

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호
WO 2016/133317 A1

(43) 국제공개일
2016년 8월 25일 (25.08.2016)

- (51) 국제특허분류:
C07C 303/36 (2006.01) C07C 311/08 (2006.01)
C07C 303/42 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/001474
- (22) 국제출원일: 2016년 2월 15일 (15.02.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0024334 2015년 2월 17일 (17.02.2015) KR
15174617.9 2015년 6월 30일 (30.06.2015) EP
- (71) 출원인: (주)아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 140-777 서울시 용산구 한강대로 106, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 우병영 (WOO, Byoung Young); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 이기화 (LEE, Ki-Wha); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 신광현 (SHIN, Kwang-Hyun); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 박미영 (PARK, Miyoung); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 정경미 (JUNG, Kyoungmi); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 최준호 (CHOI, Joonho); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 최계영 (CHOI, Gyeyoung); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 조원경 (CHO,

Wonkyung); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 박영호 (PARK, Young-Ho); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR).

- (74) 대리인: 김순영 (KIM, Sun-young); 110-727 서울시 중로구 종로 5길 58 석탄회관빌딩 10층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: CHIRAL RESOLUTION METHOD OF N-[4-(1-AMINOETHYL)-PHENYL]-SULFONAMIDE DERIVATIVES

(54) 발명의 명칭 : N-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체의 카이랄 분할 방법

(57) Abstract: The present specification relates to a chiral resolution method of a stereoisomer mixture, comprising a step of mixing a stereoisomer mixture of compounds, in which an amine group is bound to an asymmetric carbon atom, with a chiral auxiliary and salt-forming auxiliary compound, wherein the chiral auxiliary is an O,O'-diacetyltartaric acid derivative, more specifically, a 2,3-dibenzoyl-tartaric acid or an O,O'-di-p-toluoyl tartaric acid, the salt-forming auxiliary compound is mandelic acid or camphorsulfonic acid, and an optical isomer having a high level of optical purity can be obtained by using the method. Therefore, according to one aspect of the present invention, the method can be useful in the pharmaceutical or cosmetic field when preparing an optical isomer having a high optical purity.

(57) 요약서: 본 명세서는 비대칭 탄소원자에 아민기가 결합된 화합물의 입체이성질체 혼합물을 카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물과 혼합시키는 단계를 포함하는 입체이성질체 혼합물의 카이랄 분할 방법에 관한 것이다. 이때, 카이랄 보조체는 O,O'-디아실타르타르산 유도체산, 보다 구체적으로 2,3-디벤조일-타르타르산 또는 O,O'-디-p-톨루오일 타르타르산이고, 염-형성 보조 화합물은 만델산 또는 캄포르술폰산이며, 이러한 방법에 의하면 높은 수준의 광학 순도를 가지는 광학 이성질체를 얻는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명의 일 측면에 따른 방법은 약학 또는 화장품 분야에서 높은 광학 순도를 갖는 광학 이성질체를 제조하고자 하는 경우에 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2016/133317 A1

명세서

발명의 명칭: N-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체의 카이랄 분할 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 N-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체의 카이랄 분할 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 최근 입체적으로 순수한 화합물에 대한 수요가 급속도로 증가하고 있다. 이러한 순수한 입체이성질체에 대한 한 가지 중요한 용도는 약제산업에서의 합성을 위한 중간물질로서의 용도이다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 약물이 라세미 약물 혼합물에 비해서 많은 이점이 있다는 것이 점차 명백해지고 있다. 이러한 이점[문헌예: Stinson, S.C., Chem Eng News, Sept. 28, 1992, pp. 46-79]은 종종 거울상이성질체적으로 순수한 화합물과 연관되는 더 적은 부작용 및 더 큰 효능을 포함한다.
- [3] 예를 들면, 트리아디메놀(Triadimenol)은 4가지 이성질체가 있을 수 있는데 (-)-(1S,2R)-이성질체는 (+)-(1R,2R)-이성질체 그리고 (-)-(1S,2S)-이성질체는 (+)-(1R,2S)-이성질체 보다 각각 활성이 크다. 디클로로부트라졸(Dichlorobutrazole)은 4개의 이성질체 중에서 (1R,2R)-이성질체가 활성이 큰 것으로 알려져 있다. 또한 에타코나졸(Etaconazole)의 화합물도 (+)-(2S,4S)- 및 (-)-(2S,4R)-이성질체가 다른 이성질체에 비해서 살균효과가 높은 것으로 알려져 있다.
- [4] 그러므로, 활성이 큰 한 이성질체만을 선택적으로 제조할 수 있다면 적은 양을 사용하여 높은 효과를 얻을 수 있고, 따라서 화학물질의 사용으로 인한 환경오염을 줄일 수 있는 장점이 있다. 특히 의약품의 경우 한 이성질체가 인체에 독성을 나타낼 때 선택적으로 한 이성질체만 제조하는 것이 매우 중요하다.
- [5] 따라서, 의약, 제약, 생화학 관련산업 등의 분야에 있어서는 단위당의 약효 향상이나 부작용에 의한 약해 방지를 목적으로 하여 광학적으로 순수한 화합물을 조제하는 것이 극히 중요한 과제로 되어 있다.
- [6] 그러나, 여전히 많은 의약들은 원하지 않는 거울상 이성질체의 존재 때문에 불가피한 부작용을 가지고 있는 라세미 화합물들로서 사용되고 있다[문헌예: Nguyen, et al., Chiral Drugs: An Overview, Int. J. Biomed. Sci., 2 (2006) 85-100]. 몇몇 기술들이 예비 또는 분석적인 스케일의 카이랄 분할을 위해 이용될 수 있지만, 이는 원하는 라세미체에 따른 분할 기술을 발견하는데는 엄청난 시간과 노력이 소요된다. 만약 거울상 이성질체를 분할(분리)하는데 성공하더라도, 그 다음의 어려움, 즉 산업적 규모로 카이랄 분할을 가능하게 하도록 하기 위한

문제에 당면하게 될 것이다.

- [7] 예를 들면 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체를 포함하는 바닐로이드 길항제들은 순수한 입체이성질체에 대한 효능이 밝혀져 있다[문헌예: WO2008-013414 A1, WO2007-133637 A2, WO2007-129188 A1, WO2010-010934 A1].
- [8] 이러한 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체에 대한 단일이성질체를 제조하기 위한 합성방법은 엘만 보조체를 이용한 비대칭 합성방법으로 알려져 있다. 그 예로서 WO2008-013414 A1, WO2007-133637 A2, WO2007-129188 A1, 및 WO2010-010934 A1에는 엘만 보조체를 도입과 이를 활용한 비대칭 환원을 유도함으로써 원하는 입체이성질체를 얻을 수 있는 방법을 제시하고 있다. 하지만 이러한 방법은 광학순도(enantiomer excess, %ee)를 높이기 위해서 저온반응을 유지해야 하며 반응종결과정에서 과도한 수소발생과 발열을 수반하기 때문에 위험성이 따르며 또한 반응종결 후 과도한 유기 및 무기 폐기물이 발생하여 처리하는 과정 및 경제적인 측면에서 한계가 있다.

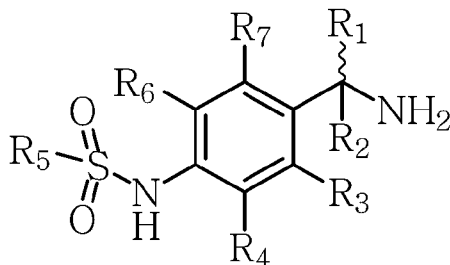
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체의 비대칭 합성 방법과 관련된 종래기술은 보고되어 있지만 상업적 수준으로 활용하기 위한 제조법은 경제성 및 안전성으로 인해 아직 확립되지 않았다. 이에 본 명세서에서는 상기의 종래 비대칭 합성 방법의 문제점들을 해결하고 경제성과 공정의 안전성이 고려된 방법으로서, 입체이성질체 혼합물을 높은 광학 순도를 가지는 *S* 또는 *R* 형 화합물로 카이랄 분할하는 신규 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 일측면에 있어서, 하기 화학식 1의 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체:
- [11] [화학식 1]
- [12]



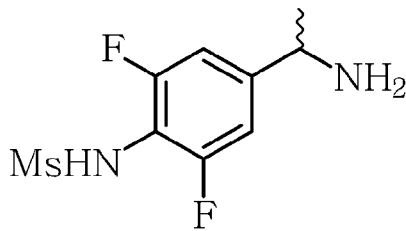
- [13] 를 *O,O'*-디아실타르타르산 유도체(카이랄 보조체의 일 예)와 가용성 염 형성산(염-형성 화합물의 일 예)을 이용하여 높은 광학 순도를 가지는 각각의 화합물로 분리하는 방법을 제공한다. 일 실시예로, (i) 극성 양자성 용매 내에서 (*R,S*)-*N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체와 가용성 염 형성

산(염-형성 화합물의 일 예), 그리고 광학활성을 가지는 *O,O'*-디아실타르타르산 유도체(카이랄 보조체의 일 예)를 혼합하여 (R)- 또는 (S)- 형의 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 디아실 타르트레이트 염 또는 이의 용매화물을 높은 광학 순도로 제조한 후에, (ii) 제조된 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 염 또는 용매화물을 염기로 유리시키는 과정을 포함하는 (R,S)-*N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드로부터 높은 광학 순도를 가지는 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드로 분리하는 방법에 관한 것이다.

- [14] 이러한 방법에 따르면 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-술폰아미드 유도체를 용이하게 높은 광학 순도를 가지는 각각의 화합물로 분할하는 것이 가능하다.
- [15] *N*-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄술폰아미드는 다음 화학식 2로 표시되는 화합물의 일반명으로써, TRPV1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, 또는 capsaicin receptor, vanilloid receptor 1) 길항제로 작용하는 화합물을 제조하기 위한 중간체로 유용한 것으로 알려져 있다.

[16] [화학식 2]

[17]



- [18] 상기 화학식 2로 표시되는 바와 같이 *N*-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄술폰아미드는 아민기와 결합한 탄소가 비대칭 탄소(Chiral center)로서 존재하는 카이랄 화합물이다.

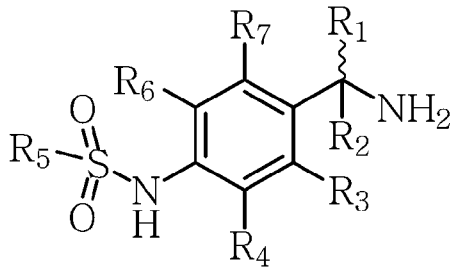
발명의 효과

- [19] 본 발명의 일 측면에 따른 카이랄 분할 방법에 따르면 입체이성질체 혼합물, 특히 비대칭 탄소원자에 아민기가 결합된 화합물의 입체이성질체 혼합물을 용이하게 높은 광학 순도를 가지는 화합물로 카이랄 분할할 수 있다. 이러한 방법은 엘만 보조체를 이용한 비대칭 합성방법에 비하여 제조시 안전성과 경제성을 높인 합성방법으로서 동등이상의 광학 순도로 카이랄 분할을 수행하고, 또한 염의 수거와 재사용으로 높은 경제성 및 친환경성을 나타낸다. 그러므로, 이러한 방법은 화합물의 카이랄 분할이 필요한 약학, 화장품 분야의 원료 제조에 있어서 유용하게 사용될 수 있다.
- [20] 특히, 본 발명의 일 측면에 따른 방법은 종래 엘만 보조체를 이용한 비대칭 합성방법에 비하여 효율이 높은 제조방법으로 원하는 입체이성질체를 동등이상의 광학순도로 수득하고 대량생산에서 효율적이며 경제적 효과를

나타낸다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 본 발명은 일 측면에 있어서, 화합물의 입체이성질체 혼합물을 (i) 카이랄 보조체(chiral auxiliary), 및 (ii) 염-형성 보조 화합물(auxiliary salt-forming compound)과 용매 하에서 혼합하여, 화합물과 카이랄 보조체의 부분 입체이성질체 염을 침전시키는 단계를 포함하는 입체이성질체 혼합물의 분할(resolution)방법에 관한 것일 수 있다. 일 측면에서, 상기 분할 방법은 카이랄 분할(chiral resolution) 방법에 관한 것일 수 있다.
- [22] 본 발명의 일 측면에 있어서, 본 명세서는 입체이성질체 혼합물의 분할(resolution) 방법으로,
- [23] 하기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물의 입체이성질체 혼합물을
- [24] (i) 카이랄 보조체(chiral auxiliary) 및
- [25] (ii) 염-형성 보조 화합물(auxiliary salt-forming compound)과 용매하에서 혼합하여, 화학식 1의 구조를 가지는 화합물과 카이랄 보조체의 부분 입체이성질체 염을 침전시키는 단계를 포함하는 입체이성질체 혼합물의 분할방법을 제공한다.
- [26] [화학식 1]
- [27]

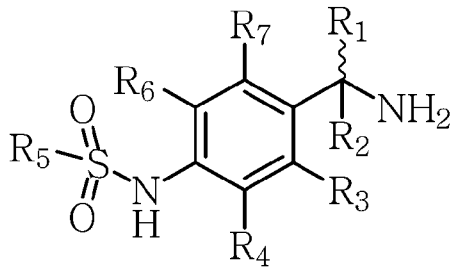


- [28] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 화학식 1의 구조를 가지는 화합물의 입체이성질체를 거울상 초과량으로, 구체적으로 높은 광학 순도로 제공할 수 있다.
- [29] 본 명세서에서 용어 "거울상 초과량으로(in enantiomeric excess)" 는, 일반적으로 거울상 이성질체의 비율의 모든 증가를 포함한다. 따라서, 라세미 혼합물대비 거울상 초과량뿐만 아니라, (라세미체 내에서)거울상 이성질체들의 비가 1:1이 아닌 혼합물 대비 하나의 거울상 이성질체가 나머지 다른 하나에 비해 증가된 것까지 모두 포함한다. 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 용어 거울상 초과량으로는 구체적으로, 광학 순도값("%ee")이 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상인 것일 수 있다.
- [30] 본 명세서에서, 용어 "높은 광학 순도"는 본 발명의 기술분야에서 잘 알려진 용어로, 일 측면에서 상기 용어 "높은 광학 순도"는 광학 순도값("%ee")이 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상인 것일 수 있다.

- [31] 본 발명의 일 측면은, 입체이성질체 혼합물의 카이랄 분할(chiral resolution) 방법으로, 입체이성질체들과 가용성 염 형성 산(염-형성 화합물의 일 예)의 혼합물과 광학활성을 갖는 *O,O'*-디아실타르타르산 유도체(카이랄 보조체의 일 예)를 혼합하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [32] 본 명세서에서, 용어 "염-형성 화합물"은 입체이성질체들의 혼합물을 분할하고자 하는 화합물뿐만 아니라, 상기 입체이성질체들의 혼합물의 광학 순도를 증가시키는 것을 보조하는 화합물을 모두 포함한다. 상기 염-형성 화합물에서 거울상이성질체와 함께 형성된 염과 카이랄 보조체간의 상이한 용해도는 입체이성질체들의 혼합물을 분할하는 것을 도와주기 위해 사용될 수 있다. 염-형성 화합물은 상기 화합물들의 산 또는 염일 수 있으며, 상기 입체이성질체들의 혼합물의 용해도를 증가시킬 수 있어 분할되도록 할 수 있다. 상기 염-형성 화합물은 상기 카이랄 보조체와 비용해성 염을 형성하지 못한 거울상 이성질체를 용해시켜 석출되지 않도록 하여 거울상 이성질체의 비용해성 염을 거울상 초과량으로 수득하는 것을 보조하는 화합물을 의미할 수 있다.
- [33] 본 발명의 일 측면에 있어서, 염-형성 화합물의 일 예인 가용성 염-형성 산은 만델산(mandelic acid), 캄포르술폰산(camphorsulfonic acid), 그들의 입체 이성질체, 및 그들이 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다. 본 명세서에서 카이랄 보조체는 본 발명의 기술분야에 속하는 통상의 기술자가 자명하게 인식할 수 있는 것으로서, 구체적으로 유기 화합물의 합성에 있어서 합성의 입체화학적 결과를 조절하기 위하여 그 합성 과정에 일시적으로 통합되는 화합물 또는 유닛(unit)을 의미할 수 있으며, 이러한 카이랄 보조체는 하나 이상의 일련의 반응들의 입체적 선택성을 결정하기 위해 보조제로서 존재할 수 있다(위키피디아 chiral auxiliary 페이지 참조(http://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_auxiliary)). 또한, 본 명세서에서 카이랄 보조체는 카이랄산과 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [34] 본 발명의 일 측면에 있어서, 카이랄 보조체는 *O,O'*-디아실타르타르산 유도체(*O,O'*-diacyltartaric acid derivative)일 수 있다. 상기 카이랄 보조체는 2,3-디벤조일 타르타르산(2,3-dibenzoyl tartaric acid), *O,O'*-디-*p*-톨루오일 타르타르산(*O,O'*-di-*p*-toluoyl tartaric acid), 그들의 입체이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [35] 본 발명의 일 측면에 있어서, 2,3-디벤조일-타르타르산은 서로 광학 이성질체인 (+)-2,3-디벤조일-D-타르타르산 또는 (-)-2,3-디벤조일-L-타르타르산 일 수 있고, *O,O'*-디-*p*-톨루오일 타르타르산은 서로 광학 이성질체인 (+)-*O,O'*-디-*p*-톨루오일-D-타르타르산 또는 (-)-*O,O'*-디-*p*-톨루오일-L-타르타르산 일 수 있다. 이러한 타르타르산 유도체의 경우, D형과 L형을 각각 또는 혼합사용 가능하나, 서로 혼합하지 않고 사용하는 것이 바람직하다. 타르타르산 유도체의 광학 이성질체 D형과 L형을 조합하여 본 발명의 일 측면에 따른 방법에서 사용할

- 경우 광학 순도 값이 D형 또는 L형을 각각 사용하는 것보다 낮아진다.
- [36] 본 발명의 일 측면에 있어서, 만델산은 서로 광학 이성질체인 D-만델산, L-만델산 또는 그들의 조합일 수 있고, 캄포르술폰산은 서로 광학 이성질체인 (1R)-(-)-10-캄포르술폰산, (1S)-(+)-10-캄포르술폰산 또는 그들의 조합일 수 있다. 하기 실험예에 따르면 만델산 또는 캄포르술폰산의 광학이성질체 형태는 최종 생성물의 광학 이성질체 형태에 미치는 영향이 작으며, 서로 다른 만델산 또는 캄포르술폰산의 광학 이성질체 또는 그들의 조합을 사용하여도 모두 높은 광학 순도로 최종 생성물을 수득하는 것이 가능하다.
- [37] 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체이성질체 혼합물은 비대칭 탄소원자(asymmetric carbon atom)를 가지는 화합물의 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 비대칭 탄소원자를 가지는 화합물은 아민기가 결합된 것일 수 있다. 구체적으로 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 화합물은 아민기 외에 비대칭 탄소원자에 결합된, 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 갖는 것일 수 있다. 또한, 구체적으로 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 비대칭 탄소원자를 가지는 화합물은 하기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물 일 수 있다.
- [38] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 입체이성질체 혼합물로부터 R형 또는 S형 광학 이성질체를 높은 광학 순도로 얻는 방법일 수 있다.
- [39] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 카이랄 보조체가 (+)-2,3-디벤조일-D-타르타르산, (+)-O,O'-디-p-톨루오일-D-타르타르산 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나인 경우, 화합물의 R형 광학 이성질체를 높은 거울상 초과량으로 얻는 방법일 수 있다.
- [40] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 카이랄 보조체가 (-)-2,3-디벤조일-L-타르타르산, (-)-O,O'-디-p-톨루오일-L-타르타르산 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나인 경우, 화합물의 S형 광학 이성질체를 높은 거울상 초과량으로 얻는 방법일 수 있다.
- [41] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 염-형성 화합물은 D-만델산, L-만델산, (1R)-(-)-10-캄포르술폰산, (1S)-(+)-10-캄포르술폰산, 또는 그들의 조합일 수 있다.
- [42] 본 발명의 일 측면에 있어서, 아민기가 비대칭 탄소원자에 결합된 화합물은 하기 화학식 1의 구조를 가지는 것일 수 있다.
- [43] [화학식 1]

[44]

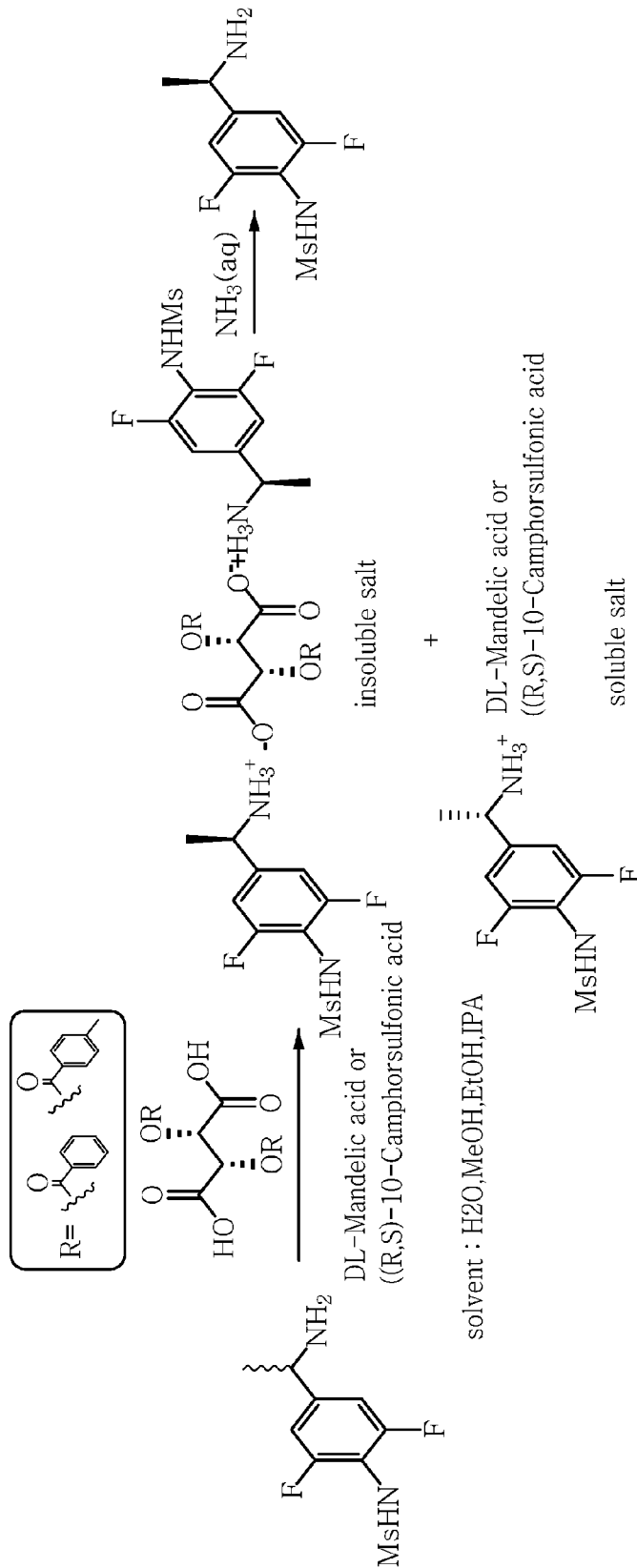


- [45] 상기 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 H; -NH₂; C₁₋₆의 알킬기; C₂₋₆의 알켄일(alkenyl)기; C₂₋₆의 알키닐(alkynyl)기; 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된 하나이며, 상기 R₁ 및 R₂는 서로 다른 치환기를 가지는 것임.
- [46] 본 발명의 일 측면에 있어서, 할로젠은 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으며, 구체적으로는 F 및 Cl로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [47] 본 발명의 일 측면에 있어서, R₁은 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 및 펜틸기로 구성된 군으로부터 선택된 하나이고, R₂는 수소일 수 있다.
- [48] 본 발명의 일 측면에 있어서, R₁은 메틸기이며, R₃ 및 R₇은 수소이고, R₄, R₅, 및 R₆은 F, Cl, Br, I, 및 C₁₋₆의 알킬기로 구성된 군으로부터 선택된 하나인 것일 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 측면에 있어서, R₄ 및 R₆은 F이고, R₅는 메틸기인 것일 수 있다.
- [50] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 화합물은 N-{4-[(1R/S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설포아미드일 수 있다.
- [51] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 용매는 모든 반응물들을 용해시키는 양으로 첨가되는 것일 수 있다.
- [52] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 용매는 극성 양성 용매(polar protic solvent)일 수 있다.
- [53] 본 발명의 일 측면에 있어서, 극성 양성 용매는 물, C₁₋₁₄ 알코올, 이소프로필 알코올, 아세트산, 니트로메탄, 프로피온산, 포름산, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다. 구체적으로 극성 양성 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로필 알코올로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다. 더 구체적으로, 극성 양성 용매는 메탄올 또는 이소프로필 알코올 일 수 있으며, 더 구체적으로 극성 양성 용매는 이소프로필 알코올 일 수 있다.
- [54] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 극성 양성 용매는 입체이성질체 혼합물의 총 중량 대비 5-15배수일 수 있으며, 구체적으로 7-13배수, 더 구체적으로 9-11배수, 더 구체적으로 10배수일 수 있다. 이때, 상기 배수는 (용매)부피/(입체이성질체)질량 또는 v/w이다.
- [55] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 (iii) 40°C 내지 70°C, 또는 용매 또는 용매 혼합물의 끓는점에서 혼합시키는 것을 포함할 수 있다. 상기 혼합시간은 1

시간 내지 4시간일 수 있다. 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (iii)단계는 환류 교반에 의해 혼합시키는 것일 수 있다.

- [56] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 혼합은 30°C 이상, 40°C 이상, 보다 구체적으로 50°C 이상이거나, 용매 또는 용매 혼합물의 끓는점에서 수행되는 것일 수 있다.
- [57] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 온도는 30°C 이상, 40°C 이상, 50°C 이상, 60°C 이상, 또는 70°C 이상이거나 70°C 이하, 60°C 이하, 50°C 이하, 40°C 이하, 또는 30°C 이하일 수 있다. 구체적으로 상기 온도는 40°C 이상 60°C 이하 일 수 있으며, 더 구체적으로 45°C 이상 55°C 이하 일 수 있고, 더 구체적으로 50°C일 수 있다.
- [58] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 교반 시간은 1시간 이상, 2시간 이상, 3시간 이상, 4시간 이상, 또는 5시간 이상이거나 6시간 이하, 5시간 이하, 4시간 이하, 3시간 이하, 2시간 이하, 또는 1시간 이하일 수 있다. 구체적으로 상기 교반 시간은 2시간 이상 내지 4시간 이하 일 수 있으며, 더 구체적으로 상기 교반 시간은 2시간 30분 내지 3시간 30분 일 수 있고, 더 구체적으로 3시간 일 수 있다.
- [59] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 카이랄 보조체 1 당량(molar equivalent)에 대해 (R형 또는 S형 광학 이성질체를 주어진 비율로 포함하는)화학식 1의 구조를 가지는 화합물 2 당량의 비율로 반응시키는 것일 수 있다. 본 발명의 일 측면에 있어서, 이러한 반응은 하기 반응식 1과 같이 수행되는 것일 수 있다.
- [60] [반응식 1]

[61]



[62] 상기 반응식 1에 따르면, 카이랄 보조체 1분자에 대하여 화학식 1의 화합물 2분자가 결합하고, 이때 결합하는 화합물은 하나의 광학활성을 가지는 것에 해당하며, 이 결합으로 비용해성 염을 형성하여 석출이 가능하게 된다. 반면,

카이랄 보조체와 결합하지 않는 화합물의 경우 염-형성 화합물에 용해되어 석출되지 않는다. 이러한 반응을 통하여 본 발명의 일 측면에 따른 방법은 입체이성질체 혼합물로부터 높은 광학 순도를 가지는 화합물을 분리해 낼 수 있다. 이와 달리 카이랄 보조체 1분자에 대하여 화학식 1의 화합물이 1분자가 반응하여 염을 형성하는 경우에는 본 발명에서 달성하고자 하는 카이랄 분할이 2분자가 반응하는 경우와 달리 잘 이루어지지 않게 된다.

- [63] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 입체이성질체 혼합물과 카이랄 보조체의 당량비는 카이랄 보조체 1분자 당 화학식 1의 구조를 가지는 화합물의 R형 또는 S형 2분자를 반응시키게 하는 당량비일 수 있다.
- [64] 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 카이랄 보조체의 당량비는 0.5 당량 이하, 0.10~0.5당량, 0.15-0.5 당량, 0.25-0.35 당량 또는 0.25 당량일 수 있다.
- [65] 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해, 카이랄 보조체의 당량비는 0.01당량 이상, 0.05당량 이상, 0.10당량 이상, 0.15당량 이상, 0.2당량 이상, 0.25당량 이상, 0.3당량 이상, 0.35당량 이상, 0.4당량 이상, 0.45당량 이상, 0.5당량 이상, 0.55당량 이상, 또는 0.6당량 이상이거나 0.6당량 이하, 0.55 당량 이하, 0.5 당량 이하, 0.45 당량 이하, 0.4 당량 이하, 0.35 당량 이하, 0.3 당량 이하, 0.25 당량이하, 0.2 당량 이하, 0.15 당량 이하, 0.10 당량 이하, 0.05 당량 이하, 또는 0.01 당량 이하 일 수 있다.
- [66] 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 염-형성 화합물의 당량비는 0.50~1.5 당량, 0.75-1.5 당량 또는 0.75-1.0 당량일 수 있다.
- [67] 구체적으로 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 염-형성 화합물의 당량비는 0.5당량 이상, 0.55당량 이상, 0.6당량 이상, 0.65당량 이상, 0.7 당량 이상, 0.75 당량 이상, 0.8 당량 이상, 0.85 당량 이상, 0.9 당량 이상, 0.95 당량 이상, 1.0당량 이상, 1.05당량 이상, 1.1 당량 이상, 1.15 당량 이상, 1.2 당량 이상, 1.25 당량 이상, 1.3 당량 이상, 1.35 당량 이상, 1.4 당량 이상, 1.45 당량 이상, 1.5 당량 이상, 1.55 당량 이상, 또는 1.6 당량 이상 이거나 1.6당량 이하, 1.55당량 이하, 1.5 당량 이하, 1.45 당량 이하, 1.4 당량 이하, 1.35 당량 이하, 1.3 당량 이하, 1.25 당량 이하, 1.2 당량 이하, 1.15 당량 이하, 1.1 당량 이하, 1.05 당량 이하, 1.0 당량 이하, 0.95 당량 이하, 0.9 당량 이하, 0.85 당량 이하, 0.8 당량 이하, 0.75 당량 이하, 0.7 당량 이하, 0.65당량 이하, 0.60당량 이하, 0.55당량 이하, 또는 0.50 당량 이하 일 수 있다.
- [68] 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물을 합한 당량비는 0.6~2.0 당량, 0.75-2.0 당량, 0.8-2.0 당량, 1.0-1.85 당량 또는 1.0-1.35 당량 일 수 있다. 구체적으로, 이러한 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물을 합한 당량비는 상기에 기재된 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물의 당량비를 각각 합한 값일 수 있다.
- [69] 본 발명의 일 측면에 있어서, 염-형성 화합물과 카이랄 보조체를 조합하여 사용하는 경우, 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해, 카이랄 보조체가 염-형성

화합물에 비하여 더 적은 당량비로 조합되는 경우에 더 높은 광학 순도를 수득할 수 있다.

- [70] 본 발명은 일 측면에 있어서, 본 발명의 일 측면에 따른 방법에 의하여 입체이성질체 혼합물로부터 분할되어 수득된 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상, 또는 96% 내지 99%의 거울상 초과량을 가지는 화합물의 입체이성질체 관한 것일 수 있다. 본 발명의 일 측면은, 상기 본 명세서에 개시된 방법에 의한 입체이성질체들의 혼합물을 분할하여 제조된 R 또는 S형 광학 이성질체 화합물을 제공할 수 있다.
- [71] 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체 이성질체는 N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드 또는 N-{4-[(1S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드일 수 있다.
- [72] 본 발명의 일 측면에 있어서, 비대칭 탄소원자(asymmetric carbon atom)는 분자 내의 탄소 원자가 4개의 서로 다른 원자, 원자단 또는 기능기와 결합하고 있는 경우의 탄소를 의미한다. 이러한 비대칭 탄소원자를 포함하고 있는 화합물의 경우 광회전성 또는 광학이성질체를 가진다.
- [73] 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체이성질체 혼합물은 광학 활성을 가지는 이성질체 화합물로서 두 거울상 이성질체가 혼합된 것을 의미할 수 있으며, 그 때 혼합 비율은 1:1일 수 있으며(라세믹 혼합물과 상응), 또는 혼합 비율은 1:10 내지 10:1 사이의 정수의 비에 해당하는 것일 수 있다. 본 발명의 일 측면에 있어서, 입체이성질체 혼합물은 인위적으로 합성한 것이거나 또는 R형 광학 이성질체와 S형 광학 이성질체의 비율을 모르는 상태의 혼합물일 수도 있다. 본 발명의 방법에 따르면 R형 또는 S형 중 어느 한 광학 이성질체의 비율을 현저하게 증가시킬 수 있으므로 혼합물의 비율과 무관하게 원하는 형태의 광학 이성질체를 높은 광학 순도로 수득할 수 있다. 구체적으로 분할되는 입체이성질체 혼합물은 R형과 S형 광학 이성질체의 혼합 비율이 1:1인 것일 수 있다.
- [74] 본 발명의 일 측면에 있어서, N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드는 CAS 번호 1202743-51-8의 화합물로서 분자량이 250.27 Da에 해당하는 것을 의미하며, 본 명세서 내에서 INT-2와 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 이는 R 또는 S형의 광학 이성질체가 혼합된 입체이성질체 혼합물일 수 있다.
- [75] 본 발명의 일 측면에 있어서, N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드 하이드로클로라이드는 CAS 번호 956901-23-8에 해당하는 것으로서 분자량이 286.73Da에 해당하는 것이고, 그 성분인 N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드는 CAS 번호 957103-01-4에 해당하는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서 내에서 N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드는 INT-3의 R형

이성질체와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

- [76] 본 발명의 일 측면에 있어서,
3-(2-프로필-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴산은 CAS 번호 1005174-17-3에 해당하는 것으로서 분자량이 259.22Da에 해당하는 것을 의미한다.
- [77] 본 발명의 일 측면에 있어서,
(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드(PAC-14028)는 CAS 번호 1005168-10-4에 해당하는 것으로서 분자량 491.47 Da에 해당하는 것을 의미한다.
- [78] 본 발명의 일 측면에 있어서, INT-3의 R형 또는 S형 광학 이성질체는 하기 방법에 따라서 수득될 수 있다:
- [79] INT-2(N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드)를 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물과 혼합하는 단계;
- [80] 상기 혼합물에 INT-2 무게에 대해 10배수(v/w)의 극성 양자성 용매를 첨가하는 단계;
- [81] 극성 양자성 용매가 첨가된 혼합 용액을 1시간 내지 4시간 동안, 30°C 내지 70°C에서 환류 교반하는 단계;
- [82] 교반 시킨 혼합물을 냉각시키는 단계;
- [83] 냉각으로 생성되는 고체를 여과하여 INT-3 카이랄산 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법.
- [84] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 냉각은 환류 후 15~30°C로 냉각시키는 것일 수 있다.
- [85] 본 발명의 일 측면에 있어서, 냉각은 10°C 이상, 15°C 이상, 20°C 이상, 22°C 이상, 24°C 이상, 25°C 이상, 26°C 이상, 28°C 이상, 30°C 이상, 또는 35°C 이상 이거나 40°C 이하, 35°C 이하, 30°C 이하, 28°C 이하, 26°C 이하, 25°C 이하, 24°C 이하, 22°C 이하, 20°C 이하, 15°C 이하, 10°C 이하, 또는 5°C 이하의 온도로 냉각시키는 것일 수 있다.
- [86] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 수득된 INT-3 카이랄산 염에서 카이랄산을 분리시키는 단계를 더 포함할 수 있으며, 구체적으로 상기 분리 단계는 INT-3 카이랄산 염에 물(이의 무게비 5배수)과 28부피% 암모니아 수용액 2당량을 투입한 뒤, 20분 내지 50분 동안 교반하여 얻은 현탁액을 여과하고, 감압 진공으로 여분의 물을 제거하여 INT-3의 R형 또는 S형 광학 이성질체를 수득하는 것일 수 있다.
- [87] 본 발명은 일 측면에 있어서, 하기 단계를 포함하는 입체이성질체 혼합물의 카이랄 분할 방법에 관한 것일 수 있다:
- [88] (1) 비대칭 탄소원자(asymmetric carbon atom)에 아민기가 결합된 화합물의 입체이성질체 혼합물을 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물과 혼합하는 단계.
- [89] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 화합물은

- N-{4-[(1R/S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드일 수 있다.
- [90] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (1) 단계에서 카이랄 보조체는 2,3-디벤조일-타르타르산, *O,O'*-디-*p*-톨루오일 타르타르산, 그들의 입체이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [91] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (1) 단계에서 염-형성 화합물은 만델산, 캄포르술폰산, 그들의 입체이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [92] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 (1)단계 이후에 (2) (1)단계의 혼합물에 용매를 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [93] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 용매는 극성 양자성 용매일 수 있다.
- [94] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 (3) 용매가 첨가된 혼합 용액을 환류 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [95] 본 발명의 일 측면에 있어서, (3) 단계에서의 교반은 30분 이상, 1시간 이상, 1시간 30분 이상, 2시간 이상, 2시간 30분 이상, 3시간 이상, 3시간 30분 이상, 또는 4시간 이상 동안 교반하거나 5시간 이하, 4시간 30분 이하, 4시간 이하, 3시간 30분 이하, 3시간 이하, 3시간 30분 이하, 3시간 이하, 2시간 30분 이하, 2시간 이하, 1시간 30분 이하, 1시간 이하, 또는 30분 이하 동안 교반하는 것일 수 있다.
- [96] 본 발명의 일 측면에 있어서, (3) 단계에서의 교반은 20°C 이상, 25°C 이상, 30°C 이상, 35°C 이상, 40°C 이상, 45°C 이상, 50°C 이상, 55°C 이상, 또는 60°C 이상의 온도에서 교반시키거나 70°C 이하, 65°C 이하, 60°C 이하, 55°C 이하, 50°C 이하, 45°C 이하, 40°C 이하, 35°C 이하, 30°C 이하, 25°C 이하, 또는 20°C 이하의 온도에서 교반시키는 것일 수 있다.
- [97] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 (4) (3)단계의 혼합물을 냉각시키는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [98] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 (5) 냉각으로 생성되는 고체를 여과하여 화합물의 부분 입체 이성질체 염을 수득하는 단계를 더 포함할 수 있다. 구체적으로 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 화합물의 부분 입체 이성질체 염은 INT-3 부분 입체 이성질체 염일 수 있다.
- [99] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 방법은 (6) 수득된 부분 입체 이성질체 염에서 카이랄산을 제거 또는 분리시키는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [100] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (6) 단계는 1) INT-3의 부분 입체 이성질체 염에 물과 암모니아 수용액을 투입하는 단계를 포함할 수 있다. 구체적으로 본 발명의 일 측면에 있어서, (6) 단계에서 물은 INT-3 부분 입체 이성질체 염의 무게비의 2배수 이상, 3배수 이상, 4배수 이상, 5배수 이상, 6배수 이상, 또는 7배수 이상 이거나 7배수 이하, 6배수 이하, 5배수 이하, 4배수 이하, 3배수 이하, 또는 2배수 이하 일 수 있다. 구체적으로 본 발명의 일 측면에 있어서, (6)

단계에서 암모니아 수용액은 20부피% 이상, 24부피% 이상, 28부피% 이상, 32부피% 이상, 36부피% 이상, 또는 40부피% 이상의 암모니아 수용액이거나 40부피% 이하, 36부피% 이하, 32부피% 이하, 28부피% 이하, 24부피% 이하, 또는 20부피% 이하의 암모니아 수용액일 수 있다. 구체적으로 본 발명의 일 측면에 있어서, (6) 단계에서 암모니아 수용액은 0.5당량 이상, 1당량 이상, 1.5당량 이상, 2당량 이상, 2.5당량 이상, 또는 3당량 이상 투입하거나 4당량이하, 3.5당량이하, 3당량이하, 2.5당량이하, 2당량이하, 1.5당량이하, 1당량이하, 또는 0.5당량이하로 투입할 수 있다.

[101] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (6) 단계는 2) 1)단계 이후에 그 혼합액을 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다. 구체적으로 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (6) 단계에서 교반은 5분 이상, 10분 이상, 20분 이상, 30분 이상, 40분 이상, 50분 이상, 60분 이상, 또는 70분 이상 동안 교반하거나 70분 이하, 60분 이하, 50분 이하, 40분 이하, 30분 이하, 20분 이하, 또는 10분 이하 동안 교반할 수 있다.

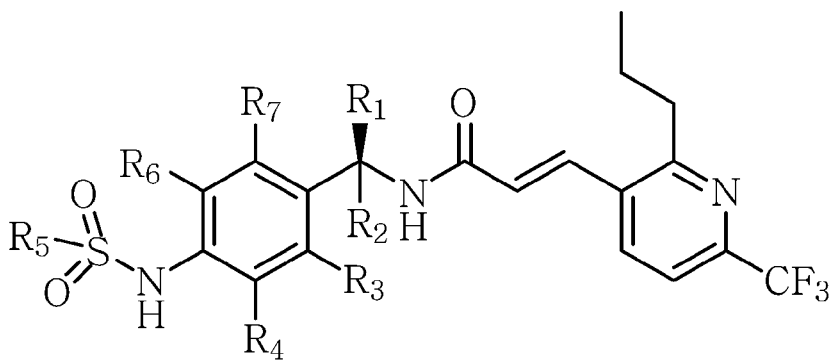
[102] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (6) 단계는 3) 교반하여 얻은 현탁액을 여과하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[103] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 (6) 단계는 4) 여과한 현탁액을 바람직하게는 감압 진공으로 물을 제거하여 INT-3의 R형 또는 S형 광학 이성질체를 수득하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[104] 본 발명은 일 측면에 있어서, 본 발명의 일 측면에 따른 방법으로 상기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물의 입체이성질체 혼합물을 분할, 구체적으로 카이랄 분할하는 단계; 및 상기 분할된 입체이성질체를 화학식 3a 또는 3b의 구조를 가지는 화합물로 변환하는 단계를 포함하고,

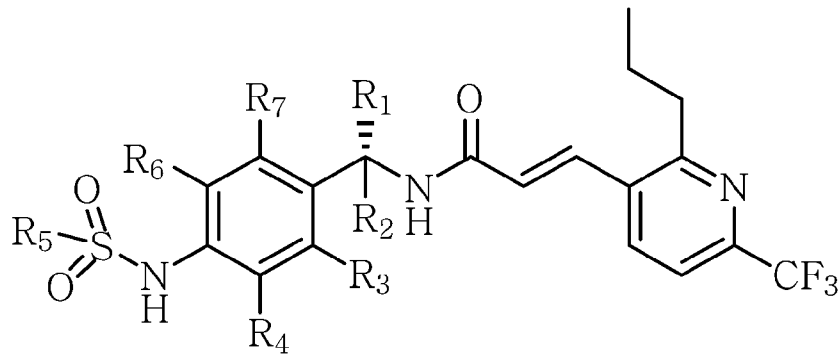
[105] [화학식 3a]

[106]



[107] [화학식 3b]

[108]



[109] 상기 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은, 독립적으로, H; -NH₂; C₁₋₆의 알킬기; C₂₋₆의 알켄일(alkenyl)기; C₂₋₆의 알키닐(alkynyl)기; 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된 하나이며,

[110] 상기 R₁ 및 R₂는 서로 다른 치환기를 가지는 화학식 3a 또는 3b의 구조를 가지는 화합물의 제조방법에 관한 것일 수 있다. 상기 변환하는 단계는 한국 특허출원 10-2009-7004333호에도 구체적으로 기재되어 있다.

[111] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 화학식 3a의 구조를 가지는 화합물은(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드이며, 상기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물은

N-{4-[(1R/S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드일 수 있다.

[112] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 분할된 입체이성질체를 화학식 3a 또는 3b의 구조를 가지는 화합물로 변환하는 단계는

N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드(INT-3)와 3-(2-프로필-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴산(INT-7)을 커플링시키는 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[113] 본 발명의 일 측면에 따른 방법으로 분할된 R형 이성질체는 한국 특허출원 10-2009-700433호에 기재되어 있는 물질과 반응시켜서 그 출원에 기재된 신규 약물을 제조하는데 중간체로서 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 일 측면에 있어서, 본 발명의 일 측면에 따른 방법으로 분할된 상기 R형 입체이성질체를 이용하여 한국 특허출원 10-2009-700433호에 기재되어 있는 신규 약물을 제조하는 방법 또는 그러한 방법으로 제조된 신규 약물에 관한 것일 수 있다.

[114] 본 발명은 일 측면에 있어서, 본 발명의 일 측면에 따른 방법으로 제조된 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 96% 내지 99%의 거울상 초과량을 가지는

(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드에 관한 것일 수 있다.

[115] 본 발명은 일 측면은 본 발명의 일 측면에 따른 방법으로 제조된

(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트

라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드(PAC-14028)를 유효성분으로 포함하는 TRPV1 길항제를 제공할 수 있다. 이러한 TRPV1 길항제는 하기 기재된 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물에 사용될 수 있다.

- [116] 나아가, 본 발명은 일 측면에 있어서, 본 발명의 일 측면에 따른 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드, 그의 광학 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 통증, 관절의 염증성 질환, 신경 장애, HIV-관련 신경 장애, 신경 손상, 신경 변성, 뇌졸중, 요실금, 방광염, 위-십이지장 궤양, 과민성 대장 증후군(IBS) 및 염증성 장질환(IBD), 대변절박증, 위-식도 역류 질환(GERD), 크론씨병, 천식, 만성 폐색성 폐질환, 기침, 신경성/알레르기성/염증성 피부병, 건선, 소양감, 양진, 피부자극, 눈 또는 점막의 염증, 청각과민증, 이명, 전정 과민증, 삽화성 현훈, 심근 허혈, 다모, 탈모, 탈모증, 비염 및 체장염으로 이루어진 군에서 선택되는 바닐로이드 수용체의 병리학적 자극 및/또는 이상 발현과 관련된 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물에 관한 것일 수 있다.
- [117] 본 명세서에 개시된 상기 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 통증은 골관절염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 당뇨병성 신경병증 통증, 수술 후 통증, 치통, 섬유조직염, 근막동통 증후군, 요통, 편두통 및 다른 유형의 두통으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환이거나 또는 질환과 관련된 통증일 수 있다.
- [118] 본 발명은 일 측면에 있어서, 2,3-디벤조일-타르타르산, *O,O'*-디-*p*-톨루오일-L-타르타르산, 그들의 입체이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 카이랄 보조체; 및 만델산, 캄포르술포산, 그들의 입체이성질체 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 염-형성 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것일 수 있다. 일 측면에서, 상기 조성물은 광학 분할제 조성물 또는 광학 분할제일 수 있다.
- [119] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물의 카이랄 보조체는 분할하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 0.5 이하, 0.15-0.5 당량, 0.10~0.5당량, 0.25-0.35 당량 또는 0.25 당량일 수 있다.
- [120] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물의 염-형성 화합물은 분할하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 0.75~1.5 당량 일 수 있다
- [121] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물의 카이랄 보조체 1당량에 대한 염-형성 화합물의 당량은 1.5 내지 6, 구체적으로 3 내지 6일 수 있다. 즉, 카이랄 보조체의 각 몰에 대해 염-형성 화합물 3 내지 6 몰일 수 있다.
- [122] 본 발명은 일 측면에 있어서, 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것일 수 있다.
- [123] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물은 광학분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 카이랄 보조체를 0.10~0.5 당량으로

- 포함하는 것일 수 있다.
- [124] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물은 광학분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 염-형성 보조 화합물을 0.75~1.5 당량으로 포함하는 것일 수 있다.
- [125] 본 발명은 일 측면에 있어서, 카이랄 보조체; 및 염-형성 화합물을 포함하는 광학 분할 키트에 관한 것일 수 있다.
- [126] 본 발명은 일 측면에 있어서, 2,3-디벤조일-타르타르산, *O,O'*-디-*p*-톨루오일-L-타르타르산, 그들의 입체이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 카이랄 보조체; 및 만델산, 캄포르술폰산, 그들의 입체이성질체 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 염-형성 화합물을 포함하는 카이랄 분할 키트에 관한 것일 수 있다.
- [127] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 카이랄 분할 키트는 상기 카이랄 보조체 및 상기 염-형성 화합물을 사용하기 위한 사용 설명서, 구체적으로 화학식 1의 구조를 갖는 화합물의 입체 이성질체들의 혼합물을 분할하기 위한 사용설명서를 더 포함할 수 있다.
- [128] 본 발명의 일 측면에 있어서, 카이랄 보조체는 광학분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 0.5 이하 당량, 0.15-0.5 당량, 0.10~0.5 당량, 0.25-0.35 당량 또는 0.25 당량일 수 있다.
- [129] 본 발명의 일 측면에 있어서, 염-형성 화합물은 광학분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 0.75~1.5 당량일 수 있다.
- [130] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 키트는 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물의 사용 설명서를 더 포함하는 것일 수 있다.
- [131] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 사용 설명서는 광학분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 카이랄 보조체를 0.10~0.5 당량으로 사용해야 한다는 내용을 포함하는 것일 수 있다.
- [132] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 사용 설명서는 광학분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 염-형성 화합물을 0.75~1.5 당량으로 사용해야 한다는 내용을 포함하는 것일 수 있다.
- [133] 본 발명의 일 측면에 따른 상기 카이랄 분할 키트에서, 카이랄 보조체 1당량에 대한 염-형성 화합물의 당량은 1.5 내지 6, 구체적으로 3 내지 6일 수 있다. 즉, 카이랄 보조체의 각 몰에 대해 염-형성 화합물 3 내지 6 몰일 수 있다.
- [134] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 사용 설명서는 카이랄 보조체 및 염-형성 화합물을 극성 양자성 용매 하에서 입체이성질체 혼합물과 혼합하라는 지시를 포함하는 것일 수 있다.
- [135] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 사용 설명서는 본 발명의 일 측면에 따른 입체이성질체 혼합물의 분할 방법에 관한 지시가 기재된 것일 수 있다.
- [136] 본 발명의 일 측면에 있어서, 본 명세서에 개시된 상기 조성물 또는 키트의

입체이성질체 혼합물을 카이랄 분할하기 위한 사용 또는 용도를 제공할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[137] 이하, 본 발명을 하기의 실시예 및 시험예를 통하여 설명한다. 실시예 및 시험예는 본 발명을 보다 상세히 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 하기의 실시예의 범위로 제한되는 것은 아니다. 또한, 이 기술분야의 통상의 지식을 가진 자이면 누구나 이 발명의 기술 사상의 범주를 이탈하지 않고 첨부한 특허청구범위 내에서 다양한 변형 및 모방이 가능함은 명백한 사실이다.

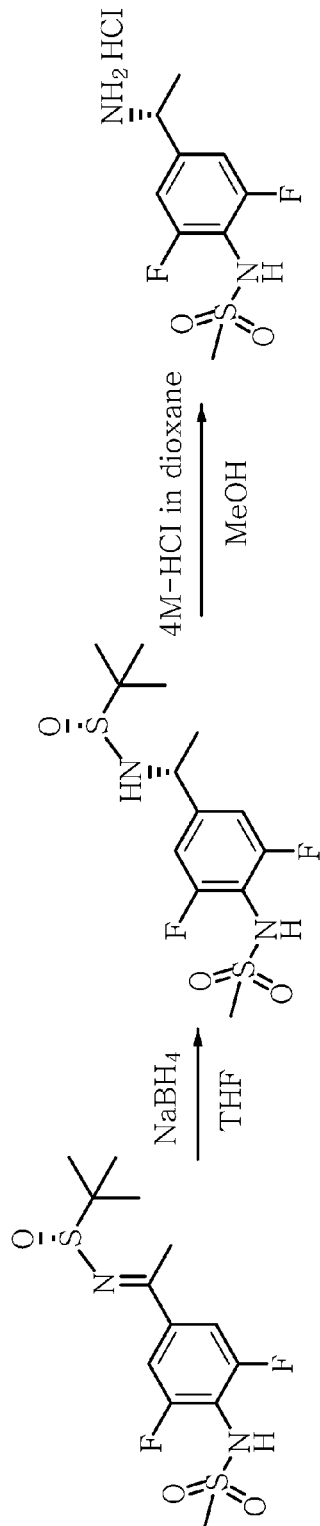
[138]

[139] [비교 시험예 1] 종래 비대칭 합성법에 의한 광학 순도의 측정

[140] 종래 비대칭 합성법을 하기 반응식 2와 같이 진행하였다.

[141] [반응식 2]

[142]



[143] N-(2,6-다이플루오로-4-[1-(2-메틸-프로페인-2-설펜일이미노)-에틸]-페닐)-메테인설폰아마이드(1당량)을 그 무게의 10배수에 해당하는 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF)(20ml)에 첨가하여 용해시키고, 그 용액에 NaBH₄(4당량)를 더 용해시킨 뒤, 하기 표 1에 기재된 온도에서 10시간 동안 반응을 진행하였다. 그런 후 CH₃OH를 수소기체가 더 이상 방출되지 않을

때까지 적가하였다.

[144] 그 혼합물을 감압 하에서 농축한 다음 크로마토그래피로 정제하여, N-{2,6-다이플루오로-4-[1-(2-메틸-프로페인-2-설피닐아미노)-에틸]-페닐}-메테인설포아마이드를 얻었다. 다이옥산 중의 4M HCl을 과량적가하여 그 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 감압 하에서 농축하였다. 조제 잔류물을 아세톤으로 재결정하여 정제함으로써, (R)-N-[4-(1-아미노-에틸)-2,6-다이플루오로-페닐]-메테인설포아마이드, HCl 염을 수득하였다.

[145] 이렇게 수득된 염을 하기 시험예의 방법과 동일한 공정을 수행하여 그 거울상 초과량(enantiomeric excess, ee%)을 측정하여 하기 표 1에 나타내었다.

[146] [표1]

비교예	NaBH ₄ 투입시 온도(°C)	ee%(R형 이성질체)
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

[147]

[148] 종래 방법에 의하면 96% 이상의 광학 활성을 얻기 위해서는 표 1에 나와있는 것과 같이 -40°C 이하의 온도를 10시간 동안 계속 유지해 주어야 하나, 본 발명에 따르면 동일한 광학활성을 50°C의 온도에서 교반 및 용매로 정제하는 공정만으로 달성할 수 있다. 따라서, 종래 방법에 비하여 본 발명의 방법이 현저하게 경제적임을 판단할 수 있다. 또한, 이러한 반응을 공장단위로 스케일을 확대하는 경우, -40°C의 온도를 10시간 동안 유지하는 것보다 50°C의 온도를 유지하는 것이 훨씬 쉽게 조절할 수 있으며, 이에 따라서 본 발명의 방법은 종래 방법에 비하여 반응의 스케일을 더 쉽게 확대할 수 있는 효과를 나타낸다.

[149] 또한, 종래 방법의 경우 2~4 당량의 수소화 붕소나트륨(sodium borohydride)을 사용하므로, 반응 종결과정 중에 폭발성이 있는 수소가 과량 발생하며, 열이 발생하므로 이는 매우 위험한 반응을 수반하는 공정에 해당한다. 그러나, 이에 반하여 본 발명은 폭발성을 가지는 수소가 과량 발생하거나 열이 발생하는 등 위험한 공정을 수반하지 않으면서 상업적으로 이용가능 한 96% 이상의 광학활성을 가지는 입체 이성질체들을 수득할 수 있는 이질적인 효과를 나타내는 특징을 갖는다.

[150] 따라서, 이러한 결과에 따르면 본 발명은 종래 방법에 비하여 더욱 경제적이고 안전성이 보장된 공정을 수반하는 방법에 해당한다.

[151]

- [152] [비교 시험예 2] 단일한 광학 분할제만을 사용하여 분리한 경우에 광학 순도의 측정
- [153] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*(15(18), 6043-6053; 2007)에 기재되어 있는 제조 방법에 따라서 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드(R 및 S형 입체이성질체 혼합물)를 제조하였다. 이렇게 제조된 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드와 하기 표 2 및 3에 기재된 광학 분할제를 각각 1 당량씩 혼합하였다. 이렇게 혼합된 혼합물에 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드의 무게에 대하여 10배수(vol.)의 용매(하기 표에 따른 서로 다른 용매)를 첨가하였다. 용매가 첨가된 혼합 용액을 3시간 동안 50°C에서 환류한 뒤 25°C까지 냉각시켰다. 생성되는 고체를 뷰흐너 깔대기로 여과하여 각각의 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 카이랄산염을 수득하였다. 이렇게 수득한 염은 1회 분리된 염에 해당한다.
- [154] 상기 1회 분리된 수득된 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 염을 위에 기술된 동일한 방법으로 무게비 10배수의 용매를 첨가하여 환류한 뒤 냉각 및 여과하는 과정을 각각 1회 및 2회 추가 반복하여 2회 분리 및 3회 분리된 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 염을 얻었다.
- [155] 이렇게 수득된 각각의 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 카이랄산 염에 무게비 5배수 물과 28부피% 암모니아 수용액 2당량을 투입 후, 30분 동안 교반하여 얻은 현탁액을 뷰흐너 깔대기로 여과하고 감압진공으로 여분의 물을 제거하여 각각의 N-[4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 또는 N-[4-[(1S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드(INT-3)를 얻었다.
- [156] 이렇게 수득된 INT-3에 대하여 광학 순도(거울상 초과량)를 카이랄 HPLC 컬럼(시세이도 카이랄(Shiseido Chiral CD-Ph) 4.6 mm×250 mm, 5 μm)으로 분석하였다. 이동상으로는 0.5mol/L 과염소산나트륨 및 메탄올 혼합액(75부피% : 25부피%)을 사용하였으며, 하기 조건으로 각 카이랄산 염의 광학 순도(Enantiomeric excess, ee%)를 Waters e2695 Alliance HPLC를 이용하여 측정하고, 수학적 식 1에 의하여 계산하였다. 또한 반응의 수율을 하기 수학적 식 2에 의하여 계산하였다. 수율의 경우 가장 높은 광학활성을 얻을 수 있는 3회 분리에 대하여만 계산하였다.
- [157] 이러한 측정 결과를 하기 표 2 및 3에 나타내었다.
- [158] <HPLC 조건>
- [159] 1. 컬럼온도 = 35°C
- [160] 2. 유속 = 0.5 ml/분,

[161] 3. 검출 = 220 nm

[162] 4. Rt(min)= 20.4(R-에난티오머%), 18.9(S-에난티오머%)

[163] [수학식 1]

[164]

$$\text{거울상 초과량(Enantiomeric excess)(\%ee)} = \frac{[(\text{원하는 이성체}) - (\text{반대 이성체})]}{[(\text{원하는 이성체}) + (\text{반대 이성체})]} \times 100$$

[165] [수학식 2]

[166]

$$\text{수율(\%)} = \frac{\text{실제 수득량}}{\text{이론적 수득량}} \times 100$$

[167] -실제 수득량: 실제로 얻어진 생성물의 양

[168] -이론적 수득량: 주어진 질량의 반응물로부터 얻을 수 있는 생성물의 최대 질량

[169] [표2]

비교예	카이랄 보조체(chiral auxiliary)	용매(solvent)	%ee (R형 광학 이성질체)			3회 분리시의 수율
			1회분리	2회분리	3회분리	
2-1	(+)-2,3-디-벤조일-D-타르타르산	물(H ₂ O)	40.1	77.5	91	15
2-2	(+) -2,3-Di-benzoyl-D-tartaric acid)	<u>메탄올</u>	68.4	84.2	97	9
2-3		<u>에탄올</u>	44.2	78.4	94	11
2-4		<u>이소프로필알코올</u>	36.9	68.1	92.1	17
2-5		<u>부탄올</u>	24.7	56.9	88.0	17

[170] [표3]

비교예	카이랄 보조체(chiral auxiliary)	용매(solvent)	%ee (R형 광학 이성질체)			3회 분리시의 수율
			1회분리	2회분리	3회분리	
3-1	O,O'-디-파라-톨루오일-D-타르타르산(O,O'-Di-p-toluoyl-D-tartaric acid)	물(H ₂ O)	38	71.5	75.4	16
3-2		<u>메탄올</u>	63.2	79.2	96.1	4
3-3		<u>에탄올</u>	41.2	71.5	91	10
3-4		<u>이소프로필알코올</u>	35.6	62.3	89.2	15
3-5		<u>부탄올</u>	21.5	49.3	80.0	14

[171] 상기 표 2 및 3에서 확인할 수 있는 바와 같이, 디벤조일 타르타르산 또는 디-톨루오일 타르타르산만을 사용하는 경우, 분리회수를 거듭할수록 더 높은 순도의 광학 이성질체를 수득할 수 있었으며, 특히 메탄올과 에탄올을 사용하는 경우에 그 순도가 가장 높았다. 다만, 3회 이상 분리하지 않을 경우에는 그 순도가 높지 않았으며, 이러한 수치는 상업적으로 이용 가능한 것으로 판단되는 적어도 96 ee%에 한참 미달되는 순도에 해당하는 것이다.

[172] 또한, 이성질체를 수득하는 수율에 있어서도, 디벤조일 타르타르산 또는 디-톨루오일 타르타르산만을 사용하는 경우에는 용매를 불문하고 그 수율이 예를 들어 20% 미만으로서 매우 낮은 수치를 나타내었다.

[173]

[174] [시험예 1] 카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물의 종류 및 혼합 비율에 따른 광학 순도의 측정

[175] Bioorganic & Medicinal Chemistry(15(18), 6043-6053; 2007)에 기재되어 있는 제조 방법에 따라서 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드(R 및 S형 이성질체의 입체이성질체 혼합물)를 제조하였다. 이렇게 제조된 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 1당량을 하기 표 4 내지 8에 기재된 카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물과 각 표에 기재된 당량으로 혼합하였다. 이렇게 혼합된 혼합물에 메탄설폰아미드 화합물의 무게에 대하여 10배수의 각 용매(하기 표 4 내지 8에 따른 서로 다른 용매)를 첨가하였다. 용매가 첨가된 혼합 용액을 3시간 동안 50°C에서 환류한 뒤 25°C까지 냉각시켰다. 냉각으로 생성되는 고체를 뷰흐너 깔때기로 여과하여 각각의 INT-3 카이랄산 염을 수득하였다.

[176]

상기와 같이 수득된 각각의 N-[4-(1-아미노에틸)-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 염에 무게비 5배수

물과 28부피% 암모니아 수용액 2당량을 투입 후, 30분 동안 교반하여 얻은 현탁액을 뷰흐너 깔때기로 여과하고 감압진공으로 여분의 물을 제거하여 각각의 N-[4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드 또는 N-[4-[(1S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐]-메탄설폰아미드(INT-3)를 얻었다.

- [177] 상기와 같이 수득된 INT-3에 대하여 광학 순도(거울상 초과량)를 카이랄 HPLC 컬럼(시세이도 카이랄(Shiseido Chiral CD-Ph) 4.6 mm×250 mm, 5 μm)으로 분석하였다. 이동상으로는 0.5mol/L 과염소산나트륨 및 메탄올 혼합액(75부피%: 25부피%)을 사용하였으며, 하기 조건으로 각 카이랄산 염의 광학 순도(enantiomeric excess, ee%)를 Waters e2695 Alliance HPLC를 이용하여 측정하였다.
- [178] 이러한 측정 결과를 하기 표 4 내지 8에 나타내었다. 표 4는 염-형성 보조 화합물의 하나인 만델산의 광학 활성에 따라서 INT-3의 광학 순도 및 수율이 영향을 받는지 여부를 실험한 결과이다. 표 5는 2,3-디벤조일 타르타르산과 만델산을 사용한 경우로서, 각 당량에 따른 결과를 나타낸 것이다. 표 6는 2,3-디벤조일 타르타르산과 캄포르술폰산을 사용한 경우로서, 각 당량에 따른 결과를 나타낸 것이다. 표 7은 디-파라-톨루오일 타르타르산과 만델산을 사용한 경우로서, 각 당량에 따른 결과를 나타낸 것이다. 표 8은 디톨루오일 타르타르산과 캄포르술폰산을 사용한 경우로서 각 당량에 따른 결과를 나타낸 것이다. 각각의 표는 이러한 실시예에 따라 용매를 서로 달리하여 카이랄산 염을 수득한 뒤 이를 분석한 결과를 나타낸다.
- [179] <HPLC 조건>
- [180] 1. 컬럼온도 = 35°C
- [181] 2. 유속 = 0.5 ml/분,
- [182] 3. 검출 = 220 nm
- [183] 4. Rt(min)= 20.4(R-에난티오머%), 18.9(S-에난티오머%)
- [184]
- [185] 광학 순도의 경우 상기 수학식 1에 의하여 계산하였고, 반응 수율의 경우 상기 수학식 2에 의하여 계산하였다.
- [186] 또한, 시험에서 사용한 캄포르술폰산 및 만델산과 2,3-디벤조일-타르타르산 그리고 *O,O'*-디-*p*-톨루오일-타르타르산은 시그마 알드리치에서 상업적으로 구입하여 사용하였다.

[187] [표4]

실시예	카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물의 조합(단위: 당량)				용매(solvent)	ee % (R형 광학 이성질체)	수율(%)
	(+)-2,3-디벤조일-D-타르타르산	만델산(Mandelic acid)					
		D형	D형	L형			
실시예 1-1	0.25	1.0			물	88.0	41
					메탄올	99.3	16
					에탄올	98.5	25
					이소프로필알코올	99.1	41
실시예 1-2	0.25		1.0		물	88.1	40
					메탄올	99.4	15
					에탄올	98.9	24
					이소프로필알코올	99.2	42
실시예 1-3	0.25			1.0	물	88.2	41
					메탄올	99.4	17
					에탄올	98.9	24
					이소프로필알코올	99.1	42

[188] [표5]

실시예	카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물의 조합(단위: 당량)		용매(solvent)	ee % (R형 광학 이성질체)	수율(%)
	(+)-2,3-디벤조일-D-타르타르산	D 또는 L-만델산(Mandelic acid)			
2-1	0.25	1	물	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	메탄올	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	에탄올	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	이소프로필알코올	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

[189] *만델산의 경우 D형과 L형을 불문하고 그 결과가 동일하게 나타났다.

[190] [표6]

실시 예	카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물의 조합(단위: 당량)		용매(solvent)	ee % (R형 광학 이성질체)	수율(%)
	(+)-2,3-디벤 조일-D-타르 타르산	R 또는 S-캄포르술폰산 ((R,S)-10-Camp horsulfonic acid)			
3-1	0.25	1	물	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	메탄올	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	에탄올	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	이소프로필 알코올	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

[191] *캄포르술폰산의 경우 R형과 S형을 불문하고 그 결과가 동일하게 나타났다.

[192] [표7]

실시예	카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물의 조합(단위: 당량)		용매(solvent)	ee % (R형 광학 이성질체)	수율(%)
	(+)-O,O'-디- <i>p</i> -톨루오일-D-타르타르산	D 또는 L-만델산(Mandelic acid)			
4-1	0.25	1	물	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	메탄올	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	에탄올	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	이소프로필알코올	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

[193] *만델산의 경우 D형과 L형을 불문하고 그 결과가 동일하게 나타났다.

[194] [표8]

실시 예	카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물의 조합(단위: 당량)		용매(solvent)	ee % (R형 광학 이성질체)	수율(%)
	(+)-O,O'-디-p -톨루오일-D- 타르타르산	R 또는 S-캄포르술폰 산((R,S)-10-Ca mphorsulfonic acid)			
5-1	0.25	1	물	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	메탄올	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	에탄올	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	이소프로필 알코올	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

[195] *캄포르술폰산의 경우 R형과 S형을 불문하고 그 결과가 동일하게 나타났다.

[196]

[197] 표 4의 결과에 따르면, 광학 분할에 있어서 용해성 염을 형성하는 화합물로서 활동하는 만델산의 광학 활성은 영향을 미치지 않는 것을 확인할 수 있었다. 구체적으로 만델산을 D형 L형 그리고 D형과 L형을 혼합하여 사용한 경우에 있어서, 그 결과가 거의 동일하게 나타났기 때문이다. 이를 통하여 광학 분할에 있어서 중요한 역할을 수행하는 것은 디벤조일 타르타르산과 같은 타르타르산 유도체임을 확인할 수 있었다.

[198] 상기 표 5 내지 표 8의 결과에 따르면, 디아실 타르타르산을 이용하여 분리할 경우 상기 반응식 1과 같이 극성용매인 물, 메탄올, 에탄올 및 이소프로필 알코올 조건하에서 *N*-[4-(1-아미노에틸)-페닐]-메탄술폰아미드 2당량(분자)과 디아실 타르타르산 1당량(분자)이 염을 형성하여 광학분리가 되는 것으로 나타났다.

[199] 또한, 상기 표 5 내지 표 8에 따르면 만델산과 캄포르술폰산의 당량이 일정한 상태에서 디아실 타르타르산의 당량을 0.25당량, 0.35당량, 0.5당량 및 1당량으로 비교한 경우, 0.25당량 사용시 가장 광학순도가 높았으며 0.35당량, 0.5당량 순으로 높게 나타났으며 반면 1당량의 경우는 광학순도가 현저하게 떨어지는 결과를 가져왔다.

[200] 따라서 본 결과에 상기 표에 기술된 극성 양자성 용매인 물, 메탄올, 에탄올 및 이소프로필 알코올 조건하에서 *N*-[(R)-4-(1-아미노에틸)-페닐]-메탄술폰아미드 2당량(분자)과 디아실 타르타르산 1당량(분자)이 염을 형성하여 선택적으로 분리된다는 것을 알 수 있다.

[201] 구체적으로, 2,3-디벤조일-D-타르타르산을 만델산 또는 캄포르술폰산과 사용한 표 5 및 표 6에 따르면 용매가 물인 경우 광학순도는 89% ee이하로 낮게 나왔으며 메탄올, 에탄올의 경우 타르타르산이 0.25당량과 0.35당량인 경우에 96% ee 이상의 높은 광학순도를 나타내었으나, 그 수율은 25%이하로 나왔다. 이러한 경우에 있어서도 그 수율은 2,3-디벤조일-D-타르타르산 만을 단독으로 사용한 표 2에 비하여 2배 이상 높은 것에 해당한다. 특히, 용매가 메탄올인 경우에 있어서 만델산을 사용하였을 때에는 디벤조일-D-타르타르산이 0.5당량일 때 분리가 일어나지 않았으나, 캄포르술폰산을 사용한 경우에는 분리가 되었다. 용매가 이소프로필 알코올인 경우, 0.25당량, 0.35당량 및 0.5당량의 타르타르산을 사용하였을 때에도 96%ee 이상의 높은 광학순도를 나타내고 수율 또한 20% 이상으로 얻어졌으며, 특히 0.25 당량 및 0.35 당량의 타르타르산을 사용한 경우에는 그 수율이 40% 이상으로서 높은 수율로 얻을 수가 있었다.

[202] 이러한 결과를 근거로 이소프로필 알코올에서 타르타르산의 당량을 고정시키고 만델산 또는 캄포르술폰산의 당량을 다르게 하여 실험한 것이 실시예 2-17 내지 2-22 및 실시예 3-17 내지 3-22에 해당한다. 이러한 결과에 따르면, 타르타르산의 당량이 0.5 이하인 경우, 만델산 또는 캄포르술폰산의

당량이 0.75 내지 1.5 당량인 경우에는 모두 96%ee 이상의 높은 광학 순도와 높은 수율로 R형 이성질체를 얻을 수 있음을 확인하였다. 특히 그 중에서 실시예 2-17에서 96% ee 이상의 높은 광학순도와 가장 높은 수율인 42%의 수율로 이성질체를 얻을 수가 있었다.

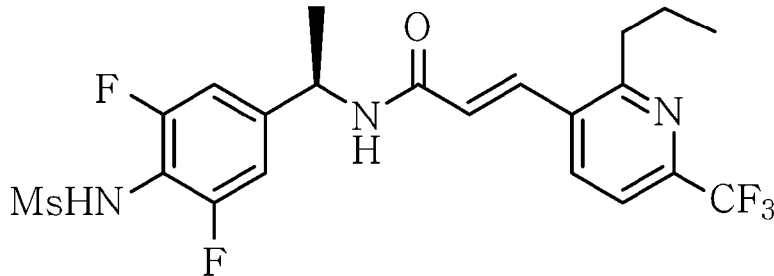
- [203] 또한, *O,O'*-디-*p*-톨루오일-타르타르산과 만델산 또는 캄포르술폰산을 사용한 표 7 및 8에 따르면 용매가 물인 경우 광학순도는 80%ee 이하로 낮게 나타났으며 메탄올, 에탄올의 경우 타르타르산이 0.25당량과 0.35당량인 경우에 96% ee 이상의 높은 광학순도를 나타내었으나, 그 수율은 25%이하로 나왔다. 이러한 경우에 있어서도 그 수율은 *O,O'*-디-*p*-톨루오일-타르타르산 만을 단독으로 사용한 표 3에 비하여 2배 이상 높은 것에 해당한다. 또한, 디벤조일-D-타르타르산의 경우와 마찬가지로 캄포르술폰산을 사용하면 메탄올 용매에서 디-*파라*-톨루오일 타르타르산을 0.5 당량 사용하였을 때에도 광학 분리가 일어났다. 용매가 이소프로필 알코올인 경우, 0.25당량, 0.35당량 및 0.5당량의 타르타르산을 사용하였을 때에도 96%ee 이상의 높은 광학순도를 나타내고 수율 또한 20% 이상으로 얻어졌으며, 특히 0.25 당량 및 0.35 당량의 타르타르산을 사용한 경우에는 그 수율이 34% 이상으로서 높은 수율로 얻을 수가 있었다.
- [204] 이소프로필 알코올에서 타르타르산의 당량을 고정시키고 만델산 또는 캄포르술폰산의 당량을 다르게 하여 실험한 실시예 4-17 내지 4-22 및 5-17 내지 5-22의 결과에 따르면, 타르타르산의 당량이 0.5 이하인 경우, 만델산 또는 캄포르술폰산의 당량이 0.75 내지 1.5 당량인 경우에는 모두 96%ee 이상의 높은 광학 순도와 높은 수율로 R형 이성질체를 얻을 수 있음을 확인하였다. 특히 그 중에서 실시예 4-17에서 96% ee 이상의 높은 광학순도와 가장 높은 수율인 40%의 수율로 이성질체를 얻을 수가 있었다.
- [205] 상기 결과에 따르면, 디아실 타르타르산의 당량이 0.25 내지 0.5이고 만델산 또는 캄포르술폰산의 당량이 0.75 내지 1.5인 경우에는 96%ee 이상의 높은 광학순도를 가지는 R형 이성질체를 수득할 수 있음을 확인할 수 있었으며, 특히 용매가 이소프로필 알코올인 경우에는 더욱 높은 수준의 수율로 이성질체를 수득할 수 있었다. 또한, 디아실 타르타르산의 당량이 0.25 내지 0.35이고, 용매가 이소프로필 알코올인 경우에는 0.75 내지 1.5 당량 범위의 만델산 또는 캄포르술폰산과 반응시켰을 경우에 96%ee 이상의 광학활성과 30%이상의 수율로 이성질체를 수득할 수 있었다.
- [206] 이러한 결과는 2,3-디벤조일 타르타르산 또는 *O,O'*-디-*p*-톨루오일 타르타르산이 L형의 이성질체인 경우에는 S형의 N-{4-[(1S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드를 수득할 것이며, 이는 통상의 기술자에게 자명한 사항에 해당할 것이다.
- [207] 따라서, 상기 결과에 따르면 본 발명의 일 측면에 따른 방법은 높은 수준의 광학 순도를 가지는 R형 또는 S형 광학 이성질체를 얻을 수 있을 것이다.

[208]

[209] [시험예 2]

(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드의 제조

[210]



[211] 상기 본 발명의 일 측면에 따라서 제조된

N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드를 이용하여

(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 한국 특허출원

10-2009-7004333호에 기재된 방법에 따라서 제조하였다.

[212] 구체적으로, N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드,

HCl 염(62mg, 0.22mmol)을

3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴산(56mg, 0.22mmol)과

반응시켜 에테르로 결정화하여 정제함으로써, 표제 화합물(81mg, 73%)을

수득하였다.

[213] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 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, $J=7.2\text{Hz}$).[214] ESI[M+H] $^+$: 492

[215] 따라서, 본 발명의 일 측면에 따라 분할된 화학식 1의 구조를 가지는 화합물의 R형 이성질체는 한국 특허출원 10-2009-7004333호에 기재된 물질 또는 방법에 의하여 TRPV1 길항제로 작용할 수 있는 다양한 신규 화합물을 제조하는데 필요한 중간체로서 유용하게 사용될 수 있다.

[216]

[217] 본 발명의 일 실시예에 따른 조성물의 제형예를 아래에서 설명하나, 다른 여러 가지 제형으로도 응용 가능하며, 이는 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[218]

[219] [제형예 1] 무정형 광학 분할제 조성물

[220] 입체이성질체 혼합물의 1당량에 대하여 0.15 내지 0.5 당량의 2,3-디벤조일

타르타르산 및 *O,O'*-디-*p*-톨루오일-타르타르산 중 하나 이상; 및 0.75 내지 1.5 당량의 만델산 및 캄포르술폰산 중 하나 이상을 포함하는 무정형 고체 광학 분할제.

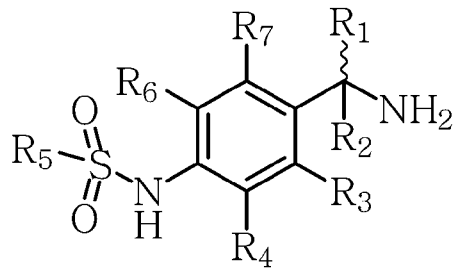
[221]

[222] [제형예 2] 결정형 광학 분할제 조성물

[223] 입체이성질체 혼합물의 1당량에 대하여 0.15 내지 0.5 당량의 2,3-디벤조일 타르타르산 및 *O,O'*-디-*p*-톨루오일-타르타르산 중 하나 이상; 및 0.75 내지 1.5 당량의 만델산 및 캄포르술폰산 중 하나 이상을 포함하는 결정형 고체 광학 분할제.

청구범위

- [청구항 1] 입체이성질체 혼합물의 카이랄 분할(chiral resolution) 방법으로, 하기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물의 입체이성질체 혼합물을 (i) 카이랄 보조체(chiral auxiliary) 및 (ii) 염-형성 보조 화합물(auxiliary salt-forming compound)과 용매하에서 혼합하여, 화학식 1의 구조를 가지는 화합물과 카이랄 보조체의 부분 입체 이성질체 염을 거울상 초과량으로 침전시키는 단계를 포함하고, [화학식 1]



상기 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 H; -NH₂; C₁₋₆의 알킬기; C₂₋₆의 알켄일(alkenyl)기; C₂₋₆의 알키닐(alkynyl)기; 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된 하나이며,

상기 R₁ 및 R₂는 서로 다른 치환기를 가지는 방법.

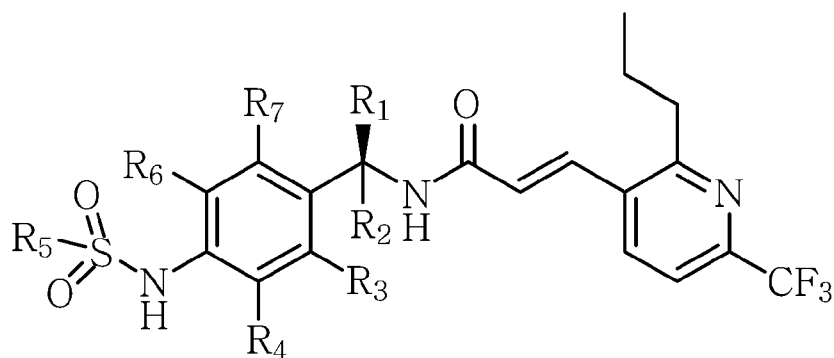
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 카이랄 보조체는 2,3-디벤조일 타르타르산, *O,O'*-디-*p*-톨루오일-타르타르산, 그들의 입체이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상이며; 상기 염-형성 보조 화합물은 만델산, 캄포르술포산, 그들의 입체 이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 방법.

- [청구항 3] 제1항에 있어서, R₂는 수소이고, 상기 방법은 카이랄 보조체가 (+)-2,3-디벤조일-D-타르타르산, (+)-*O,O'*-디-*p*-톨루오일-D-타르타르산 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나인 경우, 화학식 1의 화합물의 R형 광학 이성질체를 거울상 초과량으로 얻는 방법.

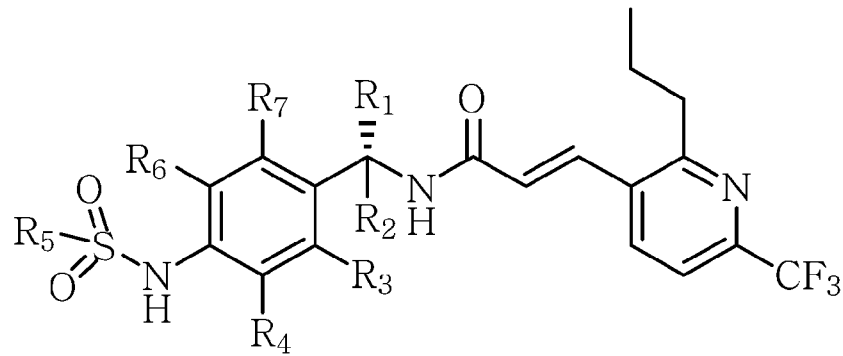
- [청구항 4] 제1항에 있어서, R₂는 수소이고, 상기 방법은 카이랄 보조체가 (-)-2,3-디벤조일-L-타르타르산, (-)-*O,O'*-디-*p*-톨루오일-L-타르타르산 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나인 경우, 화학식 1의 화합물의 S형 광학 이성질체를 거울상 초과량으로 얻는 방법.

- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 염-형성 보조 화합물은 D-만델산, L-만델산,
(1R)-(-)-10-캄포르술폰산, (1S)-(+)-10-캄포르술폰산, 또는 그들의 조합인
방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 할로젠은 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인
방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
R₁은 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 및 펜틸기로 구성된 군으로부터
선택된 하나이고,
R₂는 수소인 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
R₁은 메틸기이며,
R₂, R₃ 및 R₇은 수소이고,
R₄, R₅, 및 R₆은 F, Cl, 메틸기, 에틸기 및 프로필기로 구성된 군으로부터
선택된 하나인 방법.
- [청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물은
N-{4-[(1R/S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설포아미드인 방법.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 용매는 물, C₁₋₁₄ 알코올, 아세트산, 니트로메탄, 프로피온산, 포름산,
및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 방법.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,
상기 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로필 알코올로 구성된
군으로부터 선택된 하나 이상인 방법.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 용매는 메탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들의 조합인 방법.
- [청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 용매는 모든 혼합물들을 용해시키는 양으로 첨가되는 방법.
- [청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 용매는 상기 화학식 1의 구조를 가지는 입체이성질체 혼합물의 총
중량 대비 5-15배수(v/w)인 방법.
- [청구항 15] 제1항에 있어서,
상기 방법에서 혼합은 40°C 내지 70°C, 또는 용매 또는 용매 혼합물의
끓는점에서 수행되는 것인 방법.
- [청구항 16] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 카이랄 보조체의 당량비는
0.10~0.5당량인 방법.

- [청구항 17] 제16항에 있어서,
상기 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 카이랄 보조체의 당량비는 0.2~0.3 당량인 방법.
- [청구항 18] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 염-형성 보조 화합물의 당량비는 0.5~1.5 당량인 방법.
- [청구항 19] 제18항에 있어서,
상기 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 염-형성 보조 화합물의 당량비는 0.75~1.5 당량인 방법.
- [청구항 20] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 입체이성질체 혼합물 1당량에 대한 카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물을 합한 당량비는 0.75~2.0 당량인 방법.
- [청구항 21] 제16항에 따른 방법에 의하여 입체이성질체 혼합물로부터 분할되어
수득된 96% 내지 99%의 거울상 초과량을 가지는 화학식 1의 화합물의
입체 이성질체.
- [청구항 22] 제21항에 있어서,
상기 입체 이성질체는
N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드 또는
N-{4-[(1S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드인 입체
이성질체.
- [청구항 23] 화학식 3a 또는 3b의 구조를 가지는 화합물의 제조방법으로서,
상기 방법은 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 상기
화학식1의 구조를 가지는 화합물의 입체이성질체 혼합물을 카이랄
분할하는 단계; 및
상기 분할된 입체이성질체를 화학식 3a 또는 3b의 구조를 가지는
화합물로 변환하는 단계를 포함하고,
[화학식 3a]



[화학식 3b]



상기 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 H; -NH₂; C₁₋₆의 알킬기; C₂₋₆의 알켄일(alkenyl)기; C₂₋₆의 알키닐(alkynyl)기; 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된 하나이며,
상기 R₁ 및 R₂는 서로 다른 치환기를 가지는 방법.

[청구항 24]

제23항에 있어서,

상기 화학식 3a의 구조를 가지는

화합물은(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드이며,
상기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물은

N-{4-[(1R/S)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드인 방법.

[청구항 25]

제23항에 있어서,

상기 분할된 입체이성질체를 화학식 3a 또는 3b의 구조를 가지는 화합물로 변환하는 단계는

N-{4-[(1R)-1-아미노에틸]-2,6-디플루오로페닐}메탄설폰아미드(INT-3)와 3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴산(INT-7)을 커플링시키는 단계를 포함하는 방법.

[청구항 26]

제23항에 따른 방법으로 제조된 96% 내지 99%의 거울상초과량을 가지는 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드.

[청구항 27]

카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물을 포함하고,

상기 카이랄 보조체는 2,3-디벤조일 타르타르산, O,O'-디-p-톨루오일-타르타르산, 그들의 입체 이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상이고,

상기 염-형성 보조 화합물은 만델산, 캄포르술폰산, 그들의 입체 이성질체, 및 그들이 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 조성물.

[청구항 28]

제27항에 있어서,

상기 조성물은 분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 카이랄 보조체를 0.10~0.5 당량으로 포함하는 것인 조성물.

- [청구항 29] 제27항에 있어서,
상기 조성물은 광학분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 염-형성 보조 화합물을 0.75~1.5 당량으로 포함하는 것인 조성물.
- [청구항 30] 2,3-디벤조일 타르타르산, *O,O'*-디-*p*-톨루오일-타르타르산, 그들의 입체이성질체, 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 카이랄 보조체; 및
만델산, 캄포르술폰산, 그들의 입체 이성질체, 및 그들이 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 염-형성 보조 화합물;을 포함하는 광학 분할 키트.
- [청구항 31] 제30항에 있어서,
카이랄 보조체는 분할하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 0.10~0.5당량인 키트.
- [청구항 32] 제30항에 있어서,
염-형성 보조 화합물은 분할 하고자 하는 입체이성질체 혼합물 1당량에 대해 0.75~1.5 당량인 키트.
- [청구항 33] 제30항에 있어서,
상기 키트는 입체이성질체 혼합물을 분할하기 위한 카이랄 보조체 및 염-형성 보조 화합물의 사용 설명서를 더 포함하는 키트.
- [청구항 34] 제30항에 있어서,
상기 키트는 청구항 1의 화학식 1의 구조를 가지는 화합물의 입체이성질체 혼합물을 분할하기 위한 용도인, 키트.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/001474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 303/36(2006.01)i, C07C 303/42(2006.01)i, C07C 311/08(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 303/36; C07D 419/08; C07D 487/04; C07D 411/04; C07B 57/00; A61K 31/4985; C07C 213/00; C07C 303/42; C07C 311/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: stereoisomer, separation, tartaric acid, salt forming, seed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2008-0002931 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 04 January 2008 See abstract, pages 6-28, claims 1-13.	1,3,4,6-17,20 ,30-34
A		2,5,18,19,21,22 ,27-29
X	KR 10-2009-0033916 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 06 April 2009 See abstract, pages 1-50, claims 34-213.	21,22
Y		1,3,4,6-17,20 ,30-34
A		2,5,18,19,27-29
Y	KR 10-2002-0051937 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 29 June 2002 See abstract, pages 2-16, claims 1-21	30-34
A		1-22,27-29
A	US 4968837 A (MANIMARAN, Thanikavelu et al.) 06 November 1990 See abstract, pages 1-4, claims 1-9.	1-22,27-34

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 MAY 2016 (20.05.2016)

Date of mailing of the international search report

20 MAY 2016 (20.05.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/001474

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 24-26
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 24-26 refer to a claim not complying with the requirement of PCT Rule 6.4(a), and thus claims 24-26 do not meet the requirement of PCT Article 6.

3. Claims Nos.: 23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/001474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2008-0002931 A	04/01/2008	AU 2002-304401 B2	17/04/2008
		CA 2448281 A1	05/12/2002
		CA 2448281 C	05/05/2009
		EP 1392694 A1	03/03/2004
		EP 1609781 A1	28/12/2005
		EP 1609781 B1	10/08/2011
		EP 1666481 A2	07/06/2006
		EP 1666481 A3	29/11/2006
		EP 1666481 B1	19/09/2012
		EP 1666481 B9	01/05/2013
		JP 2004-534047 A	11/11/2004
		JP 4381137 B2	09/12/2009
		KR 10-0869409 B1	21/11/2008
		KR 10-0926875 B1	16/11/2009
		KR 10-2004-0003037 A	07/01/2004
		KR 10-2006-0133117 A	22/12/2006
		TW 1310384 A	01/06/2009
		TW 1310384 B	01/06/2009
		US 2003073719 A1	17/04/2003
		US 2004229923 A1	18/11/2004
		US 7301023 B2	27/11/2007
		US 7432370 B2	07/10/2008
		WO 02-096909 A1	05/12/2002
KR 10-2009-0033916 A	06/04/2009	AU 2007-277519 A1	31/01/2008
		AU 2007-277519 B2	22/12/2011
		CA 2658925 A1	31/01/2008
		CA 2658925 C	14/07/2015
		CN 101522674 A	02/09/2009
		CN 101522674 B	21/08/2013
		EP 1882687 A1	30/01/2008
		EP 2054411 A1	06/05/2009
		EP 2054411 B1	20/08/2014
		JP 2009-544696 A	17/12/2009
		JP 5254228 B2	07/08/2013
		KR 10-1410318 B1	27/06/2014
		US 2008-0312234 A1	18/12/2008
US 7858621 B2	28/12/2010		
WO 2008-013414 A1	31/01/2008		
KR 10-2002-0051937 A	29/06/2002	AU 2001-23561 A1	04/06/2001
		CA 2396661 A1	31/05/2001
		CA 2396661 C	19/10/2010
		CN 1204262 C	01/06/2005
		CN 1399687 A	26/02/2003
		EP 1232279 A2	21/08/2002
		EP 1232279 B1	02/03/2005
		JP 2003-514888 A	22/04/2003
		JP 4776846 B2	21/09/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/001474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		US 2006-0122429 A1	08/06/2006
		US 7078226 B1	18/07/2006
		US 7358396 B2	15/04/2008
		WO 01-38292 A2	31/05/2001
		WO 01-38292 A3	28/02/2002
US 4968837 A	06/11/1990	AU 6070290 A1	11/03/1991
		WO 91-01957 A1	21/02/1991

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
C07C 303/36(2006.01)i, C07C 303/42(2006.01)i, C07C 311/08(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07C 303/36; C07D 419/08; C07D 487/04; C07D 411/04; C07B 57/00; A61K 31/4985; C07C 213/00; C07C 303/42; C07C 311/08

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 입체 이성질체, 분할, 타르타르산, 염 형성, 종자

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y A	KR 10-2008-0002931 A (화이자 프로덕츠 인코포레이티드) 2008.01.04 요약, 페이지 6-28, 청구항 1-13 참조.	1,3,4,6-17,20 ,30-34 2,5,18,19,21,22 ,27-29
X	KR 10-2009-0033916 A ((주)아모레퍼시픽) 2009.04.06 요약, 페이지 1-50, 청구항 34-213 참조.	21,22
Y A	KR 10-2002-0051937 A (바스프 약티엔게젤샤프트) 2002.06.29 요약, 페이지 2-16, 청구항 1-21 참조	1,3,4,6-17,20 ,30-34 2,5,18,19,27-29
Y A	KR 10-2002-0051937 A (바스프 약티엔게젤샤프트) 2002.06.29 요약, 페이지 2-16, 청구항 1-21 참조	30-34 1-22,27-29
A	US 4968837 A (THANIKAVELU MANIMARAN 등) 1990.11.06 요약, 페이지 1-4, 청구항 1-9 참조.	1-22,27-34

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2016년 05월 20일 (20.05.2016)	국제조사보고서 발송일 2016년 05월 20일 (20.05.2016)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 김지은 전화번호 +0424818155
---	--------------------------------



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. 청구항:
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

2. 청구항: 24 내지 26
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
 청구항 24 내지 26은 PCT Rule 6.4(a)의 규정을 충족시키지 않는 다수 종속 청구항을 인용하고 있으므로, 이들 청구항은 PCT 제6조의 요건을 충족시키고 있지 않습니다.

3. 청구항: 23
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.

2. 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.

3. 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.

4. 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2008-0002931 A	2008/01/04	AU 2002-304401 B2	2008/04/17
		CA 2448281 A1	2002/12/05
		CA 2448281 C	2009/05/05
		EP 1392694 A1	2004/03/03
		EP 1609781 A1	2005/12/28
		EP 1609781 B1	2011/08/10
		EP 1666481 A2	2006/06/07
		EP 1666481 A3	2006/11/29
		EP 1666481 B1	2012/09/19
		EP 1666481 B9	2013/05/01
		JP 2004-534047 A	2004/11/11
		JP 4381137 B2	2009/12/09
		KR 10-0869409 B1	2008/11/21
		KR 10-0926875 B1	2009/11/16
		KR 10-2004-0003037 A	2004/01/07
		KR 10-2006-0133117 A	2006/12/22
		TW I310384 A	2009/06/01
		TW I310384 B	2009/06/01
		US 2003073719 A1	2003/04/17
		US 2004229923 A1	2004/11/18
		US 7301023 B2	2007/11/27
		US 7432370 B2	2008/10/07
		WO 02-096909 A1	2002/12/05
KR 10-2009-0033916 A	2009/04/06	AU 2007-277519 A1	2008/01/31
		AU 2007-277519 B2	2011/12/22
		CA 2658925 A1	2008/01/31
		CA 2658925 C	2015/07/14
		CN 101522674 A	2009/09/02
		CN 101522674 B	2013/08/21
		EP 1882687 A1	2008/01/30
		EP 2054411 A1	2009/05/06
		EP 2054411 B1	2014/08/20
		JP 2009-544696 A	2009/12/17
		JP 5254228 B2	2013/08/07
		KR 10-1410318 B1	2014/06/27
		US 2008-0312234 A1	2008/12/18
		US 7858621 B2	2010/12/28
WO 2008-013414 A1	2008/01/31		
KR 10-2002-0051937 A	2002/06/29	AU 2001-23561 A1	2001/06/04
		CA 2396661 A1	2001/05/31
		CA 2396661 C	2010/10/19
		CN 1204262 C	2005/06/01
		CN 1399687 A	2003/02/26
		EP 1232279 A2	2002/08/21
		EP 1232279 B1	2005/03/02
		JP 2003-514888 A	2003/04/22
		JP 4776846B 2	2011/09/21

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2006-0122429 A1	2006/06/08
		US 7078226 B1	2006/07/18
		US 7358396 B2	2008/04/15
		WO 01-38292 A2	2001/05/31
		WO 01-38292 A3	2002/02/28
US 4968837 A	1990/11/06	AU 6070290 A1	1991/03/11
		WO 91-01957 A1	1991/02/21



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106660949 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(21)申请号 201680002149.0

朴永镐

(22)申请日 2016.02.15

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

(30)优先权数据

代理人 彭鲲鹏 郑斌

15174617.9 2015.06.30 EP

10-2015-0024334 2015.02.17 KR

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07C 311/08(2006.01)

2017.01.25

C07C 303/44(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 213/56(2006.01)

PCT/KR2016/001474 2016.02.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/133317 KO 2016.08.25

(71)申请人 株式会社爱茉莉太平洋

地址 韩国首尔

(72)发明人 禹柄英 李玘和 申光炫 朴美渼

郑京美 崔俊镐 崔季英 赵原庆

权利要求书3页 说明书22页

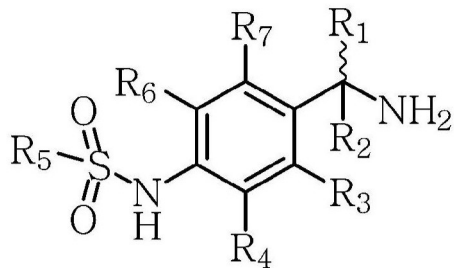
(54)发明名称

N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物
的手性拆分方法

(57)摘要

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

1. 式 (I) 化合物的立体异构体混合物的手性拆分方法,



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为选自H、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和卤素中的任一者,并且 R_1 和 R_2 彼此不同,

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

(i) 手性助剂;和

(ii) 辅助成盐化合物,

从而使所述手性助剂 (i) 与式 (I) 化合物的非对映体盐以对映体过量沉淀。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述手性助剂为选自2,3-二苯甲酰基酒石酸、0,0'-二-对甲苯甲酰基酒石酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种,并且所述辅助成盐化合物为选自扁桃酸、樟脑磺酸、其立体异构体及其组合中的一种或更多种。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中 R_2 为氢,并且当所述手性助剂选自(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸、(+)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-D-酒石酸及其组合时,以对映体过量获得式 (I) 化合物的R对映体。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中 R_2 为氢,并且当所述手性助剂选自(-)-2,3-二苯甲酰基-L-酒石酸、(-)-0,0'-二-对甲苯甲酰基-L-酒石酸及其组合时,以对映体过量获得式 (I) 化合物的S对映体。

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

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

7. 根据权利要求6所述的方法,其中 R_1 选自甲基、乙基、丙基、丁基和戊基,并且 R_2 为氢。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中 R_1 为甲基, R_2 、 R_3 和 R_7 为氢,并且 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自F、Cl、甲基、乙基和丙基。

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

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

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

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述溶剂为甲醇、异丙醇或其组合。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中以实现所有反应物完全溶解的量添加所述溶剂。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述溶剂以基于式 (I) 化合物的所述立体异构体

混合物的总重量5倍至15倍(体积/重量)的量添加。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述混合在40°C至70°C下或者在所述溶剂或溶剂混合物的沸点下进行。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述手性助剂与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.10至0.5。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述手性助剂与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.2至0.3。

18. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述辅助成盐化合物与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.5至1.5。

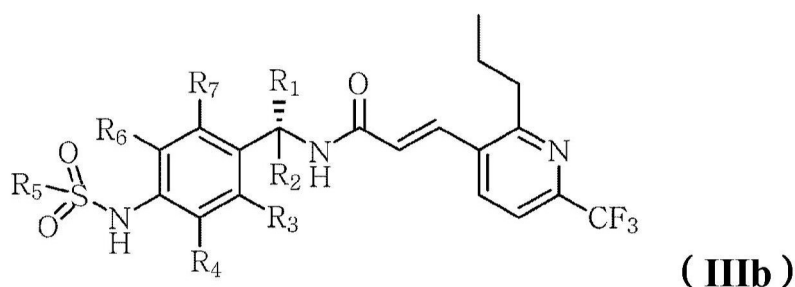
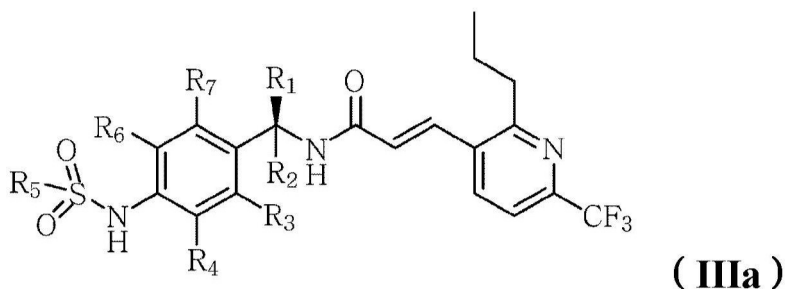
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述辅助成盐化合物与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.75至1.5。

20. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述手性助剂和所述辅助成盐化合物一起与1摩尔当量的所述立体异构体混合物的摩尔当量比为0.75至2.0。

21. 通过根据权利要求16所述方法获得的具有96%至99%对映体过量的式(I)化合物的立体异构体。

22. 根据权利要求21所述的立体异构体,其中所述立体异构体为N-{4-[(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基}甲磺酰胺或N-{4-[(1S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基}甲磺酰胺。

23. 制备式(IIIa)或(IIIb)化合物的方法



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

根据权利要求1至16中任一项所述的方法拆分式(I)化合物的所述立体异构体混合物,以及

将所得立体异构体转化为式(IIIa)或(IIIb)化合物。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中式(IIIa)化合物为(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰氨基-苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酰胺,并且式(I)化合物为

N- {4- [(1R/S)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基} 甲磺酰胺。

25. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述将所得立体异构体转化为式(IIIa)或(IIIb)化合物包括使N- {4- [(1R)-1-氨基乙基]-2,6-二氟苯基} 甲磺酰胺(INT-3)与3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酸(INT-7)偶联。

26. (R)-N- [1-(3,5-二氟-4-甲磺酰氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯酸, 其通过根据权利要求23所述的方法获得, 对映体过量为96%至99%。

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

28. 根据权利要求27所述的组合物, 其中基于1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物, 所述组合物包含0.10至0.5摩尔当量的手性助剂。

29. 根据权利要求27所述的组合物, 其中基于1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物, 所述组合物包含0.75至1.5摩尔当量的辅助成盐化合物。

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

31. 根据权利要求30所述的试剂盒, 其中所述手性助剂与1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物的摩尔当量比为0.10至0.5。

32. 根据权利要求30所述的试剂盒, 其中所述辅助成盐化合物与1摩尔当量待拆分的立体异构体混合物的摩尔当量比为0.75至1.5。

33. 根据权利要求30所述的试剂盒, 其中所述试剂盒还包含使用所述手性助剂和所述辅助成盐化合物以拆分立体异构体混合物的书面说明书。

34. 根据权利要求30所述的试剂盒, 其中所述试剂盒用于拆分根据权利要求1所述的式(I)化合物的立体异构体混合物。

N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的手性拆分方法

技术领域

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

背景技术

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

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

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

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

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

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

[0008] 作为合成N-[4-(1-氨基乙基)-苯基]-磺酰胺衍生物的唯一异构体的方法,使用Ellman试剂的不对称合成是已知的。例如,WO 2008-013414 A1、WO 2007-133637 A2、WO 2007-129188 A1和WO 2010-010934 A1提供了一种通过引入Ellman试剂并使用该试剂诱导不对称还原而获得目标立体异构体的方法。然而,该方法的缺点在于,应当保持低温反应条件以实现高光学纯度(对映体过量,%ee)。此外,该方法是危险的,因为当反应终止时会产生过量的氢和热。此外,过度产生的有机和无机废物的处置成本在经济方面也是不利的。

发明内容

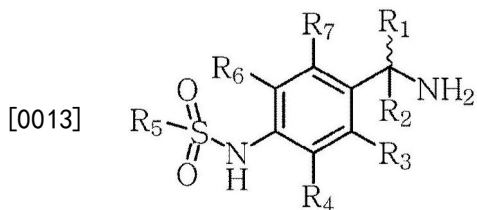
[0009] 技术问题

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

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

[0011] 技术方案

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



(I)

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

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

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



[式(II)]

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

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

[0020] 有益效果

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

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

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

[0023] 发明详述

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

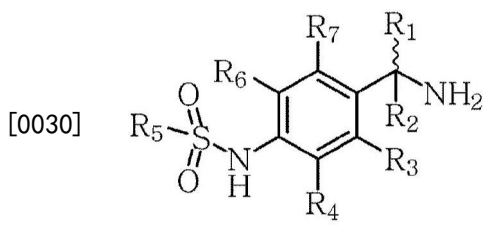
[0025] 其包括在溶剂存在下将化合物的所述立体异构体混合物与以下物质混合的步骤:

[0026] (i) 手性助剂;和

[0027] (ii) 辅助成盐化合物,

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

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



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

[0032] (i) 手性助剂;和

[0033] (ii) 辅助成盐化合物,

[0034] 从而使所述手性助剂 (i) 与式 (I) 化合物的非对映体盐沉淀。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

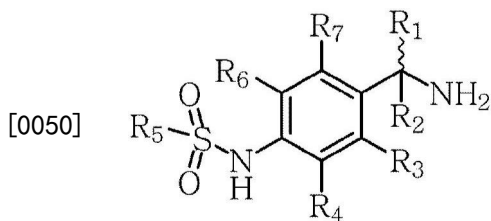
[0045] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,可以由立体异构体混合物获得具有高光学纯度的R或S光学异构体。

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

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

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

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



[0051] 其中

[0052] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为选自H、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和卤素中的任一者,并且

[0053] R_1 和 R_2 彼此不同。

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

[0055] 在本公开内容的一个示例性实施方案中, R_1 可以是选自甲基、乙基、丙基、丁基和戊基中的一者,并且 R_2 可以是氢。

[0056] 在本公开内容的一个示例性实施方案中, R_1 可以是甲基, R_3 和 R_7 可以是氢,并且 R_4 、 R_5 和 R_6 可以各自独立地为选自F、Cl、Br、I和 C_{1-6} 烷基中的一种。

[0057] 在本公开内容的一个示例性实施方案中, R_4 和 R_6 可以是F,并且 R_5 可以是甲基。

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

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

[0060] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,溶剂可以是极性质子溶剂。

[0061] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,极性质子溶剂可以是选自水、 C_{1-14} 醇、异丙醇、乙酸、硝基甲烷、丙酸、甲酸及其组合中的一种或更多种。具体地,极性质子溶剂可以是选自水、甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或更多种。更具体地,极性质子溶剂可以是甲醇或异丙醇。更具体地,极性质子溶剂可以是异丙醇。

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

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

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

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

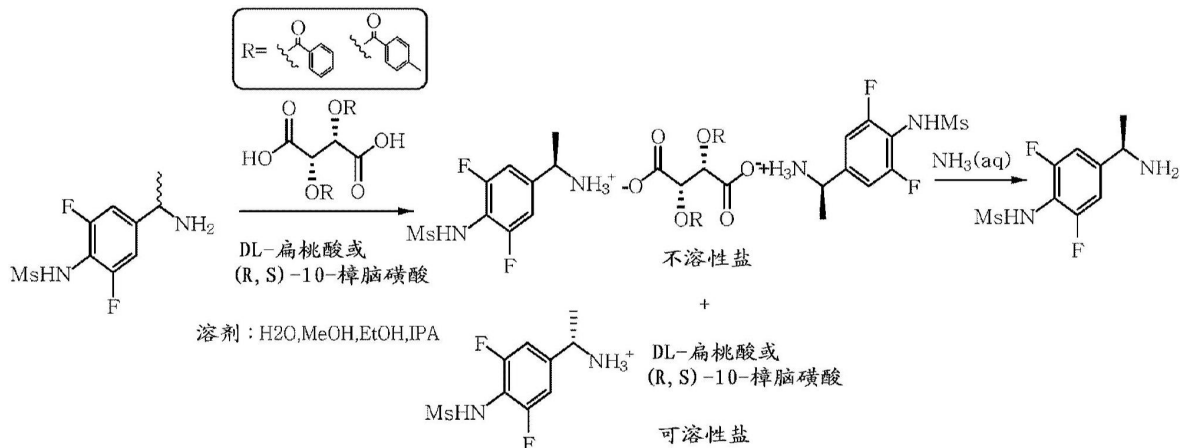
[0066] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,混合时间可以为1小时或更长,2小时或更长,3小时或更长,4小时或更长或5小时或更长,或者6小时或更短,5小时或更短,4小时或

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

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

[0068] [方案1]

[0069]



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

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

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

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

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

[0075] 具体地,每1当量立体异构体混合物,成盐化合物的使用量可以为0.5当量或更多,0.55当量或更多,0.6当量或更多,0.65当量或更多,0.7当量或更多,0.75当量或更多,0.8当量或更多,0.85当量或更多,0.9当量或更多,0.95当量或更多,1.0当量或更多,1.05当量

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0085] 在本公开的上下文中, (R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰基氨基苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基吡啶-3-基)-丙烯酰胺 (PAC-14028) 是指分子量为491.47Da的CAS号为1005168-10-4的化合物。

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

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

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

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

[0090] 冷却混合物;以及

[0091] 通过过滤所得固体获得INT-3的手性酸盐。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0101] 在本公开内容的一个示例性实施方案中, 溶剂可以是极性质子溶剂。

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

[0103] 在本公开内容的一个示例性实施方案中, 步骤(3)中的搅拌可进行30分钟或更长,

1小时或更长,1.5小时或更长,2小时或更长,2.5小时或更长,3小时或更长,3.5分钟或更长或4小时或更长,或者5小时或更短,4.5小时或更短,4小时或更短,3.5小时或更短,3小时或更短,3.5小时或更短,3小时或更短,2.5小时或更短,2小时或更短,1.5小时或更短,1小时或更短或30分钟或更短。

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

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

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

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

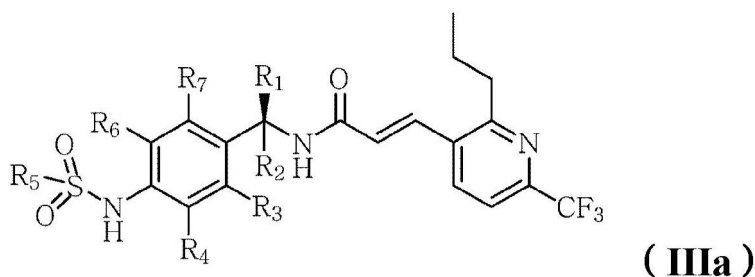
[0108] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)可以包括:1)将INT-3的非对映体盐添加到水和氨水溶液中的步骤。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,基于INT-3的非对映体盐的重量,步骤(6)中水的用量可以为2倍或更多,3倍或更多,4倍或更多,5倍或更多,6倍或更多或7倍或更多,或者7倍或更少,6倍或更少,5倍或更少,4倍或更少,3倍或更少或2倍或更少。具体地,在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)中的氨水溶液可以为20体积%或更高,24体积%或更高,28体积%或更高,32体积%或更高,36体积%或更高或40体积%或更高的氨水溶液,或者40体积%或更低,36体积%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

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

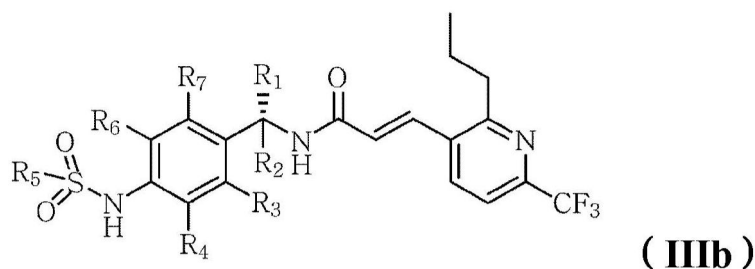
[0110] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,步骤(6)可以还包括:3)过滤所得混悬液的步骤。

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

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



[0113]



[0114] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为选自H、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和卤素中的任一者，并且

[0115] R_1 和 R_2 彼此不同，所述方法包括

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

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

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

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

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

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

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

[0123] 在又在另一个方面，本公开内容涉及包含(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺酰基氨基苯

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

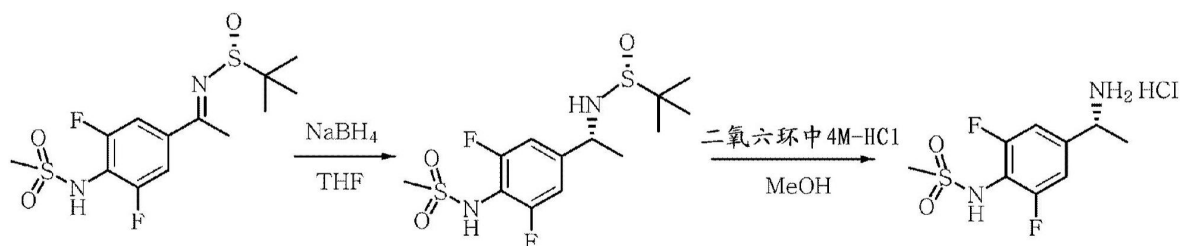
[0144] 在下文中,将通过以下实施例详细描述本公开内容。然而,以下实施例仅用于解释说明目的,并且本公开内容的范围不受这些实施例的限制。此外,对于本领域普通技术人员显而易见的是,在不脱离本公开内容的范围的情况下,可以对其进行各种改变和修改。

[0145] [比较测试例11现有的不对称合成法的光学纯度的测量

[0146] 不对称合成根据方案2进行。

[0147] [方案2]

[0148]



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

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

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

[0152] [表1]

[0153]

比较例	添加NaBH ₄ 期间的温度(°C)	ee%(R异构体)
-----	-------------------------------	-----------

1-1	-48	96.2
1-2	-30	95.4
1-3	-20	95.2
1-4	-10	94.9
1-5	0	94.2

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

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

[0156] 总之,与现有方法相比,本公开内容的方法更经济并且安全。

[0157] [比较测试例2] 使用一种手性拆分试剂的拆分的光学纯度的测量

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

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

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

[0161] 所得INT-3的光学纯度(对映体过量)使用手性HPLC柱(Shiseido Chiral CD-Ph, 4.6mm×250mm, 5μm)分析。使用0.5mol/L高氯酸钠和甲醇(75体积%:25体积%)的混合溶液作为流动相,并且各手性酸盐的光学纯度(对映体过量, ee%)使用Waters e2695Alliance HPLC系统测量,并根据等式1计算。并且,根据等式2计算反应的产率。仅计算具有最高光学活性的三次拆分的盐的产率。

[0162] 结果示于表2和3。

[0163] <HPLC条件>

[0164] 1. 柱温=35℃

[0165] 2. 流速=0.5mL/分钟

[0166] 3. 检测波长=220nm

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

[0168] [等式1]

对映体过量 (Enantiomeric excess)(%ee) =

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

[0170] [等式2]

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

[0172] 实际产量: 所得产品的量。

[0173] 理论产量: 可从给定的反应物的量获得的产物的最大量

[0174] [表2]

[0175]

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

[0176] [表3]

[0177]

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

[0178] 从表2和表3可以看出, 当仅使用二苯甲酰基酒石酸或二甲苯酰基酒石酸时, 随着

拆分次数的增加,可以获得更高纯度的光学异构体。特别地,当使用甲醇或乙醇时,纯度最高。然而,当拆分进行的次数小于3次时,与至少96%ee的商业有用纯度相比,纯度非常低。

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

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

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

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

[0183] 所得INT-3的光学纯度(对映体过量)使用手性HPLC柱(Shiseido Chiral CD-Ph, 4.6mm×250mm,5μm)分析。使用0.5mol/L高氯酸钠和甲醇(75体积%:25体积%)的混合溶液作为流动相,并且各手性酸盐的光学纯度(对映体过量,ee%)使用Waters e2695Alliance HPLC系统测量。

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

[0185] <HPLC条件>

[0186] 1.柱温=35℃

[0187] 2.流速=0.5mL/分钟

[0188] 3.检测波长=220nm

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

[0190] 光学纯度根据等式1计算,并且反应的产率根据等式2计算。

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

[0192] [表4]

[0193]

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

[0194] [表5]

[0195]

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

[0196] 对于扁桃酸来说,D和L异构体得到相同结果。

[0197] [表6]

[0198]

实施例	手性助剂和成盐化合物的组合 (当量)		溶剂 (solvent)	ee % (R异构体)	产率 (%)
	(+)-2, 3-二苯甲酰基-D-酒石酸	(R, S)-10-樟脑磺酸 ((R,S)-10-Camp horsulfonic acid)			
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	甲醇	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	乙醇	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	异丙醇	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

[0199] 对于樟脑磺酸来说,R和S异构体得到相同结果。

[0200] [表7]

[0201]

实施例	手性助剂和成盐化合物的组合 (当量)		溶剂(solvent)	ee % (R异构体)	产率(%)
	(+)-0,0'-二-对甲苯酰基-D-酒石酸	D/L-扁桃酸 (Mandelic acid)			
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	甲醇	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	乙醇	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	异丙醇	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

[0202] 对于扁桃酸来说,D和L异构体得到相同结果。

[0203] [表8]

[0204]

实施例	手性助剂和成盐化合物的组合 (当量)		溶剂 (solvent)	ee % (R异构体)	产率 (%)
	(+)-0, 0'-二-对甲苯酰基-D-酒石酸	(R, S)-10-樟脑磺酸 ((R,S)-10-Camphorsulfonic acid)			
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	甲醇	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	乙醇	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	异丙醇	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

[0205] 对于樟脑磺酸来说,R和S异构体得到相同结果。

[0206] 从表4可以看出,作为可溶性成盐化合物的扁桃酸的光学活性不影响光学拆分。具体地,当使用D或L扁桃酸或其混合物时,获得几乎相同的结果。因此,可以看出,酒石酸衍生物如二苯甲酰基酒石酸在光学拆分中起重要作用。

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

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

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

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

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

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

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

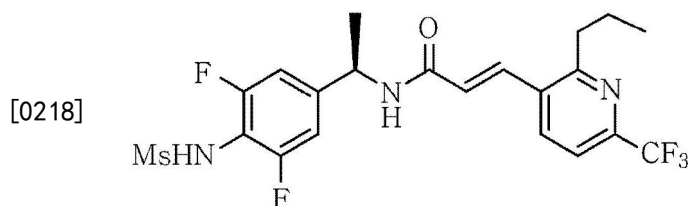
[0214] 总之,当使用0.25至0.5当量的二酰基酒石酸和0.75至1.5当量的扁桃酸或樟脑磺

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

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

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

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



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

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

[0221] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 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, $J=7.2\text{Hz}$) .

[0222] ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492

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

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

[0225] [制剂例1] 无定形手性拆分剂组合物

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

[0227] [制剂例2] 结晶手性拆分剂组合物

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