

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6687596号
(P6687596)

(45) 発行日 令和2年4月22日 (2020.4.22)

(24) 登録日 令和2年4月6日 (2020.4.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 303/44 (2006.01)

C O 7 C 303/44

C O 7 C 311/08 (2006.01)

C O 7 C 311/08

C O 7 D 213/56 (2006.01)

C O 7 D 213/56

C O 7 B 57/00 (2006.01)

C O 7 B 57/00 3 8 0

C O 7 B 53/00 (2006.01)

C O 7 B 53/00 G

請求項の数 27 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-502582 (P2017-502582)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月15日 (2016.2.15)
 (65) 公表番号 特表2018-506503 (P2018-506503A)
 (43) 公表日 平成30年3月8日 (2018.3.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2016/001474
 (87) 国際公開番号 W02016/133317
 (87) 国際公開日 平成28年8月25日 (2016.8.25)
 審査請求日 平成30年12月10日 (2018.12.10)
 (31) 優先権主張番号 10-2015-0024334
 (32) 優先日 平成27年2月17日 (2015.2.17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 韓国 (KR)
 (31) 優先権主張番号 15174617.9
 (32) 優先日 平成27年6月30日 (2015.6.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 506213681
 アモーレパシフィック コーポレーション
 AMOREPACIFIC CORPOR
 ATION
 大韓民国 ソウル特別市 龍山区 漢江大
 路 100
 100, Hangang-daero,
 Yongsan-gu, Seoul,
 Republic of Korea
 (74) 代理人 110000556
 特許業務法人 有古特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N- [4- (1-アミノエチル) -フェニル] -スルホンアミド誘導体のキラル分割方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

立体異性体混合物のキラル分割 (chiral resolution) 方法であって、

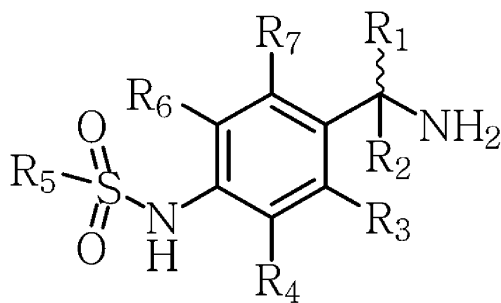
、

下記の化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物を、

(i) キラル補助体 (chiral auxiliary) 及び

(ii) 塩形成補助化合物 (auxiliary salt-forming compound) と溶媒下で混合して、化学式 1 で示される構造を持つ化合物とキラル補助体の部分立体異性体塩を鏡像超過量で沈殿させる段階を含み、

【化 1】



化学式 1

10

ここで、 R_1 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_2 は H であり、

R_3 は H であり、

R_4 はハロゲンであり、

R_5 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_6 はハロゲンであり、及び

R_7 は H であり、

前記キラル補助体は、2,3-ジベンゾイル酒石酸及び O,O'-ジ-p-トルオイル-酒石酸からなる群より選択された一つ以上であり、

20

前記塩形成補助化合物は、マンデル酸及びカンファースルホン酸からなる群より選択された一つ以上であり、

前記溶媒は、メタノール、エタノール、及びイソプロピルアルコールからなる群より選択された一つ以上である、

方法。

【請求項 2】

前記方法は、キラル補助体が (+)-2,3-ジベンゾイル-D-酒石酸、(+)-O,O'-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つである場合、化学式 1 で示される化合物の R 型光学異性体を鏡像超過量で得る、

30

【請求項 3】

前記方法は、キラル補助体が (-)-2,3-ジベンゾイル-L-酒石酸、(-)-O,O'-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つである場合、化学式 1 で示される化合物の S 型光学異性体を鏡像超過量で得る、

【請求項 4】

前記塩形成補助化合物は、D-マンデル酸、L-マンデル酸、(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸、または、それらの組み合わせである、

40

【請求項 5】

前記ハロゲンは、F、Cl、Br、及び I からなる群より選択された一つ以上である、

【請求項 6】

R_1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、及びペンチル基からなる群より選択された一つである、

【請求項 7】

R_1 はメチル基であり、

R_4 及び R_6 は、F または Cl であり、

R_5 はメチル基、エチル基、及びプロピル基からなる群より選択された一つである、

50

求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記化学式 1 で示される構造を持つ化合物は、N - { 4 - [(1 R / S) - 1 - アミノエチル] - 2 , 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミドである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記溶媒は、メタノール、イソプロピルアルコール、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記溶媒は、全ての混合物を溶解させる量で添加される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 11】

前記溶媒は、前記化学式 1 で示される構造を持つ立体異性体混合物の総重量に対して 5 ~ 15 倍数 (v / w) である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記方法において混合は、40 ~ 70 、または、溶媒または溶媒混合物の沸点で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記立体異性体混合物 1 当量に対するキラル補助体の当量比は 0 . 10 ~ 0 . 5 当量である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

20

前記立体異性体混合物 1 当量に対するキラル補助体の当量比は 0 . 2 ~ 0 . 3 当量である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記立体異性体混合物 1 当量に対する塩形成補助化合物の当量比は 0 . 5 ~ 1 . 5 当量である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記立体異性体混合物 1 当量に対する塩形成補助化合物の当量比は 0 . 75 ~ 1 . 5 当量である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記立体異性体混合物 1 当量に対するキラル補助体及び塩形成補助化合物を合わせた当量比は 0 . 75 ~ 2 . 0 当量である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

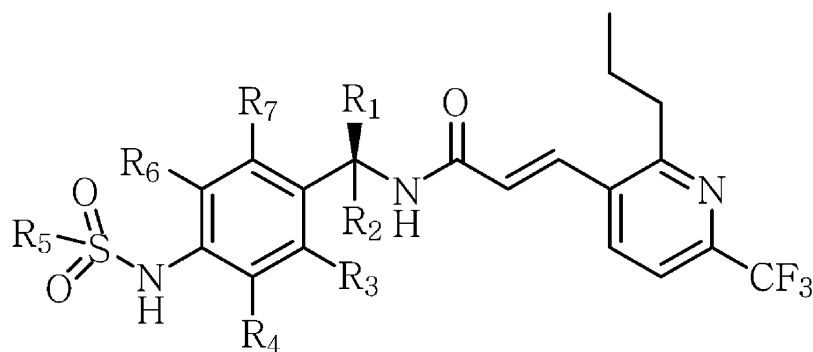
【請求項 18】

化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物の製造方法であって、

前記方法は、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法により、前記化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物をキラル分割する段階；及び

前記分割された立体異性体を化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物に変換する段階を含み、

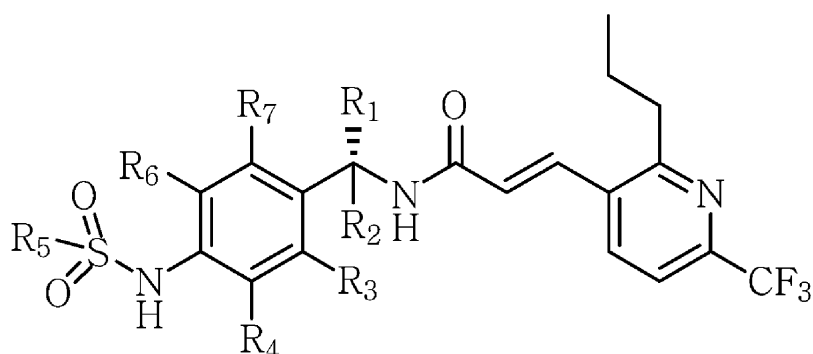
【化 2】



10

化学式 3a

【化 3】



20

化学式 3b

ここで、 R_1 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_2 は H であり、

R_3 は H であり、

R_4 はハロゲンであり、

R_5 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_6 はハロゲンであり、及び

R_7 は H である、方法。

30

【請求項 19】

前記化学式 3 a で示される構造を持つ化合物は、(R) - N - [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - エチル] - 3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリルアミドであり、

前記化学式 1 で示される構造を持つ化合物は、N - { 4 - [(1 R / S) - 1 - アミノエチル] - 2 , 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミドである、請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 20】

前記分割された立体異性体を化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物に変換する段階は、N - { 4 - [(1 R) - 1 - アミノエチル] - 2 , 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミド (INT - 3) と 3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリル酸 (INT - 7) をカップリングさせる段階を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

キラル補助体及び塩形成補助化合物を含有する組成物であって、

50

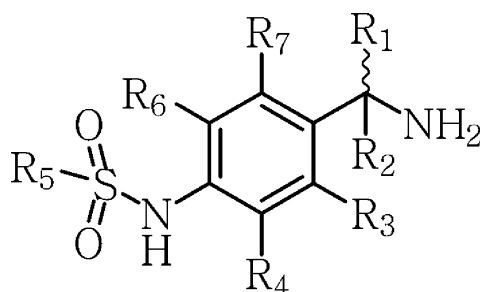
前記キラル補助体は、2,3-ジベンゾイル酒石酸及びO,O'-ジ-p-トルオイル-酒石酸からなる群より選択された一つ以上であり、

前記塩形成補助化合物は、マンデル酸及びカンファースルホン酸からなる群より選択された一つ以上であり、

前記組成物は、メタノール、エタノール、及びイソプロピルアルコールからなる群より選択された一つ以上の溶媒を含み、

前記組成物は、化学式1で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物をキラル分割するための組成物であり、

【化4】



化学式1

ここで、 R_1 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_2 は H であり、

R_3 は H であり、

R_4 はハロゲンであり、

R_5 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_6 はハロゲンであり、及び

R_7 は H である、

組成物。

【請求項22】

前記組成物は、分割しようとする立体異性体混合物1当量に対してキラル補助体を0.10～0.5当量で含む、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

前記組成物は、光学分割しようとする立体異性体混合物1当量に対して塩形成補助化合物を0.75～1.5当量で含む、請求項21に記載の組成物。

【請求項24】

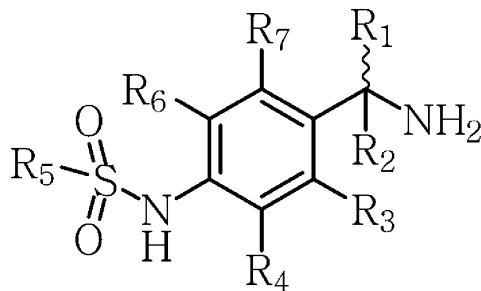
2,3-ジベンゾイル酒石酸及びO,O'-ジ-p-トルオイル-酒石酸からなる群より選択された一つ以上であるキラル補助体；及び

マンデル酸及びカンファースルホン酸からなる群より選択された一つ以上である塩形成補助化合物；を含む、光学分割キットであって、

前記光学分割キットは、メタノール、エタノール、及びイソプロピルアルコールからなる群より選択された一つ以上の溶媒を含み、

前記光学分割キットは、化学式1で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物をキラル分割するためのキットであり、

【化 5】



化学式 1

10

ここで、 R_1 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_2 は H であり、

R_3 は H であり、

R_4 はハロゲンであり、

R_5 は C_{1-6} のアルキル基であり、

R_6 はハロゲンであり、及び

R_7 は H である、

光学分割キット。

20

【請求項 25】

キラル補助体は、分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0.10 ~ 0.5 当量である、請求項 24 に記載の光学分割キット。

【請求項 26】

塩形成補助化合物は、分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0.75 ~ 1.5 当量である、請求項 24 に記載の光学分割キット。

【請求項 27】

前記光学分割キットは、立体異性体混合物を分割するためのキラル補助体及び塩形成補助化合物の使用説明書をさらに含む、請求項 24 に記載の光学分割キット。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、N-[4-(1-アミノエチル)-フェニル]-スルホンアミド誘導体のキラル分割方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、立体的に純粋な化合物に対する需要が急速に増加してきている。このような純粋な立体異性体に係る一つの重要な用途は、薬剤産業における合成のための中間物質としての用途である。例えば、鏡像異性体的に純粋な薬品がラセミ薬物混合物に比べて多くの利点があるということが次第に明白になってきている。このような利点 [非特許文献 1] は、しばしば鏡像異性体的に純粋な化合物と関連付けられるより少ない副作用及びより大きい効能を含む。

40

【0003】

例えば、トリアジメノール (Triadimenol) は 4 種類の異性体が存在する場合があるが、(-)- (1S, 2R) - 異性体は (+) - (1R, 2R) - 異性体、そして (-) - (1S, 2S) - 異性体は (+) - (1R, 2S) - 異性体よりもそれぞれ活性が大きい。ジクロロブトラゾール (Dichlorobutrazole) は、4 つの異性体のうち (1R, 2R) - 異性体の活性が大きいと知らされている。また、エタコナゾール (Etac nazole) の化合物も (+) - (2S, 4S) - 及び (-) - (2S, 4R) - 異性体が他の異性体に比べて殺菌効果が高いと知られている。

50

【 0 0 0 4 】

したがって、活性の大きいある一つの異性体だけが選択的に製造可能であれば、少ない量を用いて高い効果を得ることができ、この結果、化学物質の使用による環境汚染を低減することができるという長所がある。特に、医薬品の場合、ある一つの異性体が人体に毒性を示すとき、選択的にある一つの異性体だけを製造することが非常に重要である。

【 0 0 0 5 】

したがって、医薬、製薬、生化学関連産業などの分野においては、単位当たりの薬効の向上や副作用による薬害防止を目的として、光学的に純粋な化合物を調製することが極めて重要な課題になっている。

【 0 0 0 6 】

しかし、依然として多くの医薬は、望ましくない鏡像異性体の存在のため避けられない副作用を有しているラセミ化合物として使用されている〔非特許文献2〕。幾つかの技術が予備または分析的なスケールのキラル分割のために用いられ得るが、これは、所望するラセミ体に伴う分割技術を発見するには多大な時間と努力が必要とされる。仮に鏡像異性体を分割（分離）するのに成功したとしても、その次の困難、すなわち、産業的規模でキラル分割を可能にさせるための問題に当面するようになるであろう。

【 0 0 0 7 】

例えば、N - [4 - (1 - アミノエチル) - フェニル] - スルホンアミド誘導体を含むバニロイド拮抗剤は、純粋な立体異性体に対する効能が明らかになっている〔特許文献1～4〕。

【 0 0 0 8 】

このようなN - [4 - (1 - アミノエチル) - フェニル] - スルホンアミド誘導体に対する単一異性体を製造するための合成方法として、エルマン補助体を用いた不斉合成方法が知られている。その例として、特許文献1～4では、エルマン補助体を導入しこれを活用した不斉還元を誘導することによって所望する立体異性体を得ることができる方法を提示している。しかし、このような方法は、光学純度 (enantiomer excess , % ee) を高めるために低温反応を保持する必要があり、且つ反応終結過程で過度な水素発生と発熱を伴うため危険性が伴い、また、反応終結後に過度な有機及び無機廃棄物が発生するため、処理する過程や経済的な側面において限界がある。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 3 4 1 4 号

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 3 3 6 3 7 号

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 9 1 8 8 号

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 1 0 / 0 1 0 9 3 4 号

【 特許文献 5 】 韓国公開特許第 1 0 - 2 0 0 8 - 0 0 0 2 9 3 1 号公報

【 特許文献 6 】 韓国公開特許第 1 0 - 2 0 0 9 - 0 0 3 3 9 1 6 号公報

【 特許文献 7 】 韓国公開特許第 1 0 - 2 0 0 2 - 0 0 5 1 9 3 7 号公報

【 特許文献 8 】 米国特許第 4 9 6 8 8 3 7 号明細書

【 特許文献 9 】 韓国公開特許第 1 0 - 2 0 0 9 - 7 0 0 4 3 3 号公報

【 非特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 非特許文献 1 】 Stinson, S. C., Chem Eng News, Sept.28, 1992, pp.46-79

【 非特許文献 2 】 Nguyen, et al., Chiral Drugs: An Overview, Int. J. Biomed. Sci., 2 (2006) pp.85-100

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

N - [4 - (1 - アミノエチル) - フェニル] - スルホンアミド誘導体の不斉合成方法

10

20

30

40

50

に係る従来技術は報告されているものの、商業的水準で活用するための製造法は、経済性や安全性のため未だ確立されていない。そこで、本明細書は、前記した従来の不斉合成方法の問題点を解決し且つ経済性や工程の安全性が考慮された方法であって、立体異性体混合物を高い光学純度を持つSまたはR型化合物にキラル分割する新規方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

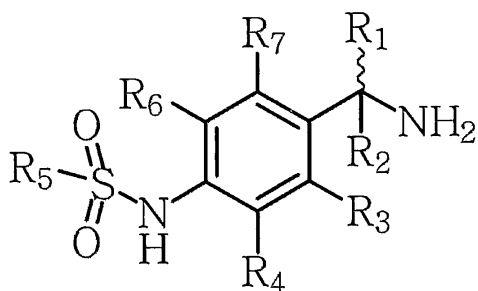
【0012】

前記目的を達成するために、本発明は、一側面において、下記の化学式1で示されるN - [4 - (1 - アミノエチル) - フェニル] - スルホンアミド誘導体をO, O' - ジアシル酒石酸誘導体 (キラル補助体の一例) と可溶性塩形成酸 (塩形成化合物の一例) を用いて

10

【0013】

【化1】



20

化学式1

【0014】

一実施例において、(i) 極性プロトン性溶媒中で (R , S) - N - [4 - (1 - アミノエチル) - フェニル] - スルホンアミド誘導体と可溶性塩形成酸 (塩形成化合物の一例)、そして光学活性を持つO, O' - ジアシル酒石酸誘導体 (キラル補助体の一例) を混合して (R) - または (S) - 型のN - [4 - (1 - アミノエチル) - フェニル] - スルホンアミドジアシル酒石酸塩またはその溶媒和物を高い純度で製造した後、(ii) 製造された

30

【0015】

このような方法によれば、N - [4 - (1 - アミノエチル) - フェニル] - スルホンアミド誘導体を容易に高い光学純度を持つそれぞれの化合物に分割することが可能である。

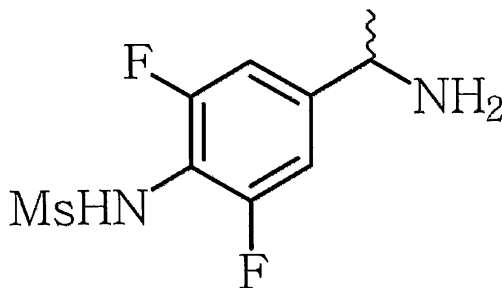
【0016】

N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2, 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミドは、次の化学式2で示される化合物の一般名であって、TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1、またはcapsaicin receptor, vanilloid receptor 1) 拮抗剤として作用する化合物を製造するための中間体として有用なものであると知られている。

40

【0017】

【化 2】



化学式 2

10

【 0 0 1 8 】

前記化学式 2 で示されるように、N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミドは、アミン基と結合した炭素が不斉炭素 (Chiral center) として存在するキラル化合物である。

【発明の効果】

【 0 0 1 9 】

本発明の一側面に係るキラル分割方法によれば、立体異性体混合物、特に不斉炭素原子にアミン基が結合された化合物の立体異性体混合物を容易に高い光学純度を持つ化合物にキラル分割することができる。このような方法は、エルマン補助体を用いた不斉合成方法に比べて、製造時の安全性や経済性を高めた合成方法であって、同等以上の光学純度でキラル分割を行い、且つ、塩の回収と再使用で高い経済性や環境親和性を示す。したがって、このような方法は化合物のキラル分割が必要な薬学、化粧品分野の原料製造において有効に用いることができる。

20

【 0 0 2 0 】

特に、本発明の一側面に係る方法は、従来のエルマン補助体を用いた不斉合成方法に比べて、効率の高い製造方法で所望の立体異性体を同等以上の光学純度で収得し、大量生産の面で効率的であって経済的效果を示す。

【発明を実施するための形態】

30

【 0 0 2 1 】

本発明は一側面において、化合物の立体異性体混合物を (i) キラル補助体 (chiral auxiliary)、及び (ii) 塩形成補助化合物 (auxiliary salt - forming compound) と溶媒下で混合して、化合物とキラル補助体の部分立体異性体塩を沈殿させる段階を含む立体異性体混合物の分割 (resolution) 方法に関するものであってよい。一側面において、前記分割方法は、キラル分割 (chiral resolution) 方法に関するものであってよい。

【 0 0 2 2 】

本発明の一側面において、本明細書は、立体異性体混合物の分割 (resolution) 方法であって、

40

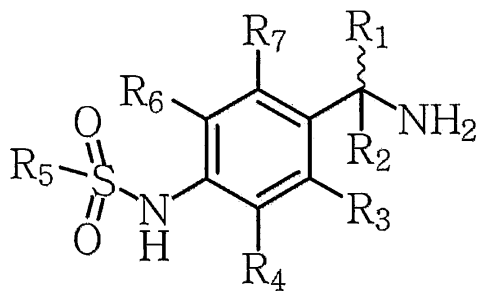
下記の化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物を、

(i) キラル補助体 (chiral auxiliary) 及び

(ii) 塩形成補助化合物 (auxiliary salt - forming compound) と溶媒下で混合して、化学式 1 で示される構造を持つ化合物とキラル補助体の部分立体異性体塩を沈殿させる段階を含む立体異性体混合物の分割方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

【化 3】



化学式 1

10

【0024】

本発明の一側面において、前記方法は、化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体を鏡像超過量で、具体的に高い光学純度で提供することができる。

【0025】

本明細書における用語「鏡像超過量で (in enantiomeric excess)」は、一般に鏡像異性体の比率のすべての増加を含む。したがって、ラセミ混合物に対する鏡像超過量だけでなく、(ラセミ体内で)鏡像異性体の比が 1 : 1 でない混合物に対する一つの鏡像異性体が残りの他の一つに比べて増加したことまで全て含む。本発明の一側面において、前記用語の鏡像超過量としては、具体的に、光学純度値 (「% ee」) が 80 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、96 % 以上、97 % 以上、98 % 以上、または 99 % 以上であってよい。

20

【0026】

本明細書において、用語「高い光学純度」は本発明の技術分野において周知の用語であり、一側面において前記用語「高い光学純度」は光学純度値 (「% ee」) が 80 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、96 % 以上、97 % 以上、98 % 以上、または 99 % 以上であってよい。

【0027】

本発明の一側面は、立体異性体混合物のキラル分割 (chiral resolution) 方法であって、立体異性体と可溶性塩形成酸 (塩形成化合物の一例) の混合物と光学活性を持つ O, O' - ジアシル酒石酸誘導体 (キラル補助体の一例) を混合することを含む方法を提供する。

30

【0028】

本明細書において、用語「塩形成化合物」は、立体異性体の混合物を分割しようとする化合物だけでなく、前記立体異性体の混合物の光学純度を増加させることを補助する化合物を全て含む。前記塩形成化合物において鏡像異性体とともに形成された塩とキラル補助体間の相違した溶解度は、立体異性体の混合物を分割することを助けるために用いられていてよい。塩形成化合物は、前記化合物の酸または塩であってよく、前記立体異性体の混合物の溶解度を増加させることができ分割されるようにすることができる。前記塩形成化合物は、前記キラル補助体と不溶性塩を形成できなかった鏡像異性体を溶解させて析出されないようにして鏡像異性体の不溶性塩を鏡像超過量で収得することを補助する化合物を意味するものであってよい。

40

【0029】

本発明の一側面において、塩形成化合物の一例である可溶性塩形成酸は、マンデル酸 (mandelic acid)、カンファースルホン酸 (camphorsulfonic acid)、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であってよい。本明細書においてキラル補助体は、本発明の技術分野に属する通常の技術者が自明に認識することができるものであって、具体的に、有機化合物の合成において合成の立体化学的結果を調節するためにその合成過程で一時的に統合される化合

50

物またはユニット (unit) を意味するものであってよく、このようなキラル補助体は、一つ以上の一連の反応の立体的選択性を決定するために補助剤として存在するものであってよい (ウィキペディアの *chiral auxiliary* ページ参照 (http://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_auxiliary))。また、本明細書においてキラル補助体は、キラル酸と相互交換的に用いられていてよい。

【0030】

本発明の一側面において、キラル補助体は、*O, O'*-ジアシル酒石酸誘導体 (*O, O'*-diacyltartaric acid derivative) であってよい。前記キラル補助体は、2,3-ジベンゾイル酒石酸 (2,3-dibenzoyltartaric acid)、*O, O'*-ジ-*p*-トルオイル酒石酸 (*O, O'*-di-*p*-toluoyltartaric acid)、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であってよい。

10

【0031】

本発明の一側面において、2,3-ジベンゾイル-酒石酸は互いに光学異性体である (+)-2,3-ジベンゾイル-D-酒石酸または (-)-2,3-ジベンゾイル-L-酒石酸であってよく、*O, O'*-ジ-*p*-トルオイル酒石酸は互いに光学異性体である (+)-*O, O'*-ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸または (-)-*O, O'*-ジ-*p*-トルオイル-L-酒石酸であってよい。このような酒石酸誘導体の場合、D型とL型をそれぞれまたは混合使用可能であるが、互いに混合することなく用いることが好ましい。酒石酸誘導体の光学異性体D型とL型を組み合わせる本発明の一側面に係る方法で用いる場合、光学純度値が、D型またはL型をそれぞれ用いる場合よりも低くなる。

20

【0032】

本発明の一側面において、マンデル酸は互いに光学異性体であるD-マンデル酸、L-マンデル酸またはそれらの組み合わせであってよく、カンファースルホン酸は互いに光学異性体である (1*R*)-(-)-1*O*-カンファースルホン酸、(1*S*)-(+)-1*O*-カンファースルホン酸またはそれらの組み合わせであってよい。下記の実験例によれば、マンデル酸またはカンファースルホン酸の光学異性体の形態は最終生成物の光学異性体の形態に及ぼす影響が小さく、それぞれ異なるマンデル酸またはカンファースルホン酸の光学異性体またはそれらの組み合わせを用いても全て高い光学純度で最終生成物を収得することが可能である。

30

【0033】

本発明の一側面において、立体異性体混合物は、不斉炭素原子 (asymmetric carbon atom) を有する化合物の立体異性体混合物であってよい。具体的に、本発明の一側面において、前記不斉炭素原子を有する化合物は、アミン基が結合されたものであってよい。具体的に、本発明の一側面において、前記化合物は、アミン基の他に不斉炭素原子に結合された、置換または非置換のフェニル基を有するものであってよい。また、具体的に、本発明の一側面において、前記不斉炭素原子を有する化合物は、下記の化学式1で示される構造を持つ化合物であってよい。

【0034】

本発明の一側面において、前記方法は、立体異性体混合物からR型またはS型光学異性体を高い光学純度で得る方法であってよい。

40

【0035】

本発明の一側面において、前記方法は、キラル補助体が (+)-2,3-ジベンゾイル-D-酒石酸、(+)-*O, O'*-ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つである場合、化合物のR型光学異性体を高い鏡像超過量で得る方法であってよい。

【0036】

本発明の一側面において、前記方法は、キラル補助体が (-)-2,3-ジベンゾイル-L-酒石酸、(-)-*O, O'*-ジ-*p*-トルオイル-L-酒石酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つである場合、化合物のS型光学異性体を高い鏡像超過

50

量で得る方法であってよい。

【0037】

本発明の一側面において、前記塩形成化合物は、D - マンデル酸、L - マンデル酸、(1R) - (-) - 10 - カンファースルホン酸、(1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸、またはそれらの組み合わせであってよい。

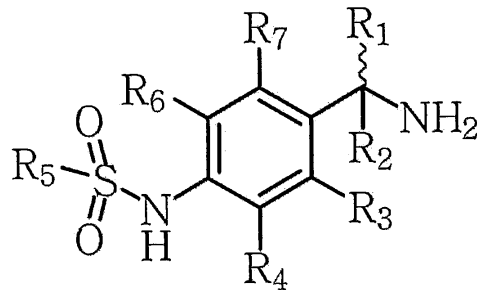
【0038】

本発明の一側面において、アミン基が不斉炭素原子に結合された化合物は、下記の化学式1で示される構造を持つものであってよい。

【0039】

【化4】

10



化学式1

20

【0040】

前記R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及びR₇は、H；-NH₂；C₁-₆のアルキル基；C₂-₆のアルケニル(alkenyl)基；C₂-₆のアルキニル(alkynyl)基；及びハロゲンからなる群より選択された一つであり、前記R₁及びR₂はそれぞれ異なる置換基を有するものである。

【0041】

本発明の一側面において、ハロゲンは、F、Cl、Br及びIからなる群より選択された一つ以上であってよく、具体的には、F及びClからなる群より選択された一つ以上であってよい。

30

【0042】

本発明の一側面において、R₁は、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、及びペンチル基からなる群より選択された一つであり、R₂は水素であってよい。

【0043】

本発明の一側面において、R₁はメチル基であり、R₃及びR₇は水素であり、R₄、R₅、及びR₆は、F、Cl、Br、I、及びC₁-₆のアルキル基からなる群より選択された一つであってよい。

【0044】

本発明の一側面において、R₄及びR₆はFであり、R₅はメチル基であってよい。

【0045】

本発明の一側面において、前記化合物は、N - {4 - [(1R/S) - 1 - アミノエチル] - 2,6 - ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドであってよい。

40

【0046】

本発明の一側面において、前記溶媒は、全ての反応物を溶解させる量で添加されていてよい。

【0047】

本発明の一側面において、前記溶媒は、極性プロトン性溶媒(polar protic solvent)であってよい。

【0048】

本発明の一側面において、極性プロトン性溶媒は、水、C₁-₁₄のアルコール、イソ

50

プロピルアルコール、酢酸、ニトロメタン、プロピオン酸、ギ酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であってよい。具体的に、極性プロトン性溶媒は、水、メタノール、エタノール、及びイソプロピルアルコールからなる群より選択された一つ以上であってよい。より具体的に、極性プロトン性溶媒は、メタノールまたは、イソプロピルアルコールであってよく、さらに具体的に、極性プロトン性溶媒は、イソプロピルアルコールであってよい。

【0049】

本発明の一側面において、前記極性プロトン性溶媒は、立体異性体混合物の総重量に対して5～15倍数であってよく、具体的に、7～13倍数、より具体的に、9～11倍数、さらに具体的に10倍数であってよい。このとき、前記倍数は(溶媒)体積/(立体異性体)質量またはv/wである。

10

【0050】

本発明の一側面において、前記方法は、(iii)40～70、または溶媒または溶媒混合物の沸点で混合させることを含んでいてよい。前記混合時間は1時間～4時間であってよい。本発明の一側面において、前記段階(iii)は、還流攪拌によって混合させるものであってよい。

【0051】

本発明の一側面において、前記混合は、30以上、40以上、より具体的に50以上であるか、溶媒または溶媒混合物の沸点で行われていてよい。

【0052】

20

本発明の一側面において、前記温度は、30以上、40以上、50以上、60以上、または70以上で、且つ、70以下、60以下、50以下、40以下、または30以下であってよい。具体的に、前記温度は、40以上60以下であってよく、より具体的に、45以上55以下であってよく、さらに具体的に、50であってよい。

【0053】

本発明の一側面において、前記攪拌時間は、1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上で、且つ、6時間以下、5時間以下、4時間以下、3時間以下、2時間以下、または1時間以下であってよい。具体的に、前記攪拌時間は、2時間以上～4時間以下であってよく、より具体的に、前記攪拌時間は、2時間30分～3時間30分であってよく、さらに具体的に、3時間であってよい。

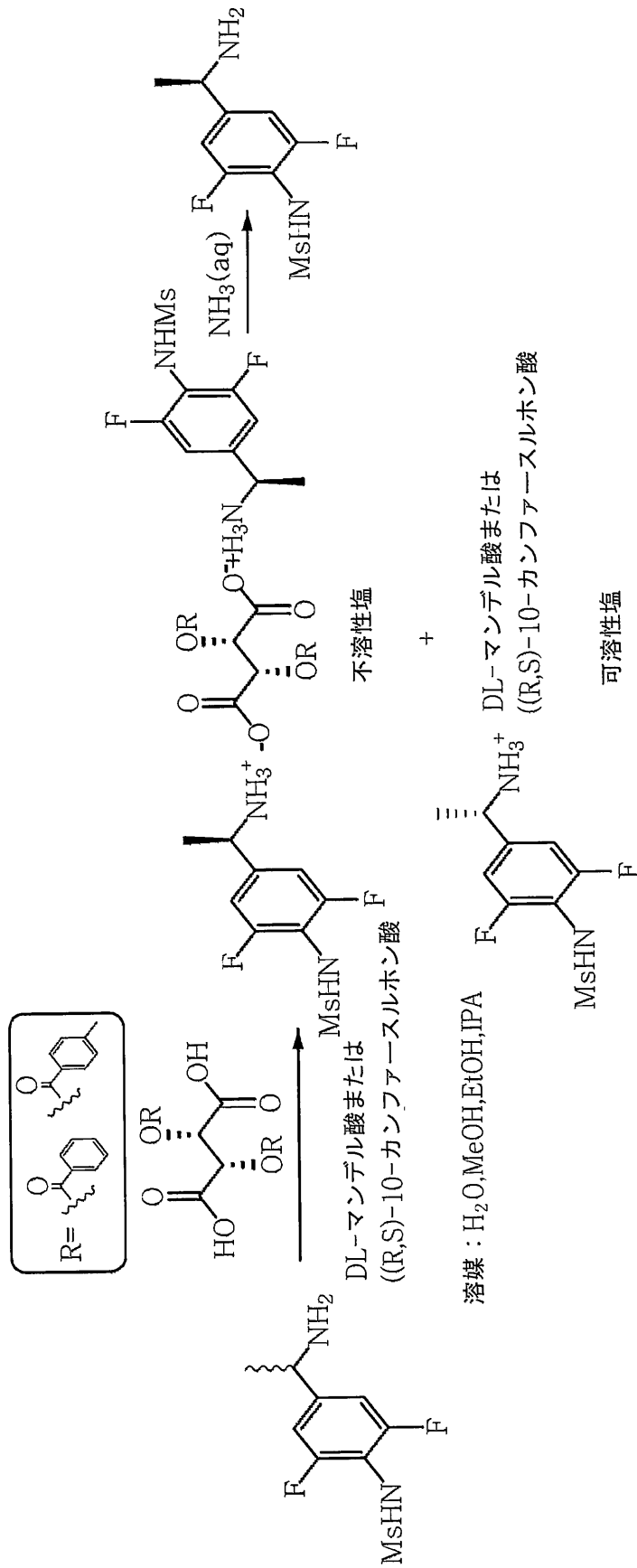
30

【0054】

本発明の一側面において、前記方法は、キラル補助体1当量(molar equivalent)に対して(R型またはS型光学異性体を与えられた割合で含む)化学式1で示される構造を持つ化合物2当量の割合で反応させることであってよい。本発明の一側面において、このような反応は、下記の反応式1のように実行されるものであってよい。

【0055】

【化 5】



反応式 1

【 0 0 5 6 】

前記反応式 1 によれば、キラル補助体 1 分子に対して化学式 1 で示される化合物 2 分子

10

20

30

40

50

が結合し、このとき、結合する化合物は一つの光学活性を持つものに該当し、この結合で不溶解性塩を形成して析出が可能になる。反面、キラル補助体と結合しない化合物の場合、塩形成化合物に溶解して析出されない。このような反応により、本発明の一側面に係る方法は、立体異性体混合物から高い光学純度を持つ化合物を分離することができる。これに対して、キラル補助体 1 分子に対して化学式 1 で示される化合物 1 分子が反応して塩を形成する場合は、本発明で達成しようとするキラル分割は、2 分子が反応する場合とは異なって、なされ難くなる。

【 0 0 5 7 】

本発明の一側面において、前記立体異性体混合物とキラル補助体の当量比は、キラル補助体 1 分子当たり化学式 1 で示される構造を持つ化合物の R 型または S 型 2 分子を反応させるようにする当量比であってよい。

10

【 0 0 5 8 】

本発明の一側面において、立体異性体混合物 1 当量に対するキラル補助体の当量比は、0.5 当量以下、0.10 ~ 0.5 当量、0.15 ~ 0.5 当量、0.25 ~ 0.35 当量、または 0.25 当量であってよい。

【 0 0 5 9 】

本発明の一側面において、立体異性体混合物 1 当量に対して、キラル補助体の当量比は、0.01 当量以上、0.05 当量以上、0.10 当量以上、0.15 当量以上、0.2 当量以上、0.25 当量以上、0.3 当量以上、0.35 当量以上、0.4 当量以上、0.45 当量以上、0.5 当量以上、0.55 当量以上、または 0.6 当量以上で、且つ、0.6 当量以下、0.55 当量以下、0.5 当量以下、0.45 当量以下、0.4 当量以下、0.35 当量以下、0.3 当量以下、0.25 当量以下、0.2 当量以下、0.15 当量以下、0.10 当量以下、0.05 当量以下、または 0.01 当量以下であってよい。

20

【 0 0 6 0 】

本発明の一側面において、立体異性体混合物 1 当量に対する塩形成化合物の当量比は、0.50 ~ 1.5 当量、0.75 ~ 1.5 当量、または 0.75 ~ 1.0 当量であってよい。

【 0 0 6 1 】

具体的に、立体異性体混合物 1 当量に対する塩形成化合物の当量比は、0.5 当量以上、0.55 当量以上、0.6 当量以上、0.65 当量以上、0.7 当量以上、0.75 当量以上、0.8 当量以上、0.85 当量以上、0.9 当量以上、0.95 当量以上、1.0 当量以上、1.05 当量以上、1.1 当量以上、1.15 当量以上、1.2 当量以上、1.25 当量以上、1.3 当量以上、1.35 当量以上、1.4 当量以上、1.45 当量以上、1.5 当量以上、1.55 当量以上、または 1.6 当量以上、且つ、1.6 当量以下、1.55 当量以下、1.5 当量以下、1.45 当量以下、1.4 当量以下、1.35 当量以下、1.3 当量以下、1.25 当量以下、1.2 当量以下、1.15 当量以下、1.1 当量、1.05 当量以下、1.0 当量以下、0.95 当量以下、0.9 当量以下、0.85 当量以下、0.8 当量以下、0.75 当量以下、0.7 当量以下、0.65 当量以下、0.60 当量以下、0.55 当量以下、または 0.50 当量以下であってよい。

30

40

【 0 0 6 2 】

本発明の一側面において、立体異性体混合物 1 当量に対するキラル補助体及び塩形成化合物を合わせた当量比は、0.6 ~ 2.0 当量、0.75 ~ 2.0 当量、0.8 ~ 2.0 当量、1.0 ~ 1.85 当量、または 1.0 ~ 1.35 当量であってよい。具体的に、このようなキラル補助体及び塩形成化合物を合わせた当量比は、前記したキラル補助体及び塩形成化合物の当量比をそれぞれ合わせた値であってよい。

【 0 0 6 3 】

本発明の一側面において、塩形成化合物とキラル補助体を組み合わせて用いる場合、立体異性体混合物 1 当量に対して、キラル補助体が塩形成化合物よりも少ない当量比で組み合わせられる場合により高い光学純度を取得することができる。

50

【 0 0 6 4 】

本発明は、一側面において、本発明の一側面に係る方法によって立体異性体混合物から分割され収得された 96% 以上、97% 以上、98% 以上、または 99% 以上、または、96% ~ 99% の鏡像超過量を有する化合物の立体異性体に関するものであってよい。本発明の一側面は、前記本明細書に開示された方法による立体異性体の混合物を分割して製造された R または S 型光学異性体化合物を提供することができる。

【 0 0 6 5 】

本発明の一側面において、立体異性体は、N - { 4 - [(1 R) - 1 - アミノエチル] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミドまたは N - { 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミドであってよい。

10

【 0 0 6 6 】

本発明の一側面において、不斉炭素原子 (asymmetric carbon atom) は、分子内の炭素原子が 4 個のそれぞれ異なる原子、原子団、または官能基と結合している場合の炭素を意味する。このような不斉炭素原子を含んでいる化合物の場合、旋光性または光学異性質体を有する。

【 0 0 6 7 】

本発明の一側面において、立体異性体混合物は、光学活性を持つ異性体化合物として二つの鏡像異性体が混合されたものを意味するものであってよく、このとき、混合比率は 1 : 1 であってよく (ラセミック混合物に相応)、または混合比率は 1 : 10 ~ 10 : 1 の間の整数の比に該当するものであってよい。本発明の一側面において、立体異性体混合物は、人為的に合成したものであるか、または R 型光学異性体と S 型光学異性体の比率が分からない状態の混合物であってよい。本発明の方法によれば、R 型または S 型のいずれか一方の光学異性体の比率を顕著に増加させることができるため、混合物の比率に係らず、所望する形態の光学異性体を高い光学純度で収得することができる。具体的に、分割される立体異性体混合物は、R 型と S 型光学異性体の混合比率が 1 : 1 であるものであってよい。

20

【 0 0 6 8 】

本発明の一側面において、N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2, 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミドは、CAS 番号 1202743 - 51 - 8 の化合物であって分子量が 250.27 Da に該当するものを意味し、本明細書中で INT - 2 と相互交換的に用いられてよく、これは、R または S 型の光学異性体が混合された立体異性体混合物であってよい。

30

【 0 0 6 9 】

本発明の一側面において、N - { 4 - [(1 R) - 1 - アミノエチル] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミドヒドロクロリドは、CAS 番号 956901 - 23 - 8 に該当するものであって分子量が 286.73 Da に該当し、その成分である N - { 4 - [(1 R) - 1 - アミノエチル] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミドは、CAS 番号 957103 - 01 - 4 に該当するものを意味する。また、本明細書中で N - { 4 - [(1 R) - 1 - アミノエチル] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミドは、INT - 3 の R 型異性体と相互交換的に用いられてよい。

40

【 0 0 7 0 】

本発明の一側面において、3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリル酸は、CAS 番号 1005174 - 17 - 3 に該当するものであって分子量が 259.22 Da に該当するものを意味する。

【 0 0 7 1 】

本発明の一側面において、(R) - N - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホンルアミノ - フェニル) - エチル] - 3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリルアミド (PAC - 14028) は、CAS 番号 1005168 - 10 - 4 に該当するものであって分子量 491.47 Da に該当するものを意味する。

50

【0072】

本発明の一側面において、INT-3のR型またはS型光学異性体は、下記の方法に従って収得されてよい：

INT-2 (N-[4-(1-アミノエチル)-2,6-ジフルオロフェニル]-メタンスルホンアミド) をキラル補助体及び塩形成化合物と混合する段階；

前記混合物にINT-2の重さに対して10倍数(v/w)の極性プロトン性溶媒を添加する段階；

極性プロトン性溶媒が添加された混合溶液を1時間～4時間にかけて、30～70で還流撹拌する段階；

撹拌させた混合物を冷却させる段階；

冷却で生成される固体をろ過してINT-3キラル酸塩を収得する段階を含む方法。

10

【0073】

本発明の一側面において、前記冷却は、還流後に15～30の温度に冷却させることであってよい。

【0074】

本発明の一側面において、冷却は、10以上、15以上、20以上、22以上、24以上、25以上、26以上、28以上、30以上、または35以上、且つ、40以下、35以下、30以下、28以下、26以下、25以下、24以下、22以下、20以下、15以下、10以下、または5以下の温度に冷却させることであってよい。

20

【0075】

本発明の一側面において、前記方法は、収得されたINT-3キラル酸塩からキラル酸を分離させる段階をさらに含んでよく、具体的に、前記分離段階は、INT-3キラル酸塩に水(この重量比5倍数)と28体積%アンモニア水溶液2当量を投入した後、20分～50分間撹拌して得た懸濁液をろ過し、減圧真空で余分の水を除去して、INT-3のR型またはS型光学異性体を収得するものであってよい。

【0076】

本発明は一側面において、下記段階を含む立体異性体混合物のキラル分割方法に関するものであってよい：

(1) 不斉炭素原子(asymmetric carbon atom)にアミン基が結合された化合物の立体異性体混合物をキラル補助体及び塩形成化合物と混合する段階。

30

【0077】

本発明の一側面において、前記化合物は、N-{4-[(1R/S)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドであってよい。

【0078】

本発明の一側面において、前記段階(1)でキラル補助体は、2,3-ジベンゾイル-酒石酸、O,O'-ジ-p-トルオイル酒石酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であってよい。

【0079】

本発明の一側面において、前記段階(1)で塩形成化合物は、マンデル酸、カンファースルホン酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であってよい。

40

【0080】

本発明の一側面において、前記方法は、段階(1)以後に、(2)段階(1)の混合物に溶媒を添加する段階をさらに含んでよい。

【0081】

本発明の一側面において、前記溶媒は極性プロトン性溶媒であってよい。

【0082】

本発明の一側面において、前記方法は、(3)溶媒が添加された混合溶液を還流撹拌する段階をさらに含んでよい。

50

【 0 0 8 3 】

本発明の一側面において、段階（ 3 ）における攪拌は、 3 0 分以上、 1 時間以上、 1 時間 3 0 分以上、 2 時間以上、 2 時間 3 0 分以上、 3 時間以上、 3 時間 3 0 分以上、または 4 時間以上攪拌し、且つ、 5 時間以下、 4 時間 3 0 分以下、 4 時間以下、 3 時間 3 0 分以下、 3 時間以下、 3 時間 3 0 分以下、 3 時間以下、 2 時間 3 0 分以下、 2 時間以下、 1 時間 3 0 分以下、 1 時間以下、または 3 0 分以下攪拌することであってよい。

【 0 0 8 4 】

本発明の一側面において、段階（ 3 ）における攪拌は、 2 0 以上、 2 5 以上、 3 0 以上、 3 5 以上、 4 0 以上、 4 5 以上、 5 0 以上、 5 5 以上、または 6 0 以上の温度で攪拌し、且つ、 7 0 以下、 6 5 以下、 6 0 以下、 5 5 以下、 5 0 以下、 4 5 以下、 4 0 以下、 3 5 以下、 3 0 以下、 2 5 以下、または 2 0 以下の温度で攪拌することであってよい。

10

【 0 0 8 5 】

本発明の一側面において、前記方法は、（ 4 ）段階（ 3 ）の混合物を冷却させる段階をさらに含んでいてよい。

【 0 0 8 6 】

本発明の一側面において、前記方法は、（ 5 ）冷却で生成される固体をろ過して化合物の部分立体異性体塩を収得する段階をさらに含んでいてよい。具体的に、本発明の一側面において、前記化合物の部分立体異性体塩は、 I N T - 3 部分立体異性体塩であってよい。

20

【 0 0 8 7 】

本発明の一側面において、前記方法は、（ 6 ）収得された部分立体異性体塩からキラル酸を除去または分離させる段階をさらに含んでいてよい。

【 0 0 8 8 】

本発明の一側面において、前記段階（ 6 ）は、 1 ） I N T - 3 の部分立体異性体塩に水とアンモニア水溶液を投入する段階を含んでいてよい。具体的に、本発明の一側面において、段階（ 6 ）において水は、 I N T - 3 部分立体異性体塩の重量比の 2 倍数以上、 3 倍数以上、 4 倍数以上、 5 倍数以上、 6 倍数以上、または 7 倍数以上であり、且つ、 7 倍数以下、 6 倍数以下、 5 倍数以下、 4 倍数以下、 3 倍数以下、または 2 倍数以下であってよい。具体的に、本発明の一側面において、段階（ 6 ）においてアンモニア水溶液は、 2 0 体積 % 以上、 2 4 体積 % 以上、 2 8 体積 % 以上、 3 2 体積 % 以上、 3 6 体積 % 以上、または 4 0 体積 % 以上のアンモニア水溶液であり、且つ、 4 0 体積 % 以下、 3 6 体積 % 以下、 3 2 体積 % 以下、 2 8 体積 % 以下、 2 4 体積 % 以下、または 2 0 体積 % 以下のアンモニア水溶液であってよい。具体的に、本発明の一側面において、段階（ 6 ）においてアンモニア水溶液は、 0 . 5 当量以上、 1 当量以上、 1 . 5 当量以上、 2 当量以上、 2 . 5 当量以上、または 3 当量以上投入し、且つ、 4 当量以下、 3 . 5 当量以下、 3 当量以下、 2 . 5 当量以下、 2 当量以下、 1 . 5 当量以下、 1 当量以下、または 0 . 5 当量以下投入してよい。

30

【 0 0 8 9 】

本発明の一側面において、前記段階（ 6 ）は、 2 ）段階 1 ）以後に、その混合液を攪拌する段階をさらに含んでいてよい。具体的に、本発明の一側面において、前記段階（ 6 ）において攪拌は、 5 分以上、 1 0 分以上、 2 0 分以上、 3 0 分以上、 4 0 分以上、 5 0 分以上、 6 0 分以上、または 7 0 分以上攪拌し、且つ、 7 0 分以下、 6 0 分以下、 5 0 分以下、 4 0 分以下、 3 0 分以下、 2 0 分以下、または 1 0 分以下攪拌してよい。

40

【 0 0 9 0 】

本発明の一側面において、前記段階（ 6 ）は、 3 ）攪拌して得た懸濁液をろ過する段階をさらに含んでいてよい。

【 0 0 9 1 】

本発明の一側面において、前記段階（ 6 ）は、 4 ）ろ過した懸濁液を好ましくは減圧真空で水を除去して I N T - 3 の R 型または S 型光学異性体を収得する段階をさらに含んで

50

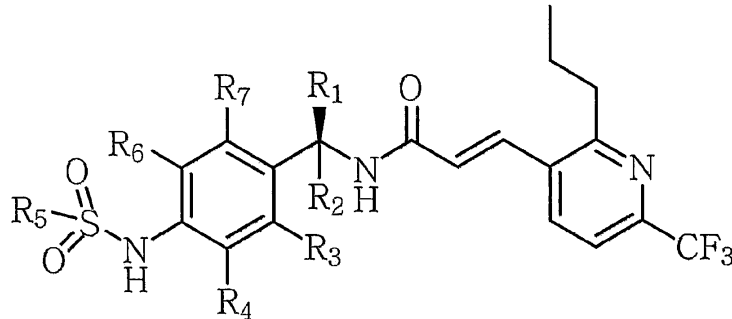
いてよい。

【 0 0 9 2 】

本発明は、一側面において、本発明の一側面に係る方法により、前記化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物を分割、具体的に、キラル分割する段階；及び前記分割された立体異性体を化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物に変換する段階を含み、

【 0 0 9 3 】

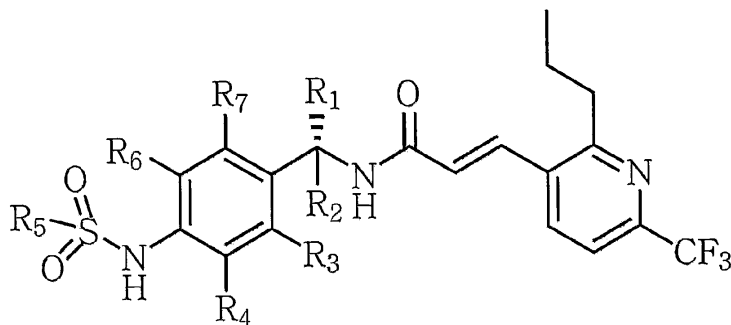
【 化 6 】



化学式 3a

【 0 0 9 4 】

【 化 7 】



化学式 3b

【 0 0 9 5 】

前記 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及び R₇ は、独立して、H；-NH₂；C₁-₆ のアルキル基；C₂-₆ のアルケニル (alkenyl) 基；C₂-₆ のアルキニル (alkynyl) 基；及びハロゲンからなる群より選択された一つであり、

前記 R₁ 及び R₂ は、それぞれ異なる置換基を有する化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物の製造方法に関するものであってよい。前記変換する段階は、特許文献 9 でも具体的に記載されている。

【 0 0 9 6 】

本発明の一側面において、前記化学式 3 a で示される構造を持つ化合物は、(R)-N-[1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-3-(2-プロピル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリルアミドであり、前記化学式 1 で示される構造を持つ化合物は、N-{4-[(1R/S)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドであってよい。

【 0 0 9 7 】

本発明の一側面において、前記分割された立体異性体を化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物に変換する段階は、N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドであってよい。

6 - ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミド (INT - 3) と 3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリル酸 (INT - 7) をカップリングさせる段階を含んでよい。

【0098】

本発明の一側面に係る方法で分割された R 型異性体は、特許文献 9 に記載されている物質と反応させて該出願に記載された新規な薬品を製造するうえで中間体として用いられてよい。したがって、本発明は、一側面において、本発明の一側面に係る方法で分割された前記 R 型立体異性体を用いて、特許文献 9 に記載されている新規な薬品を製造する方法または当該方法で製造された新規な薬品に関するものであってよい。

【0099】

本発明は、一側面において、本発明の一側面に係る方法で製造された 96% 以上、97% 以上、98% 以上、99% 以上、または 96% ~ 99% の鏡像超過量を有する (R) - N - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - エチル] - 3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリルアミドに関するものであってよい。

【0100】

本発明の一側面は、本発明の一側面に係る方法で製造された (R) - N - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - エチル] - 3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリルアミド (PAC - 14028) を有効成分として含む TRPV1 拮抗剤を提供することができる。該 TRPV1 拮抗剤は、下記の疾患の予防または治療のための薬剤学的組成物に用いられ得る。

【0101】

さらに、本発明は、一側面において、本発明の一側面に係る (R) - N - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - エチル] - 3 - (2 - プロピル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリルアミド、その光学異性体、または薬剤学的に許容可能なその塩及び薬剤学的に許容可能な担体を含む、痛み、関節の炎症性疾患、神経障害、HIV - 関連神経障害、神経損傷、神経変性、脳卒中、尿失禁、膀胱炎、胃十二指腸潰瘍、過敏性大腸症候群 (IBS) 及び炎症性腸疾患 (IBD)、切迫性便失禁、胃食道逆流疾患 (GERD)、クローン病、喘息、慢性閉塞性肺疾患、せき、神経性 / アレルギ－性 / 炎症性皮膚病、乾癬、掻痒感、雁瘡、皮膚刺激、眼または粘膜の炎症、聴覚過敏症、耳鳴り、前庭過敏症、発作性眩暈、心筋虚血、多毛、脱毛、脱毛症、鼻炎、及びすい臓炎からなる群より選択されるパニロイド受容体の病理学的刺激及び / または、異常発現に関連した疾患の予防または治療のための薬剤学的組成物に関するものであってよい。

【0102】

本明細書に開示された前記本発明の一側面において、前記痛みは、骨関節炎、リウマチ関節炎、強直性脊椎炎、糖尿病性神経病疼痛、手術後痛み、歯痛、線維組織炎、筋膜疼痛症候群、腰痛、偏頭痛、及び他の種類の頭痛からなる群より選択される疾患であるか、または、疾患に関連した痛みであってよい。

【0103】

本発明は、一側面において、2, 3 - ジベンゾイル - 酒石酸、O, O' - ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上を含むキラル補助体；及びマンデル酸、カンファースルホン酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上を含む塩形成化合物を含む組成物に関するものであってよい。一側面において、前記組成物は、光学分割剤組成物または光学分割剤であってよい。

【0104】

本発明の一側面において、前記組成物のキラル補助体は、分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0.5 以下、0.15 ~ 0.5 当量、0.10 ~ 0.5 当量、0.25 ~ 0.35 当量、または 0.25 当量であってよい。

【0105】

本発明の一側面において、前記組成物の塩形成化合物は、分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0.75 ~ 1.5 当量であってよい。

【0106】

本発明の一側面において、前記組成物のキラル補助体 1 当量に対する塩形成化合物の当量は、1.5 ~ 6、具体的に 3 ~ 6 であってよい。すなわち、キラル補助体の各モルに対して塩形成化合物 3 ~ 6 モルであってよい。

【0107】

本発明は、一側面において、キラル補助体及び塩形成化合物を含む組成物に関するものであってよい。

10

【0108】

本発明の一側面において、前記組成物は、光学分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対してキラル補助体を 0.10 ~ 0.5 当量で含んでいてよい。

【0109】

本発明の一側面において、前記組成物は、光学分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して塩形成補助化合物を 0.75 ~ 1.5 当量で含んでいてよい。

【0110】

本発明は、一側面において、キラル補助体；及び塩形成化合物を含む光学分割キットに関するものであってよい。

【0111】

20

本発明は、一側面において、2,3 - ジベンゾイル - 酒石酸、O,O' - ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上を含むキラル補助体；及びマンデル酸、カンファースルホン酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上を含む塩形成化合物を含むキラル分割キットに関するものであってよい。

【0112】

本発明の一側面において、前記キラル分割キットは、前記キラル補助体及び前記塩形成化合物を用いるための使用説明書、具体的に、化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体の混合物を分割するための使用説明書をさらに含んでいてよい。

【0113】

30

本発明の一側面において、キラル補助体は、光学分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0.5 以下当量、0.15 ~ 0.5 当量、0.10 ~ 0.5 当量、0.25 ~ 0.35 当量、または 0.25 当量であってよい。

【0114】

本発明の一側面において、塩形成化合物は、光学分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0.75 ~ 1.5 当量であってよい。

【0115】

本発明の一側面において、前記キットは、キラル補助体及び塩形成化合物の使用説明書をさらに含んでいてよい。

【0116】

40

本発明の一側面において、前記使用説明書は、光学分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対してキラル補助体を 0.10 ~ 0.5 当量で用いなければならないという内容を含むものであってよい。

【0117】

本発明の一側面において、前記使用説明書は、光学分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して塩形成化合物を 0.75 ~ 1.5 当量で用いなければならないという内容を含むものであってよい。

【0118】

本発明の一側面に係る前記キラル分割キットにおいて、キラル補助体 1 当量に対する塩形成化合物の当量は 1.5 ~ 6、具体的に 3 ~ 6 であってよい。すなわち、キラル補助体

50

の各モルに対して塩形成化合物 3 ~ 6 モルであってよい。

【 0 1 1 9 】

本発明の一側面において、前記使用説明書は、キラル補助体及び塩形成化合物を極性プロトン性溶媒下で立体異性体混合物と混合するようにとの指示を含むものであってよい。

【 0 1 2 0 】

本発明の一側面において、前記使用説明書は、本発明の一側面に係る立体異性体混合物の分割方法に関する指示が記載されたものであってよい。

【 0 1 2 1 】

本発明の一側面において、本明細書に開示された前記組成物またはキットの立体異性体混合物をキラル分割するための使用または用途を提供することができる。

10

【 0 1 2 2 】

以下、本発明を下記の実施例及び試験例に基づいて説明する。実施例及び試験例は本発明をより詳細に説明するためのものであって本発明の範囲が下記の実施例の範囲に制限されるものではない。また、この技術分野の通常の知識を有する者であれば誰でもこの発明の技術思想の範疇を離脱することなく、添付の特許請求の範囲内で多様な変形及び模倣が可能であることは明白な事実である。

【 0 1 2 3 】

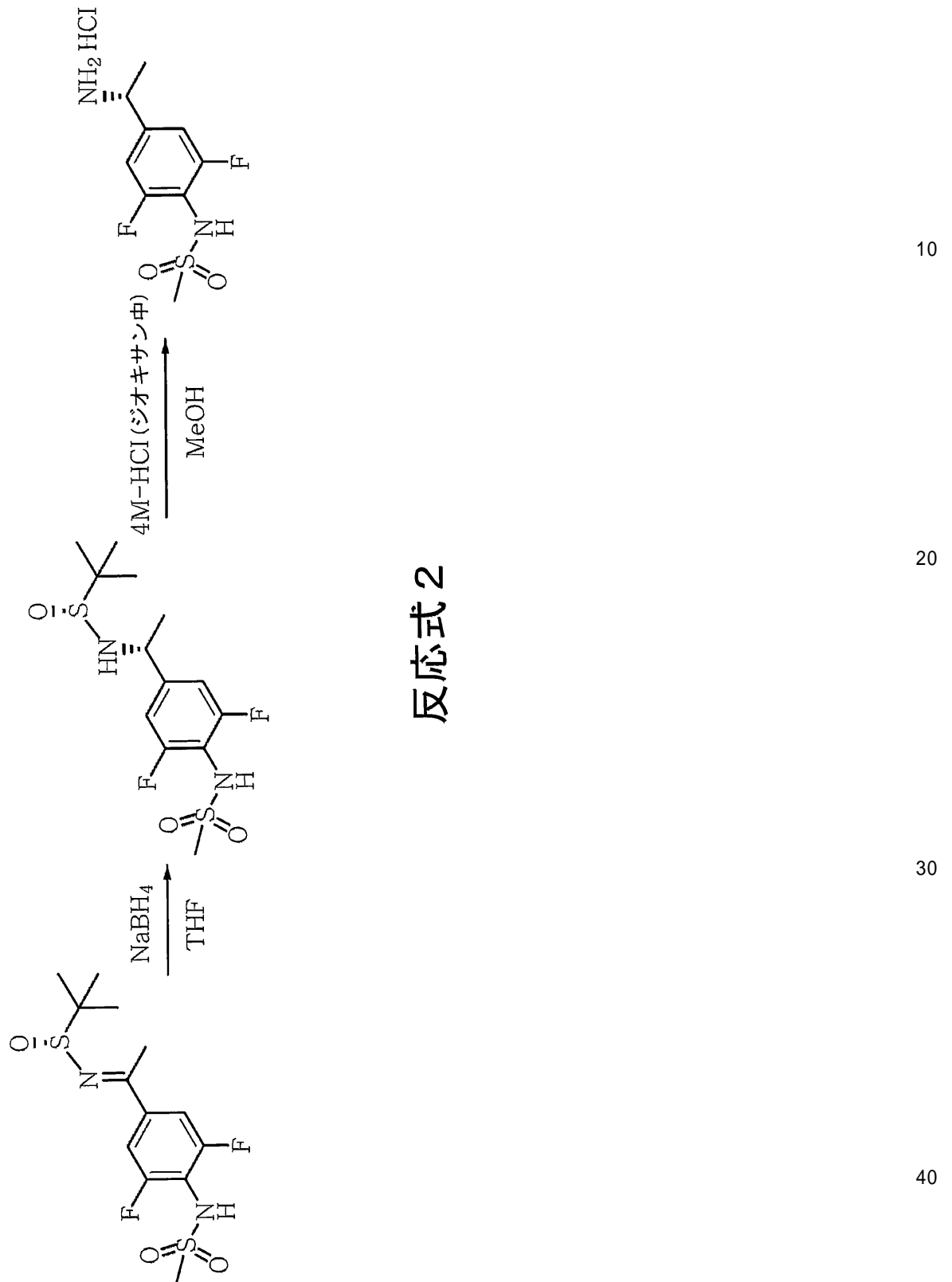
[比較試験例 1] 従来の不斉合成法による光学純度の測定

従来の不斉合成法を下記の反応式 2 のように実施した。

【 0 1 2 4 】

20

【化 8】



反応式 2

【 0 1 2 5】

N - { 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [1 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルイミ
ノ) - エチル] - フェニル } - メタンスルホンアミド (1 当量) をその重さの 1 0 倍数に
相当するテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran、THF) (2 0 m l)
に添加して溶解させ、該溶液に NaBH_4 (4 当量) をさらに溶解させた後、下記の表 1
に表された温度で 1 0 時間反応を実施した。しかる後、 CH_3OH を水素気体がそれ以上

放出されないまで滴下した。

【 0 1 2 6 】

該混合物を減圧下で濃縮した後、クロマトグラフィーで精製して、N - { 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [1 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - エチル] - フェニル } - メタンスルホンアミドを得た。ジオキサンの中の 4 M H C l を過量滴下し、その混合物を室温で 3 0 分攪拌した後、減圧下で濃縮した。調製残留物をアセトンで再結晶して精製することによって、(R) - N - [4 - (1 - アミノ - エチル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル] - メタンスルホンアミド、H C l 塩を収得した。

【 0 1 2 7 】

このように収得された塩を下記の試験例の方法と同じ工程を実施してその鏡像超過量 (e n a n t i o m e r i c e x c e s s , e e %) を測定し、その結果を下記の表 1 に表した。

【 0 1 2 8 】

【表 1】

比較例	NaBH ₄ 投入時の温度(°C)	ee%(R型異性体)
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

【 0 1 2 9 】

従来の方法によれば、96%以上の光学活性を得るためには、表 1 に表したように - 4 0 以下の温度を 1 0 時間継続して維持しなければならないが、本発明によれば、同じ光学活性を 5 0 の温度で攪拌及び溶媒で精製する工程だけで達成することができる。したがって、従来方法に比べて本発明の方法が顕著に経済的であることを判断することができる。また、このような反応を工場単位でスケールを拡大した場合、- 4 0 の温度を 1 0 時間維持するよりも 5 0 の温度を維持するのが遥かに容易に調節することができ、この結果、本発明の方法は、従来の方法に比べて反応のスケールをより容易に拡大できるという効果を奏する。

【 0 1 3 0 】

また、従来の方法の場合、2 ~ 4 当量の水素化ホウ素ナトリウム (s o d i u m b o r o h y d r i d e) を用いることから、反応終結過程で爆発性のある水素が過量発生し、且つ熱が発生するため、これは非常に危険な反応を伴う工程に該当する。これに対し、本発明は、爆発性を持つ水素が過量発生したり熱が発生したりするなどの危険な工程を伴わなく、且つ、商業的に利用可能な略 9 6 % 以上の光学活性を持つ立体異性体を収得できるという異質的な効果を奏するという特徴を有する。

【 0 1 3 1 】

したがって、このような結果によれば、本発明は、従来方法に比べてより経済的であり且つ安全性が保障された工程を伴う方法に該当する。

【 0 1 3 2 】

[比較試験例 2] 単一の光学分割剤だけを用いて分離した場合における光学純度の測定 B i o o r g a n i c & M e d i c i n a l C h e m i s t r y (1 5 (1 8) , 6 0 4 3 - 6 0 5 3 ; 2 0 0 7) に記載されている製造方法に従って、N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミド (R 及び S 型立体異性体混合物) を製造した。このように製造された N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミドと下記の表 2 及び 3 に記載された光学分割剤をそれぞれ 1 当量ずつ混合した。このように混合された混合物に N - [4 -

(1 - アミノエチル) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミドの重さに
対して 10 倍数 (v o l .) の溶媒 (下記の表に表すようなそれぞれ異なる溶媒) を添加
した。溶媒が添加された混合溶液を 50 で 3 時間還流した後、25 まで冷却させた。
生成される固体をブフナー漏斗でろ過してそれぞれの N - [4 - (1 - アミノエチル) -
2 , 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミドキラル酸塩を収得した。このよう
に収得した塩は 1 回分離した塩に該当する。

【 0 1 3 3 】

前記 1 回分離された収得された N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2 , 6 - ジフルオロ
フェニル] - メタンスルホンアミド塩に対して、前述した方法と同じ方法にて重量比 10
倍数の溶媒を添加し還流してから冷却及びろ過する過程をそれぞれ 1 回及び 2 回さらに繰
り返して、2 回分離及び 3 回分離された N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2 , 6 - ジフ
ルオロフェニル] - メタンスルホンアミド塩を得た。

10

【 0 1 3 4 】

このようにして収得されたそれぞれの N - [4 - (1 - アミノエチル) - 2 , 6 - ジフ
ルオロフェニル] - メタンスルホンアミドキラル酸塩に重量比 5 倍数の水と 28 体積 % ア
ンモニア水溶液 2 当量を投入後、30 分間攪拌して得た懸濁液をブフナー漏斗でろ過し、
減圧真空で余分の水を除去して、それぞれの N - [4 - [(1 R) - 1 - アミノエチル]
- 2 , 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミドまたは N - [4 - [(1 S) - 1
- アミノエチル] - 2 , 6 - ジフルオロフェニル] - メタンスルホンアミド (I N T - 3
) を得た。

20

【 0 1 3 5 】

このようにして収得された I N T - 3 に対し、光学純度 (鏡像超過量) をキラル H P L
C コラム (資生堂キラル (S h i s e i d o C h i r a l C D - P h) 4 . 6 m m x
250 m m 、 5 μ m) で分析した。移動相としては 0 . 5 m o l / L 過塩素酸ナトリウム
及びメタノール混合液 (75 体積 % : 25 体積 %) を用い、下記の条件で各キラル酸塩の
光学純度 (E n a n t i o m e r i c e x c e s s 、 e e %) を W a t e r s e 2 6
95 A l l i a n c e H P L C を利用して測定し、下記の式 1 によって計算した。また、
反応の収率を下記の式 2 によって計算した。収率の場合、最も高い光学活性が得られ
る 3 回分離のみに対して計算した。

【 0 1 3 6 】

このような測定結果を下記の表 2 及び 3 に表した。

30

【 0 1 3 7 】

< H P L C 条件 >

1 . カラム温度 = 35

2 . 流速 = 0 . 5 m l / 分

3 . 検出波長 = 220 n m

4 . R t (m i n) = 20 . 4 (R - エナンチオマー %) 、 18 . 9 (S - エナンチオ
マー %)

【 0 1 3 8 】

【 数 1 】

40

鏡像超過量 (Enantiomeric excess) (% e e) =

$$\frac{[(\text{所望の異性体}) - (\text{反対の異性体})]}{[(\text{所望の異性体}) + (\text{反対の異性体})]} \times 100$$

【 0 1 3 9 】

【数 2】

$$\text{収率 (\%)} = \frac{\text{実際の収得量}}{\text{理論的収得量}} \times 100$$

－実際の収得量：実際に得られた生成物の量

－理論的収得量：与えられた質量の反応物から得ることができる生成物の最大質量

【0140】

【表 2】

10

比較例	キラル補助体 (chiral auxiliary)	溶媒 (solvent)	%ee(R型光学異性体)			3回分離 時の収率
			1回分離	2回分離	3回分離	
2-1	(+)-2,3-ジ	水(H ₂ O)	40.1	77.5	91	15
2-2	ベンゾイル-D	メタノール	68.4	84.2	97	9
2-3	酒石酸	エタノール	44.2	78.4	94	11
2-4		イソプロピルアルコール	36.9	68.1	92.1	17
2-5		ブタノール	24.7	56.9	88.0	17

20

【0141】

【表 3】

比較例	キラル補助体 (chiral auxiliary)	溶媒 (solvent)	%ee(R型光学異性体)			3回分離 時の収率
			1回分離	2回分離	3回分離	
3-1	(+)-O,O'-	水(H ₂ O)	38	71.5	75.4	16
3-2	ジ-p-トルオ	メタノール	63.2	79.2	96.1	4
3-3	イル-D-酒	エタノール	41.2	71.5	91	10
3-4	石酸	イソプロピルアルコール	35.6	62.3	89.2	15
3-5		ブタノール	21.5	49.3	80.0	14

30

【0142】

前記表 2 及び 3 から確認できるように、ジベンゾイル酒石酸またはジ-トルオイル酒石酸だけを用いる場合、分離回収を繰り返すほどさらに高い純度の光学異性体を収得でき、特にメタノールとエタノールを用いる場合に、その純度が最も高かった。なお、3 回以上分離しない場合にはその純度が高くなく、このような数値は商業的に利用可能と判断される少なくとも 96 ee % に遥かに足りない純度に該当するものである。

40

【0143】

また、異性体を収得する収率においても、ジベンゾイル酒石酸またはジ-トルオイル酒石酸だけを用いる場合には、溶媒を問わずその収率が例えば 20 % 未満と非常に低い数値を示した。

【0144】

[試験例 1] キラル補助体及び塩形成補助化合物の種類及び混合比率による光学純度の測定

Bioorganic & Medicinal Chemistry (15 (18)、6043 - 6053; 2007) に記載されている製造方法に従って N-[4-(1-アミノエチル)-2,6-ジフルオロフェニル]-メタンスルホンアミド(R 及び S 型異

50

性体の立体異性体混合物)を製造した。このように製造されたN-[4-(1-アミノエチル)-2,6-ジフルオロフェニル]-メタンスルホンアミド1当量を下記の表4~8に表されたキラル補助体及び塩形成補助化合物と各表に表された当量で混合した。このように混合された混合物にメタンスルホンアミド化合物の重さに対して10倍数の各溶媒(下記の表4~8に表すようなそれぞれ異なる溶媒)を添加した。溶媒が添加された混合溶液を50で3時間還流してから25まで冷却させた。冷却で生成される固体をブフナー漏斗でろ過してそれぞれのINT-3キラル酸塩を収得した。

【0145】

前記したように収得されたそれぞれのN-[4-(1-アミノエチル)-2,6-ジフルオロフェニル]-メタンスルホンアミド塩に重量比5倍数の水と28体積%アンモニア水溶液2当量を投入後、30分間攪拌して得た懸濁液を、ブフナー漏斗でろ過し減圧真空で余分の水を除去して、それぞれのN-[4-[(1R)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル]-メタンスルホンアミドまたはN-[4-[(1S)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル]-メタンスルホンアミド(INT-3)を得た。

10

【0146】

前記したように収得されたINT-3に対し、光学純度(鏡像超過量)をキラルHPLCコラム(資生堂キラル(Shiseido Chiral CD-Ph)4.6mmx250mm、5μm)で分析した。移動相としては0.5mol/L過塩素酸ナトリウム及びメタノール混合液(75体積%:25体積%)を用い、下記の条件で各キラル酸塩の光学純度(enantiomeric excess, ee%)をWaters e2695 Alliance HPLCを利用して測定した。

20

【0147】

このような測定結果を下記の表4~8に表した。表4は、塩形成補助化合物の一つであるマンデル酸の光学活性によってINT-3の光学純度及び収率が影響を受けるかどうかを実験した結果である。表5は、2,3-ジベンゾイル酒石酸とマンデル酸を用いた場合であって、各当量による結果を表したものである。表6は、2,3-ジベンゾイル酒石酸とカンファースルホン酸を用いた場合であって、各当量による結果を表したものである。表7は、ジ-p-トルオイル酒石酸とマンデル酸を用いた場合であって、各当量による結果を表したものである。表8は、ジトルオイル酒石酸とカンファースルホン酸を用いた場合であって、各当量による結果を表したものである。それぞれの表は、このような実施例に従って溶媒を異にしてキラル酸塩を収得した後、それを分析した結果を表す。

30

【0148】

<HPLC条件>

1. コラム温度 = 35

2. 流速 = 0.5 ml / 分

3. 検出 = 220 nm

4. Rt (min) = 20.4 (R-エナンチオマー%)、18.9 (S-エナンチオマー%)

光学純度の場合、前記式1によって計算し、反応収率の場合、前記式2によって計算した。

40

【0149】

また、試験で用いたカンファースルホン酸及びマンデル酸と2,3-ジベンゾイル-酒石酸、及びO,O'-ジ-p-トルオイル-酒石酸は、シグマアルドリッチ社から商業的に購入して用いた。

【0150】

【表 4】

実施例	キラル補助体及び塩形成補助化合物 の組み合わせ(単位:当量)				溶媒 (solvent)	ee% (R型光 学異性 体)	収率 (%)
	(+)－2,3－ジ ベンゾイル－D －酒石酸	マンデル酸(Manderic acid)					
		D型	D型	L型 D＋L型 (当量比1:1)			
実施例 1－1	0.25	1.0			水	88.0	41
					メタノール	99.3	16
					エタノール	98.5	25
					イソプロピルアル コール	99.1	41
実施例 1－2	0.25		1.0		水	88.1	40
					メタノール	99.4	15
					エタノール	98.9	24
					イソプロピルアル コール	99.2	42
実施例 1－3	0.25			1.0	水	88.2	41
					メタノール	99.4	17
					エタノール	98.9	24
					イソプロピルアル コール	99.1	42

【 0 1 5 1 】

10

20

【表 5】

実施例	キラル補助体及び塩形成補助化合物 の組み合わせ(単位:当量)		溶媒 (solvent)	ee%(R型光 学異性体)	収率(%)
	(+)-2,3-ジベン ゾイル-D-酒石酸	DまたはL-マン デル酸			
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	メタノール	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	エタノール	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	イソプロピルアルコール	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

* マンデル酸の場合、D型とL型を問わず同一の結果を示した。

【 0 1 5 2 】

【表 6】

実施例	キラル補助体及び塩形成補助化合物 の組み合わせ(単位:当量)		溶媒 (solvent)	ee%(R型光 学異性体)	収率(%)
	(+)-2,3-ジベン ゾイル-D-酒石酸	RまたはS-カンフ ァースルホン酸			
3-1	0.25	1	水	88.5	39
3-2	0.35	1		84.7	42
3-3	0.5	1		60.0	19
3-4	1	1		32	75
3-5	0.25	1	メタノール	99.2	13
3-6	0.35	1		98.5	16
3-7	0.5	1		97.3	9
3-8	1	1		—	—
3-9	0.25	1	エタノール	98.5	21
3-10	0.35	1		98.5	24
3-11	0.5	1		66.5	39
3-12	1	1		15	68
3-13	0.25	1	イソプロピルアルコール	99.0	40
3-14	0.35	1		98.9	41
3-15	0.5	1		97.1	25
3-16	1	1		16	81
3-17	0.25	0.75		98.3	40
3-18	0.25	1		98.8	38
3-19	0.25	1.5		99.1	38
3-20	0.35	0.75		97.1	41
3-21	0.35	1		97.9	39
3-22	0.35	1.5		98.7	34

* カンファースルホン酸の場合、D型とL型を問わず同一の結果を示した。

【表 7】

実施例	キラル補助体及び塩形成補助化合物 の組み合わせ(単位:当量)		溶媒 (solvent)	ee%(R型光 学異性体)	収率(%)
	(+)-O,O'-ジ- <i>p</i> - トルオイル-D- 酒石酸	DまたはL-マンデ ル酸			
4-1	0.25	1	水	79.2	38
4-2	0.35	1		75.3	41
4-3	0.5	1		49.1	22
4-4	1	1		21	79
4-5	0.25	1	メタノール	97.5	14
4-6	0.35	1		96.2	15
4-7	0.5	1		—	—
4-8	1	1		—	—
4-9	0.25	1	エタノール	97.1	21
4-10	0.35	1		96.5	24
4-11	0.5	1		56	39
4-12	1	1		11	68
4-13	0.25	1	イソプロピルアルコール	98.1	38
4-14	0.35	1		96.9	37
4-15	0.5	1		96.1	21
4-16	1	1		14	79
4-17	0.25	0.75		98	40
4-18	0.25	1.5		98.5	35
4-19	0.35	0.75		96.5	39
4-20	0.35	1.5		97	31
4-21	0.5	0.75		96.1	24
4-22	0.5	1.5		96.5	14

* マンデル酸の場合、D型とL型を問わず同一の結果を示した。

【 0 1 5 4 】

【表 8】

実施例	キラル補助体及び塩形成補助化合物 の組み合わせ(単位:当量)		溶媒 (solvent)	ee%(R型光 学異性体)	収率(%)
	(+)-O,O'-ジ- <i>p</i> - トルオイル-D- 酒石酸	RまたはS-カンフ ァースルホン酸			
5-1	0.25	1	水	79.0	35
5-2	0.35	1		77.2	39
5-3	0.5	1		51.2	20
5-4	1	1		21.5	75
5-5	0.25	1	メタノール	98.1	16
5-6	0.35	1		96.5	15
5-7	0.5	1		97.0	8
5-8	1	1		—	—
5-9	0.25	1	エタノール	97.5	22
5-10	0.35	1		96.1	23
5-11	0.5	1		61	35
5-12	1	1		13	71
5-13	0.25	1	イソプロピルアルコール	98.2	34
5-14	0.35	1		97.0	35
5-15	0.5	1		96.5	25
5-16	1	1		17	75
5-17	0.25	0.75		96.5	38
5-18	0.25	1		97.1	35
5-19	0.25	1.5		97.5	34
5-20	0.35	0.75		96.5	39
5-21	0.35	1		97.9	39
5-22	0.35	1.5		97.1	34

* カンファースルホン酸の場合、D型とL型を問わず同一の結果を示した。

【0155】

表4の結果によれば、光学分割において溶解性塩を形成する化合物として活動するマンデル酸の光学活性は影響を及ぼさないことを確認することができた。具体的に、マンデル酸をD型、L型、及びD型とL型を混合して用いた場合において、ほぼ同一の結果を示したためである。これにより、光学分割において重要な役割をするものは、ジベンゾイル酒石酸のような酒石酸誘導体であることを確認することができた。

【0156】

前記表5～表8の結果によれば、ジアシル酒石酸を用いて分離する場合、前記反応式1のように極性溶媒である水、メタノール、エタノール、及びイソプロピルアルコールの条件下でN-[4-(1-アミノエチル)-フェニル]-メタンスルホンアミド2当量(分子)とジアシル酒石酸1当量(分子)が塩を形成して光学分離がなされたものと示された。

【0157】

また、前記表5～表8によれば、マンデル酸とカンファースルホン酸の当量が一定の状態ではジアシル酒石酸の当量を0.25当量、0.35当量、0.5当量及び1当量と比較した場合、0.25当量の使用時に最も光学純度が高く、0.35当量、0.5当量の順に高く示され、反面、1当量の場合は、光学純度が顕著に低下する結果を示した。

【0158】

したがって、本結果から前記表に表された極性プロトン性溶媒である水、メタノール、エタノール、及びイソプロピルアルコールの条件下でN-[(R)-4-(1-アミノエ

チル) - フェニル] - メタンスルホンアミド 2 当量 (分子) とジアシル酒石酸 1 当量 (分子) が塩を形成して選択的に分離されることが分かる。

【 0 1 5 9 】

具体的に、2, 3 - ジベンゾイル - D - 酒石酸をマンデル酸またはカンファースルホン酸と用いた表 5 及び表 6 によれば、溶媒が水である場合、光学純度は 89 % ee 以下と低く示され、メタノール、エタノールの場合、酒石酸が 0.25 当量と 0.35 当量の場合に 96 % ee 以上の高い光学純度を示したが、その収率は 25 % 以下と示された。このような場合でも、その収率は、2, 3 - ジベンゾイル - D - 酒石酸だけを単独で用いた表 2 に比べて 2 倍以上も高いものに該当する。特に、溶媒がメタノールである場合においてマンデル酸を用いた場合は、ジベンゾイル - D - 酒石酸が 0.5 当量であるときに分離が起こらなかったが、カンファースルホン酸を用いた場合は分離が起こった。溶媒がイソプロピルアルコールである場合、0.25 当量、0.35 当量及び 0.5 当量の酒石酸を用いた場合も 96 % ee 以上の高い光学純度を示し、且つ 20 % 以上の収率が得られ、特に 0.25 当量及び 0.35 当量の酒石酸を用いた場合は、その収率が 40 % 以上と高い収率で得ることができた。

10

【 0 1 6 0 】

このような結果に基づき、イソプロピルアルコールで酒石酸の当量を固定させ、マンデル酸またはカンファースルホン酸の当量を異にして実験を行ったものが実施例 2 - 17 ~ 2 - 22 及び実施例 3 - 17 ~ 3 - 22 に該当する。このような結果によれば、酒石酸の当量が 0.5 以下である場合、マンデル酸またはカンファースルホン酸の当量が 0.75 ~ 1.5 当量である場合には、いずれも 96 % ee 以上の高い光学純度と高い収率で R 型異性体を得ることができることを確認した。特にその中で実施例 2 - 17 では 96 % ee 以上の高い光学純度と最も高い収率の 42 % の収率で異性体を得ることができた。

20

【 0 1 6 1 】

また、O, O' - ジ - p - トルオイル - 酒石酸とマンデル酸またはカンファースルホン酸を用いた表 7 及び 8 によれば、溶媒が水である場合、光学純度は 80 % ee 以下と低く示され、メタノール、エタノールの場合、酒石酸が 0.25 当量と 0.35 当量である場合に 96 % ee 以上の高い光学純度を示したが、その収率は 25 % 以下と示された。このような場合でも、その収率は O, O' - ジ - p - トルオイル - 酒石酸だけを単独で用いた表 3 に比べて 2 倍以上高いものに該当する。また、ジベンゾイル - D - 酒石酸の場合と同様、カンファースルホン酸を用いると、メタノール溶媒でジ - p - トルオイル酒石酸を 0.5 当量用いたときにも光学分離が起こった。溶媒がイソプロピルアルコールである場合、0.25 当量、0.35 当量、及び 0.5 当量の酒石酸を用いたときにも 96 % ee 以上の高い光学純度を示し、且つ、収率もまた 20 % 以上得られ、特に 0.25 当量及び 0.35 当量の酒石酸を用いた場合には、その収率が 34 % 以上と高い収率で得ることができた。

30

【 0 1 6 2 】

イソプロピルアルコールで酒石酸の当量を固定させ、マンデル酸またはカンファースルホン酸の当量を異にして実験を行った実施例 4 - 17 ~ 4 - 22 及び 5 - 17 ~ 5 - 22 の結果によれば、酒石酸の当量が 0.5 以下である場合、マンデル酸またはカンファースルホン酸の当量が 0.75 ~ 1.5 当量である場合には、いずれも 96 % ee 以上の高い光学純度と高い収率で R 型異性体を得ることができることを確認した。その中でも特に実施例 4 - 17 において 96 % ee 以上の高い光学純度と最も高い収率である 40 % の収率で異性体を得ることができた。

40

【 0 1 6 3 】

前記結果によれば、ジアシル酒石酸の当量が 0.25 ~ 0.5 であり且つマンデル酸またはカンファースルホン酸の当量が 0.75 ~ 1.5 である場合には、96 % ee 以上の高い光学純度を有する R 型異性体を収得できることが確認でき、特に溶媒がイソプロピルアルコールである場合には、より高い水準の収率で異性体を収得することができた。また、ジアシル酒石酸の当量が 0.25 ~ 0.35 であり、且つ溶媒がイソプロピルアルコー

50

ルである場合には、0.75～1.5当量の範囲のマンデル酸またはカンファースルホン酸と反応させた場合に96%以上以上の光学活性と30%以上の収率で異性体を収得することができた。

【0164】

このような結果は、2,3-ジベンゾイル酒石酸またはO,O'-ジ-p-トルオイル酒石酸がL型の異性体である場合には、S型のN-{4-[(1S)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドを収得することができ、これは通常の技術者に自明な事項に該当するはずである。

【0165】

したがって、前記結果によれば、本発明の一側面に係る方法では、高い水準の光学純度を持つR型またはS型光学異性体を得ることができるはずである。

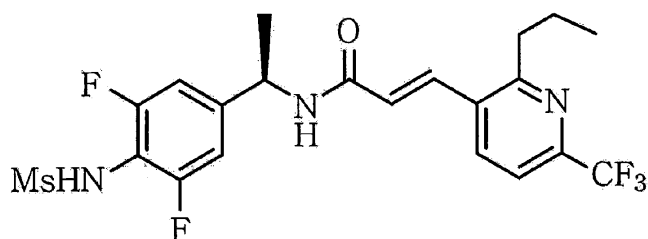
10

【0166】

[試験例2] (R)-N-[1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-3-(2-プロピル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリルアミドの製造

【0167】

【化9】



20

【0168】

前記本発明の一側面に従って製造されたN-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドを用いて、(R)-N-[1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-3-(2-プロピル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリルアミドを特許文献9に記載された方法に従って製造した。

30

【0169】

具体的に、N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミド、HCl塩(62mg、0.22mmol)を3-(2-プロピル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリル酸(56mg、0.22mmol)と反応させてエーテルで結晶化して精製することによって、表題化合物(81mg、73%)を収得した。

【0170】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 9.50 (bs, 1H), 8.81 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.16 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 7.18 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.76 (d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 5.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$), 0.92 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$).

40

ESI [M+] $^+$: 492

したがって、本発明の一側面により分割された化学式1で示される構造を持つ化合物のR型異性体は、特許文献9に記載された物質または方法によってTRPV1拮抗剤として作用できる多様な新規な化合物を製造するうえで必要な中間体として有効に用いることができる。

【0171】

本発明の一実施例に係る組成物の剤形例を以下で説明するが、他の色々な剤形にも応用可能であり、これは本発明を限定するためのものではなく、単に具体的に説明するための

50

ものである。

【 0 1 7 2 】

[剤形例 1] 無定形光学分割剤組成物

立体異性体混合物の 1 当量に対して 0 . 1 5 ~ 0 . 5 当量の 2 , 3 - ジベンゾイル酒石酸及び O , O' - ジ - p - トルオイル - 酒石酸のうちの一つ以上 ; 及び 0 . 7 5 ~ 1 . 5 当量のマンデル酸及びカンファースルホン酸のうちの一つ以上を含む無定形固体光学分割剤。

【 0 1 7 3 】

[剤形例 2] 結晶型光学分割剤組成物

立体異性体混合物の 1 当量に対して 0 . 1 5 ~ 0 . 5 当量の 2 , 3 - ジベンゾイル酒石酸及び O , O' - ジ - p - トルオイル - 酒石酸のうちの一つ以上 ; 及び 0 . 7 5 ~ 1 . 5 当量のマンデル酸及びカンファースルホン酸のうちの一つ以上を含む結晶型固体光学分割剤。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 31/44 (2006.01) A 6 1 K 31/44
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ウ, ビョン ヨン
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 イ, キ - フウ
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 シン, クワン - ヒョン
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 パク, ミヨン
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 ジョン, キョンミ
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 チェ, ジュンホ
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 チェ, ギェヨン
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 チェ, ウォンキョン
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 パク, ヨン - ホ
 大韓民国 1 7 0 7 4 キョンギ - ド ヨンイン - シ ギフン - ク ヨンク - デロ 1 9 2 0 ア
 モーレバシフィック アールアンドディー センター

審査官 伊藤 佑一

(56)参考文献 特表2009 - 544696 (JP, A)
 特開昭60 - 152425 (JP, A)
 特表2012 - 508219 (JP, A)
 日本化学会誌、1979、No.8、p.1092-1096
 化学工学論文集、1997、第23巻第5号、p.618-623

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 C
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)