



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0034556

(51)⁸ C07C 303/36; C07D 213/26; C07D
213/61; C07C 311/08

(13) B

(21) 1-2018-02894

(22) 28/12/2016

(86) PCT/KR2016/015402 28/12/2016

(87) WO2017/119666 13/07/2017

(30) 10-2016-0000212 04/01/2016 KR

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/09/2018 366A

(73) AMOREPACIFIC CORPORATION (KR)

106, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul 04386, Republic of Korea

(72) WOO, Byoung Young (KR); LEE, Ki-Wha (KR); ROH, Jong Hwa (KR); PARK, Jae Hong (KR); PARK, Miyoung (KR); PARK, Young-Ho (KR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP TÁCH BẤT ĐỐI XỨNG HỖN HỢP CHẤT ĐỒNG PHÂN LẬP THỂ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT LIÊN QUAN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tách bất đối xứng dùng cho hỗn hợp chất đồng phân lập thể, phương pháp này bao gồm bước trộn hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất, trong đó nhóm amin được gắn vào nguyên tử cacbon bất đối xứng, và chất hỗ trợ bất đối xứng. Trong bản mô tả này, chất hỗ trợ bất đối xứng là axit 2,3-dibenzoyl-tartric hoặc axit O,O'-di-p-toluoyl tartric. Chất đồng phân quang học có độ tinh khiết quang học cao có thể thu được bằng phương pháp này. Ngoài ra, theo phương pháp này, tỷ lệ của hỗn hợp chất đồng phân lập thể có trong nước cái có thể được điều chỉnh qua việc thu hồi của chất đồng phân quang học. Do đó, trong lĩnh vực dược phẩm hoặc y tế, phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế có thể hữu ích được sử dụng khi muốn đạt được với độ tinh khiết cao, hợp chất có dạng chất đồng phân quang học đơn, và có thể hữu ích được sử dụng trong việc triệt quang hoá nước cái được sử dụng trong phản ứng khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp tách bất đối xứng dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamid.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gần đây, có nhu cầu ngày cao về các hợp chất tinh khiết về mặt lập thể. Một ứng dụng quan trọng của các chất đồng phân lập thể tinh khiết này là sử dụng làm hợp chất trung gian cho quá trình tổng hợp trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ, đã được chứng minh dần dần là thuốc tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có nhiều ưu điểm hơn hỗn hợp thuốc triệt quang. Các ưu điểm thường xuyên bao gồm tác dụng phụ nhỏ hơn và hiệu lực cao hơn liên quan đến hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh [xem, Stinson, S.C., Chem Eng News, Sept. 28, 1992, pp. 46-79].

Ví dụ, triadimenol có thể có 4 loại chất đồng phân, trong đó chất đồng phân (-)-(1S,2R) có hoạt tính cao hơn chất đồng phân (+)-(1R,2R), và chất đồng phân (-)-(1S,2S) có hoạt tính cao hơn chất đồng phân (+)-(1R,2S). Cũng đã biết rằng chất đồng phân (1R,2R) của diclobutrazol có hoạt tính cao nhất trong số bốn loại chất đồng phân của diclobutrazol. Cũng còn biết được rằng chất đồng phân (+)-(2S,4S) và (-)-(2S,4R) của etaconazol có tác dụng khử trùng cao hơn các chất đồng phân khác của etaconazol.

Do đó, nếu chỉ một chất đồng phân có hoạt tính cao có thể được điều chế một cách chọn lọc, có thể thu được tác dụng cao bằng cách sử dụng một lượng nhỏ chất đồng phân, và do đó, làm giảm ô nhiễm môi trường do việc sử dụng hoá chất. Đặc biệt, trong trường hợp dược phẩm, việc điều chế chọn lọc chỉ một chất đồng phân là rất quan trọng khi một nhóm chất đồng phân bất kỳ có tính độc với cơ thể người.

Do đó, trong lĩnh vực y tế, công nghiệp dược phẩm và liên quan đến hoá sinh,

việc điều chế hợp chất tinh khiết quang học trở thành đối tượng vô cùng quan trọng để cải thiện tác dụng dược lý trên mỗi liều đơn vị và ngăn ngừa việc hỏng thuốc do tác dụng phụ gây ra.

Ví dụ, đã phát hiện ra rằng chất đối kháng vanilloid bao gồm dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamid là hữu ích trong trường hợp chất đồng phân lập thể tinh khiết [xem, WO2008-013414 A1, WO2007-133637 A2, WO2007-129188 A1, WO2010-010934 A1].

Một phương pháp đã biết để điều chế chất đồng phân đơn của dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamid này là quy trình tổng hợp bất đối xứng sử dụng chất hỗ trợ Elman. Ví dụ, WO2008-013414 A1, WO2007-133637 A2, WO2007-129188 A1 và WO2010-010934 A1 bộc lộ phương pháp điều chế chất đồng phân lập thể mong muốn bằng cách đưa vào chất hỗ trợ Elman và gây ra việc khử bất đối xứng cũng sử dụng chất hỗ trợ này. Tuy nhiên, phương pháp nêu trên đòi hỏi việc duy trì nhiệt độ thấp để gia tăng lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%ee), là nguy hiểm do việc tạo ra hydro quá mức và việc phát nhiệt trong quá trình dập tắt phản ứng, và tạo ra một lượng dư các chất thải hữu cơ và vô cơ sau khi dập tắt phản ứng, do đó bị hạn chế về mặt quy trình xử lý và giá thành.

Tài liệu tham khảo

Các tài liệu sáng chế

WO2008-013414 A1

WO2007-133637 A2

WO2007-129188 A1

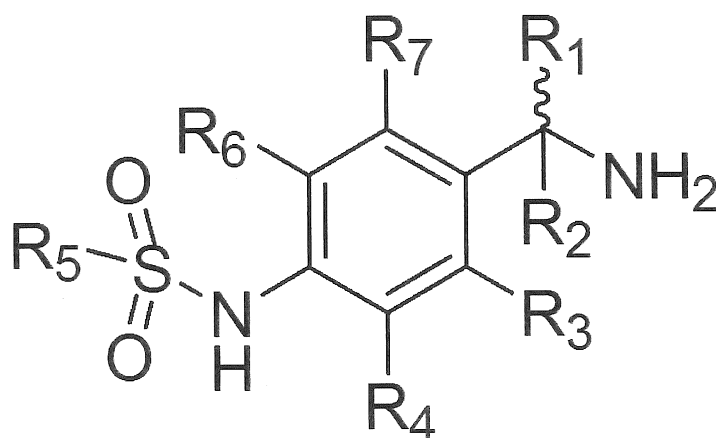
WO2010-010934 A1

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mặc dù cho đến nay, một số phương pháp liên quan đến việc tổng hợp bất đối xứng dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit đã được thông báo, không có phương pháp có khả năng thương mại hoá nào được triển khai do hiệu quả kinh tế và độ an toàn. Do đó, một vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất phương pháp mới để tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể sử dụng dung môi không proton phân cực, có tính đến hiệu quả kinh tế và độ an toàn gia công.

Theo một khía cạnh chung, sáng chế đề xuất phương pháp tách dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit được biểu thị bằng công thức hoá học 1 sau thành các hợp chất riêng rẽ có độ tinh khiết quang học cao bằng cách dùng muối của dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit với chất hỗ trợ bất đối xứng có tính quang hoạt.

Công thức hoá học 1

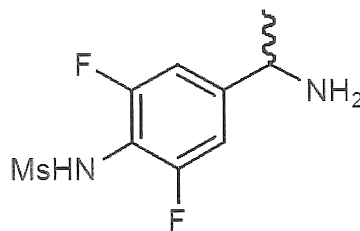


Đặc biệt hơn, sáng chế đề xuất phương pháp tách N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit có độ tinh khiết quang học cao từ (R,S)-N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit, phương pháp này bao gồm các bước: trộn dẫn xuất (R,S)-N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit với chất hỗ trợ bất đối xứng quang hoạt để tạo thành muối N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit diaxyl tartrat quang hoạt loại (R) hoặc (S) hoặc solvat của chúng, và tách muối hoặc solvat N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit quang hoạt với bazơ để thu được N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamit quang hoạt.

Theo phương pháp này, có thể tiến hành tách bất đối xứng dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamid một cách dễ dàng thành các hợp chất riêng rẽ có độ tinh khiết quang học cao.

N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamid là tên gọi chung của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 2 sau, và đã được biết là hữu ích làm hợp chất trung gian để điều chế hợp chất có chức năng làm chất đối kháng TRPV1 (thành viên 1 phân họ V kênh cation tiềm năng thụ thể thoáng qua, hoặc thụ thể capsaicin, thụ thể vanilloid 1).

Công thức hoá học 2



Như được thể hiện trên công thức hoá học 2, N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamid là hợp chất bất đối xứng trong đó nguyên tử cacbon gắn với nhóm amin được biểu thị là tâm bất đối xứng.

Hiệu quả của sáng chế

Theo phương pháp tách bất đối xứng của sáng chế, có thể tiến hành tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể, cụ thể là hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất có tâm bất đối xứng được gắn nhóm amin, một cách dễ dàng thành các hợp chất riêng rẽ có độ tinh khiết quang học cao. Phương pháp này đem lại độ an toàn và hiệu quả kinh tế được cải thiện so với quy trình tổng hợp bất đối xứng sử dụng chất hỗ trợ Elman, thực hiện tách bất đối xứng đến độ tinh khiết quang học ít nhất bằng độ tinh khiết quang học của quy trình tổng hợp bất đối xứng, và còn có hiệu quả kinh tế và tính thân thiện với môi trường cao vì khả năng thu hồi và tái sinh muối. Do đó, phương

pháp này là hữu ích để điều chế các nguyên liệu ban đầu trong lĩnh vực dược phẩm và mỹ phẩm yêu cầu các hợp chất tách bất đối xứng.

Đặc biệt, phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế tạo ra hiệu quả cao hơn so với quy trình tổng hợp bất đối xứng thông thường sử dụng chất hỗ trợ Elman, và do đó, tạo ra chất đồng phân lập thể mong muốn với độ tinh khiết quang học ít nhất bằng độ tinh khiết quang học của quy trình thông thường, và có hiệu quả cao và hiệu quả kinh tế về mặt sản xuất với số lượng lớn.

Thêm vào đó, theo phương pháp của sáng chế, có thể kiểm soát hoặc chuyển hoá nước cái của hỗn hợp chất đồng phân lập thể thành raxemat chứa chất đồng phân S và chất đồng phân R với tỷ lệ khoảng 1 : 1. Cũng có thể thực hiện việc triệt quang hoá chỉ bằng cách tách bất đối xứng các hợp chất đồng phân lập thể thành độ tinh khiết cao mà không sử dụng phản ứng triệt quang hoá bổ sung bất kỳ. Do đó, theo phương pháp của sáng chế, có thể sử dụng nước cái một cách trực tiếp cho bước tách bất đối xứng khác mà không cần quy trình bổ sung bất kỳ. Kết quả là, không giống phản ứng triệt quang hoá thông thường, có thể tạo ra hiệu quả kinh tế cao mà không tổn hao các hợp chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể, phương pháp này bao gồm trộn hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất với chất hỗ trợ bất đối xứng với sự có mặt của dung môi để kết tủa muối đồng phân không đối quang của hợp chất với chất hỗ trợ bất đối xứng với lượng dư đồng phân đối ảnh.

Theo một phương án, chất hỗ trợ bất đối xứng có thể là ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm axit 2,3-dibenzoyl tartric, axit O,O'-di-p-toluoyl tartric, chất

đồng phân lập thể của chúng và tổ hợp của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘lượng dư chất đồng phân đối ảnh’ thường có nghĩa bất kỳ việc gia tăng tỷ lệ của các chất đồng phân đối ảnh, và do đó, có nghĩa không chỉ lượng dư chất đồng phân đối ảnh so với hỗn hợp triệt quang mà còn việc gia tăng một chất đồng phân đối ảnh bất kỳ so với các hỗn hợp khác có tỷ lệ của các chất đồng phân đối ảnh không phải là 1 : 1 (tỷ lệ giống với hỗn hợp triệt quang). Theo một phương án, ‘lượng dư chất đồng phân đối ảnh’ có thể tương ứng với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%ee) là 80% hoặc lớn hơn, 82% hoặc lớn hơn, 84% hoặc lớn hơn, 86% hoặc lớn hơn, 88% hoặc lớn hơn, 90% hoặc lớn hơn, 92% hoặc lớn hơn, 94% hoặc lớn hơn, 95% hoặc lớn hơn, 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn. Tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘độ tinh khiết quang học cao’ là đã được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Theo một phương án, thuật ngữ ‘độ tinh khiết quang học cao’ có thể tương ứng với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 80% hoặc lớn hơn, 82% hoặc lớn hơn, 84% hoặc lớn hơn, 86% hoặc lớn hơn, 88% hoặc lớn hơn, 90% hoặc lớn hơn, 92% hoặc lớn hơn, 94% hoặc lớn hơn, 95% hoặc lớn hơn, 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chất hỗ trợ bất đối xứng là đã được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Cụ thể, chất hỗ trợ bất đối xứng có nghĩa hợp chất tạm thời gắn liền với quy trình tổng hợp của hợp chất hữu cơ để kiểm soát kết quả hoá lập thể của quá trình tổng hợp của hợp chất hữu cơ. Chất hỗ trợ bất đối xứng này có thể có mặt làm chất hỗ trợ để xác định độ chọn lọc lập thể của ít nhất một nhóm của một dãy phản ứng (xem trang chất hỗ trợ bất đối xứng trên Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_auxiliary). Như được sử dụng trong bản

mô tả này, ‘chất hỗ trợ bất đối xứng’ có thể dùng lẫn với ‘axit bất đối xứng’.

Theo phương án khác, axit 2,3-dibenzoyl tartric có thể là axit (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartric hoặc axit (-)-2,3-dibenzoyl-L-tartric, là các chất đồng phân quang học với nhau. Thêm vào đó, axit O,O'-di-*p*-toluoyl tartric có thể là axit (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-D-tartric hoặc axit (-)-O,O'-di-*p*-toluoyl-L-tartric, là các chất đồng phân quang học với nhau. Trong trường hợp của các dẫn xuất axit tartric này, chất đồng phân D và chất đồng phân L có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp. Tuy nhiên, tốt hơn nếu mỗi chất đồng phân có thể được sử dụng riêng rẽ. Khi sử dụng chất đồng phân quang học D- và L- của dẫn xuất axit tartric kết hợp cho phương pháp của sáng chế, độ tinh khiết quang học có thể bị giảm so với độ tinh khiết quang học thu được khi sử dụng mỗi chất đồng phân D- và L- riêng rẽ.

Theo phương án khác nữa, hỗn hợp chất đồng phân lập thể có thể là hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất có nguyên tử cacbon bất đối xứng. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, hợp chất có nguyên tử cacbon bất đối xứng có thể có nhóm amin gắn vào đó. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, hợp chất có thể có nhóm phenyl được thế hoặc không được thế gắn vào nguyên tử cacbon bất đối xứng, ngoài nhóm amin. Thêm vào đó, theo phương án khác nữa, hợp chất có nguyên tử cacbon bất đối xứng có thể là hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể là phương pháp điều chế chất đồng phân quang học loại R hoặc loại S có độ tinh khiết quang học cao từ hỗn hợp chất đồng phân lập thể.

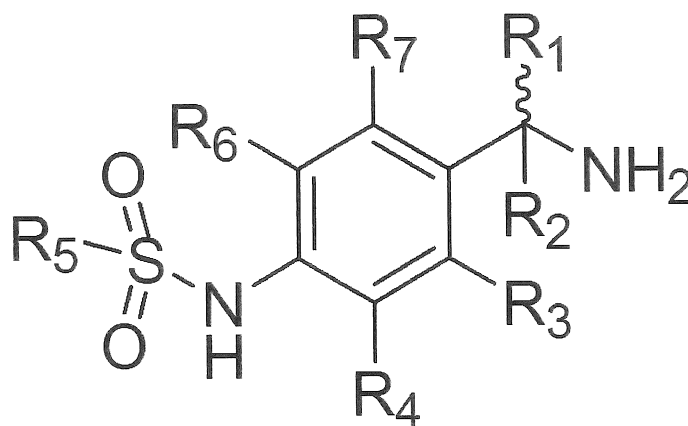
Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể là phương pháp điều chế chất đồng phân quang học loại S của hợp chất với lượng dư đồng phân đối ảnh, khi chất hỗ trợ bất đối xứng là một chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit (+)-2,3-

dibenzoyl-D-tartric, axit (+)-O,O'-di-p-toluoyl-D-tartric và tổ hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể là phương pháp điều chế chất đồng phân quang học loại R của hợp chất với lượng dư đồng phân đối ảnh, khi chất bổ trợ bất đối xứng là một chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit (-)-2,3-dibenzoyl-L-tartric, axit (-)-O,O'-di-p-toluoyl-L-tartric và tổ hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa, hợp chất này có thể được biểu thị bằng công thức hoá học 1.

Công thức hoá học 1



trong đó mỗi gốc trong số R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ và R₇ là một nhóm bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm H; -NH₂; C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; và halogen, và R₁ và R₂ có phần tử thể khác nhau.

Theo một phương án, halogen có thể là ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I.

Theo phương án khác nữa, R₁ có thể là một nhóm bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl, và R₂ có thể là H.

Theo phương án khác nữa, R₁ có thể là metyl, mỗi gốc trong số R₃ và R₇ có thể H, và mỗi gốc trong số R₄, R₅ và R₆ có thể là một nhóm bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, I và C₁₋₆ alkyl.

Theo phương án khác nữa, mỗi gốc trong số R_4 và R_6 có thể là F, và R_5 có thể là methyl.

Theo phương án khác nữa, hợp chất này có thể là N-{4-[(1R/S)-1-aminoethyl]-2,6-diflophenyl}metansulfonamit.

Theo phương án khác nữa, dung môi có thể là dung môi không proton phân cực.

Theo phương án khác nữa, dung môi không proton phân cực có thể là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm ethyl axetat, tetrahydrofuran, axetonitril, axeton và tổ hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi không proton phân cực có thể là axeton.

Theo phương án khác nữa, dung môi có thể được bổ sung với lượng mà có thể hoà tan toàn bộ hỗn hợp. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, dung môi có thể được bổ sung với lượng tương ứng với 2-80 lần tổng trọng lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể, cụ thể là 5-30 lần, đặc biệt hơn 5-15 lần, và đặc biệt hơn nữa là 10 lần (thể tích (dung môi)/trọng lượng (chất đồng phân lập thể, hoặc (thể tích/trọng lượng))). Theo phương án khác nữa, dung môi có thể được bổ sung với lượng tương ứng với ít nhất 2 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 20 lần, ít nhất 30 lần, ít nhất 40 lần, ít nhất 50 lần, ít nhất 60 lần, ít nhất 70 lần hoặc ít nhất 80 lần, hoặc tối đa 80 lần, tối đa 70 lần, tối đa 60 lần, tối đa 50 lần, tối đa 40 lần, tối đa 30 lần, tối đa 20 lần, tối đa 15 lần, tối đa 10 lần hoặc tối đa 5 lần tổng trọng lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể.

Theo phương án khác nữa của phương pháp này, bước trộn có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-70°C, điểm sôi của dung môi hoặc bằng cách tăng nhiệt độ đến điểm sôi của hỗn hợp dung môi.

Theo phương án khác nữa, bước trộn có thể được tiến hành bằng cách tăng nhiệt độ, trong khi tiến hành khuấy trong thời gian từ 1-4 giờ.

Theo phương án khác nữa, việc khuấy có thể khuấy ở nhiệt độ hồi lưu.

Theo phương án khác nữa, nhiệt độ có thể 30°C hoặc cao hơn, 40°C hoặc cao hơn, 50°C hoặc cao hơn, 60°C hoặc cao hơn hoặc 70°C hoặc cao hơn, hoặc 70°C hoặc thấp hơn, 60°C hoặc thấp hơn, 50°C hoặc thấp hơn, 40°C hoặc thấp hơn hoặc 30°C hoặc thấp hơn. Đặc biệt, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ 40-60°C, đặc biệt hơn nằm trong khoảng từ 45-55°C, và đặc biệt hơn nữa là 50°C.

Theo phương án khác nữa, việc khuấy có thể được tiến hành trong ít nhất 1 giờ, ít nhất 2 giờ, ít nhất 3 giờ, ít nhất 4 giờ hoặc ít nhất 5 giờ, hoặc tối đa 6 giờ, tối đa 5 giờ, tối đa 4 giờ, tối đa 3 giờ, tối đa 2 giờ hoặc tối đa 1 giờ. Đặc biệt, việc khuấy có thể được tiến hành trong thời gian từ 2-4 giờ, đặc biệt hơn từ 2,5-3,5 giờ, và đặc biệt hơn nữa là 3 giờ.

Theo phương án khác nữa, chất hỗ trợ bất đối xứng có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5-2,0 đương lượng, cụ thể là 0,8-1,5 đương lượng, trên mỗi đương lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể.

Theo phương án khác nữa, chất hỗ trợ bất đối xứng có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng ít nhất là 0,10 đương lượng, ít nhất 0,2 đương lượng, ít nhất 0,3 đương lượng, ít nhất 0,4 đương lượng, ít nhất 0,5 đương lượng, ít nhất 0,6 đương lượng, ít nhất 0,7 đương lượng, ít nhất 0,8 đương lượng, ít nhất 0,85 đương lượng, ít nhất 0,90 đương lượng, ít nhất 0,95 đương lượng, ít nhất 1,0 đương lượng, ít nhất 1,05 đương lượng, ít nhất 1,1 đương lượng, ít nhất 1,15 đương lượng, ít nhất 1,2 đương lượng, ít nhất 1,3 đương lượng, ít nhất 1,4 đương lượng, ít nhất 1,5 đương lượng hoặc ít nhất 2,0 đương lượng, hoặc tối đa 2,0 đương lượng, tối đa 1,5 đương lượng, tối đa 1,4 đương lượng, tối đa 1,3 đương lượng, tối đa 1,2 đương lượng, tối đa 1,14 đương lượng, tối đa 1,1 đương lượng, tối đa 1,05 đương lượng, tối đa 1,0 đương lượng, tối đa 0,95

đương lượng, tối đa 0,90 đương lượng, tối đa 0,85 đương lượng, tối đa 0,8 đương lượng, tối đa 0,7 đương lượng, tối đa 0,6 đương lượng, tối đa 0,5 đương lượng, tối đa 0,4 đương lượng, tối đa 0,3 đương lượng, tối đa 0,2 đương lượng hoặc tối đa 0,10 đương lượng, tính trên 1 đương lượng mol của hỗn hợp chất đồng phân lập thể.

Theo phương án khác nữa, hỗn hợp chất đồng phân lập thể có thể có tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S nằm trong khoảng từ 1 : 9 đến 9 : 1, bao gồm tỷ lệ số nguyên bất kỳ nằm trong khoảng từ 1:9 đến 9:1. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, hỗn hợp chất đồng phân lập thể có thể có tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S là 1 : 9 hoặc nhỏ hơn, 1 : 8 hoặc nhỏ hơn, 1 : 7 hoặc nhỏ hơn, 1 : 6 hoặc nhỏ hơn, 1 : 5 hoặc nhỏ hơn, 1 : 4 hoặc nhỏ hơn, 1 : 3 hoặc nhỏ hơn, 1 : 2 hoặc nhỏ hơn hoặc 1 : 1 hoặc nhỏ hơn, hoặc 1 : 1 hoặc lớn hơn, 1 : 2 hoặc lớn hơn, 1 : 3 hoặc lớn hơn, 1 : 4 hoặc lớn hơn, 1 : 5 hoặc lớn hơn, 1 : 6 hoặc lớn hơn, 1 : 7 hoặc lớn hơn, 1 : 8 hoặc lớn hơn hoặc 1 : 9 hoặc lớn hơn.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm, sau bước kết tủa muối đồng phân không đối quang của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 với chất hỗ trợ bất đối xứng với lượng dư đồng phân đối ảnh, bước thu hồi muối đồng phân không đối quang kết tủa và điều chỉnh tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S của hỗn hợp chất đồng phân lập thể có trong nước cái đến nằm trong khoảng từ 3 : 7 đến 7 : 3. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, bước điều chỉnh tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S có thể được tiến hành bằng cách điều chỉnh tỷ lệ từ 3 : 7 đến 7 : 3, 4 : 6 đến 6 : 4, 7 : 8 đến 8 : 7, 9 : 11 đến 11 : 9, 12 : 13 đến 13 : 12 hoặc khoảng 5 : 5.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chất đồng phân lập thể của hợp chất tách được và thu được từ hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo phương pháp của sáng chế,

trong đó chất đồng phân lập thể có lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 80% hoặc lớn hơn, 82% hoặc lớn hơn, 84% hoặc lớn hơn, 86% hoặc lớn hơn, 88% hoặc lớn hơn, 90% hoặc lớn hơn, 92% hoặc lớn hơn, 94% hoặc lớn hơn, 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn.

Theo một phương án, chất đồng phân lập thể có thể là N-{4-[(1R)-1-aminoethyl]-2,6-diflophenyl}metansulfonamit hoặc N-{4-[(1S)-1-aminoethyl]-2,6-diflophenyl}-metansulfonamit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘nguyên tử cacbon bất đối xứng’ có nghĩa nguyên tử cacbon trong phân tử được gắn vào bốn nguyên tử, nhóm nguyên tử hoặc nhóm chức khác nhau. Trong trường hợp của hợp chất có nguyên tử cacbon bất đối xứng này, nó có khả năng quay quang, tính quang hoạt hoặc chất đồng phân quang học.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘hỗn hợp chất đồng phân lập thể’ có nghĩa hỗn hợp gồm hai chất đồng phân đối ảnh ở dạng hợp chất chất đồng phân quang hoạt, trong đó hỗn hợp này có thể có tỷ lệ trộn là 1 : 1 (tương ứng với hỗn hợp triệt quang), hoặc tỷ lệ số nguyên nằm trong khoảng từ 1 : 10 đến 10 : 1. Theo phương án khác, hỗn hợp chất đồng phân lập thể có thể được tổng hợp nhân tạo hoặc có thể là hỗn hợp có tỷ lệ không xác định giữa chất đồng phân quang học R với chất đồng phân quang học S. Theo phương pháp của sáng chế, tỷ lệ của một chất đồng phân quang học bất kỳ của chất đồng phân R- và S- có thể được gia tăng một cách đáng kể. Do đó, có thể thu được loại chất đồng phân quang học mong muốn với độ tinh khiết quang học cao mà không tính đến tỷ lệ trộn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit có nghĩa hợp chất được chỉ định với số CAS là 1202743-51-8, có phân

tử lượng là 250,27 Da, và có thể được sử dụng lẫn nhau với INT-2 dưới đây. Nó có thể là hỗn hợp chất đồng phân lập thể chứa chất đồng phân R và chất đồng phân S được trộn với nhau.

Theo phương án khác, N-{4-[(1R)-1-aminoethyl]-2,6-diflophenyl}-metansulfonamit hydroclorua có nghĩa là hợp chất được chỉ định với số CAS là 956901-23-8 và có phân tử lượng là 286,73 Da, và N-{4-[(1R)-1-aminoethyl]-2,6-diflophenyl}-metansulfonamit tạo thành hợp chất tương tự tương đương với số CAS là 957103-01-4. Thêm vào đó, như được sử dụng trong bản mô tả này, nó có thể được sử dụng lẫn nhau với chất đồng phân R của INT-3 dưới đây.

Theo phương án khác nữa, axit 3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylic tương đương với số CAS là 1005174-17-3 và có phân tử lượng là 259,22 Da.

Theo phương án khác nữa, (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-ethyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028) tương đương với số CAS là 1005168-10-4 và có phân tử lượng là 491,47 Da.

Theo khía cạnh khác nữa, chất đồng phân R- hoặc S- của INT-3 có thể thu được bằng phương pháp bao gồm các bước:

trộn INT-2 (N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit) với chất hỗ trợ bất đối xứng;

bổ sung dung môi không proton phân cực vào hỗn hợp thu được với lượng tương ứng với 10 lần (thể tích/trọng lượng) của trọng lượng của INT-2;

khuấy hỗn hợp dung dịch chứa dung môi không proton phân cực được bổ sung vào đó ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng từ 30-70°C trong thời gian từ 1-4 giờ;

làm mát hỗn hợp đã khuấy; và

lọc chất rắn thu được bằng cách làm mát để thu được muối axit bất đối xứng

INT-3.

Theo một phương án, việc làm mát có thể được tiến hành bằng cách làm mát hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong khoảng từ 15-30°C sau khi hồi lưu.

Theo phương án khác, việc làm mát có thể được tiến hành bằng cách làm mát hỗn hợp này xuống nhiệt độ 10°C hoặc cao hơn, 15°C hoặc cao hơn, 20°C hoặc cao hơn, 22°C hoặc cao hơn, 24°C hoặc cao hơn, 25°C hoặc cao hơn, 26°C hoặc cao hơn, 28°C hoặc cao hơn, 30°C hoặc cao hơn, hoặc 35°C hoặc cao hơn; hoặc 40°C hoặc thấp hơn, 35°C hoặc thấp hơn, 30°C hoặc thấp hơn, 28°C hoặc thấp hơn, 26°C hoặc thấp hơn, 25°C hoặc thấp hơn, 24°C hoặc thấp hơn, 22°C hoặc thấp hơn, 20°C hoặc thấp hơn, 15°C hoặc thấp hơn, 10°C hoặc thấp hơn, hoặc 5°C hoặc thấp hơn.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước tách axit bất đối xứng từ muối axit bất đối xứng INT-3 thu được. Đặc biệt, bước tách có thể được tiến hành bằng cách đưa vào, vào muối axit bất đối xứng INT-3, nước với lượng gấp khoảng 5 lần của trọng lượng của muối và 2 đương lượng dung dịch nước amoniac 28 % thể tích; lọc huyền phù thu được bằng cách khuấy trong 20-50 phút; và loại bỏ the nước còn lại trong chân không giảm áp để thu được chất đồng phân R- hoặc S- của INT-3.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể, bao gồm các bước:

(1) trộn hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất có nguyên tử cacbon bất đối xứng được gắn nhóm amin với chất hỗ trợ bất đối xứng.

Theo một phương án, hợp chất này có thể là N-{4-[(1R/S)-1-aminoethyl]-2,6-diflophenyl}metansulfonamit.

Theo phương án khác, chất hỗ trợ bất đối xứng ở bước (1) có thể là ít nhất một

chất được chọn từ nhóm bao gồm axit 2,3-dibenzoyl tartric, axit O,O'-di-p-toluoyl tartric, chất đồng phân lập thể của chúng và tổ hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm, sau bước (1), bước (2) bổ sung dung môi vào hỗn hợp của bước (1).

Theo phương án khác nữa, dung môi có thể là dung môi không proton phân cực.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước (3) khuấy hỗn hợp dung dịch chứa dung môi được bổ sung vào đó ở nhiệt độ hồi lưu.

Theo phương án khác nữa, việc khuấy ở bước (3) có thể được tiến hành trong ít nhất 30 phút, ít nhất 1 giờ, ít nhất 1,5 giờ, ít nhất 2 giờ, ít nhất 2,5 giờ, ít nhất 3 giờ, ít nhất 3,5 giờ hoặc ít nhất 4 giờ, hoặc tối đa 5 giờ, tối đa 4,5 giờ, tối đa 4 giờ, tối đa 3,5 giờ, tối đa 3 giờ, tối đa 2,5 giờ, tối đa 2 giờ, tối đa 1,5 giờ, tối đa 1 giờ, hoặc tối đa 30 phút.

Theo phương án khác nữa, việc khuấy ở bước (3) có thể được tiến hành ở nhiệt độ 20°C hoặc cao hơn, 25°C hoặc cao hơn, 30°C hoặc cao hơn, 35°C hoặc cao hơn, 40°C hoặc cao hơn, 45°C hoặc cao hơn, 50°C hoặc cao hơn, 55°C hoặc cao hơn, hoặc 60°C hoặc cao hơn, hoặc 70°C hoặc thấp hơn, 65°C hoặc thấp hơn, 60°C hoặc thấp hơn, 55°C hoặc thấp hơn, 50°C hoặc thấp hơn, 45°C hoặc thấp hơn, 40°C hoặc thấp hơn, 35°C hoặc thấp hơn, 30°C hoặc thấp hơn, 25°C hoặc thấp hơn, hoặc 20°C hoặc thấp hơn.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước (4) làm mát hỗn hợp của bước (3).

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước (5) lọc chất rắn được tạo thành bằng cách làm mát để thu được muối đồng phân không đối quang của hợp chất. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, muối đồng phân không đối

quang của hợp chất này có thể là muối đồng phân không đối quang INT-3.

Theo phương án khác nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước (6) loại bỏ hoặc tách axit bất đối xứng từ thu được muối đồng phân không đối quang.

Theo phương án khác nữa, bước (6) có thể bao gồm bước 1) đưa nước và dung dịch nước amoniac vào muối đồng phân không đối quang INT-3. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, ở bước (6), nước có thể được sử dụng với lượng gấp ít nhất 2 lần, ít nhất 3 lần, ít nhất 4 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 6 lần hoặc ít nhất 7 lần, hoặc tối đa 7 lần, tối đa 6 lần, tối đa 5 lần, tối đa 4 lần, tối đa 3 lần, hoặc tối đa 2 lần của trọng lượng của muối đồng phân không đối quang INT-3. Đặc biệt, theo phương án khác nữa của sáng chế, ở bước (6), dung dịch nước amoniac có thể là dung dịch nước chứa amoniac với lượng ít nhất 20 % thể tích, ít nhất 24 % thể tích, ít nhất 28 % thể tích, ít nhất 32 % thể tích, ít nhất 36 % thể tích hoặc ít nhất 40 % thể tích, hoặc tối đa 40 % thể tích, tối đa 36 % thể tích, tối đa 32 % thể tích, tối đa 28 % thể tích, tối đa 24 % thể tích hoặc tối đa 20 % thể tích. Đặc biệt, theo phương án khác nữa của sáng chế, ở bước (6), dung dịch nước amoniac có thể được đưa vào với lượng ít nhất 0,5 đương lượng, ít nhất 1 đương lượng, ít nhất 1,5 đương lượng, ít nhất 2 đương lượng, ít nhất 2,5 đương lượng hoặc ít nhất 3 đương lượng, hoặc tối đa 4 đương lượng, tối đa 3,5 đương lượng, tối đa 3 đương lượng, tối đa 2,5 đương lượng, tối đa 2 đương lượng, tối đa 1,5 đương lượng, tối đa 1 đương lượng hoặc tối đa 0,5 đương lượng.

Theo phương án khác nữa, bước (6) có thể còn bao gồm, sau bước 1), bước 2) khuấy hỗn hợp dung dịch. Đặc biệt, theo phương án khác nữa, việc khuấy ở bước (6) có thể được tiến hành trong ít nhất 5 phút, ít nhất 10 phút, ít nhất 20 phút, ít nhất 30 phút, ít nhất 40 phút, ít nhất 50 phút, ít nhất 60 phút hoặc ít nhất 70 phút, hoặc tối đa 70 phút, tối đa 60 phút, tối đa 50 phút, tối đa 40 phút, tối đa 30 phút, tối đa 20 phút hoặc tối đa

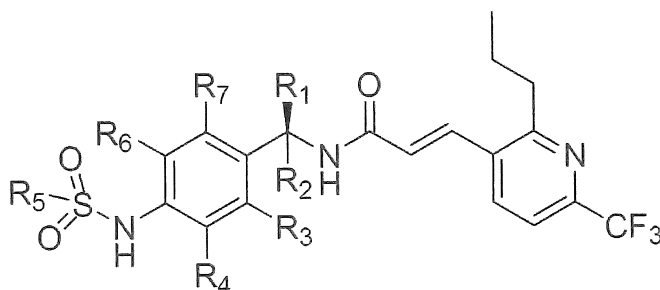
10 phút.

Theo phương án khác nữa, bước (6) có thể còn bao gồm bước 3) lọc huyền phù thu được bằng cách khuấy.

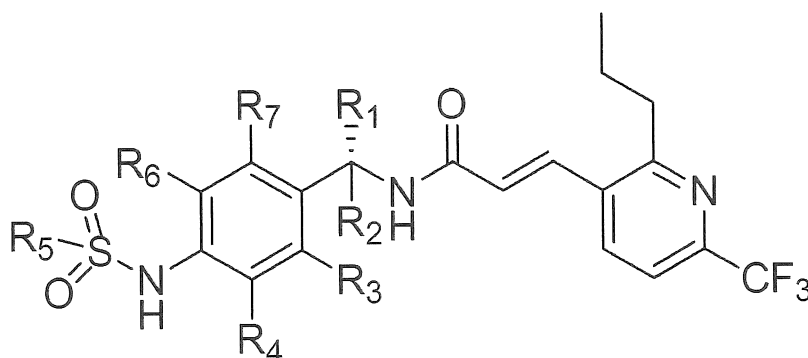
Theo phương án khác nữa, bước (6) có thể còn bao gồm bước 4) loại bỏ nước ra khỏi huyền phù đã lọc trong chân không giảm áp để thu được chất đồng phân R- hoặc S- của INT-3.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất được biểu thị bằng sau công thức hoá học 3a hoặc 3b, bao gồm: tiến hành tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 bằng cách sử dụng phương pháp theo sáng chế; và chuyển hoá chất đồng phân lập thể tách được thành hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 3a hoặc 3b:

Công thức hoá học 3a



Công thức hoá học 3b



trong đó mỗi gốc trong số R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ và R₇ là một gốc bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm H; -NH₂; C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; và halogen, và

R₁ và R₂ có phần tử thể khác nhau. Bước chuyển hoá được mô tả chi tiết trong Đơn patent Hàn Quốc số 10-2009-7004333.

Theo một phương án, hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 3a có thể là (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028), và hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 có thể là N-{4-[(1R/S)-1-aminoetyl]-2,6-diflophenyl}metansulfonamit.

Theo phương án khác, bước chuyển hoá chất đồng phân lập thể tách được thành hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 3a hoặc 3b có thể được tiến hành bằng cách liên hợp N-{4-[(1R)-1-aminoetyl]-2,6-diflophenyl} metansulfonamit (INT-3) với axit 3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)acrylic (INT-7).

Chất đồng phân lập thể tách được bằng phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian để điều chế thuốc mới được bộc lộ trong Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-7004333 bằng cách cho chất đồng phân lập thể phản ứng với các nguyên liệu được xác định trong đó. Do đó, theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế thuốc mới được bộc lộ trong Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-7004333 bằng cách sử dụng chất đồng phân lập thể tách được bằng phương pháp theo sáng chế, hoặc thuốc mới thu được theo cách đó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit thu được bằng phương pháp theo sáng chế và có lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chất đối kháng TRPV1 bao gồm (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028) thu được bằng phương pháp theo sáng chế làm

hoạt chất. Chất đối kháng TRPV1 có thể được sử dụng làm dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh được mô tả dưới đây.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm (R)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metansulfonylamino-phenyl)-ethyl]-3-(2-propyl-6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-acrylamit theo sáng chế, chất đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dùng của chúng và chất mang được dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến việc kích thích gây bệnh và/hoặc biểu hiện bất thường của thụ thể vanilloid, được chọn từ nhóm bao gồm chứng đau, bệnh viêm khớp, rối loạn thần kinh, rối loạn thần kinh liên quan đến HIV, tổn thương thần kinh, thoái hoá thần kinh, đột quỵ, tiểu không kiểm soát, viêm bàng quang, loét dạ dày-tá tràng, hội chứng ruột bị kích thích (irritable bowel syndrome-IBS) và bệnh viêm ruột (inflammatory bowel diseases-IBD), đi ngoài không kiểm soát, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease-GERD), bệnh Crohn, bệnh hen, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính, ho, bệnh da viêm/dị ứng/cơ địa, bệnh vẩy nến, bệnh ngứa, bệnh ngứa sần, da bị kích thích, viêm màng mắt hoặc nhày, chứng ghét tiếng ồn, ù tai, chứng tiền đình quá nhạy, chóng mặt từng hồi, chứng thiếu máu cục bộ tim, hội chứng người sói, hói đầu, viêm mũi và viêm tụy.

Theo một phương án, chứng đau có thể là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, chứng thoái hoá cột sống, chứng đau thần kinh do đái tháo đường, chứng đau sau phẫu thuật, chứng đau răng, hội chứng đau cơ xơ hoá, hội chứng đau cân cơ, chứng đau lưng dưới, chứng đau nửa đầu và các loại đau đầu khác hoặc chứng đau liên quan với các bệnh.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kit tách quang học, bao gồm: chất hỗ trợ bất đối xứng; dung môi không proton phân cực; và hướng dẫn sử dụng chất hỗ trợ bất đối xứng.

Theo một phương án, chất hỗ trợ bất đối xứng có thể là ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm axit 2,3-dibenzoyl tartric, axit O,O'-di-p-toluoyl tartric, chất đồng phân lập thể của chúng và tổ hợp của chúng.

Theo phương án khác, chất hỗ trợ bất đối xứng có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5-2,0 đương lượng trên mỗi đương lượng mol của hỗn hợp chất đồng phân lập thể cần được tách quang học.

Theo phương án khác nữa, hợp chất hỗ trợ tạo muối có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,8-1,5 đương lượng trên mỗi đương lượng mol của hỗn hợp chất đồng phân lập thể cần được tách quang học.

Theo phương án khác nữa, hướng dẫn sử dụng có thể bao gồm nội dung đề xuất chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5-2,0 đương lượng, cụ thể là 0,8-1,5 đương lượng trên mỗi đương lượng mol của hỗn hợp chất đồng phân lập thể cần được tách quang học, khi sử dụng chất tách quang học.

Theo phương án khác nữa, hướng dẫn sử dụng có thể bao gồm nội dung đề xuất chất hỗ trợ bất đối xứng được trộn với hỗn hợp chất đồng phân lập thể với sự có mặt của của dung môi không proton phân cực, khi sử dụng chất hỗ trợ bất đối xứng.

Theo phương án khác nữa, hướng dẫn sử dụng có thể bao gồm nội dung liên quan đến phương pháp tách bất đối xứng dùng cho hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

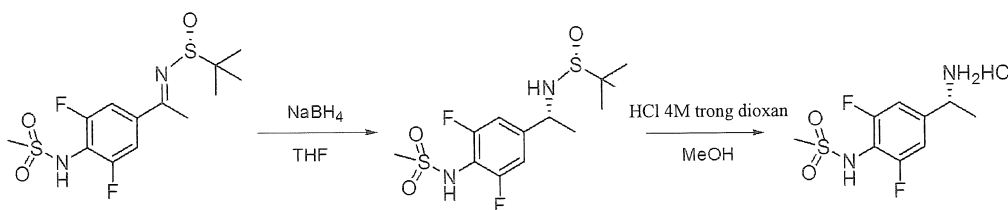
Bây giờ, các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm sẽ được mô tả cụ thể hơn dưới đây. Các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm sau chỉ nhằm mục đích minh họa và phạm vi của sáng chế sẽ không được hiểu là bị giới hạn bởi các phương án nêu trong đó. Thêm vào đó, người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng có thể thực hiện

các thay đổi về hình thức và chi tiết mà không vượt ra ngoài phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ thử nghiệm so sánh 1: Xác định độ tinh khiết quang học theo quy trình tổng hợp bất đối xứng thông thường

Quy trình tổng hợp bất đối xứng thông thường được tiến hành theo sau Sơ đồ phản ứng 1.

Sơ đồ phản ứng 1



N-{2,6-diflo-4-[1-(2-metyl-propan-2-sulfynylimino)-etyl]-phenyl}-metansulfonamit (1 đương lượng) được bổ sung vào tetrahydrofuran (THF, 20 mL) tương ứng với 10 lần của trọng lượng của chúng và hoà tan trong đó. Tiếp theo, NaBH₄ (4 đương lượng) được hoà tan tiếp trong dung dịch thu được, và tiếp theo, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ được nêu trong Bảng 1 sau trong 10 giờ. Tiếp theo, CH₃OH được bổ sung nhỏ giọt vào đó cho đến khi không còn khí hydro thoát ra nữa.

Sau khi hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm, nó được tinh chế bằng sắc ký để thu được N-{2,6-diflo-4-[1-(2-metyl-propan-2-sulfynylamino)-etyl]-phenyl}-metansulfonamit. Sau khi một lượng dư HCl 4M trong dioxan được bổ sung nhỏ giọt vào đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô dưới áp suất giảm. Cặn còn lại sau khi điều chế được tinh chế bằng cách tái kết tinh với axeton để thu được muối HCl của (R)-N-[4-(1-aminoetyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit.

Muối thu được được xác định lượng dư chất đồng phân đối ảnh của nó theo quy trình giống với Ví dụ thử nghiệm sau, và kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Ví dụ so sánh	Nhiệt độ khi đưa NaBH ₄ vào (°C)	% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (chất đồng phân R)
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

Theo phương pháp thông thường, cần phải duy trì nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn -40°C liên tục trong 10 giờ để thu được độ quang hoạt bằng 96% hoặc cao hơn, được thể hiện trong Bảng 1. Trái lại, theo sáng chế, độ quang hoạt tương tự có thể thu được chỉ bằng quy trình bao gồm khuấy và tinh chế với dung môi ở nhiệt độ 50°C. Do đó, có thể thấy rằng phương pháp theo sáng chế có hiệu quả kinh tế hơn phương pháp thông thường một cách đáng kể. Thêm vào đó, khi phản ứng được mở rộng ở quy mô công nghiệp, việc duy trì nhiệt độ ở 50°C được kiểm soát một cách dễ dàng hơn nhiệt độ ở -40°C trong 10 giờ. Kết quả là, phương pháp theo sáng chế dễ mở rộng quy mô phản ứng hơn phương pháp thông thường.

Thêm vào đó, trong trường hợp phương pháp thông thường, 2-4 đương lượng natri bohydrua được sử dụng và do đó, hydro gây nổ được tạo ra với lượng dư trong quá trình dập tắt phản ứng, dẫn đến việc phát nhiệt. Quy trình này tương ứng với quy trình bao gồm phản ứng vô cùng nguy hiểm. Trái lại, sáng chế đề xuất hiệu quả duy nhất là tạo ra chất đồng phân quang hoạt thương mại hoá được mà không bao gồm các

quy trình nguy hiểm, như tạo ra quá nhiều hydro gây nổ hoặc việc phát nhiệt.

Do đó, có thể thấy từ các kết quả nêu trên rằng sáng chế tương ứng với phương pháp có hiệu quả kinh tế và là quy trình an toàn hơn phương pháp thông thường.

Ví dụ thử nghiệm so sánh 2: Loại tách và xác định độ tinh khiết quang học khi thực hiện tách bằng cách sử dụng dung môi proton phân cực

Theo phương pháp được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry (15 (18), 6043-6053; 2007), N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân R với chất đồng phân S, R : S = 1 : 1) điều chế được. N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit thu được được trộn với mỗi trong số các chất tách quang học (Sigma-Aldrich) được nêu trong Bảng 2 sau với tỷ lệ 1 đương lượng : 1 đương lượng. Tiếp theo, dung môi (các dung môi proton phân cực khác nhau theo Bảng 2 sau) được bổ sung vào hỗn hợp thu được với lượng gấp 10 lần trọng lượng của N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit. Dung dịch đã trộn được bổ sung dung môi được cho hồi lưu ở 50°C trong 3 giờ và tiếp theo, làm mát xuống 25°C. Chất rắn thu được được cho lọc qua phễu Buchner để thu được mỗi trong số các muối axit N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit bất đối xứng.

Vào mỗi trong số các muối axit N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit bất đối xứng thu được, nước với lượng gấp 5 lần của trọng lượng của muối và 2 đương lượng dung dịch nước amoniac 28 % thể tích được đưa vào. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút để tạo ra huyền phù, mà nó được cho lọc qua phễu Buchner. Tiếp theo, nước còn lại được loại bỏ trong chân không giảm áp để thu được mỗi trong số các hợp chất N-[4-((1R)-1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit và N-[4-((1S)-1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit.

Độ tinh khiết quang học (lượng dư chất đồng phân đối ảnh) của INT-3 thu được được phân tích bằng cách sử dụng cột HPLC bất đối xứng (Shiseido Chiral CD-Ph) 4,6 mm x 250 mm, 5 μ m). Để làm pha động, hỗn hợp dung dịch gồm 0,5 mol/L natri perchlorat với metanol (75 % thể tích : 25 % thể tích) được sử dụng. Tỷ lệ của mỗi muối axit bất đối xứng tách được ở dạng chất rắn được xác định bằng cách sử dụng Waters 32695 Alliance HPLC trong các điều kiện sau. Dựa trên tỷ lệ của mỗi muối, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee%) của mỗi muối có thể được tính theo công thức toán học 1 sau.

Các kết quả của tỷ lệ của mỗi muối được thể hiện trong Bảng 2 sau.

Điều kiện HPLC

1. Nhiệt độ cột: 35°C
2. Tốc độ dòng: 0,5 mL/min.
3. Phát hiện: 220 nm
4. Rt (phút): 20,4 (% chất đồng phân đối ảnh R), 18,9 (% chất đồng phân đối ảnh S)

Công thức toán học 1

Lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%) = [(Chất đồng phân mong muốn) - (Chất đồng phân ngược)] / [(Chất đồng phân mong muốn) + (Chất đồng phân ngược)] x 100

Bảng 2

Ví dụ so sánh	Chất hỗ trợ bất đối xứng	Dung môi	Tỷ lệ của muối tách được ở dạng chất rắn	
			Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)
1	axit (+)-2,3- dibenzoyl-D- tartric	Nước (H ₂ O)	70	30
2		Metanol	84	16
3		Etanol	72	28
4		Rượu isopropylic	68	32
5		Butanol	62	38
6		Rượu isopropylic + axeton (1 : 1)	50	50

* Khi sử dụng chất hỗ trợ bất đối xứng loại L, chất đồng phân R và chất đồng phân S thu được với tỷ lệ đối nhau.

Như có thể thấy từ các kết quả nêu trên rằng khi sử dụng dung môi proton phân cực không giống phương pháp theo sáng chế, chất hỗ trợ bất đối xứng loại D được sử dụng để tách và thu được chất đồng phân R. Thêm vào đó, khi sử dụng hỗn hợp dung môi chứa rượu isopropylic làm dung môi proton phân cực và axeton làm dung môi không proton với tỷ lệ 1 : 1, thu được chất đồng phân R và chất đồng phân S với cùng tỷ lệ. Do đó, có thể thấy rằng khi sử dụng hỗn hợp dung môi có các đặc tính khác nhau, không thể tiến hành tách hỗn hợp chất đồng phân lập thể.

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định tách khi thực hiện tách sử dụng dung môi không

proton phân cực

Tiến hành phương pháp như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm so sánh 2, ngoại trừ việc sử dụng dung môi không proton phân cực được mô tả trong Bảng 3 sau. Sau khi tiến hành thử nghiệm này, tỷ lệ của mỗi chất đồng phân tách được ở dạng chất rắn là được xác định trong điều kiện HPLC như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm so sánh 2. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3 sau.

Bảng 3

Ví dụ	Chất hỗ trợ bất đối xứng	Dung môi	Tỷ lệ của muối tách được ở dạng chất rắn	
			Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)
1	axit (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartric	Etyl axetat	40	60
2		Tetrahydrofuran (THF)	39	61
3		Axetonitril	45	55
4		Axeton	33	67
5		Dimetylformamit (DMF)	-	-
6		Dimetyl sulfoxit (DMSO)	-	-

Như có thể thấy từ các kết quả nêu trên rằng khi chất hỗ trợ bất đối xứng loại D được cho phản ứng với hỗn hợp chất đồng phân lập thể với sự có mặt của của dung môi không proton phân cực theo phương pháp của sáng chế, thu được chất đồng phân lập thể S với tỷ lệ cao hơn trong phần lớn các dung môi không proton phân cực. Trong

trường hợp của dimetyl formamit và dimetyl sulfoxit, muối axit N-[4-(1-aminoetyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit bất đối xứng được hoà tan hoàn toàn trong dung môi và không tách được ở dạng chất rắn. Do đó, không thể để xác định được muối này có tách được hay không.

Trong số các dung môi không proton phân cực, axeton tạo ra hiệu suất chất đồng phân S cao nhất. Do đó, đương lượng của chất hỗ trợ bất đối xứng được điều chỉnh và tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S trong hỗn hợp chất đồng phân lập thể cũng được điều chỉnh như được mô tả dưới đây với sự có mặt của axeton để xác định tỷ lệ và hiệu suất của hợp chất đồng phân thu được.

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác định tỷ lệ và hiệu suất theo đương lượng của chất hỗ trợ bất đối xứng khi sử dụng dung môi axeton

Tiến hành phương pháp như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm so sánh 2, ngoại trừ axeton được sử dụng làm dung môi và sử dụng đương lượng khác nhau của chất hỗ trợ bất đối xứng như được thể hiện trong Bảng 4 sau. Tỷ lệ của mỗi chất đồng phân tách được ở dạng chất rắn được xác định trong điều kiện HPLC của Ví dụ thử nghiệm so sánh 2. Thêm vào đó, hiệu suất phản ứng được tính theo công thức toán học 2 sau. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Công thức toán học 2

$$\text{Hiệu suất (\%)} = (\text{Lượng thực tế} / \text{Lượng lý thuyết}) \times 100$$

Lượng thực tế: lượng sản phẩm thu được thực tế

Lượng lý thuyết: Lượng sản phẩm tối đa có thể thu được từ lượng chất phản ứng đã cho

Bảng 4

Ví dụ	Đương lượng hỗn hợp chất đồng phân lập thể (tỷ lệ R : S = 50 : 50)	Đương lượng axit (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartric	Dung môi	Tỷ lệ của muối tách được ở dạng chất rắn		
				Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)	Sản lượng (%)
7	1	0,5	Axeton	50	50	88
8		1		33	67	71
9		1,2		32	68	74
10		1,5		34	66	65
11		2		37	63	64

* Khi sử dụng chất hỗ trợ bất đối xứng loại L, chất đồng phân R và chất đồng phân S thu được với tỷ lệ đối nhau.

Như có thể thấy từ các kết quả nêu trên rằng tỷ lệ và hiệu suất khác nhau của chất đồng phân thu được ở dạng chất rắn tùy thuộc vào đương lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể và đương lượng của chất hỗ trợ bất đối xứng. Khi đương lượng của chất hỗ trợ bất đối xứng là bằng hoặc lớn hơn 1 đương lượng trên mỗi đương lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể, việc tách chất đồng phân S được tiến hành và tỷ lệ của chất đồng phân S là cao nhất khi chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng 1,2 đương lượng. Thêm vào đó, hiệu suất của chất đồng phân S trong trường hợp tách of chất đồng phân S là cao nhất khi chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng 1,2 đương lượng.

Ví dụ thử nghiệm 3: Xác định độ tinh khiết quang học và hiệu suất phụ thuộc vào tỷ lệ R : S của hỗn hợp chất đồng phân lập thể và đương lượng của chất hỗ trợ bất

đối xứng

Tiến hành phương pháp như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm so sánh 2, ngoại trừ tỷ lệ của chất đồng phân R với chất đồng phân S trong N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit được đặt là 14 : 86 và đương lượng khác nhau của chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng như được thể hiện trong Bảng 5 sau. Tỷ lệ của mỗi chất đồng phân tách được ở dạng chất rắn được xác định trong điều kiện HPLC của Ví dụ thử nghiệm so sánh 2. Thêm vào đó, hiệu suất phản ứng được tính theo công thức toán học 2 sau.

Thêm vào đó, sau khi thu được mỗi trong số các hợp chất N-[4-[(1R)-(1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit và N-[4-[(1S)-1-aminoethyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit ở dạng chất rắn, tỷ lệ của chất đồng phân S và tỷ lệ của chất đồng phân R có trong nước cái được xác định trong điều kiện HPLC của Ví dụ thử nghiệm so sánh 2. Kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Ví dụ	Đương lượng hỗn hợp chất đồng phân lập thể (tỷ lệ R : S = 14 : 86)	Đương lượng axit (+)-2,3-dibenzo-yl-D-tartric	Dung môi	Tỷ lệ của muối tách được ở dạng chất rắn			Tỷ lệ trong nước cái	
				Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)	Hiệu suất: (%)	Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)
12	1	0,5	Axeton	14	86	88	14	86
13		1,0		3	97	74	45	55
14		1,2		6	94	72	35	65
15		1,5		12	88	67	18	82

Bảng 6

Ví dụ	Đương lượng hỗn hợp chất đồng phân lập thể (tỷ lệ R : S = 25 : 75)	Đương lượng axit (+)- 2,3- dibenzo yl-D- tartric	Dung môi	Tỷ lệ của muối tách được ở dạng chất rắn			Tỷ lệ trong nước cái	
				Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)	Hiệu suất: (%)	Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)
16	1	0,5	Axeton	25	75	87	25	75
17		1,0		12	88	72	58	42
18		1,2		15	85	72	51	49
19		1,5		22	78	68	31	69

Bảng 7

Ví dụ	Đương lượng hỗn hợp chất đồng phân lập thể (tỷ lệ R : S = 10 : 90)	Đương lượng axit (+)- 2,3- dibenzo yl-D- tartric	Dung môi	Tỷ lệ của muối tách được ở dạng chất rắn			Tỷ lệ trong nước cái	
				Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)	Hiệu suất: (%)	Chất đồng phân R (%)	Chất đồng phân S (%)
20	1	0,5	Axeton	10	90	90	10	90
21		1,0		2	98	76	35	65
22		1,2		3	97	75	31	69
23		1,5		5	95	66	20	80

* Khi sử dụng chất hỗ trợ bất đối xứng loại L, chất đồng phân R và chất đồng phân S thu được với tỷ lệ đối nhau, trong các Bảng 5-7.

Theo kết quả của Bảng 5, khi tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S của hỗn hợp chất đồng phân lập thể là 14 : 86, có thể thu được chất đồng phân S với tỷ lệ cao hơn so với kết quả của Bảng 4.

Khi chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng bằng hoặc lớn hơn 1 đương lượng tính trên 1 đương lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể, chất đồng phân S thu được với tỷ lệ cao hơn so với hỗn hợp chất đồng phân lập thể trước khi phản ứng. Đặc biệt khi chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng 1,0 đương lượng, tỷ lệ của chất đồng phân S tách được ở dạng chất rắn là 97% và hiệu suất của chúng là 74%, là các kết quả cao nhất.

Đặc biệt khi chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng 1,0 đương lượng, tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S trong hỗn hợp chất đồng phân còn lại trong nước cái sau khi thu hồi chất đồng phân S được kết tủa ở dạng chất rắn được kiểm soát đến 45 : 55, cho thấy rằng hầu như chỉ chất đồng phân S là tách được một cách chọn lọc.

Thêm vào đó, trong trường hợp của Bảng 6 trong đó tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S trong hỗn hợp chất đồng phân lập thể là 25 : 75 và trong trường hợp của Bảng 7 trong đó tỷ lệ là 10 : 90, có thể thu được chất đồng phân S với tỷ lệ cao hơn so với kết quả của Bảng 4.

Đặc biệt, khi chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng bằng hoặc lớn hơn 1 đương lượng trên mỗi đương lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể, chất đồng phân S thu được với tỷ lệ cao hơn so với hỗn hợp chất đồng phân lập thể trước khi phản ứng. Đặc biệt khi chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng 1,0 đương

lượng, tỷ lệ của chất đồng phân S tách được ở dạng chất rắn là 88% và 98% và hiệu suất của chúng là 72% và 76%, là các kết quả cao nhất. Thêm vào đó, như có thể thấy trên Bảng 6, khi tỷ lệ của R : S là 25 : 75 và chất hỗ trợ bất đối xứng được sử dụng với lượng 1,2 đương lượng, tỷ lệ của R : S còn lại trong nước cái sau khi tách the chất đồng phân hợp chất ở dạng chất rắn được kiểm soát đến 51 : 49.

Do đó, theo phương pháp của sáng chế, có thể tách chất đồng phân S riêng rẽ một cách chọn lọc với tỷ lệ cao hơn từ hỗn hợp chất đồng phân lập thể được làm giàu chất đồng phân S. Thêm vào đó, sau khi tiến hành tách, tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S có trong nước cái là khoảng 1 : 1. Do đó, có thể tiến hành tách của hỗn hợp chất đồng phân lập thể thành raxemat bằng cách loại bỏ chất đồng phân S riêng rẽ.

Thêm vào đó, hợp chất đồng phân S tách được có độ tinh khiết quang học cao có thể được sử dụng để thu được raxemat của các hợp chất đồng phân lập thể nhờ quy trình triệt quang hoá khác.

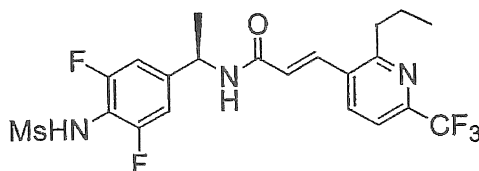
Do đó, phương pháp theo sáng chế cho phép triệt quang hoá sử dụng hỗn hợp chất đồng phân lập thể trong khi giảm thiểu tổn hao chất đồng phân R. Thêm vào đó, raxemat thu được có thể được sử dụng cho phản ứng khác.

Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế giảm thiểu tổn hao chất đồng phân R do quy trình triệt quang hoá và cho phép triệt quang hoá từ chất đồng phân S bằng cách tiến hành triệt quang hoá chất đồng phân S tách được một cách chọn lọc riêng rẽ. Do đó, theo phương pháp của sáng chế, có thể thu được chất đồng phân S với tỷ lệ cao từ hỗn hợp chất đồng phân lập thể với sự có mặt của của dung môi không proton phân cực và chuyển hoá nước cái thành sản phẩm dạng raxemat mà có thể được sử dụng lại cho quy trình tách bất đối xứng.

Thêm vào đó, theo phương pháp của sáng chế, nước cái còn lại sau khi hợp chất đồng phân R thu được bằng cách sử dụng dung môi không proton phân cực và chất hỗ trợ bất đối xứng loại D được kết tinh với dung dịch nước amoniac để thu được hợp chất dạng rắn ($R : S = 14 : 86$), mà tiếp theo nó được xử lý với cùng chất hỗ trợ bất đối xứng loại D trong khi trao đổi thông thường dung môi với dung môi không proton phân cực. Theo cách này, có thể tách chất đồng phân S một cách chọn lọc, để chuyển hoá nước cái thành sản phẩm dạng raxemat ($R : S$ là khoảng $1 : 1$) mà có thể được sử dụng lại để tách bất đối xứng, và chuyển hoá chất đồng phân S tách được thành hỗn hợp triệt quang ($R : S = 1 : 1$) nhờ việc triệt quang hoá. Đây là quy trình có khả năng tạo ra hỗn hợp triệt quang mà vẫn giảm thiểu tổn hao chất đồng phân R. Do đó, do phương pháp theo sáng chế sử dụng cùng loại chất hỗ trợ bất đối xứng như quy trình tách chất đồng phân R, nó có khả năng áp dụng công nghiệp cao mà không gây nhiễm tạp chéo do chất hỗ trợ bất đối xứng đối diện. Kết quả là, có thể thu được chất đồng phân R nhờ việc trao đổi dung môi, quay vòng nước cái chứa hỗn hợp chất đồng phân lập thể đã được dùng cho quy trình tách bất đối xứng liên tục, và đưa nước cái vào lại để tách bất đối xứng sau khi triệt quang hoá thông thường. Tóm lại, phương pháp theo sáng chế có hiệu quả kinh tế và tính thân thiện với môi trường cao.

Khi sử dụng chất hỗ trợ bất đối xứng L loại cho phương pháp theo sáng chế và các thử nghiệm được mô tả trên đây, có thể thu được chất đồng phân lập thể R tương ứng với INT-3 mà có thể được sử dụng cho quy trình bổ sung như được mô tả dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 4: Điều chế (R)-N-[1-(3,5-difluo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit



(R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflo-metyl-pyridin-3-yl)-acrylamit thu được bằng cách sử dụng N-{4-[(1R)-1-aminoetyl]-2,6-diflophenyl}metansulfonamit theo phương pháp được mô tả trong Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-7004333.

Đặc biệt, muối HCl của N-{4-[(1R)-1-aminoetyl]-2,6-diflophenyl}metan sulfonamit (62 mg, 0,22 mmol) được cho phản ứng với axit 3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylic (56 mg, 0,22 mmol) và thu được sản phẩm được tinh chế bằng cách kết tinh với ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (81 mg, 73%).

^1H 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, $J=7,2\text{Hz}$).

ESI[M+H] $^+$: 492

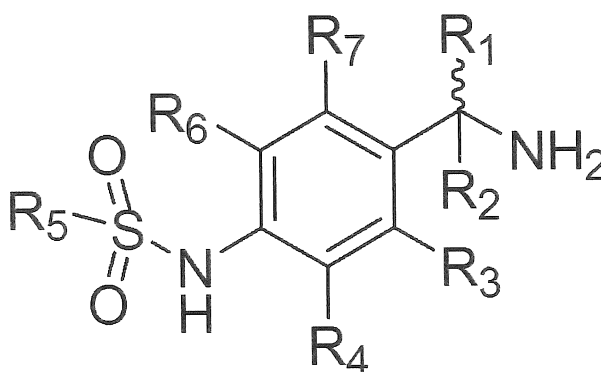
Do đó, chất đồng phân R của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 và tách được theo phương pháp của sáng chế có thể hữu ích làm hợp chất trung gian yêu cầu để điều chế nhiều hợp chất mới có khả năng có chức năng làm chất đối kháng TRPV1 theo các nguyên liệu hoặc phương pháp được mô tả trong Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-7004333.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể, phương pháp này bao gồm bước trộn hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 với chất hỗ trợ bất đối xứng với sự có mặt của dung môi không proton phân cực để kết tủa muối đồng phân không đối quang của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 với chất hỗ trợ bất đối xứng với lượng dư đồng phân đối ảnh, trong đó tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S của hỗn hợp chất đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 1 : 9 đến 9 : 1, và

trong đó phương pháp này còn bao gồm, sau bước kết tủa muối đồng phân không đối quang của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 với chất hỗ trợ bất đối xứng với lượng dư đồng phân đối ảnh, bước thu hồi muối đồng phân không đối quang kết tủa và điều chỉnh tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S của hỗn hợp chất đồng phân lập thể có trong nước cái đến khoảng từ 3 : 7 đến 7 : 3:

Công thức hoá học 1



trong đó mỗi gốc trong số R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ và R₇ là một nhóm bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm H; -NH₂; C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; và halogen, và R₁ và R₂ có phần tử thể khác nhau.

2. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1,

trong đó R_2 là H, và chất bổ trợ bất đối xứng là một chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit 2,3-dibenzoyl tartric, axit O,O' -di-*p*-toluoyl tartric, chất đồng phân lập thể của chúng và tổ hợp của chúng.

3. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó chất đồng phân quang học loại S của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 thu được với lượng dư đồng phân đối ảnh, khi chất bổ trợ bất đối xứng là một chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartric, axit (+)- O,O' -di-*p*-toluoyl-D-tartric và tổ hợp của chúng.

4. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó chất đồng phân quang học loại R của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 thu được với lượng dư đồng phân đối ảnh, khi chất bổ trợ bất đối xứng là một chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit (-)-2,3-dibenzoyl-L-tartric, axit (-)- O,O' -di-*p*-toluoyl-L-tartric và tổ hợp của chúng.

5. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó halogen là ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I.

6. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 5, trong đó R_1 là một nhóm bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl, và R_2 là H.

7. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 6, trong đó R_1 là metyl, mỗi gốc trong số R_3 và R_7 là H, và mỗi gốc trong số R_4 , R_5 và R_6 là một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, I và C_{1-6} alkyl.

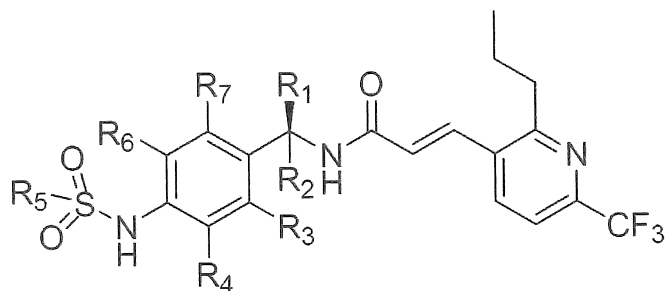
8. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 7, trong đó mỗi gốc trong số R_4 và R_6 là F và R_5 là metyl, và hợp chất này là N-{4-[(1R/S)-1-aminoetyl]-2,6-diflophenyl}metansulfonamit.

9. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó dung môi không proton phân cực là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, tetrahydrofuran, axetonitril, axeton và tổ hợp của chúng.
10. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 9, trong đó dung môi không proton phân cực là axeton.
11. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó dung môi không proton phân cực được bổ sung với lượng hoà tan được toàn bộ hỗn hợp.
12. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 11, trong đó dung môi không proton phân cực được bổ sung với lượng tương ứng với 5-15 lần (thể tích/trọng lượng) của tổng trọng lượng của hỗn hợp chất đồng phân lập thể.
13. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó bước trộn được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-70°C, điểm sôi của dung môi hoặc bằng cách tăng nhiệt độ đến điểm sôi của hỗn hợp dung môi.
14. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó tỷ lệ đương lượng của chất hỗ trợ bất đối xứng tính trên 1 đương lượng mol của hỗn hợp chất đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 0,5-2,0 đương lượng.
15. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 14, trong đó tỷ lệ đương lượng của chất hỗ trợ bất đối xứng tính trên 1 đương lượng mol của hỗn hợp chất đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 0,8-1,5 đương lượng.
16. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S của hỗn hợp chất đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 1 : 3 đến 1 : 9.

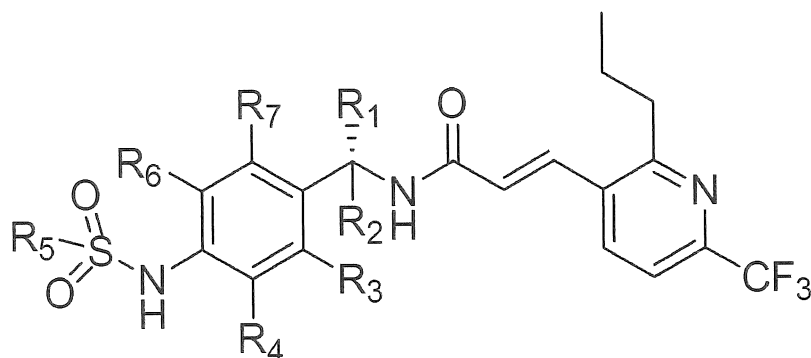
17. Phương pháp tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể theo điểm 1, trong đó tỷ lệ của chất đồng phân R : chất đồng phân S của hỗn hợp chất đồng phân lập thể có trong nước cái được điều chỉnh đến nằm trong khoảng từ 4 : 6 đến 6 : 4.

18. Phương pháp điều chế hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 3a hoặc 3b sau, phương pháp này bao gồm các bước: tiến hành tách bất đối xứng hỗn hợp chất đồng phân lập thể của hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 bằng cách sử dụng phương pháp như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13; và chuyển hoá chất đồng phân lập thể tách được thành hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 3a hoặc 3b:

Công thức hoá học 3a



Công thức hoá học 3b



trong đó mỗi gốc trong số R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ và R₇ là một nhóm bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm H; -NH₂; C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; và halogen, và R₁ và R₂ có phần tử thể khác nhau.

19. Phương pháp theo điểm 18, trong đó hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá

học 3a là (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit, và hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 1 là N-{4-[(1R/S)-1-aminoetyl]-2,6-diflophenyl}metansulfonamit.

20. Phương pháp theo điểm 18, trong đó bước chuyển hoá chất đồng phân lập thể tách được thành hợp chất được biểu thị bằng công thức hoá học 3a hoặc 3b bao gồm bước liên hợp N-{4-[(1R)-1-aminoetyl]-2,6-diflophenyl} metansulfonamit (INT-3) với axit 3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)acrylic (INT-7).