

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0086255  
C07D 495/04 (2006.01) (43) 공개일자 2006년07월31일

(21) 출원번호 10-2005-0007265  
(22) 출원일자 2005년01월26일

(71) 출원인 에스케이 주식회사  
서울 중로구 서린동 99

(72) 발명자 이성준  
대전 유성구 전민동 엑스포아파트 304-803  
김태운  
대전광역시 유성구 전민동 세종아파트 106-1003  
조남륜  
대전 유성구 원내동 208-12  
김진웅  
대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 103-1302  
이상훈  
대전 유성구 전민동 청구나래아파트 101-1206  
김춘영  
대전 유성구 전민동 297-4 B03

(74) 대리인 청운특허법인

심사청구 : 없음

(54) 연속 모사 이동층 흡착분리공정을 이용한 광학활성티오펜계 화합물의 분리방법

요약

본 발명은 연속 모사 이동층(Simulated Moving Bed; SMB) 흡착분리공정을 이용한 광학활성 티오펜(Thiophene)계 화합물의 분리 방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로 라세믹 티오펜계 화합물로부터 모사 이동층을 이용한 광학분할을 통하여 광학 활성을 갖는 고순도의 티오펜계 화합물을 분리시 용리액으로 극성용매의 혼합용매를 사용하여 용량인자를 감소시켜서 생산성을 현저히 증가시킨, 연속 모사 이동층 흡착분리공정을 이용한 광학활성 티오펜계 화합물의 분리방법에 관한 것이다.

본 발명의 방법에 따르면, 국소용 녹내장 치료제인 광학활성 도르졸라미드(dorzolamide)의 중간체인 티오펜계 화합물을 라세믹 혼합물로부터 고순도로 연속 생산할 수 있을 뿐만 아니라, 단위시간당 생산성을 현저히 증가시킬 수 있는 장점이 있다.

색인어

광학분할, 광학활성, 티오펜, 연속 모사 이동층, 흡착분리, 도르졸라미드

명세서

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 연속 모사 이동층 흡착분리공정을 이용한 광학활성 티오펜계 화합물의 분리방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 모사 이동층 흡착분리공정을 통해 광학활성 티오펜계 화합물을 분리할 때, 용리액으로 극성용매의 혼합용매를 사용하여, 용량인자를 감소시켜서 고순도의 광학활성을 갖는 도르졸라미드의 중간체의 분리시 생산성을 현저하게 증가시킨, 연속 모사 이동층 흡착분리공정을 이용한 광학활성 티오펜계 화합물의 분리방법에 관한 것이다.

모사 이동층 흡착분리기술은 1960년대 UOP사가 석유화학공정에서 산업적으로 유용하게 사용되는 여러 가지 이성질체를 분리하는 공정으로 상용화하면서부터 지속적으로 발전되어온 기술로 잘 알려져 있다. 동 기술은 1990년대 중반부터 키랄 화합물을 분리할 수 있는 우수한 키랄 고정상(Chiral Stationary Phase)이 많이 개발되면서 의약 및 정밀화학산업에서 그 응용분야가 확대되고 있다(G. Subramanian, Chiral Separation Techniques, Wiley-VCH, 2000).

모사 이동층 흡착공정은 탈착영역, 정제영역, 흡착영역, 완충영역의 4가지 부분으로 구성되며, 각 영역의 경계에서는 용매와 원료의 주입 포트(Port), 익스트랙트(Extract), 라피네이트(Raffinate) 포트가 존재하며, 각 포트는 일정한 주기를 가지고 유체의 흐름 방향으로 교체되어 실제 유체와 고정상이 서로 역 방향으로 흐르는 효과를 줄 수 있도록 설계되어 있다. 상기 공정의 큰 장점으로서, 종래 기술인 효소 분리법(Enzymatic Resolution), 비대칭 합성법(Asymmetrical Synthesis) 등과 비교할 때 (R), (S) 이성질체 각각을 고순도로 동시에 생산할 수 있다는 데 있으며, 상기 2가지 이성질체 모두를 고순도로 생산할 수 있는 공정운전조건은 이론적으로 모두 규명되어 있다(M.P. Pedefferri, Experimental analysis of a chiral separation through simulated moving bed chromatography, Chemical Engineering Science, vol. 54, 3735-3748, 1999).

또한, 모사 이동층 분리공정은 연속적인 운전이 가능하며, 용매의 회수가 용이하여 기존의 회분식 크로마토그래피법에 비하여 생산성이 우수하고, 용매의 사용량을 현격히 감소시킬 수 있는 장점이 있는 것으로 보고되고 있다(R.M. Nicoud, The separation of optical isomers by Simulated Moving Bed Chromatography, Pharmaceutical Technology Europe, March-April, 1999).

모사 이동층 분리공정을 이용한 예로는 미국특허 제5,928,515호에 AIDS 관련 질병 치료제인 역전사효소 저해제 및 단백질 분해 효소 저해제와 같은 의약품 제조의 중간체로 사용되는 하이드록시테트라하이드로퓨란 이성질체를 다당류 물질을 포함하는 흡착제 및 노말헥산 및/또는 알코올류 용매를 사용한 모사 이동층 흡착 분리공정을 통해 분리하는 방법이 개시되어 있다.

한편, 광학활성 티오펜(Thiophene)계 화합물은 여러 가지 의약품 제조의 기초가 되는 중요한 원료이다. 그 중에서도 머크사(Merck&Co.)에서 개발한 도르졸라미드(Dorzolamide)는 녹내장 치료에 매우 효과적인 치료제이다. 따라서, 이와 같은 광학활성을 갖는 티오펜계 화합물, 특히 도르졸라미드 및 그 중간체를 효율적으로 분리, 제조할 수 있는 방법이 절실히 요구되고 있다.

종래 기술에서 광학활성 도르졸라미드 및 그 중간체의 제조방법의 대표적인 예는 다음과 같다.

미국특허번호 제4,968,814호 및 *J.Org.Chem.* **1993**, 58(7), 1672.은 (R)-하이드록시부틸산 메틸에스테르(Hydroxybutyric acid methyl ester)를 출발물질로 사용하여 티오펜-2-티올과 반응하여 광학활성을 갖는 도르졸라미드의 중간체를 제조하는 방법을 개시하고 있다. 상기 선행기술은 천연에 존재하는 고분자를 메탄올과 반응시킴으로써 광학순도가 매우 높은 (R)-하이드록시부틸산 메틸에스테르를 제조하여 사용하는 장점이 있다. 그러나, 티오펜-2-티올과 반응시키기 위하여 부가적인 화학반응을 진행해야 할 뿐 아니라, 티오펜-2-티올과의 반응 후에 광학순도가 최소 2% 정도 감소하는 단점이 있다. 또한, 전체적으로 많은 반응단계를 수반할 뿐만 아니라, 반응조건을 매우 정교하게 조절하지 못하는 경우에는 산업적으로 제조하기 어려운 단점이 있다.

또 다른 미국특허번호 제4,968,815호는 광학활성 락톤을 이용하여 광학활성 도르졸라미드의 중간체를 제조하는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 락톤을 부가적으로 제조해야 하며, 불안정하기 때문에 산업적 생산에 적용하기 어려운 문제점이 있다.

또한, 미국특허번호 제4,797,413호 및 EP 0 296 879 B1은 라세믹 트랜스 도르졸라미드를 타르타르산 유도체를 이용하여 광학 분할함으로써 광학활성 도르졸라미드를 제조하는 방법을 제시하고 있다. 상기 방법에 따르면, 먼저 타르타르산 및 염을 제조하고, 재결정을 통해 광학순도를 높인 후, 다시 중화반응을 통해 최종 물질을 얻는다. 따라서, 다소 복잡한 공정이 필요하며, 수율 및 광학순도가 비교적 낮은 단점이 있기 때문에 산업적 생산에 부적합하다.

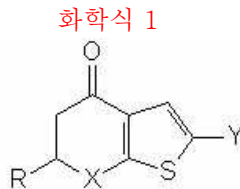
상기 특허들의 문제점을 해결하기 위해서 한국특허출원 제2003-52719호에서는 다당 유도체가 코팅된 흡착제가 충전된 모사 이동층(Silumated Moving Bed, SMB)을 통해서 티오펜계 화합물의 라세믹 혼합물을 광학분할하여 높은 광학순도를 갖는 티오펜계 화합물을 분리하는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 상기 특허출원에서는 용리액으로 메탄올을 사용하고 있는데, 이 경우 분리도(separation factor)는 높으나 분리 대상 물질의 용량 인자(capacity factor)가 커서 모사 이동층 적용 시 다량의 용리액 순환(solvent circulation)이 필요하므로 압력 강하(pressure drop) 증가로 생산성이 감소되는 단점이 있다.

**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

이에 본 발명자들은 모사 이동층(Simulated Moving Bed, SMB) 흡착분리기술을 사용하여 티오펜계 화합물의 라세믹 혼합물로부터 높은 광학순도를 갖는 티오펜계 화합물, 특히 도르졸라미드의 중간체를 분리시, 생산성을 향상시키기 위한 광범위한 연구를 수행한 결과, 용리액으로 극성용매의 혼합 용매를 사용하면, 상기 라세믹 혼합물의 용량 인자가 감소되어 생산성을 현저하게 증가시킬 수 있음을 발견하였으며, 본 발명은 이에 기초하여 완성되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 티오펜계 화합물의 라세믹 혼합물로부터 연속 모사 이동층(Simulated Moving Bed; SMB) 흡착 분리공정을 이용하여 높은 생산성으로 높은 광학순도를 갖는 광학활성 티오펜계 화합물을 분리하는 방법을 제공하는 것이다.

상기 목적을 달성하기 위한 본 발명에 따른 높은 생산성으로 광학활성 티오펜계 화합물을 분리하는 방법은 하기 화학식 1로 표시되는 티오펜계 라세믹 혼합물을 용리액으로서 극성용매의 혼합용매를 사용하여 담체 상에 다당 유도체가 코팅된 흡착제가 충전된 모사 이동층 흡착분리공정을 통해서 광학 분할하여 광학 활성을 갖는 (S)-티오펜계 화합물 및 (R)-티오펜계 화합물을 각각 연속적으로 분리하는 것을 특징으로 한다:



상기 식에서, X는 S 또는 SO<sub>2</sub> 이고, Y는 H, SO<sub>3</sub>H (술폰산, Sulfonic acid) 또는 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (술폰아미드, Sulfonamide)이며, R은 탄소수 1~20의 직쇄 또는 측쇄의 포화 또는 불포화 탄소사슬, 탄소수 3~20의 포화 또는 불포화 탄소고리, 또는 탄소수 6~20의 벤젠고리를 포함하는 탄소사슬 또는 탄소 고리이다.

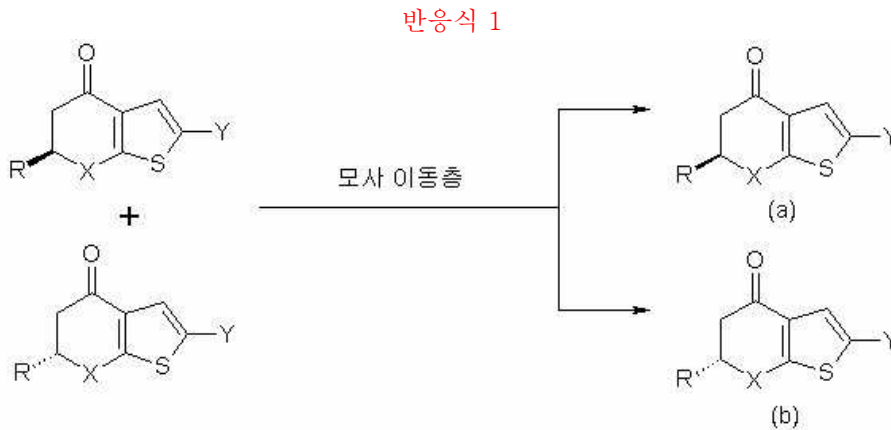
**발명의 구성 및 작용**

이하, 본 발명을 좀 더 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

전술한 바와 같이, 본 발명에서는 모사 이동층을 이용한 광학분할을 통하여 티오펜계 라세믹 화합물로부터 국소용 녹내장 치료제로 사용되는 고순도의 광학활성 도르졸라미드의 중간체인, 광학활성 티오펜계 화합물을 높은 생산성으로 분리하는 방법이 제공된다.

본 발명에서는 상기 티오펜계 라세믹 화합물을 출발물질로 사용하는 데, 광학활성을 갖는 티오펜계 화합물을 직접 합성하여 제조하는 경우에 비하여 반응단계가 간단할 뿐만 아니라, 값이 저렴하며 용이하게 입수 가능한 원료 물질을 사용하여 쉽게 제조할 수 있는 장점이 있다. 따라서, 상기 티오펜계 라세믹 화합물을 출발물질로 사용하여 광학활성 티오펜계 화합물을 분리하여 제조하는 방법은 공정적인 측면 이외에도 경제적인 측면에서 유리하다.

본 발명에 따르면, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 광학활성 티오펜계 화합물의 라세믹 혼합물을 흡착제가 충전된 모사 이동층 모사장비에 용리액과 함께 통과시켜 광학 분할하여 광학활성을 갖는 (S)-티오펜계 화합물(a) 및 (R)-티오펜계 화합물(b)을 각각 97% ee 이상의 광학순도로 연속 분리하여 생산할 수 있다.



상기 식에서, X는 S 또는 SO<sub>2</sub> 이고, Y는 H, SO<sub>3</sub>H 또는 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이며, R은 탄소수 1~20의 직쇄 또는 측쇄의 포화 또는 불포화 탄소사슬, 탄소수 3~20의 포화 또는 불포화 탄소고리, 또는 탄소수 6~20의 벤젠고리를 포함하는 탄소사슬 또는 탄소 고리이다.

이때, 모사 이동층 모사장비에 사용되는 흡착제의 경우, 키랄 인식자로서 다당 유도체를 담체에 물리적으로 코팅시킨 형태가 사용된다. 상기 다당 유도체로서 화학적으로 변형된 아밀로스 또는 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 아밀로스 유도체가 사용된다. 상기 유도체에 붙는 부그룹으로는 카바메이트, 바람직하게는, 3,5-디메틸페닐카바메이트 또는 (S)- $\alpha$ -메틸벤질 카바메이트가 있다. 또한, 상기 담체로는 다공성의 무기 산화물, 바람직하게는 실리카가 사용되는데, 가장 바람직하게는 입자의 직경이 약 5~50 $\mu$ m이고 평균 세공크기가 약 1nm 내지 10 $\mu$ m인 구형의 실리카가 사용된다. 이와 관련하여, 본 발명에 있어서, 담체가 특정 형태로 구속되는 것은 아니며, 경우에 따라서는 당업계에서 알려진 압출물(extrudate), 정제(tablet), 과립형(granule) 등의 형태 역시 사용될 수 있다.

본 발명에 따르면, 광학활성을 갖는 티오펜계 화합물의 생산성을 향상시키기 위해서 모사 이동층 흡착 분리공정의 용리액(eluent)으로서 극성용매의 혼합용매를 사용한다. 생산성을 향상시키기 위해서는 티오펜계 화합물의 라세믹 혼합물의 용량인자가 적절한 값(예를 들어, 분리 대상 물질 중 후반에 용출되는 성분의 용량인자(본 발명에서는 특히, k<sub>2</sub>)가 1.0 전후)을 유지해야 하는데, 그 이유는 상기 용량인자가 너무 크면 모사 이동층 적용시 용리액의 순환 유량이 증가되어 압력 강하 때문에 생산성 증가에 제약이 있고 상기 용량인자가 너무 작으면 2성분의 피크(peak)가 겹치게 되어 분리가 어렵기 때문이다. 따라서, 본 발명에서는 용리액으로 극성용매의 혼합 용매를 사용하여 이러한 문제를 해결하였다.

구체적으로, 본 발명에서는 상기 용리액으로 아세토니트릴과 알코올류의 혼합물이 사용되고, 바람직하게는, 아세토니트릴과 메탄올의 혼합물, 아세토니트릴과 에탄올의 혼합물, 아세토니트릴과 이소프로판올의 혼합물 등이 사용된다. 가장 바람직하게는 아세토니트릴과 이소프로판올의 혼합물이 사용되고, 이때 바람직한 체적비는 약 80:20~98:2의 범위이며, 체적비가 상기 범위를 벗어나면 분리도가 낮아지거나 용량 인자가 너무 낮아져 분리가 어려워지는 경향이 있어 바람직하지 못하다.

한편, 본 발명에 따른 공정에 있어서, 흡착분리 성능은 다양한 공정 조건에 의하여 영향을 받을 수 있다. 본 발명의 경우, 흡착 분리시 적정 온도는 약 10~40 $^{\circ}$ C, 보다 바람직하게는 약 30~40 $^{\circ}$ C이다. 상기 분리 온도가 지나치게 낮으면, 탈착 효율에 문제가 있는 반면, 지나치게 높은 경우에는 담체에 코팅된 다당 유도체가 분리되거나 팽창되어 분리 성능을 잃게 되는 문제가 있음을 고려해야 한다. 또한, 압력 조건은 본 발명의 분리 공정에 현저히 악영향을 미치지 않는 범위 내에서 조절되는 바, 예를 들면 약 1~50bar이다.

전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 (S)-티오펜계 화합물 또는 (R)-티오펜계 화합물의 분리방법은 종래 기술과 대비하면, 복잡한 다수의 화학반응 단계를 거치지 않고 단순한 분리 조작을 통하여 높은 수율 및 높은 광학순도로 각각의 이성질체를 동시에 회수할 수 있는 장점이 있다.

뿐만 아니라, (S)-티오펜계 화합물 또는 (R)-티오펜계 화합물 중 어느 하나를 회수하고자 하는 경우, 99% ee 이상의 광학 순도를 달성할 수 있으며, 동시에 2가지 광학 이성질체를 고순도로 분리하여 회수하는 경우에도 97% ee 이상의 광학 순도로 각각의 이성질체를 얻을 수 있다.

한편, 특정 광학 활성을 갖는 이성질체만을 회수하고자 하는 경우에는 원하지 않는(즉, 회수되지 않는) 다른 광학 이성질체를 라세미화시킨 후에 상기 광학 분할을 위한 원료로 재사용할 수 있는 바, 이 경우에는 폐기물의 양을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 상기 라세미화 반응은 반응물 대비 약 0.001~1 당량의 염기성 물질을 사용하여 용이하게 달성할 수 있는 바, 구체적으로, 상기 염기성 물질은 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화바륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 암모니아, 및 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤, 피리딘 등과 같은 유기아민화합물로부터 1 또는 2 이상 선택되며, 예를 들면, 상기 염기성 물질을 상기 회수되지 않는 광학 이성질체에 첨가하여 라세미화시킬 수 있다.

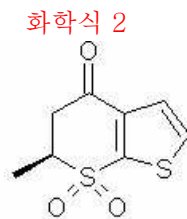
또한, 본 발명에 따라서 용리액으로 극성용매의 혼합용매를 사용하면 티오펜계 라세믹 화합물의 용해도가 증가되고, 용량 인자가 감소되어 단위시간당 생산성이 더욱 향상되는 장점이 있다.

이하, 하기 실시예를 통하여 본 발명을 좀 더 구체적으로 설명하지만, 이에 본 발명의 범주가 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

(S)-5,6-디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오파이란-4-온 [(S)-5,6-Dihydro-6-methyl-7,7-dioxothieno[2,3-b]thiopyran-4-one]의 분리

하기 화학식 2로 표시되는 (S)-5,6-디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오파이란-4-온을 모사 이동층 흡착분리기술로 분리하였다.



먼저 키랄 인식자로 아밀로스의 하이드록시기의 수소가 3,5-디메틸페닐카바메이트로 치환된 아밀로스 유도체가 실리카 겔에 코팅된 흡착제(입자의 직경이 20 $\mu$ m이고 구형인 Daicel Chemical Industries, LTD사의 Chiralpak AD 흡착제)와 아세토니트릴과 이소프로판올 95 대 5 부피비의 혼합물을 용매로 활용하여 액상 크로마토그래피 실험을 실시하였다. 분리 컬럼은 내경이 1cm, 길이가 10cm이며, 분리온도는 30 $^{\circ}$ C, 용매의 유속은 1.5ml/min으로 하였다. 상기 실험결과, 두 광학 이성질체의 머무름 시간(retention time)은 각각 4.4분 및 7.2분이었고 분리도(separation factor)가 4.8로서 매우 우수한 분리도를 나타내었다.

상기 분리 컬럼과 유량 조건에서 사용된 용리액의 조합을 달리하여 머무름 시간, 분리도 및 용량 인자를 측정하여 하기 표 1 및 하기 표 2에 나타내었다.

하기 표 1 및 2에서 MeCN은 아세토니트릴, IPA는 이소프로판올, EtOH는 에탄올 및 MeOH는 메탄올이며, t1 및 t2는 각각 (R), (S) 이성질체의 머무름 시간을 나타내며, 용량인자(capacity factor) k1 및 k2는 각각 다음과 같이 정의된다.

$$k_1 = \frac{t_1 - t_0}{t_0} \quad k_2 = \frac{t_2 - t_0}{t_0}$$

상기 식에서, t0는 비흡착성분(non-retained species)의 머무름시간을 나타낸다.

[표 1]

		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
용리액		MeCN-IPA 95/5vv	MeCN-IPA 90/10vv	MeCN-EtOH 95/5vv	MeCN-EtOH 90/10vv	MeCN-EtOH 85/15vv	MeCN-MeOH 80/20vv
분리온도 (°C)		30	30	30	30	30	30
머무름 시간 (분)	t1	4.4	4.0	4.8	4.5	4.4	4.9
	t2	7.2	5.2	6.2	7.2	7.0	7.6
용량 인자	k1	0.20	0.10	0.31	0.23	0.20	0.34
	k2	0.96	0.42	0.69	0.95	0.90	1.08
분리도		4.84	4.25	2.24	4.07	4.52	3.22

[표 2]

		비교예 1	비교예 2	비교예 3
용리액		MeCN-IPA 70/30vv	MeCN 단독	MeOH 단독
분리온도 (°C)		30	30	30
머무름 시간(분)	t1	3.9	5.0	9.9
	t2	4.5	5.7	34.6
용량 인자	k1	0.05	0.37	1.69
	k2	0.23	0.55	8.42
분리도		4.15	1.50	4.99

상기 표 1 및 표 2를 통해서 볼 수 있듯이, 아세트니트릴 단독 및 메탄올 단독으로 용리액을 사용한 경우와 비교하여, 실시예 1 내지 6에서와 같이 아세트니트릴과 이소프로판올, 아세트니트릴과 에탄올, 또는 아세트니트릴과 메탄올과 같이 아세트니트릴과 알코올 용매를 혼합한 극성용매의 혼합용매를 사용할 경우, 높은 분리도를 유지하면서도 용량인자가 적절한 값으로 유지되는 것을 알 수 있다.

실시예 7

(S)-5,6-디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오피란-4-온 [(S)-5,6-Dihydro-6-methyl-7,7-dioxothieno[2,3-b]thiopyran-4-one]과 (R)-5,6-디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오피란-4-온 [(R)-5,6-Dihydro-6-methyl-7,7-dioxothieno[2,3-b]thiopyran-4-one]의 연속 분리

시료의 과량주입실험을 통하여 모사 이동층 흡착분리공정의 완전분리조건을 계산하였고, 이를 실험실 규모의 모사 이동층 모사장치를 활용하여 검증하였다. 상기 실험에 사용된 장비는 내경이 1cm, 길이가 10cm인 Chiralpak AD 컬럼이 8개 장착된 것을 사용하였고 아세트니트릴과 이소프로판올 95 대 5 부피비의 혼합물을 용매로 활용하였으며, 이로부터 (R), (S) 이성질체 단독으로는 99% ee를 달성할 수 있으며, 동시에 고순도로 생산할 경우에도 97% ee로 각각의 이성질체를 얻을 수 있었다. 또한, 생산성은 약 4.5kg/kg CSP/day로서(고정상 1kg이 충전된 장비를 활용할 경우 1일 운전)에 각각의 광학 이성질체 4.5kg을 생산할 수 있음을 의미함) 우수한 생산성이 예측되었다.

비교예 5

(S)-5,6-디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오피란-4-온 [(S)-5,6-Dihydro-6-methyl-7,7-dioxothieno[2,3-b]thiopyran-4-one]과 (R)-5,6-디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오피란-4-온 [(R)-5,6-Dihydro-6-methyl-7,7-dioxothieno[2,3-b]thiopyran-4-one]의 연속 분리

시료의 과량주입실험을 통하여 모사 이동층 흡착분리공정의 완전분리조건을 계산하였고, 이를 실험실 규모의 모사 이동층 모사장치를 활용하여 검증하였다. 상기 실험에 사용된 장비는 내경이 1cm, 길이가 10cm인 Chiralpak AD 컬럼이 8개 장착

된 것을 사용하였고 메탄올을 용매로 활용하였으며, 이로부터 (R), (S) 이성질체 단독으로는 99% ee를 달성할 수 있으며, 동시에 고순도로 생산할 경우에도 97% ee로 각각의 이성질체를 얻을 수 있었다. 이 때 생산성은 약 1.5kg/kg CSP/day였다.

실시에 8

(R)-5,6-디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오피란-4-온[(R)-5,6-Dihydro-6-methyl-7,7-dioxothieno[2,3-b]thiopyran-4-one]의 라세미화 반응

모사 이동층 흡착 분리기술을 이용하여 분리한 99% ee인 (R)-5,6- 디하이드로-6-메틸-7,7-디옥소티에노[2,3-b]티오피란-4-온 5g(23.1mmol)을 메탄올 10ml에 녹인 후, 탄산칼륨 0.32g(2.3mmol)을 물 5ml에 녹여 첨가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 상온에서 교반시킨 후, 키랄 HPLC로 확인한 결과 0% ee임을 확인할 수 있었다.

상기 실시예 및 비교예의 결과를 통해 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 극성용매의 혼합용매를 용리액으로 사용할 경우, 티오피엔계 라세믹 혼합물의 용량인자가 감소되므로 모사 이동층 적용 시 용리액 순환량이 감소되고 압력강하가 낮아져 광학활성을 갖는 티오피엔계 화합물의 생산성을 향상시킬 수 있었다.

**발명의 효과**

전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 티오피엔계 라세믹 화합물로부터의 (S)-티오피엔계 화합물 또는 (R)-티오피엔계 화합물, 특히 국소용 녹내장 치료제인 광학활성 도르졸라미드의 중간체를 분리하는 방법은 종래 기술과 비교하면, 다수의 화학반응 단계를 거치지 않고 단순한 분리 조작을 통하여 높은 수율 및 높은 광학 순도로 각각의 이성질체를 동시에 얻을 수 있는 장점을 갖는 한편, 용리액으로 극성용매의 혼합용매를 사용하여 분리대상 물질의 용량인자가 너무 크지도 너무 작지도 않게 적절한 값을 유지하므로 생산성을 향상시킬 수 있는 장점을 갖는다.

구체적으로, (S)-티오피엔계 화합물 및 (R)-티오피엔계 화합물 중 특정 하나를 단독으로 회수할 경우에는 99% ee 이상의 광학 순도를 달성할 수 있으며, 상기 2가지 광학 이성질체를 동시에 회수하는 경우에도 각각 97% ee 이상의 광학 순도를 달성할 수 있다. 뿐만 아니라, 1가지 광학 이성질체만을 회수하고자 하는 경우, 원하지 않는 이성질체를 라세미화시켜 폐기물의 양을 최소화하고, 재사용할 수 있는 장점이 있다. 상기 라세미화 반응은 소량의 염기성 물질을 사용하여 용이하게 수행할 수 있다. 다시 말해서, 환경 친화적이며, 경제적으로 고순도의 광학활성 티오피엔계 화합물, 특히 광학활성 도르졸라미드의 중간체를 단위시간 당 높은 생산성으로 얻을 수 있다는 점에서 산업적 활용 가능성이 기대된다.

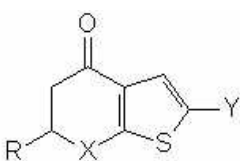
본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 모두 본 발명의 영역에 속하는 것으로 본 발명의 구체적인 보호범위는 첨부된 특허청구범위에 의하여 명확해질 것이다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

하기 화학식 1로 표시되는 티오피엔계 라세믹 혼합물을 극성용매의 혼합 용매를 용리액으로 사용하여 담체 상에 다당 유도체를 코팅한 흡착제가 충전된 모사 이동층 흡착분리공정을 통하여 광학 분할하여 광학 활성을 갖는 (S)-티오피엔계 화합물 및 (R)-티오피엔계 화합물을 각각 연속적으로 분리하는 것을 특징으로 하는 연속 모사 이동층 흡착분리기술을 이용한 광학활성 티오피엔계 화합물의 분리방법:

화학식 1



상기 식에서, X는 S 또는 SO<sub>2</sub>이고, Y는 H, SO<sub>3</sub>H 또는 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이며, R은 탄소수 1~20의 직쇄 또는 측쇄의 포화 또는 불포화 탄소사슬, 탄소수 3~20의 포화 또는 불포화 탄소고리, 또는 탄소수 6~20의 벤젠고리를 포함하는 탄소사슬 또는 탄소고리임.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 다당 유도체는 아밀로스 또는 셀룰로스 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 다당 유도체는 부그룹으로서 3,5-디메틸페닐카바메이트 또는 (S)- $\alpha$ -메틸벤질카바메이트를 갖는 아밀로스 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 담체가 실리카인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 실리카 담체는 입자의 직경이 1 내지 50 $\mu$ m이고, 평균 세공크기가 1nm 내지 10 $\mu$ m인 구형 실리카인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 용리액은 아세토니트릴과 메탄올의 혼합물, 아세토니트릴과 에탄올의 혼합물, 또는 아세토니트릴과 이소프로판올의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 용리액은 아세토니트릴과 이소프로판올의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 아세토니트릴과 이소프로판올의 체적비가 80:20~98:2의 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 분리방법이 10~40°C의 온도 범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 분리방법이 1~50bar의 압력 범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.



**청구항 11.**

제1항에 있어서, 상기 (S)-티오펜계 화합물 및 (R)-티오펜계 화합물 중 1종만을 회수하는 단계를 더욱 포함하며, 상기 회수된 티오펜계 화합물의 광학 이성질체의 광학 순도가 99% ee 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 12.**

제11항에 있어서, 상기 회수되지 않은 다른 1종의 티오펜계 화합물의 광학 이성질체는 라세미화시켜 상기 광학 분할을 위한 원료로 재사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 13.**

제11항에 있어서, 상기 라세미화 단계가 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화바륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 암모니아, 및 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤 및 피리딘으로 이루어진 군으로부터 1 또는 2 이상 선택되는 염기성 물질을 상기 광학 이성질체에 첨가하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 14.**

제1항에 있어서, 상기 (S)-티오펜계 화합물 및 (R)-티오펜계 화합물을 각각 회수하는 단계를 더욱 포함하며, 상기 회수된 2가지 광학 이성질체의 광학 순도가 각각 97% ee 이상인 것을 특징으로 하는 방법.