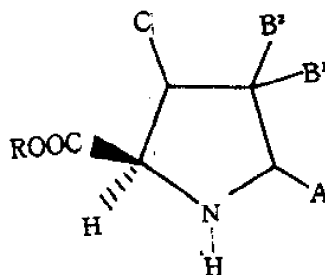
(57) 청구의 범위

청구항 1

페닐핵을 함유하는 광학적으로 활성인 N-아실화 R- 또는 S-아미노카복실산을 사용하여 라세미에스테르 염을 제조하고, 이를 비양자성 유기용매 또는 탄소수 6 이하의 알콜로부터 재결정화시킨 다음, 침전된 광학적으로 균일한 디아스테레오머성 염을 분해시키고, 일반식 (Ia) 및 (Ib)의 에난티오머를 분리하고, 경우에 따라, 이를 가수분해하거나 가수소화분해시켜 유리 산으로 전환시킴을 특징으로 하여, 비시클릭이미노- α -카복실산 에스테르의 라세미 혼합물을 디아스테레오머성 염의 결정화법으로 다음 일반식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물로 분할시키는 방법.



(Ia)



(Ib)

상기식에서, R은 C₁₋₆ 지방족 라디칼, C₄₋₁₀ 지환족 라디칼, C₆₋₁₂ 방향족 라디칼 또는 C₇₋₁₅ 아르지방족 라디칼이며 ; (a) A 및 B¹은 수소이고, B² 및 C는 함께 일반식 $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$ (여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 $-\text{[CH}_2\text{]}_p-\text{CH=CH-[CH}_2\text{]}_q-$ (여기에서, (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다)쇄를 형성하거나 ; (b) C 및 B²는 수소이고, A 및 B¹은 함께 일반식 $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$ (여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄, 또는 일반식 $-\text{[CH}_2\text{]}_p-\text{CH=CH-[CH}_2\text{]}_q-$ (여기에서, (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다)쇄를 형성하거나 ; (c) A 및 C는 수소이고, B¹ 및 B²는 함께 일반식 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ (여기에서 m은 4, 5, 6 또는 7이다)쇄를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, (a) A 및 B¹은 수소이고, B² 및 C는 함께 일반식 $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$ (여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 $-\text{[CH}_2\text{]}_p-\text{CH=CH-[CH}_2\text{]}_q-$ (여기에서, (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다)쇄를 형성하거나 ; (b) C 및 B²는 수소이고, A 및 B¹은 함께 상기한 (a)에서 정의한 쇠중의 하나를 형성하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 2개의 다리목(bridgehead) 수소원자가 시스배열을 가지며, COOR그룹은 비시클릭한 계에 대하여 엔도로 배향되는 일반식 (Ia) 및 (Ib)의 라세미 에스테르의 염을 침전시키는 방법.

청구항 4

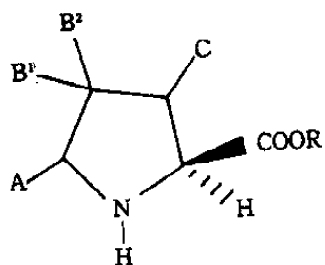
제1항 내지 제3항중의 어느 한 항에 있어서, R이 임의로 NO₂에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, C₄₋₈ 시클로알킬 또는 C₇₋₁₃ 아르알킬인 방법.

청구항 5

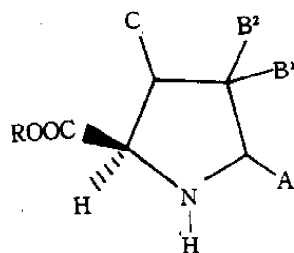
제1항 내지 제3항중의 어느 한 항에 있어서, 염을 형성시키기 위하여 사용되는 N-아실화 R- 또는 S-아미노카복실산의 아미노그룹이 C₁₋₆ 알카노일, 3급-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, 또는 펩티드화학 분야에서 통상적으로 사용되는 또다른 NH₂ 보호그룹에 의해 보호되며, N-아실화 아미노산중에 존재하는 어떠한 유리 애그룹이라도, 필요에 따라, C₁₋₁₆ 알킬, 벤질 또는 펩티드 화학분야에서 통상적으로 사용되는 또다른 애 보호그룹에 의해 보호되는 방법.

청구항 6

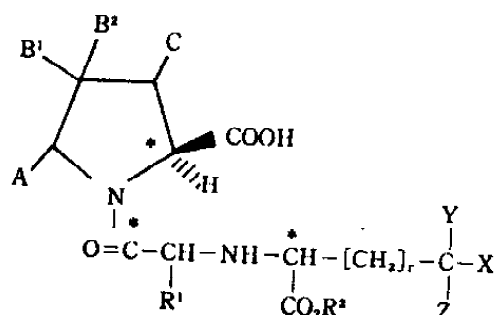
광학적으로 순수한 다음 일반식 (Ia) 또는 (Ib) 화합물을 축합제 또는, 경우에 따라, 이의 활성 에스테르의 존재하에, 광학적으로 순수한 다음 일반식(III)의 화합물과 반응시키고, 가수소분해시키거나 가수분해하여 라디칼 R을 제거한 다음, 필요에 따라, 광학적으로 순수한 다음 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시킴을 특징으로 하여, 광학적으로 순수한 다음 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 제조하는 방법.



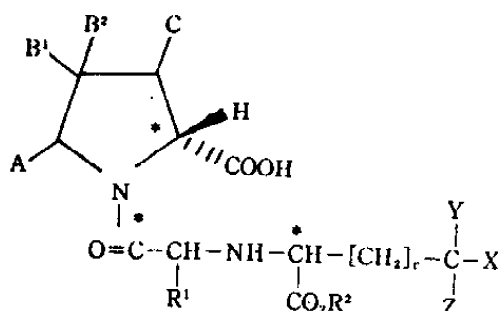
(Ia)



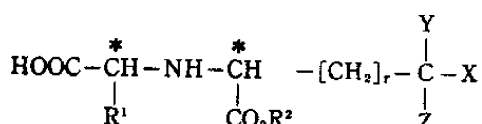
(Ib)



(IIa)



(IIb)



(III)

상기식에서, (a) A 및 B¹은 수소이고, B² 및 C는 함께 일반식 $-(CH_2)_n-$ (여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_q-$ (여기에서, (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다)쇄를 형성하거나 ; (b) C 및 B²는 수소이고, A 및 B¹은 함께 일반식 $-(CH_2)_n-$ (여기에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다)쇄 또는 일반식 $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_q-$ (여기에서 (p+q)는 1, 2, 3 또는 4이다)쇄를 형성하거나 ; (c) A 및 C는 수소이고, B¹ 및 B²는 함께 일반식 $-(CH_2)_m-$ (여기에서, m은 4, 5, 6 또는 7이다)쇄를 형성하며 ; r은 0 또는 1이고 ; R은 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 라디칼, 임의로 치환된 C₄₋₁₀ 지환족 라디칼, 임의로 치환된 C₆₋₁₂ 방향족 라디칼, 또는 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아르지지방족 라디칼이며 ; R¹은 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 라디칼, 임의로 치환된 C₃₋₉ 지환족 라디칼, 임의로 치환된 C₄₋₁₁ 지환족-지방족 라디칼, 임의로 치환되며, 또한 부분적으로 수소화될 수 있는 C₆₋₁₂ 방향족 라디칼, 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아르지지방족 라디칼, 임의로 치환된 C₈₋₁₃ 아로일지방족 라디칼, 환원자가 각각 5 내지 7개 또는 8 내지 10개이며, 이들 환원자중 1 또는 2개는 황 또는 산소원자이고/이거나 1 내지 4개는 질소원자인 임의로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 라디칼, 또는 임의로 보호되는 자연발생적인 아미노산의 측쇄이고 ; R²는 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 라디칼, 또는 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아르지지방족 라디칼이며 ; Y는 수소 또는 히드록실이고 ; Z는 수소이거나 ; Y 및 Z는 함께 산소이며 ; X는 지방족 C₁₋₆ 라디칼, C₅₋₉ 지환족 라디칼, 임의로 치환된 C₆₋₁₂ 방향족 라디칼, 또는 인돌일이고 ; 일반식(IIa) 및 (IIb)에서 별표(*)를 표시한 탄소원자는 각각 독립적으로 R- 또는 S-배열을 가질 수 있으며 ; 일반식(III)에서 별표(*)를 표시한 2개의 탄소원자는 (S, R), (R, S), (R, R) 또는 (S, S) 배열을 가질 수 있다.

청구항 7

제6항에 있어서, r 은 0 또는 1이고 ; R 은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{7-9} 아르알킬이며 ; R^1 은 임의로 아미노, C_{1-6} 아실아미노 또는 벤조일아미노에 의해 치환될 수 있는 수소 또는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{5-9} 시클로알킬, C_{5-9} 시클로알케닐, C_{5-7} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬, 각각, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시 또는 할로겐에 의해 치환될 수 있는 C_{6-12} 아릴 또는 부분적으로 수소화된 아릴 모두, 상기에서 정의한 바와 같이 아릴 라디칼에서 치환될 수 있는 C_{6-12} 아릴- C_{1-4} 알킬 또는 C_{7-13} 아로일- C_{1-2} 알킬, 환원자가 각각 5 내지 7개 또는 8 내지 10개이며, 이들 환원자중 1 또는 2개는 황 또는 산소원자이고/이거나 1 내지 4개는 질소원자인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 라디칼, 또는 임의로 보호되는 자연발생적인 아미노산의 측쇄이고 ; R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{6-12} 아릴- C_{1-4} 알킬이며 ; Y 는 수소 또는 히드록실이고 ; Z 는 수소가거나, Y 및 Z 는 함께 산소이며 ; X 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 히드록실, 할로겐, 니트로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노 및/또는 메틸렌디옥시에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{5-9} 시클로알킬 또는 C_{6-12} 아릴이거나, 3-인돌린인 일반식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, (a) A 및 B^1 은 수소이고, B^2 및 C 는 함께 제6항 (a)에서 정의한 바와 같은 쇄중의 하나를 형성하거나 ; (b) C 및 B^2 는 수소이고, A 및 B^1 은 함께 제6항 (a)에서 정의한 바와 같은 쇄중의 하나를 형성하는 일반식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 9

제6항 또는 7항에 있어서, (S, S, S) 화합물을 제조하는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 시스, 엔도 화합물을 제조하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항중의 어느 한 항에 있어서, 생성된 일반식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 제6항 내지 제10항에 따르는 방법으로 추가로 반응시키는 방법.