

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/12



[12] 发明专利说明书

C07D235/28 C07D209/30

A61K 31/4439 A61P 1/04

[21] ZL 专利号 01808706.X

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1193024C

[22] 申请日 2001.4.26 [21] 申请号 01808706.X

[30] 优先权

[32] 2000.4.28 [33] JP [31] 128760/2000

[86] 国际申请 PCT/JP2001/003613 2001.4.26

[87] 国际公布 WO2001/083473 日 2001.11.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.10.28

[71] 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 桥本秀雄 浦井征

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

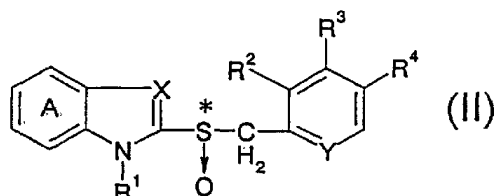
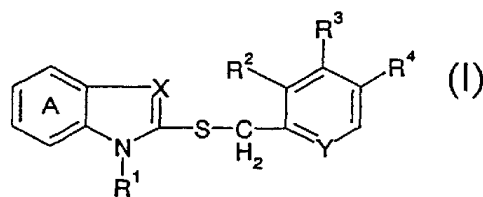
代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 3 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 生产旋光的亚砷衍生物的方法

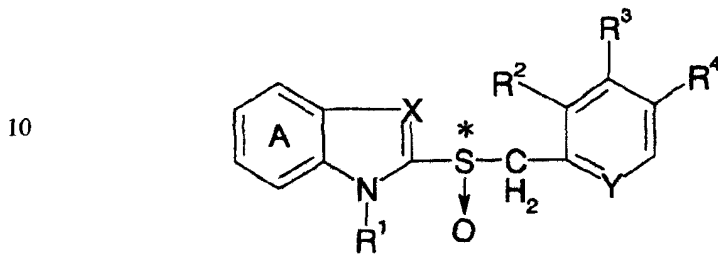
[57] 摘要

本发明涉及式 (II) 所示化合物或其盐的旋光体的生产方法 (式中环 A 是任选取代的苯环; R¹ 是 H、任选具有取代基的烃基、酰基或酰氧基; R²、R³ 和 R⁴ 各自是 H、任选具有取代基的烷基、任选具有取代基的烷氧基或任选具有取代基的氨基; X 是 N 或 CH; Y 是 N 或 CH; 和 * 表示不对称中心), 该方法包括式 (I) 所示化合物或其盐 (其中各个符号定义如上) 与过量氧化剂在不对称诱导效应催化剂存在下反应。本发明方法是工业上大规模有效地生产旋光的亚砷衍生物的简单方法, 其收率高并达到了非常高的对映异构体过量。



ISSN 1008-4274

1. 用于生产式(II)所示的化合物或其盐的旋光体的方法:



式中

环A是任选具有取代基的苯环, 所述的取代基选自(a) 卤素原子、(b)氰基、(c)硝基、(d)任选具有选自卤素原子、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧羰基和氨基甲酰基的取代基的C₁₋₇烷基、(e)羟基、(f)任选具有选自卤素原子、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧羰基和氨基甲酰基的取代基的C₁₋₆烷氧基、(g)C₆₋₁₄芳基、(h)C₆₋₁₄芳氧基、(i)羧基、(j)选自甲酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧羰基、氨基甲酰基、N-C₁₋₆烷基氨基甲酰基、N, N-二C₁₋₆烷基氨基甲酰基、C₁₋₇烷基亚磺酰基和C₁₋₇烷基磺酰基的酰基、(k)选自C₁₋₆烷基羰氧基、C₁₋₆烷氧羰氧基、N-C₁₋₆烷基氨基甲酰氧基、C₁₋₇烷基亚磺酰氧基和C₁₋₇烷基磺酰氧基的酰氧基、(l)5-10-元杂环基;

R¹是氢原子、烃基、酰基或酰氧基; 其中所述的烃基选自

(A) C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₄环烯基和C₂₋₆炔基, 所述各基团任选具有选自以下的取代基: (a)C₁₋₄烷硫基、(b)卤素、(c)C₁₋₆烷氧基、(d)选自C₁₋₆烷基羰氧基、C₁₋₆烷基氨基甲酰氧基、C₁₋₆烷氧基氨基甲酰氧基、C₁₋₇烷基亚磺酰氧基、C₁₋₇烷基磺酰氧基和C₆₋₁₄芳基羰氧基的酰氧基、(e)硝基、(f)C₁₋₆烷氧羰基、(g)单-或二-C₁₋₆烷基氨基、(h)C₁₋₆烷氧基亚氨基和(i)羟基亚氨基, 和

(B) C₆₋₁₄芳基和C₇₋₁₉芳烷基, 所述各基团任选具有选自以下的取代基: (a)C₁₋₆烷基、(b)C₃₋₆环烷基、(c)C₂₋₆烯基、(d)C₂₋₆炔基、(e)C₁₋₆烷氧基、(f)选自C₁₋₇烷酰基、C₆₋₁₄芳基羰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₆₋₁₄芳氧羰基、C₇₋₁₉芳烷基羰基和C₇₋₁₉芳烷基氧基羰基的酰基、(g)硝基、(h)氨基、(i)羟基、(j)氰基、(k)氨基磺酰

基、(l)巯基、(m)卤素、和(n) C_{1-4} 烷硫基；

其中所述的酰基选自甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氨基甲酰基、
N- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、N, N-二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、 C_{1-7} 烷基亚磺酰基和
5 C_{1-7} 烷基磺酰基；所述的酰氧基选自 C_{1-6} 烷基羰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰氧基、 C_{1-6}
烷基氨基甲酰氧基、 C_{1-7} 烷基亚磺酰氧基和 C_{1-7} 烷基磺酰氧基

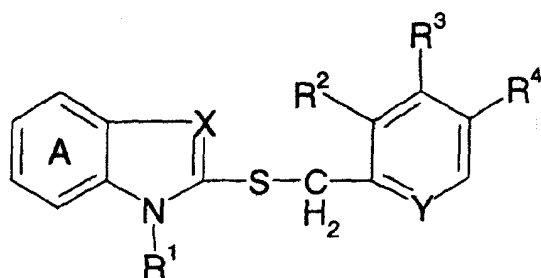
R^2 、 R^3 和 R^4 各自是氢原子、任选具有选自卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{1-6} 烷氧羰基和氨基甲酰基的取代基的 C_{1-7} 烷基、任选具有选自卤素原子、羟
基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基和氨基甲酰基的取代基的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、
单- C_{1-6} 烷基氨基、单- C_{6-14} 芳基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{6-14} 芳基氨基，

10 X是氮原子或CH，

Y是氮原子或CH，和

*是不对称中心，

该方法包括将式(I)所示化合物或其盐：



15

式中各符号定义如上，

与过量的氧化剂在不对称诱导效应催化剂存在下反应，其中相对于式(I)所示
化合物或其盐，氧化剂的用量为1.5-10摩尔。

20 2.根据权利要求1的方法，其中相对于式(I)所示化合物或其盐，氧化剂的
用量为2.5-4摩尔。

3.根据权利要求1的方法，其中反应在-20至20℃进行。

4.根据权利要求1的方法，其中反应在-10至10℃进行。

5.根据权利要求1的方法，其中不对称诱导效应催化剂是旋光的钛复
合物。

25 6.根据权利要求5的方法，其中复合物是包括旋光的二醇、钛(IV)醇盐和水

的配合物。

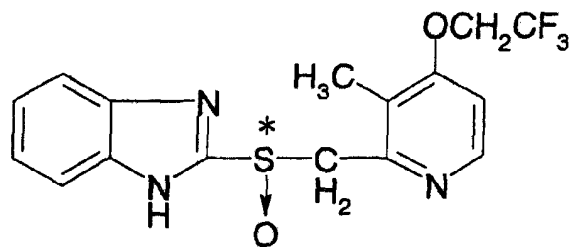
7.根据权利要求6的方法，其中所述配合物用以摩尔比1/1-10/0.1-2的钛(IV)醇盐/旋光的二醇/水形成。

8.根据权利要求6的方法，其中相对于1摩尔当量式(I)所示化合物或其盐，钛(IV)醇盐和氧化剂的用量分别为0.03-1摩尔和1.5-10摩尔当量，并且反应在-20至20℃进行。

9.根据权利要求1的方法，其中反应在在碱存在下进行。

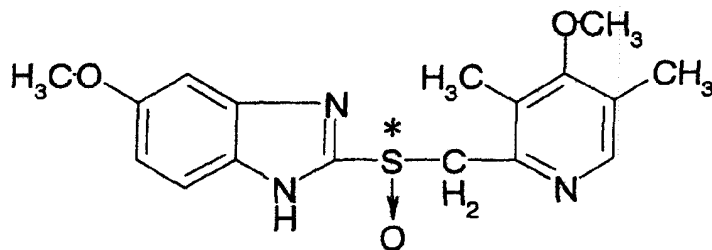
10.根据权利要求1的方法，其中式(II)所示化合物是下式的化合物：

10



20

或



5

生产旋光的亚砷衍生物的方法

技术领域

本发明涉及一种具有抗溃疡活性的旋光亚砷衍生物的生产方法。

10 背景技术

具有抗溃疡活性的旋光的亚砷衍生物可由不对称氧化前手性硫化物衍生物获得。通常，上述反应产生砷，其为一种过度反应的产物。结果，获得的亚砷衍生物包括以类似物形式的未反应的硫化物衍生物和作为过度反应产物的砷衍生物。

15 作为生产旋光的亚砷衍生物的方法，例如，WO96/02535(在PCT公开的日本公开专利申请：平-504290)公开了一种方法，包括用硫化物衍生物和氧化剂在有机溶剂中在手性钛配合物和碱存在下反应，得到旋光的亚砷化合物。

例如，在本公开的实施例22中，描述了一种混合物，通过将水
20 (3.6mmol)、(+)-L-酒石酸二乙酯(15.0mmol)和异丙醇钛(IV)(6.0mmol)加入2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑(6.0mmol)在甲苯中的溶液中，得到的混合物在50℃搅拌60分钟，冷却反应混合物至室温，加入N,N-二异丙基乙胺(6.0mmol)和异丙基苯氢过氧化(6.0mmol)并在室温下搅拌混合物16小时，得到该混合物，经非手性HPLC测定，其由13%硫
25 化物、8%砷和76%亚砷组成，经快速色谱等提纯的后处理，得到(+)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.85g)，显示46%ee对映体过量(enantiomer excess)，经进一步提纯，最终获得作为油质物质的0.31g(14%)目标物质，其具有99.6%ee旋光纯度。

JP-A-2000-16992公开了一种获得亚砷化合物的方法，其包括用N-卤代
30 丁二酰亚胺、1,3-二卤代-5,5-二甲基乙内酰脲或者二氟氰脲酸盐在碱存在下氧化特定的硫醚化合物。其进一步教导了，依据反应条件，该反应可能不终止在亚砷产物，可能发生副反应，其中一部分得到的亚砷进一步氧化成砷，

砒的形成降低了目标亚砒的收率,因为两者的物理和化学性质非常相似,难于将它们分离和提纯。

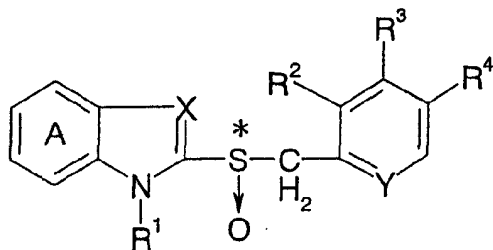
传统的生产方法涉及到下述问题:生成难以除去的砒;目标旋光的亚砒旋光纯度(对映体过量)低;因而,基本上需要经柱色谱法等提纯;收率低。鉴于以上所述,需要一种生产具有抗溃疡活性的旋光的亚砒衍生物的方法,从存在于产品中的类似物的数量、旋光纯度、收率、生产量和经济方面看在产业上是有利的。

发明内容

通常,在这种氧化反应中,过度反应,即,砒衍生物的产生,通过降低所用氧化剂的量得以抑制。例如,在PCT公开的日本公开专利申请平10-504290的所有实施例(实施例1-29)中,使用的氧化剂的量相对于原材料是0.9-1.1摩尔当量,存在于获得的反应混合物中的砒衍生物的量是1.2-8.8%。然而、本发明人已经从多个方向研究了旋光的亚砒衍生物的生产方法,出乎意料地首次发现,在低于室温的温度使用过量的氧化剂,氧化反应产生的砒衍生物显著降低,得到的硫化物衍生物仅为残留比率,并且以高产率得到一种旋光的亚砒衍生物,其具有非常高的旋光纯度,基于此,他们进行了深入细致的研究并完成了本发明。

因此,该本发明涉及:

[1]一种生产式(II)所示化合物或其盐[以下有时略称为化合物(II)]的旋光体的方法:



其中

环A是任选具有取代基的苯环,

R^1 是氢原子、任选具有取代基的烃基、酰基或者酰氧基，

R^2 、 R^3 和 R^4 是分别是氢原子、任选具有取代基的烷基、任选具有取代基的烷氧基或者任选具有取代基的氨基，

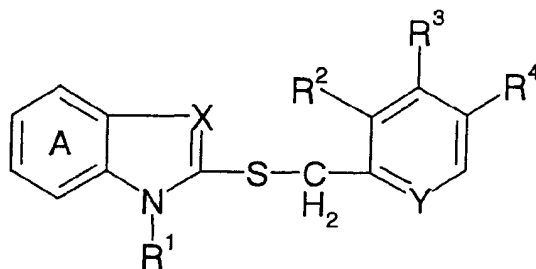
X是氮原子或者CH，

5 Y是氮原子或者CH，和

*是不对称中心，

该方法包括式(I)所示化合物或其盐[以下有时略称为化合物(I)]:

10



15

其中各个符号定义如上，

与过量的氧化剂在不对称诱导效应催化剂存在下进行；

[2]按照上述[1]的方法，其中所用氧化剂的量相对于化合物(I)为大约1.5-10摩尔当量；

20 [3]按照上述[1]的方法，其中所用氧化剂的量相对于化合物(I)为大约2.5-4摩尔当量；

[4]按照上述[1]的方法，其中反应是在约-20℃至约20℃进行；

[5]按照上述[1]的方法，其中反应在大约10℃至大约10℃进行；

25 [6]按照上述[1]的方法，其中用于不对称诱导效应的催化剂是旋光的钛配合物；

[7]按照上述[1]的方法，其中复合物是包括旋光的二醇、钛(IV)醇盐和水

的配合物；

[8]按照上述[7]的方法，其中使用钛(IV)醇盐/旋光的二醇/水以1/约1-10/约0.1-2的摩尔比形成配合物；

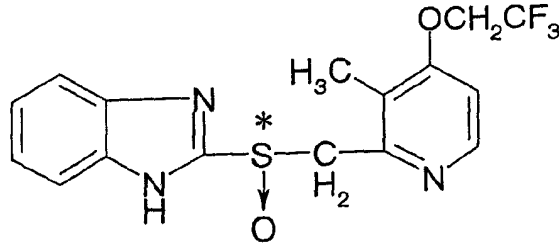
30 [9]按照上述[7]的方法，其中相对于1摩尔当量式(I)所示化合物或其盐，钛(IV)醇盐和氧化剂的用量分别为大约0.03至1摩尔当量和大约1.5至10摩尔

当量，并且该反应在大约-20℃至大约20℃进行；

[10]按照上述[1]的方法，其中反应在碱存在下进行；

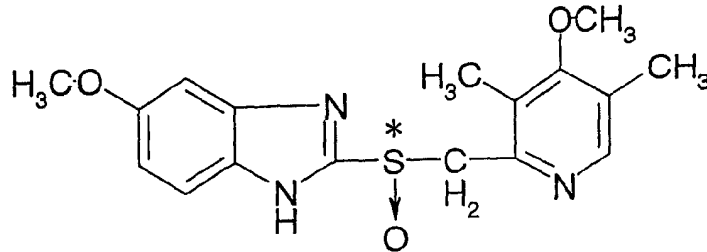
[11]按照上述[1]的方法，其中式(II)所示化合物是下式所示化合物：

5



10

或



15

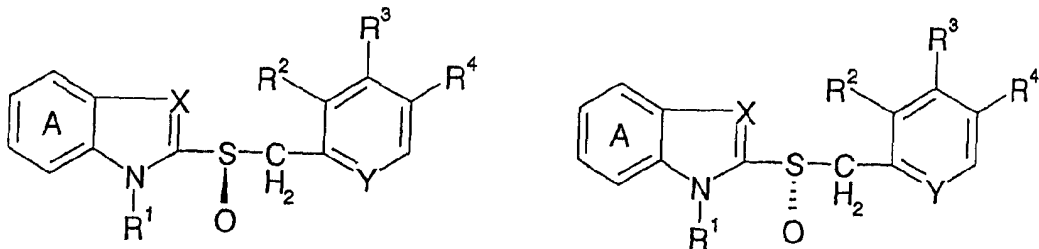
等等。

20

实施本发明的最佳方式

化合物(II)具有作为不对称中心的硫原子并且包括以下两种旋光异构体。

25



30

在上述式中，环A表示的“任选具有取代基的苯环”的“取代基”包

括例如：1-3个卤素原子、氟基、硝基、任选具有取代基的烷基、羟基、任选具有取代基的烷氧基、芳基、芳氧基、羧基、酰基、酰氧基、5-10-元杂环基，等等。当取代基的个数是2或更多时，各取代基可相同或不同。其中，优选卤素原子、任选具有取代基的烷基、任选具有取代基的烷氧基等。

5 卤素原子的实例包括氟、氯、溴等。其中优选氟。

“任选具有取代基的烷基”中的“烷基”是例如 C_{1-7} 烷基(例如、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等)。“任选具有取代基的烷基”中的“取代基”包括例如1-3个卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等)、氨基甲酰基，等

10 等等。当取代基的个数是2或更多时，各取代基可相同或不同。

“任选具有取代基的烷氧基”中的“烷氧基”的例子包括 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基等)，等等。

15 “任选具有取代基的烷氧基”中的“取代基”与上文关于“任选具有取代基的烷基”中的“取代基”的描述的取代基相同。

“芳基”的例子包括 C_{6-14} 芳基(例如苯基、1-萘基、2-萘基、联苯基、2-蒎基等)，等等。

20 “芳氧基”的例子包括 C_{6-14} 芳氧基(例如苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等)，等等。

“酰基”的例子包括甲酰基、烷基羰基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基，等等。

“烷基羰基”的例子包括 C_{1-6} 烷基羰基(例如乙酰基、丙酰基等)，等等。

25 “烷氧羰基”的例子包括 C_{1-6} 烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基等)，等等。

“烷基氨基甲酰基”的例子包括 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基(例如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等)、 N,N -二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基(例如、 N,N -二甲基氨基甲酰基、 N,N -二乙基氨基甲酰基等)，等等。

30 “烷基亚磺酰基”的例子包括 C_{1-7} 烷基亚磺酰基(例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基等)。

“烷基磺酰基”的例子包括 C_{1-7} 烷基磺酰基(例如甲基磺酰基、乙基磺

酰基、异丙基磺酰基等)。

“酰氧基”的例子包括烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基甲酰氧基、烷基氨基甲酰氧基、烷基亚磺酰氧基、烷基磺酰氧基，等等。

“烷基羰基氧基”的例子包括C₁₋₆烷基羰基氧基(例如乙酰氧基、丙酰氧基等)，等等。

“烷氧基羰基氧基”的例子包括C₁₋₆烷氧基羰基氧基(例如甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)等等。

“烷基氨基甲酰氧基”的例子包括C₁₋₆烷基氨基甲酰氧基(例如甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基等)等等。

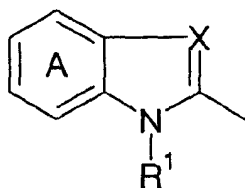
“烷基亚磺酰氧基”的例子包括C₁₋₇烷基亚磺酰氧基(例如甲基亚磺酰氧基、乙基亚磺酰氧基、丙基亚磺酰氧基、异丙基亚磺酰氧基等)。

“烷基磺酰氧基”的例子包括C₁₋₇烷基磺酰氧基(例如甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、异丙基磺酰氧基等)。

“5-10元杂环基”可以是5-10元(优选5-或6-元)杂环基，其除了碳原子之外含有一个或多个杂原子(例如、1-3个)，杂原子选自氮原子、硫原子和氧原子、例如2-或3-噻吩基、2-、3-或4-吡啶基、2-或3-咪唑基、1-、2-或3-吡咯基、2-、3-、4-、5-或8-喹啉基、1-、3-、4-或5-异喹啉基、1-、2-或3-吲哚基，等等。其中，优选5-或6-元杂环基，诸如1-、2-或3-吡咯基，等等。

环A的优选例子包括任选具有1或2个取代基的苯环，该取代基选自卤素原子、任选卤化的C₁₋₄烷基、任选卤化的烷氧基和5-或6-元杂环基。

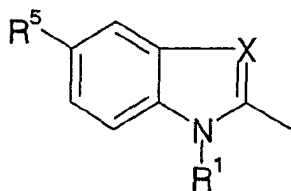
下式表示的基团：



25

其中

每个符号定义如上，优选是下式所示的基团：



30

其中，R⁵是氢原子、任选卤化的C₁₋₄烷基、任选卤化的烷氧基或者5-或6-元杂

环基, R^1 定义如上。 R^5 优选是(1)氢原子;(2)任选卤化的 C_{1-3} 烷氧基;或者(3)1-、2-或3-吡咯基。

R^1 表示的"任选具有取代基的烃基"中的"烃基"是例如任选具有一个双键或者三键的直链、支链或环状脂族烃基、芳基、芳烷基等。其具体的例子
5 包括烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基等, 优选 C_{1-19} 烃基等。

优选烷基的例子包括具有1至6个碳原子的直链或支链烷基和具有3至14个碳原子的环烷基。例如可以是 C_{1-6} 烷基和 C_{1-14} 环烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、环己基等。

10 优选烯基的例子包括具有2至6个碳原子的直链或者支链烯基和具有3-14个碳原子的环状烯基。例如可以是 C_{2-6} 烯基和 C_{3-14} 烯基, 诸如, 烯丙基、异丙烯基、异丁烯基、2-戊烯基、2-己烯基、2-环己烯基, 等等。

炔基的优选例子包括具有2至6个碳原子的炔基。例如可以是 C_{2-6} 炔基, 诸如炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基, 等等。

15 芳基的优选例子包括具有6至14个碳原子的芳基。例如可以是苯基、萘基、蒽基等。芳烷基的优选例子包括具有7至19个碳原子的芳烷基。例如可以是苯基 C_{1-4} 烷基, 诸如苯甲基、苯乙基、苯丙基等, 二苯甲基、三苯甲基等。

当上述烃基是烷基、烯基或炔基时, 其可被1-3个选自下述的基团取代:
20 烷硫基(例如 C_{1-4} 烷硫基, 诸如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基等)、卤素(例如、氟、氯、溴、碘)、烷氧基(例如 C_{1-6} 烷氧基, 诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、正己氧基等)、酰氧基[例如 C_{1-6} 烷基羰基氧基(例如乙酰氧基、丙酰氧基等)、 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基(例如甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰氧基(例如
25 甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基等)、 C_{1-7} 烷基亚磺酰氧基(例如甲基亚磺酰氧基、乙基亚磺酰氧基、丙基亚磺酰氧基、异丙基亚磺酰氧基等)、 C_{1-7} 烷基磺酰氧基(例如甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、异丙基磺酰氧基等)、 C_{6-14} 芳基羰基氧基(例如苯甲酰氧基等)]、硝基、烷氧基羰基(例如
30 C_{1-6} 烷氧基羰基, 诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等)、烷基氨基(例如一或二 C_{1-6} 烷基氨基, 诸如甲氨基、乙胺基、正丙氨基、正

丁氨基、叔丁氨基、正戊氨基、正己氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、二(正丙基)氨基、二(正丁基)氨基等)、烷氧基亚氨基(例如C₁₋₆烷氧基亚氨基, 诸如甲氧基亚氨基、乙氧基亚氨基、正丙氧基亚氨基、叔丁氧基亚氨基、正己氧基亚氨基等)和羟基亚氨基。

- 5 当上述烃基是芳基或芳烷基时, 其可被1-5个(优选1-3个)选自下述的基团取代: 烷基(例如C₁₋₆烷基, 诸如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基等, C₃₋₆环烷基, 诸如环己基等)、烯基(例如C₂₋₆烯基, 诸如烯丙基、异丙烯基、异丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等)、炔基(例如C₂₋₆炔基, 炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基等)、烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、正己氧基等)、酰基[例如C₁₋₇烷酰基, 诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等; C₆₋₁₄芳基羰基, 诸如苯甲酰基、萘羰基等; C₁₋₆烷氧基羰基, 诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、
- 10 异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等; C₆₋₁₄芳氧基羰基, 诸如苯氧基羰基等; C₇₋₁₉芳烷基羰基, 诸如苯基C₁₋₄烷基羰基(例如苄羰基、苄乙基羰基、苄丙基羰基等), 等等; C₇₋₁₉芳烷氧基羰基, 诸如苯基C₁₋₄烷氧基羰基, (例如苄氧基羰基等), 等等]、硝基、氨基、羟基、氰基、氨基磺酰基、巯基、卤素(例如氟、氯、溴、碘), 以及烷硫基(C₁₋₄烷硫基, 诸如甲硫基、乙
- 15 硫基、正丙硫基、异丁硫基等)。

R¹所示的"酰基"是例如上述环A取代基定义中具体描述的"酰基"。

R¹所示的"酰氧基"是例如上述环A取代基定义中具体描述的"酰氧基"。

- 对于上述基团, R¹优选是氢原子、任选具有取代基的芳烷基、酰基、酰氧基或者任选具有取代基的烷基, 尤其优选氢原子、任选具有取代基的芳
- 20 烷基、酰基或酰氧基。

"任选具有取代基的芳烷基"中的"芳烷基"优选是C₇₋₁₆芳烷基(例如、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基, 诸如苯甲基、苯乙基等), 等等。

- "任选具有取代基的芳烷基"中的"取代基"优选是1至4个取代基, 其相同于上述"任选具有取代基的烷基"中的"取代基"。当取代基数是2或更多时, 各
- 30 取代基可相同或不同。

作为R¹, 尤其优选是氢原子。

R^2 、 R^3 或 R^4 所示的"任选具有取代基的烷基"可以是上文具体描述的环境A的取代基的"任选具有取代基的烷基"。

R^2 、 R^3 或 R^4 所示的"任选具有取代基的烷氧基"可以是上文具体描述的环境A的取代基的"任选具有取代基的烷氧基"。

- 5 R^2 、 R^3 或 R^4 所示的"任选具有取代基的氨基"可以是例如氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基(例如甲氨基、乙胺基等)、单 C_{6-14} 芳氨基(例如苯氨基、1-萘氨基、2-萘氨基等)、二 C_{1-6} 烷基氨基(例如二甲基氨基、二乙基氨基等)，等等。

R^2 优选是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基或者二 C_{1-6} 烷基氨基，更优选是 C_{1-3} 烷基。

- 10 R^3 优选是氢原子、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基或任选卤化的 C_{1-6} 烷氧基，更优选是任选卤化的 C_{1-3} 烷氧基。

R^4 优选是氢原子或 C_{1-6} 烷基，更优选是氢原子。

X优选是氮原子。

Y优选是氮原子。

- 15 化合物(I)的具体的例子包括：

2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑、

5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑、

2-[[[3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基]甲基]硫基]-5-甲氧基-1H-苯并咪唑、

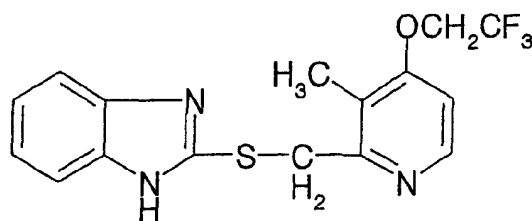
2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑钠盐、

- 20 5-二氟甲氧基-2-[[[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑；等等。

其中，优选2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑。

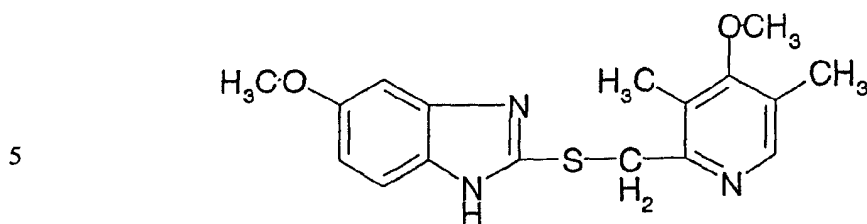
作为化合物(I)，优选下式所示的化合物：

25



30

或



式(I)或式(II)所示化合物的盐优选是药学上可接受的盐, 诸如与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与碱性氨基酸形成的盐, 等等。

与无机碱形成的盐优选的例子包括碱金属盐, 如钠盐、钾盐等; 碱土金属盐, 如钙盐、镁盐等; 铵盐等。

与有机碱形成的盐优选的例子包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺等形成的盐。

与碱性氨基酸形成的盐的优选例子包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。

其中, 优选碱金属盐和碱土金属盐。尤其优选钠盐。

化合物(I)可通过本身已知的方法制备。例如, 在2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑或者其盐的情况下, 可使用在JP-A-61-50978、USP4,628,098、JP-A-10-195068、WO98/21201等方法中描述的方法和与之相似的方法制备。

按照本发明的生产方法, 化合物(I)与过量氧化剂在不对称诱导效应催化剂存在下反应得到化合物(II)。优选化合物(I)和过量氧化剂在不对称诱导效应催化剂存在下在大约-20℃至20℃、优选大约-10℃至10℃反应约0.1至50小时, 优选大约0.5至10小时, 得到化合物(II)。

"氧化剂"的例子包括过氧化物(例如过氧化氢、叔丁基氢过氧化物、氢过氧化枯烯等), 等等。优选是叔丁基氢过氧化物或者氢过氧化枯烯, 更优选氢过氧化枯烯。

氧化剂的用量仅需超过化合物(I), 例如是约1.5至约10摩尔当量, 优选约2至约10摩尔, 最优选约2至约5摩尔当量, 尤其优选约2.5至约4摩尔当量。

"不对称诱导效应催化剂"是例如一种旋光的钛复合物,如旋光的二醇、钛(IV)醇盐 and 水的配合物等。"配合物"可预先制备然后加到反应混合物中,或可在在反应混合物中形成。

"旋光的二醇"的例子包括烷基二醇、芳族二醇等。

5 "烷基二醇"的例子包括旋光的酒石酸酯,诸如(+)-或(-)-酒石酸二甲酯、(+)-或(-)-酒石酸二乙酯、(+)-或(-)-酒石酸二异丙酯、(+)-或(-)-酒石酸二丁酯等;旋光的乙二醇,诸如(R,R)-或(S,S)-二苯基乙烷-1,2-二酚等。

"芳族二醇"的例子包括旋光的酚类,如(+)-或(-)-联萘酚等。

其中优选(+)-或(-)-酒石酸二乙酯、(+)-或(-)-酒石酸二异丙酯等。

10 "旋光二醇"的用量相对于钛(IV)醇盐为约1至10摩尔当量,优选约2至5摩尔当量。

"钛(IV)醇盐"的例子包括2-乙基己醇钛(IV)、丁醇钛(IV)、丙醇钛(IV)、异丙醇钛(IV)、乙醇钛(IV)、甲醇钛(IV)等等。优选异丙醇钛(IV)。

15 相对于化合物(I),"钛(IV)醇盐"的用量为约0.001至约5摩尔当量,优选约0.03至约2摩尔当量,更优选约0.03至约1摩尔当量。

"水"在该配合物中的用量相对于钛(IV)醇盐为约0.1至2当量,优选约0.4至0.9当量。

水可以是含于化合物(I)结晶中的、在反应试剂(例如旋光的二醇等)或溶剂中的,或可以是加入的。

20 相对于钛(IV)醇盐,存在于该反应混合物中的"水"的总量是约0.1至2当量,优选约0.4至0.9当量。

在该反应中,可同时存在调整反应混合物含水量的物质。在这种情况下,水的用量可以超出上述范围。作为"调整反应混合物水含量的物质",例如,可使用适量的具有适当大小孔隙的沸石[例如、分子筛(商品名)]、磷酸铝、无机离子交换蒙脱夹层化合物、活性炭等。

25 本发明的一个主要特征是可以减少不对称诱导效应催化剂,诸如旋光的钛复合物等的量。

30 作为旋光的二醇、钛(IV)醇盐 and 水的配合物,优选使用摩尔比1/约1-10/约0.1-2(优选摩尔比1/约2-5/约0.4-0.9)的钛(IV)醇盐/旋光的二醇/水形成的配合物。

在本发明优选的实施方案中,

(1)相对于1摩尔当量式(I)所示化合物或其盐, 优选所用钛(IV)醇盐和氧化剂量的比例分别为约0.03至约1摩尔当量和约1.5至约10摩尔当量, 在约-20℃至20℃反应,

5 (2)相对于1摩尔当量式(I)所示化合物或其盐, 更优选所用钛(IV)醇盐和氧化剂的比例分别为约0.03至约0.25摩尔当量和约2至约5摩尔当量, 在大约-10℃至约10℃反应,和

(3)相对于1摩尔当量式(I)所示化合物或其盐, 尤其优选所用钛(IV)醇盐和氧化剂量的比例分别为约0.05至约0.20摩尔当量和约2.5至约4摩尔当量, 在约-10℃至约10℃反应。

10 在该反应中, 需要时可以加入碱。

"碱"的例子包括无机碱、有机碱、碱性氨基酸等。无机碱的例子包括碱金属碳酸盐, 如碳酸钾、碳酸钠等; 碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠、氢氧化钾等; 碱金属氢化物, 如氢化钠、氢化钾等; 等等。有机碱的例子包括碱金属醇盐, 如甲醇钠、乙醇钠等; 碱金属羧酸盐, 如乙酸钠等; 胺, 如吡啶、
15 吡嗪、吡咯烷、吗啉、三乙胺、三丙胺、三丁胺、三辛胺、二异丙基乙胺、二甲基苯基胺等; 和吡啶类, 如吡啶、二甲基氨基吡啶等。碱性氨基酸的例子包括精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等。其中优选胺, 例如三乙胺、三丙胺、二异丙基乙胺和三辛胺。

20 相对于化合物(I), "碱"的用量为约0.01至10摩尔当量, 优选约0.1至1摩尔当量。

该反应有利地在无溶剂或有溶剂存在下进行, 该溶剂对反应没有影响。对溶剂没有任何特定的限制, 只要反应可以进行, 溶剂的例子包括醇类, 如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等; 芳族烃, 如苯、甲苯、二甲苯等; 醚类, 如二乙醚、二异丙醚、丁基甲基醚、二噁烷、四氢呋喃等; 酯类, 如乙酸乙酯、
25 乙酸甲酯等; 酮, 如丙酮、甲基异丁基酮等; 卤代烃, 如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烯、四氯化碳等; 酰胺, 诸如N,N-二甲基甲酰胺等; 亚砷, 诸如二甲亚砷等; 乙酸等。这些溶剂中特别优选甲苯和乙酸乙酯。

该反应在大气压下在惰性气体气氛或种惰性气体气流中进行。

"惰性气体"的例子包括氮、氩、氦、氙等等。

30 本发明生产方法的优选例子包括下述方法, 其中包括:

(i)化合物(I)与过量氧化剂在不对称诱导效应催化剂、有机溶剂和碱存在下

在大约-20至20℃、优选-10至10℃反应，

(ii)化合物(I)与过量氧化剂在不对称诱导效应催化剂和有机溶剂存在下在约-20至20℃、优选约-10至10℃反应，

5 (iii)化合物(I)与过量氧化剂在不对称诱导效应催化剂和碱存在下在大约-20至20℃、优选大约-10至10℃反应，

(iv)化合物(I)与过量氧化剂在不对称诱导效应催化剂存在下在约-20至20℃、优选约-10至10℃反应，等等。其中优选(i)。

10 该反应的优选例子包括将钛(IV)醇盐加入化合物(I)和旋光二醇的混合物中，必要时，加入水和有机溶剂，然后加入碱和氧化剂。化合物(I)、旋光的二醇、水和有机溶剂的加入顺序可以任意。碱和氧化剂的加入顺序可以任意。优选先加入碱，然后加入氧化剂。

在上述反应中，优选先加入钛(IV)醇盐，然后反应混合物加热下搅拌。加热温度通常为约20℃至100℃，优选40至70℃。搅拌的时间通常大约0.05至12小时，优选大约0.2至3小时。加入碱的温度在约-40至100℃，优选-20至15 70℃。在加入氧化剂之前，反应混合物冷却到约-40至40℃，优选-20至20℃。其后，反应在大约-20至20℃、优选大约-10至10℃搅拌下进行约0.1至50小时，优选约0.5至10小时。

这样得到的化合物(II)可按照本身已知的分离和提纯方法分离，如浓缩、溶剂萃取、结晶、相转移、色谱法或者这些方法的联合，等等。

20 作为"色谱法"，优选的是使用碱性基团(例如氨基丙基等)化学改性的硅胶的色谱法。其例子包括Daisogel IR-60-APS((商品名，Daiso Co., Ltd生产)、YFLC gel NH₂(氨基)(商品名，Yamazen Corporation 生产)，等等。

化合物(II)用作药剂，因为其具有优越的抗溃疡活性、胃酸分泌-抑制作用、粘膜保护作用、抗幽门Helicobacter作用，并且具有低毒性。例如，在哺乳动物(例如人、猿、羊、牛、马、狗、猫、大鼠、小鼠等等)体内，化合物(II)用于预防或治疗消化道溃疡(例如、胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合的溃疡、卓-艾氏综合征等)、胃炎、反流性食管炎、NUD(非溃疡消化不良)、胃癌(包括白细胞介素-1遗传多态性引起的白细胞介素-1β促进产生导致的胃癌)、胃MALT淋巴瘤等、杀灭幽门helicobacter、抑制由于消化溃疡、急性应激性溃疡和出血性胃炎导致的上胃肠道出血、抑制由侵入应激(由于手术和脑血管疾病后需要强化处理的大手术、头部外伤、多个脏器破裂和需要强化治疗的

30

大面积烧伤产生的应激)引起的上胃肠道出血、预防或者治疗非甾族抗炎剂引起的溃疡;预防或者治疗由于手术后应激、在前麻醉给药等引起的胃酸增高和溃疡。优选使用化合物(II)和青霉素抗菌素(例如羟氨苄青霉素等)和红霉素抗菌素(例如clarithromycin等)杀灭幽门helicobacter。

5

实施例

在下文中借助实施例更详细地描述本发明，这些实施例不认为是对本发明的限制。

10 通过高效液相色谱法使用旋光柱在下述条件(A)下测定对映体过量(%ee)。

用旋光的柱以高效液相色谱法采用下列条件(A)或以高效液相色谱法采用条件(B)测量存在的硫醚和砜的量。

高效液相色谱法条件(A):

15 柱: CHIRALCELOD(Daicel Chemical Industries, Ltd生产)

移动相: 己烷/乙醇=90/10

流量: 1.0毫升/分

检测: UV285 nm

20 高效液相色谱法条件(B):

柱: Capcell Pak(Shiseido Company, Ltd.生产)

移动相: 通过将磷酸加入到乙腈:水:三乙胺混合溶液(50:50:1)中并调节到pH7.0得到。

流量: 1.0毫升/分

25 检测: UV285 nm

实施例1

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚硫酰基]苯并咪唑的制备

30 (1)在氮保护气氛下,将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(50.0克、0.14摩尔、含有16.7mg的水)、甲苯(250毫升)、水(283mg、

0.016摩尔、总水分含量0.017摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(10.6毫升、0.062摩尔)混合,混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下,加入异丙醇钛(IV)(8.29毫升、0.028摩尔),混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下和冷却下,将二异丙基乙胺(8.13毫升、0.047摩尔)加入到得到的混合物中,然后在-10至0℃加入氢过氧化枯烯(76.50毫升、含量82%、0.43摩尔)。混合物在-10至10℃搅拌下反应4.5小时。

通过高效液相色谱法(条件(A))分析反应混合物,结果发现在反应混合物中以类似物形式存在的0.74%的硫醚和1.46%的砜,不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96.5%ee。

(2)在氮保护气氛下,向在上述(1)中得到的反应混合物中加入30%硫代硫酸钠水溶液(180毫升)以分解残余的氢过氧化枯烯。在分配以后,用75毫升的得到的有机层(375毫升)进行下面的实验。

水(5毫升)、庚烷-二异丙醚混合物(1:2)(90毫升)和庚烷(60毫升)依次加入上述有机层(75毫升),混合物搅拌2小时。分离所述结晶,用甲苯-二异丙醚混合物(甲苯:二异丙醚=1:4)(40毫升)洗涤,干燥,得到结晶(10.25克、产率98.1%)。

得到的结晶用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,发现在结晶中以类似物形式存在1.5%的砜,不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是100%ee。

实施例2

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

(1)在氮保护气流下,将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]磺基]苯并咪唑(900克、2.55摩尔、含有80mg的水)、甲苯(4500毫升)、水(5.4克、0.300摩尔、总水分含量0.304摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(192毫升、1.12摩尔)混合,混合物在50-56℃搅拌30分钟。在氮保护气流下,加入异丙醇钛(IV)(149毫升、0.505摩尔),混合物在53-56℃搅拌1小时。在氮保护气流下,冷却混合物至室温,将二异丙基乙胺(147毫升、0.844摩尔)加入得到的混合物中,然后在-5至5℃加入氢过氧化枯烯(1380毫升、含量82%、7.70摩尔)。混合物在-5至5℃搅拌下反应2小时。

得到的反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,发现在反应混合物中以类似物形式存在1.37%的硫醚和1.28%的砜,不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96.9%ee。

5 (2)在氮保护物流下向上述(1)中得到的反应混合物中加入30%硫代硫酸钠水溶液(3420毫升)以分解残余的氢过氧化枯烯。在分配以后,将庚烷(9000ml)加入到得到的有机层进行结晶。分离结晶,用庚烷-甲苯(庚烷:甲苯=2:1)(4500毫升)洗涤,然后从丙酮-水(丙酮:水=1:3)(21150毫升)中重结晶,得到结晶。

10 结晶用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,发现在结晶中以类似物形式存在0.3%的硫醚和0.7%的砜,不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是100%ee。

实施例3

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

15 将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(25.0克、0.071摩尔、含有13.4mg的水)、甲苯(122毫升)、水(137mg、0.0076摩尔、总水分含量0.0083摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(5.32毫升、0.031摩尔)混合。在50-60℃向混合物加入异丙醇钛(IV)(4.15毫升,0.014摩尔),混合物50-55℃搅拌1小时。在室温向得到的混合物加入二异丙基乙胺(4.07毫升、0.023摩尔),
20 然后在-5至5℃加入氢过氧化枯烯(38.2毫升、含量82%、0.22摩尔)。混合物在-5至5℃搅拌下反应1.5小时。

得到的反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,发现在反应混合物中以类似物形式存在0.60%的硫醚和1.76%的砜,不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是97.2%ee。

25 通过高效液相色谱法(条件(B))定量地分析反应混合物(通过与含量已知的标准产品比较面积)。结果,标题化合物的产率是94.0%。

实施例4

30 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下,将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]

5 硫基]苯并咪唑(20.0克、0.057摩尔、含有8.9mg的水)、甲苯(100毫升)、水(24mg、0.0013摩尔、总水分含量0.0018摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(1.06毫升、0.0062摩尔)混合,混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下,向混合物加入异丙醇钛(IV)(0.83毫升、0.0028摩尔),混合物在50-55℃搅拌30分。在氮保护气氛下和冷却下,将二异丙基乙胺(3.25毫升、0.019摩尔)加入到得到的混合物中,然后在-5至0℃加入氢过氧化枯烯(30.6毫升、含量82%、0.17摩尔)。混合物在-5至0℃搅拌下反应5.5小时。

得到的反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是95.7%ee。

10

实施例5

(S)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

15 在氮保护气氛下,将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(5.00克、0.014摩尔、含有2.2mg的水)、甲苯(25毫升)、水(28mg、0.0016摩尔、总水分含量0.0017摩尔)和(-)-酒石酸二乙酯(1.06毫升、0.0062摩尔)混合,混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下,加入异丙醇钛(IV)(0.83毫升、0.0028摩尔),混合物在50-55℃搅拌30分。在氮保护气氛下和冷却下,将二异丙基乙胺(0.81毫升、0.0047摩尔)加入到得到的混合物中,然后
20 在-5至0℃加入氢过氧化枯烯(7.65毫升、含量82%、0.043摩尔)。混合物在-5至0℃搅拌下反应2小时。

得到的反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,发现在反应混合物中以类似物形式存在1.16%的硫醚和1.51%的砜,不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96.8%ee。

25

实施例6

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

30 (1)在氮气保护气流下,将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(4.5千克、12.7摩尔、含有1.89克的水)、甲苯(22升)、水(25克、1.39摩尔、总水分含量1.49摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(0.958升、5.60摩尔)混合。

在氮气气流下，在50-60℃将异丙醇钛(IV)(0.747升、2.53摩尔)加入混合物，混合物在相同的温度搅拌30分。在氮气气流下，在室温下将二异丙基乙胺(0.733升、4.44摩尔)加入混合物中，然后在-5至5℃加入氢过氧化枯烯(6.88升、含量82%、37.5摩尔)。混合物在-5至5℃搅拌下反应1.5小时。

- 5 得到的反应混合物用高效液相色谱法(条件(B))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在1.87%的硫醚和1.59%的砜，不存在其它类似物。

(2)在氮保护气流下向上述(1)中得到的反应混合物加入30%硫代硫酸钠水溶液(17升)以分解残余的氢过氧化枯烯。在分配以后将水(4.5升)、庚烷(40.5升)和叔丁基甲基醚(18升)加入得到有机层以结晶。分离结晶，用叔丁基甲基醚-甲苯(叔丁基甲基醚:甲苯=4:1)(4升)洗涤。

得到的结晶用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在0.90%的硫醚，不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是100%ee。

15

实施例7

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

20 将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(50.0克、0.14摩尔)、甲苯(244毫升)、水(233毫克、0.013摩尔、总水分含量0.013摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(10.6毫升、0.062摩尔)混合，在50-60℃加入异丙醇钛(IV)(8.3毫升、0.025摩尔)。所述混合物在50-60℃搅拌30分钟。在室温将二异丙基乙胺(8.14毫升、0.047摩尔)加入得到的混合物中，然后在-5至5℃加入氢过氧化枯烯(76.4毫升、含量82%、0.43摩尔)。混合物在-5至5℃搅拌

25 下反应1.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(B))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在1.31%的硫醚和1.70%的砜，不存在其它类似物。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果，在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96%ee。

30

实施例8

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

5 将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(25.0克、0.071摩尔、含有13.4mg的水)、甲苯(122毫升)、水(162毫克、0.0076摩尔、总水分含量0.00973摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(5.32毫升、0.031摩尔)混合,在50-60℃加入异丙醇钛(IV)(4.15毫升、0.014摩尔)。混合物在50-60℃搅拌1小时。在室温将二异丙基乙胺(4.07毫升、0.023摩尔)加入得到的混合物中,然后在-0至10℃加入氢过氧化枯烯(38.2毫升、含量82%、0.22摩尔)。混合物在0-5℃搅拌下反应1.5小时。

10 反应混合物用高效液相色谱法(条件(B))分析。结果,发现在反应混合物中以类似物形式存在1.14%的硫醚和1.8%的砜,不存在其它类似物。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96%ee。

15 实施例9

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

20 在氮保护气氛下,将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(50.0克、0.14摩尔、含有16.7毫克的水)、甲苯(100毫升)、水(283mg、0.016摩尔、总水分含量0.017摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(10.6毫升、0.062摩尔)混合,混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下,加入异丙醇钛(IV)(8.29毫升、0.028摩尔),混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下和冷却下,将二异丙基乙胺(8.13毫升、0.047摩尔)加入到得到的混合物中,然后在-10至0℃加入氢过氧化枯烯(76.50毫升、含量82%、0.43摩尔)。混合物在0至10℃搅拌下反应5.5小时。

25 反应混合物用高效液相色谱法(条件(B))分析。结果,发现在反应混合物中以类似物形式存在2.1%的硫醚和1.9%的砜,不存在其它类似物。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是95.3%ee。

30

实施例10

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下，将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(5.00克、0.014摩尔、含有2.2毫克的水)、水(140毫克、0.0078
5 摩尔、总水分含量0.0079摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(5.31毫升、0.031摩尔)混合，混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下，向混合物加入异丙醇钛(IV)(4.14毫升、0.014摩尔)，混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下和冷却下，将二异丙基乙胺(0.81毫升、0.0047摩尔)加入到得到的混合物中，然后在-5至10℃加入氢过氧化枯烯(7.65毫升、含量82%、0.043摩尔)。混合
10 物在0至10℃搅拌下反应3.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在1.7%的硫醚和5.3%的砜，不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是89.4%ee。

15 实施例11

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下，将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(50.0克、0.14摩尔、含有16.7毫克的水)、乙酸乙酯(244毫升)、
20 水(274mg、0.015摩尔、总水分含量0.016摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(10.6毫升、0.062摩尔)混合，混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下，加入异丙醇钛(IV)(8.3毫升、0.028摩尔)，混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下和冷却下，将二异丙基乙胺(8.14毫升、0.047摩尔)加入到得到的混合物中，然后在-10至0℃加入氢过氧化枯烯(76.4毫升、含量82%、0.43摩尔)。混合物
25 在0至5℃搅拌下反应3小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(B))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在3%的硫醚和2%的砜，不存在其它类似物。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是95.1%ee。

30

实施例12

(S)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮气保护气流下,将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(50.0克、0.14摩尔)、甲苯(250毫升)、水(130毫克、0.0072摩尔、
5 总水分含量0.0072摩尔)和(-)-酒石酸二乙酯(5.31毫升、0.031摩尔)混合。在氮气气流下,在50℃将异丙醇钛(IV)(4.1毫升、0.014摩尔)加入,混合物在50-55℃搅拌30分。在氮气气流下和冷却下,将二异丙基乙胺(8.13毫升、0.047摩尔)加入混合物,然后在-10至0℃加入氢过氧化枯烯(76.5毫升、含量82%、0.42摩尔)。混合物在0至5℃搅拌下反应3.5小时。

10 反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,发现在反应混合物中以类似物形式存在1.39%的硫醚和1.50%的砜,不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96.5%ee。

实施例13

15 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下,2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(20.0克、0.057摩尔)、甲苯(100毫升)、水(110毫克、0.0061摩尔、
20 0.0061摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(4.25毫升、0.025摩尔)混合,混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下,加入异丙醇钛(IV)(3.32毫升、0.011摩尔),混合物在50-55℃搅拌90分。在氮保护气氛下和冷却下,将二异丙基乙胺(3.25毫升、0.019摩尔)加入到得到的混合物中,然后在0至5℃加入氢过氧化枯烯(20.4毫升、含量82%、0.11摩尔)。混合物在0至5℃搅拌下反应6小时。

25 反应混合物用高效液相色谱法(条件(B))分析。结果,发现在反应混合物中以类似物形式存在1.0%的硫醚和2.0%的砜,不存在其它类似物。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果,在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96.6%ee。

实施例14

30 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下，将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(20.0克、0.057摩尔)、甲苯(100毫升)、水(110毫克、0.0061摩尔、总水分含量0.0061摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(4.25毫升、0.025摩尔)混合，混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下，加入异丙醇钛(IV)(3.32毫升、0.011摩尔)，混合物在50-55℃搅拌90分。在氮保护气氛下和冷却下，将二异丙基乙胺(3.25毫升、0.019摩尔)加入到得到的混合物中，然后在0至5℃加入氢过氧化枯烯(51.0毫升、含量82%、0.283摩尔)。混合物在0至5℃搅拌下反应6.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在0.98%的硫醚和3.65%的砜，不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是90.9%ee。

实施例15

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下，将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(20.0克、0.057摩尔)、甲苯(100毫升)、水(55毫克、0.0031摩尔、0.0031摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(2.12毫升、0.012摩尔)混合，混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下，加入异丙醇钛(IV)(1.66毫升、0.0057摩尔)，混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下和冷却下，将二异丙基乙胺(3.25毫升、0.019摩尔)加入到得到的混合物中，然后在0至5℃加入氢过氧化枯烯(30.6毫升、含量82%、0.17摩尔)。混合物在0至5℃搅拌下反应3.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在1.32%的硫醚和1.81%的砜，不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是96.4%ee。

实施例16

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下，将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(5.00克、0.014摩尔)、甲苯(35毫升)、水(28毫克、0.0016摩尔、

总水分含量0.0017摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(1.33毫升、0.0078摩尔)混合, 混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下, 向混合物加入异丙醇钛
(IV)(1.04毫升、0.0035摩尔), 混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下
和冷却下, 将三丙胺(0.89毫升、0.0047摩尔)加入到得到的混合物中, 然后在
5 15至20℃加入氢过氧化枯烯(3.78毫升、0.021摩尔)。混合物在15至20℃搅拌
下反应1.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果, 发现在反应混合物中以类似物形式存在3.7%的硫醚和3.5%的砒, 不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是97.0%ee。

10

实施例17

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下, 将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(5.00克、0.014摩尔)、甲苯(35毫升)、水(28毫克、0.0016摩尔、
15 总水分含量0.0017摩尔)和(+)-酒石酸二乙酯(1.33毫升、0.0078摩尔)混合, 混合物在50-55℃搅拌30分钟。在氮保护气氛下, 向混合物加入异丙醇钛
(IV)(1.04毫升、0.0035摩尔), 混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下
和冷却下, 将三辛胺(2.04毫升、0.0047摩尔)加入到得到的混合物中, 然后在
20 15至20℃加入氢过氧化枯烯(3.78毫升、0.021摩尔)。混合物在15至20℃搅拌
下反应1.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果, 发现在反应混合物中以类似物形式存在5.4%的硫醚和5.4%的砒, 不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是98.1%ee。

25

实施例18

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下, 将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(5.00克、0.014摩尔)、甲苯(35毫升)、水(28毫克、0.0016摩尔、
30 总水分含量0.0017摩尔)和(+)-酒石酸二甲酯(1.39克、0.0078摩尔)混合, 混合

物在50-55℃搅拌40分钟。在氮保护气氛下，向混合物加入异丙醇钛(IV)(1.04毫升、0.0035摩尔)，混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下和冷却下，将二异丙基乙胺(0.81毫升、0.0047摩尔)加入到得到的混合物中，然后在15至20℃加入氢过氧化枯烯(3.78毫升、0.021摩尔)。混合物在15至20℃搅拌下反应1.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在3.7%的硫醚和3.5%的砜，不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是94.7%ee。

10 实施例19

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑的制备

在氮保护气氛下，将2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]苯并咪唑(5.00克、0.014摩尔)、甲苯(35毫升)、水(28毫克、0.0016摩尔、总水分含量0.0017摩尔)和(+)-酒石酸二丁酯(1.87克、0.0078摩尔)混合，混合物在50-55℃搅拌40分钟。在氮保护气氛下，向混合物加入异丙醇钛(IV)(1.04毫升、0.0035摩尔)，混合物在50-55℃搅拌1小时。在氮保护气氛下和冷却下，将二异丙基乙胺(0.81毫升、0.0047摩尔)加入到得到的混合物中，然后在15至20℃加入氢过氧化枯烯(3.78毫升、0.021摩尔)。混合物在15至20℃搅拌下反应1.5小时。

反应混合物用高效液相色谱法(条件(A))分析。结果，发现在反应混合物中以类似物形式存在3.7%的硫醚和3.5%的砜，不存在其它类似物。在反应混合物中标题化合物的对映异构体过量是98.7%ee。

25 工业实用性

根据本发明的生产方法，可以有效、高产率、工业化大规模地通过方便的方法制备目标旋光亚砜衍生物(例如化合物(II))，同时实现非常高的对映异构体过量，并且存在于其中的类似物的量非常低。