

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 209/70

(45) 공고일자 1991년01월23일
(11) 공고번호 특1991-0000255

(21) 출원번호	특1983-0005346	(65) 공개번호	특1984-0006623
(22) 출원일자	1983년11월11일	(43) 공개일자	1984년12월01일
(30) 우선권주장	P3242151.6 1982년11월13일 독일(DE)		
(71) 출원인	헵스트 아크티엔게젤샤프트 하인리히 벡커, 베른하르트 벡커 독일연방공화국 데-6230 프랑크푸르트 암 마인 80 브뤼닝스트라세 45		
(72) 발명자	한스 외르그 우르바하 독일연방공화국 데-6242 크론베르크/타운스 레 라반도우스트라세 41 라이너 헨닝 독일연방공화국 데-6000 프랑크푸르트 암 마인 71 필크링게르 벡 56 레인하르트 벡커 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 아델헤이드 스트라세 101		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김효정 (특허공보 제2158호)

(54) 트리사이클릭아미노산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

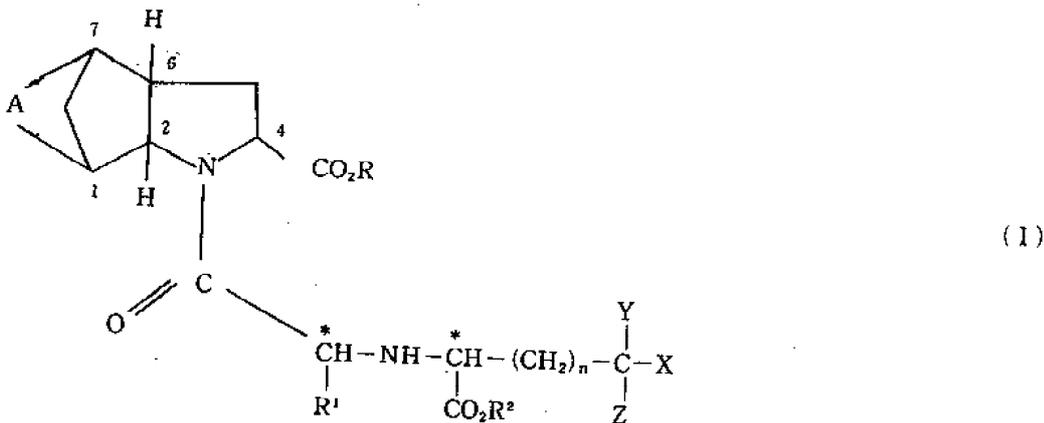
명세서

[발명의 명칭]

트리사이클릭아미노산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 하기 일반식(1)의 트리사이클릭 아미노산 유도체 및 이의 생리학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것이다.



상기 일반식에서, n은 0 또는 1이고, A는 -CH=CH- 또는 -CH₂-CH₂-이며, R은 수소, (C₁ 내지 C₄)-알킬 또는 탄소수 7 내지 9의 아르알킬이며, R¹은 수소; 아미노, (C₁ 내지 C₄)-아실아미노, 특히 C₁ 내지 C₄ 알카노일아미노, 또는 벤조일아미노에 의해 임의로 치환될 수 있는 (C₁ 내지 C₆)-알킬; (C₁ 내지 C₄)-알킬, (C₁ 또는 C₂)-알콕시 또는 할로겐에 의해 치환될 수 있는 (C₂ 내지 C₆)-알케닐, (C₅ 내지 C₉)-사이클로알킬, (C₅ 내지 C₉)-사이클로알케닐, (C₅ 내지 C₇)-사이클로알킬-(C₁ 내지 C₄)-알킬, (C₆ 내지 C₁₂)-아릴 또는 일부 수소화된(C₆ 내지 C₁₂)-아릴; 아릴 라디칼에서 치환될 수 있는 (C₆ 내지 C₁₂)-아릴-(C₁ 내지 C₄)-알킬 또는 (C₇ 내지 C₁₃)-아로일-(C₁ 내지 C₄)-알킬; 환원자수가 5 내지 7 또는 8 내지 10개인 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로 사이클렌라디칼(여기서, 1개 내지 2개의 환원

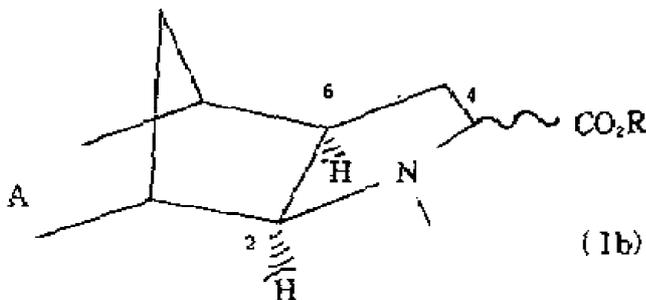
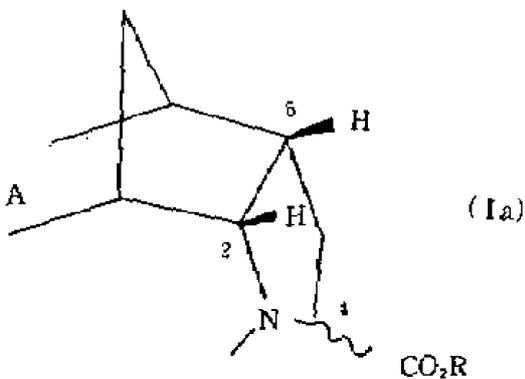
자는 황 또는 산소원자이고/이거나 1개 내지 4개 환원자는 질소원자이다); 또는 보호될 수 있는 천연 아미노산 측쇄이며, R²는 수소, (C₁ 내지 C₆)-알킬, (C₂ 내지 C₆)-알케닐 또는 (C₆ 내지 C₁₂)-아릴-(C₁ 내지 C₄)-알킬이고, Y는 수소 또는 하이드록실이며, Z는 수소이거나, Y 및 Z가 함께는 산소이고, X는 (C₁ 내지 C₆)-알킬; (C₂ 내지 C₆)-알케닐; (C₅ 내지 C₉)-사이클로알킬; (C₁ 내지 C₄)-알킬, (C₁ 내지 C₄)-알콕시, 하이드록실, 할로겐, 니트로, 아미노, (C₁ 내지 C₄)-알킬아미노, 디-(C₁ 내지 C₄)-알킬아미노 및/또는 메틸렌디옥시에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있는(C₆ 내지 C₁₂)-아릴; 또는 3-인돌릴이다.

만일 R¹이 보호된 천연 α-아미노산(예, 보호된 Ser, Thr, Asp, sn. Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Tyr, His 또는 Hyp) 측쇄라면, 바람직한 보호그룹은 펩티드 분야에서의 통상적인 그룹이다(참조:Houben-Weyl, Volume XV/1 및 XV/2). 만일 R¹이 보호된 리신 측쇄라면, 공지된 아미노-보호그룹, 특히 (C₁ 내지 C₆)-알카노일이 바람직하다. 티로신에 대한 바람직한 0-보호그룹은 메틸 및 에틸이다.

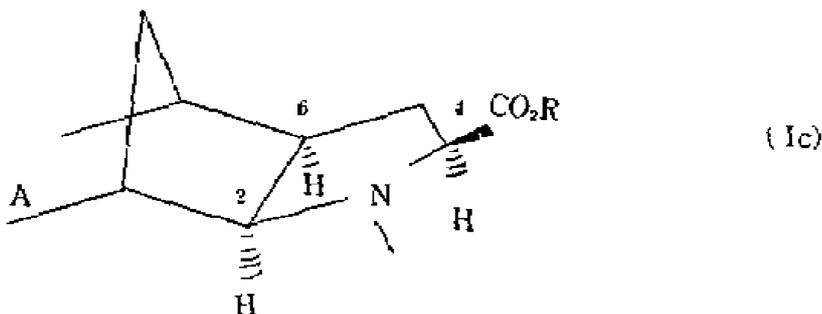
가능한 염은, 특히, 알칼리 금속 및 알칼리 토류 금속염, 생리학적으로 허용되는 아민과의 염 및 무기 또는 유기산(예, HCl, HBr, H₂SO₄, 말레산 및 푸마르산)과의 염이다.

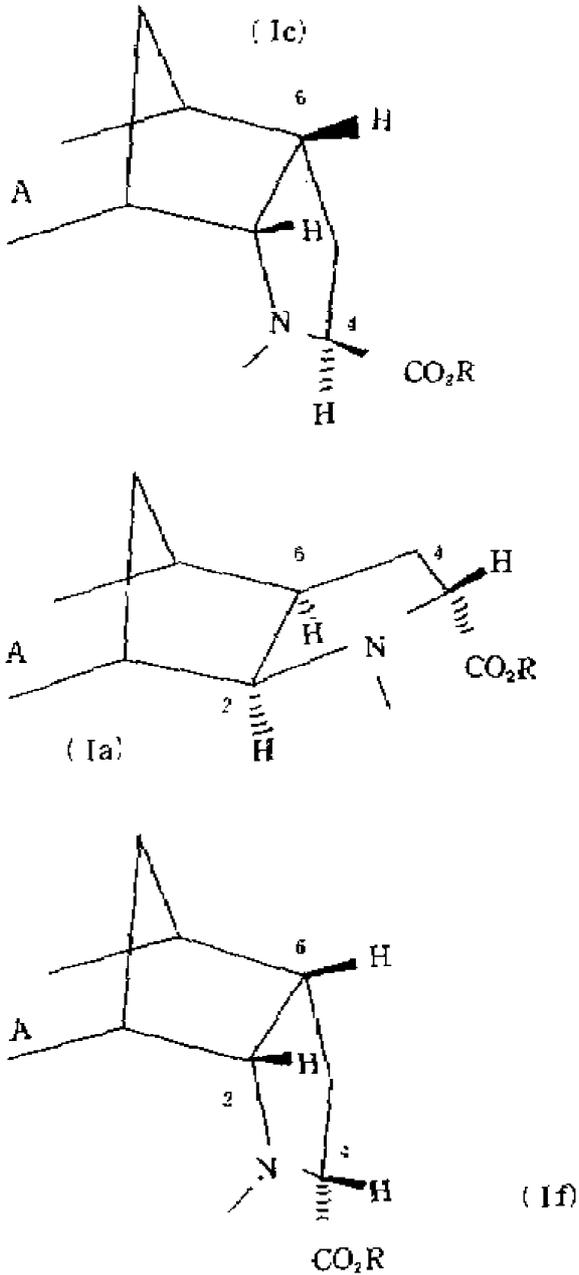
본원에서, 아릴은 바람직하게 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸을 의미하며, 이러한 의미를 유사하게 아로일 잔기에 적용한다. 알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

트리사이클렌중의 C-2 및 C-6상에 있는 수소원자의 배위는 시스배위이다. 또한 트리사이클릭 라디칼의 C-2 및 C-6상에 있는 다른 수소원자들의 배위는 두 종류의 배위가 가능한데, 이는 즉, 환중의 바 사이클릭[2.2.1]부분에 관한 수소원자들의 엑소-위치(라디칼 1a) 및 상응하는 엔도-위치(라디칼 1b)가 있다.



라디칼(1a) 및 (1b)에 있는 C-4상의 카복실 그룹은 C-2상에 있는 수소원자에 대해 트랜스-위치(라디칼 1c+1f) 또는 시스-위치(라디칼 1d+1e)로 존재할 수 있다. 본 발명은 상기에서 언급한 모든 형태의 배위 이성질체 및 하기 일반식 1c 내지 1f의 거울상 이성질체로 포함한다.





일반식(1)의 화합물은 C-1, C-2, C-4, C-6와 C-7 위치 및 축쇄상에 별표를 붙인 탄소원자에 키랄 탄소원자들을 가지고 있다. 본 발명은 모든 중심에서의 R-배위 및 S-배위에 관한 것이다. 그러므로 일반식(1)의 화합물은 광학이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 이들의 혼합물 형태일 수 있다. 그러나, 일반식(1)의 바람직한 화합물은 트리사이클릭 환상계에 있는 C-4 및 축쇄상에 별표(*)를 붙인 탄소원자들이 S-배위를 가진 화합물이며, 단, $(-CO^+CHR^1-NH^-)=Cys$ 은 R-배위가 바람직하다.

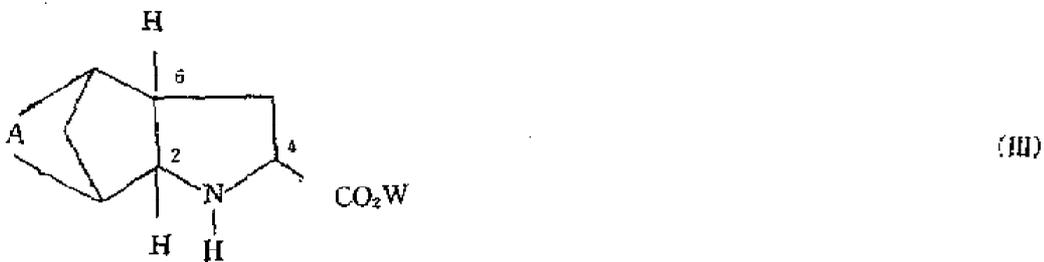
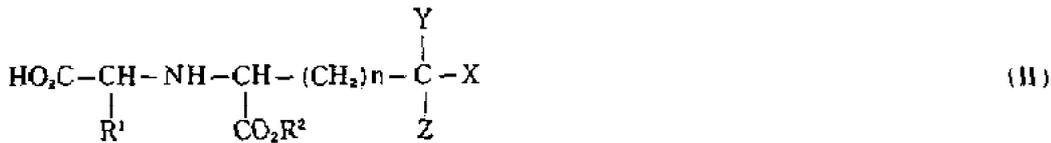
특히 바람직한 일반식(1)의 화합물은 n이 10이고, A가 CH=CH 또는 CH₂-CH₂이며, R은 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이고, R¹은 수소, (C₁ 내지 C₃)-알킬, (C₂ 또는 C₃)-알케닐, 벤질, 4-알콕시벤질, 펜에틸, 4-아미노-부틸 또는 벤조일메틸이며, R²는 수소, (C₁ 내지 C₄)-알킬 또는 벤질이고, X는 (C₁ 또는 C₂)-알킬, (C₁ 또는 C₂)-알콕시, 하이드록실, 불소, 염소, 브롬, 아미노, (C₁ 내지 C₄)-알킬-아미노, 디-(C₁ 내지 C₄)-알킬 아미노, 니트로 및/또는 메틸렌디옥시에 의해 일-또는 이-치환될 수 있거나 메톡시에 의해 삼치환될 수 있는 페닐인 화합물이며, 특히, n이 10이고, A가 CH₂-CH₂이며, R이 수소이고, R¹이 메틸 또는 임의로 보호된 천연 아미노산 라디칼이며, X가 페닐이고, R²가 수소 또는 에틸이며, C-2 및 C-6상에 있는 수소원자가 비사이클릭[2.2.1] 골격에 대해 시스 배위 및 엑소- 또는 엔도- 배위를 가지며, C-4상에 있는 카복실 그룹은 C-2상에 있는 수소원자에 대해 시스- 또는 트랜스-위치에 있으며, 별표(*)를 붙일 키랄 탄소원자 및 C-4가 S-배위를 갖는 일반식(1)의 화합물이 바람직하다.

특히 바람직한 화합물은 하기와 같다.

엔도-엑소: N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-

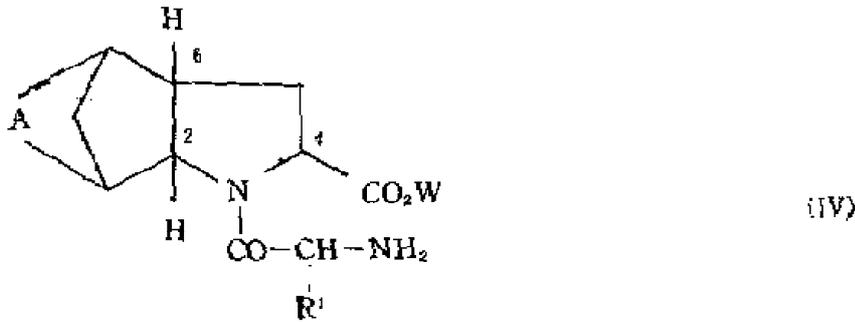
아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산 N α -(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산 및 N α -(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, 엔도-엔도: N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, N α -(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산 및 N α -(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, 엑소-엔도: N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, N α -(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산 및 N α -(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, 엑소-엑소: N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산, N α -(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산 및 N α -(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}] -3-아자-데칸-4-카복실산.

본 발명은 또한 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 한가지 방법은 하기 일반식(II)의 화합물을 펩티드 분야에서 공지된 amid 형성 방법에 따라 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시킨후, 필요에 따라 산이나 염기로 처리하거나 가수소분해시켜 라디칼 W를 제거하며, 필요에 따라 산이나 염기로 부가처리하여 라디칼 R²를 제거하므로써, 각각의 경우에 있어서 유리 카복실산을 수득하는 것이다.



상기 일반식에서, n, R¹, R², X, Y, Z 및 A는 일반식(I)에서 정의한 바와같고 W는 수소 또는 산성, 염기성 또는 가수소분해 조건하에서 제거될 수 있는 라디칼, 특히 3급-부틸 또는 벤질 라디칼이다.

Y 및 Z가 함께는 산소인 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위한 또다른 합성방법은 하기 일반식(IV)의 화합물을 공지된 방법인 미셀반응법(Organikum, 6th edition, page 492, 1967)으로 하기 일반식(V)의 화합물과 반응시키고, 필요에 따라 계속해서 라디칼 W 및/또는 라디칼 R²를 상기에서 정의한 바와 같이 제거하거나, 하기 일반식(IV)의 화합물을 공지된 방법인 맨니크반응법(Bull. Soc. Chim. France 1973, page 625)으로 R²가 일반식(I)에서 정의한 바와 같은 하기 일반식(VI)의 화합물 및 하기 일반식(VII)의 화합물과 반응시킨후, 필요에 따라 계속해서 라디칼 W 및/또는 라디칼 R²를 상기에서 정의한 바와 같이 제거하여 유리 카복실 그룹을 형성시키는 것이다.



상기 일반식에서, R^1 , R^2 , A 및 X는 일반식(I)에서 정의한 바와 같고, W는 일반식(III)에서 정의한 바와 같다.

Y 및 Z가 각각 수소인 일반식(I)의 화합물을 하기 문헌에 기술된 방법에 의해 상기에서 언급한 일반식(IV)의 화합물과 하기 일반식(VIII)의 화합물을 반응시켜 생성된 시프염기(Schiff's base)들을 환원시킨 후, 필요에 따라 계속해서 라디칼 W 및/또는 라디칼 R^2 를 상기에서 정의한 바와 같이 제거시켜 유리 카복실 그룹을 형성시킴으로써 제조할 수 있다[참조: J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897(1971)].



상기 일반식에서, R^2 및 X는 일반식(I)에서 정의한 바와 같다.

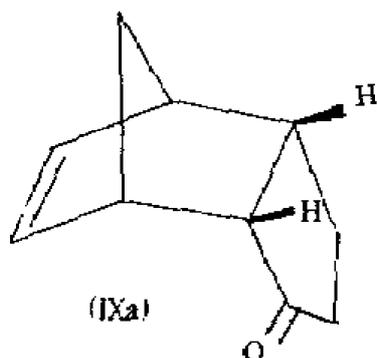
시프염기의 환원 반응은 촉매적으로, 전기분해적으로 또는 환원제(예, 보라네이트 착화합물, 특히 나트륨 보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드가 바람직하다)를 사용하여 수행할 수 있다.

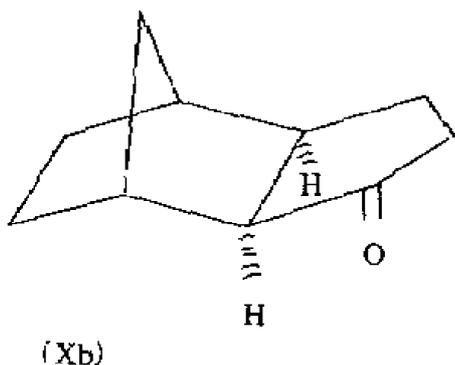
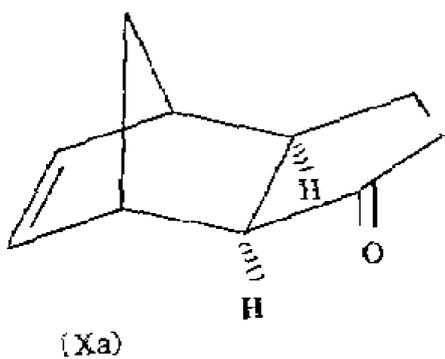
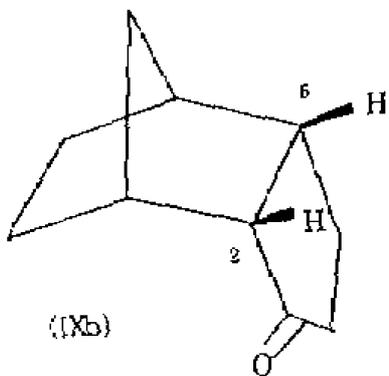
Y가 하이드록실이고 Z가 수소인 일반식(I)의 화합물은, 예를 들어 상기 방법에 의해 수득된 Y 및 Z가 함께는 산소를 나타내는 일반식(I)의 화합물을 환원시켜 수득할 수 있다. 이 환원 반응은 수소 또는 다른 환원제(예: 나트륨 보로하이드라이드, 또는 보란-아민 착화합물 같은 보라네이트 착화합물)를 사용하여 촉매적으로 수행할 수 있다.

R이 수소인 일반식(I)의 화합물은, 필요한 경우에, 공지된 방법으로 R이 (C_1 내지 C_6)-알킬 또는 (C_7 내지 C_9)-아르알킬인 일반식(I)의 에스테르로 전환시킬 수 있다.

본 발명은 또한 C-2 및 C-6상에 있는 수소원자가 서로 시스-배위를 존재하고, 피롤리딘 환은 비사이클릭 환상계에 대해 엔도- 또는 엑소-위치에 있으며, C-4상에 있는 $-CO_2W$ 그룹이 C-2상에 있는 수소에 대해 시스- 또는 트랜스-위치에 있고, W가 수소 또는 산성, 염기성 또는 가수소분해 조건하에서 제거될 수 있는 라디칼이며, A가 $CH=CH$ 또는 CH_2-CH_2 그룹인 일반식(III)의 화합물도 제공한다.

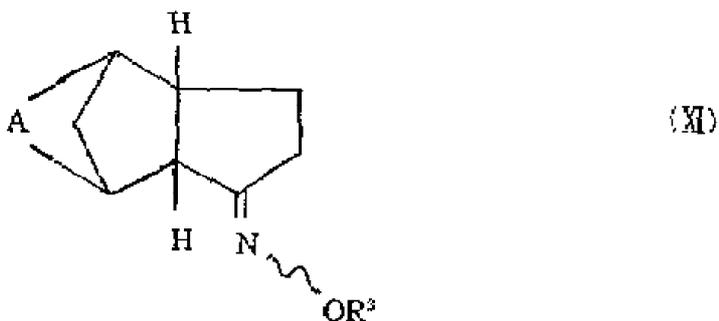
이러한 화합물은, 본 발명에 따라, 일반식(I)의 화합물의 합성시 출발물질로 사용되며, 본 발명에 따라 하기 방법에 의해 제조될 수 있다: 한가지 합성법에서, C-2 및 C-6상에 있는 수소원자가 서로에 대해 시스-배위로 존재하고, 사이클로펜타는 환이 비사이클릭 환상계에 대해 엔도-위치(구조식 IXa 및 IXb) 또는 엑소-위치(구조식 Xa 및 Xb)에 배향된 하기 구조식(IX) 또는 (X)의 화합물이 출발물질로서 사용된다.





구조식(IXa) 및 (IXa)의 화합물은 문헌[R. R. Sauer, J. Org. Chem. 39, 1850(1974)]에 공지되어 있으며 구조식(IXb) 및 (Xb)의 화합물 또한 문헌[J. Org. Chem. 32, 3120(1967)]에 기술되어 있다.

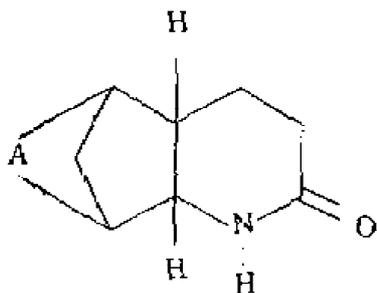
케톤(IX) 및 (X)은 공지된 방법에 의해 C-2 및 C-6상에 있는 수소원자가 서로에 대해 시스-배위로 존재하고, 사이클로펜탄 환이 비사이클릭 환상계에 대해 엔도- 또는 엑소-위치에 배향된 하기 일반식(XI)의 옥심 또는 옥심유도체로 전환된다.



상기 일반식(XI)에서, A는 CH=CH 또는 CH₂-CH₂ 그룹이고, R³는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, -SO₃H, 아릴술포닐 또는 그외의 백크만 전위반응(Beckmann rearrangement)에 적절한 그룹인데, 그중, 수소, (C₁ 내지 C₆)-알킬, (C₆ 내지 C₉)-아릴, (C₇ 내지 C₁₀)-아르알킬, SO₃H, 벤젠술포닐 또는 p-톨루엔술포닐인 것이 바람직하다.

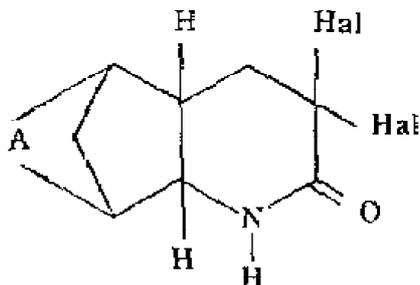
상기 일반식(XI)의 화합물은, 백크만 전위반응에 의해, 상기 일반식(XI)의 화합물을 무기산(예, 황산이나 폴리인산)과 반응시키거나, R³가 수소일 경우에는 벤젠 술포닐클로라이드 또는 p-톨루엔술포

닐 클로라이드 및 염기(예, 트리에틸아민)와 반응시키거나, 유기산(예, 포름산)과 반응시킴으로써, C-2 및 C-7상에 있는 수소원자가 서로에 대해 시스-배위로 존재하고, 락탐환이 비사이클릭 환상계에 대해 엔도위치 또는 엑소위치에 배향되며, A는 상기에서 정의한 바와 같은 하기 일반식(XII)의 화합물로 전환된다.[참조: Organic Reactions 11(1960) 1-156].



(XII)

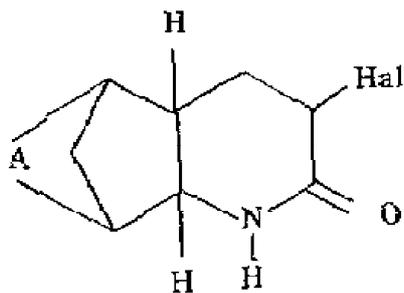
백크만 전위반응시킨후 생성되는 레지오-이성질체(regio-isomer)는 재결정화 또는 실리카겔상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 쉽게 제거될 수 있다. 일반식(XII)의 화합물을 할로겐화시켜 하기 일반식(XIII)의 화합물을 제조한다.



(XIII)

상기 일반식에서, A는 상기에서 정의한 바와 같고, Hal은 할로겐원자(염소 또는 브롬이 바람직하다)이다. 적절한 할로겐화제의 예로는 무기산할라이드(예, PCl_5 , SO_2Cl_2 , $POCl_3$, $SOCl_2$ 및 PBr_3)와 할로겐(예, 브롬)이 있다. PCl_5 나 $POCl_3$ 는 SO_2Cl_2 와 혼합한 형태로 사용하는 것이 바람직하다. 먼저 이 미드 할라이드를 중간생성물로서 형성한 다음, 상기에서 언급한 할로겐화제와 반응시킨후 염기성 조건하에서 바람직하게 수성 알칼리 금속 탄산염으로 가수분해시켜 상기 일반식(XIII)의 화합물을 제조한다.

이어서 일반식(XIII)의 화합물을 극성 양성자성 용매[예, 알코올(에탄올이 바람직하다)] 또는 카복실산(예, 아세트산)내에 산수용체(예, 아세트산나트륨이나 트리에틸아민)를 사용하여 촉매적으로 환원시켜서 하기 일반식(XIV)의 화합물을 제조한다.

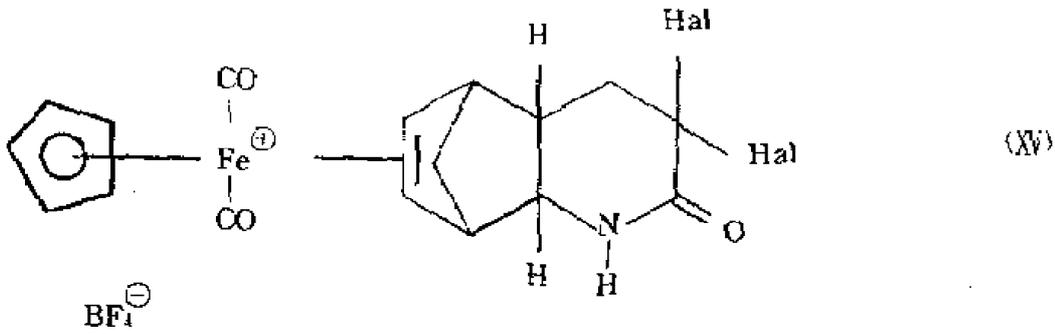


(XIV)

상기 일반식에서, A 및 Hal은 상기에서 정의한 바와 같다.

여기에서 사용되는 적절한 촉매의 예로는 라니니켈(Raney nickel) 및 동물성 목탄(animal charcoal)상에 필라듐 또는 백금이 있다.

만일 A가 $CH=CH$ 라면, 하기 일반식(XV)의 사이클로펜타디엔일-철 디카보닐 착화합물을 통해 C-C 이중 결합을 보호할 필요가 있다. 문헌에 기술되어 있는 바와 같이 수소화시킨후 아세톤중의 Na를 사용하여 철 착화합물을 다시 제거한다[참조: J. Amer. Chem. Soc. 97, 3254(1975) K. M. Nicholas].

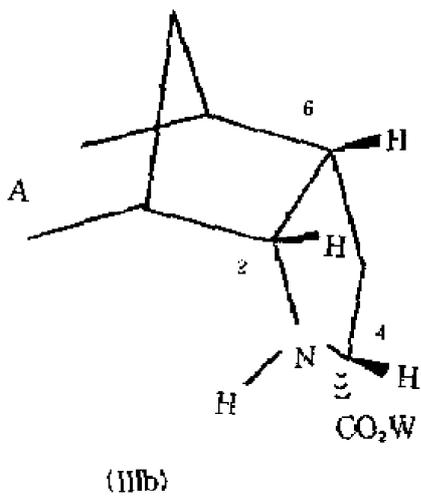
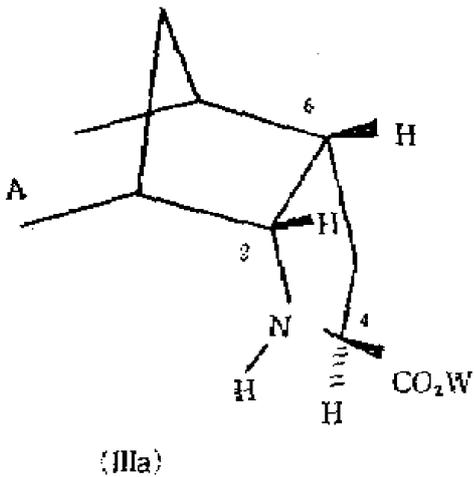


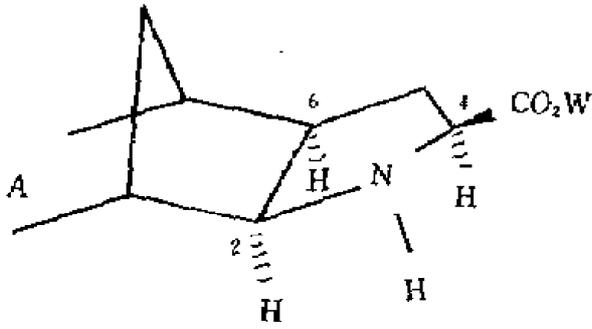
상기 일반식에서, Hal은 전술한 바와 같다.

일반식(XIV)의 화합물은 일반식(XII)의 화합물을 소량의 상기에서 언급한 할로겐화제를 사용하여 할로겐화시킴으로써 직접 제조할 수도 있다.

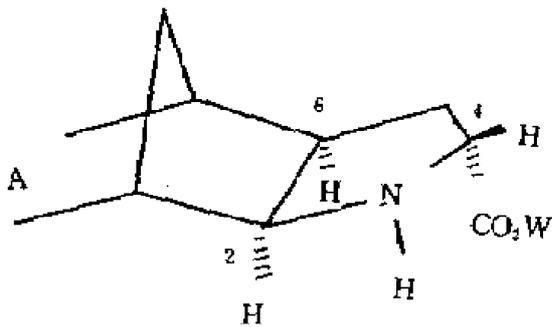
일반식(XIV)의 화합물을 염기 존재하에서 공지된 웨이보르스키 반응(Favorskii reaction)시켜서 W가 수소인 일반식(III)의 화합물로 전환시키고, 필요에 따라 이 생성물을 에스테르화한다. 상기에서 언급한 웨이보르스키 반응은 알코올성 용매(예, 메탄올, 에탄올 또는 3급 부탄올)나 물 또는 이들의 혼합물내에서 20°C 내지 140°C의 온도범위(60°C 내지 100°C가 바람직하다)에서 수행한다. 염기로서 알칼리 금속이나 알칼리 토류 금속 수산화물(예, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화바륨) 또는 알칼리 금속 알코올레이트(예, 나트륨 메틸레이트나 칼륨 3급-부틸레이트)를 사용하는 것이 바람직하다.

웨이보르스키 반응에 의해 수득한 W가 수소인 일반식(III)의 화합물은 라세미체이며, 또한 부분입체 이성질체 혼합물 형태로 수득할 수도 있다. 그러므로, 일반식(IX)의 케톤으로부터 제조할 경우, 하기 일반식(IIIa)와 (IIIb)의 아미노산 및 이들의 거울상 이성질체가 수득되며, 일반식(X)의 케톤으로 제조할 경우, 하기 일반식(IIIc) 및 (IIId)의 아미노산 및 이들의 거울상 이성질체가 수득된다.





(IIIc)



(IIIb)

상기 일반식에서, W는 수소이고, A는 상기에서 정의한 바와 같다.

C-2 및 C-6상에 있는 수소원자는 일반식(IIIa) 내지 (IIId)의 네종류의 화합물 모두에서 서로 시스-배위로 존재하고; 일반식(IIIa) 및 (IIIb)의 화합물에서, 피롤리딘 환은 비사이클릭 환상계에 대해 엔도-위치에 위치하고 있으며 일반식(IIIc) 및 (IIId)의 화합물에서, 피롤리딘 환은 엑소-위치에 위치하고 있으며, 일반식(IIIa) 및 (IIId)의 화합물에서 C-4상에 있는 $-CO_2W$ 그룹은 C-2상에 있는 수소 원자에 대해 시스-위치에 위치하고 있으며, 일반식(IIIb) 및 (IIIc)의 화합물에서 이들 그룹은 트랜스-위치에 위치한다. 하기 반응에서, 상응하는 라세미체 또는 부분입체 이성질체의 혼합물을 사용할 수 있다. 라세미체는 또한 펩티드 분야의 공지된 방법에 의해 광학 대장체로 분리할 수도 있으며, 부분입체 이성질체 혼합물은 분별 결정법 또는 실리카겔상의 크로마토그래피법으로 또는 적절한 유도체를 형성한 후 부분입체 이성질체로 분리할 수도 있다.

필요하다면, 아미노산을 에스테르화시킬 수도 있다. 바람직한 일반식(III)(W는 3급-부틸 또는 벤질이다)의 아미노산의 3급-부틸 에스테르 및 벤질 에스테르는 펩티드 분야의 통상적인 방법에 의해 제조된다. 예를 들면, 3급-부틸 에스테르의 경우에, 상기산을 산(예, 황산)의 존재하에 불활성 유기용매(예, 디옥산)중에서 이소부틸렌과 반응시켜 제조한다. A가 $CH=CH$ 일 경우에는 특히, 하기 방법이 바람직하다: 상응하는 아미노산을 염기성 조건하에서 제거될 수 있는 그룹[예, 메틸 술포닐 에톡시 카보닐 그룹(=MSC)]을 이용하여 질소상에서 아실화시킨다[참조: Tesser, Balvert-Geers, Int.J.Pept.Protein Res.7, 295(1975)].

카복실산을 중성 내지 약 염기성 pH 범위 유기용매(예, 피리딘)중에서, 프로필포스폰산 무수물의 존재하에서 3급-부탄올과 반응시켜 상응하는 3급-부틸 에스테르를 제조한다. 일반식(III)(W가 3급-부틸이다)의 3급 부틸 에스테르는 강알칼리성 pH범위하의 수성용매중에서 알칼리성 물질을 이용하여 MSC보호그룹을 제거하므로써 제조된다.

일반식(II)(W는 벤질이다)의 벤질에스테르는 벤질알코올 및 티오닐 클로라이드를 이용한 통상적인 방법에 의하여 제조된다.

일반식(I)의 화합물은 제조하기 위해 출발물질로 사용한 일반식(II)의 화합물(여기에서, n은 1이며, Y 및 Z는 수소이고, R¹은 메틸이며, R²는 메틸 또는 에틸이고, X는 페닐이다)는 공지되어 있다(유럽 특허원 제37,231호).

일반식(II)의 화합물은 여러 가지 방법에 의해 제조될 수 있다. 한가지 합성법에서는, 상기 언급한 일반식(VII)의 케톤을 출발물질로서 사용하며, 이것을 맨니크반응에서 공지된 방법에 의해 상기에서 언급한 일반식(VI)의 화합물 및 하기 일반식(XVI)의 아미노산 에스테르와 함께 반응시켜 하기 일반식(XVII)의 화합물을 제조한다.



상기 일반식에서, R¹, R² 및 X는 상기에서 언급한 바와 같고, W'는 가수분해에 의해 또는 산성조건 하에서 제거될 수 있는 라디칼(특히, 벤질 또는 3급-부틸 라디칼)이며, 단 일반식(VII)에서 W'가 가수분해에 의해 제거될 수 있는 라디칼, 특히 벤질이라면, R²는 W'의 의미를 갖지 않는다.

만일 라디칼 W'가 예를 들어, 팔라듐의 도움으로 가수분해에 의해 제거된다면, Y 및 수소인 일반식(II)의 화합물은 3몰당량의 수소가 흡수되므로써 제조된다. 만일 1몰당량의 수소가 흡수된다면, n이 1이고 Y 및 Z가 함께는 산소인 일반식(II)의 화합물이 제조되며, 또한 이들 화합물은, 일반식(XVII)중의 라디칼 W'가 불활성 유기용매(예, 디옥산)중에서 산(예, 트리플루오로아세트산 또는 염산)에 의해 제거될 경우에도, 제조될 수 있다.

일반식(XVII)의 화합물은 상기에서 언급한 공지된 방법에 의해, 상기에서 언급한 일반식(V) 화합물을 일반식(XVI)의 화합물에 미셀부가 반응시켜 제조할 수 있다. 이 방법은 R¹이 메틸이고, R²가 에틸이며 X가 아릴인 일반식(XVII)의 화합물 제조에 바람직하다.

일반식(XVII)의 화합물은 부분입체 이성질체 혼합물로서 제조된다. 일반식(XVII)의 바람직한 부분입체 이성질체는 별표를 붙인 각각의 키랄 탄소원자가 S-배위를 갖는 화합물이다. 이들은, 예를 들어, 결정화 또는 실리카겔상에서의 크로마토그래피에 의해 분리할 수도 있다. 키랄 탄소원자의 배위는 라디칼 W'를 제거하는 동안에는 그 상태로 있다.

일반식(I)의 화합물을 제조하기 위한 출발물질로서 사용한 상기에서 언급한 일반식(IV)의 화합물은, 상기에서 언급한 일반식(III)의 화합물을 공지된 방법에 의해, 일반식(XVII)의 N-보호된 2-아미노카복실산과 반응시키므로써 제조된다.



상기 일반식에서, V는 보호그룹이고, R¹은 상기에서 언급한 바와 같다.

반응이 종결될 때 제거되는 적절한 보호그룹(V)은 3급-부톡시카보닐 및 벤질옥시카보닐이다.

일반식(I)의 화합물을 제조하기 위한 일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물과의 반응은 펩티드 분야에서 공지된 축합반응으로서 수행되며, 예를 들어, 디사이클로헥실카보디이미드 및 1-하이드록시-벤조-트리아졸이 축합제로서 첨가된다. 산조건하에서 라디칼 W를 연속적으로 제거시키는 산으로 트리플루오로아세트산 또는 염산을 사용하는 것이 바람직하다. 벤질그룹(W가 벤질이다)은 알코올내에서 목탄상의 팔라듐으로 가수분해시키므로써 제거하는 것이 바람직하다.

C-2 및 C-6 다리목(bridge head)상에 있는 중간물의 배위는 일반식(III), (IV) 및 (I)의 화합물을 제조하기 위한 상기에서 기술한 반응시에도 그 상태를 유지한다.

상기에서 기술한 방법에 따라 수득된 일반식(III)의 화합물은 혼합물로서 수득되며 예를 들어, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 서로 분리시킬 수 있다.

일반식(III)의 화합물은 라세미 혼합물로서 수득되며 상기에서 기술한 다른 합성법에서 사용될 수도 있다. 그러나 라세미체를 예를 들어, 임의의 활성 염기 또는 산을 사용한 조염(salt formation)법과 같은 통상적인 방법에 의해 광학 대장체로 분리시킨 후, 이들을 또한 순수한 에난티오머로 사용할 수도 있다. 또한 순수한 에난티오머도 수득될 수 있다.

만일 일반식(I)의 화합물을 라세미체로 수득한다면, 이들은 또한 통상적인 방법(예, 임의의 활성염기 또는 산을 사용한 조염법)에 의해 에난티오머로 분리할 수도 있으며, 또는 크로마토그래피에 의해 분리할 수도 있다.

본 발명에 의한 일반식(I)의 화합물은, 만일 R이 수소라면, 분자내염 형태이다. 양쪽성 화합물로서, 산 또는 염기와 염을 형성할 수 있다. 이들 염은 통상적인 방법으로 1당량의 산 또는 염기를 반응시켜 제조한다.

일반식(I)의 화합물 및 이들의 염은 장기-지속적이며 점진적인 고혈압 치료작용을 한다. 이들은 효능 높은 엔지오텐신-전환효소억제제(ACE 억제제)이다. 이들은 다양한 발병원에 의한 고혈압을 치료하는데 사용할 수 있다. 또한 이들은 다른 고혈압치료제, 혈관확장성 또는 이뇨성 화합물과 혼합할 수 있다. 이러한 활성 화합물의 통상의 대표적 예는 문헌에 기술되어 있다.[참조: Erhardt-Ruschig, Arzneimittel(Drugs), 2nd edition, Weinheim 1972]. 이들은 정맥내투여, 피하투여 또는 경구투여할

수 있다.

경구투여를 위한 투여량은 정상체중을 가진 성인환자의 경우 1회 투여당 1 내지 100mg, 바람직하게는 1 내지 40mg이며, 이것은 약 0.013 내지 1.3mg/kg/1일, 바람직하게 0.013 내지 0.53mg/kg/일에 상응한다. 아직까지 어떠한 독성도 관찰되지 않았으므로, 심한 경우에는 투여량을 증가시킬 수도 있다. 필요한 경우에는 투여량을 감소시킬 수도 있는데, 이 경우는 특히, 이노제를 피하투여할 경우에 적절하다.

본 발명에 의한 화합물을 적절한 약제형으로 경구 또는 비경구 투여할 수도 있다. 경구투여하기 위하여, 활성 화합물을 통상적인 첨가제(예, 부형제, 안정화제 또는 불활성희석제)와 혼합하여, 통상적인 방법에 의해 적절한 투여형(예, 정제, 당의정, 캡슐, 수성, 알코올성, 오일상 현탁액 또는 수성, 알코올성이나 오일상 용액)으로 제조한다. 사용할 수 있는 불활성 담체의 예로는 아라비아 고무, 탄산마그네슘, 인산칼륨, 락토오스, 글루코오스 및 전분(특히 옥수수전분이 바람직하다)이 있다. 건성 과립 또는 습윤 과립으로 제형을 만들 수 있다. 적절한 오일상 부형제 또는 용매의 예로는 식물성 및 동물성 오일(예, 해바라기유 및 간유)이 있다.

피하 또는 정맥투여하기 위하여, 활성 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 이들의 염을 필요한 경우에, 통상의 물질(예, 용용화제, 유화제 또는 그외의 보조제)과 함께, 용해, 현탁 또는 유회시킨다. 본 발명에 따른 활성 화합물 및 상응하는 생리학적으로 허용 가능한 염을 위한 적절한 용매의 예로는 물, 생리식염수 또는 알코올(예, 에탄올, 프로판디올 및 글리세롤) 및 그외에 당용액(예, 글루코오스용액 또는 맨니톨용액), 또는 상기에서 언급한 여러 종류의 용매 혼합물이 있다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하고자 함이며, 본 발명을 대표적인 예로 언급된 화합물로 제한하지는 않는다.

특별한 지시가 없는한, 하기 실시예에서 수득한 ¹H-NMR 데이터는 CDCl₃ 중에서 측정된 값이며 δ(ppm)으로 나타낸다.

[실시예 1]

[N(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염]

a) (+) 엔도-트리사이클로 [6.2.1.0^{2,7}]-3-아자-4-옥소-운데칸 7.8g의 (+)엔도-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-옥소-데칸(Journ. Org. Chem. 32, 3120, 1967)을 95% 농도의 포름산 52ml에 용해시킨다. 95% 농도의 포름산 26ml에 용해시킨 9.1g의 하이드록실아민-O-술폰산을 10분간 걸쳐 상기 용액에 첨가한다. 이 혼합물을 환류하에서 2시간 동안 가열시킨다. 냉각시킨 후 얼음을 첨가하고, 얼음-냉각하에서, 이 혼합물을 수산화나트륨 농용액으로 중성화시킨다. 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출시킨 후, 이 추출물을 물로 세척하여 건조시킨 다음 회전증발기 상에서 농축시킨다. 조수득량 : 혼합물 7.4g.

엔도-트리사이클로 [6.2.1.0^{2,7}]-3-아자-4-옥소-운데칸 및 엔도-트리사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-4-아자-3-옥소-운데칸으로 이루어진 혼합물을 메틸렌 클로라이드/메탄올 95:5를 사용하여 실리카겔 상에서 각 성분으로 분리시킨다.

수득량 : 4.5g ; 융점 : 170° 내지 172°C

b) (±) 엔도-트리사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-3-아자-4-옥소-5,5-디클로로-운데칸

실시예 1a에서 수득한 락탐 4.5g을 무수 클로로포름 70ml중에 용해시키고, 교반하여 주면서 오염화인 5.6g을 실온에서 첨가한다. 이 혼합물에 클로로포름 8ml중의 술폰클로라이드 7.8g을 30분에 걸쳐 첨가한 다음 이 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 그런후, 냉각시켜주면서 포화된 탄산칼륨으로 중화시킨다. 클로로포름상을 분리시킨 후, 수성상을 메틸렌 클로라이드로 추출하고 유기상들을 혼합한 후 물로 세척하여 건조시킨 후 진공중에서 농축시킨다. 이 조생성물을 메틸렌 클로라이드/메탄올 95:5를 사용하여 실리카겔상에서 여과한다.

수득량 : 3.7g ; 융점 199 내지 200°C

c) (±) 엔도-트리사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-3-아자-4-옥소-5-클로로운데칸

실시예 1b에서 제조한 디클로로락탐 2.9g과 트리에틸아민 1.7ml을 에탄올 170ml중에 용해시킨다. 여기에 라니 니켈 약 0.7g을 첨가하고 수소화를 수행한다. 1당량의 수소를 흡수시킨 후, 수소화를 중지시키고 흡입 여과하여 촉매를 제거한 다음, 이 에탄올 용액을 진공중에서 농축시킨다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 이 혼합물을 물로 세척하고 건조시킨 다음 증발시킨다. 이 잔류물을 메틸렌 클로라이드/메탄올 95:5를 사용하여 실리카겔상에서 각 성분으로 분리시킨다.

수득량 : 1.7g, 융점 : 179 내지 181°C

d) 1R, 2R, 4S, 6S, 7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산과 1S,2S,4R,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산과의 1:1 혼합물

실시예 1c에서 제조한 모노클로로락탐 1.3g을 물 39ml중의 수산화바륨 옥타하이드레이트 2.7g의 비등용액에 첨가한다. 이 혼합물을 4시간 동안 환류시킨 다음 농황산으로 pH를 6.5로 조절하여 다시 1시간 동안 환류시킨다. 냉각시킨 후, 침전물을 흡입여과시켜 제거한다. 모액을 건조될 때까지 농축시키고 이 잔류물을 에틸아세테이트로부터 결정화시킨다.

수득량 : 1.1g ; Rf : 0.61(SiO₂ ; CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃CO₂H/H₂O 20 : 15 : 2 : 4)

¹H-NMR(270MHz)에 따르면, 분리시킬 수 있는 소량의 1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산과 1R,2R,4R,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산이 형성된다.

e) 벤질 1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로-[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 염산염과 벤질 1S,2S,4R,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 염산염과의 1:1 혼합물.

벤질알코올 10ml를 -5℃로 냉각시키고 티오닐 클로라이드 1.7g을 적가한다. 이 용액에 실시예 1d에서 제조한 라세미성 아미노산 1.1g을 첨가한다. 이 혼합물을 방치하여 0℃로 되도록 한 후 5℃에서 17시간 동안 교반시킨다. 이 벤질알코올을 진공중에서 증류제거시키고 잔류물을 디이소프로필 에테르로 연마한다.

수득량 : 1.1g

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.0-3.0(m, 5H), 3.2-4.8(m, 8H), 5.2(s, 2h), 7.4(넓은 s, 5H) 및 9.2-10.5(넓은 2H).

f) 벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트

N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닌 0.96g, 하이드록시벤조트리아졸 0.46g, 실시예 1e에서 제조한 벤질에스테르 1g, 디사이클로헥실카보디이미드 0.7g 및 에틸모르폴린 0.4g을 무수 디메틸포름아미드 10ml에 알음 냉각시키면서 연속적으로 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반한다. 이것을 에틸아세테이트 12ml로 희석시킨 다음, 침전된 우레아를 흡입 여과시켜 제거한다. 이 용매를 진공중에서 증류시켜 제거한다. 이렇게 하여 얻은 잔류물을 에테르에 용해시킨 후, 이 혼합물을 포화된 탄산나트륨 용액 및 물로 세척하여 건조시키고 농축시킨다. 이렇게 하여 얻은 잔류물 1.7g을 사이클로헥산/에틸아세테이트 8:2를 사용하여 실리카겔상에서 순수한 부분입체 이성질체로 분리시킨다.

급히 빠져나간 분획물은 벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2S,4R,6R,7R-트리사이클로-[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트를 함유하고 있다.

100mg ; m/e : 532 ; Rf=0.52(SiO₂ ; 사이클로헥산/에틸아세테이트 1:1)

서서히 빠져나간 분획물은 벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 400mg을 함유하고 있다.

m/e : 532 ; Rf=0.43(SiO₂ ; 사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:1).

g) N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-아자-데칸-4-카복실산 염산염

실시예 1f에서 제조한 벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 350mg을 에탄올 10ml중에 용해시키고, 10% 농도의 목탄상 팔라듐 30mg을 첨가하고 실온에서 수소화시킨다. 촉매를 흡입 여과시켜 제거한 후, 용액을 진공중에서 농축시켜서 얻은 잔류물을 에틸 아세테이트중에 용해시키고 이 용액을 에탄올성 염화수소를 첨가하여 산성으로 만든 후, 회전 증발기상에서 농축시킨다. 이 잔류물을 디이소프로필에테르로 연마한다.

수득량 : 270mg ; 융점 : 162 내지 165℃(분해) ; Rf=0.42(SiO₂ ; 메틸렌 클로라이드/메탄올 8:2)

[실시예 2]

[N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염]

N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염은, 출발물질로서 1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산을 사용하여 실시예 1e 내지 1g에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 수득한다.

[실시예 3]

[N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산]

a) (±) 엑소-트리사이클로[6.2.1.0^{2.7}]-3-아자-4-옥소-운데칸

이 화합물은 출발물질로서 (±) 엑소-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-옥소-데칸을 사용하여 실시예 1a에 기술한 방법에 따라 제조한다(참조: Journ. Org. Chem. 32, 3120(1967)). 이 락탐 혼합물을 메틸렌 클로라이드/메탄올 9:1을 사용하여 실리카겔상에서 각 성분으로 분리한다.

Rf=0.49(SiO₂; CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) ; 융점 : 178 내지 180℃.

b) (±) 엑소-트리사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-3-아자-4-옥소-5,5-디클로로데칸

이 화합물은 실시예 3a의 락탐을 출발물질로 하여 실시예 1b에서 기술한 방법으로 제조한다.

융점 : 240℃ ; Rf=0.49(SiO₂; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)

c) (±) 엑소-트리사이클로[6.2.1.0^{2,7}]-3-아자-4-옥소-5-클로로데칸

이 화합물은 실시예 3b의 디클로로락탐을 출발물질로 하여 실시예 1c에서 기술한 방법에 의해 제조한다.

Rf=0.26(SiO₂; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)

d) 1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 및 이의 거울상 이성질체와의 1R,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 및 이의 거울상 이성질체와의 1:1 혼합물

이 화합물은 실시예 3c의 모노클로로락탐을 출발물질로 하여 실시예 1d에서 기술한 방법으로 제조한다.

Rf=0.54(SiO₂; CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃CO₂H/H₂O 20 : 15 : 2 : 4)

NMR(D₂O) : 0.9 내지 1.6(m, 8H) ; 2.1 내지 2.5(m, 3H) ; 및 3.4 내지 4.0(m, 2H)

e) 벤질 1S,2R,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 및 이의 거울상 이성질체와 벤질 1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 및 이의 거울상 이성질체와의 1:1 혼합물

이 화합물은 실시예 3d의 아미노산 혼합물을 출발물질로 하여 실시예 1e에서 기술한 방법으로 제조한다.

Rf=0.31, 부분입체 이성질체 I(SiO₂; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)

Rf=0.26, 부분입체 이성질체 II

이 혼합물을 N-아실화시킨 후, 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 두 개의 라세미 부분입체 이성질체로 예비적으로 분리할 수 있다.

f) 벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트, 벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4R,6R,7S)-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트, 벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 및 벤질 N-(1S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4R,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트의 혼합물.

이 혼합물은 일반식 3e의 벤질 에스테르 혼합물을 출발물질로 하여 실시예 1f에서 기술한 방법으로 제조된다. 이 부분입체 이성질체의 혼합물을 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트 99:1 내지 8:2를 사용하여 실리카겔 상에서 각 성분들로 분리한다.

[부분입체 이성질체 A]

Rf=0.134(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트 95:5)

m/e=532.

[부분입체 이성질체 B]

Rf=0.126(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트 95:5)

m/e=532.

[부분입체 이성질체 C]

Rf=0.105(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트 95:5)

m/e=532.

[부분입체 이성질체 D]

Rf=0.074(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트 95:5)

m/e=532.

g) 실시예 3g의 부분입체 이성질체 A,B,C 및 D를 실시예 1g에서 기술한 방법으로 각각 반응시킬 경우, N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데

칸-4-카복실산 염산염, N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4R,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염, N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염 및 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4R,6S,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염이 형성된다.

[부분입체 이성질체 A']

Rf=0.191(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/메탄올 9:1)

m/e=트리메틸실릴 유도체로서 514

[부분입체 이성질체 B']

Rf=0.231(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/메탄올 9:1)

m/e=트리메틸실릴 유도체로서 514

[부분입체 이성질체 C']

Rf=0.301(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/메탄올 9:1)

m/e=트리메틸실릴 유도체로서 514

[부분입체 이성질체 D']

Rf=0.358(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/메탄올 9:1)

m/e=트리메틸실릴 유도체로서 514

[실시예 4]

[N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산]

실시예 1g에 의한 에스테르 1g을 디메톡시에탄 200ml중에 용해시킨다. 여기에 한방울의 묽은 지시용액(예, 브로모티몰 블루)을 첨가하고, 이 지시약이 반응 종결시에 9 내지 10 범위의 pH를 나타내도록 격렬히 교반하여 주면서 4N 수산화칼륨 수용액 1당량을 5분간에 걸쳐 첨가한다. 이 혼합물에 염산을 첨가하여 pH를 4로 조절한 후 진공중에서 건조될 때까지 농축시켜서 얻은 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 이 혼합물을 여과한다. 이 에틸 아세테이트 용액을 농축시킨 후 고형 잔류물 0.75g을 수득한다.

m/e ; 414

[실시예 5]

실시예 4에서 기술한 바와 같이, 가수분해시킨 후, 실시예 3g의 부분입체 이성질체 A', B', C' 및 D'로부터 N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4R,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 및 N-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4R,6S,7R-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산을 형성한다.

[실시예 6]

[N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-S-알라닐 벤질에스테르]

에틸 4-페닐-4-옥소-부텐-2-카복실레이트(에틸 벤조일아크릴레이트) 65.7g을 에탄올 225ml중에 용해시키고, 트리에틸아민 1ml을 첨가한다. 에탄올 90ml중의 S-알라닌 벤질에스테르 70g의 용액을 실온에서 상기 용액에 재빨리 적가한다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이 용액을 냉각시킨다. S, S-이성질체를 결정시킨다.

수득량 : 94.3g ; 융점 : 73 내지 74°C

[α]_D²⁰ = +17.8° (C=1, CH₃OH)

[실시예 7]

[N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-S-알라닌]

실시예 6의 화합물 0.5g을 에탄올 40ml중에 용해시키고, 10% 농도의 pd/c 0.1g을 첨가한 후 실온 및 정상압력하에서 수소화시킨다.

수득량 : 300mg ; 융점 : 210 내지 220°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.0 내지 1.4(t, 6H) ; 3.2-5.0(m, 8H) ; 7.2 내지 8.1(m, 5H).

[실시예 8]

[벤질 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,0}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트]

이 화합물은 실시예 1e의 벤질에스테르 혼합물 및 실시예 7의 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-페닐프로필-S-알라닌)으로부터 실시예 1f에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 제조한다. 이 부분입체 이성질체를 실리카겔상에서 분리한다.

[실시예 9]

[N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산]

실시예 8의 벤질에스테르 1g을 에탄올 30ml 중에 용해시키고 실온 및 정상압력하에서 Pd/c(10% 농도) 100mg으로 수소화시킨다. 1몰 당량의 수소를 흡수시킨 후, 수소화를 중지시킨다. 촉매를 흡입여과시켜 제거하고 용액을 농축시킨다. 수득량 : 오일 750mg.

실시예 3e의 아미노산 벤질에스테르를 출발물질로 사용하여 실시예 8 및 9에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조한다 : N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-S-알라닐-

1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-페닐프로필-S-알라닐-1R,2S,4R,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산, N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2S,4R,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복

실산 및 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-페닐프로필)-S-알라닐-1S,2R,4R,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산.

[실시예 10]

[N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 이염산염]

a) N_α-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시-카보닐-S-리신 벤질에스테르에틸 4-페닐-4-옥소-부텐-2-카복실레이트 10g을 에탄올 100ml 중에 용해시킨다. 여기에 N_ε-벤질-옥시카보닐-S-리신 벤질에스테르 19.1g 및 트리에틸아민 0.2g을 첨가한다. 이 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 진공중에서 농축시킨다. 이 오일상 잔류물(31g)을 이소프로판올/디이소프로필 에테르중에 용해시키고 이 용액을 냉각시킨다. N_α-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리신 벤질에스테르 13g이 결정화된다.

[α]_D²⁰ = -3.5° (C=1, CH₃OH)

¹H-NMR(CDCI₃) : 1.0 내지 1.4(tr, 3H) ; 1.0 내지 2.0(m, 9H) ; 2.0 내지 2.6(넓은 s, 1H) ; 2.9 내지 3.9(m, 6H) ; 3.9 내지 4.4(q, 2H) ; 4.6 내지 4.9(넓은 s, 1H) ; 5.0 내지 5.2(이중선 s, 4H), 7.1 내지 8.1(m, 15H).

b) N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리신

실시예 10a에서 제조한 리신 벤질에스테르 유도체 4.0g을 빙초산 50ml 중에 용해시키고, 여기에 pd/c(10% 농도) 0.6g 및 농황산 0.6g을 첨가한다. 실온 및 정상압력하에서 6시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 흡입여과시켜 제거하고 에탄올성 용액을 고형의 중탄산나트륨 1.4g으로 교반한다. 이 용액을 회전 증발기상에서 농축시키고 이 잔류물을 물에 용해시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트 및 메틸렌 클로라이드로 추출한 후 유기상을 버리고 수성층을 진공중에서 건조될 때까지 증발시킨다. 잔류물을 메탄올로 교반하여 추출한다. 메탄올을 증발시킨 후, 남은 오일상 잔류물을 디이소프로필에테르로 처리하여 고체화한다.

N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리신의 수득량 : 2.0g

¹H-NMR(D₂O) : 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-페닐프로필)-S-리신 3.4g을 메틸렌 클로라이드 30ml 중에 용해시키고 이 용액을 0°C로 냉각시킨다. 얼음-냉각시키면서, 트리에틸아민 2.1g을 여기에 첨가하고 벤질클로로포르메이트 1.9g을 첨가한다. 이 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음 실온하에서 둔다. 이 메틸렌 클로라이드 용액을 물, 탄산나트륨 용액 및 물로 진탕시켜서 추출한다. 건조시킨 후, 용액을 농축시키고 오일상 잔류물을 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피한다. N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리신 2.0g을 수득한다.

¹H-NMR(D₂O) : 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).

c) 벤질 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질-옥시카보닐-S-리실-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클

로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트

실시에 1e에서 제조한 벤질에스테르 염산염 500mg을 실시에 1f에서와 유사하게, 실시에 10b에 의해 제조한 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리신 900mg과 반응시킨다. 후처리한 후, 두 개의 부분입체 이성질체 화합물의 혼합물인 오일 1.5g을 수득한다.

부분입체 이성질체 혼합물을 용출제로서 사이클로 헥산/에틸 아세테이트 2:1을 사용한 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 개개 성분으로 분리시킨다. 첫 번째로 용출된 이성질체는 상기 화합물이다. 오일 0.6g을 수득한다.

¹H-NMR(CDCI₃, D₂O로 H를 D로 치환시킨 후) : 0.9 내지 3.1(m, 18H) ; 3.2 내지 5.1(m, 14H), 5.1 내지 5.3(ds, 4H) ; 7.1 내지 7.6(m, 15H)

d) N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 이염산염

실시에 10c에 의한 벤질 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리실-

1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 벤질에스테르 500mg을 에탄올 20ml 중에 용해시키고 정상 압력하에서 10% 농도의 pd/c 0.1g을 첨가하여 가수소성 탈벤질화시킨다. 수소의 흡수가 종결된 후 촉매를 여과시켜 제거하고, 이 에탄올성 용액에 에탄올성 염화수소 용액을 pH가 10이 될때까지 첨가한 후, 진공중에서 에탄올을 증발시킨다. 이 잔류물에 디이소프로필 에테르를 첨가하고 생성물을 고형화시킨다. 200mg을 수득한다.

NMR(D₂O) : 1.0 내지 3.1(m, 18H) ; 3.1 내지 5.2(m, 14H) ; 7.2(s, 5H).

[실시에 11]

실시에 10c에서 기술한 방법과 유사하게, 실시에 3e의 아미노산 벤질에스테르를 실시에 10b에서 기술한 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N-벤질옥시카보닐-S-리신과 반응시켜 하기 화합물을 제조한다

다 : 벤질-N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리실-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 E), 벤질 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리실-1R,2S,4R,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 F), 벤질 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리실-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 G) 및 벤질 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리실-1S,2R,4R,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 H).

만일 벤질 1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트를 사용한다면, 벤질 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-N_ε-벤질옥시카보닐-S-리실-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 K)가 수득된다.

[실시에 12]

부분입체 이성질체 E, F, G, H 및 K를 실시에 10d에서 기술한 방법으로 수소화한다면, 부분입체 이성질체 E로 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 이염산염(부분입체 이성질체 E')을 수득하고,

¹H-NMR(D₂O) : 0.9 내지 3.0(m, 18H); 3.0 내지 4.9(m, 14H); 7.2(s, 5H).

부분입체 이성질체 F로 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2S,4R,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 이염산염(부분입체 이성질체 F')을 수득하며,

¹H-NMR(D₂O) : 1.0 내지 3.2(m, 18H); 3.2 내지 5.1(m, 14H); 7.1(s, 5H).

부분입체 이성질체 G로 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2S,4S,6R,7S-트리-사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 이염산염(부분입체 이성질체 G')을 수득하고,

¹H-NMR(D₂O) : 1.0 내지 3.3(m, 20H); 3.4 내지 5.0(m, 12H); 7.2(s, 5H).

부분입체 이성질체 H로 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1S,2R,4R,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 이염산염(부분입체 이성질체 H')을 수득하며,

¹H-NMR(D₂O) : 0.9 내지 3.0(m, 18H); 3.0 내지 4.9(m, 14H); 7.2(s, 5H).

부분입체 이성질체 K로 N_α-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-리실-1S,2S,4S,6R,7R-트리-사이클로[5.2.1.0^{2.6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 이염산염(부분입체 이성질체 K')을 수득한다.

¹H-NMR(D₂O) : 1.0 내지 3.1(m, 18H); 3.0 내지 4.8(m, 14H); 7.2(s, 5H).

[실시예 13]

N_α-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염

실시예 10d에서 제조한 에틸 에스테르 이염산염 0.5g을 디메톡시에탄 20ml 중에 현탁시킨다. pH가 9 내지 10에 도달할때까지 수성 4N KOH를 첨가한다. 이 혼합물을 30분 동안 교반한다. 염산을 사용하여 pH를 4로 조절한 후 진공중에서 건조될때까지 농축시킨 후, 이 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 이 혼합물을 여과한다. 이 에틸 아세테이트 용액을 농축시켜서 얻은 잔류물을 디이소프로필 에테르로 연마시켜 고형화한다.

수득량 : 300mg

¹H-NMR(D₂O) : 0.9 내지 2.9(m, 15H); 3.0 내지 4.9(m, 12H); 7.2(s, 5H).

[실시예 14]

부분입체 이성질체 E', F', G', H' 및 K'를 출발물질로 사용하여 실시예 13에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 하기 디카복실산을 제조한다 : N_α-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-

1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염,

¹H-NMR(D₂O) : 1.0 내지 3.0(m, 15H); 3.0 내지 5.0(m, 12H); 7.2(s, 5H).

N_α-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2S,4R,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염,

¹H-NMR(D₂O) : 1.0 내지 3.3(m, 16H); 3.3 내지 5.0(m, 1H); 7.2(s, 5H).

N_α-(1-S-카복시-3-페닐프로필)-S-리실-1R,2R,4R,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염,

¹H-NMR(D₂O) : 1.0 내지 3.1(m, 15H); 3.1 내지 4.9(m, 12H); 7.2(s, 5H).

[실시예 15]

[3급-부틸 S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트]

a) 1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트와 상응하는 거울상 이성질체와의 1 : 1 혼합물

실시예 1d에서 제조한 아미노산 2.5g을 디옥산 30ml중의 이소부틸렌 30ml 및 농황산 2.5ml과 반응시킨다. 이 혼합물을 14시간 동안 실온에서 방치하여 둔후, 수산화나트륨 용액으로 알칼리성이 되게 하고, 진공중에서 농축시키며, 잔류물에 물 20ml을 첨가하고 메틸렌 클로라이드로 진탕시켜 에스테르를 추출한다. 메틸렌 클로라이드를 증발시킨 후, 무색 오일 2.0g을 수득한다.

¹H-NMR : 0.9 내지 3.0(m, 6H); 1.4(s, 9H); 3.1 내지 4.9(m, 7H)(H를 D로 대체시킨 후)

b) 3급-부틸 N-벤질옥시카보닐-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트

1-하이드록시-벤조트리아졸 0.67g 및 실시예 15a에서 제조한 3급-부틸 에스테르 1.47g를 디메틸포름아미드 10ml중의 Z-Ala-OH 1g의 용액에 첨가한다. 이것의 pH를 N-에틸모르폴린으로 8.00이 되도록 조절한다. 이 혼합물을 얼음-육중에서 냉각시키고 디사이클로 헥실카보디이미드 1.05g를 첨가한다. 이 혼합물을 20 내지 25°C에서 15시간 동안 교반한다. 침전된 우레아를 흡입 여과시켜 제거하고, 여액을 진공중에서 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트중에 용해시킨다. 이 유기상을 아황산칼륨 용액, 중탄산칼륨용액 및 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척한 후, 건조시키고 증발시킨다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 부분입체 이성질체를 분리시킨다.

수득량 : 3급-부틸 N-벤질옥시카보닐-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트 0.7g.

c) 3급-부틸 S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트

실시예 15b에서 제조한 3급-부틸 에스테르 1.2g을 에탄올 20ml중에 용해시키고, 실온 및 정상 압력 하에서 Pd/C(10% 농도) 100mg을 사용하여 수소화시킨다. 촉매를 흡입 여과시켜 제거한 후, 잔류물을 진공중에서 농축시킨다.

수득량 : 무색 오일 0.8g

¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후) : 0.9 내지 3.1(m, 6H) ; 1.2(d, 3H) ; 1.4(s, 9H) ; 3.1 내지 5.0(m,

8H).

[실시예 16]

[3급-부틸 N-(1-S, R-카브에톡시-3-옥소-3-페닐-프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트]

이 화합물은, 실시예 10a에서 기술한 방법과 유사하게, 에틸 벤조일 아크릴레이트를 사용하여 실시예 15b의 화합물로부터 제조한다.

[실시예 17]

[N-(1-S, R-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 트리플루오로아세트레이트]

실시예 16에서 제조한 3급-부틸 에스테르 5g를 트리플루오로아세트산 50ml 중에 용해시키고 이 용액을 실온에서 30분 동안 교반한다. 이 트리플루오로아세트산을 진공중에서 제거한 후, 이 잔류물을 디이소프로필 에테르로 연마한다.

수득량 : 고형 잔류물 0.25g

¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후) : 1.0 내지 3.2(m, 12H); 3.3 내지 4.9(m, 13H) ; 7.2 내지 8.2(m, 5H).

[실시예 18]

[3급-부틸 N-(1-S, R-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트]

방초산 15ml 중의 아세트페논 5밀리몰, 에틸글리옥실레이트 5밀리몰 및 실시예 15c의 3급-부틸에스테르 5밀리몰을 36시간 동안 45°C로 가열한다. 이 혼합물을 진공중에서 농축시킨 후, 잔류물을 중탄산나트륨 용액으로 중성화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 이 에틸 아세테이트 상을 농축시켜서 얻은 잔류물을 용출제로서 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다.

[실시예 19]

[3급-부틸 N-(1-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트]

실시예 15c의 3급-부틸 에스테르 5밀리몰을 무수 에탄올 15ml 중에 용해시킨다. 이 용액의 pH를 에탄올성 수산화칼륨을 사용하여 7.0으로 조절하고 분말화된 분자체(4A) 0.7 및 에틸 2-케토-4-페닐-부티레이트 5밀리몰을 차례로 첨가한다. 여기에 6ml의 무수 에탄올 6ml 중의 나트륨 시아노보로하이드라이드 0.6g의 용액을 서서히 적가한다. 25 내지 25°C에서 20시간 동안 반응시킨 후, 이 용액을 여과하고 용매를 증류시킨다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트/물 중에 용해시킨 다음, 이 에틸 아세테이트 상을 증발시켜서 얻은 잔류물을 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:4를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다.

¹H-NMR:1.0 내지 3.0(m, 16H) ; 1.4(s, 9H) ; 3.0 내지 5.0(m, 11H) ; 7.2(s, 5H)(H를 D로 대체시킨 후)

[실시예 20]

[N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-S-알라닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 염산염]

실시예 19에서 제조한 3급-부틸 에스테르 0.4g을 트리플루오로아세트산 5ml 중에 용해시키고 이 용액을 실온에서 30분 동안 교반한다. 이 트리플루오로아세트산을 진공중에서 제거한다. 이렇게 하여 얻은 잔류물을 물/메탄올중에 용해시키고 이 용액을 pH가 5로 될 때까지 아세테이트-충전된 이온 교환기로 분해시킨다. 이 이온 교환기를 여과 제거한 후, 에탄올성 염산으로 이 용액의 pH가 1이 되도록 한다. 이 용매를 진공 중에서 제거하고 남은 잔류물을 에테르로 연마시킨다.

수득량 : 0.25g

Rf : 0.42(SiO₂ : 메틸렌 클로라이드/메탄올 8:2)

[실시예 21]

[3급-부틸 0-에틸-S-티로시닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로-[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트]

a) 3급-부틸 N-벤질옥시카보닐-0-에틸-S-티로시닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로 [5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트

이 화합물은 실시예 15b에서 기술한 방법과 유사한 방법으로, 0-에틸-Z-티로신-0H 및 실시예 15a에서 기술한 3급-부틸 에스테르로부터 제조한다. 이 부분입체 이성질체를 사이클로헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 분리한다.

¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후) : 0.9 내지 3.0(m, 11H); 1.4(s, 9H); 3.0 내지 4.9(m, 12H); 6.6 내지 7.0(m, 4H); 7.2(s, 5H).

b) 3급-부틸 0-에틸-S-티로시닐-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 1)

이 화합물은 실시예 15c와 유사하게, 실시예 21a의 3급-부틸 에스테르를 수소화시켜 제조한다.

¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후) : 1.0 내지 3.1(m, 11H); 1.3(s, 9H); 3.1 내지 4.9(m, 10H); 6.6 내지 7.0(m, 4H).

실시예 21에서 기술한 방법과 유사하게, 상응하는 출발 물질로부터 하기 화합물들을 수득한다 : 3급-부틸 0-에틸-S-티로시닐-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 2), 0-에틸-S-티로시닐-1R,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 3) 및 0-에틸-S-티로시닐-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 4)

[실시예 22]

[3급-부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 1')]

실시예 10a에서 기술한 방법과 유사하게, 실시예 21b의 부분입체 이성질체(1)과 에틸 벤조일아크릴레이트로부터 표제 화합물들을 수득한다.

상기 방법과 유사하게, 부분입체 이성질체 2,3 및 4로부터 하기 화합물들을 수득한다 : 3급-부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 2'), 3급-부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 3') 및 3급-부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 4')

[실시예 23]

[N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 트리플루오로아세테이트]

실시예 22의 부분입체 이성질체 1'를 실시예 17에서 기술한 방법으로 반응시킨다.

¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후) : 1.0 내지 3.1(m, 16H) ; 3.1 내지 4.9(m, 13H) ; 6.6 내지 7.0(m, 4H); 7.2(s, 5H).

상기 방법과 유사하게, 부분입체 이성질체 2', 3' 및 4'로부터 하기 화합물들을 수득한다: N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 트리플루오로아세테이트, N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 트리플루오로아세테이트 및 N-(1-S-카브에톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실산 트리플루오로아세테이트.

[실시예 24]

[3급-부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1R,2R,4S,6S,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 1)]

이 화합물은, 실시예 19에서 기술한 방법과 유사하게, 실시예 21b의 화합물 및 에틸 2-케토-4-페닐-부티레이트로부터 수득한다.

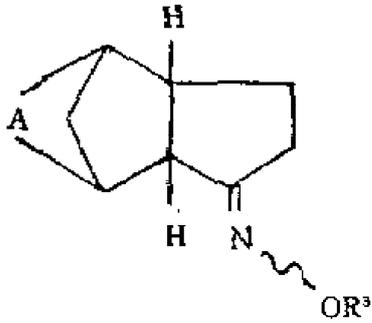
¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후) : 1.0 내지 3.0(m, 18H) ; 1.4(s, 9H), 3.1 내지 5.0(m, 13H), 6.6 내지 7.0(m, 4H) ; 7.2(s, 5H).

하기 화합물들은 상기 방법과 유사하게, 실시예 21의 부분입체 이성질체 2,3 및 4와 에틸 2-케토-4-페닐-부티레이트로부터 제조한다: 3급-부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1S,2S,4S,6R,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 2); ¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후); 1.0 내지 3.0(m, 18H); 1.4(s, 9H); 3.0 내지 4.9(m, 13H); 6.6 내지 7.0(m, 4H); 7.2(s, 5H), 3급-부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1R,2S,4S,6R,7S-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 3); ¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후); 1.0 내지 3.0(m, 18H); 1.4(s, 9H); 3.0 내지 5.0(m, 13H); 6.6 내지 7.0(m, 4H); 7.2(s, 5H); 및 3급 부틸 N-(1-S-카브에톡시-3-페닐프로필)-[0-에틸-S-티로시닐]-1S,2R,4S,6S,7R-트리사이클로[5.2.1.0^{2,6}]-3-아자-데칸-4-카복실레이트(부분입체 이성질체 4); ¹H-NMR(H를 D로 대체시킨 후); 0.9 내지 3.0(m, 18H); 1.4(s, 9H); 3.2 내지 4.9(m, 13H); 6.6 내지

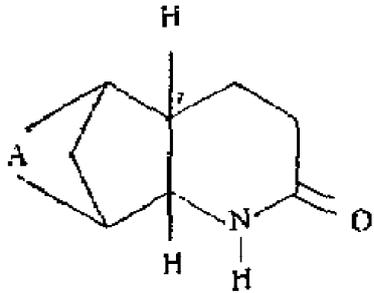
청구항 2

C-2 및 C-6상에 있는 수소원자가 서로에 대해 시스-배위로 존재하고 사이클로펜탄환이 비사이클릭 환상계에 대해 엔도-또는 엑소-위치로 배향된 하기 일반식(XI)의 화합물을, C-2 및 C-7상에 있는 수소원자가 시스-배위로 존재하고 락탐환이 비사이클릭 라디칼에 대해 엑소-또는 엔도-위치로 배향하는 하기 일반식(XII)의 화합물로 전환시키고; 이 일반식(XII)의 화합물을 할로겐화반응시켜 입체화학적으로 일반식(XII)의 화합물에 상응하는 하기 일반식(XIII)의 화합물을 생성시키고; 일반식(XIII)의 화합물을 촉매적으로 환원시켜 하기 일반식(XIV)의 화합물을 생성시키고; 생성된 일반식(XIV)의 화합물을 염기의 존재하에서 처리함을 특징으로 하여, C-2 및 C-6상의 수소원자가 서로에 대해 시스-배위로 존재하고 C-4상의 -CO₂R 그룹이 C-2상의 수소원자에 대해 시스-또는 트랜스-위치로

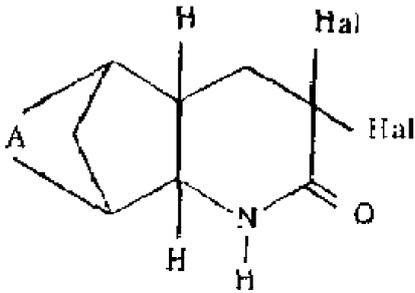
배향하며, 피롤리딘환이 비사이클릭 라디칼에 대해 엑소-또는 엔도-위치로 배향하는 하기 일반식(XI)의 화합물 및 이의 에스테르를 제조하는 방법.



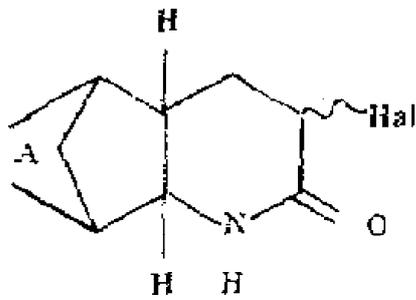
(XI)



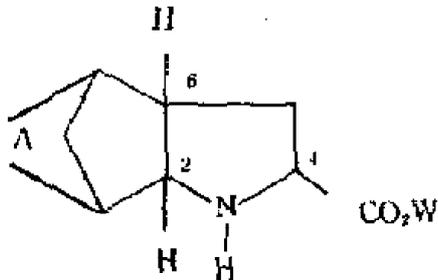
(XII)



(XIII)



(XIV)

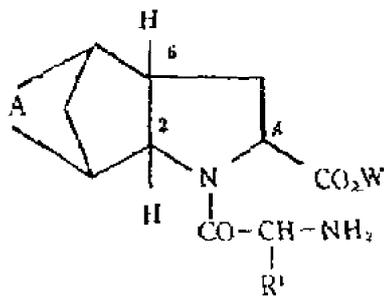


(III)

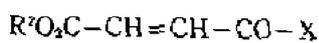
상기식에서, A는 CH=CH 또는 CH₂CH₂ 이며; 단, 일반식(XIV)에서 A가 CH=CH이면 이 이중결합은 사이클로펜타디에닐-철 디카보닐 착화합물로서 일시적으로 보호되고; W는 수소이거나, 산성, 염기성 또는 가수소분해조건하에서 제거될 수 있는 라디칼이며; R³는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, -SO₃H, 벤젠술포닐 또는 p-톨루엔술포닐이고; Hal은 할로겐원자이다.

청구항 3

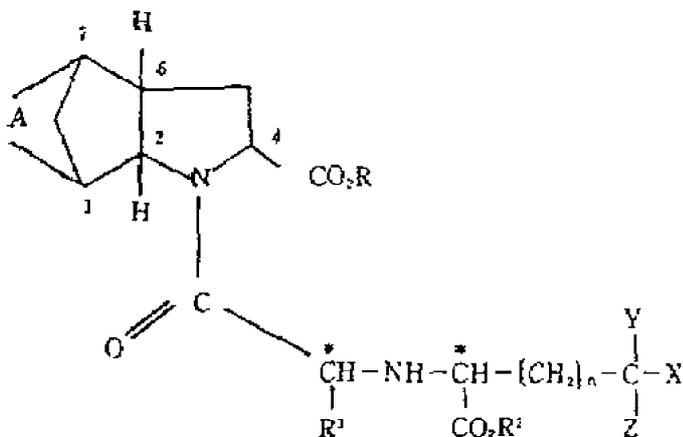
하기 일반식(IV)의 화합물을 하기 일반식(V)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, Y와 Z가 함께 산소인 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



(IV)



(V)



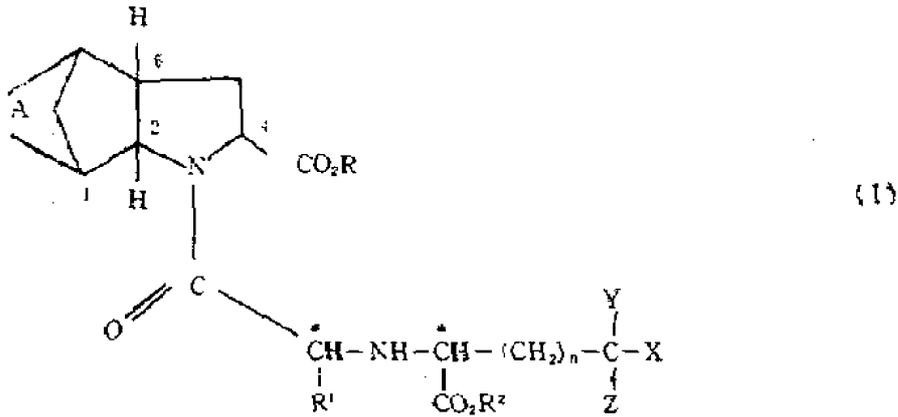
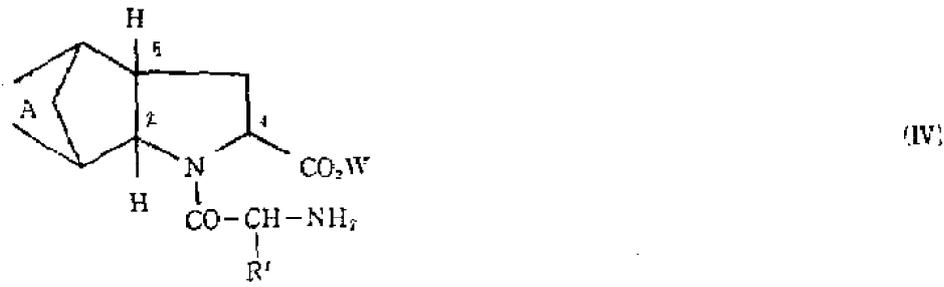
(I)

상기식에서, Y와 Z는 함께 산소이고; 나머지 치환체들의 정의는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 4

하기 일반식(IV)의 화합물을 하기 일반식(VI)의 화합물 및 하기 일반식(VII)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, Y와 Z가 함께 산소인 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을

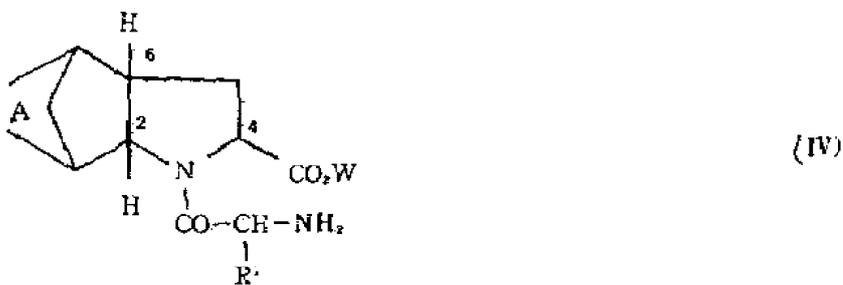
제조하는 방법.

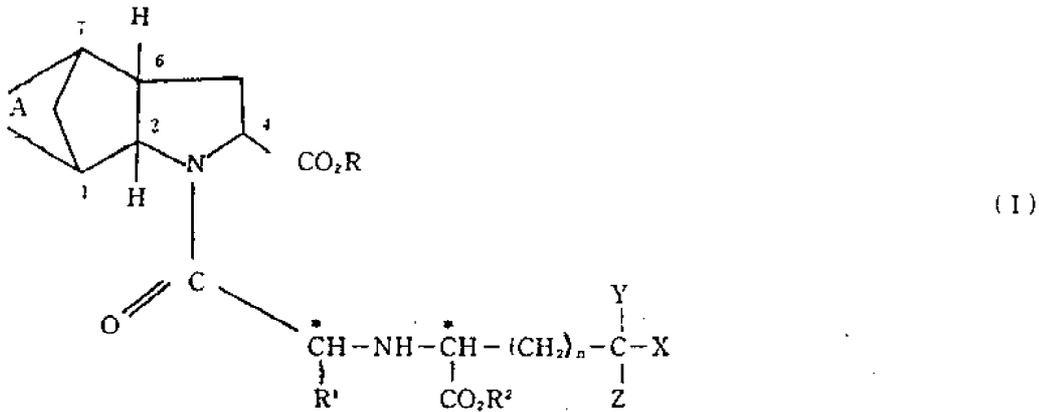


상기식에서, Y 및 Z는 함께 산소이고; 나머지 치환체들의 정의는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 5

하기 일반식(IV)의 화합물과 하기 일반식(VIII)의 화합물을 반응시켜 생성된 시프염기를 환원시킴을 특징으로 하여, Y 및 Z가 각각 수소인 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.





상기식에서, Y 및 Z는 각각 수소이고; 나머지 치환체들의 정의는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 6

제1항에 있어서, 계속해서 W 또는 R² 또는 둘다를 분해시켜 유리 카복실그룹을 형성시키는 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 계속해서 W 또는 R² 또는 둘다를 분해시켜 유리 카복실그룹을 형성시키는 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 계속해서 W 또는 R² 또는 둘다를 분해시켜 유리 카복실그룹을 형성시키는 방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 계속해서 W 또는 R² 또는 둘다를 분해시켜 유리 카복실그룹을 형성시키는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 계속해서 R이 수소인 일반식(1)의 화합물을 R이 C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₆ 아르알킬인 일반식(1)의 에스테르로 전환시키는 방법.

청구항 11

제3항에 있어서, 계속해서 R이 수소인 일반식(1)의 화합물을 R이 C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₆ 아르알킬인 일반식(1)의 에스테르로 전환시키는 방법.

청구항 12

제4항에 있어서, 계속해서 R이 수소인 일반식(1)의 화합물을 R이 C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₆ 아르알킬인 일반식(1)의 에스테르로 전환시키는 방법.

청구항 13

제5항에 있어서, 계속해서 R이 수소인 일반식(1)의 화합물을 R이 C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₆ 아르알킬인 일반식(1)의 에스테르로 전환시키는 방법.

청구항 14

제2항에 있어서, 계속해서 수득된 W가 수소인 일반식(111)의 화합물을 이의 에스테르로 전환시키는 방법.