

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

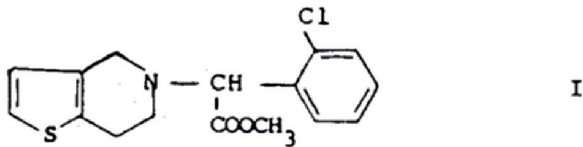
(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 495/04	(45) 공고일자 1999년06월 15일	(11) 등록번호 10-0198503
	(24) 등록일자 1999년03월02일	
(21) 출원번호 10-1991-0011791	(65) 공개번호 특1992-0002607	(43) 공개일자 1992년02월28일
(22) 출원일자 1991년07월09일		
(30) 우선권주장 9008749 1990년07월10일 프랑스(FR)		
(73) 특허권자 사노피 디. 꼬쉬 프랑스공화국 파리 조오지 V 애비뉴 40		
(72) 발명자 마르셀 데스캄프스 프랑스공화국 롱 루에 드 랑겔르 6 조엘 라디손 프랑스공화국 툴루스 윈스턴 처어칠 애비뉴 10		
(74) 대리인 김명신, 강성구		

심사관 : 신동인

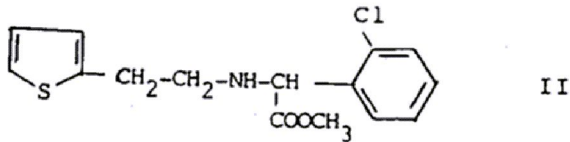
(54) 테트라히드로티에노 (3,2-C) 피리딘의 N-페닐아세트 유도체 제조방법 및 그의 화학 중간 생성물

요약

본 발명은 하기 일반식 (I)



화합물의 제조 방법에 관한것으로서, 상기 식에서 포르밀화제를 하기 일반식(II)



화합물과 반응시켜서 얻어진 화합물이 산 존재하에 사이클화되어지는 것을 특징으로 하는 제조방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

테트라히드로티에노[3,2-C]피리딘의 N-페닐아세트 유도체 제조 방법 및 그의 화학 중간 생성물

[발명의 상세한 설명]

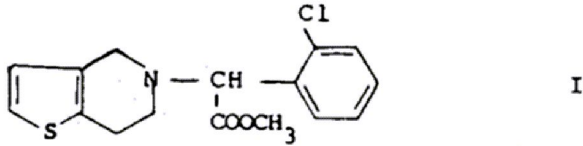
본 발명은 라세믹 메틸 알파-(4,5,6,7-테트라-히드로-5-티에노[3,2-C]피리딜)(2-클로로페닐)아세테이트 및 그의 두가지 거울상 이성질체에 관한 것이고, 우회전성 이성질체인 클로피도그렐은 치료학상, 특히 그의 혈소판 항응집성 및 항혈전성 활성화에 대한 이점이 알려져있다.

4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-C]피리딘의 치환에 의한 라세믹 혼합물의 제조방법은 EP-A-99,802에 기술되어 있는 반면, 우회전성 및 좌회전성 캄페실폰산을 가진 염을 재결정화하여 각각의 입체이성질체를 분리시키는 것이 EP-A-0,281,459에 기술되어 있다.

현재 라세믹 혼합물 뿐만 아니라 거울상 이성질체들중 하나만을 우수한 수득량으로 얻을 수 있게 하는 제조방법이 알려져 있다.

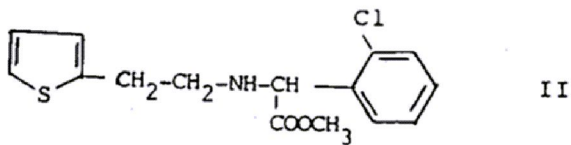
사실, 상기 방법은 입체 특이성이 있고 비대칭 탄소의 라세미화가 없는 반면에 상기 언급된 EP-A-99,802에 기술된 방법, 즉 메틸 알파-(2-클로로페닐)-아세테이트의 거울상 이성질체중 하나를 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-C]피리딘을 반응시킴에 의해 클로피도그렐 및 하기 일반식(I)의 그의 좌회전성 거울상 이성질체의 혼합물이 얻어진다는 것이 알려졌다.

화학식 1



본 발명에 따른 방법은 포르밀화제와 하기 일반식(II)의 화합물을 반응시키고 산의 존재하에 형성된 중간매개 화합물을 사이클링시키는 것으로 이루어진다.

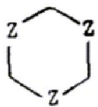
화학식 2



포르밀화제는 a) 포름알데히드 및 중합체성 및 그의 수화물 형태와 같이 일반적으로 반응활성형으로 풀리는 것으로 알려진 화합물,

b) X가 할로겐 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오기 또는 아미노기이고, Y가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오, 아미노, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시카르보닐 또는 페녹시카르보닐기인 일반식 XCH<sub>2</sub>Y의 화합물 및 c) Z가 O, NH 또는 S, 이틀이면 S-트리옥산인 하기 일반식의 헤테로사이클릭 화합물이다.

화학식 3



상기 반응의 두단계는 연속적으로 임의의 중간 매개 화합물을 분리시키면서 또는 동시에 수행될 수 있다. 트리메틸렌트리아민 형의 히드록시메틸렌아민 또는 헤테로사이클릭 링은 특히 중간 매개 화합물로서 형성될 수 있지만 본 발명은 이들 가정에 한정될 수 없다.

반응이 연속적일적에, 첫단계는 물 또는 알콜, 임의로 벤젠, 톨루엔 또는 페트롤륨 에테르와 같은 탄화수소 용매, 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐화 용매, 또는 에테르하에서 수행될 수 있으며; 그리고나서 사이클화는 물, 알콜 또는 디메틸 포름아미드와 같은 극성용매, 또는 이들 용매의 혼합물내에서 수행된다.

바람직한 포르밀화제는 포름알데히드이고, 이는 수용액에서 상기 혼합물로 도입될 수 있다. 산은 유기산 또는 무기산, 일반적으로 강산, 가령 황산 또는 염산과 같은 수소 할로겐화물 산, 또는 메탄설폰산과 같은 설폰산이다.

반응이 동시에 수행될적에, 반응매개물을 물 또는 알콜과 같은 극성용매이고, 무기 또는 유기산은 바람직스럽게 사용되는 일반식 II의 화합물과 관련하여 정량으로 배지내로 도입되고; 후자의 경우에, 산은 일반식 II 화합물을 가진 그의 염 형태로 배지로 단순히 도입될 수 있는 강산이다. 포름산 또는 아세트산과 같은 산성용매를 사용할 수 있으며, 파라포름알데히드와 함께 사용된 전자가 특히 바람직하다.

라세믹 형태로 된 일반식 II 화합물 또는 상기 방법에 필수적인 그의 입체이성질체 및 그들의 염의 각각은 본 발명의 또다른 형태이다.

상기는 하기 반응 개략도(a):



본 발명에 따른 방법의 실시양태의 실시예 및 라세믹 합성 중간 매개물과 그의 거울상 이성질체들의 제조 실시예는 다음에서 기술된다.

언급되는 녹는점은 모세관내에서 측정된다. 회전력을 측정하기 위한 용액의 농도는 g/100ml로 표현된다.

메틸 알파-아미노(2-클로로페닐)-아세테이트(IV)의 제조

(a) 라세믹 :

티오닐 클로라이드 330g을 -10°C이하의 온도에서 750ml 메탄올에 도입하고 그 후 재빨리 알파-아미노(2-클로로페닐)-아세트산 245g을 넣고; 실온에서 48시간동안 교반한후, 휘발성 생성물을 감압하에서 제거한다; 1000ml의 메탄올내에 녹여진 잔류물은 활성탄을 통해 여과하고 요구되는 생성물의 염산염은 과량의 이소프로필 에테르내에서 침전된다.

건조후, 198°C에서 녹는 라세믹 아미노에스테르 IV의 염산염 290g을 얻는다.

물 및 1,2-디클로로에탄에서 NaHCO<sub>3</sub>와의 반응에 의해 그의 염으로부터 풀려진 관련된 아미노에스테르는 40Pa의 96°C-100°C에서 증류한다.

b)우회전성 거울상 이성질체 :

α-1-80g의 (+)-10-캄퍼실폰산은 환류하에서 1.1 l의 물내 알파-(2-클로로페닐)-아세트산 64g용액으로 도입하고 실온에서 수일동안 결정화하기위해 남겨둔다.

나타나는 침전물을 분리하고 여과물을 150ml까지 농축한다.

형성된 침전물을 처음 것과 결합시키고 전체는 물로부터 재결정화시킨다.

이 과정에서 (+)-알파-(2-클로로페닐)-아세트산의 (+)-캄퍼실포네이트 45g이 생긴다.

$$[\alpha]_D^{20} = +92^\circ \quad (C=1, N HCl)$$

α-2-에스테르화 :

제1항에 따라 얻어진 염의 염기는 NaHCO<sub>3</sub>와의 반응에 의해 풀리고 그 24.5g이 -20°C내지 -8°C에서 티오닐 클로라이드 33g이 첨가되는 75ml 메탄올로 도입된다.

상기 혼합물을 실온으로 온도를 맞추고 감압하에 휘발성 생성물을 증류하기 전에 48시간동안 계속해서 교반하였다.

잔류물은 100ml 메탄올내에 용해시키고 상기 용액은 메틸 (+)-알파-아미노(2-클로로페닐)아세테이트 히드로클로라이드를 침전시키기위해 800ml의 이소프로필에테르에 부었다.

약 60°C에서 β-45g의 (+) 타르타르산, 1.2 l의 아세토니트릴 및 25ml의 메틸 에틸 케톤이 환류하에 270 ml의 메탄올에서 a)에 따라 얻어진 아미노에스테르 62g의 용액에 도입하였다.

혼합물은 하루동안 약 60°C에서 유지시키고, 고체는 50°C에서 여과한후, 400ml의 아세토니트릴 및 100ml의 메탄올의 환류하는 혼합물내에서 다시 용해시키고; 형성된 침전물은 45°C에서 분리시킨다.

건조후, 메틸(+)-알파-아미노(2-클로로페닐)-아세테이트의 (+)-타르트레이트 49g이 얻어진다  $[\alpha]_D^{20} = +85.5^\circ (C=1, CH_3OH)$ .

b)좌회전성 거울상 이성질체 :

좌회전성 알파-아미노(2-클로로페닐)-아세트산  $[\alpha]_D = -115^\circ (C=1, N HCl)$  5.2g이 메탄올 100ml내에서 부유되고, 그리거나서 HCl 흐름이 혼합물을 통해 비등되고, 얼음조내에서 냉각된다.

수일동안 대략 5°C 온도에서 혼합물을 남기고, 용매는 감압하에서 증발시키고; 200ml의 메탄올을 잔류물에 첨가하고 증발시킨다. 그후 요구되는 염산염은 에틸에테르로 침전된다. 이 과정을 통해 메틸(-)-알파-아미노-(2-클로로페닐)-아세테이트 염산염 5.32g이 얻어진다.  $[\alpha]_D^{20} = -114.5^\circ (C=1, CH_3OH)$ .

라세믹 메틸 알파-클로로(2-클로로페닐)아세테이트(V)의 제조:

2-클로로만델산 93.3g을 PCl<sub>5</sub> 208g과 혼합하고, 천천히 60°C까지 가열하고, 이 온도에서 발열반응이 시작되며; 그리고나서 상기 혼합물을 HCl 진전이 종결될때까지 120°C-130°C에서 대략 2시간동안 보존하며; 그후 휘발성 생성물을 감압하에서 제거하고, 잔류물은 200ml 메탄올내에 용해시킨다.

상기 혼합물을 2시간동안 그의 환류온도에서 유지시키고, 메탄올을 증발시키고, 그후 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시킨다. 유기상을 물로 세척하고, 그후 용매를 증발시키며, 기름 잔류물을 감압하에서 증류시킨다; b.p. = 85°C/2000Pa.

그 결과 요구되는 알파-클로로 에스테르 50g이 얻어진다.

[실시예 1]

[라세믹 메틸 알파-(2-티오닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트(II-개 fir도 a)]

메틸 알파-아미노(2-클로로페닐)아세테이트 9.6g을 150ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 50ml 물 존재하에서 NaHCO<sub>3</sub> 7g과 반응시킴으로써 그의 염산염으로부터 방출시킨다.

얻은 아민을 50ml 아세토니트릴에 용해시키고; 그후 NaHCO<sub>3</sub> 4.8g 및 2-티에닐에틸 파라-톨루엔설포네이트(III, X=CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>) 12g을 주입하고; 상기 혼합물을 22시간동안 80°C에서 보관하고 휘발성 생성물은 감압하에서 증발시킨다.

잔류물은 150ml 에틸 아세테이트 및 50ml 물내에 용해시키고; 유기상은 분리시키고, 진한 염산 수용액 6g을 탁한 얼음 15g과 혼합하여 약 5°C로 도입시킨다.

교반으로 형성된 침전물은 여과시키고 건조시킨다.

그 결과 일반식 II의 화합물인 염산염 9.4g이 얻어진다.

M.P. = 175°C

[실시에 2]

[우회전성 메틸 알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트(II-개fir도 a)]

물과 메틸렌 클로라이드의 혼합물내에서 메틸(+)-알파-아미노(2-클로로페닐)아세테이트의 (+) 타르트레이트와 NaHCO<sub>3</sub>과의 반응에 의해 얻어진 3.46G의 메틸(+)-알파-아미노(2-클로로페닐)-아세테이트를 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 4g 및 (2-티에닐)에틸 파라-톨루엔설포네이트 6g과 함께 50ml 메틸 아세테이트에 도입하고, 상기 혼합물은 40시간동안 약 80°C에서 보관한다.

그리고나서 휘발성 생성물은 감압하에서 제거하고, 잔류물은 75ml 에틸 아세테이트 및 40ml 물의 혼합물내에 용해하였다. 유기상을 분리시키고, 반으로 농축하였다. 그리고나서 탁한 얼음 10g을 3ml 진한 염산 수용액과 함께 약 5°C에서 그것으로 도입한다. 형성된 침전물을 분리하고 건조시킨다.

그 결과 요구되는 생성물인 염산염 3g이 얻어진다.

$[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$  (C=1, CH<sub>3</sub>OH)

동일한 생성물은 (2-티에닐)에틸 파라-톨루엔설포네이트 6g을 2-(2-브로모)에틸티오펜 4.2g으로 대체시킴으로써 약간 더 낮은 수득율로 얻어진다.

[실시에 3]

[라세메이트의 분할에 의한 우회전성 메틸 알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트]

a) 실시에 1에 따라 얻어진 화합물 II의 염산염 175g을 0.75 l 메틸렌 클로라이드 및 0.25 l 물의 혼합물내에 용해한다. 그리고나서 NaHCO<sub>3</sub> 45g을 점진적으로 첨가하고, 교반하고 상분리시킨후 유기상을 분리한다.

대개의 처리후 아미노에스테르가 얻어지고, 850ml 아세톤내에 용해시키고 (+)-10-캄퍼설포닉산 87g을 상기 용액에 주입하고; 실온에서 12시간후, 형성된 침전물을 분리시킨다.

그 결과 캄퍼설포네이트 146.45g이 얻어진다.

$[\alpha]_D^{20} = +51.7^\circ$  (C=1, CH<sub>3</sub>OH)

캄퍼설포네이트가 700ml 환류 아세톤내에서 부유되고, 300ml 메틸 에틸 케톤을 완전히 가용화를 이루기 위해 첨가한다.

실온으로 된후, 형성된 침전물을 분리시키고 나서 요구되는 생성물인 (+)-캄퍼설포네이트 95g을 제공하기 위해 300ml 메틸 에틸 케톤 및 500ml 아세톤과 함께 가열하여 다시 처리한다.

M.P.=95°C  $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$  (C=1, CH<sub>3</sub>OH)

b) 화합물 II 33.3g을 (+)-타르타르산 14.6g과 함께 500ml 이소프로판올에 주입하고; 상기 혼합물을 50°C까지 가열하고나서 실온에서 남긴다.

형성된 침전물을 분리하고, 이소프로판올로부터 4회 재결정화한다.

요구되는 우회전성 생성물인 (+)-타르트레이트는 마침내 얻어지고, 105°C에서 녹는다. 아민의 회전력은  $[\alpha]_D^{20} = +99.76^\circ$  (C=1, CH<sub>3</sub>OH)이다.

[실시에 4]

[라세메이트의 분할에 의한 좌회전성 메틸 알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트]

라세믹 화합물 II의 염산염 100g을 탄산수소나트륨 30g과 함께 500ml 메틸렌 클로라이드 및 200ml 물의 혼합물에 주입한다. 교반하고 상분리후, 유기상을 분리하고, 용매는 감압하에서 증류에 의해 유기상으로부터 제거한다. 잔류물은 800ml을 톤내에 용해시키고, (-)-10-캄퍼설포닉산 53.3g을 첨가한다.

실온에서 12시간후 형성된 침전물을 분리하고, 300ml 아세톤내에 부유된다. 남아있는 고체는 600ml 아세톤 및 160ml 메틸 에틸 케톤의 혼합물로부터 요구되는 생성물의 (-)-캄퍼설포네이트 52.5g을 제조하기

위해 재결정화된다.

M.P.=95°C [ $\alpha$ ]<sub>0</sub><sup>20</sup> = -82° (C=1, CH<sub>3</sub>OH)

[실시예 5]

[라세믹 메틸 알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트(II-개략도 b)]

알파-브로모(2-클로로페닐)아세트산 543g 및 진한 황산 30g을 300ml 메탄올내에 주입한다. 상기 혼합물을 3시간동안 환류하고, 약 30°C까지 냉각시킨후, KHCO<sub>3</sub> 230g 및 2-(2-티에닐)에틸아민 265g을 점진적으로 첨가한다. 혼합물을 1시간 3분동안 환류하고, 그후 용매를 진공하에서 증발시킨다.

1ℓ의 물 및 1ℓ의 에틸 아세테이트를 잔류물에 붓고, 유기상을 교반 및 상분리 후 분리시킨다.

그리고나서 300ml 얼음 및 180ml의 진한 염산을 그것에 도입한다. 침전된 생성물을 여과하고, 건조시킨다.

그 결과 175°C에서 녹는 요구되는 생성물인 염산염 641g이 얻어진다.

[실시예 6]

[라세믹 메틸 알파-(4,5,6,7-테트라히드로-5-티에노[3,2-C]피리딜)(2-클로로페닐)아세테이트(I)]

a) 메틸 알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트(85%) 31g을 50ml 메틸렌 클로라이드내에 용해하고, 상기 용액을 T25°C에서 물내 30%(W/W) 포름알데히드를 함유하는 20ml의 용액에 천천히 도입한다.

유기상을 분리하고나서 2%(w/v) NaCl을 함유하는 50ml 물로 세척한후, 30°C에서 염산(6.5N)을 함유하는 17ml 디메틸포름아미드 용액에 천천히 도입한다. 1시간동안 교반한후 메틸렌 클로라이드를 증발시키고, 150ml 물 및 150ml 이소프로필 에테르를 탄산칼륨과 함께 상기 용액에 부어 염기성 pH를 얻는다.

수상을 분리시키고, 25ml 4.7N HCl 수용액을 유기상에 도입한다. 나타나는침전물을 여과하고 건조시켜 물 1분자로 결정화된 최종생성물인 염산염 23g을 산출한다.

M.P. = 130-140°C

b) 그의 염산염으로부터 풀린 라세믹 메틸 알파-(2-티에닐에틸-아미노)(2-클로로페닐)아세테이트 22g을 90ml 무수 포름산에 용해시킨다. 그리고나서 분말 파라포름알데히드 3.8g을 첨가하고, 상기 혼합물을 20분동안 50°C에서 보관한다. 그후, 휘발성 생성물을 감압하에서 제거하고, 300ml 물 및 250ml 1,2-디클로로에탄을 잔류물에 붓는다. 유기상을 NaHCO<sub>3</sub> 5%(W/V)수용액 100ml로 세척하고, 용매를 제거한다.

잔류오일을 200ml 이소프로필 에테르에 용해시키고; 10ml 진한 염산 및 얼음 30g을 5°C에서 용액에 도입한다.

형성된 침전물을 분리하고 건조시킨다.

그 결과 요구되는 생성물인 염산염 23g이 얻어진다.

c) 라세믹 메틸 알파-(2-티에닐에틸-아미노)(2-클로로페닐)아세테이트 35g은 포름알데히드의 30%(W/V) 수용액 150ml 내에 부유된다. 혼합물을 50°C에서 2시간동안 보관하고, 약 20°C에서 200ml 메틸렌 클로라이드에 붓는다. 유기상은 농축되고, 잔류오일은 염산염이 전과 같이 제조된 120ml 이소프로필 에테르내에 녹는다; 29.5g이 얻어진다.

[실시예 7]

[우회전성 메틸 알파-(4,5,6,7-테트라히드로-5-티에노[3,2-C]피리딜)(2-클로로페닐)아세테이트(I)]

a) 메틸(+)-알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트의 (+)-캄퍼실포네이트 38g을 200ml 1,2-디클로로에탄 및 70ml의 물의 혼합물내에서 NaHCO<sub>3</sub> 7g으로 처리한다. 교반하고 분리한후, 건조된 유기상을 농축한다.

잔류물은 90ml은 무수 포름산내에서 파라포름알데히드 3.8g과 함께 녹이고, 상기 혼합물은 20분동안 50°C로 가열된다. 휘발성 생성물을 감압하에서 제거하고, 250ml 1,2-디클로로에탄 및 400ml 물을 잔류물에 붓는다. 교반하고, 상을 분리한후, 분리된 유기상의 용매를 증발시키고, 잔류오일을 250ml 에틸에테르내에 용해시킨다.

최종생성물인 염산염은 HCl-포화된 에틸에테르를 용액에 첨가하는 중에 침전된다. 분리되고 건조된 침전물은 21g이다; 그것은 약 130-140°C에서 녹는다.

[ $\alpha$ ]<sub>0</sub><sup>26</sup> = +63° (C=1, CH<sub>3</sub>OH)

b) 37%(W/W) 포름알데히드 수용액내 (+)-캄퍼실포네이트인 메틸(+)-알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)-아세테이트 16g의 용액은 1시간 15분동안 80°C에서 보관한다. 그후, 100ml 물 및 200ml 메틸렌 클로라이드를 pH 8 근처까지 NaHCO<sub>3</sub>와 함께 실온에서 혼합물에 도입한다. 분리된 유기상을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시킨다. 이것은 오일 9.75g을 산출하고, 이를 150ml 아세톤내에 용해시킨다; 66° Be' 황산 2.6g을 상기 용액에 도입한다; 형성된 침전물을 분리하고 건조시켜 약 190°C에서 녹는 최종생성물 헤미살페이트 8g을 산출한다.

$$[\alpha]_D^{20} = +53.3^\circ \text{ (C=1, CH}_3\text{OH)}$$

상기 반응은 실온에서 수행될 수 있으며; 수득량은 4일로 연장될 때 동일하다.

[실시예 8]

[우회전성 메틸 알파-(4,5,6,7-테트라히드로-5-티에노[3,2-C]피리딜)(2-클로로페닐)아세테이트]

a) 200ml 메틸렌 클로라이드의 용액내 메틸(+)-알파-(2-티에틸에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트 20.5g을 30%(W/W) 포름알데히드 수용액 40ml로 교반하면서 25분동안 도입한다. 3시간동안 교반후, 유기상을 분리시키고 물로 세척하고 건조시키며, 용매는 증발시킨다. 잔류물은 50ml 메틸렌 클로라이드내에 용해시키고, 용액은 6N 농도에서 염산을 함유하는 100ml 무수 디메틸포름알데히드에 60℃에서 도입한다. 상기 온도에서 1시간 30분후 용매를 감압하의 증류에 의해 제거하고, 상기 잔류물은 200ml 메틸렌 클로라이드 및 100ml 물내에 용해시키고; 탄산수소나트륨은 그의 염산염으로부터 염기를 방출시키기 위해 첨가하고, 유기상을 분리시키고 건조시키고 감압하에서 농축시킨다.

요구되는 생성물인 헤미살페이트는 진한 황산(96%) 4.9g과 반응시킴으로써 150ml 아세톤내에서 제조된다.

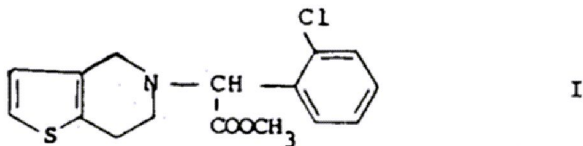
그 결과 침전물 17g이 얻어진다.

$$[\alpha]_D^{20} = +53^\circ \text{ (C=1, CH}_3\text{OH)}$$

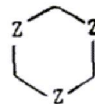
**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

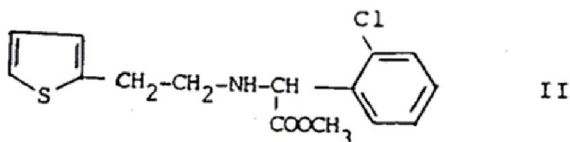
하기 일반식 (I)의 우회전성 이성질체를 제조하기 위해서,



포름알데히드, 그의 수화물 또는 그의 중합체 형태, XCH<sub>2</sub>Y(여기서, X는 할로겐 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오기 또는 아미노기이며, Y는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오기, 아미노기 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시기



르보닐기 또는 페녹시카르보닐기)의 화합물 구조식 (여기서 Z는 O, NH 또는 S임)의 헤테로 사이클릭 화합물에서 선택되는 포르밀화제를 하기 일반식(II)의 우회전성 이성질체와 반응시키고,



형성된 화합물이 산의 존재하에 사이클화되는 것을 특징으로 하는 우회전성 이성질체의 제조방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 포르밀화제는 포름알데히드, 그의 수화물 또는 그의 중합체 형태인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 산은 무기산이고, 포르밀화후에 첨가되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 사이클화는 강한 무기산 및 디메틸포름아미드 존재하에 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 산은 유기산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 산은 포름산이고, 또한 반응에 대한 용매로서 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 산은 상기 화합물 II와 함께 그의 염 형태로 도입되는 강산인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 8**

우회전성 메틸 알파-(2-티에닐에틸아미노)(2-클로로페닐)아세테이트 및 그의 염.