



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월24일
(11) 등록번호 10-1136703
(24) 등록일자 2012년04월06일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
C07C 315/02 (2006.01) *C07C 317/44*
(2006.01)
- (21) 출원번호 10-2006-7007002
- (22) 출원일자(국제) 2004년09월17일
심사청구일자 2009년06월10일
- (85) 번역문제출일자 2006년04월11일
- (65) 공개번호 10-2007-0009968
- (43) 공개일자 2007년01월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2004/003026
- (87) 국제공개번호 WO 2005/028428
국제공개일자 2005년03월31일
- (30) 우선권주장
03292312.0 2003년09월19일
유럽특허청(EPO)(EP)
60/507,089 2003년10월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
JP6102623 B2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

- (73) 특허권자
세팔론 프랑스 (쏘시에떼 빠흐 악시옹 쟁플리파
에)
프랑스 메종 알포르 (94700) 20 뤼 샤를르 마르
띠그니
- (72) 발명자
르비에르, 프랑소아
프랑스 안토니 에프-92160 105 뤼 두 콜로넬 파
이안
뒤레, 제라드
프랑스 블로뉴 에프-92100 103 뤼 데 벨뷰
프라, 로렌스
프랑스 이스트레 에프-13800 54 뤼 두 푸아송 오
뤼에
- (74) 대리인
특허법인 원전

전체 청구항 수 : 총 46 항

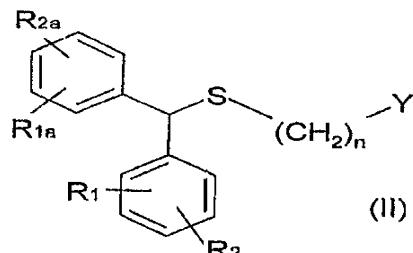
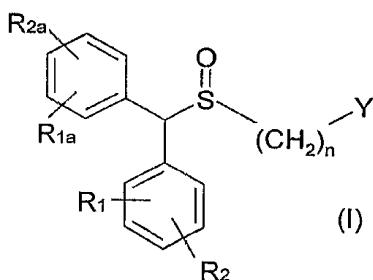
심사관 : 김종호

(54) 발명의 명칭 비대칭 산화에 의한 모다피닐의 단일 거울상 이성질체들의 거울상 이성질체 선택성 합성방법

(57) 요약

본 발명은 다음의 단계들을 포함하는 단일 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태로서의, 일반식(I)의 설폭사이드 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

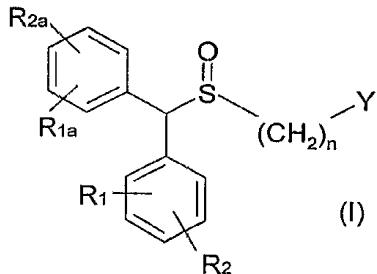
- a) 유기용매 내에서 일반식(II)의 프로-카랄 설파이드를 금속 카랄 착물, 염기 및 산화제와 접촉시키는 단계;
및
선택적으로
- b) n, Y, R₁, R_{1a}, R₂ 및 R_{2a}가 제 1항에서 정의된 바와 같은, 얻어진 일반식(I)의 설폭사이드를 분리시키는 단계.



특허청구의 범위

청구항 1

단일 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태로서 다음의 일반식(I)의 설포사이드 화합물을 제조하는 방법으로서,

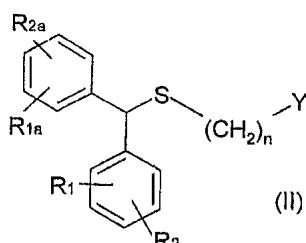


(여기에서

- Y는 $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{X}\circ$ 이고, 여기에서 X는 $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{NNH}_2$ 로부터 선택되고;
- R_1 , R_{1a} , R_2 및 R_{2a} 는 동일하거나 또는 상이하고, H, 할로, ($\text{C}_1\text{--C}_8$)알킬, ($\text{C}_2\text{--C}_8$)알케닐, ($\text{C}_2\text{--C}_8$)알키닐, ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$)아릴, ($\text{C}_5\text{--C}_{10}$)헥테로아릴, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, ($\text{C}_1\text{--C}_8$)알콕시, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_8$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 로부터 선택되고;
- R_3 과 R_4 는 동일하거나 또는 상이하고, 각각은 H, ($\text{C}_1\text{--C}_6$)알킬, 히드록시($\text{C}_1\text{--C}_6$)알킬, $-\text{NHOH}$ 또는 OH로부터 선택되고, 또는 R_3 과 R_4 는 N원자를 통해 R_3 과 R_4 가 함께 연결되어 5~7 멤버로 된 N-헥테로시클릭기를 형성할 수도 있고;
- R_5 는 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 알크아릴, 또는 아릴을 나타내고;
- R_6 과 R_7 은 동일하거나 또는 상이하고, H, ($\text{C}_1\text{--C}_6$)알킬, 히드록시($\text{C}_1\text{--C}_6$)알킬로부터 선택되고, 또는 R_6 과 R_7 은 N원자를 통해 R_6 과 R_7 이 함께 연결되어 5~7 멤버로 된 N-헥테로시클릭기를 형성할 수도 있고;
- R_8 은 H, 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 알크아릴, 또는 아릴을 나타내고;
- $n\circ$ 1이고, 2 또는 3이고; 그리고
- $m\circ$ 1, 2, 3 또는 4이다)

다음의 단계들을 포함하는 제조방법:

- a) 일반식(II)의 프로-키랄 설포사이드를 유기용매내에서 금속 키랄 리간드 착물, 염기 및 산화제와 접촉시키는 단계, 여기에서 상기 금속 키랄 리간드 착물에서 상기 금속은 티타늄, 지르코늄, 망간 또는 바나듐이고, 키랄 리간드는 키랄 디올이다;



(여기에서, R_1 , R_2 , R_{1a} , R_{2a} , Y 및 n은 상기 정의한 바와 같다)

그리고 선택적으로

- b) 얻어진 일반식(I)의 설포사이드를 분리하는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Y는 $-C(=O)X$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, 상기 R_1 , R_2 , R_{1a} 및 R_{2a} 는 H를 나타내는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 n이 1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 X는 NH_2 또는 $NHOH$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 티타늄 키랄 리간드 착물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 티타늄 디알킬타르트레이트 착물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 금속 화합물, 키랄 리간드 및 물로부터 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 금속 화합물에 대하여 물 0.1~1당량을 사용하여 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 금속 화합물에 대하여 물 0.4~0.8당량을 사용하여 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 염기는 3차 아민인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 3차 아민은 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 단계 a)는 설파이드에 대하여 0.05~0.5당량의 염기의 존재하에서 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 단계 a)는 0.1~0.3당량의 염기의 존재하에서 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 단계 a)는 설파이드에 대하여 0.05~0.5당량의 금속 키랄 리간드 착물의 존재하에서 실

행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 단계 a)는 0.1~0.3당량의 금속 키랄 리간드 착물의 존재하에서 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 20~70°C 사이의 온도에서 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 40~60°C 사이의 온도에서 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 금속 키랄 리간드 착물은 50~55°C 사이의 온도에서 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 산화제는 0~60°C 사이의 온도에서, 설파이드, 금속 키랄 리간드 착물 및 염기와 함께 접촉되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 산화제는 실온에서 설파이드, 금속 키랄 리간드 착물 및 염기와 함께 접촉되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 산화제는 과산화수소, tert-부틸 하이드로페록사이드 또는 큐멘 하이드로페록사이드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 산화제는 큐멘 하이드로페록사이드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 얻어진 설풍사이드는 여과에 의해 바로 분리되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 방법은 단계 b)에서 얻어진 생성물의 결정화 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 결정화 단계는 유기용매와 물의 혼합물 내에서 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 유기용매는 알코올인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 물은 상기 혼합물의 40부피%까지인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 결정화 단계는 선택적인 결정화 단계인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 일반식(I)의 설폭사이드 화합물의 Y는 $-C(=O)X$ 이고, X는 $-OH$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 일반식(I)의 설폭사이드 화합물은 모다핀산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 일반식(I)의 설폭사이드의 X = $-OH$ 를 X = $-NH_2$ 로 전환시키는 후속 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 다음의 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a) 카르복실산 관능기의 에스테르화 반응; 및
- b) 결과로 얻어진 에스테르의 아미드화 반응.

청구항 35

제1항에 있어서, 일반식(I)의 설폭사이드 화합물의 Y는 $-C(=O)X$ 이고, X는 OR_5 이고, R_5 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 일반식(I)의 설폭사이드 화합물은 모다핀산의 에스테르인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 일반식(I)의 설폭사이드 화합물의 X = $-OR_5$ 를 X = $-NH_2$ 로 전환시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 일반식(I)의 설폭사이드 화합물의 X = $-OR_5$ 는 아미드 화 반응에 의해 X = $-NH_2$ 로 전환되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제1항에 있어서, 상기 일반식(I)의 설폭사이드의 Y는 CN인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 일반식(I)의 설폭사이드 화합물의 Y = CN을 Y = $C(=O)NH_2$ 로 전환시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

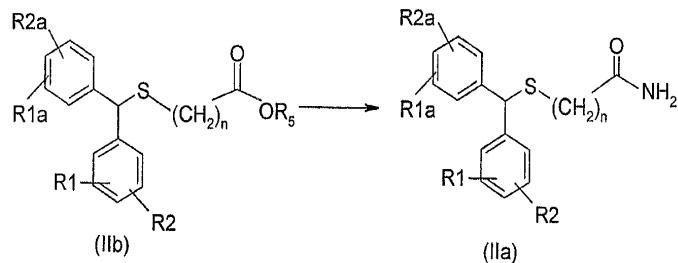
제40항에 있어서, 상기의 Y = CN이 CN기의 산화 또는 가수분해에 의해 Y = $C(=O)NH_2$ 로 전환되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 디페닐메틸설피닐아세토니트릴이 모다피닐로 전환되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제5항에 있어서, $X = -\text{NH}_2$ 인 상기 일반식(IIa)의 살파이드는 $X = -\text{OR}_5$ 인 일반식(IIb)의 살파이드로부터 제조되는 것을 특징으로 하는 방법:



여기에서 R_1 , R_{1a} , R_2 , R_{2a} , R_5 와 n 이 제 1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 R_1 , R_{1a} , R_2 , R_{2a} 는 H이고, n이 1이고, R_5 는 알킬인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 일반식(Ⅱb)의 화합물은 메틸디페닐메틸티오아세테이트(MDMTA)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 상기 일반식(IIB)의 화합물은 벤즈하이드롤로부터 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

- 제45항에 있어서, 상기 MDMTA는 다음의 단계들을 포함하는 방법에 의하여 특징으로 하는 방법:

 - a1) 벤즈하이드롤을 벤즈하이드릴 카르복실레이트로 전환시키는 단계, 및

첨부 18

산경

천국한 19

사전

첨구학 50

작제

명세서

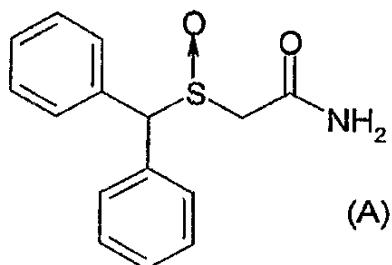
기술분야

본 발명은 모다피닐의 단일 거울상 이성질체들 또는 거울상 이성질체가 풍부한(enantiomerically enriched) 형태 및 구조적으로 관련된 다른 화합물들의 거울상 이성질체 선택성 합성법에 관한 것이다.

배경기술

2-(벤조하이드록시피닐)아세트아미드 또는 2-[(디페닐메틸)설피닐]아세트아미드로서도 알려진 구조식(A)의

모다피닐($C_{15}H_{15}NO_2S$)은, 웨이크(wake) 촉진 활성을 지닌 합성 아세트아미드 유도체이고, 이것의 구조와 합성은 미국 특허 제4,177,290호에 개시되어 있다.



[0003]

모다피닐은 황원자에 입체적 중심을 갖고, 따라서 두개의 광학 이성질체들, 즉 거울상 이성질체들로서 존재한다.

[0005]

라세미 형태의 모다피닐은 기면발작과 관련된 과도한 주간 출립증의 치료 용도로 미국의 식품의약품국(USFDA)에 의해 승인되었다.

[0006]

미국특허 제4,927,855호는 모다피닐 거울상 이성질체와 관련되어 있고, 특히 알츠하이머병으로 고통받고 있는 환자들에게 존재하는 기능저하와 질환을 치료하기 위한 좌회전성 이성질체와 이것의 사용에 관한 것이다.

[0007]

이 문헌에 따르면, 모다피닐의 이들 이성질체들은, 키랄성의 광학적으로 순수한 아민인 $(-)\alpha$ -메틸벤질아민과 함께 벤즈하이드릴설피닐 아세트산으로도 불리우는 모다핀산의 라세미체의 염 형성반응을 포함하는, 키랄 분리 방법을 포함하는 공정에 의해 얻어진다. 그 후에, 얻어진 부분입체 이성질체들은 분리되고, 결과적으로 분리된 부분입체 이성질체들의 하나는 가수분해, 또는 결합분해에 의해 광학적으로 순수한 모다핀산으로 전환된다. 이와 같이 하여, 모다핀산의 좌회전성 이성질체는 라세믹 모다핀산으로부터 약 21%의 매우 낮은 수율로 얻어진다.

[0008]

그 후, 모다핀산의 분리된 거울상 이성질체는 에스테르화 반응과 아미드화 반응 단계들에 의해 더 공정 처리되어야만 모다피닐의 단일 거울상 이성질체가 얻어질 수 있다.

[0009]

따라서, 모다피닐 거울상 이성질체는 라세믹 모다핀산으로부터, 각 단계의 수율을 기초로 해서 계산했을 때, 약 6%의 수율로 얻어진다.

[0010]

거울상 이성질체로서 순수한 모다피닐을 얻기 위한 또 다른 방법들로서는 상응하는 설파이드들의 화학적 산화 반응에 의해 키랄 설파이드들을 제조하기 위한 여러 가지의 금속-촉매화된 거울상 이성질체 선택성 산화반응 또는 화학양론적인 전이금속-촉진 비대칭 반응들이 문헌에 기재되어 있다(Kagan H.B. In "Catalytic Asymmetric Synthesis"; Ojima I., Ed. VCH : New York 1993, 203~226; Madesclaire M., Tetrahedron 1986; 42, 5459~5495; Procter D. J., Chem. Soc. Perkin Trans 1999; 835~872; Fernandez I. et al., Chem. Review 2002; A-BC). 금속-촉매화된 거울상 이성질체 선택성 산화반응들은, H_2O_2 , t-부틸하이드로퍼록사이드, 큐멘 하이드로퍼록사이드와 같은 여러 가지의 산화제들의 존재하에서, 디에틸 타르트레이트, C_2 -대칭성 디올 또는 C_3 -대칭성 키랄 트리알칸올아민 티타늄(IV) 착물들, C_3 -대칭성 트리알칸올아민 지르코늄(IV) 착물, 키랄(살렌)망간(III) 착물, 키랄(살렌)바나듐(IV) 착물과 같은 키랄 리간드로 착물화된 금속촉매를 포함한다. 키랄 옥사지리딘에 기초한 방법들이 설파이드들의 화학적 산화반응에서 또한 사용되었다.

[0011]

고품질의 화학물질들의 비대칭성 합성을 위한 몇가지 효소적 방법들이, Kaber K.의 "Biotransformations in Organic Chemistry", Springer Ed, 3rd ed. 1997에 기술되어 있고, Fernandez I. 등에 의해 검토되었다(Chem. Review 2002, A-BC). 예로서, 티오에테르들은 박테리아[예를 들면, *Corynebacterium equi*(Ohta, H. 등. Agric. Biol. Chem. 1985 ; 49:2229), *Rhodococcus equi*(Ohta H. 등. Chem. Lett. 1989 ; 625)] 및 균류 [*Helminthosporium sp.*, *Mortierella isabellina sp.* (Holland HL. 등. Bioorg. Chem. 1983; 12:1)]에 의하여 비대칭적으로 산화될 수 있다. 상당히 다양한 아릴알킬 티오에테르들은 산화되어 우수한 광학적 순도를 갖는 설파이드들이 얻어졌다[(Ohta H. 등. Agric. Biol. Chem. 1985; 49:671; Abushanab E. 등, Tetrahedron Lett. 1978; 19:3415; Holland HL. 등. Can. J. Chem. 1985; 63:1118)]. 모노-옥시게나제들과 퍼록시다제들은 설파이드로의 설파이드들의 다양한 산화반응을 촉매화할 수 있는 중요한 부류의 효소들이다(Colonna S. 등. Tetrahedron: Asymmetry 1993 ; 4:1981). 효소반응들의 입체화학적 결과는 설파이드 구조에 상당히 의존하는

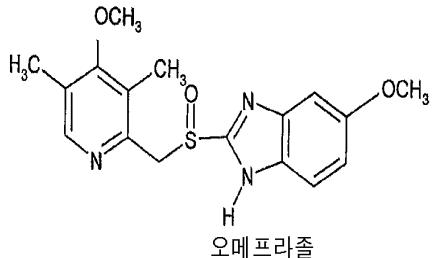
것으로 나타났다.

- [0012] 효소적 접근방법의 다른 대안으로서, 상응하는 라세미체의 리파제-촉매화 분리에 의해 얻어진 상당히 과량의 거울상 이성질체를 갖는(>98%), 광학적으로 순수한 메틸아릴설피닐 아세테이트들 또한 기술되어 있다(Burgess K. 등. *Tetrahedron Letter* 1989; 30: 3633)
- [0013] 거울상 이성질체 선택성 산화반응법으로서, 비대칭성 설파이드 산화방법이 Kagan과 공동연구자들에 의해 개발되었다(Pitchen, P; Deshmukh, M., Dunach, E. ; Kagan, H. B. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1984; 106, 8188~8193). 설파이드들을 설폭사이드로 만드는 이러한 비대칭 산화방법에 있어서, 산화는 몰비가 1:2:1인 $Ti(OiPr)_4/(+)$ 또는 (-)디에틸 타르트레이트/물로부터 얻어진 1당량의 키랄 착물을 존재하에서, 산화제로서 터셔리-부틸 하이드로퍼록사이드(TBHP)를 사용하여 실시된다.
- [0014] Kagan에 따른 설파이드 산화를 위한 일반적 공정은 설파이드를 첨가하기 전에 염화메틸렌 중에서 실온하에 키랄 착물을 미리 형성하는 것을 포함한다. 그 후에 산화반응은 t-부틸 하이드로퍼록사이드 존재하에서 -20°C에서 실시된다.
- [0015] 이 방법에 의해, 아릴알킬설피닐 아릴메틸설피닐들을 80~90%의 범위의 과량의 거울상 이성질체를 갖는 광학적으로 활성인 설폭사이드들로 산화시키는, 여러가지 설파이드들의 직접적 산화반응이 이루어질 수 있다.
- [0016] 좀 더 상세하게는, Kagan과 공동연구자들은 매우 상이한 크기의 두 개의 치환기들을 갖는 설파이드들이 비대칭으로 산화될 때, 설폭사이드 생성물들은 높은 거울상 이성질체 선택성을 가지고 얻어질 수 있다고 보고했다. 예를 들면, 아릴메틸 설파이드들이 산화반응될 때, 90% 이상의 과량의 거울상 이성질체를 갖는 아릴메틸 설폭사이드를 얻는 것이 가능하였다.
- [0017] 특히, 시클로프로필페닐 설폭사이드는 이 방법에 의해 95% 정도의 과량의 거울상 이성질체를 갖는 상태로 형성된다.
- [0018] 그러나, 관능화된, 특히 에스테르 관능기를 갖는 설파이드들의 비대칭성 산화반응은, 이러한 조건하에서는 보통 정도의 거울상 이성질체 선택성으로 진행되는 것으로 알려졌다.
- [0019] 따라서 메틸페닐티오아세테이트, 에틸메틸티오아세테이트 및 메틸메틸티오프로파노에이트와 같은, 입체적 중심인 황원자 상에, 황원자에 근접한 에스테르 관능기를 갖는 알킬 성분을 지닌 화합물들은, 단지 63~64% 정도의 과량의 거울상 이성질체를 갖는 것으로 보고되었다(H.B. Kagan, *Phosphorus and Sulphur*, 1986; 27, 127~132).
- [0020] 유사하게, 아릴기의 오르토 위치에 메틸에스테르 관능기가 있는 아릴메틸 설파이드들의 산화반응에 의해, 낮은 거울상 이성질체 과량(이하, "ee"로 표기함)(60%) 및 50%의 수율이 얻어지고, 이는 파라 치환된 화합물(ee 91%, 수율 50%) 또는 p-톨릴메틸 설파이드(ee 91%, 수율 90%)와 비교된다(Pitchen, P 등, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984; 106, 8188~8193).
- [0021] 따라서, 황원자상에서의 치환기들의 크기가 다를 때 조차도, 황원자에 가까운 에스테르 관능기의 존재는 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성에 강력한 영향을 미친다.
- [0022] 이들 결과들은 또한, 이러한 방법의 거울상 이성질체 선택성이 기질의 구조에 상당히 의존하고, 관능성에 특히 의존한다는 것을 나타낸다. 좀 더 상세하게는, 황에 가까운 에스테르 관능기를 지니는 설파이드들의 산화반응은 거의 비대칭성 도입이 이루어지지 않는다.
- [0023] 유사하게, 황원자에 직접 연결된 아세트아미드 성분 또는 아세트산 성분을 지니는 기질들에 대한 거울상 이성질체 선택성 반응은 지금까지 문헌상에 보고되어 있지 않다.
- [0024] 따라서 설파이드들의 비대칭성 산화를 위한 몇 가지 조건들을 변화시킴으로써 거울상 이성질체 선택성을 개선하려는 시도가 있었다. 예를 들면, Kagan과 공동연구자들(Zhao, S.; Samuel O.; Kagan, H. B., *Tetrahedron* 1987; 43, (21), 5135~5144)은 산화반응의 거울상 이성질체 선택성은 t-부틸 하이드로퍼록사이드 대신에 큐멘 하이드로퍼록사이드를 사용함으로써 강화될 수 있음을 알게 되었다(96% ee). 그러나 이들 조건들은 황원자에 가까운 에스테르, 아미드 또는 카르복실산 관능기들을 지니는 설파이드들의 산화반응의 문제점을 해결하지 못한다.
- [0025] 따라서, 본 출원인은 Kagan H. B.에 의하여 기술된 조건들을 사용하는 상기의 방법으로는 최대 약 42% 정도의 전형적인 거울상 이성질체 과량을 갖는 조생의 (-)-모다피닐을 얻었다(Organic Syntheses, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 73, 11~12).

Sons INC. ed. 1993, vol. VIII, 464~467)(아래의 실시예 17. 비교예 1 참조).

[0026]

H. Cotton과 공동연구자들(Tetrahedron: Asymmetry 2000; 11, 3819~3825)은 상응하는 프로-키랄 설파이드의 비대칭성 산화반응을 통한 오메프라졸의 (S)-거울상 이성질체의 합성을 최근에 보고했다. 오메프라졸은 5-메톡시-2-[(4-메톡시-3,5-디메틸-2-페리디닐)메틸]-1H-벤즈이미다졸로도 불리우며, 이것은 다음의 구조식으로 표시된다:



[0027]

비대칭성 산화반응은 (S,S)-(-)디에틸 타르트레이트[(S,S)-(-)-DET]의 존재하에서 큐멘 하이드로퍼록사이드(CHP)를 이용한 티타늄-매개 산화에 의해 이루어졌다. 티타늄 착물은 프로-키랄(pro-chiral) 설파이드의 존재하에서 제조되었고, 그리고/또는 연장된 시간 동안에 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 산화반응을 실행하여 제조되었다. >94%의 거울상 이성질체 선택성이 이 방법에 의해 얻어진 반면, Kagan의 원래의 방법은 낮은 거울상 이성질체 과량(30%)을 갖는 조생성물을 제공한다.

[0029]

저자들에 따르면, 단지 오메프라졸에만 적용된 이 방법의 개선된 거울상 이성질체 선택성은, 아마도 형성된 설폭사이드의 입체화학을 조종하는, 황에 인접한 벤즈이미다졸기 또는 이미다졸기의 존재에 관련된다. 저자들은 또한 비대칭성 합성으로 키랄 설폭사이드들을 합성할 때에, 직접기로서 이러한 종류의 관능기를 사용할 것을 제안하고 있다.

[0030]

따라서, 이 문헌은 거의 동일한 크기의 치환기들을 지니고, 비대칭성 유도에 중요한 역할을 하는 것으로 기술된 이미다졸기를 포함하는, 프로-키랄 설파이드인 오메프라졸에 본질적으로 촉점을 맞추고 있다.

[0031]

그러므로, 선행기술의 결점들을 극복하고, 특히 고수율을 허용하는, 구조적으로 관련된 다른 설폭사이드들, 특히 2-(벤즈하이드릴설피닐)아세트산과 2-(벤즈하이드릴설피닐)알킬 아세테이트뿐 아니라 광학적으로 순수한 모다피닐의 제조를 위한 개선된 거울상 이성질체 선택성을 갖는 제조방법이 필요하다.

발명의 상세한 설명

[0032]

본 발명은 구조적으로 관련된 다른 설폭사이드들 뿐만 아니라 모다피닐의 단일 거울상 이성질체들의 거울상 이성질체 선택성 합성을 위한 신규 방법을 제공하고, 상기 방법에서는 고수율과 함께 상당히 고도의 거울상 이성질체 선택성이 얻어진다.

[0033]

상기 신규 방법은 프로-키랄 설파이드가 단일 거울상 이성질체로 비대칭적으로 산화되거나 또는 상응하는 설폭사이드의 거울상 이성질체가 풍부한 형태로 산화되는 것을 특징으로 한다.

[0034]

본 발명은 또한 고순도의, 유리하게는 99.5%~99.8% 이상의 순도를 갖는 상응하는 프로-키랄 설파이드로부터 단일 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태로서의 설폭사이드의 제조방법을 제공한다.

[0035]

여기에서 사용된 용어, "프로-키랄 설파이드(들)"은 산화반응 후에, 황원자 상에서 입체적 중심을 나타내는 설파이드들을 칭하는 것으로 이해하면 된다. 그 이외의 곳에도 입체적 중심을 더 갖는 설파이드들 또한 여기에서 "프로-키랄 설파이드"라고 칭하여진다.

[0036]

이러한 신규의 비대칭성 산화방법은, 상응하는 프로-키랄 설파이드들이 관능화되더라도 즉, 에스테르, 아미드, 카르복실산 또는 니트릴 치환기를 갖더라도, 매우 높은 거울상 이성질체 과량을 갖는 목적 화합물을 얻을 수 있게 한다.

[0037]

이 방법은 단순한 일단계 반응에 의해, 높은 수율과 높은 거울상 이성질체 과량으로, 거울상 이성질체 화합물을 대규모로 생산하기에 적합한 공정이다.

[0038]

또 다른 유리한 점으로서는, 이 방법은 촉매로서 환경적으로 비독성이고 상대적으로 비용이 낮은 소량의 티타늄 화합물을 사용하여 수행된다.

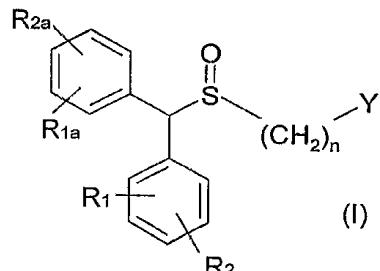
[0039] 유리하게는, 모다핀산의 키랄 분리방법을 통하지 않고서도, 더 직접적으로 모다피닐을 단일 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태로서 얻을 수 있다.

[0040] 본 발명은 또한 단일 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태로서의 모다피닐의 몇 가지 제조방법을 제공한다. 유리하게는, 이들 방법들은 출발물질로서 벤즈하이드를 또는 벤즈하이드릴티올을 사용할 경우에는 3단계 또는 심지어 그 이하의 단계로 제한되고, 모다피닐 단일 거울상 이성질체는 고수율로 얻어진다.

발명의 상세한 설명

[0042] 모다피닐 전구물질, 특히 디페닐메틸티오아세트산, 이들의 아미드 및 에스테르들의 비대칭성 산화는 염기의 존재하에서 티타늄 키랄 착물 매개반응을 실시함으로써, 99.5%에 이르는 상당히 높은 거울상 이성질체 선택성을 가지고 이루어질 수 있다는 것을 발견하였다.

[0043] 본 발명은 단일 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태로서 다음의 일반식(I)의 설록사이드 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로서,



[0044]

[0045] (여기에서

[0046] - Y는 $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{X}\circ$ 이고, 여기에서 X는 $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{NHNH}_2$ 로부터 선택되고;

[0047] - R_1 , R_{1a} , R_2 및 R_{2a} 는 동일하거나 또는 상이하고, H, 할로, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알킬, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알케닐, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알키닐, $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ 아릴, $(\text{C}_5\text{--C}_{10})$ 헥테로아릴, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알콕시, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_8$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 로부터 선택되고;

[0048]

- R_3 과 R_4 는 동일하거나 또는 상이하고, 각각은 H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 알킬, 헥드록시($\text{C}_1\text{--C}_6$)알킬, $-\text{NHOH}$ 또는 OH로부터 선택되고, 또는 R_3 과 R_4 는 N원자를 통해 R_3 과 R_4 가 함께 연결되어 5~7 맴버로 된 N-헥테로시클릭기를 형성할 수도 있고;

[0049]

- R_5 는 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 알크아릴, 또는 아릴을 나타내고;

[0050]

- R_6 과 R_7 은 동일하거나 또는 상이하고, H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 알킬, 헥드록시($\text{C}_1\text{--C}_6$)알킬로부터 선택되고, 또는 R_6 과 R_7 은 N원자를 통해 R_6 과 R_7 이 함께 연결되어 5~7 맴버로 된 N-헥테로시클릭기를 형성할 수도 있고;

[0051]

- R_8 은 H, 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 알크아릴, 또는 아릴을 나타내고;

[0052]

- $n\circ$ 1이고, 2 또는 3이고, 그리고

[0053]

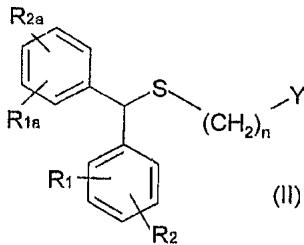
- m 은 1, 2, 3 또는 4이다)

[0054]

다음의 단계들을 포함한다:

[0055]

a) 일반식(II)의 프로-키랄 설파이드를 유기용매내에서 금속 키랄 리간드 착물, 염기 및 산화제와 접촉시키는 단계,



[0056]

[0057] (여기에서 R₁, R₂, R_{1a}, R_{2a}, Y 및 n이 상기 정의한 바와 같다)

[0058] 그리고 선택적으로

[0059] b) 얻어진 일반식(I)의 설품사이드를 분리하는 단계.

[0060] 상기 방법은 일반적으로 80% 이상의 거울상 이성질체 과량으로 일반식(I)의 설품사이드들을 제조할 수 있도록 해준다. 유리하게도, 바람직한 거울상 이성질체 과량은 80% 이상이고, 바람직하게는 90% 이상이고, 더욱 바람직하게는 95% 이상이고, 가장 바람직하게는 99% 이상이다.

[0061] 상기 방법은 또한 순도가 90% 이상, 바람직하게는 98% 이상, 좀더 바람직하게는 99%를 넘는 정도의 일반식(I)의 설품사이드들을 또한 제조할 수 있도록 해준다.

[0062] 한쌍의 거울상 이성질체들에 대하여, 거울상 이성질체 E2에 대한 거울상 이성질체 E1의 거울상 이성질체 과량(ee)을 다음의 식을 사용하여 계산할 수 있다 :

$$\% \text{ 거울상 이성질체 과량} = \frac{(E1-E2)}{(E1+E2)} \times 100$$

[0063]

[0064] E1과 E2의 상대량은 키랄 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피)에 의해서 결정될 수 있다.

[0065] 순도는, 특히 설품 및 미반응 설품사이드와 같은 부산물을 포함하는 다른 물질들의 양에 대한, 거울상 이성질체들 E1 및 E2의 양을 나타낸다. 순도는 또한 HPLC에 의해 결정될 수 있다.

[0066] 여기에서 사용된 바와 같이, "약"이라는 용어는 특정값의 ±10% 값의 범위를 나타낸다. 예컨대, "약 20"은 20의 ±10%, 또는 18~22를 포함한다.

[0067] 여기에서 사용된 바와 같이, "금속 키랄 리간드 착물"이라는 용어는 금속 화합물, 키랄 리간드 및 선택적으로 물로 이루어진 착물을 나타낸다.

[0068] "키랄 리간드"라는 용어는 적어도 하나의 키랄 중심을 포함하고, 절대적인 배열을 갖는 기이다. 키랄 리간드는 평면 편광의 (+) 또는 (-) 회전을 갖는다.

[0069] 상기 정의에 있어서, "알킬"은 사슬에 1~12개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 가지난 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알킬기는 사슬에 1~6개의 탄소원자를 갖는 것이 바람직하다.

[0070] "저급 알킬"은 직쇄 또는 가지난 사슬일 수 있는 약 1~4개의 탄소원자들을 의미한다. "가지난"의 의미는, 선형 알킬사슬에 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 알킬기가 부착된 것을 의미한다. 알킬은 하나 이상의 "시클로알킬기"로 치환될 수 있다. 예시적인 알킬기들은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, 시클로펜틸메틸을 포함한다.

[0071] "시클로알킬"은 3~10개의 탄소원자들, 바람직하게는 약 5~약 10개의 탄소원자들의 비-방향족 모노- 또는 멀티시클릭 고리 시스템을 의미한다. 예시적인 모노시클릭 시클로알킬기들은 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다.

[0072] "아랄킬"은 아릴-알킬기를 의미하는데, 여기에서 아릴 및 알킬은 본 명세서에 기술된 바와 같다. 바람직한 아랄킬들은 저급 알킬 성분을 포함한다. 예시적인 아랄킬기들은 벤질, 2-페네틸 및 나프탈렌메틸을 포함한다.

[0073] "아릴"은 6~10개 탄소원자들의 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리 시스템을 의미한다. 아릴은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 여기에서 정의한 바와 같은, 하나 이상의 "고리 시스템 치환기들"로 선택적으로 치환된다. 예시적인 아릴기들은 폐닐 또는 나프틸을 포함한다.

- [0074] "알크아릴"은 알킬-아릴기를 의미하는데, 여기에서 아릴 및 알킬은 본 명세서에서 정의한 바와 같다. 예시적인 알크아릴기들은 톨릴을 포함한다.
- [0075] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 포함하는 할로겐 원자를 의미한다. 플루오로, 클로로 또는 브로모가 바람직하고, 플루오로 또는 클로로가 더욱 바람직하다.
- [0076] "알케닐"은 사슬에 2~8개 탄소원자를 갖는 직쇄이거나 가지난 사슬일 수 있는, 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알케닐기는 사슬에 2~4개의 탄소원자들을 갖는 것이 바람직하다. 가지난 사슬은 선형 알케닐 사슬에 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬기들이 부착된 것을 의미한다. 알케닐기는 하나 이상의 할로기 또는 시클로알킬기에 의해 치환될 수 있다. 예시적인 알케닐기들은 에테닐, 프로페닐, *n*-부테닐, *i*-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, *n*-펜테닐, 헵테닐, 옥테닐, 시클로헥실-부테닐 및 데세닐을 포함한다.
- [0077] "알키닐"은 사슬에 2~8개의 탄소원자들을 갖는 직쇄 또는 가지난 사슬일 수 있는, 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 바람직한 알키닐기는 사슬에 2~4개의 탄소원자들을 갖는다. "가지난"은 선형 알키닐 사슬에 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬기들이 부착된 것을 의미한다. 알키닐기는 하나 이상의 할로에 의해 치환될 수 있다. 예시적인 알키닐기들은 에티닐, 프로피닐, *n*-부티닐, 2-부티닐, 3-메틸부티닐, *n*-펜ти닐, 헵티닐, 옥티닐 및 데시닐을 포함한다.
- [0078] "알콕시"는 알킬-O-기를 의미하는데, 여기에서 알킬기는 본 명세서에 기술된 바와 같다. 알콕시기들은 사슬에 1~6개의 탄소원자들을 갖는 것이 바람직하고, 사슬에 2~4개의 탄소원자들을 갖는 것이 더욱 바람직하다. 예시적인 알콕시기들은 메톡시, 에톡시, *n*-프로포시, *i*-프로포시, *n*-부톡시 및 헵톡시를 포함한다.
- [0079] "헤테로아릴"은 5~10개의 탄소원자들의 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리 시스템을 의미하는데, 여기에서 고리 시스템에 있는 하나 이상의 탄소원자들은 탄소원자 이외에 헤테로 원소(들), 예컨대 질소, 산소 또는 황이다. 고리 시스템의 고리들의 바람직한 고리 사이즈는 약 5~6개의 고리 원자들을 포함한다. "헤테로아릴"은 또한 동일하거나 상이할 수 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 하나 이상의 "고리 시스템 치환기들"에 의해 치환될 수 있다. 헤테로아릴의 질소원자는 염기성 질소원자일 수도 있고, 또한 선택적으로 산화되어 상응하는 N-옥사이드일 수도 있다. 예시적인 헤테로아릴기들 및 치환된 헤테로아릴기들은 피라지닐, 티에닐, 이소티아졸일, 옥사졸일, 피라졸일, 퓨라자닐, 피롤일, 1,2,4-티아디아졸일, 피리다지닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 이미다조[1,2-a]피리딘, 이미다조[2,1-b]티아졸일, 벤조퓨라자닐, 아자인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조티에닐, 티에노피리딜, 티에노피리미딜, 피롤로피리딜, 이미다조피리딜, 벤조아자인돌, 1,2,4-트리아지닐, 벤즈티아졸일, 퓨라닐, 이미다졸일, 인돌일, 인돌리지닐, 이속사졸일, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸일, 피리딜, 피리미디닐, 피롤일, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 1,3,4-티아디아졸일, 티아졸일, 티에닐 및 트리아졸일을 포함한다. 헤테로아릴기들은 피라지닐, 티에닐, 피리딜, 피리미디닐, 이속사졸일 및 이소티아졸일을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0080] "히드록시알킬"은 HO-알킬기를 의미하고, 여기에서 알킬은 본 명세서에 정의한 바와 같다. 히드록시알킬들은 저급 알킬을 포함하는 것이 바람직하다. 예시적인 히드록시알킬기들은 히드록시메틸 및 2-히드록시에틸을 포함한다.
- [0081] "N-헤테로시클릭기"는 하나의 질소원자를 포함하고, 질소, 산소 및 황과 같은 제 2의 헤테로 원소를 포함할 수 있는, 5~7개 고리 맴버들로 이루어진 비-방향족 포화 모노시클릭 시스템을 의미한다. 헤테로시크릴은 동일하거나 상이할 수 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 하나 이상의 "고리 시스템 치환기들"에 의해 임의로 치환될 수 있다. 질소 또는 황원자로부터 선택된 제 2의 헤테로 원소가 존재할 때, N-헤테로시클릭기의 이 헤테로 원소는 또한 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. N-헤테로시클릭기는 피페리딜, 피롤리디닐, 피페라지닐, 몰포리닐 등을 포함하는 것이 바람직하다. N-헤테로시클릭기는 하나 이상의 "고리 시스템 치환기"로 임의로 치환된다. N-헤테로시클릭기 치환기들은 파라클로로페닐 치환기와 같이, 하나 이상의 할로겐 원자들로 임의로 치환된 ($C_1 \sim C_4$)알킬, ($C_6 \sim C_{10}$)아릴을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0082] "고리 시스템 치환기들"은 H, 할로, ($C_1 \sim C_8$)알킬, ($C_2 \sim C_8$)알케닐, ($C_2 \sim C_8$)알키닐, ($C_6 \sim C_{10}$)아릴, ($C_5 \sim C_{10}$)헤테로아릴, -CN-CF₃, -NO₂, -OH, ($C_1 \sim C_8$)알콕시, -O(CH₂)_mNRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -O(CH₂)_mOR, -CH₂OR, -NRR', -C(=O)NRR', -C(=O)OR 및 -C(=O)R을 포함하는, 방향족 또는 비-방향족 고리 시스템들에 부착된 치환기들을 의미하고, 여기에서 R 및 R'는 H, 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 알크아릴 또는 아릴이고, 또는 치환기가 -NRR'일

때, R 및 R'는 N-원자를 통해 R과 R'가 함께 연결되어 5~7 맴버의 N-헤테로시클릭기를 형성할 수 있다.

[0083] X=OH의 경우에 있어서, 일반식(I)의 설폭사이드는 염, 특히 소듐, 포타슘, 리튬염 또는 암모늄염 또는 약제학적으로 허용가능한 염들과 같은 알칼리염으로서 얻어질 수 있다.

[0084] "약제학적으로 허용가능한 염들"은 본 발명의 화합물들의 상대적으로 무-독성, 무기산 및 유기산 부가염들, 및 염기성 부가염들을 의미한다. 이들 염들은 화합물들의 최종 분리 및 정제 동안에 원위치에서(in-situ) 제조될 수 있다. 특히, 산 부가염들은 유리 염기 상태에 있는 정제된 화합물들과 적당한 유기산 또는 무기산을 개별적으로 반응시키고, 그것의 형성된 염을 분리시키므로써 제조될 수 있다. 예시적인 산 부가염들은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 밸리레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프탈레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락티오바이오네이트, 설파메이트, 말로네이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 메틸렌-비스-b-히드록시나프토에이트, 젠티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 메탄-설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠-설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 시클로헥실설파메이트, 및 퀴나테스라우릴-설포네이트염 등을 포함한다(예컨대, 여기에 참고문헌으로 통합되어 있는 S. M. Berge 등, <<Pharmaceutical Salts>>, J. Pharm. Sci., 66:p.1~19(1977) 참조). 염기 부가염들은 또한 그것의 산 형태인 정제된 화합물과 적당한 유기 염기 또는 무기 염기를 개별적으로 반응시키고, 그것으로부터 형성된 염을 분리시키므로써 제조될 수 있다. 염기 부가염들은 약제학적으로 허용가능한 금속염과 아민 염들을 포함한다. 적당한 금속염들은 소듐, 포타슘, 칼슘, 바륨, 리튬, 징크, 마그네슘 및 알루미늄염들을 포함한다. 소듐염 및 포타슘염이 바람직하다. 적당한 무기 염기 부가염들은 소듐 하이드라이드, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 알루미늄 하이드록사이드, 리튬 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 징크 하이드록사이드를 포함하는 금속염기들로부터 제조된다. 적당한 아민 염기 부가염들은 충분히 염기성이어서 안정한 염을 형성하는 아민으로부터 제조되고, 낮은 독성과 의학 용도로의 용인가능성 때문에, 의용 화학에서 종종 사용된 아민들을 포함하는 것이 바람직하다. 예시적인 염기 부가염들을 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카민, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질-페네틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄, 하이드록사이드, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에펜아민, 디하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌, 및 디시클로헥실아민 등을 포함한다.

[0085] 여기에서 사용된 바와 같이, "[...]~[...]"는 포함하는 범위를 언급한다.

[0086] 바람직한 측면에 따르면, R₁, R₂, R_{1a} 및 R_{2a}는 H 및 할로, 바람직하게는 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0087] 바람직하게는, R₁, R₂ 및/또는 R_{1a}, R_{2a} 중의 하나는 H이고, 다른 하나는 F이다. 플루오르 원자는 오르토, 메타, 파라위치에 위치할 수 있고, 파라위치가 바람직하다.

[0088] 바람직하게는 n이 1이다.

[0089] 가장 바람직하게는, 본 발명의 새로운 방법에 의해 제조된 설폭사이드들은 Y가 CN이거나 또는 Y가 -C(=O)X인 일반식(I)의 설폭사이드들이다.

[0090] 바람직하게는, X는 -NR₃R₄, -OH, -OR₅이고, 좀더 바람직하게는 -NR₃R₄이고, 가장 바람직하게는 -NH₂ 또는 -NHOH이다.

[0091] 바람직하게는, R₅는 알킬 또는 아르알킬이다. 바람직한 R₅기는 특히 메틸, 에틸, i-프로필, 벤질 및 톨릴을 포함한다.

[0092] 가장 바람직하게는, 본 발명의 새로운 방법에 의해 제조된 설폭사이드는 모다피닐이고, 이것은 n이 1이고, R₁, R₂, R_{1a} 및 R_{2a}는 H이며, Y는 -C(=O)X(여기서, X=NH₂)인 일반식(I)의 설폭사이드에 상응한다.

[0093] 여기에서 사용된 바와 같이, "모다핀산"은, 또한 "디페닐메틸설피닐아세트산"이라고도 불리우는데, 이는 n이 1이고, R₁, R₂, R_{1a} 및 R_{2a}는 H이며, X는 OH인 일반식(I)의 화합물을 나타낸다.

[0094] 여기에서 사용된 바와 같이, "모다핀산의 에스테르"는, $n \geq 1$ 이고, R_1 , R_2 , R_{1a} 및 R_{2a} 는 H이며, X는 $-OR_5$ 인 일 반식(I)의 화합물을 나타낸다.

[0095] 단계 a)

[0096] 산화반응은 유기용매중에서 수행된다. 놀랍게도, 본 발명에 따르면, 용매는 산화반응의 거울상 이성질체 선택성을 위해 필수적인 것은 아니다. 따라서 용매는 환경적인 측면 뿐만 아니라, 공업적인 측면으로부터의 적당한 조건에 관련하여 선택할 수 있다. 적당한 유기용매들은 특히 툴루엔, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 메틸렌클로라이드이고, 당업자들에 의해서 쉽게 결정될 수 있다. 환경적인 측면으로부터, 비-염소화 용매들이 바람직하다. 이것과 관련하여, 에틸아세테이트 및 툴루엔이 특히 바람직하다.

금속 키랄 리간드 착물의 제조

[0098] 금속 키랄 리간드 착물은 키랄 리간드와 금속 화합물로부터 제조된다.

[0099] 금속 화합물은 티타늄, 지르코늄, 바나듐 또는 망간 화합물인 것이 바람직하고, 티타늄 화합물인 것이 더욱 바람직하다.

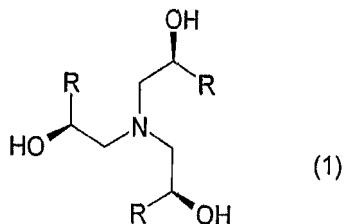
[0100] 따라서, 금속 키랄 리간드 착물들은 특히 티타늄, 지르코늄, 바나듐 또는 망간 키랄 리간드 착물인 것이 바람직하고, 티타늄 키랄 리간드 착물인 것이 더욱 바람직하다.

[0101] 티타늄 화합물은 일반적으로 티타늄(IV) 화합물이고, 바람직하게는, 특히 티타늄(IV) 이소프로폭사이드 또는 프로폭사이드와 같은 티타늄(IV) 알콕사이드이다.

[0102] 키랄 리간드는 티타늄 화합물과 반응할 수 있는 키랄 화합물이다. 그러한 화합물들은 히드록시 치환된 화합물들로부터 선택되는 것이 바람직하고, 하나 이상의 히드록시기를 갖는 것이 바람직하다. 따라서, 키랄 리간드는 C_2 -대칭 키랄 디올 또는 C_3 -대칭 키랄 트리올과 같은 키랄 알코올인 것이 바람직하다. 키랄 알코올은 가지난 또는 가지나지 않은 알킬 알코올, 또는 방향족 알코올일 수 있다.

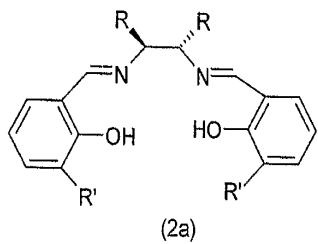
[0103] 바람직한 키랄 리간드들은 바이나프톨, 만델산, 하이드로벤조인, (+)-디알킬-L-타르트레이트 또는 (-)-디알킬-D-타르트레이트, 바람직하게는 (+)-디($C_1 \sim C_4$)알킬-L-타르트레이트 또는 (-)-디($C_1 \sim C_4$)알킬-D-타르트레이트, 특히 (+)-디메틸-L-타르트레이트 또는 (-)-디메틸-D-타르트레이트, (+)-디에틸-L-타르트레이트 또는 (-)-디에틸-D-타르트레이트, (+)-디이소프로필-L-타르트레이트 또는 (-)-디이소프로필-D-타르트레이트, (+)-디부틸-L-타르트레이트 또는 (-)-디부틸-D-타르트레이트, 및 (+)-디터셔리부틸-L-타르트레이트 또는 (-)-디터셔리부틸-D-타르트레이트와 같은 타르타르산의 에스테르이다. (+)-디에틸-L-타르트레이트 및 (-)-디에틸-D-타르트레이트가 특히 바람직하다.

[0104] 바람직한 키랄 리간드들은 또한 특히 다음의 일반식(1)의 C_3 -대칭 트리알칸올아민을 포함하고



[0105]

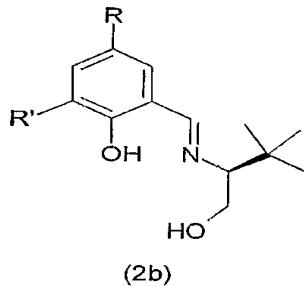
[0106] 여기에서 R은 저급알킬 또는 아릴, 예컨대 메틸, t-부틸 및 폐닐이다. 바람직한 키랄 리간드들은 또한 일반식(2a) 또는 (2b)의 시프 염기를 포함하고:



[0107]

[0108] 여기에서 R은 동일하고, 메틸 또는 폐닐과 같은 저급알킬 또는 아릴을 나타내거나 또는 서로 부착하여 시클로

헥실과 같은 시클로알킬기를 형성하고; R'는 저급알킬 또는 알콕시이고;



[0109]

여기에서 R은 저급알킬 또는 NO_2 이고;

[0110]

R'는 저급알킬 또는 알콕시이다.

[0111]

이들 시프 염기들은 금속과 함께 키랄 리간드 착물을 형성할 수 있는데, 이는 키랄(살렌)-금속 착물로서 알려져 있다.

[0112]

금속 키랄 리간드 착물들의 바람직한 예들은 C_2 -대칭 디올 또는 C_3 -대칭 트리알칸올아민 티타늄(IV) 착물, C_3 -대칭 트리알칸올아민 지르코늄(IV) 착물, 키랄(살렌) 망간(III) 착물, 키랄(살렌) 바나듐(IV) 착물이고, 특히 이들은 Fernandez 등, American Chemical Society, 2002, A-BC에 공개되어 있다.

[0113]

특히 바람직한 금속 키랄 리간드 착물들은 티타늄 키랄 디올 착물이고, 가장 바람직하게는 디에틸타르트레이트 티타늄(IV) 착물이다.

[0114]

금속 키랄 리간드 착물의 화학량론은 다양할 수 있고, 본 발명에서 중요한 것은 아니다.

[0115]

특히, 금속 화합물에 대한 키랄 리간드의 비율은 1~4당량으로 다양할 수 있고, 2당량이 바람직하다.

[0116]

본 발명의 바람직한 측면에 따르면, 금속 키랄 착물의 제조는 물을 더 포함한다. 실제로, 금속 키랄 리간드 착물에 있어서의 물의 존재는 반응의 거울상 이성질체 선택성을 더 개선시킨다는 것이 발견되었다.

[0117]

금속 키랄 리간드 착물에 포함된 물의 양은 티타늄 화합물에 대하여 0.1~1당량으로 다양할 수 있다. 특히 바람직한 구체예에 있어서, 물의 양은 금속 화합물에 대해서 0.4~0.8당량의 범위이다.

[0118]

공정에 사용된 금속 키랄 리간드 착물의 양은 중요하지 않다. 그러나 프로-키랄 설파이드에 대해서 0.50당량 미만, 특히 0.05~0.30당량, 그리고 가장 바람직하게는 0.1~0.30당량 사용하는 것이 유리하다는 것이 발견되었다. 놀랍게도, 0.05당량과 같은, 아주 소량의 착물이 우수한 결과를 갖는 본 발명에 따른 공정에서 사용될 수 있다.

[0119]

금속 키랄 리간드 착물은 프로-키랄 설파이드의 존재하에서, 또는 프로-키랄 설파이드가 반응기에 첨가되기 전에 제조될 수 있다.

[0120]

하나의 바람직한 구체예에 따르면, 금속 키랄 리간드 착물의 제조는 프로-키랄 설파이드의 존재하에서 수행된다. 즉, 프로-키랄 설파이드는 키랄 착물의 제조에 필요한 성분들이 도입되기 전에, 반응기에 넣어진다.

[0121]

금속 키랄 리간드 착물의 반응시간은 온도에 따라 달라진다.

[0122]

실제로, 금속 키랄 리간드 착물의 반응 동역학은 온도와 반응시간 두가지에 따라 달라지는 것처럼 보인다. 그러므로, 온도가 더 높아질수록, 반응 시간은 줄어들고, 역으로, 온도가 낮아질수록, 반응시간은 길어진다.

[0123]

예로서, 본 명세서에서 20~27°C 사이의 온도, 바람직하게는 약 40~60°C, 가장 바람직하게는 약 50~55°C의 온도를 의미하는, 상승된 온도에서, 금속 키랄 리간드 착물을 형성하는데 있어서 두시간 미만이면 일반적으로 충분하다. 예로서, 55°C에서, 금속 키랄 리간드 착물은 약 50분 이내에 형성될 수 있다. 25°C와 같이, 더 낮은 온도에서, 금속 키랄 리간드 착물은 약 24시간 이내에 형성될 수 있다.

[0124]

염기의 도입

[0125]

본 발명에 따른 비대칭 산화반응은 염기의 존재하에서 실행된다.

[0126]

실제로, 반응의 거울상 이성질체 선택성은, 염기가 산화반응을 하는 동안 존재할 때에 상당히 강화된다. 따라서 99% 이상의 거울상 이성질체 선택성이 관찰될 수 있다. 염기가 산화제의 첨가 전에 첨가되는 한, 염기의

도입 순서는 중요하지 않다. 염기는 프로-키랄 설파이드가 도입되기 전 또는 후에 도입될 수 있으며, 금속 키랄 리간드 착물이 생성된 후가 바람직하다.

[0128] 바람직하게는, 염기는 금속 키랄 리간드 착물이 생성된 후와, 프로-키랄 설파이드가 첨가된 후에 도입된다.

[0129] 다른 바람직한 구체예에서, 거울상 이성질체 선택성을 증가시키기 위하여, 바람직하게는 산화제를 가하기 전에, 염기는 금속 키랄 리간드 착물과 프로-키랄 설파이드와 함께 몇분 동안, 적어도 3분 동안 접촉된다.

[0130] 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 염기는 산화반응이 실시되는 온도(이하 "산화온도"라 한다)에서 도입된다.

[0131] 염기는 반응혼합물 내에서 가용성이어야만 한다. 바람직하게는, 예를 들면, 아민과 같은 유기염기이다. 특히 적합한 염기들은 아민, 바람직하게는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 디메틸-에탄올아민, 트리에탄올아민과 같은 터셔리-아민들이고, 가장 바람직하게는, N,N-디이소프로필에틸아민 및 트리에틸아민이다.

[0132] 반응의 거울상 이성질체 선택성에 영향을 끼치기 때문에, 반응 혼합물에 첨가되는 염기의 양은, 특정값을 넘지 않아야 한다. 특히, 프로-키랄 설파이드에 대하여 0.5당량 미만의 양, 특히 0.05~0.5당량, 가장 바람직하게는 0.1~0.3당량이 유리한 것으로 판명되었다.

산화반응

[0134] 놀랍게도, 이 공정은 양호한 거울상 이성질체 선택성을 얻기 위해서 필수적인 것으로, Kagan과 공동연구자들에 의해 기술된 바와 같이, -20°C와 같은 매우 낮은 온도를 필요로 하지 않는다. 이러한 특징은, 그와 같은 낮은 온도들이 긴 반응시간을 초래하기 때문에 특히 흥미롭다.

[0135] 그러나 온도는 반응물들의 분해와 과잉의 반응시간을 피하기 위해서 선택될 것이다.

[0136] 바람직한 구체예에서, 산화제는 설파이드, 금속 키랄 리간드 착물 및 염기와 함께, 0~60°C 사이의 온도에서, 바람직하게는 15~40°C, 더욱 바람직하게는 약 20~25°C 사이의 실온에서 접촉된다.

[0137] 비대칭성 산화반응에 적합한 산화제는 하이드로페록사이드, 바람직하게는 과산화수소, t-부틸하이드로페록사이드 또는 큐멘 하이드로페록사이드이고, 가장 바람직한 것은 후자이다.

[0138] 산화제는 만족스러운 전환율을 이루기에 충분한 기간동안 다른 반응물들과 접촉을 유지하지만, 지나치게 기간이 길면, 얻어진 생성물의 순도와 거울상 이성질체 선택성에 영향을 끼칠 수 있다.

[0139] 바람직한 구체예에서, 산화제는 약 30 분~약 3시간 동안 다른 반응물들과 접촉하고 있다.

[0140] 산화제의 양은 반응의 거울상 이성질체 선택성에 관하여 중요하지 않다. 그러나, 과량의 산화제는 설폰의 생성을 촉진함으로써 얻어진 생성물의 순도에 영향을 미칠 수 있다.

[0141] 설파이드아미드의 양에 대해 2당량 미만의 산화제의 양이 대체적으로 바람직하고, 특히 바람직한 양은 0.8~1.2당량이고, 더욱 바람직하게는 1.0당량이다.

단계 b)

[0143] 산화반응동안 형성된 설폭사이드는 종래의 공정에 따라서 분리할 수 있다.

[0144] 따라서, 문현상에 기술된 바와 같이, 반응 혼합물을 물 또는 수용성 소듐 하이드록사이드 용액으로 처리하여, 금속염들을 함유하는 겔을 형성할 수 있다. 이 겔을 여과하여 제거하고, 유기용매로 완전히 세척할 수 있다. 여액을 유기용매로 추출할 수 있다. 또한 유기용매 또는 수성 용매 내에서 결정화시켜서 원하는 거울상 이성질체를 얻을 수 있다.

[0145] 본 발명의 유리한 측면에 따라서, 얻어진 설폭사이드는 여과에 의해 직접 분리될 수 있는 침전물을 형성하고, 이는 물 또는 에틸아세테이트, 톨루엔, 에탄올, 메틸렌클로라이드와 같은 유기용매로 선택적으로 세척될 수 있다. 유리하게는, 상기 침전물은 결정성이고, 고순도의 형태이다. 따라서, 유리하게, 이 방법은 상기에서 언급한 번거로운 후처리들을 피할 수 있다.

단계 c)

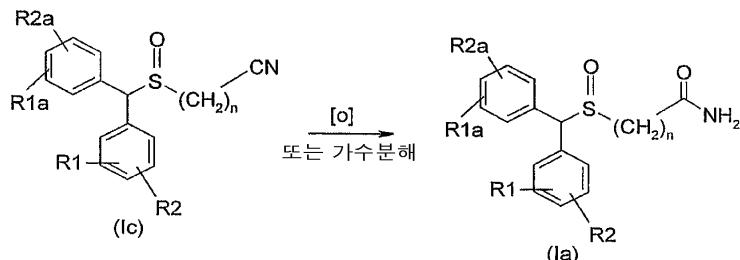
[0147] 바람직한 구체예에 따르면, 이 방법은 단계 b)에서 얻어진 분리 생성물의 결정화를 위한 단계 c)를 더 포함한다.

- [0148] 그러한 결정화 단계는 분리된 생성물의 순도를 개선시키는데 유용할 수 있고, 및/또는 원하는 다형태 (polymorphic form)의 생성물을 제조하는데 유용할 수 있고, 및/또는 타겟으로 하는 거울상 이성질체의 거울상 이성질체 과량을 향상시키는데 유용할 수 있고, 및/또는 특정 입자크기를 갖는 생성물을 얻는데 유용할 수 있다.
- [0149] 이에 관하여, 모다피닐 거울상 이성질체들의 다형태들이 개시되어 있는 WO 2004/060858을 참고할 수 있다. 예로서, 형태 II로 얻어진 (-)-모다피닐은 결정화 단계 c)에 의해 형태 I로 전환될 수 있다. 형태 I 및 II는 WO 2004/060858에서 정의되어 있다.
- [0150] 결정화는 물과 임의로 혼합된 유기용매 내에서 실행될 수 있다. 적당한 유기용매는 특히 알코올류, 케톤류, 에스테르류, 에테르류, 염화용매류, 극성의 비양자성 용매들 및 이들의 혼합물들, 또는 물과의 혼합물이다.
- [0151] 알코올류의 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필알코올, t-부탄올, 2-메틸-1-부탄올, 벤질알코올을 포함한다.
- [0152] 염화용매들 중에서는, 디클로로메탄이 언급될 수 있다.
- [0153] 케톤류 중에서, 아세톤, 메틸에틸케톤, 2-펜타논, 시클로헥사논이 언급될 수 있다.
- [0154] 에테르류 중에서, 테트라하이드로퓨란, 디옥산이 언급될 수 있다.
- [0155] 다른 적당한 용매들은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0156] 놀랍게도, 결정화 용매 내에서의 물의 존재는 거울상 이성질체 과량과 순도를 증가시킬 수 있도록 해준다. 더구나, 유기용매/물 혼합물을 사용하는 결정화 단계는 다형태 I을 생성하고, 유리하게는 공정에서 이용된 유기용매의 부피를 감소시키도록 해준다.
- [0157] 따라서, 바람직한 결정화 용매들은 알코올 용매들, 및 물과 유기용매들의 혼합물들이고, 더욱 바람직하게는 물과 유기용매들의 혼합물들이며, 가장 바람직한 것은 40%에 이르는 물과 혼합된 유기용매이다. 특히 바람직한 것은 25%에 이르는 물과 유기용매의 혼합물이다.
- [0158] 만일 필요하다면, 단계 b)에서 얻은 생성물을 거울상 이성질체가 더욱 풍부해지도록 할 수도 있다. 그러한 방법들은 당업계에는 공지이고, 특히 바람직하게는 결정화를 포함한다.
- [0159] 따라서, 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 거울상 이성질체 과량을 향상시키기 위하여 바람직한 결정화의 단계를 더 포함한다.
- [0160] (\pm)모다핀산의 바람직한 결정화에 의한 광학적 분리방법은 프랑스 특허출원 WO 2004/060858에 개시되어 있다.
- [0161] 얻어진 거울상 이성질체는 특정한 입자크기를 갖는 생성물을 만들기 위해서 더욱 공정처리 할 수 있다. 제분, 체가름법, 초미분쇄법, 분쇄, 중량 또는 밀도에 의한 분리방법과 같은 종래의 방법들이 당업자에게 공지되어 있다. 경계가 한정된 입자경 범위를 갖는 모다피닐 생성물의 제조를 위한 적절한 방법은 WO 2004/006905에 개시되어 있다.
- [0162] Y가 $-C(=O)X$ 이고, X는 $-OH$, 또는 X는 $-OR_5$ 인 일반식(I)의 설포사이드 화합물들의 거울상 이성질체들은, 이들의 상응하는 아미드, 즉 $X=-NH_2$ 인 일반식(I)의 설포사이드 화합물로 전환될 수 있다.
- [0163] 상기 방법에 의해 얻어진 모다핀산의 거울상 이성질체들 또는 이들의 에스테르는, 상응하는 아미드, 즉 모다피닐 거울상 이성질체로 더 전환될 수 있다.
- [0164] 따라서, 특별한 구체예에 따라서, 모다핀산의 거울상 이성질체들의 에스테르는, 특히 암모니아를 이용한 아미드화 반응에 의해 상응하는 모다피닐 거울상 이성질체들로 전환될 수 있다.
- [0165] 따라서, 모다핀산은 다음에 의해서 모다피닐로 전환될 수 있다:
- [0166] - 예를 들면, 디메틸설페이트의 존재하에서, 저급 알킬알코올과의 반응에 의한 것과 같은, 어떤 적당한 방법에 의한 카르복실산 관능기의 에스테르화 반응. 그 후에 얻어진 상응하는 에스테르는 다음에 의해 변형될 수 있다:
- [0167] - 특히 암모니아의 존재하에서, 어떤 적당한 방법에 의한, 형성된 에스테르의 아미드화 반응.

이러한 방법들은 미국특허 제4,927,855호에 개시되어 있다.

다른 특별한 구체예에 따르면, Y가 CN인 일반식(I)의 설폭사이드 화합물들의 거울상 이성질체들은, 그들의 상응하는 아미드 즉, Y가 C(=O)X, X가 NH₂인 일반식(I)의 설폭사이드 화합물로 전환될 수 있다.

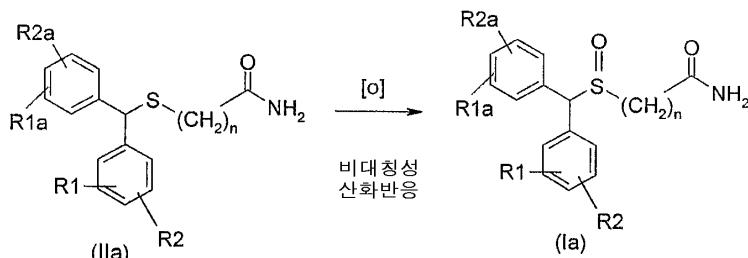
이러한 전환은 당업계에 공지된 어떤 적당한 방법에 의해 실현될 수 있다. 이러한 적당한 방법들의 예들은, 예를 들면 과산화물들을 이용한 촉매 상 전이에 의한, 또는 온화한 실험조건 내에서 적절한 무기염기 또는 산을 이용한 염기성 또는 산성 가수분해에 의한, 니트릴기의 산화 또는 가수분해이다.



따라서, 모다피닐의 원하는 거울상 이성질체는 디페닐메틸설피닐아세토니트릴 거울상 이성질체들로부터, 예를 들면 알칼리성 조건하에서 테트라부틸암모늄 하이드로젠 세레이트의 존재하에서 과산화수소를 이용한 산화에 의해 또는 직접적인 염기성 또는 산성 가수분해에 의하여 제조될 수 있다.

다른 구체예에 따르면, 본 발명에 따른 방법은 당업계에 공지된 어떤 적당한 방법에 따라서, 그리고 특히 미국특허 제4,098,824호에 개시된 방법에 따라서 제조될 수 있는, $Y=C(=O)X$ 이고, X는 NHOH인, 일반식(II)의 살파이드를 제공한다.

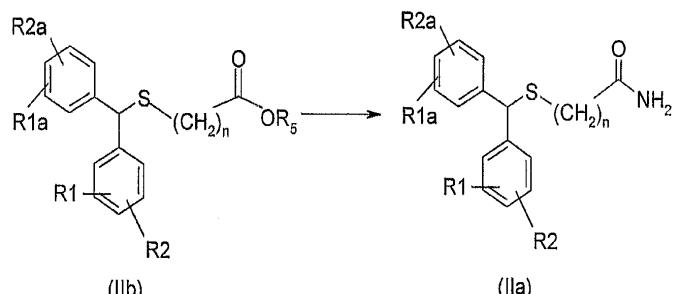
다른 구체예에 따르면, 본 발명에 따른 방법은 Y가 C(=O)X이고, X는 NH₂인, 일반식(IIa)의 살파이드를 제공한다.



의반식(II)의 석판이드의 제조

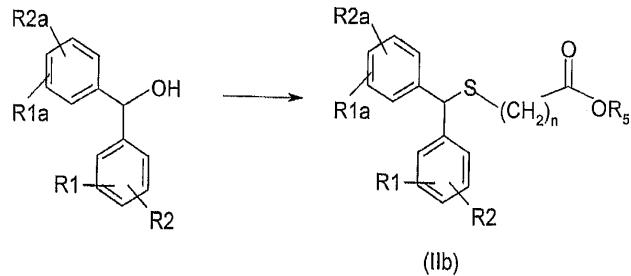
일반식(||)의 셀파이드는 당업계에 공지된 어떤 적당한 방법에 의해 제조될 수 있다.

예로서, 일반식(IIa)의 설파이드는 Y가 $C(=O)X$ 이고, X는 OR_5 인, 일반식(IIb)의 상응하는 설파이드로부터 제조될 수 있다.



[0180]

일반식(IIb)의 설파이드는 적절히 치환된 벤즈하이드롤로부터 제조될 수 있다:



[0181]

[0182]

바람직한 구체예에 따르면, R_1 , R_{1a} , R_2 , R_{2a} 가 H이고, n 이 1인, 디페닐메틸티오아세트아미드로 불리는 일반식(IIa)의 설파이드는, R_5 가 알킬, 바람직하게는 (C_1-C_4)알킬, 특히 메틸인, 메틸디페닐메틸티오아세테이트(MDMTA)로 불리는 일반식(IIb)의 설파이드에스테르로부터 제조될 수 있다.

[0183]

일반식(IIb)의 이러한 설파이드에스테르, 특히 MDMTA는 벤즈하이드롤로부터 제조될 수 있다.

[0184]

바람직한 구체예에서, MDMTA는 다음의 단계들을 포함하는 방법에 따라서 제조된다:

[0185]

a1) 벤즈하이드롤을 벤즈하이드릴 카르복실레이트로 전환시키는 단계, 그리고

[0186]

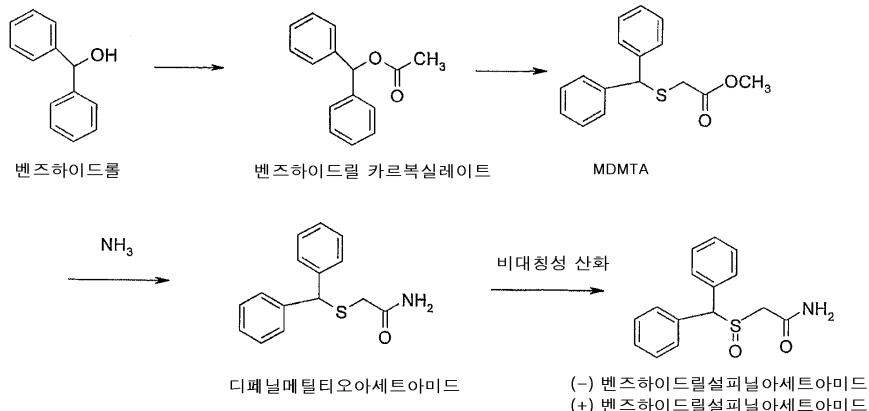
b1) 벤즈하이드릴 카르복실레이트를 MDMTA로 전환시키는 단계.

[0187]

이들 단계 a1)과 b1)은 어떤 적당한 방법에 의해 수행될 수 있고, 바람직하게는 단계 a1)과 b1)은 WO 2004/063149에 개시된 방법에 따라서 실행된다.

[0188]

예로서, 모다피닐 거울상 이성질체들은 다음의 반응 단계들에 따라 제조될 수 있다:



[0189]

디페닐메틸티오아세트아미드를 제조하기 위한 다른 루트들이 사용될 수 있다.

[0190]

예로서, 벤즈하이드릴티오아세트아미드로도 불리는 디페닐메틸티오아세트아미드는, 다음의 단계들을 포함하는 공정에 따라서 벤즈하이드롤로부터 제조될 수 있다:

[0192]

(1) S-벤즈하이드릴티오우로늄염을 형성하기 위해서 벤즈하이드롤을 적당한 산 및 티오우레아와 반응시키는 단계;

[0193]

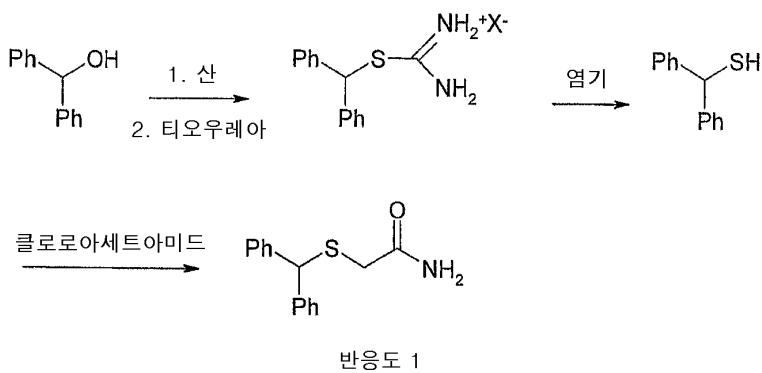
(2) 벤즈하이드릴티올을 형성하기 위해서 S-벤즈하이드릴티오우로늄염을 적당한 염기와 반응시키는 단계;

[0194]

(3) 2-(벤즈하이드릴티오)아세트아미드를 형성하기 위해서 벤즈하이드릴티올을 클로로아세트아미드와 반응시키는 단계.

[0195]

이) 공정은 반응도 1에 의해 예시된다.



[0196]

대안으로서, 디페닐메틸티오아세트아미드는 다음의 단계들을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

[0197]

(1) 벤즈하이드롤의 히드록실기를 이탈기로 전환시키는 단계;

[0198]

(2) 얻어진 생성물을

[0199]

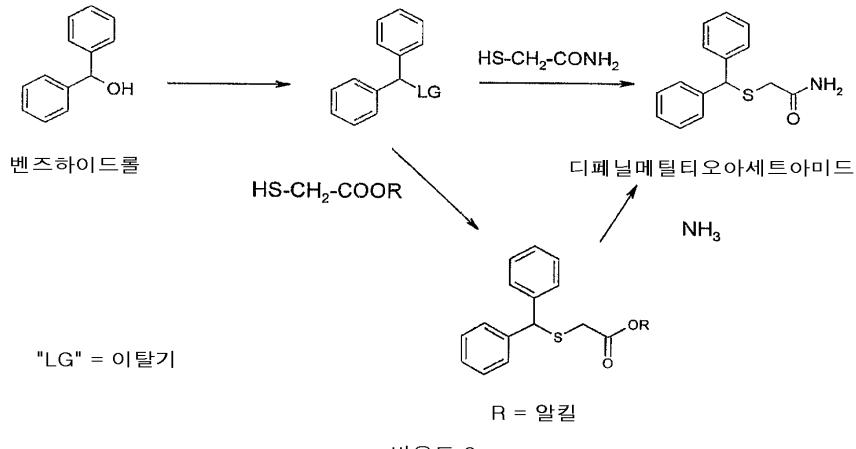
- 직접 디페닐메틸티오아세트아미드로 전환시키거나, 또는

[0200]

- 알킬디페닐메틸티오아세테이트로 전환시킨 후에 디페닐메틸티오아세트아미드로 전환시키는 단계.

[0201]

이 방법은 반응도 2에 의해 예시된다.



[0202]

용어 "이탈기"는 친핵성 반응물에 의해 쉽게 제거될 수 있는 어떤 기로서 이해된다. 이탈기들은 클로로- 및 브로모-라디칼과 같은 할로겐 또는 메탄설포닐- 또는 p-톨루엔설포닐-라디칼과 같은 설포닐기 또는 아세테이트 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0203]

이 공정의 첫번째 단계는 당업자들로부터 공지된 어떤 방법들에 의해 실현될 수 있다.

[0204]

예를 들면, 벤즈하이드롤의 히드록실기는 벤즈하이드롤을 티오닐 클로라이드 또는 티오닐 브로마이드와 함께 반응시키므로써 클로로- 또는 브로모-라디칼로 전환될 수 있다.

[0205]

예를 들면, 벤즈하이드롤의 히드록실기는 벤즈하이드롤을 각각 메탄설포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔설포닐 클로라이드와 반응시키므로써 메탄설포네이트기 또는 p-톨루엔설포네이트기로 전환될 수 있다.

[0206]

예를 들면, 벤즈하이드롤의 히드록실기는 벤즈하이드롤을 아세틸클로라이드 또는 아세트산 무수물과 반응시키므로써 아세테이트 라디칼로 전환될 수 있다.

[0207]

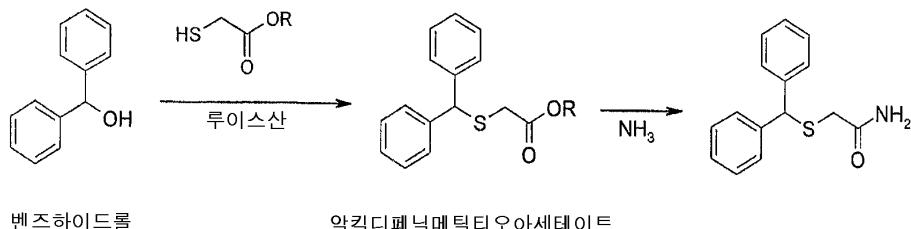
또 다른 대안으로서, 디페닐메틸티오아세트아미드는 다음의 단계들을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

[0208]

- 벤즈하이드롤을 루이스산 존재하에서 알킬티오글리콜레이트와 반응시키는 단계,

[0211]

- 얻어진 알킬디페닐메틸티오아세테이트를 반응도 3에 예시된 바와 같이, 암모니아와 반응시키는 단계.



[0212]

바람직하게는, 루이스산은 $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, ZnI_2 로부터 선택된다.

[0213]

디페닐메틸티오아세트아미드는 또한 벤즈하이드릴티올로부터 제조될 수 있다.

[0214]

그 경우에 있어서, 디페닐메틸티오아세트아미드는 다음의 단계들을 포함하는 공정에 의해 제조된다:

[0215]

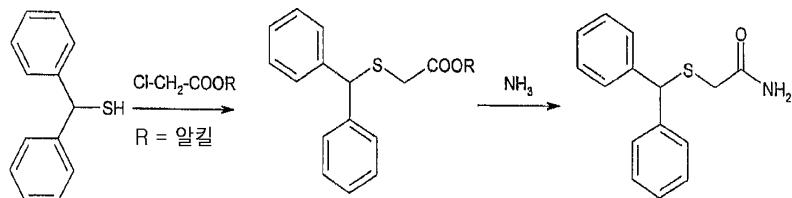
(1) 벤즈하이드릴티올을 알킬클로로아세테이트와 반응시키는 단계,

[0216]

(2) 얻어진 알킬디페닐메틸티오아세테이트를 암모니아와 반응시키는 단계.

[0217]

이 공정은 반응도 4에 의해 예시된다:



[0218]

다른 가능성은 다음의 단계들을 포함하는 공정에 의해 디페닐메틸티오아세트아미드를 제조하는 것이다:

[0219]

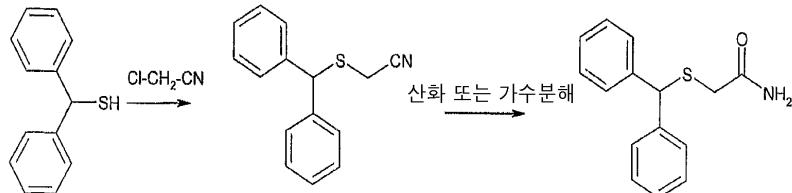
(1) 벤즈하이드릴티올을 클로로아세토니트릴과 반응시키는 단계,

[0220]

(2) 얻어진 디페닐메틸티오아세토니트릴을 디페닐메틸티오아세트아미드로 산화 또는 가수분해시키는 단계.

[0221]

이 공정은 반응도 5에 의해 예시된다.



[0222]

다른 공정에 따르면, 디페닐메틸티오아세트아미드는 다음의 단계들을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

[0223]

(1) 벤즈하이드릴티올을 포타슘 하이드록사이드와 같은 염기와 반응시키는 단계;

[0224]

(2) 얻어진 생성물을 메틸렌 할라이드와 반응시키는 단계;

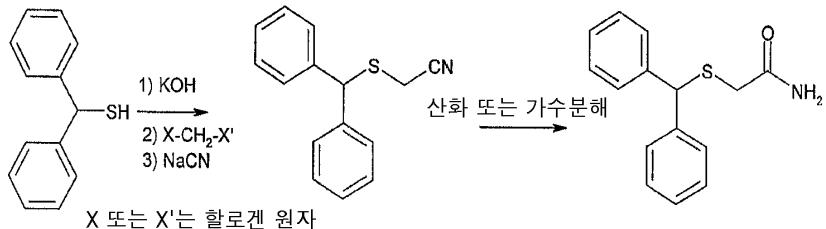
[0225]

(3) 얻어진 생성물을 시안화물염과 반응시키는 단계;

[0226]

(4) 얻어진 디페닐메틸티오아세토니트릴을 디페닐메틸티오아세트아미드로 산화 또는 가수분해시키는 단계.

[0230] 이 루트는 반응도 6에 의해 예시된다:



[0231]

[0232] 마지막으로, 디페닐메틸티오아세트아미드는 다음의 단계들을 포함하는 공정에 의해 디페닐메틸티오아세트산으로부터 제조될 수 있다:

[0233]

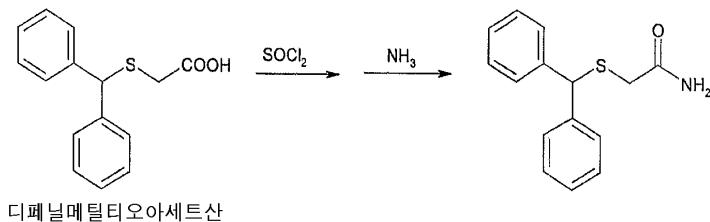
(1) 디페닐메틸티오아세트산을 티오닐클로라이드와 같은 할로겐화제 또는 카르복실산 활성화제와 반응시키는 단계, 및

[0234]

(2) 얻어진 생성물을 NH_3 와 반응시키는 단계.

[0235]

이 루트는 반응도 7에 의해 예시된다.



[0236]

[0237] 마지막으로, 디페닐메틸티오아세트산은 반응도 1~6에 따라서 제조될 수 있다.

[0238]

본 발명은 다음의 실시예들에 의해 좀더 상세하게 예시된다.

실시예

[0240]

물질 및 방법들

[0241]

실시예들 및 비교예들에서 거울상 이성질체 과량의 결정

[0242]

상기한 각각의 예에 있어서 거울상 이성질체 과량의 값은, 얻어진 각각의 거울상 이성질체의 상대량을 나타낸다. 이 값은 두개의 거울상 이성질체들에 대한 상대적인 백분율(%) 사이의 차이로서 정의된다.

[0243]

얻어진 설풍사이드의 거울상 이성질체 조성은 키랄 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정되었다(다음의 조건하에서 HPLC).

[0244]

컬럼 : AGP(150×4.0mm; 5 μm)

[0245]

오븐온도 : 40°C

[0246]

용리액 : 소듐아세테이트 +0.5% n-부탄올

[0247]

흐름 : 0.9ml/분

[0248]

파장 : DAD $\lambda=230\text{nm}$

[0249]

예로서;

[0250]

- (-)-2-[디페닐]메틸설피닐]아세트아미드를 위한 체류시간 : 6.5분

[0251]

- (+)-2-[디페닐]메틸설피닐]아세트아미드를 위한 체류시간 : 8.3분

[0252]

또는

[0253] 컬럼 : 키랄액 AS($250 \times 4.6\text{mm}$)

[0254] 오븐온도 : 40°C

[0255] 용리액 : 이소프로판올/에탄올 85/15

[0256] 흐름 : $0.45\text{mL}/\text{분}$

[0257] 파장 : 222nm

[0258] 예로서 :

[0259] - (-)-2-[(디페닐)메틸설피닐]아세트아미드를 위한 체류시간 : 27.2분

[0260] - (+)-2-[(디페닐)메틸설피닐]아세트아미드를 위한 체류시간 : 14.6분

실시예들과 비교예들에서 순도의 결정

[0262] 각각의 실시예에서 순도값은 존재하는 생성물들의 전체량에 대한 여과후에 얻어진 거울상 이성질체들의 양의 비로서 정의된다. 측정된 불순물들은 주로 변화되지 않은 부모 화합물(프로-키랄설피닐)이고, 공정 동안에 산화반응을 거쳐 형성된 살포, 분해 생성물들, 프로-키랄설피닐 합성의 중간체들이다.

[0263] 얻어진 살포사이드의 순도는 다음의 조건하에서 고순도 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정되었다:

[0264] 컬럼 : Zorbax RX C8($150 \times 4.6\text{mm}$; $5\mu\text{m}$) 또는 Zorbax Eclipse XDB C8($150 \times 4.6\text{mm}$; $5\mu\text{m}$)

[0265] 오븐온도 : 25°C

[0266] 용리액 : 20분 동안 90% A에서부터 100% B로의 구배

[0267] A = 물 + 0.1% 트리플루오로아세트산

[0268] B = 니트릴아세테이트 + 0.1% 트리플루오로아세트산

[0269] 흐름 : $1\text{mL}/\text{분}$

[0270] 파장 : DAD $\lambda=230\text{nm}$ (컬럼 Zorbax RX C8) 220nm (컬럼 Zorbax Eclipse XDB C8)

[0271] 예로서 (컬럼 Zorbax RX C8):

[0272] - 2-[(디페닐)메틸설피닐]아세트아미드를 위한 체류시간 : 8.8분

[0273] - 2-[(디페닐)메틸티오]아세트아미드를 위한 체류시간 : 11.8분

[0274] - 2-[(디페닐)메틸설포틸]아세트아미드를 위한 체류시간 : 10.5분

실시예 1~16

(-)-2-(디페닐메틸)설피닐아세트아미드의 비대칭성 합성

[0277] 실시예 1~16의 일반적인 공정:

[0278] 디페닐메틸티오아세트아미드(7.70g ; 0.03몰 ; 1.0당량)를 용매(77mL ; 10 vol.)에 용해시켰다. 이 용액에, 55°C 에서 (S,S)-(-)-디에틸-타르트레이트(1.23g ; 0.006몰 ; 0.2당량)와 티타늄(IV) 테트라이소프로포록사이드(0.85g ; 0.88mL ; 0.003몰 ; 0.1당량) 및 물(27mL - 이미 도입된 반응물들과 용매 내에 존재하는 물의 총량 ; 0.0015몰 ; 0.05당량)을 첨가했다. 이들 조건에서, 결과적으로 얻어진 키랄 티타늄 착물은 화학양론($\text{DET/Ti(OiPr)}_4/\text{H}_2\text{O} : 2/1/0.5$)을 가지며, 이는 디페닐메틸티오아세트아미드에 대해 0.1당량 에 상응한다. 55°C 에서 50분 동안 계속 교반하였다.

[0279] 이 혼합물을 실온(25°C)으로 냉각한 후에, 디이소프로필에틸아민(0.39g ; 0.52mL ; 0.003몰 ; 0.1당량)과 큐멘 하이드로퍼록사이드(4.55g ; 5.0mL ; 0.03몰 ; 1.0당량)를 첨가했다.

[0280] 약 1시간 동안 접촉한 후에, 형성된 침전물을 여과하므로써 분리한다.

[0281] 다음의 모든 실험들은 표 1~17에서 나타난 바와 같은 매개 변수들을 변경하면서, 일반적인 공정의 조건에 따라서 수행되었다.

[0282] 실시예 1 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 있어서 디페닐메틸티오아세트아미드에 대

한 티타늄 키랄 착물의 비율의 영향

[0283]

이 실험에서는, 디페닐메틸티오아세트아미드에 대한 티타늄 키랄 착물의 비율이 0.05~0.3당량까지 다양했고, 키랄 티타늄 착물의 화학양론 DET/Ti(0-iPr)₄/물: 2/1/0.4는 일정하게 유지되고, 모든 다른 매개 변수들은 상기의 일반적인 공정에서 정의된 바와 같다. 실험은 툴루엔 내에서 실행되었다.

표 1

실험번호	티타늄 착물/ 설파이드 (당량)	비율 (mole)	E. e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	0.30/1	0.03	> 99.5	> 99.5	88.4
2	0.15/1	0.06	93.6	> 99	89.7
3	0.10/1	0.09	93	> 99	92
4	0.05/1	0.18	92	95.5	95.4

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0284]

실험 1~4에 있어서, 거울상 이성질체 선택성은 92%와 동등하거나 또는 더 높았고, 반응혼합물 내에 포함된 티타늄 키랄 리간드 착물의 양에 따라 99.5% 이상까지 증가되었다. 순도는 티타늄 키랄 리간드 착물/디페닐메틸티오아세트아미드의 가장 낮은 비율의 경우를 제외하고는 99%보다 높았다. 수율은 88.4%와 동등하거나 또는 더 높았다.

[0286]

실시예 2 : 비대칭 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 물의 양의 영향

[0287]

이 실험에서는, 물의 양을 티타늄테트라이소프로포사이드에 대하여 0으로부터 1당량까지 변경하였고, 모든 다른 매개 변수들은 상기의 일반적인 공정에서 정의된 바와 같다. 특히, 티타늄 키랄 리간드 착물의 비율은 디페닐메틸티오아세트아미드에 대하여 0.1당량으로 유지되었다. 실험들은 툴루엔 내에서 실행되었다.

표 2

실험번호	물의 양 (당량)	E. e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	0	80	-	90.3
2	0.4	93	> 99	92
3	0.8	94	> 99	88
4	1	91	99.5	90

E.e. = 거울상 이성질체 과량 ; - = 측정되지 않음

[0288]

이들 결과들은 물의 양이 반응의 거울상 이성질체 선택성에 대해서 효과를 가지고 있다는 것을 나타내었다. 따라서, 사용되는 물의 양이 0.4~0.8당량 사이의 양을 포함할 때 가장 우수한 거울상 이성질체 선택성이 달성되었다. 반면에, 거울상 이성질체 선택성은 물의 부재하에서는 현저하게 떨어진다. 99%와 동등하거나 또는 이보다 높은 순도와 고수율(88%~92%)이 얻어졌다.

[0290]

실시예 3 : 비대칭 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 용매의 성질의 영향

[0291]

표 3에 나타낸 바와 같이, 실험은 여러가지의 용매들 중에서 실행되었고, 그 조건들은 상기의 일반적인 공정에서와 동일했다.

표 3

실험번호	용매	E. e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	톨루엔	99.4	99.7	80
2	에틸아세테이트	99.5	99.7	73.5
3	메틸렌 클로라이드	98	98.8	61
4	아세토니트릴	99.3	98.8	70.2
5	태트라하이드로퓨란	99.7	99.6	50.7
6	아세톤	99.6	99.2	45.8

[0292] E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0293] 모든 실험에 있어서, 설폭사이드 아미드는, 메틸렌 클로라이드가 용매로서 사용되었을 때 이외에는, 고순도 (98.8%와 동등하거나 또는 이보다 높음) 뿐만 아니라 높은 거울상 이성질체 선택성(99%와 동등하거나 이보다 높음)을 가지고 얻어졌다. 이 실험조건에서, 거울상 이성질체 선택성은 다소 낮지만, 그럼에도 불구하고 98%와 동등했다.

[0294] 실시예 4 : 비대칭 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 염기 성질의 영향.

[0295] 염기로서, N,N-디이소프로필에틸아민과 트리에틸아민을 거울상 이성질체 선택성에 대하여 비교했고, 용매인 톨루엔 또는 에틸 아세테이트 내에서 순도와 수율을 얻었다. 다른 매개 변수들은 일반적인 공정에서 정의된 바와 같이 유지되었다.

표 4

실험번호	염기	용매	E. e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	디이소프로필에틸아민	톨루엔	93	>99	92
2	트리에틸아민	톨루엔	94	>99.5	90.3
3	디이소프로필에틸아민	에틸아세테이트	99.5	>99.5	73.5
4	트리에틸아민	에틸아세테이트	99	>99.5	79.2

[0296] E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0297] 높은 거울상 이성질체 선택성과 수율들은 표 4에 나타낸 바와 같이 얻어졌다.

[0298] 에틸아세테이트에서, 트리에틸아민과 디이소프로필에틸아민을 사용하여 더욱 높은 거울상 이성질체 선택성 (>99%)과 저수율(73.5%~79.2%)이 얻어졌다. 톨루엔 내에서는, 반대로, 디이소프로필에틸아민과 트리에틸아민의 존재하에서, 낮은 거울상 이성질체 선택성(93~94%)과 고수율(약 90.3%~92%)이 관찰되었다.

[0299] 순도 수준은 두 가지 염기들이 반응 매질에 첨가될때에 양쪽 용매들에서 유사했다(99% 또는 99.5% 보다 높음).

[0300] 실시예 5 : 비대칭 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 염기의 양의 영향

[0301] 염기의 비율을 디페닐메틸티오아세트아미드에 대해 0~0.2당량으로 변경했다.

표 5

실험번호	염기	염기의 양(eq)	용매	E. e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	-	-	톨루엔	66	>99	86
2	-	-	에틸아세테이트	74	>99	70
3	디이소프로필에틸아민	0.1	톨루엔	93	>99	92
4	트리에틸아민	0.1	에틸아세테이트	99	>99.5	79.2
5	트리에틸아민	0.2	에틸아세테이트	94.3	>99.8	78.6

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0302]

염기의 부재하에서, 반응속도는 느리고 거울상 이성질체 선택성은 약했다 (66%~74% 범위).

[0304]

반응속도는 반응혼합물에 염기를 첨가함에 따라서 증가되었다. 거울상 이성질체 선택성은 트리에틸아민 0.1당량이 반응혼합물에 첨가되고, 용매로서 에틸아세테이트가 사용될 때에 매우 높았다. 사용된 염기의 양이 0.2당량으로 증가될 때에는, 거울상 이성질체 선택성이 약간 감소되었다는 것을 알 수 있었다.

[0305]

순도는 모든 경우에 99%보다 우수하게 유지되어, 염기의 양은 순도에 관하여 약간의 영향만 있을 뿐이었다.

[0306]

게다가, 촉매와 염기 사이의 접촉시간은 거울상 이성질체 선택성을 증가시키는 요인이다. 촉매와 염기 사이의 최소한 3분의 접촉시간은 거울상 이성질체 과량을 약 5% 증가시켰다. 예로서, 거울상 이성질체 과량은 94.1%(접촉시간 없음)로부터 99.5%(접촉시간 3분)까지 증가되었다.

[0307]

실시예 6 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 티타늄 키랄 리간드 착물의 형성온도의 영향

[0308]

티타늄 키랄 리간드 착물 DET/Ti/H₂O(2/1/0.5)은 상술한 공정에 따라서 25°C~70°C의 범위 내에서 선택된 온도에서 제조되었고, 실험에 사용된 용매는 에틸아세테이트이었다. 얻어진 거울상 이성질체 선택성과 순도를 비교했다.**표 6**

실험번호	온도 (°C)	E. e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	25	65.6	>99	63.5
2	50	>99.5	99.9	69.6
3	55	99	>99.5	79.2
4	60	>99.5	99.9	73
5	70	99.7	99.8	62

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0309]

25°C에서 50분 동안의 티타늄 키랄 리간드 착물의 제조의 결과로 더욱 낮은 거울상 이성질체 선택성이 얻어졌다. 더 높은 온도인 50~70°C에서, 고도로 풍부한 거울상 이성질체(99% ~ >99.5%)와 고순도(>99.5% ~ 99.9%)를 갖는 설록사이드 형태가 얻어졌다.

[0311]

실시예 7 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 키랄 리간드 티타늄 착물의 형성시간의 영향

[0312]

티타늄 키랄 리간드 착물의 형성시간을 용매인 에틸 아세테이트 내에서 10분~50분으로 다양하게 했고, 다른 매개 변수들은 상기의 일반 공정에서 정의된 바와 같다.

표 7

실험번호	시간(분)	E.e. (%)	순도(%)	수율(%)
1	10	87.5	>99.5	79.7
2	30	91	99.5	79.2
3	50	99	>99.5	79.2

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0313]

[0314] 99.5%와 동등하거나 더 높은 순도 뿐만 아니라 거의 99%보다 더 높은 거울상 이성질체 선택성을 얻기에 50분의 형성시간이 필요하고, 이로써 충분하다.

[0315]

25°C에서 수행된 실험의 결과들을 나타내는 표 8에 보고된 바와 같이, 티타늄 키랄 리간드 촉물을 형성하고, 더 높은 거울상 이성질체 선택성을 얻기 위해 적어도 24시간의 연장된 반응시간이 필요하였다.

표 8

실험번호	온도(°C)	시간	E.e. (%)	순도(%)	수율(%)
1	25	50 min	65.6	>99	63.5
2	25	1 hr	78.4	99.1	72.0
3	25	3 hrs	86.4	99.4	74.6
4	25	8 hrs	89.6	99.0	75.8
5	25	14 hrs	92.2	99.5	74.6
6	25	24 hrs	94.2	97.0	85.5

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0316]

[0317] 실시예 8 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 산화반응의 온도의 영향

[0318]

산화제의 도입에 상응하는 산화단계는, 용매인 에틸아세테이트내에서 0°C~55°C로부터 선택된 온도에서 실행되었고, 다른 매개 변수들은 상기의 일반 공정에서 정의된 바와 같았다.

표 9

실험번호	온도	E.e. %	순도 %	수율(%)
1	0°C	99.7	99.7	52.6
2	10°C	99.5	99.7	65.0
3	20°C	99.5	99.8	73.9
4	25°C	99	>99.5	79.2
5	55°C	94.3	97.8	81.8

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0319]

[0320] 모든 실험조건들에서, 각각 94.3%~99.7% 범위 및 97.8%~99.7% 범위의 높은 거울상 이성질체 과량과 고순도를 얻었다.

[0321]

55°C의 온도에서 거울상 이성질체 과량은 99.5%로부터 94.3%로 약 5% 정도 약간 감소되었다. 셀록사이드는 고수율(81.8%)로 제조되었지만, 약간 낮은 순도(97.8%)를 지녔다.

[0322]

[0322] 실시예 9 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 산화제의 첨가시간의 영향

[0323]

산화반응의 거울상 이성질체 선택성에 대한 산화제의 첨가시간의 효과를 실험했다. 따라서, 큐멘 하이드로퍼록사이드(CuOOH)는 5분 또는 40분에 첨가되었고(이 분석에서, 산화제는 에틸아세테이트 내에 희석됨), 다른

매개 변수들은 상기의 일반 공정에서 정의된 바와 같고, 반응은 에틸아세테이트 내에서 실행되었다.

표 10

실험번호	시간 (분)	E.e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	5	99	>99.5	79.2
2	40*	>99.8	99.5	64.7

E.e. = 거울상 이성질체 과량 ; * CuOOH 는 에틸아세테이트내에 희석되었다.

[0324]

산화제의 첨가시간은 거울상 이성질체 선택성 또는 순도에 대하여 큰 영향을 갖지 않는다.

[0326]

실시예 10 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 키랄 리간드 성질의 영향

[0327]

표 11에 분석된 키랄 리간드들과 용매들을 나타내었고, 다른 매개 변수들은 상기 일반 공정에서 정의한 바와 같다.

표 11

실험번호	키랄 리간드	용매	E.e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	(S,S)-(-)-DET	에틸아세테이트	99	>99.5	79.2
2	(S,S)-(-)-DET	톨루엔	>99.5	>99.5	88.4
3	(R,R)-(+)-DET	톨루엔	98.6	>99.5	98.5
4	(S,S)-(-)-DIT	에틸아세테이트	92.5	99.2	73.9

E.e. = 거울상 이성질체 과량 ; DET = 디에틸 타르트레이트; DIT = 디이소프로필 타르트레이트

[0328]

선택된 실험 조건들에서, 키랄 리간드로서 디에틸 타르타레이트 또는 디이소프로필 타르타레이트를 사용한 경우에, 92.5%와 동등하거나 또는 98 ~ >99.5% 범위의 거울상 이성질체 선택성 및 99.2 ~ >99.5% 범위의 순도가 얻어졌다.

[0330]

실시예 11 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 시약들의 도입순서와 온도의 영향.

[0331]

다음의 실험들은 에틸아세테이트 내에서 수행되었다. 사용된 양은 상기의 일반적 프로토콜에서 정의된 바와 같다.

표 12

실험번호	시약 도입 : 순서 및 온도						E.e. %	순도 %	수율 %
	1/T	2/T	3/T	4/T	5/T	6/T			
1	DET / 20°C	SA / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	Et ₃ N / 20°C	CHP / 20°C	99.4	99.7	67.2
2	DET / 20°C	SA / 20°C	Et ₃ N / 50°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	CHP / 20°C	99.6	99.8	78.9
3	DET / 20°C	SA / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	Et ₃ N / 50°C	H ₂ O / 50°C	CHP / 20°C	99.6	99.7	77.6
4	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	SA / 50°C	Et ₃ N / 20°C	CHP / 20°C	98.8	99.6	64.2
5	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	SA / 20°C	Et ₃ N / 20°C	CHP / 20°C	99.0	99.6	69.0
6	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	Et ₃ N / 20°C	SA / 20°C	CHP / 20°C	98.6	99.4	68.4
7	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	Et ₃ N / 50°C	SA / 50°C	CHP / 20°C	98.8	99.7	77.5
8	DET / 20°C	SA / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	Et ₃ N / 50°C	CHP / 20°C	99.0	99.7	78.1

E.e. = 거울상 이성질체 과량; DET = (S,S)-(-)디에틸 타르트레이트

Ti(OiPr)₄ = 티타늄테트라이소프로포록사이드 ; SA = 세파이드 아미드; Et₃N = 트리에틸아민;

CHP = 큐멘 하이드로퍼록사이드

[0332]

[0333]

트리에틸아민이 산화제보다 먼저 첨가되는 한, 시약들의 도입순서와 온도는 연구된 세파이드 아미드의 비대칭 산화반응의 거울상 이성질체 선택성(98.6~99.6% 범위)과 순도(99.4~99.8% 범위)에 단지 약간의 영향만을 미쳤다.

[0334]

실시예 12 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 반응혼합물내의 산화제의 접촉시간의 영향

[0335]

실험은 용매인 에틸아세테이트내에서 상기 일반적인 공정에 따라서 실행되었다. 실온에서의 산화제와 반응혼합물 사이의 접촉시간을 연구하였다.

표 13

실험번호	접촉시간	E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드 (%)	세파이드 아미드 (%)
1	30 분	99.6	99.66	0.04	0.28
2	1 시간	99.6	99.77	0.05	0.17
3	2 시간	99.6	99.75	0.06	0.17
4	3 시간	98.8	99.78	0.06	0.15
5	4 시간	97.0	99.73	0.07	0.16
6	5 시간	96.4	99.83	0.07	0.09
7	6 시간	96.8	99.82	0.07	0.09
8	20.5시간	95.5	99.77	0.10	0.12
9	24 시간	94.6	99.85	0.08	0.07
10	48 시간	94.2	99.85	0.09	0.06

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0336]

반응의 전체 수율은 76.8%였다. 산화제와 다른 시약들 사이의 접촉시간은 반응의 거울상 이성질체 선택성에 약하게 영향을 미치고, 거울상 이성질체 선택성은 시간이 지남에 따라서 약간 감소되었으나(>94%까지), 허용 가능한 수준을 유지하였다.

[0338] 순도는 시간이 지남에 따라서 높게 유지 되었다(99.66%로부터 99.85%까지 증가). 설파이드 아미드가 시간이 지남에 따라서 0.28%로부터 0.1%까지 감소되는 반면, 설휴아미드의 수준은 48시간 동안 0.04%로부터 0.1%까지 다소 증가하였다. 순도에 대한 거울상 이성질체 선택성의 가장 좋은 비율은 반응 혼합물 내로 산화제가 도입된 후 3시간 내에 얻어졌다.

[0339] 실시예 13 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 산화제 양의 영향

[0340] 상기에서 정의된 일반적인 실험공정에 있어서, 설파이드 아미드 1당량에 대하여 산화제의 양을 0.9 및 2 당량 사이의 양으로 변화시켰다. 사용된 용매는 에틸아세테이트였다.

표 14

실험번호	CuOOH / 설파이드아미드	Ee %	순도 %	설휴 아미드 %	설파이드 아미드 %	수율 %
1	0.9 / 1	99.2	98.88	0.08	0.91	72.8
2	1 / 1	99.6	99.88	0.02	0.10	72
3	1.1 / 1	99.6	99.87	0.13	<DL	77.5
4	2 / 1	99.5	99.29	0.70	<DL	67.8

E.e. = 거울상 이성질체 과량 ; CuOOH = 큐멘 하이드로퍼록사이드; DL = 검출한계

[0341]

[0342] 표 14에 보고된 결과들은, 반응의 거울상 이성질체 선택성이 99.2%와 동등하거나 또는 그보다 높다는 것을 나타내었다. 순도는 설파이드 아미드(1당량)에 대해 산화제 1당량과 1.1당량이 반응혼합물 내로 첨가되었을 때에, 특히 99.87%와 동등하거나 그 이상이었다. 산화제 1당량에 대하여, 검출된 설휴의 백분율은 0.02% 정도로 낮았다. 설파이드의 양은 산화제 1.1~2당량에 대하여 검출한계 이하이었다.

[0343] 실시예 14 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 키랄 리간드 양의 영향

[0344] 상기에서 정의된 일반적인 실험 프로토콜에서, 키랄 리간드 [(S,S)-(-)디에틸 타르트레이트]의 양을 키랄 리간드 티타늄 착물에 있어서의 티타늄 이소프로포사이드 1당량에 대하여 1당량과 2당량 사이에서 변화시켰다. 사용된 용매는 에틸아세테이트였다.

표 15

실험번호	DET/Ti/H ₂ O	E. e. (%)	순도 (%)	수율 (%)
1	2 / 1 / 0.5	99.4	99.7	71.4
2	1.5 / 1 / 0.5	94.8	99.7	76.9
3	1 / 1 / 0.5	69.4	-	-

E.e. = 거울상 이성질체 과량; DET=[(S,S)-(-) 디에틸 타르트레이트; Ti = 티타늄이소프로포사이드;

- = 측정되지 않음

[0345]

[0346] 키랄 리간드 티타늄 착물 화학양론이 1.5/1/0.5~2/1/0.5 범위인 경우에, 95%에 가깝거나 또는 99%보다 높은 거울상 이성질체 선택성과 99%보다 더 높은 순도가 얻어졌다.

[0347] 실시예 15 : 비대칭성 산화반응의 재현성

[0348] 상기의 일반적인 프로토콜에서 정의된 바와 같은 디페닐메틸티오아세트아미드의 비대칭성 산화반응의 재현성은, 용매로 사용된 에틸아세테이트 내에서 4가지의 개별적인 실험을 반복하여 분석되었다.

표 16

실험번호	E.e. (%)	순도 (%)	설파이드 아미드(%)	설퐧 아미드(%)	수율 (%)
1	99.6	99.84	0.10	0.05	73.3
2	99.6	99.86	0.05	0.09	74
3	99.6	99.79	0.13	0.05	73.9
4	99.6	99.88	0.10	0.02	72

[0349] E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0350] 표 16에서 알 수 있는 바와 같이, 결과들의 재현성은 높다. 거울상 이성질체 선택성은 99.6%와 동등하거나 또는 이보다 높고, 순도는 99.8%와 동등하거나 또는 이보다 높다는 것을 반복적으로 알 수 있었다. 불순물들의 수준은 매우 낮았는데, 설퐧아미드는 0.02~0.09% 범위로 단지 측정가능한 수준에 불과하였고, 부모 화합물인 설파이드 아미드의 잔류 수준은 0.05~0.13%이었다. 예를 들어, 상응하는 설파이드 산 또는 에스테르 또는 이들의 설퐧 유도체들과 같은 다른 불순물들을 탐색하는 것을 성공하지 못했다.

[0351] 실시예 16 : 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성과 순도에 대한 프로-키랄 설파이드 유도체들의 구조의 영향

[0352] 다음의 프로-키랄 설파이드 유도체들을 상기의 일반적인 공정에 따라 정의된 실험조건들과, 용매로서 에틸아세테이트를 사용하여 분석했다.

표 17

실험번호	프로-키랄 설파이드 유도체들						E.e. %	전환율 (%)
	R1a	R1	R2a	R2	n	Y		
1	H	H	H	H	1	CONH ₂	99.6	~ 100
2	4-F	4'-F	H	H	1	CONH ₂	92.5	99
3	H	H	H	H	1	CONHCH ₃	96.4	~ 97
4	H	H	H	H	1	CONHCH ₂ Ph	~ 93	~ 97
5	H	H	H	H	1	CN	~ 92	~ 94

[0353]

[0354] 결과들은 프로토콜이 상기 화합물들에 적용될 수 있고, 대부분의 경우들에 있어서 92%~99.6% 정도로 높은 거울상 이성질체 선택성과 94%~100% 범위의 우수한 전환율을 제공한다는 것을 나타내었다. 게다가, 거울상 이성질체 전환 및/또는 원하는 거울상 이성질체의 순도를 증가시키기 위하여, 분리된 최종 반응 생성물에 결정화 단계가 적용될 수 있다.

[0355] 실시예 17:

[0356] 실시예 17은 비교예 1~3에 상응한다. 설폭사이드를 제조하기 위해 사용된 일반적인 공정은 상기 기술된 바와 같다.

[0357] 일반적인 공정

[0358] Kagan 등, Organic Syntheses, John Wiley and Sons INC. ed., 1993 ; vol. VIII, 464~467에 기술된 방법에 따른 설파이드의 산화.

[0359] 물(0.27mL, 0.015몰, 1.0당량)을 질소하에서, 무수 염화메틸렌 125mL 중의 디에틸타르트레이트(DET)(6.19g, 0.03몰, 2.0당량)과 티타늄(IV)이소프로포사이드(4.26g, 4.43mL, 0.015몰, 1.0당량)의 용액에 실온(20°C)에서 한방울씩 첨가했다. 노란색 용액이 균일하게 될 때까지(30분) 교반을 계속 유지하고, 설파이드(0.03몰, 2.0당량)를 첨가했다. 용액을 -30°C까지 냉각시키고, -30°C에서 50분 동안 접촉을 유지하였다. 그 후에 큐멘 하이드로퍼록사이드(4.57g, 5.0mL, 0.03mol, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 15시간 동안 -25°C로 유지했다. 그 후에, 물 5mL를 첨가하고, 용액을 1시간 30분 동안 교반했다. 매질을 클라셀(clarcel) 위에서 여과하고, 얻어진 설파이드에 따라 여액을 처리했다. 예를 들면, 디페닐메틸티오아세트산의 설파이드가 생성될 때에는, 화합물을 K_2CO_3 (0.6M)의 수용액 $3 \times 100mL$ 로 추출했다. 수성 상을 모으고, 클라셀 위에서 여과하고, 클로로하이드릭산 4N($pH=1$)의 수용액 150mL를 첨가하여 산성화시켰다. 형성된 침전물을 프리트 유리(fritted glass) 위에서 여과하고, 물로 세정하고 나서, 35°C에서 진공 건조시켰다.

[0360] 비교예 1 :

[0361] $X=-NH_2, -OCH_3, -OH$ 에 따른 $n=1$ 인 일반식(Ⅱ)의 설파이드들의 비대칭성 산화반응의 거울상 이성질체 선택성

[0362] 비교예들을 위한 상기의 일반적인 공정을, 설파이드로서 디페닐메틸티오아세트아미드, 메틸디페닐메틸티오아세테이트 또는 디페닐메틸티오아세트산에 적용하고, (R,R)-DET 또는 (S,S)-DET 중의 어느 것을 사용했다.

표 18

전구체	DET	Ee %	전환율 (%)
디페닐메틸티오아세트아미드	(R,R)-(+) -DET	42	90
메틸디페닐메틸티오아세테이트	(R,R)-(+) -DET	10	40
디페닐메틸티오아세트산	(R,R)-(+) -DET	50	70
디페닐메틸티오아세트산	(S, S)-(-) -DET	50	83

[0363]

비교예 2 :

[0365] 디페닐메틸티오아세트산의 산화반응의 거울상 이성질체 선택성에 대한 산화제 양의 영향

[0366] 비교예들을 위한 상기의 일반적인 공정을, 큐멘 하이드로퍼록사이드의 양을 1당량으로부터 4당량으로 변화시키면서 디페닐메틸티오아세트산에 적용했다.

표 19

큐멘 하이드로퍼록사이드(eq)	Ee (%)	전환율 (%)
1	50	83
2	50	92
4	50	97

[0367]

[0368] Kagan의 공정에 따르면, 산화제 양의 증가는 설파이드로의 설파이드의 전환율을 향상시키지만, 반응의 거울상 이성질체 선택성을 향상시키지는 못한다.

비교예 3 :

[0370] 디페닐메틸티오아세트산의 산화반응의 거울상 이성질체 선택성에 대한 티타늄 키랄 착물의 화학양론의 영향

[0371] 비교예들을 위한 상기의 일반적인 공정을, 키랄 티타늄 착물 (S,S)-(-)-DET/Ti/H₂O의 화학양론을 변화시키면서 디페닐메틸티오아세트산에 적용했다.

표 20

(S,S)-(-)-DET / Ti / H ₂ O	Ee (%)	전환율 (%)
2 / 1 / 1	50	92
2 / 1 / 0	0	97
4 / 1 / 0	0	97

[0372]

[0373] Kagan의 공정을 따르면, 거울상 이성질체 선택성을 얻기 위하여 물이 필요하다.

[0374]

실시예 18~24

[0375]

선택적인 재작업 공정들의 실시예들에 상응하는 실시예들 18~23은, 비대칭성 산화반응의 결과로서 얻어지고, 다음중 어느 것을 얻기 위해서, 및/또는 예를 들면, 최초의 프로-카랄 설파이드 및/또는 셀폰과 같은 불순물들을 제거함으로써 고도의 순도를 얻기 위해서, 여과에 의해 분리된 최종 결정화 생성물에 적용될 수 있다:

[0376]

- 목표로 하는 거울상 이성질체가 풍부한 거울상 이성질체 형태,

[0377]

- 거울상 이성질체의 특정의 다형태.

[0378]

하기에서 사용된 바와 같이, 형태 I, II 및 IV는 WO 2004/060858에 개시된 (-)-모다피닐의 다형태를 의미한다.

[0379]

실시예 18:

[0380]

에탄올 95%(20~25ml; 4~5부피)와 풍부한 (-)-모다피닐 거울상 이성질체(5g; 0.018몰)를 포함하는 혼탁액을 5분 동안 교반하에서 환류시켰다. 얻어진 용액을 처음에는 실온(25°C)까지 냉각하고, 그 후에 4°C에서 1 또는 2시간 동안 유지하였다. 결정화된 셀록사이드를 진공하에서 여과하고, 차가운 에탄올(95%)로 세척하고, 40°C의 오븐에서 진공 건조시켰다. 결과들은 표 21에 보고되어 있다.

표 21

실험번호	초기			최종		
	E.e. (%)	순도 (%)	다형태	E.e. (%)	순도 (%)	다형태
1	93.0	-	-	98.6	-	-
2	91.6	-	-	99.1	-	-
3	94.0	-	-	98.4	99.5	I
4	98.8	99.4	II	99.0	99.6	I
5	95.4	99.9	-	97.2	99.8	I
6	96.8	99.5	I	98.0	99.7	I

E.e. = 거울상 이성질체 과량 ; - : 측정되지 않음

[0381]

표 21에 나타난 바와 같이, 거울상 이성질체 과량은 에탄올/H₂O(95/5) 혼합물 내에서의 결정화에 의해 증가되었다. 그러한 처리로 (-)-모다피닐 다형태 I이 만들어진다.

[0383]

실시예 19:

[0384]

실시예 18에 기술된 실험 조건들에 따라서, 거울상 이성질체가 풍부해진 (-)-모다피닐의 결정화는 테트라하이드로퓨란/H₂O(95/5) 및 아세톤/H₂O(95/5) 혼합물 내에서 실행되었다.

표 22

실험번호	용매	초기			최종		
		E.e. (%)	설파이드 아미드 (%)	설폰 아미드(%)	E.e. (%)	설파이드 아미드 (%)	설폰 아미드(%)
1	THF/H ₂ O (95/5)	94.2	1.10	1.90	99.8	ND	0.40
2	THF/H ₂ O (95/5)	94.8	0.12	0.11	99.4	ND	0.10
3	Acetone/ H ₂ O (95/5)	94.8	0.06	0.24	98.2	ND	0.30

E.e. = 거울상 이성질체 과량 ; ND : 측정되지 않음

[0385]

표 22에 보고된 결과들은 검출한계 이하에서 프로-키랄 설파이드 아미드의 감소 뿐만 아니라 거울상 이성질체 과량의 증가를 나타낸다. 또한 설폰아미드의 양도 감소되었다.

[0387]

실시예 20:

[0388]

거울상 이성질체가 풍부해진 (-)-모다피닐(12.15g; 0.044몰)과 THF(122mℓ)의 혼탁액을 용해가 완결될 때까지 교반하에서 서서히 가열한 후 환류했다. 용액을 0°C까지 -0.5°C/분의 조절속도로 냉각하고, 이 온도를 45분 동안 유지했다. 결정화된 설품사이드를 여과하고, 진공하 40°C에서 건조했다. 결과들은 표 23에 보고되어 있다.

[0389]

수율: 77.1%

표 23

초기				최종			
E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드 (%)	설파이드 아미드 (%)	E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드 (%)	설파이드 아미드 (%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.71	0.05	0.01

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0390]

상기 기술된 실험조건들에서, 추가의 결정화 단계는 거울상 이성질체 과량과 순도의 전체 %를 증가시키는 반면, 미처리된 잔류 프로-키랄 설파이드 아미드 수준뿐만 아니라 형성된 설폰의 수준도 감소되었다.

[0392]

실시예 21:

[0393]

디클로로메탄 180mℓ를 포함하는 250mℓ 플라스크에, 거울상 이성질체가 풍부해진 (-)-모다피닐(10g; 0.036몰) 형태II를 첨가했다. 혼합물을 가열 환류시키고, 용액이 얻어질 때까지 교반했다. 용매 125mℓ를 딘-스탁 확장기 내에서 응축시켰다. 남아있는 혼탁액을 실온까지 냉각시키고, 그 후에 1시간 동안 빙수조 내에 두었다. 결정화된 설품사이드를 여과 제거하고, 진공하 40°C에서 건조시켰다.

[0394]

수율: 84.6%

표 24

초기				최종			
E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드(%)	설파이드 아미드(%)	E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드(%)	설파이드 아미드(%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.71	0.03	0.02

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0395]

[0396] 상기 기술된 실험조건들에서, 결정화 단계는 순도수준을 증가시켰다. 설폰아미드와 프로-카랄 설파이드 아미드의 수준은 이 추가처리 후에 감소되었다. 최종 설품사이드는 다형태 IV로 결정화되었다.

[0397]

실시예 22:

[0398] 아세토니트릴(100ml)중의 거울상 이성질체가 풍부해진 (-)-모다피닐(10g; 0.036몰)의 혼탁액을 완전히 용해될 때까지, 교반하에서(350rpm) 가열 환류시켰다. 그 후에, 용액을 -0.5°C/분의 속도로 0°C까지 냉각시키고, 약 1시간 동안 교반했다(350rpm). 결정화된 설품사이드를 여과제거하고, 진공하 40°C에서 건조시켰다.

[0399]

수율: 69.3%

표 25

초기				최종			
E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드(%)	설파이드 아미드(%)	E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드(%)	설파이드 아미드(%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.90	0.02	0.03

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0400]

[0401] (-)-디페닐메틸설피닐아세트아미드가 100% 거울상 이성질체 과량으로 얻어졌고, 설폰아미드와 프로-카랄 설파이드 아미드 수준은 추가의 결정화 처리 후에 감소되었다.

[0402]

실시예 23:

[0403] 에틸아세테이트(150ml) 중의 거울상 이성질체가 풍부해진 (-)-모다피닐(10g; 0.036몰)의 혼탁액을 교반하(350rpm)에서 가열 환류시켰다. 그 후에 메탄올(25ml)을 첨가해서 완전히 용해시켰다. 그 다음에, 용액을 -0.5°C/분의 속도로 0°C까지 냉각시키고, 45분 동안 교반했다(350rpm). 결정화된 설품사이드를 여과제거하고, 진공하 40°C에서 건조시켰다.

표 26

초기				최종			
E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드(%)	설파이드 아미드(%)	E.e. (%)	순도 (%)	설폰 아미드(%)	설파이드 아미드(%)
99.2	98.50	0.25	0.28	99.8	99.54	0.04	0.03

E.e. = 거울상 이성질체 과량

[0404]

[0405] 표 26에 보고된 바와 같이, 에틸아세테이트와 메탄올 혼합물을 중에서의 결정화 단계는 설폰아미드와 프로-카랄 설파이드 아미드 수준을 각각 84% 및 89%로 감소시켰다.

[0406]

실시예 24: 디페닐메틸티오아세트아미드의 합성

[0407]

[0407] 임펠러 교반기와 가스 도입관이 장착된 반응기에 실온에서 메틸디페닐메틸티오아세테이트(100g; 1당량)와 메탄올(300ml; 3부피)을 채웠다. 이 혼합물을 35°C까지 가열했다. 암모니아(7당량)를 3시간 내에 도입하고, 혼

합물을 암모니아 3당량을 첨가하기 전에 16시간 동안 35°C에서 접촉시켰다. 반응이 완료되었을때, 혼합물을 25°C까지 냉각하고 물(90ml; 0.9부피)을 첨가했다. 혼합물을 여과하고, 진공하에서 건조시켰다.

[0408] 수율: 83%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ H 7.41 (d, 4H, H arom), 7.32 (t, 4H, H arom), 7.25 (t, 2H, H arom), 6.53 (s, 1H, NH₂), 6.22 (s, 1H, NH₂), 5.18 (s, 1H, CH), 3.07 (s, 2H, CH₂).

[0409]