

[19] Patents Registry [11] 1237332 B
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處
CN 106660949 B

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**
轉錄標準專利說明書

[21] Application no. 申請編號 [51] Int. Cl.
17111473.4 C07C 311/08 (2006.01) C07C 303/44 (2006.01)
[22] Date of filing 提交日期 C07D 213/56 (2006.01)
08.11.2017

[54] CHIRAL RESOLUTION METHOD OF N-[4-(1-AMINOETHYL)-PHENYL]-SULFONAMIDE DERIVATIVES
N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的手性拆分方法

[30] Priority 優先權 17.02.2015 KR 10-2015-0024334 30.06.2015 EP 15174617.9	[73] Proprietor 專利所有人 AMOREPACIFIC CORPORATION 株式会社爱茉莉太平洋 100, Hangang-daero, Yongsan-gu Seoul 04386 REPUBLIC OF KOREA 大韓民國 首爾
[43] Date of publication of application 申請發表日期 13.04.2018	[72] Inventor 發明人 WOO, Byoung Young 禹柄英 LEE, Ki-Wha 李玘和 SHIN, Kwang-Hyun 申光炫 PARK, Miyoung 朴美漢 JUNG, Kyoungmi 鄭京美 CHOI, Joonho 崔俊鎬 CHOI, Gyeyoung 崔季英 CHO, Wonkyung 趙原慶 PARK, Young-Ho 朴永鎬
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期 09.04.2021	[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址 集佳知識產權有限公司 香港 九龍旺角洗衣街 39-55 號 金雞廣場 12 層 1201 室
[86] International application no. 國際申請編號 PCT/KR2016/001474	
[87] International publication no. and date 國際申請發表編號及日期 WO2016/133317 25.08.2016	
CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期 CN 201680002149.0 15.02.2016	
CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期 CN 106660949 10.05.2017	
Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期 13.11.2020	



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106660949 B

(45) 授权公告日 2020.11.13

(21) 申请号 201680002149.0

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

(22) 申请日 2016.02.15

公司 11227

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 彭鲲鹏 郑斌

申请公布号 CN 106660949 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2017.05.10

C07C 311/08 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07C 303/44 (2006.01)

15174617.9 2015.06.30 EP

C07D 213/56 (2006.01)

10-2015-0024334 2015.02.17 KR

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 101160285 A, 2008.04.09

2017.01.25

EP 1862454 A1, 2007.12.05

(86) PCT国际申请的申请数据

Yang-Hui Park等.Oral and topical pharmacokinetic studies of a novel TRPV1 antagonist, PAC-14028 in rats and minipigs using liquid chromatography/tandem mass spectrometric method.《Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis》.2012, 第61卷第8-14页.

PCT/KR2016/001474 2016.02.15

Chong Hyun Ryu等.Chain-branched 1,3-dibenzylthioureas as vanilloid receptor 1 antagonists.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2004, 第14卷1751-1755.

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 韩文

W02016/133317 K0 2016.08.25

权利要求书4页 说明书22页

(73) 专利权人 株式会社爱茉莉太平洋

备具有高光学纯度的光学异构体时,该方法可用于药物或化妆品领域。

地址 韩国首尔

(72) 发明人 禹柄英 李玘和 申光炫 朴美汉

郑京美 崔俊镐 崔季英 赵原庆
朴永镐

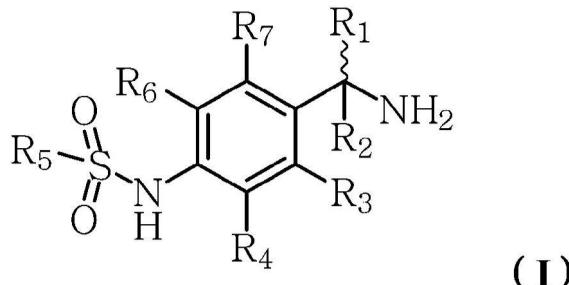
(54) 发明名称

N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的手性拆分方法

(57) 摘要

本说明书涉及立体异构体混合物的手性拆分方法,其包括将其中胺基团与不对称碳原子键合的化合物的立体异构体混合物与手性助剂和成盐助剂化合物混合的步骤,其中手性助剂是0,0'-二酰基酒石酸衍生物,更具体地,2,3-二苯甲酰基-酒石酸或0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸,成盐助剂化合物是扁桃酸或樟脑磺酸,并且可以通过使用该方法获得具有高水平的光学纯度的光学异构体。因此,根据本发明的一个方面,当制

1. 式(I)化合物的立体异构体混合物的手性拆分方法，



其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为选自H、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤素中的任一者，并且R₁和R₂彼此不同，

所述方法包括在溶剂存在下将式(I)化合物的所述立体异构体混合物与以下物质混合：

- (i) 手性助剂；和
- (ii) 辅助成盐化合物，

从而使所述手性助剂(i)与式(I)化合物的非对映体盐以对映体过量沉淀，

其中所述手性助剂为选自2,3-二苯甲酰基酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种，

其中所述辅助成盐化合物为选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种，并且

其中所述手性助剂与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.01至0.45。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中R₂为氢，并且当所述手性助剂选自(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸、(+)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-D-酒石酸及其组合时，以对映体过量获得式(I)化合物的R对映体。

3. 根据权利要求1所述的方法，其中R₂为氢，并且当所述手性助剂选自(-)-2,3-二苯甲酰基-L-酒石酸、(-)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-L-酒石酸及其组合时，以对映体过量获得式(I)化合物的S对映体。

4. 根据权利要求1所述的方法，其中所述辅助成盐化合物是D-扁桃酸、L-扁桃酸、(1R)-(-)-10-樟脑磺酸、(1S)-(+)-10-樟脑磺酸或其组合。

5. 根据权利要求1所述的方法，其中所述卤素为选自F、Cl、Br和I中的一个或更多个。

6. 根据权利要求5所述的方法，其中R₁选自甲基、乙基、丙基、丁基和戊基，并且R₂为氢。

7. 根据权利要求6所述的方法，其中R₁为甲基，R₂、R₃和R₇为氢，并且R₄、R₅和R₆独立地选自F、Cl、甲基、乙基和丙基。

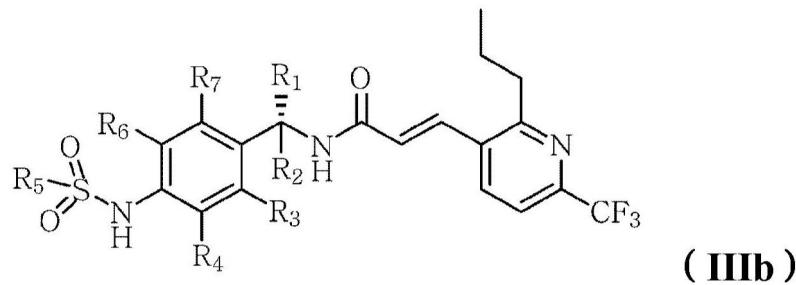
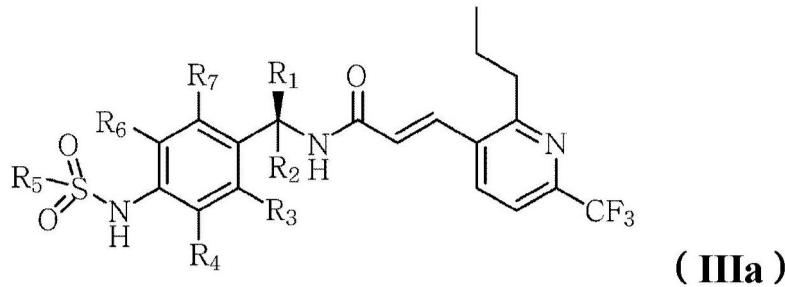
8. 根据权利要求7所述的方法，其中所述式(I)化合物为N-[4-[(1R/S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]甲磺酰胺。

9. 根据权利要求1所述的方法，其中所述溶剂为选自水、C₁₋₁₄醇、乙酸、硝基甲烷、丙酸、甲酸及其组合中的一种或更多种。

10. 根据权利要求9所述的方法，其中所述溶剂为选自水、甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或更多种。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述溶剂为甲醇、异丙醇或其组合。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中以实现所有反应物完全溶解的量添加所述溶剂。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述溶剂以基于式(I)化合物的所述立体异构体混合物的总重量5倍至15倍(体积/重量)的量添加。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述混合在40℃至70℃下或者在所述溶剂或溶剂混合物的沸点下进行。
15. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中所述手性助剂与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.10至0.45。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述手性助剂与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.2至0.3。
17. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中所述辅助成盐化合物与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.5至1.5。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述辅助成盐化合物与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.75至1.5。
19. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中所述手性助剂和所述辅助成盐化合物一起与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.75至2.0。

20. 制备式(IIIa)或(IIIb)化合物的方法



其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为选自H、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤素中的任一者,并且R₁和R₂彼此不同,所述方法包括:

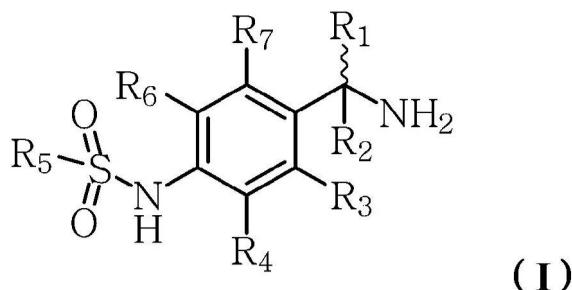
根据权利要求1至15中任一项所述的方法拆分式(I)化合物的所述立体异构体混合物,以及

将所得立体异构体转化为式(IIIa)或(IIIb)化合物。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中式(IIIa)化合物为(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰氨基-苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酰胺,并且式(I)化合物为N-{4-[(1R/S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基}甲磺酰胺。

22. 根据权利要求20所述的方法,其中所述将所得立体异构体转化为式(IIIa)或(IIIb)化合物包括使N-{4-[(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基} 甲磺酰胺(INT-3)与3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酸(INT-7)偶联。

23. 手性助剂和辅助成盐化合物在制造用于拆分式(I)化合物的立体异构体混合物之组合物中的用途,



其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为选自H、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤素中的任一者,并且R₁和R₂彼此不同,

其中所述手性助剂为选自2,3-二苯甲酰基-酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基-酒石酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种,并且所述辅助成盐化合物为选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种,并且

其中所述手性助剂与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.01至0.45。

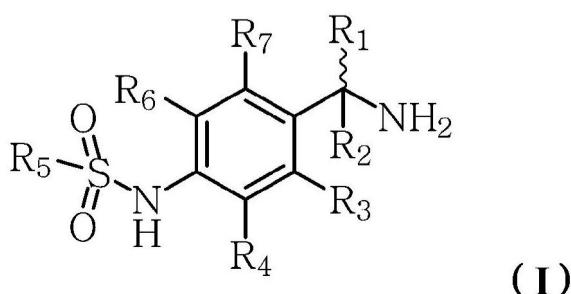
24. 根据权利要求23所述的用途,其中基于1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物,所述组合物包含0.10至0.45摩尔当量的手性助剂。

25. 根据权利要求23所述的用途,其中基于1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物,所述组合物包含0.75至1.5摩尔当量的辅助成盐化合物。

26. 手性助剂和辅助成盐化合物在制造手性拆分试剂盒中的用途,所述手性拆分试剂盒包含:手性助剂,其为选自2,3-二苯甲酰基-酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基-酒石酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种;和辅助成盐化合物,其为选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体或其组合中的一种或更多种,

其中所述手性助剂与1摩尔当量的立体异构体混合物的摩尔当量比为0.01至0.45,并且

其中所述试剂盒用于拆分式(I)化合物的立体异构体混合物,



其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为选自H、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤素中的任一者,并且R₁和R₂彼此不同。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述手性助剂与1摩尔当量待拆分的立体异构体

混合物的摩尔当量比为0.10至0.45。

28. 根据权利要求26所述的用途,其中所述辅助成盐化合物与1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物的摩尔当量比为0.75至1.5。

29. 根据权利要求26所述的用途,其中所述试剂盒还包含使用所述手性助剂和所述辅助成盐化合物以拆分立体异构体混合物的书面说明书。

N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的手性拆分方法

技术领域

[0001] 本公开内容涉及N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的手性拆分方法。

背景技术

[0002] 近来,对立体化学的纯化合物的需求迅速增加。这些纯立体异构体的一个重要用途是作为制药工业中的合成中间体。例如,逐渐明显的是,对映体纯的药物具有优于外消旋药物混合物的许多优点。优点通常包括较少的副作用和对映体纯化合物的更好的功效[参见例如Stinson,S.C.,ChemEng News,1992年9月28日,第46-79页]。

[0003] 例如,三唑醇可以作为四种异构体存在。 $(-)-(1S,2R)$ -异构体比 $(+)-(1R,2R)$ -异构体具有更强的活性,并且 $(-)-(1S,2S)$ -异构体比 $(-)-(1R,2S)$ -异构体具有更强的活性。在二氯丁唑的四种异构体中,已知 $(1R,2R)$ -异构体具有更强的活性。此外,对于乙环唑来说,已知 $(+)-(2S,4S)$ -异构体和 $(-)-(2S,4R)$ -异构体比其他异构体具有更好的杀真菌效果。

[0004] 因此,如果能选择性地只制备一种具有较高活性的异构体,则可以用较少量获得更好的效果,因此,可以减少由于使用化学品而造成的环境污染。特别是对于药物,如果一种异构体在人体中显示毒性,则选择性地仅制备一种异构体是非常重要的。

[0005] 因此,在医学、药学和生物化学相关领域中,制备用于改善药效或防止副作用的光学纯化合物是非常重要的课题。

[0006] 然而,仍然有许多药物用作外消旋化合物,由于存在不期望的对映体而具有不可避免的副作用(参见例如Nguyen等,Chiral Drugs:An Overview,Int.J.Biomed.Sci.,2(2006) 85-100)。一些技术可用于制备或分析规模的手性分离。然而,需要大量的时间和努力来找到适合于感兴趣的外消旋体的分离技术。即使人们成功地拆分了对映异构体,其也将面临下一个困难,即,使得能够在工业规模上进行手性拆分。

[0007] 例如,已阐述了包含N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的香草酸拮抗剂的纯立体异构体的功效[例如,WO 2008-013414 A1、WO 2007-133637 A2、WO 2007-129188 A1、WO 2010-010934 A1]。

[0008] 作为合成N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的单一异构体的方法,使用E11man试剂的不对称合成是已知的。例如,WO 2008-013414 A1、WO 2007-133637 A2、WO 2007-129188 A1和WO 2010-010934 A1提供了一种通过引入E11man试剂并使用该试剂诱导不对称还原而获得目标立体异构体的方法。然而,该方法的缺点在于,应当保持低温反应条件以实现高光学纯度(对映体过量,%ee)。此外,该方法是危险的,因为当反应终止时会产生过量的氢和热。此外,过度产生的有机和无机废物的处置成本在经济方面也是不利的。

发明内容

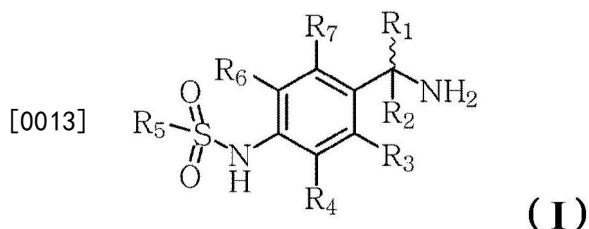
[0009] 技术问题

[0010] 虽然已经报道了N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的不对称合成,但由于经济性和安全性方面的问题,尚未建立可用于商业规模的制备方法。因此,本公开内容旨在

解决现有的不对称合成方法的问题并且提供用于将立体异构体手性拆分为具有高光学纯度的S或R化合物的新方法。

[0011] 技术方案

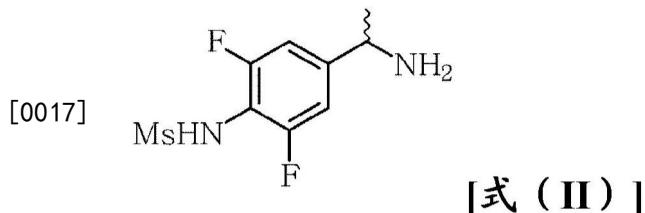
[0012] 在一个方面,本公开内容提供了通过使用0,0'-二酰基酒石酸衍生物(手性助剂的一个实例)和可溶性成盐酸(成盐化合物的一个实例)将式(I)的N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物拆分为具有高光学纯度的相应化合物的方法:



[0014] 在一个实施方案中,本公开内容涉及将(R,S)-N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺拆分为具有高光学纯度的N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺的方法,其包括:(i)将(R,S)-N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物与光学活性的0,0'-二酰基酒石酸衍生物(手性助剂的一个实例)和可溶性成盐酸(成盐化合物的一个实例)在极性质子溶剂中混合,从而制备具有高光学纯度的(R)-或(S)-N-[4-(1-氨基乙基)]-磺酰胺二酰基酒石酸盐或其溶剂化物,以及(ii)通过使用碱释放所得的具有高光学纯度的N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺盐或其溶剂化物。

[0015] 根据本公开内容的方法,N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物可容易地拆分为具有高光学纯度的相应化合物。

[0016] N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺是具有下式(II)结构的化合物的通用名:



[0018] 并且其被认为是可用于制备用作TRPV1(瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1,或者辣椒素受体或香草酸受体1)拮抗剂的化合物的中间产物。

[0019] 从式(II)中可以看出,N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺为其中胺基与不对称碳原子(手性中心)键合的手性化合物。

[0020] 有益效果

[0021] 根据本公开内容的一个方面的手性拆分方法,立体异构体混合物,特别是其中胺基与不对称碳原子键合的化合物的立体异构体混合物可以容易地手性拆分为具有高光学纯度的化合物。与使用E11man试剂的不对称合成方法相比,该合成方法提供了改善的安全性和经济性。其使具有相当的或更好的光学纯度的手性拆分成为可能,并通过盐的收集和回收提供了改善的经济性和环境友好性。因此,该方法可有利地用于需要化合物的手性拆分的药物和化妆品领域。

[0022] 特别地,根据本公开内容的方法允许与使用E11man试剂的现有不对称合成方法相

比具有相当的或更好的光学纯度的目标立体异构体的有效制备。其对于大规模生产也是有效的，并且提供了经济优势。

[0023] 发明详述

[0024] 在一个方面，本公开内容提供了用于化合物的立体异构体混合物的拆分方法，

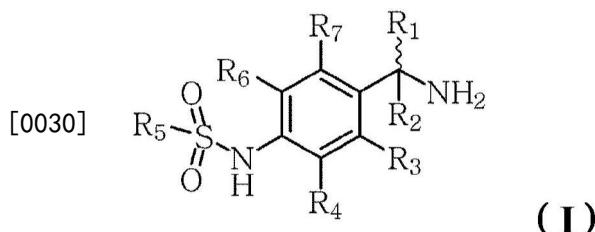
[0025] 其包括在溶剂存在下将化合物的所述立体异构体混合物与以下物质混合的步骤：

[0026] (i) 手性助剂；和

[0027] (ii) 辅助成盐化合物，

[0028] 从而使所述手性助剂(i)与化合物的非对映体盐沉淀。在一个方面，所述拆分方法涉及手性拆分方法。

[0029] 在一个方面，本公开内容提供了用于拆分式(I)化合物的立体异构体混合物的方法，



[0031] 其包括在溶剂存在下将式(I)化合物的所述立体异构体混合物与以下物质混合的步骤：

[0032] (i) 手性助剂；和

[0033] (ii) 辅助成盐化合物，

[0034] 从而使所述手性助剂(i)与式(I)化合物的非对映体盐沉淀。

[0035] 在本公开内容的一个实施方案中，根据本发明的方法提供了对映体过量的，特别是具有高光学纯度的式(I)化合物的立体异构体。

[0036] 本公开内容中的术语“对映体过量”一般包括对映体比例的任意增加，因此不仅包括与外消旋混合物相比的对映体过量，还包括与其中对映体的比例不是1:1(如在外消旋体中)的混合物相比的一种对映体相对另一种增加。在一些实施方案中，术语对映体过量具体地对应于对映体过量值(“%ee”)为至少80%，或至少90%，或至少95%或至少96%，或至少97%，或至少98%，或至少99%。

[0037] 本公开内容中的术语“高光学纯度”是本领域公知的术语。在一些实施方案中，术语“高光学纯度”对应于对映体过量值(“%ee”)为至少80%，或至少90%，或至少95%或至少96%，或至少97%或至少98%或至少99%。

[0038] 在一个方面，本公开内容提供了用于手性拆分立体异构体混合物的方法，其包括将立体异构体的混合物与可溶性成盐酸(成盐化合物的一个实例)和光学活性的0,0'-二酰基酒石酸衍生物(手性助剂的一个实例)混合。

[0039] 本公开内容中的术语“成盐化合物”不仅是拆分立体异构体混合物的化合物，而且是有助于提高立体异构体混合物的光学纯度的化合物。与对映体和手性助剂形成的盐在成盐化合物中的不同溶解度用于帮助拆分立体异构体的混合物。成盐化合物可以是能够溶解待拆分的立体异构体混合物的酸或其盐。这种成盐化合物帮助一种不与手性助剂形成不溶性盐的对映体保持可溶性，从而有助于以对映体过量获得另一种对映体的不溶性盐。

[0040] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,可溶性成盐酸(成盐化合物的一个实例)可以选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体及其组合。本公开内容中的术语“手性助剂”是本领域技术人员公知的,并且具体是指临时并入到有机合成中以控制合成的立体化学结果的化学化合物或单元。手性助剂的手性可以使一个或更多个后续反应的立体选择性产生倾向(参见例如手性助剂,维基百科:http://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_auxiliary)。在本公开内容中,术语手性助剂和手性酸可以互换使用。

[0041] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,手性助剂可以是0,0'-二酰基酒石酸衍生物。手性助剂可以选自2,3-二苯甲酰基酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸、其立体异构体及其组合。

[0042] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,2,3-二苯甲酰基酒石酸可以是(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸或(-)-2,3-二苯甲酰基-L-酒石酸(其为彼此的光学异构体),并且0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸可以是(+)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-D-酒石酸或(-)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-L-酒石酸(其为彼此的光学异构体)。尽管酒石酸衍生物的D和L形式可以任一单独使用或组合使用,但优选对其单独使用而不彼此混合。当在根据本公开内容的方法中组合使用D和L形式的酒石酸衍生物时,与单独使用D或L形式时相比,可以获得较低的光学纯度。

[0043] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,扁桃酸可以D-扁桃酸或L-扁桃酸(其为彼此的光学异构体),或其组合,并且樟脑磺酸可以是(1R)-(-)-10-樟脑磺酸或(1S)-(+)-10-樟脑磺酸(其为彼此的光学异构体),或其组合。如实施例中所示,扁桃酸或樟脑磺酸的光学异构体形式对最终产物的光学异构体形式具有的影响并不显著,并且当任一单独或组合使用扁桃酸或樟脑磺酸的光学异构体时,可获得高光学纯度的最终产物。

[0044] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,立体异构体混合物可以是具有不对称碳原子的化合物的立体异构体混合物。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,具有不对称碳原子的化合物可以是其中键合有氨基的化合物。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,除了氨基之外,该化合物还可以具有与不对称碳原子键合的经取代或未经取代的苯基。更具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,具有不对称碳原子的化合物可以为式(I)化合物。

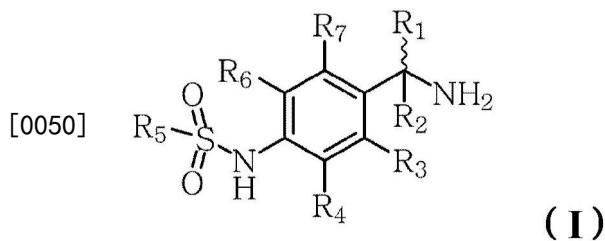
[0045] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,可以由立体异构体混合物获得具有高光学纯度的R或S光学异构体。

[0046] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,当手性助剂选自包含(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸和(+)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-D-酒石酸及其组合的组时,可以以高对映体过量获得R对映体。

[0047] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,当手性助剂选自包含(-)-2,3-二苯甲酰基-L-酒石酸或(-)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-L-酒石酸及其组合的组时,可以以高对映体过量获得S对映体。

[0048] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,成盐化合物可以是D-扁桃酸、L-扁桃酸、(1R)-(-)-10-樟脑磺酸或(1S)-(+)-10-樟脑磺酸,或其组合。

[0049] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,其中氨基与不对称碳原子键合的化合物可以具有式(I)的结构:



[0051] 其中

[0052] R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为选自H、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤素中的任一者，并且

[0053] R₁和R₂彼此不同。

[0054] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，卤素可以是选自F、Cl、Br和I中的至少一者，特别地选自F和Cl。

[0055] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，R₁可以是选自甲基、乙基、丙基、丁基和戊基中的一者，并且R₂可以是氢。

[0056] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，R₁可以是甲基，R₃和R₇可以是氢，并且R₄、R₅和R₆可以各自独立地为选自F、Cl、Br、I和C₁₋₆烷基中的一种。

[0057] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，R₄和R₆可以是F，并且R₅可以是甲基。

[0058] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，化合物可以是N-{4-[(1R/S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基}甲磺酰胺。

[0059] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，溶剂可以以实现所有反应物的完全溶解的量添加。

[0060] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，溶剂可以是极性质子溶剂。

[0061] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，极性质子溶剂可以是选自水、C₁₋₁₄醇、异丙醇、乙酸、硝基甲烷、丙酸、甲酸及其组合中的一种或更多种。具体地，极性质子溶剂可以是选自水、甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或更多种。更具体地，极性质子溶剂可以是甲醇或异丙醇。更具体地，极性质子溶剂可以是异丙醇。

[0062] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，基于立体异构体混合物的总重量，所述极性质子溶剂的用量可以为5至15倍，具体地7至13倍，更具体地9至11倍，更具体地10倍(即体积[溶剂]/重量[立体异构体]或(体积/重量))。

[0063] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，混合可以在40℃至70℃或者在溶剂或溶剂混合物的沸点下进行。混合可进行1至4小时。在本公开内容的一个示例性实施方案中，混合可以通过在回流下搅拌进行。

[0064] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，混合可以在至少30℃，至少40℃，更具体地至少50℃的温度下或者在溶剂或溶剂混合物的沸点下进行。

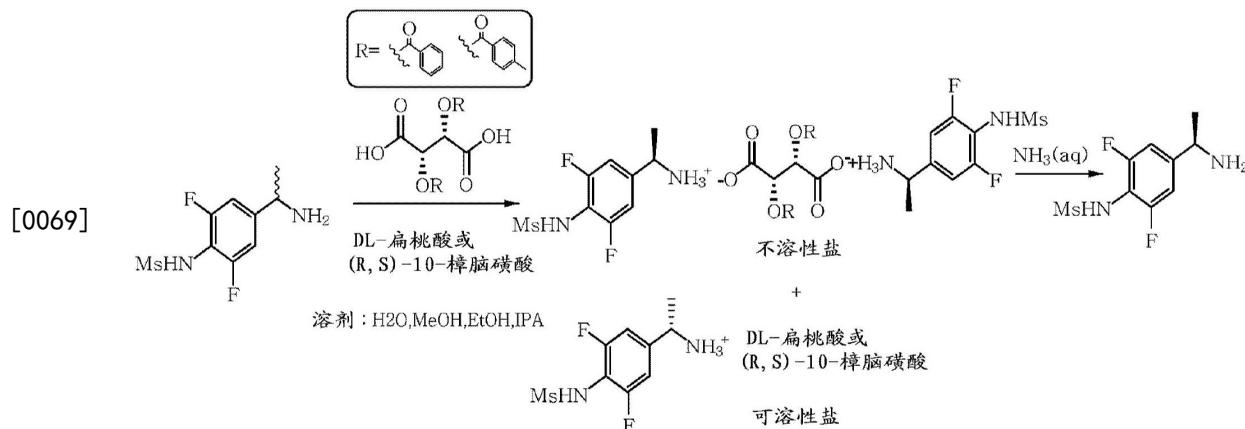
[0065] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，混合温度可以为30℃或更高，40℃或更高，50℃或更高，60℃或更高或70℃或更高，或者70℃或更低，60℃或更低，50℃或更低，40℃或更低或30℃或更低。混合温度可以具体地为40℃至60℃，更具体地为45℃至55℃，更具体地为50℃。

[0066] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，混合时间可以为1小时或更长，2小时或更长，3小时或更长，4小时或更长或5小时或更长，或者6小时或更短，5小时或更短，4小时或

更短,3小时或更短,2小时或更短或1小时或更短。混合时间可以具体地为2至4小时,更具体地混合时间为2.5至3.5小时,更具体地为3小时。

[0067] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述方法可以通过以每一摩尔当量的手性助剂两摩尔当量的具有式(I)结构的化合物(包含给定比例的R和S光学异构体)的比例反应来进行。在本公开内容的一个示例性实施方案中,反应可以根据方案1进行。

[0068] [方案1]



[0070] 根据方案1,两分子具有一种光学活性的式(I)化合物与一分子手性助剂结合形成不溶性盐,其可沉淀。相反,未与手性助剂结合的化合物溶解在成盐化合物中,因此不沉淀。通过该反应,根据本公开内容的方法可以从立体异构体的混合物中拆分出具有高光学纯度的化合物。在另一个方面,如果一分子式(I)化合物与一分子手性助剂结合形成盐,则本公开内容所需的手性拆分与两分子结合时相比不是那么好。

[0071] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,手性助剂相对立体异构体混合物的摩尔当量可以是使两分子具有式(I)结构的R-或S-形式化合物与一分子手性助剂反应的摩尔当量。

[0072] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,手性助剂与一摩尔当量立体异构体混合物的摩尔当量比可以等于或小于0.5,为0.10至0.5、0.15至0.5、0.25至0.35,或0.25。

[0073] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,每1当量的立体异构体混合物,手性助剂的使用量可以为0.01当量或更多,0.05当量或更多,0.10当量或更多,0.15当量或更多,0.2当量或更多,0.25当量或更多,0.3当量或更多,0.35当量或更多,0.4当量或更多,0.45当量或更多,0.5当量或更多,0.55当量或更多或0.6当量或更多,或者0.6当量或更少,0.55当量或更少,0.5当量或更少,0.45当量或更少,0.4当量或更少,0.35当量或更少,0.3当量或更少,0.25当量或更少,0.2当量或更少,0.15当量或更少,0.10当量或更少,0.05当量或更少或0.01当量或更少。

[0074] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,成盐化合物与1摩尔当量的立体异构体混合物的摩尔当量比可以为0.50至1.5、0.75至1.5或0.75至1.0。

[0075] 具体地,每1当量立体异构体混合物,成盐化合物的使用量可以为0.5当量或更多,0.55当量或更多,0.6当量或更多,0.65当量或更多,0.7当量或更多,0.75当量或更多,0.8当量或更多,0.85当量或更多,0.9当量或更多,0.95当量或更多,1.0当量或更多,1.05当量或更多,1.1当量或更多,1.15当量或更多,1.2当量或更多,1.25当量或更多,1.3当量或更多,1.35当量或更多,1.4当量或更多,1.45当量或更多,1.5当量或更多,1.55当量或更多或

1.6当量或更多,或者1.6当量或更少,1.55当量或更少,1.5当量或更少,1.45当量或更少,1.4当量或更少,1.35当量或更少,1.3当量或更少,1.25当量或更少,1.2当量或更少,1.15当量或更少,1.1当量或更少,1.05当量或更少,1.0当量或更少,0.95当量或更少,0.9当量或更少,0.85当量或更少,0.8当量或更少,0.75当量或更少,0.7当量或更少,0.65当量或更少,0.6当量或更少,0.55当量或更少或0.50当量或更少。

[0076] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,手性助剂和成盐化合物一起与1摩尔当量的立体异构体混合物的摩尔当量比可以为0.6至2.0、0.75至2.0、0.8至2.0、1.0至1.85,或1.0至1.35。具体地,手性助剂和成盐化合物一起的摩尔当量比可以是将上述手性助剂的摩尔当量与成盐化合物的摩尔当量相加的值。

[0077] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,当组合使用成盐化合物和手性助剂时,每1当量的外消旋混合物手性助剂以小于成盐化合物的当量比使用时,可以获得更高的光学纯度。

[0078] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,提供了通过根据本发明的方法获得的对映体过量为至少96%,至少97%,至少98%,至少99%,或96%至99%的化合物的立体异构体。在另一个方面,本公开内容提供了通过根据本公开内容的方法来拆分立体异构体混合物而制备的R或S光学异构体化合物。

[0079] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,立体异构体可以是N-[4-[(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二二氟苯基]甲磺酰胺或N-[4-[(1S)-1-氨基乙基]-2,6-二二氟苯基]甲磺酰胺。

[0080] 在本公开内容的上下文中,不对称碳原子可以指连接四种不同类型的原子、基团或官能团的碳原子。具有不对称碳原子的化合物表现出旋光性、光学活性或光学异构。

[0081] 在本公开内容的上下文中,立体异构体混合物可以指两种具有光学活性的对映体的混合物。混合比可以为1:1(对应于外消旋混合物),或者更具体地,为1:10至10:1的任意比例。在本公开内容的上下文中,立体异构体混合物可以是具有未知比例的R光学异构体与S光学异构体的人工合成的一种或混合物。根据本公开内容的方法,R或S光学异构体之一的比例可以显著提高,并且可以获得具有高光学纯度的目标光学异构体,而与混合物的混合比例无关。具体地,待拆分的立体异构体混合物可以是R光学异构体和S光学异构体的1:1混合物。

[0082] 在本公开内容的上下文中,N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺是指分子量为250.27Da的CAS号为1202743-51-8的化合物。在本公开内容中,其可以与INT-2互换使用。其也可以是其中混合了R和S光学异构体的立体异构体混合物。

[0083] 在本公开内容的上下文中,N-[4-[(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐是指分子量为286.73Da的CAS号为956901-23-8的化合物,并且N-[4-[(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]甲磺酰胺是指CAS号为957103-01-4的化合物。在本公开内容中,N-[4-[(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]甲磺酰胺可以与INT-3的R异构体互换使用。

[0084] 在本公开内容的上下文中,3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酸是指分子量为259.22Da的CAS号为1005174-17-3的化合物。

[0085] 在本公开的上下文中,(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰基氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酰胺(PAC-14028)是指分子量为491.47Da的CAS号为

1005168-10-4的化合物。

[0086] 在本公开内容的一个示例性实施方案中, INT-3的R或S光学异构体可以通过包括以下步骤的方法获得:

[0087] 将INT-2 (N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺) 与手性助剂和成盐化合物混合;

[0088] 向所述混合物中添加基于所述INT-2的重量的10倍的极性质子溶剂(体积/重量);

[0089] 将所得混合物溶液与添加的极性质子溶剂在回流下在30℃至70℃下搅拌1至4小时;

[0090] 冷却混合物;以及

[0091] 通过过滤所得固体获得INT-3的手性酸盐。

[0092] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,在回流下搅拌之后,可以在15℃至30℃下进行冷却。

[0093] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,冷却可以在以下温度下进行:10℃或更高,15℃或更高,20℃或更高,22℃或更高,24℃或更高,25℃或更高,26℃或更高,28℃或更高,30℃或更高或35℃或更高,或者40℃或更低,35℃或更低,30℃或更低,28℃或更低,26℃或更低,25℃或更低,24℃或更低,22℃或更低,20℃或更低,15℃或更低,10℃或更低或5℃或更低。

[0094] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,该方法还可以包括从获得的INT-3的手性酸盐中分离手性酸的步骤。具体地,所述分离可以通过以下步骤进行:将所述INT-3的手性酸盐添加到水(基于所述INT-3的手性酸盐的重量的5倍)和2当量的28体积%氨水溶液中,通过搅拌20至50分钟获得混悬液,通过在减压下除去过量的水来过滤混悬液并得到INT-3的R或S光学异构体。

[0095] 在另一个方面,本公开内容提供了立体异构体混合物的手性拆分方法,其包括:

[0096] (1) 将其中胺基与不对称碳原子键合的化合物的立体异构体混合物与手性助剂和成盐化合物混合的步骤。

[0097] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述化合物可以是N-[4-[(1R/S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基] 甲磺酰胺。

[0098] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(1)中的手性助剂可以是选自2,3-二苯甲酰基酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸、其立体异构体及其组合中的至少一种。

[0099] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(1)中的成盐化合物可以是选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体及其组合的至少一种。

[0100] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述方法还可以在步骤(1)之后包括:(2)向步骤(1)的混合物中添加溶剂的步骤。

[0101] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,溶剂可以是极性质子溶剂。

[0102] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述方法可以还包括:(3)在回流下搅拌所得混合物溶液的步骤。

[0103] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(3)中的搅拌可进行30分钟或更长,1小时或更长,1.5小时或更长,2小时或更长,2.5小时或更长,3小时或更长,3.5分钟或更长或4小时或更长,或者5小时或更短,4.5小时或更短,4小时或更短,3.5小时或更短,3小时或

更短,3.5小时或更短,3小时或更短,2.5小时或更短,2小时或更短,1.5小时或更短,1小时或更短或30分钟或更短。

[0104] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(3)中的搅拌可以在以下温度下进行:20°C或更高,25°C或更高,30°C或更高,35°C或更高,40°C或更高,45°C或更高,50°C或更高,55°C或更高或60°C或更高,或者70°C或更低,65°C或更低,60°C或更低,55°C或更低,50°C或更低,45°C或更低,40°C或更低,35°C或更低,30°C或更低,25°C或更低或20°C或更低。

[0105] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述方法可以还包括:(4)冷却步骤(3)的混合物的步骤。

[0106] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述方法可以还包括:(5)通过过滤所得固体获得所述化合物的非对映体盐的步骤。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述化合物的非对映体盐可以是INT-3的非对映体盐。

[0107] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,所述方法可以还包括:(6)从所得非对映体盐中移除或分离手性酸的步骤。

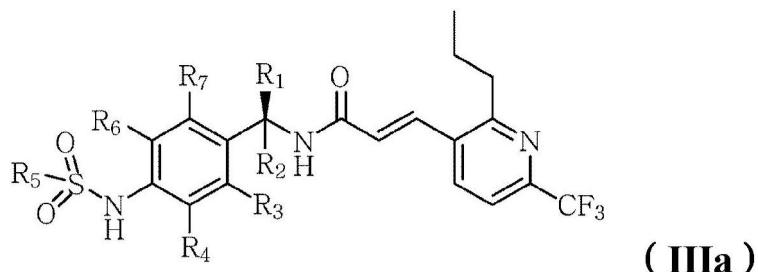
[0108] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)可以包括:1)将INT-3的非对映体盐添加到水和氨水溶液中的步骤。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,基于INT-3的非对映体盐的重量,步骤(6)中水的用量可以为2倍或更多,3倍或更多,4倍或更多,5倍或更多,6倍或更多或7倍或更多,或者7倍或更少,6倍或更少,5倍或更少,4倍或更少,3倍或更少或2倍或更少。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)中的氨水溶液可以为20体积%或更高,24体积%或更高,28体积%或更高,32体积%或更高,36体积%或更高或40体积%或更高的氨水溶液,或者40体积%或更低,36体积%或更低,32体积%或更低,28体积%或更低,24体积%或更低或20体积%或更低的氨水溶液。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)中的氨水溶液的用量可以为0.5当量或更多,1当量或更多,1.5当量或更多,2当量或更多,2.5当量或更多或3当量或更多,或者4当量或更少,3.5当量或更少,3当量或更少,2.5当量或更少,2当量或更少,1.5当量或更少,1当量或更少或0.5当量或更少。

[0109] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)还可以在步骤1)之后包括:2)搅拌所得混合物溶液的步骤。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)中的搅拌可进行5分钟或更长,10分钟或更长,20分钟或更长,30分钟或更长,40分钟或更长,50分钟或更长,60分钟或更长或70分钟或更长,或者70分钟或更短,60分钟或更短,50分钟或更短,40分钟或更短,30分钟或更短,20分钟或更短或10分钟或更短。

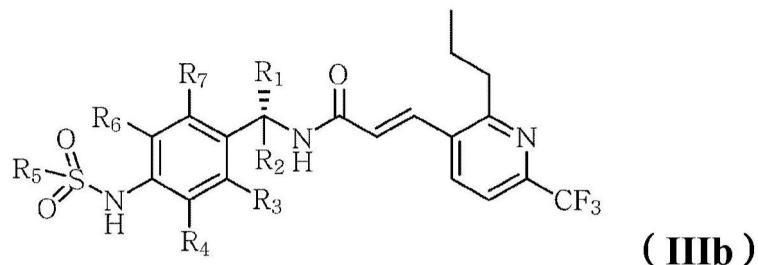
[0110] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)可以还包括:3)过滤所得混悬液的步骤。

[0111] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)可以还包括:4)通过从经过滤的混悬液中移除水(具体地在减压下)来获得INT-3的R或S光学异构体的步骤。

[0112] 在另一个方面,本发明提供了制备式(IIIa)或(IIIb)化合物的方法



[0113]



[0114] 其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为选自H、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤素中的任一者，并且

[0115] R₁和R₂彼此不同，所述方法包括

[0116] 根据本公开内容的方法拆分，具体地手性拆分式(I)化合物的所述立体异构体混合物，并且

[0117] 将所得立体异构体转化为式(IIIa)或(IIIb)化合物。转化步骤也在韩国专利申请No.10-2009-700433中具体描述。

[0118] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，式(IIIa)化合物可以是(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰氨基-苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酰胺，并且式(I)化合物可以是N-[4-[(1R/S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]甲磺酰胺。

[0119] 在本公开内容的另一个示例性实施方案中，转化步骤可以包括使N-[4-[(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]甲磺酰胺(INT-3)与3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酸(INT-7)偶联的步骤。

[0120] 通过根据本公开内容的方法拆分的R异构体化合物可以与韩国专利申请No.10-2009-700433中描述的物质反应，用作制备所述专利申请中描述的新药物的中间体。因此，在另一个方面，本公开内容涉及韩国专利申请No.10-2009-700433中描述的制备新药物的方法，其使用通过根据本公开内容的方法拆分的R异构体化合物，或者涉及通过所述方法制备的新药物。

[0121] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，提供了(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酰胺，其可通过本公开内容的方法获得，对映体过量为至少96%，至少97%，至少98%，至少99%，或96%至99%。

[0122] 在另一个方面，本公开内容提供了包含根据本公开内容的方法制备的(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酰胺(PAC-14028)作为有效成分的TRPV1拮抗剂。TRPV1拮抗剂可以用于预防或治疗下述疾病的药物组合物中。

[0123] 在又在一个方面，本公开内容涉及包含(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酰胺，其可通过本公开内容的方法获得，对映体过量为至少96%，至少97%，至少98%，至少99%，或96%至99%。

基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酰胺、其光学异构体或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体的药物组合物,用于预防或治疗选自以下的与香草酸受体的病理刺激和/或异常表达相关的疾病:疼痛、关节炎性疾病、神经病、HIV相关神经病、神经损伤、神经变性、中风、尿失禁、膀胱炎、胃/十二指肠溃疡、肠易激综合征(IBS)和炎性肠病(IBD)、粪便急排、胃食管反流病(GERD)、克罗恩病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、咳嗽、神经性/过敏性/炎性皮肤病、牛皮癣、瘙痒、痒疹、皮肤刺激、眼或粘膜炎症、听觉过敏、耳鸣、前庭超敏反应、发作性眩晕、心肌缺血、多毛症、脱发、鼻炎和胰腺炎。

[0124] 在本公开内容的该方面的一个示例性实施方案中,疼痛可以是选自以下的疾病或者与选自以下的疾病相关:骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、糖尿病性神经性疼痛、手术后疼痛、牙痛、纤维肌痛、肌筋膜疼痛综合征、背痛、偏头痛和其他类型的头痛。

[0125] 在另一个方面,本公开内容提供了组合物,其包含:手性助剂,其为选自2,3-二苯甲酰基-酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基-酒石酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种;和成盐化合物,其为选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种。在一个方面,组合物可以是手性拆分组合物或手性拆分剂。

[0126] 在根据本发明的组合物的一个示例性实施方案中,手性助剂与1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物的摩尔当量比可以等于或小于0.5,或者为0.15至0.5,0.25至0.35或0.25。

[0127] 在根据本发明的组合物的一个示例性实施方案中,成盐化合物与1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物的摩尔当量比可以为0.75至1.5。

[0128] 在本发明的一个示例性实施方案中,组合物中成盐化合物与1摩尔当量手性助剂的摩尔当量比可以为1.5至6,具体地3至6(即对于每摩尔手性助剂,3至6摩尔的成盐化合物)。

[0129] 在另一个方面,本公开内容提供了组合物,其包含:手性助剂;和成盐化合物。

[0130] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,组合物可以含有每1当量需要手性拆分的立体异构体混合物0.10至0.5当量的手性助剂。

[0131] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,组合物可以含有每1当量立体异构体混合物0.75至1.5当量的成盐化合物。

[0132] 在另一个方面,本公开内容提供了包含手性助剂和成盐化合物的拆分试剂盒。

[0133] 在另一个方面,本公开内容提供了手性拆分试剂盒,其包含:手性助剂,其为选自2,3-二苯甲酰基-酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基-酒石酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种;和成盐化合物,其为选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种。

[0134] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,根据本发明的手性拆分试剂盒还可以包含使用手性助剂和成盐化合物,特别是拆分式(I)化合物的立体异构体混合物的书面说明书。

[0135] 在本发明的一个示例性实施方案中,手性助剂与1当量待拆分的立体异构体混合物的摩尔当量比可以等于或小于0.5,为0.15至0.5,0.25至0.35或0.25。

[0136] 在本发明的一个示例性实施方案中,成盐化合物与1当量待拆分的立体异构体混合物的摩尔当量比可以为0.75至1.5。

[0137] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,根据本发明的试剂盒还可以包含使用手性助剂和成盐化合物的书面说明书。

[0138] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,书面说明书可以包括手性助剂的用量为每1当量需要手性拆分的立体异构体混合物0.10至0.5当量的说明。

[0139] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,书面说明书可以包括成盐化合物的用量为每1当量需要手性拆分的立体异构体混合物0.75至1.5当量的说明。

[0140] 在根据本发明的手性拆分试剂盒的一个示例性实施方案中,成盐化合物与1摩尔当量手性助剂的摩尔当量比可以为1.5至6,具体地3至6(即对于每摩尔手性助剂,3至6摩尔的成盐化合物)。

[0141] 本公开内容的一个示例性实施方案中,书面说明书可以包括将手性助剂和成盐化合物与立体异构体混合物在极性质子溶剂中混合的说明。

[0142] 本公开内容的一个示例性实施方案中,书面说明书可以包括关于本公开内容中描述的用于拆分立体异构体混合物的方法的说明。

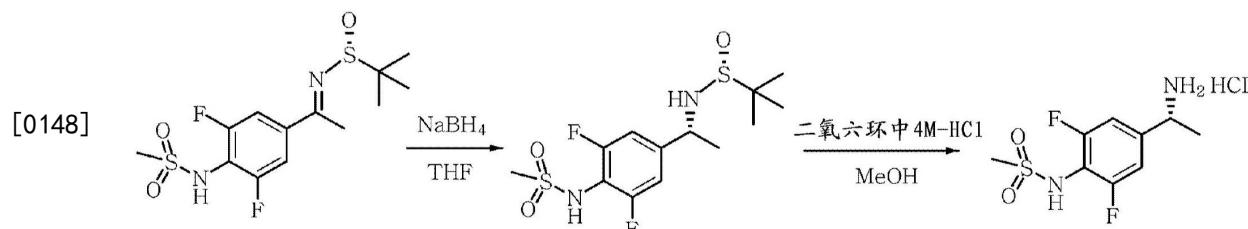
[0143] 在另一个方面,本公开内容提供了根据本公开内容的组合物或试剂盒用于手性拆分立体异构体混合物的用途。

[0144] 在下文中,将通过以下实施例详细描述本公开内容。然而,以下实施例仅用于解释说明目的,并且本公开内容的范围不受这些实施例的限制。此外,对于本领域普通技术人员显而易见的是,在不脱离本公开内容的范围的情况下,可以对其进行各种改变和修改。

[0145] [比较测试例11现有的不对称合成法的光学纯度的测量

[0146] 不对称合成根据方案2进行。

[0147] [方案2]



[0149] 通过添加基于N-{2,6-二氟-4-[1-(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基氨基)-乙基]-苯基}-甲磺酰胺的重量为10倍量的四氢呋喃(THF)(20mL)将其溶解。在所得溶液中将NaBH₄(4当量)进一步溶解之后,在表1所述的温度下进行反应10小时。然后,逐滴添加CH₃OH直至观察不到氢气放出。

[0150] 将混合物减压浓缩,然后通过色谱法纯化,得到N-{2,6-二氟-4-[1-(2-甲基丙烷-2-亚磺酰基氨基)-乙基]-苯基}-甲磺酰胺。将混合物在室温下搅拌30分钟,同时逐滴添加过量的4M HCl的二氧六环溶液,然后在减压下浓缩。所得残余物通过在丙酮中重结晶纯化,得到(R)-N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺盐酸盐。

[0151] 以与测试例中相同的方式测量所得盐的对映体过量(ee%)。结果在表1中示出。

[0152] [表1]

[0153]

比较例	添加NaBH ₄ 期间的温度(°C)	ee% (R异构体)
1-1	-48	96.2
1-2	-30	95.4

1-3	-20	95.2
1-4	-10	94.9
1-5	0	94.2

[0154] 如从表1所见,为了用现有方法实现96%或更高的光学活性,应将温度连续保持在-40℃以下10小时,而根据本公开内容通过在50℃下搅拌并纯化可以实现相同的光学活性。因此,可以看出,与现有方法相比,本公开内容的方法是非常经济的。如果反应扩大到工厂规模,则将温度维持在50℃10小时比将温度维持在-40℃10小时更容易。因此,与现有方法相比,本公开内容的方法的反应规模可以更容易地扩大。

[0155] 此外,使用2至4当量的硼氢化钠的现有方法是非常危险的,因为过量产生爆炸性氢并且在反应期间还产生热。相比之下,本公开内容的方法使制备具有96%或更高的光学活性的商业上有用的立体异构体而不涉及过度产生爆炸性氢或热成为可能。

[0156] 总之,与现有方法相比,本公开内容的方法更经济并且安全。

[0157] [比较测试例2] 使用一种手性拆分试剂的拆分的光学纯度的测量

[0158] 根据Bioorganic&Medicinal Chemistry 15 (18), 6043-6053; 2007中描述的制备方法制备N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺(R和S立体异构体的混合物)。将1当量所制备的N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺与1当量的表2和3中所述的手性助剂混合。向所得混合物中添加基于N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺的重量为10倍(体积)的溶剂(如表中所述的不同溶剂)。将所得混合物溶液在50℃下回流3小时,然后冷却至25℃。将所得固体使用布氏漏斗过滤,得到各N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺手性酸盐。所获得的盐是一次拆分的盐。

[0159] 向所获得的一次拆分的N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺盐中添加基于其重量十倍的溶剂,然后进行1次和2次上述的回流程序、冷却然后过滤,得到两次拆分和三次拆分的N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺盐。

[0160] 向所得到的每种N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺手性酸盐中添加基于其重量5倍的水和2当量的28体积%氨水溶液,然后将混合物搅拌30分钟。将所得混悬液使用布氏漏斗过滤,并且减压移除过量的水,得到N-[4-(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺或N-[4-(1S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺(INT-3)。

[0161] 所得INT-3的光学纯度(对映体过量)使用手性HPLC柱(Shiseido Chiral CD-Ph, 4.6mm×250mm, 5μm)分析。使用0.5mol/L高氯酸钠和甲醇(75体积%:25体积%)的混合溶液作为流动相,并且各手性酸盐的光学纯度(对映体过量, ee%)使用Waters e2695A11iance HPLC系统测量,并根据等式1计算。并且,根据等式2计算反应的产率。仅计算具有最高光学活性的三次拆分的盐的产率。

[0162] 结果示于表2和3。

[0163] <HPLC条件>

[0164] 1. 柱温=35℃

[0165] 2. 流速=0.5mL/分钟

[0166] 3. 检测波长=220nm

[0167] 4. R_t (分钟)=20.4 (R-对映体%), 18.9 (S-对映体%)

[0168] [等式1]

对映体过量 (Enantiomeric excess)(%ee) =

[0169]
$$\frac{[(\text{目标异构体}) - (\text{相反异构体})]}{[(\text{目标异构体}) + (\text{相反异构体})]} \times 100$$

[0170] [等式2]

[0171] 产率(%) =
$$\frac{\text{实际产量}}{\text{理论产量}} \times 100$$

[0172] 实际产量:所得产品的量。

[0173] 理论产量:可从给定的反应物的量获得的产物的最大量

[0174] [表2]

比较例	手性助剂 (chiral auxiliary)	溶剂(solvent)	%ee(R对映体)			三次拆分的盐的产率	
			一次拆分	两次拆分	三次拆分		
[0175]	2-1	(+) -2, 3-二-苯甲酰基-D-酒石酸	水(H ₂ O)	40.1	77.5	91	15
	2-2		甲醇	68.4	84.2	97	9
	2-3		乙醇	44.2	78.4	94	11
	2-4		异丙醇	36.9	68.1	92.1	17
	2-5		丁醇	24.7	56.9	88.0	17

[0176] [表3]

比较例	手性助剂 (chiral auxiliary)	溶剂(solvent)	%ee(R对映体)			三次拆分的盐的产率	
			一次拆分	两次拆分	三次拆分		
[0177]	3-1	0, 0'-二-对甲苯酰基-D-酒石酸	水(H ₂ O)	38	71.5	75.4	16
	3-2		甲醇	63.2	79.2	96.1	4
	3-3		乙醇	41.2	71.5	91	10
	3-4		异丙醇	35.6	62.3	89.2	15
	3-5		丁醇	21.5	49.3	80.0	14

[0178] 从表2和表3可以看出,当仅使用二苯甲酰基酒石酸或二甲苯酰基酒石酸时,随着拆分次数的增加,可以获得更高纯度的光学异构体。特别地,当使用甲醇或乙醇时,纯度最高。然而,当拆分进行的次数小于3次时,与至少96%ee的商业有用纯度相比,纯度非常低。

[0179] 此外,当仅使用二苯甲酰基酒石酸或二甲苯酰基酒石酸时,无论溶剂是什么,异构体产率非常低,例如低于20%。

[0180] [测试例1] 不同手性助剂和辅助成盐化合物及其混合比例的光学纯度测量

[0181] 根据Bioorganic&Medicinal Chemistry 15 (18), 6043-6053; 2007中描述的制备方法制备N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺(R和S异构体的立体异构体混合物)。将1当量所制备的N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺与表4至8中所述当量的表中所述的手性助剂和辅助成盐化合物混合。向所得混合物中添加基于甲磺酰胺化合物重量10倍的溶剂(如表4至8中所述的不同溶剂)。将所得混合物溶液在50℃下回流3小时,然后冷却至25℃。将所得固体使用布氏漏斗过滤,得到各INT-3手性酸盐。

[0182] 向所得到的每种N-[4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺手性酸盐中添加基于其重量5倍的水和2当量的28体积%氨水溶液,然后将混合物搅拌30分钟。将所得混悬液使用布氏漏斗过滤,并且减压移除过量的水,得到N-[4-(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺或N-[4-(1S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基]-甲磺酰胺(INT-3)。

[0183] 所得INT-3的光学纯度(对映体过量)使用手性HPLC柱(Shiseido Chiral CD-Ph, 4.6mm×250mm, 5μm)分析。使用0.5mol/L高氯酸钠和甲醇(75体积%:25体积%)的混合溶液作为流动相,并且各手性酸盐的光学纯度(对映体过量, ee%)使用Waters e2695A11iance HPLC系统测量。

[0184] 结果示于表4-8中。表4示出了这样的测试结果,无论是INT-3的光学纯度还是产率都受到为辅助成盐化合物之一的扁桃酸的光学活性的影响。表5示出了当使用2,3-二苯甲酰基酒石酸和扁桃酸时的结果。表6示出了当使用2,3-二苯甲酰基酒石酸和樟脑磺酸时的结果。表7示出了当使用二-对甲苯甲酰基酒石酸和扁桃酸时的结果。表8示出了当使用二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸时的结果。每个表示出了使用不同溶剂获得手性酸盐的结果。

[0185] <HPLC条件>

[0186] 1.柱温=35℃

[0187] 2.流速=0.5mL/分钟

[0188] 3.检测波长=220nm

[0189] 4.R_t(分钟)=20.4(R-对映体%), 18.9(S-对映体%)

[0190] 光学纯度根据等式1计算,并且反应的产率根据等式2计算。

[0191] 在实验中使用的樟脑磺酸、扁桃酸、2,3-二苯甲酰基酒石酸和0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸购自Sigma Aldrich。

[0192] [表4]

实施例	手性助剂和成盐 化合物的组合 (当量)				溶剂(solvent)	ee % (R异构体)	产率(%)
	(+)-2, 3- 二苯 甲酰基- D-酒石酸	扁桃酸(Manderic acid)					
	D	D	L	D+L (1:1)			
[0193]	实施例 1-1	0.25	1.0		水	88.0	41
					甲醇	99.3	16
					乙醇	98.5	25
					异丙醇	99.1	41
	实施例 1-2	0.25	1.0		水	88.1	40
					甲醇	99.4	15
					乙醇	98.9	24
					异丙醇	99.2	42
	实施例 1-3	0.25		1.0	水	88.2	41
					甲醇	99.4	17
					乙醇	98.9	24
					异丙醇	99.1	42

[0194] [表5]

实施例	手性助剂和成盐化合物的组合 (当量)		溶剂(solvent)	ee % (R异构体)	产率(%)
	(+)-2, 3-(二苯甲酰基-D-酒石酸	D/L-扁桃酸 (Mandelic acid)			
2-1	0.25	1	水	88.2	40
2-2	0.35	1		84.5	45
2-3	0.5	1		56.3	21
2-4	1	1		30	80
2-5	0.25	1		99.4	15
2-6	0.35	1		98.1	16
2-7	0.5	1		-	-
2-8	1	1		-	-
2-9	0.25	1		98.9	24
2-10	0.35	1		98.1	25
2-11	0.5	1		66.4	40
2-12	1	1		10	71
2-13	0.25	1	乙醇	99.1	41
2-14	0.35	1		98.7	42
2-15	0.5	1		97.4	21
2-16	1	1		15	82
2-17	0.25	0.75		99.1	42
2-18	0.25	1.5		99.2	38
2-19	0.35	0.75		98.7	40
2-20	0.35	1.5		98.6	32
2-21	0.5	0.75		96.9	24
2-22	0.5	1.5		96.1	16

[0196] 对于扁桃酸来说, D和L异构体得到相同结果。

[0197] [表6]

实施例	手性助剂和成盐化合物的组合 (当量)		溶剂(solvent)	ee % (R异构体)	产率(%)
	(+)-2, 3-二苯甲酰基-D-酒石酸	(R, S)-10-樟脑磺酸 ((R,S)-10-Camphorsulfonic acid)			
[0198]	3-1	0.25	1	水	88.5
	3-2	0.35	1		84.7
	3-3	0.5	1		60.0
	3-4	1	1		32
	3-5	0.25	1	甲醇	99.2
	3-6	0.35	1		98.5
	3-7	0.5	1		97.3
	3-8	1	1		-
	3-9	0.25	1	乙醇	98.5
	3-10	0.35	1		98.5
	3-11	0.5	1		66.5
	3-12	1	1		15
[0199]	3-13	0.25	1	异丙醇	99.0
	3-14	0.35	1		98.9
	3-15	0.5	1		97.1
	3-16	1	1		16
	3-17	0.25	0.75		98.3
	3-18	0.25	1		98.8
	3-19	0.25	1.5		99.1
	3-20	0.35	0.75		97.1
	3-21	0.35	1		97.9
	3-22	0.35	1.5		98.7

[0199] 对于樟脑磺酸来说, R和S异构体得到相同结果。

[0200] [表7]

实施例	手性助剂和成盐化合物的组合 (当量)		溶剂(solvent)	ee % (R异构体)	产率(%)
	(+)-0,0'- 二-对甲苯 酰基-D- 酒石酸	D/L-扁桃酸 (Mandelic acid)			
[0201]	4-1	0.25	1	水	79.2
	4-2	0.35	1		75.3
	4-3	0.5	1		49.1
	4-4	1	1		21
	4-5	0.25	1	甲醇	97.5
	4-6	0.35	1		96.2
	4-7	0.5	1		-
	4-8	1	1		-
	4-9	0.25	1	乙醇	97.1
	4-10	0.35	1		96.5
	4-11	0.5	1		56
	4-12	1	1		11
	4-13	0.25	1	异丙醇	98.1
	4-14	0.35	1		96.9
	4-15	0.5	1		96.1
	4-16	1	1		14
	4-17	0.25	0.75		98
	4-18	0.25	1.5		98.5
	4-19	0.35	0.75		96.5
	4-20	0.35	1.5		97
	4-21	0.5	0.75		96.1
	4-22	0.5	1.5		96.5

[0202] 对于扁桃酸来说,D和L异构体得到相同结果。

[0203] [表8]

实施例	手性助剂和成盐化合物的组合 (当量)		溶剂 (solvent)	ee % (R异构体)	产率(%)
	(+)-0,0'-二-对甲苯酰基-D-酒石酸	(R,S)-10-樟脑磺酸 ((R,S)-10-Camphorsulfonic acid)			
[0204]	5-1	0.25	1	水	79.0
	5-2	0.35	1		77.2
	5-3	0.5	1		51.2
	5-4	1	1		21.5
	5-5	0.25	1	甲醇	98.1
	5-6	0.35	1		96.5
	5-7	0.5	1		97.0
	5-8	1	1		-
	5-9	0.25	1	乙醇	97.5
	5-10	0.35	1		96.1
	5-11	0.5	1		61
	5-12	1	1		13
	5-13	0.25	1	异丙醇	98.2
	5-14	0.35	1		97.0
	5-15	0.5	1		96.5
	5-16	1	1		17
	5-17	0.25	0.75		96.5
	5-18	0.25	1		97.1
	5-19	0.25	1.5		97.5
	5-20	0.35	0.75		96.5
	5-21	0.35	1		97.9
	5-22	0.35	1.5		97.1

[0205] 对于樟脑磺酸来说, R和S异构体得到相同结果。

[0206] 从表4可以看出, 作为可溶性成盐化合物的扁桃酸的光学活性不影响光学拆分。具体地, 当使用D或L扁桃酸或其混合物时, 获得几乎相同的结果。因此, 可以看出, 酒石酸衍生

物如二苯甲酰基酒石酸在光学拆分中起重要作用。

[0207] 从表5至8可以看出,当二酰基酒石酸用于光学拆分时,将2当量(分子)N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-甲磺酰胺和1当量(分子)二酰基酒石酸在极性溶剂如水、甲醇、乙醇和异丙醇中形成盐,如方案1中所述。

[0208] 此外,从表5至8可以看出,对于给定当量的扁桃酸和樟脑磺酸,当二酰基酒石酸以0.25当量、0.35当量、0.5当量和1当量的量使用时,当使用0.25当量时光学纯度最高,然后是0.35当量和0.5当量。当使用1当量的二酰基酒石酸时,光学纯度非常低。

[0209] 因此,可以看出,在极性溶剂如水、甲醇、乙醇和异丙醇中,2当量(分子)N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-甲磺酰胺和1当量(分子)二酰基酒石酸形成可选择性拆分的盐。

[0210] 具体地,参考其中使用2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸和扁桃酸或樟脑磺酸的表5和表6,当使用水作为溶剂时,光学纯度低至89%ee或更低。当使用甲醇或乙醇时,当使用0.25当量或0.35当量的酒石酸时,光学纯度为96%ee或更高,但产率为25%或更低。然而,与当仅使用2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸时相比,产率为2倍或更高(参见表2)。特别地,当溶剂是甲醇和扁桃酸时,当使用0.5当量的二苯甲酰基-D-酒石酸时不发生拆分,但是当使用樟脑磺酸时发生了拆分。当溶剂是异丙醇时,当使用0.25当量、0.35当量或0.5当量的酒石酸时,可以获得96%ee或更高的光学纯度,并且产率也为20%或更高。特别地,当使用0.25当量或0.35当量的酒石酸时,产率为40%或更高。

[0211] 基于这些结果,在异丙醇中进行实验,其中固定酒石酸的当量同时变化扁桃酸或樟脑磺酸的当量(实施例2-17至2-22和实施例3-17至3-22)。因此,当使用0.5当量或更少的酒石酸时,当使用0.75至1.5当量的扁桃酸或樟脑磺酸时,可以获得具有96%ee或更高的高光学纯度的R异构体和高产率。特别地,可以获得具有96%ee或更高的高光学纯度的异构体,并且在实施例2-17中获得42%的最高产率。

[0212] 参考其中使用0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸和扁桃酸或樟脑磺酸的表7和8,当使用水作为溶剂时,光学纯度低至80%ee或更低。当使用甲醇或乙醇时,当使用0.25当量或0.35当量的酒石酸时,光学纯度为96%ee或更高,但产率为25%或更低。然而,与当仅使用0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸时(参见表3)相比,该产率为2倍或更高。此外,当使用樟脑磺酸时,当使用0.5当量的二-对甲苯甲酰基酒石酸时,在甲醇中发生光学拆分。当溶剂是异丙醇时,当使用0.25当量、0.35当量或0.5当量的酒石酸时,可以获得96%ee或更高的光学纯度,并且产率也为20%或更高。特别地,当使用0.25当量或0.35当量的酒石酸时,产率为34%或更高。

[0213] 在实施例4-17至4-22和实施例5-17至5-22中,在异丙醇中进行实验,其中固定酒石酸的当量同时变化扁桃酸或樟脑磺酸的当量。因此,当使用0.5当量或更少的酒石酸时,当使用0.75至1.5当量的扁桃酸或樟脑磺酸时,可以获得具有96%ee或更高的高光学纯度的R异构体和高产率。特别地,可以获得具有96%ee或更高的高光学纯度的异构体,并且在实施例4-17中获得40%的最高产率。

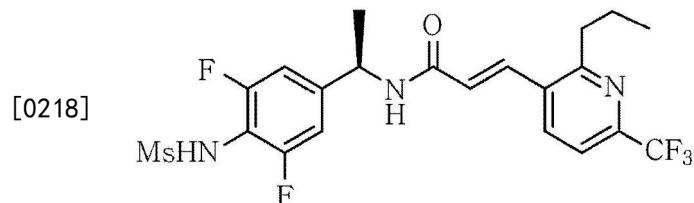
[0214] 总之,当使用0.25至0.5当量的二酰基酒石酸和0.75至1.5当量的扁桃酸或樟脑磺酸时,可以获得具有96%ee或更高的高光学纯度的R异构体。特别地,当溶剂是异丙醇时,可以获得更高产率的异构体。此外,当溶剂是异丙醇时,通过使用0.25至0.35当量的二酰基酒石酸和0.75至1.5当量的扁桃酸或樟脑磺酸,可以以30%或更高的产率获得具有96%ee或

更高的高光学纯度的异构体。

[0215] 对于本领域技术人员显而易见的是,当2,3-二苯甲酰基酒石酸或0,0'-二对苯甲酰基酒石酸是L异构体时,将获得N-{4-[(1S) -1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基} 甲磺酰胺。

[0216] 因此,可以通过根据本公开内容的方法获得高光学纯度的R或S光学异构体。

[0217] [测试例2] (R) -N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰基氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酰胺的制备



[0219] 根据韩国专利申请No.10-2009-700433所述的方法,(R) -N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰基氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酰胺使用根据本公开内容制备的N-{4-[(1R) -1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基} 甲磺酰胺来制备。

[0220] 具体地,使N-{4-[(1R) -1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基} 甲磺酰胺盐酸盐(62mg,0.22mmol)与3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酸(56mg,0.22mmol)反应。产物通过在乙醚中结晶来纯化,得到目标化合物(81mg,73%)。

[0221] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ9.50 (bs, 1H), 8.81 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.16 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.67 (d, 1H, J=15.6Hz), 7.18 (d, 2H, J=7.2Hz), 6.76 (d, 1H, J=15.6Hz), 5.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (d, 3H, J=6.9Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.2Hz).

[0222] ESI [M+H]⁺:492

[0223] 因此,已经通过根据本公开内容的方法拆分的具有式(I)结构的化合物的R异构体可以用作中间体,以使用韩国专利申请No.10-2009-700433中描述的方法或物质来制备可以作为TRPV1拮抗剂的多种新化合物。

[0224] 下文中,将描述根据本公开内容的组合物的制剂例。然而,以下实施例仅用于举例说明的目的,并且对于本领域普通技术人员明显的是,本公开内容的范围不受实施例的限制。

[0225] [制剂例1] 无定形手性拆分剂组合物

[0226] 对于每1当量立体异构体的混合物,无定形固体手性拆分剂包含0.15至0.5当量的2,3-二苯甲酰基酒石酸和0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸中的至少一者;和0.75至1.5当量的扁桃酸和樟脑磺酸中的至少一者。

[0227] [制剂例2] 结晶手性拆分剂组合物

[0228] 对于每1当量立体异构体的混合物,结晶固体手性拆分剂包含0.15至0.5当量的2,3-二苯甲酰基酒石酸和0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸中的至少一者;和0.75至1.5当量的扁桃酸和樟脑磺酸中的至少一者。