

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 209/52

(45) 공고일자 1989년03월02일
(11) 공고번호 특1989-0000007

(21) 출원번호	특1982-0004953	(65) 공개번호	특1988-0000372
(22) 출원일자	1982년11월03일	(43) 공개일자	1988년02월19일
(30) 우선권 주장	P3143946.2 1981년11월05일 독일(DE) P3226768.1 1982년07월17일 독일(DE)		
(71) 출원인	헥스트 아크티엔게젤샤프트 하인리히 벡커, 베른하르트 벡크 독일연방공화국 데-6230 프랑크푸르트 암 마인 80 브뤼닝스트라세 45		

(72) 발명자	볼커 테츠 독일연방공화국 데-6238 호프하임 암 타우누스 안 데어 탄 20 롤프 가이거 독일연방공화국 데-6000 프랑크푸르트 암 마인 50 하인리히-블라이허-스 트라세 33 한스요르그 우르바흐 독일연방공화국 데-6242 크론베르그/타우누스 레 라반도우 스트라세 41 라인하르트 벡커 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 안델하이드스트라세 101 베른바르트 쉴켄스 독일연방공화국 데-6233 켈크하임(타우누스) 암 플리더가르텐 1 이병호		
(74) 대리인			

심사관 : 박병석 (특허공보 제1496호)

(54) 시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

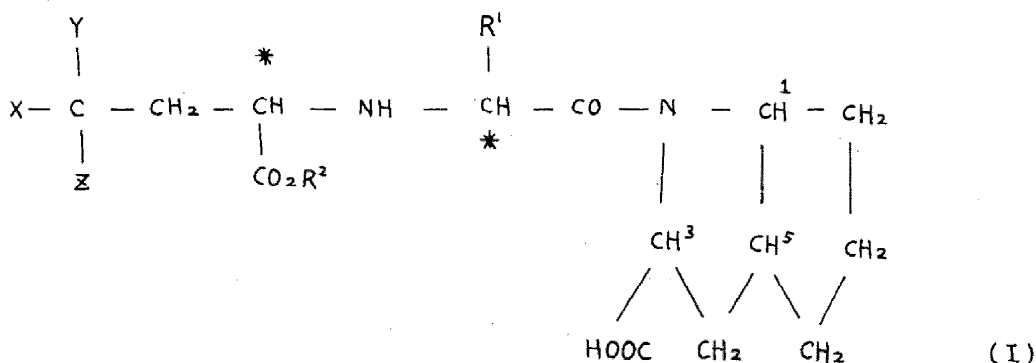
명세서

[발명의 명칭]

시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 일반식(1)의 시스, 엔도-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄 카복실산 유도체 및 이의 생리학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서

1번 및 5번 가교 탄소 원자상의 수소원자는 서로에 대해 시스-배위로 존재하고, 3번 탄소원자상의 카복실그룹은 비사이클릭 환계에 대해 엔도-위치로 배향되며, R¹은 수소, 알킬, 비닐, 또는 보호될 수 있는 천연 α-아미노산 R¹-CH(NH₂)-COOH의 측쇄이고, R²는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₂-C₆)-알케닐 또

는 아릴-(C₁-C₄)-알킬이며, Y는 수소 또는 하이드록실이고, Z는 수소이거나, 또는 Y 및 Z가 함께는 산소를 나타내고 X는 (C₁-C₆)-알킬, (C₂-C₆)-알케닐 또는 (C₅-C₉)-사이클로알킬이거나, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 하이드록실, 할로겐, 니트로, 아미노, (C₁-C₄)-알킬아미노, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노 또는 메틸렌디옥시로 일-, 이- 또는 삼- 치환될 수 있는 (C₆-C₁₂)-아릴, 바람직하게는 페닐이거나, 또는 인돌-3-일이다.

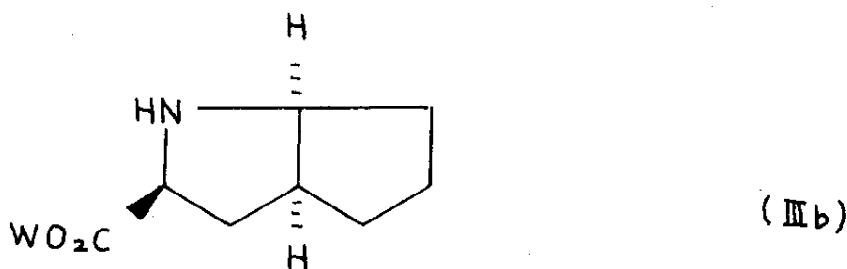
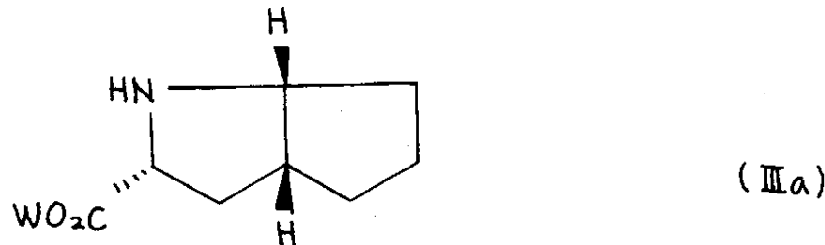
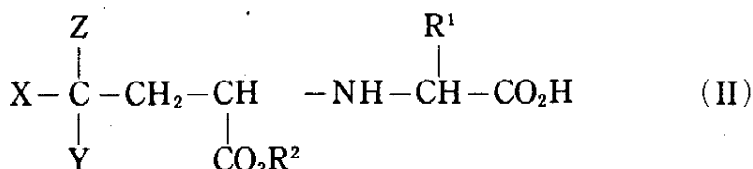
R¹이 메틸, 아실화될 수 있는 리신의 측쇄, 또는 0-알킬화된 티로신의 측쇄이고, R²가 수소, 메틸, 에틸 또는 벤질이며, X가 페닐, 또는 불소 및/또는 염소로 일- 또는 이- 치환된 페닐이고, Y가 수소 또는 하이드록실이며, Z가 수소이거나, 또는 Y 및 Z가 함께는 산소를 나타내는 일반식(I)의 화합물이 바람직하다.

R¹이 보호된 천연 α-아미노산, 예를들어 보호된 Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Trp, His 또는 Hyp의 측쇄인 경우, 펩타이드 화학에서 통상적인 그룹이 보호그룹으로서 바람직하다. [참조 : Houben-Weyl, Volume XV/1 및 XV(2)]. R¹이 보호된 리신 측쇄인 경우에는, 공지된 아미노-보호 그룹, 특히(C₁-C₆)-알카노일이 바람직하다. 티로신에 대한 0-보호그룹으로는 메틸 또는 에틸이 바람직하다.

염으로는 특히 염산염, 말리에이트 및 타르트레이트, 및 알칼리 금속(예 : Ca, Mg 및 Zn)염이 가능하다.

탄소쇄중 별표(*)로 표시된 탄소원자 상 및 비사이클릭 환계의 3번 탄소원자 상의 키랄(chiral) 중심은 R-배위 또는 S-배위를 가질 수 있다. 그러나 이들 중심이 S-배위인 화합물이 바람직하다. 그러나, -NH⁺CHR¹-CO-가 Cys를 나타내는 경우에는, 이 중심이 R-배위인 것이 바람직하다.

본 발명은 또한, 펩타이드 화학에서 알려진 아미드 형성 방법에 따라, 다음 일반식(II)의 화합물(R²는 전술한 바와 같으나, 단 수소는 아니다)을 다음 일반식(IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물과 반응시킨 후, 수소 첨가하거나 산 또는/및 염기로 처리하여 일반식(I)의 화합물을 유리시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.



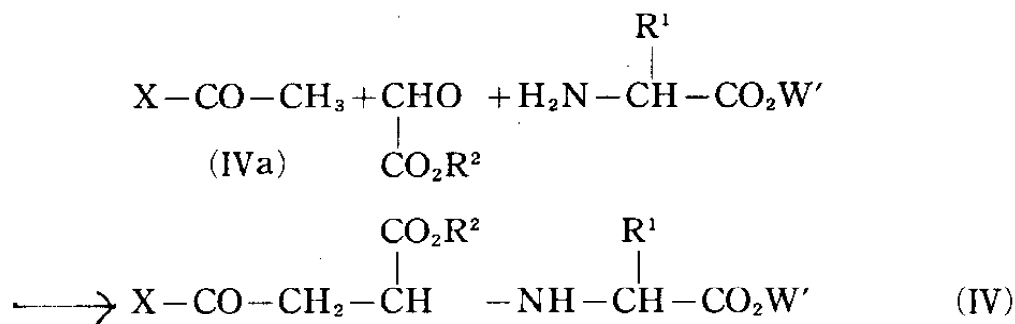
상기식에서

W는 수소, 또는 카복실-에스테르화 그룹, 예를들면(C₁-C₆)-알킬 또는 (C₇-C₈)-아르알킬, 바람직하게는 3급-부틸 또는 벤질이다.

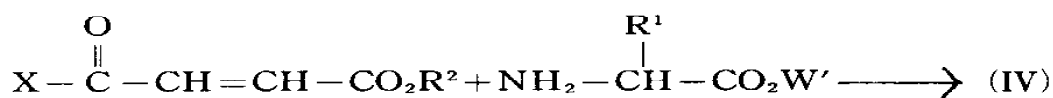
X가 페닐이고, Y가 H이며, Z가 H이고 R²가 CH₃ 또는 C₂H₅인 일반식(II)의 화합물은 공지되어 있으며 [참조 : 유럽 특허 제0,037,231호], 다양한 방법으로 수득할 수 있다. 벤질 에스테르(R²=벤질)는 유사하게 제조할 수 있다.

또한, X가 전술한 바와 같이 임의로 치환된 아릴인 일반식(IVa)의 아세토펜을 글리옥살산 에스테르 및 α-아미노산 에스테르와 만니히(Mannich) 반응시키면 Y 및 Z가 함께 산소를 나타내는 일반식(II)의 화합물(일반식(IV)의 화합물)이 생성된다고 밝혀졌다. 일반식(IV)의 화합물에서, W'는 염기성 또는 산성 가수분해에 의해 분리될 수 있는 라디칼, 바람직하게는 벤질 또는 3급-부틸이고, X

는 전술한 바와 같이 임의로 치환된 아릴이며 R^1 및 R^2 는 전술한 바와 같다. 그러나, 벤질 에스테르 (W' =벤질)인 경우에는, R^2 는 벤질일 수 없다. 이들 화합물을 Pd로 가수소분해시키면 Y 및 Z가 수소인 일반식(II)의 화합물이 생성된다.

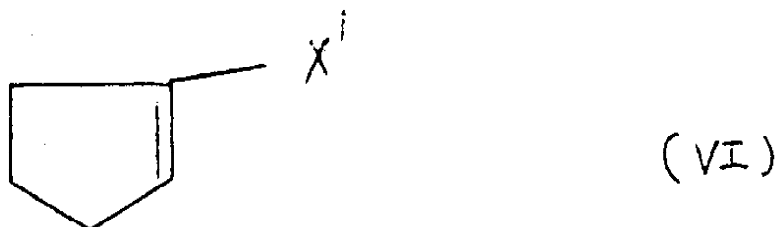


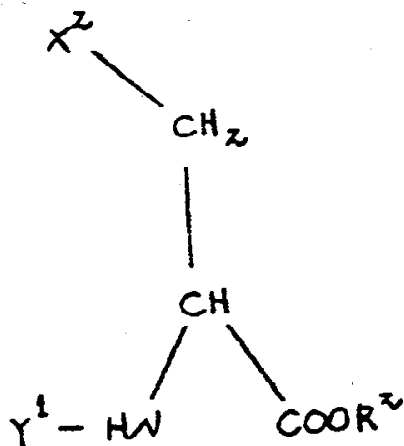
Y 및 Z가 함께 산소를 나타내는 일반식(II)의 화합물은 또한 상응하는 케토-아크릴산 에스테르와 α -아미노산 에스테르의 마이클(Michael)부가반응에 의해 고수율로 수득할 수 있다. 에스테르를 분리시키면 만니히 반응과 같은 화합물이 수득된다.



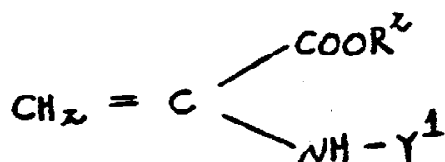
L-알라닌 에스테르를 사용하는 경우에는, 바람직한 S,S-배위를 갖는 부분입체 이성체가 우세하게 형성되며, 결정화시키거나 또는 실리카겔 상에서 일반식(II)의 에스테르를 크로마토그래피하여 분리함으로써 유리시킬 수 있다.

일반식(IIIa) 및 (IIIb)의 시스, 엔도-2-아자비사이클로 [3.3.0]옥탄-3-카복실산 에스테르는, 다음 일반식(VI)의 사이클로펜타논의 엔아민을 다음 일반식(VIII)의 N-아실화된 β -할로게노- α -아미노-카복실산에스테르 또는 다음 일반식(IX)의 아크릴산 에스테르와 반응시켜 다음 일반식(X)의 화합물을 생성시킨 후, 이들 화합물을 강산의 작용하에 아실아미드 및 에스테르 분리로서 폐환시켜 다음 일반식(XIa) 또는 (XIb)의 화합물을 생성시킨 다음, 이들 화합물을 전이 금속 촉매의 존재하에서 촉매적 수소 첨가에 의해 또는 저급 알콜 중에서 보란-아민 착화합물 또는 착 붕소 수소화물로 환원시킴에 의해 W가 수소인 일반식(IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물로 전환시키고, 임의로 생성물을 에스테르화하여 W가 탄소수 1 내지 6의 알킬이거나 또는 탄소수 7 내지 8의 아르알킬인 일반식(IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물을 형성시킴으로써 수득할 수 있다고 밝혀졌다.

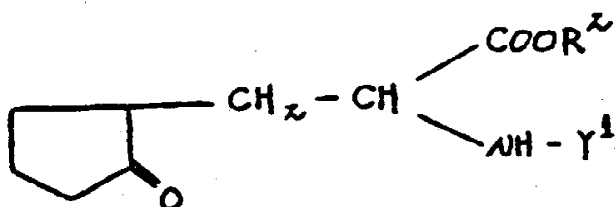




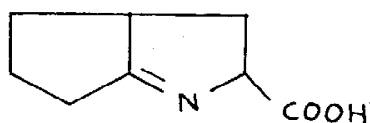
(VIII)



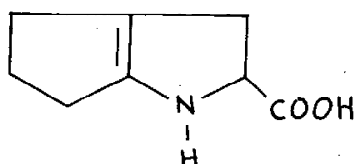
(IX)



(X)



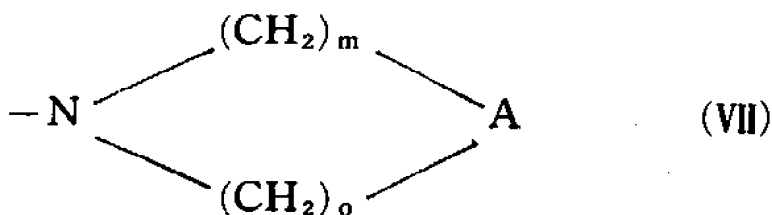
(XIa)



(XIb)

상기식에서

X^1 은 탄소수 2 내지 10의 디알킬아미노 또는 일반식(VII)의 라디칼이고,



m 및 o 는 1 내지 3의 정수이며, m 및 o 의 합은 3이상이고, A 는 CH_2 , NH , 산소 또는 황이며, X^2 는 이 핵(nucleofugic)그룹, 바람직하게는 염소 또는 브롬이고, Y^1 은 탄소수 1 내지 5의 알카노일, 탄소수 7 내지 9의 아로일, 또는 펩타이드 화학에서 통상적이고 산성 조건하에서 분리될 수 있는 기타의 보호 그룹이며, R^2 는 탄소수 1 내지 5의 알킬 또는 탄소수 7 내지 9의 아르알킬이다.

일반식(IIIa) 및 (IIIb)의 비사이클릭 아미노산은 시스, 엔도-배위를 갖는다. 즉- CO_2W 그룹은 사이클로 펜탄환과 마주한다. 본 발명에서 언급한 다른 모든 2-아자비사이클로 [3.3.0]-옥탄-3-카복실산 유도체도 또한 시스 엔도-배위이다.

바람직한 엔아민의 예로는 피톨리디노-사이클로펜텐 및 모르폴리노상이클로펜텐이 있다. 일반식(X)의 알킬화 생성물의 폐환반응은 수성 염산으로 수행하는 것이 바람직하다. 일반식(III)의 화합물(여

기서 W는 H이다)은 아미노산에 대해 통상적인 방법으로 [참조 : Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie(Methods of Organic Chemistry), Volume VIII(1952)], 예를들어 티오닐 클로라이드/벤질알콜 또는 이소부틸렌/황산을 사용하여 에스테르화한다. 이들을 적절하게 후처리한 후, 유리 염기 또는 염의 형태인 일반식(III)의 화합물이 생성된다.

일반식(I)의 신규 화합물은 장기간 지속작용이 있는 강한 저혈압 작용이 있다. 이 화합물은 안지오텐신-전환 효소의 강력한 억제제(ACE억제제)이며 다양한 원인에 의한 고혈압을 조절하는데 사용될 수 있다. 이들은 또한 다른 저혈압성, 혈관확장성 또는 이뇨성 화합물과 혼합하여 사용할 수도 있다. 이들 부류의 활성 화합물중 전형적인 대표적 호합물은, 예를들면 문헌 [참조 : Erhardt-Ruschig, Arzneimittel(Medicaments), 2nd edition, Weinheim, 1972]에 기술되어 있다. 이들은 정맥, 피하 또는 경구투여할 수 있다. 경구투여 용량은 표준 체중의 성인에 있어서 1회 용량 당 1 내지 100mg, 바람직하게는 1 내지 50mg, 특히 1 내지 30mg이다. 심각한 경우에는, 독성이 관찰되지 않는 한 용량을 증가시킬 수 있다. 경우에 따라, 특히, 이뇨제를 동시에 투여하는 경우, 용량을 감소시킬 수 있다.

본 발명에 따르는 화합물은 적절한 약제학적 제형으로 경구 또는 비경구적으로 투여 할 수 있다. 경구 투여형태를 위해서는, 활성 화합물을 이러한 형태에 통상적인 부가제(예 : 정제, 당의정, 푸쉬-피트(push-fit)캡슐제, 수성알콜성 또는 오일성 현탁액 또는 수성 알콜성 또는 오일성용액)으로 전환시킨다. 사용될 수 있는 불활성 담체의 예로는 아라비아 고무, 마그네슘 스테아레이트, 인산칼륨, 락토오즈, 글루코오즈 및 전분, 특히 옥수수 전분이 있다. 제형은 건조 또는 습윤 과립의 형태로 제조할 수 있다. 오일성 부형제 및 용매로는 식물성 및 동물성 오일(예 : 해배라기 유 또는 대구간 유)이 가능하다.

피하 또는 정맥 투여를 위하여, 활성 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염을, 필요한 경우, 이 목적에 통상적인 물질(예 : 용해제, 유화제 또는 다른 보조제)과 함께 용해, 현탁 또는 유화시킨다. 신규 활성 화합물 및 상응하는 생리학적으로 허용되는 염에는 다음과 같은 용매가 가능하다 : 물, 생리 염화나트륨 용액 또는 알콜(예 : 에탄올, 프로판디올 또는 글리세롤) 및 이외에 당용액(예 : 글루코오즈 또는 만니톨 용액) 또는 언급한 다양한 용매의 혼합물.

경구적으로 투여했을 경우에서까지도 일반식(I)의 화합물의 아주 강력한 활성이 다음과 같은 약물학적 데이타에 의해 입증되었다.

1. 마취시킨 쥐에 정맥 투여하는 경우, 용량 투여 30분 후에 안지오텐신 I 310ng으로 유도된 혈압 상승 반응을 50%로 억제하는 ED₅₀

X	Y	Z	R ¹	R ²	ED ₅₀ (ug/kg)
C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	8.3
C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	H	2.7

2. 마취시킨 쥐에 십이지장내 투여하는 경우

X	Y	Z	R ¹	R ²	ED ₅₀ (ug/kg)
C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	50
C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	H	600
C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	CH ₃	350
C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	C ₂ H ₅	280
C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	H	720
C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	C ₇ H ₇	250
C ₆ H ₅	H	OH	CH ₃	C ₂ H ₅	380
p-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	55
p-Cl-C ₆ H ₄	-	O	CH ₃	H	780

3. 의식이 있는 쥐에 경구 투여하는 경우, X가 페닐이고, Y 및 Z가 각각 H이며, R¹이 CH₃이고 R²가 에틸인 일반식(I)의 화합물 1mg/kg은 안지오텐신 I의 정맥 투여로 유도된 혈압상승 반응을 6시간 동안 계속 90% 억제한다.

다음 실시예에는 본 발명에 따르는 방법을 설명하기 위한 것이며, 여기서 대표물질로서 언급된 물질로 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[실시예 1]

N-(1-S-카르베크시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-2-시스, 엔도-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산

(1) 메틸 2-아세틸아미노-3-(2-옥소-사이클로펜틸)-프로피오네이트

디메틸포름아미드 1.5l 중의 메틸 3-크로로-2-아세틸아미노-프로피오네이트 269g 및 사이클로펜텐노피롤리딘 257g을 실온에서 24시간 동안 유지시킨다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 소량의 물에 용해시키고 수성 혼합물을 농 염산으로 pH 2로 조절한 후, 에틸 아세테이트 4l로 2회 추출한다. 유기 상을 농축시키면 밝은 황색 오일이 잔류한다.

수득량 : 290g

NMR : 2.02(s, 3H) ; 3.74(s, 3H) ; 4.4 내지 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

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

(1)에서 제조한 아세틸아미노 유도체 270g을 환류하여 2N 염산 1.5l 중에서 45분 동안 비등시킨다. 혼합물을 진공중에서 농축시키고, 잔류물을 빙초산에 용해시키고, pt/c(pt 10%) 5g을 가한 후 5바아(bar)의 압력하에서 수소 첨가시킨다. 여과한 후, 혼합물을 농축시키고 잔류물을 클로로포름/디이소프로필 에테르로부터 결정화시킨다.

용점 : 205 내지 209°C

수득량 : 150g

(3) 벤질 시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실레이트 염산염

(2)에서 제조한 카복실산 40g을 벤질 알콜 390g 및 티오닐 클로라이드 65g의 빙-냉 혼합물에 가하고 이 혼합물을 실온에서 24시간 방치한다. 진공 중에서 농축시킨 후, 벤질 에스테르 47g을 클로로포름/이소프로판올로부터 결정화시킨다.

용점 : 175°C(염산염)

(4) 벤질 N-(2-S-카르베크시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실레이트

(3)에서 제조한 벤질 에스테르 14g을 디메틸포름아미드 200ml 중의 HOBt 6.79, N-(1-S-카르베크시-3-페닐-프로필)-S-알라닐 13.8g 및 디사이클로헥실카보디이미드 10.2g과 반응시킨다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 침전된 디사이클로헥실우레아를 흡인여과한 다음, 여액을 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 1l에 용해시키고 혼합물을 5% NaHCO₃ 용액 500ml 씩으로 3회 진탕 추출한다. 유기상을 농축시키고 잔류물을 실리카겔 1kg의 컬럼 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르(2 : 1)를 사용하여 크로마토그래피한다. 먼저 용출된 이성체는 S,S,S-화합물이고 나중의 용출물을 농축시키면 S,S, R-화합물이 생성된다.

각 경우마다 생성물 8.09g 오일로서 수득된다.

S,S,S-화합물의 NMR : 1.20(d, 3H), 1.27(t, 2H), 4.17(q, 3H), 5.13(s, 2H), 7.18(s, 5H) 및 7.32(s, 5H)(CDCl₃)

분석 : C₃₀H₃₈N₂O₅

계산치 : C, 71.1 ; H, 7.56 ; N, 5.53

실측치 : C, 70.8 ; H, 7.8 ; N, 5.7

(5) N-(1-S-카르베크시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로 [3.3.0]-옥탄 -3-S-카복실산

(4)에서 제조한 L,L,L-벤질에스테르 8.0g을 에탄올 100ml에 용해시키고 표준 기압하에서 10% pd/c 0.5g을 가하여 가수분해적으로 탈벤질화한다. 이 반응은 단시간 내에 기압하에서 수행할 수도 있다. 수소 계산량을 넣은 후, 촉매를 여과하고 잔류물을 진공중에서 농축시킨다. 양쪽성(Zwitter) 이온은 거의 정량적인 수율로 에테르로부터 결정화된다.

용점 : 110 내지 112°C(분해)

표제의 화합물의 농메탄올성 용액에 염산당량을 가하여 염산염(120°C부터 분해)을 수득하거나, 또는 수성아연염을 가하여 특히 열에 안정한 아연 착화합물 염(160°C 이상에서 분해)을 수득한다.

분석 : C₂₃H₃₂N₂O₅

계산치 : C, 66.3 ; H, 7.7 ; N, 6.73

실측치 : C,66.1 ; H,7.8 ; N,6.6

수득한 NMR 및 질량 스펙트럼은 주어진 구조와 일치한다.

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

[실시예 11]

(1) 3급-부틸 시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실레이트

실시예 1 (2)의 아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-카복실산 염산염 25g을 디옥산 250ml 중의 이소부틸렌 250ml 및 농 황산 25ml와 반응시킨다. 실온에서 14시간후, 혼합물을 수산화나트륨 용액으로 알칼리 성화하고 진공중에서 농축시킨 다음, 물 100ml를 가하고 에스테르를 에테르로 추출한다. 에테르를 증발시키면 무색 오일 15g이 생성된다.

분석 : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

계산치 : C,68.2 ; H,10.2 ; N,6.63

실측치 : C,67.9 ; H,10.1 ; N,6.3

(2) N-(1-S-카보벤질옥시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌 3급-부틸 에스테르

아세트페논 12.0g, 벤질 글리옥실레이트 17g 및 알라닌 3급-부틸 에스테르 톨루엔 설포네이트 31.7g을 빙초산 200ml 중에서 45 내지 50°C로 24 내지 48시간 동안 가열한다. 반응은 박층 크로마토그래피로 검지하여 최적 반응 단계에서 중단시킨다. 혼합물을 진공 중에서 철저히 농축시킨후, 잔류물을 중탄산염 수용액으로 염기성화하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 가능한 실질적으로 농축시키고 S,S-이성체를 사이클로hex산/석유 에테르로부터 결정화시킨다. R,S-화합물은 거의 용액 상태로 잔류한다. 결정핵을 수득하기 위하여, 0.1% 트리에틸아민을 가한 사이클로hex산 : 에틸 아세테이트(2 : 1) 계층 실리카겔 상에서 조(組)혼합물을 크로마토그래피하는 것이 바람직하다. S,S-화합물은 2개의 부분입체이성체중 두번째로 용출되고 다량 수득된다. 9g이 수득된다.

분석 : $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5$

계산치 : C,70.1 ; H,7.1 ; N,3.4

실측치 : C,70.0 ; H,6.9 ; N,3.5

(3)N-(1-S-카보벤질옥시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌 트리플루오로아세테이트

(2)의 만니히 축합 생성물 8g을 무수 트리플루오로 아세트산 25ml에 용해시키고 용액을 실온에서 1시간 동안 방치한다. 용액을 진공중에서 농축시키고, 디이소프로필 에테르를 가한후 생성물을 석유 에테르로 침전시킨다. 무정형물질 7.2g이 수득된다.

분석 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{F}_3$

계산치 : C,56.3 ; H,4.7 ; N,3.0

실측치 : C,56.0 ; H,4.8 ; N,3.1

분자량 : 469

(4) 3급-부틸 N-(1-S-카보벤질옥시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌-2-시스, 엔도-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실레이트

(3)의 N-치환된 알라닌 35.5g을 실시예 1 (4)와 유사하게 실시예 11(1)의 3급-부틸 아자비사이클로 옥탄카복실레이트 21.1g과 반응시킨다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피하면 표제의 화합물 20.3g이 생성된다.

분석 : $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$

계산치 : C,70.04 ; H,7.35 ; N,5.10

실측치 : C,69.6 ; H,7.4 ; N,5.3

(5) N-(1-S-카보벤질옥시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌-2-시스, 엔도-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실산

(4)의 3급-부틸 에스테르 20g을 트리플루오로 아세트산 100ml에 용해시키고 용액을 실온에서 1시간 동안 방치한다. 용액을 진공 중에서 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 혼합물을 수성 중탄산염으로 중화시킨다. 에틸 아세테이트 상으로부터 표제의 화합물 14g을 수득한다.

분석 : $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$

계산치 : C,68.27 ; H,6.55 ; N,5.69

실측치 : C,68.1 ; H,6.4 ; N,5.7

(6) N-(1-S-카복시-3-R, S-하이드록시-3-페닐-프로필)-S-알라닌-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실산

N-(1-S-카보벤질옥시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-

3-카복실산 1g을 에탄올 50ml에 용해시킨 후, Pd/BaSO_4 150mg을 가하여 표준 기압하에서 수소 첨가시킨다. 계산량의 수소를 넣은 후, 혼합물을 여과하고 여액을 농축시키고, 잔류물을 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (50 : 20 : 5) 용매중 실리카겔상에서 크로마토그래피한다.

수득량 : 0.6g

(7) N-(1-S-카보벤질옥시-3-R, S-하이드록시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실산

N-(1-S-카보벤질옥시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실산 1g을 아세트니트릴과 물의 혼합물 50ml에 용해시키고, NaBH_4 150mg으로 환원시킨다. 12시간 후, 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 묽은 염산으로 중화하여 표제의 화합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 생성물을 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (50 : 10 : 5) 용매중 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 봉산 및 기타 불순물을 제거한다.

분석 : $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$

계산치 : C, 67.99 ; H, 6.93 ; N, 5.66

실측치 : C, 67.7 ; H, 6.6 ; N, 5.3

[실시에 III]

일반적인 방법 : R^2 가 H인 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위하여 에스테르 가수분해 한다.

일반식(I)의 상응하는 에틸 또는 벤질 에스테르 10g을 디메톡시에탄 200ml에 용해시킨다. 묽은 지시 용액(예 : 브로모티몰 블루) 1방울을 가하고, 강하게 교반하면서 반응 말기에 지시약이 pH 9 내지 10을 나타내도록 4N KOH(수성) 당량을 5분에 걸쳐 가한다. 혼합물을 염산으로 pH 4로 조절하고 진공 중에서 농축 건조시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 250ml에 용해시키고 혼합물을 여과한다. 에틸 아세테이트를 농축시키면, 디카복실산이 결정성 또는 무정형 고체 화합물로서 침전된다.

수율 : 80 내지 95%

[실시에 IIIa]

N-(1-S-카복시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산

실시에 I(5)의 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산 1g을 가수분해(1시간)하고 혼합물을 실시에 III에 기술되어 있는 바와 같이 후처리한다.

수득량 : 0.85g

m/e : 388

[실시에 IV]

N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌 벤질에스테르

에틸 3-페닐-3-옥소-1-프로펜-1-카복실레이트(에틸 벤조일아크릴레이트) 65.7g을 에탄올 225ml에 용해시키고, 트리에틴아민 1ml를 가한다. 에탄올 90ml중 S-알라닌 벤질 에스테르 70g의 용액을 실온에서 신속히 적가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 냉각시킨다. S,S-이성체가 결정으로 석출된다.

수득량 : 94.3g

융점 : 83 내지 74°C

$[\alpha]_D^{20} +17.8(\text{C}=1, \text{CH}_3\text{OH})$

[실시에 V]

N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌

실시에(IV)의 화합물 0.5g을 에탄올 40ml에 용해시키고 10% Pd/C 0.1g을 가하여 실온 및 표준 기압하에서 수소 첨가시킨다.

수득량 : 300mg

융점 : 210 내지 220°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.0 내지 1.4(t, 6H) ; 3.2 내지 5.0(m, 8H) ; 7.2 내지 8.2(m, 5H).

[실시에 VI]

벤질 N-(1-S-키브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실레이트

벤질 시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실레이트 염산염 및 실시에 V의 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닌으로부터 실시에 I (4)에 기술된 방법과 유사하게 표제 화합물을 제조한다.

[실시예 VII]

N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산

실시예 VI의 벤질 에스테르 1g을 에탄올 30ml에 용해시키고 실온 및 표준 기압하에서 pd/c(10%) 100mg으로 수소 첨가시킨다. 1몰 당량의 수소를 넣은후, 수소 첨가를 중단한다. 촉매를 흡인여과하고 용액을 농축시킨다.

수득량 : 오일 600mg

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 1.0 내지 3.0(m, 15H) ; 3.3 내지 5.0(m, 10H) ; 7.2 내지 8.1(m, 5H).

[실시예 VIII]

N_α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스, 엔도-2-아자비 사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산 2염산염

(1) N_α -(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)- N_ϵ -벤질옥시-카보닐-S-리신 벤질에스테르

에틸-3-페닐-3-옥소-1-프로펜-1-카복실레이트 10g을 에탄올 100ml에 용해시킨다. N_ϵ -벤질옥시카보닐-S-리신 벤질 에스테르 19.1g 및 트리에틸아민 0.2g을 가한다. 용액을 실온에서 3시간동안 교반한 후, 진공중에서 농축시킨다. 오일성 잔류물(31g)을 이소프로판올/디이소프로필 에테르에 용해시키고 이 용액을 냉각시킨다. N_α -(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)- N_ϵ -벤질옥시카보닐-S-리신 벤질 에스테르 13g이 결정으로 석출된다.

$[\alpha]_D^{20} = 3.5^\circ$ (C=1, CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.0 내지 1.4(tr, 3H) ; 1.0 내지 2.0(m, 9H) ; 2.0 내지 2.6(브로드 S., 1H) ; 2.9 내지 3.9(m, 6H) ; 3.6 내지 4.4(4중 2H) ; 4.6 내지 4.9(브로드 S., 1H) ; 5.0 내지 5.2(이중 S., 4H) ; 7.1 내지 8.1(m, 15H).

(2) N_α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)- N_ϵ -벤질 옥시카보닐-S-리신.

실시예 VIII(1)에서 제조한 리신 벤질 에스테르 유도체 4.0g을 빙초산 50ml에 용해시키고, pd/c(10%) 0.6g 및 농황산 0.6g을 가한다. 실온 및 표준 기압 하에서 6시간 동안 수소 첨가시킨다. 촉매를 흡인여과하고 에탄올성 용액을 중탄산 나트륨 고체 1.4g과 교반한다. 용액을 회전 증발기 상에서 농축시키고 잔류물을 물에 용해시킨다. 수상을 에틸 아세테이트 및 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기상은 버리고 수성상을 진공중에서 증발 건조시킨다. 잔류물을 메탄올과 교반하여 추출한다. 메탄올을 증발시킨 후, 잔류하는 오일성 잔류물을 디이소프로필 에테르로 처리하여 고화시킨다. N_α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리신의 수득량 : 2.0g

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 1.0 내지 1.4(tr, 3H) ; 1.0 내지 2.5(m, 9H) ; 2.5 내지 4.4(m, 9H) ; 3.9 내지 4.4(q, 2H) ; 4.5 내지 5.0(m, 1H) ; 7.1 내지 7.6(m, 5H).

m/e : 336

N_α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리신 3.4g을 메틸렌 클로라이드 30ml에 용해시키고 이 용액을 0°C로 냉각시킨다. 얼음으로 냉각시키면서, 트리에틸아민 2.1g을 가한 후, 벤질 클로로프로메이트 1.9g을 적가한다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 한다. 메틸렌 클로라이드 용액을 물, 탄산나트륨 용액 및 물로 연속적으로 진탕하여 추출한다. 생성물의 상을 건조시킨 후, 농축시키고 오일성 잔류물을 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. N_α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)- N_ϵ -벤질옥시카보닐-S-리신 2.0g이 수득된다.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 1.0 내지 1.4(tr, 3H) ; 1.0 내지 2.5(m, 9H) ; 2.5 내지 4.4(m, 9H) ; 3.9 내지 4.4(q, 2H) ; 4.5 내지 5.0(m, 1H) ; 5.1(S, 2H) ; 7.1 내지 7.5(m, 10H).

(3) 벤질 N_α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)- N_ϵ -벤질-옥시카보닐-S-리실-시스, 엔도-2-아자비 사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실레이트

a) 실시예 I (3)에 따라 제조한 벤질 2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-카복실레이트 염산염 560mg을, 실시예 I (4)와 유사하게, 실시예 VIII(2)에 따라 제조한 N_α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)- N_ϵ -벤질옥시카보닐-S-리신 940mg과 반응시킨다. 혼합물을 후처리한 후, 2개의 부분입체이성체 화합물의 혼합물 1.5g이 오일로서 수득된다.

부분입체이성체 혼합물을 용출제로서 사이클로헥산/에틸 아세테이트(2 : 1)를 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 각 성분으로 분리한다. 먼저 용출된 이성체는 상기 화합물이다. 오일 0.6g이 수득된다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{D}_2\text{O로 H를 D로 치환한 후})$: 1.0 내지 2.6(m, 20H) ; 2.6 내지 4.5(m, 8H) ; 4.6 내지 5.0(m, 2H) ; 5.1 내지 5.3(이중 S., 4H) ; 7.1 내지 7.6(m, 15H).

b) 후자의 용출물로부터 벤질필
 $N_{\alpha}-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-N_{\epsilon}$ -벤질옥시카보닐-S-리실-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-R-카복실레이트 0.4g을 수득한다.

$^1H-NMR(CDCl_3)(D_2O로 H를 D로 치환한 후)$: 1.0 내지 2.6(m, 20H) ; 2.6 내지 4.4(m, 8H) ; 4.5 내지 5.0(m, 2H) ; 5.1 내지 5.3(이중 S., 4H) ; 7.1 내지 7.5(m, 15H).

(4) $N_{\alpha}-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스$, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산 2염산염

실시에 VIII(3a)의 벤질 $N_{\alpha}-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-N_{\epsilon}$ -벤질옥시카보닐-S-리실-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실레이트 500mg을 에탄올 20ml에 용해시키고 표준 기압하에서 10% pd/c 0.1g을 가하여 가수소 분해적으로 탈벤질화한다. 수소 첨가가 끝나면, 촉매를 여과하고 에탄올성 용액이 pH 10이 될 때까지 에탄올성 염산 용액을 가한 다음, 에탄올을 진공중에서 증발시킨다.

이디소프로필 에테르를 잔류물에 가하면, 생성물이 고화된다. 200mg이 수득된다. 베타인의 $^1H-NMR(CDCl_3, D_2O로 H를 D로 치환한 후)$: 1.0 내지 2.5(m, 20H) ; 2.6 내지 4.4(m, 8H) ; 4.4 내지 5.1(m, 2H) ; 7.2(S, 5H)

[실시에 IX]

$N_{\alpha}-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스$, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-R-카복실산 2염산염

실시에 VIII(3b)의 상응하는 벤질 에스테르 0.3mg을, 실시에 VIII(4)와 유사하게, 반응시켜 후처리한다. 카복실산 110mg을 2염산염의 형태로 수득한다. 베타인의 $^1H-NMR(CDCl_3, D_2O로 H를 D로 치환한 후)$: 1.0 내지 2.6(m, 20H) ; 2.6 내지 4.4(m, 8H) ; 4.1 내지 5.1(m, 2H) ; 7.2(S, 5H).

[실시에 X]

$N_{\alpha}-(1-S-카복시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스$, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산 염산염

실시에 VIII(4)의 $N-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스$, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산 2염산염 0.5g을 디메톡시에탄 20ml에 현탁시킨다. pH 9 내지 10이 될 때까지 4N KOH(수성)를 가한다. 혼합물을 반시간 동안 교반한다. 염산으로 pH 4로 조절하고 진공 중에서 증발 건조시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 혼합물을 여과한다. 에틸 아세테이트 용액을 농축시키고 잔류물을 디이소프로필 에테르로 연마하면 고화된다.

수득량 : 0.35g

$^1H-NMR(D_2O)$: 1.2 내지 2.5(m, 17H) ; 2.5 내지 4.5(m, 6H) ; 4.5 내지 5.0(m, 2H) ; 7.2(S, 5H).

[실시에 XI]

$N_{\alpha}-(1-S-카복시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스$, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-R-카복실산 염산염

실시에 IX의 $N_{\alpha}-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스$, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-R-카복실산 2염산염 500mg을, 실시에 X와 유사하게, 가수분해시키고 후처리한다.

수득량 : 0.32g

$^1H-NMR(D_2O)$: 1.2 내지 2.5(m, 17H) ; 2.5 내지 4.5(m, 6H) ; 4.5 내지 5.0(m, 2H) ; 7.2(S, 5H).

[실시에 XII]

$N-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-O-에틸-S-티로실-시스$, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산

(1) $N-(1-R, S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-O-에틸-S-티로신$ 벤질 에스테르

실시에 IV와 유사하게, 에탄올 100ml에 용해된 에틸 벤조일-아크릴레이트 24g을 트리에틸아민 0.5ml의 존재하에 O-에틸-S-티로신 벤질에스테르 30g과 반응시킨다. 이 용액을 농축시키고, 잔류물을 디에틸에테르/석유 에테르(1 : 1)로 침지시키고 진공중에서 건조시킨다. RS,S-화합물 42g이 수득된다.

(2) $N-(1-R, S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-O-에틸-S-티로신$

(1)의 생성물 40g을 빙초산 800ml에 용해시키고 이 용액을 pd/c(10%) 4g의 존재하에 100바의 압력 및 실온에서 수소 첨가시킨다. 조 생성물을 에틸아세테이트/사이클로헥산(1 : 3) 용매중의 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고 용액을 농축 건조시키면, 표제의 화합물 25g이 수득되는데, 이를 박층 크로마토그래피한 결과 거의 균질물임이 입증되었다.

용점 : 205 내지 213°C

분석 : $C_{23}H_{39}NO_5$ (399.5)

계산치 : C,69.15 ; H,7.31 ; N,3.50

실측치 : C,69.5 ; H,7.4 ; N,3.3

(3)N-(1-S-카브톡시-3-페닐-프로필)-o-에틸-S-티로실-시스, 엔도-2-아지비사이클로 [3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산

알칼리로 처리하고 디에틸에테르로 추출하여 실시예 1 (3)으로부터 수득한 벤질 에스테르 5g을, 실시예 1 (4)와 유사하게, 1-하이드록시 벤조트리아졸 2.7g의 존재하에 실시예 XII(2)의 화합물 8g 및 토사이클로헥실카보디이미드 4.4g과 반응시킨다. 실시예 1 (4)에 기술된 바와같이 계속해서 크로마토그래피한 후, 중간 물질 벤질 에스테르 2.9g을 오일로서 수득한다. ¹H-NMR 및 질량 스펙트럼은 주어진 구조와 일치한다.

벤질 에스테르를 에탄올 50ml에 용해시키고, pd(c)를 가하여 표준 기압하에서 수소 첨가시킨다. 혼합물을 여과하여, 여액을 농축시키고 잔류물을 침지시킨 후 진공중에서 농축시킨다.

수득량 : 2.2g

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.2 내지 3.0(M,15H), 1.28(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 XIII]

N-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-0-메틸-S-티로실-시스, 엔도-2-아자비사이클로 [3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산

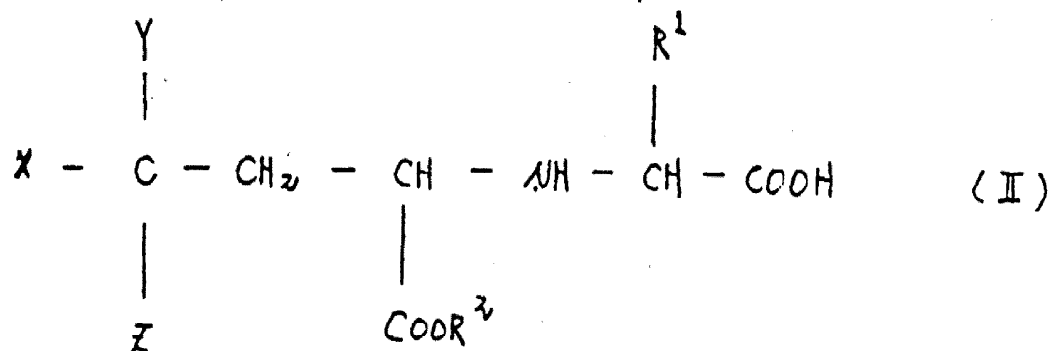
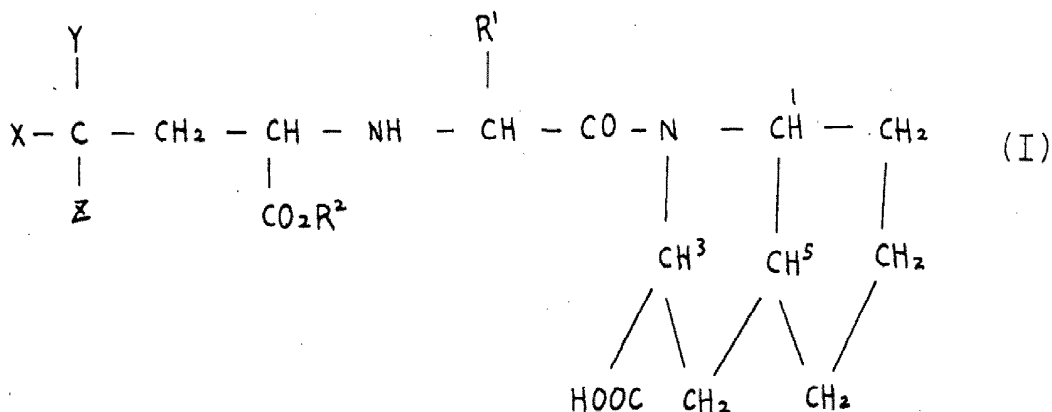
실시예 XII와 유사한 방법으로, 0-메틸-S-티로신 벤질 에스테르로부터 표제의 화합물을 제조한다.

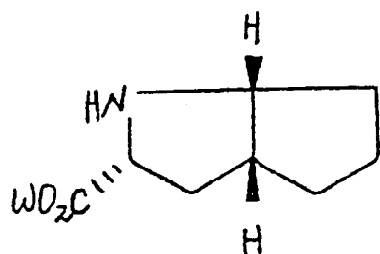
¹H-NMR스펙트럼은 주어진 구조와 일치한다.

(57) 청구의 범위

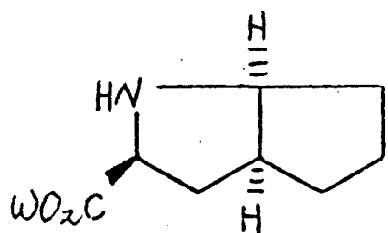
청구항 1

다음 일반식(II)의 화합물(단, R^2 는 수소는 아니다)을 다음 일반식(IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물과 반응시킨 후 생성물을 수소 첨가시키거나 또는 산 또는 염기로 처리함을 특징으로 하여, 다음 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.





(IIIa)



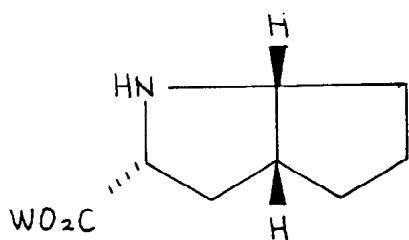
(IIIb)

상기식에서

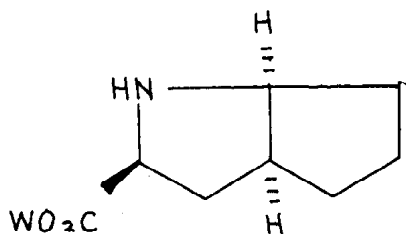
1번 및 5번 가교 탄소원자상의 수소원자는 서로에 대해 시스-배위로 존재하고, 3번 탄소 원자상의 카복실그룹은 비사이클릭 환계에 대해 엔드-위치로 배향되며, R^1 은 수소, 알릴, 비닐, 또는 보호될 수 있는 천연 α -아미노산 $R^1-CH(NH_2)-COOH$ 의 측쇄이며, R_2 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_2-C_6) -알케닐 또는 아릴- (C_1-C_6) -알킬이고, Y는 수소 또는 하이드록실이며, Z는 수소이거나, 또는 Y 및 Z가 함께는 산소를 나타내고, X는 (C_1-C_6) -알킬, (C_2-C_6) -알케닐 또는 (C_5-C_9) -사이클로알킬이거나, (C_1-C_4) -알킬, (C_1-C_4) -알콕시, 하이드록실, 할로겐, 니트로, 아미노, (C_1-C_4) -알킬아미노, 디- (C_1-C_4) -알킬아미노 또는 메틸렌디옥시로 일-, 이- 또는 삼- 치환될 수 있는 (C_6-C_{12}) -아릴이거나, 또는 인돌-3-일이며, W는 카복실-에스테르화 그룹이다.

청구항 2

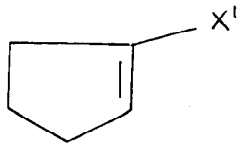
다음 일반식(VI)의 엔아민을 다음 일반식(VIII)의 N-아실화된 β -할로게노- α -아미노-카복실산 에스테르 또는 다음 일반식(IX)의 아크릴산 에스테르와 반응시켜 다음 일반식(X)의 화합물을 생성시킨 후, 이 화합물을 강산의 작용하에 아실 아이드 및 에스테르 분리에 의해 폐환시켜 다음 일반식(XIa) 또는 (XIb)의 화합물을 생성시키고, 이 화합물을 전이 금속 촉매의 존재하에 촉매적 수소 첨가시키거나 또는 저급 알콜 중의 보란-아민 착화합물 또는 착 붕소 수소화물로 환원시켜 W가 수소인 다음 일반식(IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물로 전환시키고, 임의로 이 생성물을 에스테르화하여 W가 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 8의 아르알킬인 다음 일반식(IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물을 생성시키는 특징으로 하여, 다음 일반식(IIIa) 또는(IIIb)의 화합물 및 이들의 산(W가 수소인 경우) 또는 염기와 염을 제조하는 방법.



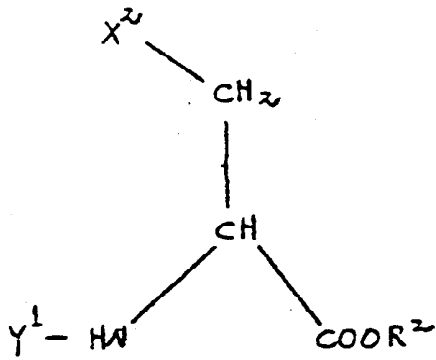
(IIIa)



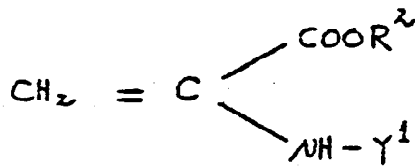
(IIIb)



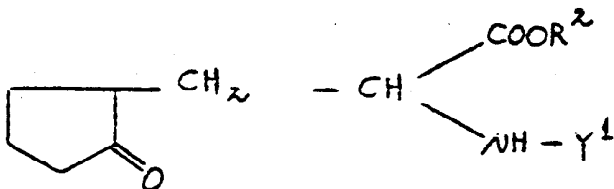
(VI)



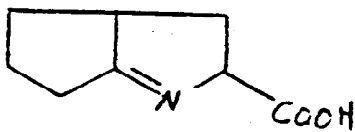
(VIII)



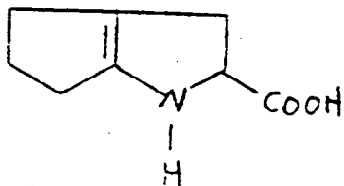
(IX)



(X)



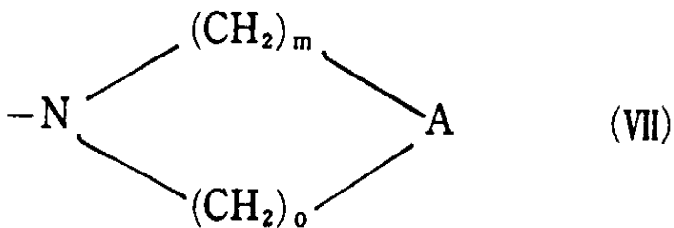
(XIa)



(XIb)

상기식에서

W는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 8의 아르알킬이며, X¹은 탄소수 2 내지 10의 디알킬아미노 또는 일반식(VII)의 라디칼이고,



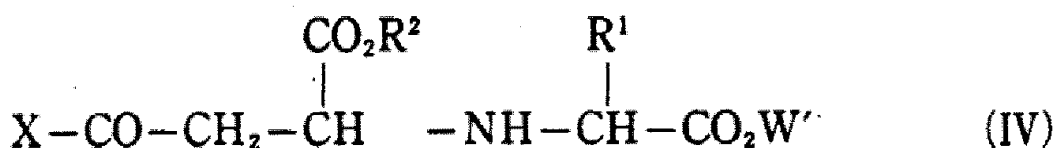
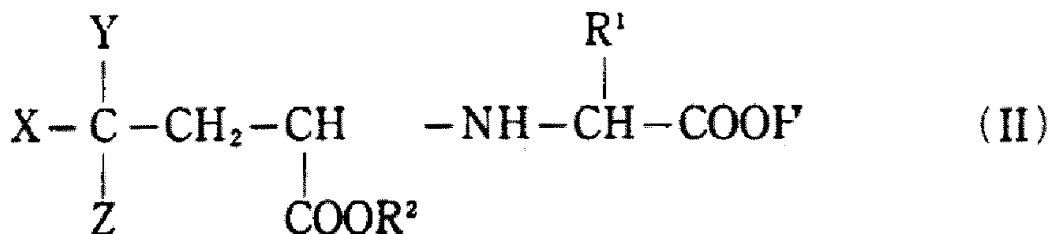
(VII)

m 및 o는 1 내지 3의 정수이고 m 및 o의 합은 3이상이고, A는 CH₂, NH, 산소 또는 황이며, X²는 이핵 (nucleofugic)그룹이고, Y¹은 탄소수 1 내지 5의 알카노일, 탄소수 7 내지 9의 아로일, 또는 펩타이드 화학에서 통상적이고 산성 조건하에서 분리될 수 있는 기타의 보호 그룹이며, R²는 탄소수 1 내지 5의 알킬 또는 탄소수 7 내지 9의 아르알킬이다.

청구항 3

a)X가 아릴인 경우, 아릴메틸 케톤 X-CO-CH₃을 글리옥실산 에스테르 CHO-CO₂R² 및 α-아미노산 에스

테르 $H_2N-CHR^1-CO_2 W'$ 와 반응시켜 다음 일반식(IV)의 화합물을 생성시키거나, 또는 b)케토-아크릴산 에스테르 $X-CO-CH=CH-CO_2R^2$ 를 α -아미노산 에스테르 $H_2N-CH(R^1)-CO_2 W'$ 와 반응시켜 다음 일반식(IV)의 화합물을 생성시키고, 경우에 따라 a) 또는 b)에 따라 수득한 화합물을, W' 가 산성 또는 염기성 조건하에서 제거될 수 있는 라디칼인 경우, 산성 또는 염기성 에스테르 분리시키거나, 또는 W' 가 벤질 또는 니트로벤질(R^2 =벤질 또는 니트로벤질)인 경우, 이 화합물을 가수소분해하여 카복실산으로 전환시킨 다음 생성물을 수소 첨가시켜 다음 일반식(II)의 화합물, 또는 경우에 따라 산-촉매적으로 에스테르 분리시킬 수 있는 이의 저급 알킬 에스테르를 수득함을 특징으로 하여, 다음 일반식(II)의 화합물을 제조하는 방법.



X는 (C_1-C_6) -알킬, (C_2-C_6) -알케닐 또는 (C_5-C_9) -사이클로알킬이거나, (C_1-C_4) -알킬, (C_1-C_4) -알콕시, 하이드록실, 할로겐, 니트로, 아미노, (C_1-C_4) -알칼아미노, 디- (C_1-C_4) -알킬아미노 또는 메틸렌디옥시로 일-, 이-또는 삼-치환될 수 있는 (C_8-C_{12}) -아릴이거나, 또는 인돌-3-일이고, R^1 은 수소, 알릴, 비닐, 또는 보호될 수 있는 천연 α -아미노산 $R^1-CH(NH_2)-COOH$ 의 측쇄이며, R^2 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_2-C_6) -알케닐 또는 아릴- (C_1-C_4) -알킬이고, Y는 수소 또는 하이드록실이며, Z는 수소이고, W' 는 염기성 또는 산성 가수소분해에 의해 분리될 수 있는 라디칼이며, W' 가 벤질인 경우 R^2 는 벤질 또는 니트로벤질은 아니다.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 메틸, 아실화될 수 있는 리신의 측쇄, 또는 O-알킬화된 티로신의 측쇄이고, R^2 가 수소, 메틸, 에틸 또는 벤질이며, X가 페닐, 또는 불소 및/또는 염소에 의해 일- 또는 이- 치환된 페닐이고, Y가 수소 또는 하이드록실이며 Z가 수소이거나, 또는 Y 및 Z가 함께 산소를 나타내는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 제조된 화합물이 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 제조된 화합물이 N-(1-S-카복시-3-페닐-프로필)-S-알라닐-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 제조된 화합물이 N- α -(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 제조된 화합물이 N- α -(1-S-카복시-3-페닐-프로필)-S-리실-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 제조된 화합물이 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-O-메틸-S-티로실-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 제조된 화합물이 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐-프로필)-O-메틸-S-티로실-시스, 엔도-2-아자비사이클로-[3.3.0]-옥탄-3-S-카복실산인 방법.

청구항 11

제2항에 있어서, W가 수소, 3급-부틸, 벤질 또는 니트로벤질인 방법.