[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1128998A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95190483.3

[51]Int.Cl[6]

C07D401 / 12

[43]公开日 1996 年 8 月 14 日

[22]申请日 95.5.11

[30]优先权

[32]94.5.27 [33]WO[31]PCT / SE94 / 00510

[86]国际申请 PCT / SE95 / 00518 95.5.11

[87]国际公布 WO95 / 32958 英 95.12.7

[85]进入国家阶段日期 96.1.29

[71]申请人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72]发明人 P·林堡 G·E·森登

P·O·S·冯昂格

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

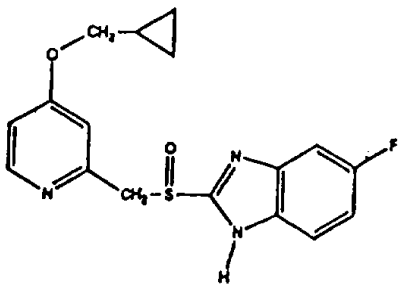
A61K 31 / 44

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的取代的苯并咪唑化合物

[57]摘要

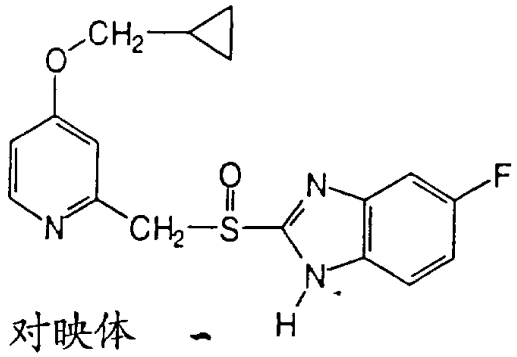
本发明提供了新的旋光纯化合物，即单一对映体化合物（Ia，Ib），（+）-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基）甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑和（-）-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基）甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑，及其可药用盐，如 Na^+、Mg^{2+}、Li^+、K^+、Ca^{2+}和 $N^+(R_4)$ 盐，其中 R 是含 1—4 个碳原子的烷基；制备它们的方法及含有所述化合物作为活性成分的药物制剂；以及所述化合物在药物制剂中的用途和制备所述化合物的中间体。



(Ia, Ib)

权 利 要 求 书

1.具有下式 Ia 和 Ib 的单一对映体化合物及其可药用的盐:



(Ia, Ib)

I a(+)-对映体

I b(-)-对映体

2.权利要求 1 的化合物，其特征在于该化合物是基本不含其(-)-对映体的(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑或其可药用的盐。

3.权利要求 1 的化合物，其特征在于该化合物是基本不含其(+)-对映体的(-)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑或其可药用的盐。

4.权利要求 1-3 中任一权项的化合物，其特征在于可药用盐是 Na^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}、Li、K^+和 $N^+(R)_4$ 盐，其中 R 是含有 1-4 个碳原子的烷基。

5.权利要求 1-4 中任一权项的化合物，其特征在于所述化合物是(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐、(-)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐、(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑镁盐和(-)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑镁盐。

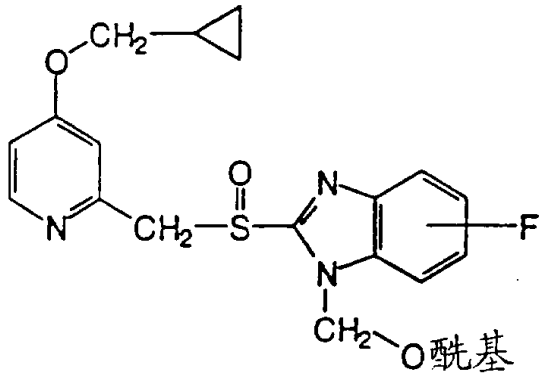
6.权利要求 1-5 中任一权项的化合物，其特征在于所述化合物是

以其结晶形式的(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐或镁盐和(-)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐或镁盐。

7.权利要求1和2的化合物，其特征在于所述化合物分别是基本不含其(-)-对映体的结晶形式的(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐或镁盐。

8.权利要求1和3的化合物，其特征在于所述化合物分别是基本不含其(+)-对映体的结晶形式的(-)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐或镁盐。

9.制备权利要求1化合物的方法，其特征在于：分离具有R或S构型的式V的非对映体酯，



(V)

式中苯并咪唑环上的氟取代基位于5或6位，且酰基代表手性酰基，如扁桃酰基；并且用碱性溶液使每一个分离的非对映体经受溶剂解，其中酰氧甲基被水解掉，在用中和剂中和后，得到中性形式的对映体化合物；及任意地将该中性形式的对映体化合物转变成可药用盐。

10.权利要求9的方法，其特征在于所述非对映体通过色谱法或分级结晶法分离。

11.权利要求9的方法，其特征在于所述溶剂解在碱性溶液中进行，该碱性溶液是碱在质子传递溶剂如醇类或水中的溶液，或者是碱在非质子传递溶剂如二甲基亚砜或二甲基甲酰胺中的溶液，或者是碱

在质子传递溶剂和非质子传递溶剂的混合物如水和乙腈中的溶液。

12.制备权利要求 1-4 中任一权项的结晶形式的化合物的方法，其特征在于用非水溶剂处理权利要求 9 得到的中性形式或可药用盐形式的产物，并沉淀出结晶产物。

13.制备结晶形式的(＋)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐和(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐的方法，其特征在于用非水介质，如 2-丁酮和甲苯，分别处理(＋)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐和(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐粗产物。

14.含有权利要求 1-8 中任一权项的单一对映体化合物作为活性成分的药物制剂。

15.权利要求 1-8 中任一权项的单一对映体化合物在治疗中的应用。

16.权利要求 1-8 中任一权项的单一对映体化合物在制备抑制胃酸分泌药制剂中的用途。

17.权利要求 1-8 中任一权项的单一对映体化合物在制备治疗胃肠炎症疾病的药物制剂中的用途。

18.抑制胃酸分泌的方法，包括给予需要这种治疗的哺乳动物(包括人)有效量的权利要求 1-8 中任一权项的对映体化合物。

19.治疗胃肠道炎症疾病的方法，包括给予需要这种治疗的哺乳动物(包括人)有效量的权利要求 1-8 中任一权项的对映体化合物。

20.化合物 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1-[扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑和 6-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1-[扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑。

说 明 书

新的取代的苯并咪唑化合物

发明领域

本发明涉及具有高旋光纯的新化合物及其药物用途、制备方法和在制备药物制剂中的用途。本发明还涉及本发明化合物制备中的新的中间体。

发明背景

化合物 5-氟-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑及其可药用盐描述于US-A 5008278(相应于EP90901079.5)中。该化合物及其盐是有效的胃酸分泌抑制剂，用作抗溃疡剂。亚砜类化合物，具有硫原子不对称中心，即存在两个旋光异构体(对映体)。人们期望得到具有改良的药物动力学和代谢性质的化合物，所述性质会改善治疗效果。本发明提供了这样的化合物，它们是5-氟2-[[(4- 环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的单一对映体的新的盐及所述化合物中性形式的新的单一对映体。

治疗活性的亚砜类的对映体的分析规模分离，例如取代的苯并咪唑类，如奥美拉唑(即 5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑)描述于例如 J. Chromatography, 532(1990),305-19 中。亚砜药R018-5364单一对映体的分离描述于Euro. J. Biochem. 166(1987) 453-459 中。此外，奥美拉唑对映体的制备规模分离描述于DE 4035455 中。后者是通过使用非对映体醚进行的，先分离该醚，然后于酸性溶液中水解。在水解掉该连接基团所需的酸性

条件下，活性化合物奥美拉唑是十分敏感的，且该酸必须很快用碱中和，以避免所述酸性敏感化合物分解。在上述的应用中是通过将含有浓硫酸的反应混合物加入浓的 NaOH 溶液中进行的。这是有缺点的，因为存在着极大的危险，即局部达到 pH1-6，它会使物质破坏。再则，即刻的中和作用将产生在大规模生产中难以控制的热。

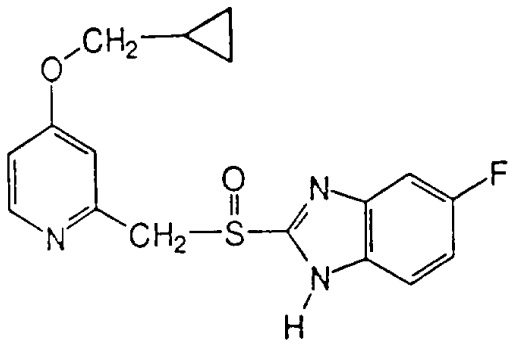
另一方面本发明提供了大规模制备本发明新化合物的新方法。因此，该新方法可用于大规模生产以得到中性形式和可药用盐形式的本发明化合物的单一对映体。

本发明的亚砜类新化合物预期在中性和碱性 pH 条件下会经历外消旋化作用，例如参见 Brandstrom et al, Acta Chemica Scandinavica 43(1989) P.536-547。本发明者令人惊奇地发现：5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑及其可药用盐的新的单一对映体对外消旋化作用是稳定的。

在先有技术中没有任何分离或特征化本发明化合物的单一对映体的实例。另外，在科学文献中本发明者也不知道任何关于所要求类型的单一对映体的任何分离盐的描述。

发明的详细描述

本发明涉及化合物 Ia 和 Ib 的 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的新的单一对映体及其可药用的盐：



(Ia, Ib)

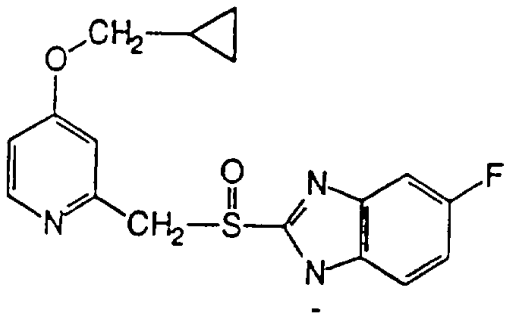
I a(+) - 对映体

I b(-) - 对映体

所述盐的实例是所述化合物的单一对映体的 Na^+、 Mg^{2+}、Ca^{2+}、 Li^+、 K^+和 $N^+(R)_4$ 盐，其中 R 是有 1 至 4 个碳原子的烷基。即本发明化合物是：(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑和(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑及它们的 Na^+、 Mg^{2+}、 Ca^{2+}、 Li^+、 K^+和 $N^+(R)_4$ 盐，其中 R 是具有 1 － 4 个碳原子的烷基。

本发明化合物的特别优选的盐是 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的单一对映体的 Na^+、 Mg^{2+}和 Ca^{2+}盐。

本发明最优选的化合物是化合物 II a 和 II b 的 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的旋光纯的 Na^+盐:

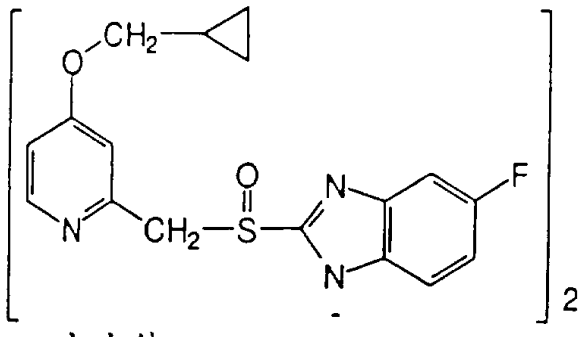


(IIa, IIb)

II a(+)－对映体

II b(－)－对映体

以及具有式III a 和III b 结构的所述化合物的旋光纯的镁盐:



(IIIa, IIIb)

III a(+)－对映体

III b(－)－对映体

“本发明旋光纯的化合物”意指基本不含相应的(－)－对映体的所述化合物的(+)－对映体和基本不含相应的(+)－对映体的所述化

合物的(－)－对映体。因此，本发明的每个单一化合物均以高旋光纯度获得。根据本发明的一个方面，通过单一对映体的新的特异方法，很容易获得本发明化合物。另外，如上所述，本发明的新的旋光纯化合物对在中性 pH 和碱性 pH 条件下的外消旋化作用是稳定的。前者是令人惊奇的，因为在中性 pH 条件下这类亚砜(奥美拉唑类似物)的分解反应机制包含通过手性中间体的可逆反应[见: 例如 Brandstrom et al. Acta Chemica Scandinavica 43(1989), P.536-547 ， 尤其是 P.538]。很明显，由手性中间体回到亚砜这样的可逆反应会产生外消旋产物。另外，本发明新的旋光纯化合物对碱性 pH 条件的外消旋化作用是稳定的，这也是令人惊奇的，因为在吡啶环和手性硫原子之间的碳原子上的已知的去质子化作用在碱性条件下预期会引起外消旋化作用。这种对在中性 pH 和碱性 pH 条件下外消旋化作用的高度稳定性使得本发明的单一对映体化合物以中性形式和其盐的形式应用于治疗中成为可能。

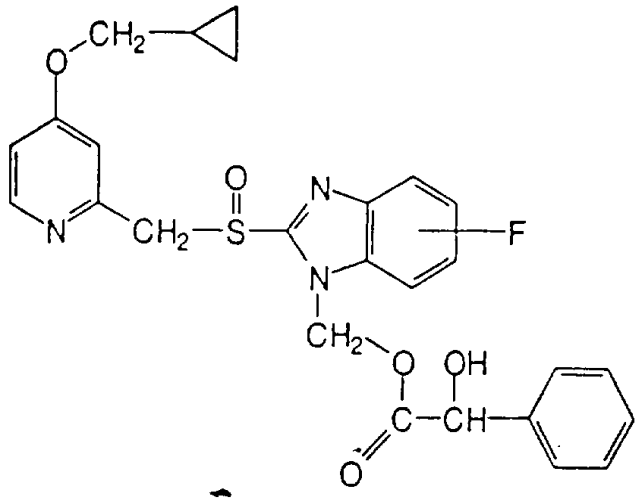
如上所述，制备本发明化合物的单一对映体的具体方法也是本发明的一个方面，它可用于获得中性形式的单一对映体化合物及其盐形式。

本发明的单一对映体化合物及外消旋体显示出很高的生物有效性；且所述化合物是十分有效的胃酸分泌抑制剂，并在中性 pH 溶液中呈现出高的化学稳定性。

本发明化合物可用于抑制哺乳动物和人类的胃酸分泌。更普通的意义是，本发明的单一对映体化合物可用于哺乳动物及人类的胃酸有关疾病和胃肠道炎性疾病的治疗，例如胃溃汤、十二指肠溃疡、回流性食道炎和胃炎。另外，本发明化合物还可用于需要抗胃分泌作用的胃肠紊乱，例如用于 NSAID 治疗的病人、胃肿瘤病人和急性上消化道出血病人。它们也可用于加强护理的病人及术前和术后防止酸吸入

和应激性溃疡的病人。本发明化合进一步还可用于哺乳动物(包括人)的炎症，特别是涉及溶菌酵素酶的炎症的治疗或预防。可特别提及的炎症是风湿性关节炎和痛风。本发明化合物还可用于牛皮癣的治疗和螺杆菌感染的治疗。

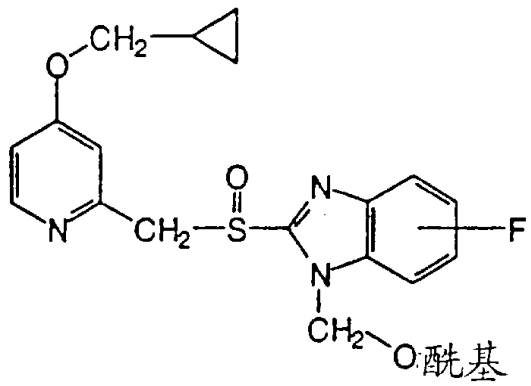
本发明的再一方面是式IV的区域异构混合物的非对映体混合物，它是本发明具体制备方法中所用的中间体，其中苯并咪唑部分的氟取代基处于5或6位。



(IV)

制备

本发明的旋光纯化合物，即单一对映体，可如下制备：分离下式V的 5-和 6-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]-(R/S)-亚磺酰基]-1-[(1R)-酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑的区域异构混合物的非对映体混合物立体异构体，



(V)

其中苯并咪唑部分的氟取代基位于5或6位，和酰基如下所定义；然后在碱性溶液中溶剂解每一个分离的非对映体。接着，通过用中和剂中和所述化合物的盐的水溶液，分离出形成的中性形式的本发明的单一对映体化合物，所述中和剂可以是酸或酯，如甲酸甲酯。

非对映异构体酯中的酰基部分可以是手性酰基，如扁桃酰基，且该手性酰基的不对称中心可具有R或S构型。

可通过色谱法或分级结晶法分离非对映异构体酯。

溶剂解通常用碱在质子传递溶剂(如醇类或水)中，或用碱在质子传递和非质子传递混合溶剂如乙腈和水的混合物中进行，但通过在非质子传递溶剂如二甲基亚砜或二甲基甲酰胺中用碱也可水解掉酰基。反应的碱可以是OH-或R^1O-，其中R^1是任何烷基或芳基。

为了获得本发明旋光纯的钠盐，即本发明的单一对映体化合物的钠盐，于水或非水介质中，用一种碱如NaOH，或用$NaOR^2$，其中R^2是含1至4个碳原子的烷基，或用$NaNH_2$，处理得到的中性形式的化合物。用上述碱的锂或钾盐，也可制得其中阳离子是Li^+或K^+的碱性盐。为了得到钠盐的单一对映体的结晶形式，将2-丁酮和甲苯的混合物加入钠盐的旋光纯的非晶型粉中。通过加NaOH到本发明中性形式的单一对映体化合物和非水介质(如2-丁酮和甲苯的混合物)的混合物中，也可制得钠盐的单一对映体的结晶形式。

为了获得本发明的旋光纯Mg^{2+}盐，用一种碱如$Mg(OR^3)_2$，其中R^3是含有1至4个碳原子的烷基，于非水溶剂[如醇类(仅对醇盐)，例如ROH；醚类，例如四氢呋喃]中，处理中性形式的本发明旋光纯化合物。通过用无机镁盐(如$MgCl_2$)的水溶液处理本发明单一对映体化合物的钠盐，此时镁盐沉淀出，也可制得旋光纯的Mg^{2+}盐。以类似的方法，使用无机钙盐(如$CaCl_2$)的水溶液，也可制备其中阳离子是Ca^{2+}的碱性盐。

如上所述,除了钠盐(化合物II a和II b)及镁盐(化合物III a和III b)外,本发明的单一对映体的碱性盐的实例还有Li^+、K^+、Ca^{2+}和$N^+(R)_4$盐，其中R是含有1-4个碳原子的烷基。

就临床应用而言，将本发明的单一对映体，即旋光纯化合物配制成供口服、直肠、非肠道或其它给药形式的药物制剂。本发明的药物制剂含有本发明的单一对映体，通常还有药用载体。该载体是固体、半固体、液体稀释剂或胶囊形式。这些药物制剂也是本发明的一个目的。活性成分的量通常是占制剂重量的0.1 ~ 95%；供非肠道应用时，占制剂重量的0.2-20%；口服给药时，占制剂重量的1 ~ 50%。供非肠道应用的制剂，要求活性化合物是在水中有高溶解度的形式；供口服的制剂，活性化合物以低溶解度形式是适合的。

在制备供口服给药的剂量单元形式的药物制剂时，将本发明纯的对映体化合物与下述物质混合：固体或粉状载体，例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物、明胶或其它适宜的载体；稳定剂，如碱性化合物，例如钠、钾、钙、镁的碳酸盐、氢氧化物和氧化物等；和润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠和聚乙二醇蜡。然后将该混合物加工成颗粒或压制成片剂。颗粒和片剂可以用肠溶衣包衣，制剂在胃期间该肠溶衣保护活性化合物免受酸催化的分解。肠溶衣选自可药用的肠溶衣物质，如蜂蜡、紫胶或阴离子成膜聚合物等，优选加入增塑剂。各种染料可加入包衣中以区分具有不同量活性成分的片剂或颗粒。

用含有活性化合物、植物油、脂肪或其它适合软明胶胶囊的载体的混合物，可制备软明胶胶囊。如上所述，软明胶胶囊也可以是肠溶衣包衣的。

硬明胶胶囊可含有本发明活性化合物的颗粒或肠溶衣包衣的颗粒。硬明胶胶囊也可含有活性化合物及固态粉状载体，如乳糖、蔗糖、

山梨糖醇、甘露糖醇、土豆淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶。如上所述，胶囊可以是肠溶衣包衣的。

直肠给药的剂量单元可以制备成栓剂形式，该栓剂含有活性物质及中性脂肪基质；或者也可制备成明胶直肠胶囊形式，其中含有活性物质并混合有植物油、石蜡油或适宜于明胶直肠胶囊的其它载体；或者也可制备成干的微粒灌肠制剂，在给药前用适宜溶剂重新配制。

口服给药的液体制剂可制备成糖浆或混悬液形式，例如溶液或混悬液，其中含有 0.2%至 20%(重量)的活性成分，其余物质由糖或糖醇及乙醇、水、甘油、丙二醇和/或聚乙二醇的混合物组成。必要时，这类液体制剂可含有着色剂、调味剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂。口服给药的液体制剂也可制备成使用前用适应溶剂再配制的干粉形式。

非肠道给药的溶液可制备成本发明旋光纯化合物在可药用溶剂中的溶液，浓度优选为 0.1%至 10%(重量)。这些溶液可以含有稳定剂和/或缓冲剂，并且可以制造成不同单元剂量的安瓿或小瓶。非肠道给药的溶液也可制备成使用前用适宜溶剂临时配制的干粉制剂。

本发明活性化合物的通常日剂量取决于各种因素，如病人的个体需要、给药途经及病情。通常，口服和非肠道的剂量是每天 5 ~ 500mg 活性物质。

下述实施例解释本发明。

实施例 1：(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的制备

将两种区域异构的扁桃酸酯混合物的非对映体粗产物，即 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]-(R/S)-亚磺酰基]-1-[(R)-扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑和 6-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]-(R/S)-亚磺酰基]-1-[(R)-扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑(5.0g， 9.8mmol)，分成

5 份，每份在反相柱(HPLC， Kromasil C8)上进行色谱分离，以分离非对映异构体。通过用 0.1M 乙酸铵水溶液和乙腈的混合物(67.5/32.5)洗脱，很容易分离所述立体异构体。然而，每一分离的非对映体由两个区域异构体的混合物组成。这些中间体在水解步骤以其溶液直接应用。向乙腈/更亲脂的非对映体水溶液中加入 1M NaOH 水溶液，直至 pH 达 12-13。 5 分钟后用 3.0M NH_4Cl 水溶液中和该溶液。合并每一制备的溶液，用二氯甲烷提取，用 Na_2SO_4 干燥有机相。通过薄膜蒸发除去溶剂。加入 30ml 乙腈使产物结晶，过滤后得 260mg(16%)标题化合物，白色结晶， m.p.152° - 154 ℃，通过手性柱色谱分析其旋光纯度(e.e.)为 99.2%，$[\alpha]_D^{20}$= + 208.6° (c = 0.5%，氯仿)。 NMR 数据见后。

实施例 2： (－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的制备

向乙腈/较不亲脂的非对映体 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]-(R/S)-亚磺酰基]-1-[(R)-扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑和 6-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]-(R/S)-亚磺酰基]-1-[(R)-扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑(得自实施例 1 描述的非常相同的反相色谱制备)的水溶液中加入 1.0M NaOH，直至 pH 为 12-13。 5 分钟后用 3.0M NH_4Cl 水溶液中和该溶液。合并每次制备的溶液并用二氯甲烷提取，用 Na_2SO_4 干燥有机相，通过薄膜蒸发除去溶剂。加入 50ml 乙腈使产物结晶，过滤后得 460mg(28%)标题化合物,白色结晶,m.p.152° -154 ℃。经手性柱色谱分析，其旋光纯度(e.e.)为 99.0%。$[\alpha]_D^{20}$ = -208.7° (c = 0.5%，氯仿)。 NMR 数据见后。

实施例 3：冷冻干燥的(＋)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐的制备

向(＋)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并

咪唑(100mg， 0.29mmol)的二氯甲烷溶液(5ml)中加入 0.2M NaOH 水溶液(1.4ml， 0.28mmol)。搅拌混合物 30 分钟，然后分层。水相冷冻干燥，得 83mg(78%)产物，白色非晶形粉末。$[\alpha]_D^{20}$ = +47.2 ° (c = 1.0%，水)。NMR 数据见后。

实施例 4 ：(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐结晶的制备

将实施例3得到的冷冻干燥的(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]1H-苯并咪唑钠盐(61mg)溶于 2-丁酮(1ml)中。在搅拌下慢慢加入甲苯(2ml)，沉淀出白色结晶，过滤出产物，用少量乙醚洗，得 50mg(82%)标题化合物结晶产物， m.p. 230 ° - 240 ℃(分解)。NMR 数据见后。

实施例 5： 冷冻的(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐的制备

向(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(100mg， 0.29mmol)的二氯甲烷溶液(5ml)中加入 0.2M NaOH 水溶液(1.4ml， 0.28mmol)。搅拌混合物 30 分钟，然后分层。水相冷冻干燥，得 89mg(84%)产物，白色非晶形粉末。$[\alpha]_D^{20}$ = -46.4 ° (c = 1.0%，水)。NMR 数据见后。

实施例 6 ：(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐结晶的制备

将实施例5得到的冷冻干燥的(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐(75mg)溶于 2-丁酮(1ml)中。在搅拌下慢慢加入甲苯(2ml)，沉淀出白色结晶，过滤出产物，并用少量乙醚洗，得 60mg(82%)标题化合物的结晶产物， m.p. 230 ° -240 ℃(分解)。NMR 数据见后。

实施例 7 ：(+)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰

基]-1H-苯并咪唑镁盐的制备

将镁(7.1mg， 0.29mmol)溶解并于40℃与含有催化量二氯甲烷的甲醇反应。反应在氮气环境中进行，并在2小时后反应完成。在甲醇镁溶液冷却至室温后加入(+)- 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(200mg， 0.58mmol)。搅拌该混合物2小时，然后加入少量水(0.05ml)。再搅拌一小时后滤除少量无机盐。溶液在旋转蒸发器上浓缩至2ml溶液，在冷却和搅拌下滴加入水，使产物沉淀出。过滤后用少量水洗产物，然后真空干燥，得97mg(47%)标题化物，白色粉末。$[\alpha]_D^{20}$ = + 191.3° (c = 1.0%， DMSO)。

实施例 8 ：(－)-5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑镁盐的制备

将镁(7.1mg， 0.29mmol)溶解并于40℃与含有催化量二氯甲烷的甲醇反应。反应在氮气环境跃进行，并在2小时后反应完成。在甲醇镁溶液冷却至室温后加入(－)- 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(200mg， 0.58mmol)。搅拌该混合物2小时，然后加入少量水(0.05ml)。再搅拌一小时后除少量无机盐。溶液在旋转蒸发器上浓缩至2ml溶液，在冷却和搅拌下滴加入水，使产物沉淀出。过滤后用少量水洗产物，然后真空干燥，得97mg(47%)标题化物，白色粉末。测定旋光度为(－)，由于该化合物在许多溶剂中溶解困难，未得到代表性的旋光度值。

表 1

实施例	溶剂	NMR 数据 δ (ppm)
1.	DMSO-d_6 500 MHz	0.25 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), ≈13 (b, 1H).
2.	DMSO-d_6 500 MHz	0.25 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.28 (d, 1H). ≈13 (b, 1H).
3.	DMSO-d_6 500 MHz	0.21 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.30 (d, 1H).
4.	DMSO-d_6 300 MHz	0.22 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.29 (d, 1H).
5.	DMSO-d_6 500 MHz	0.22 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.30 (d, 1H).
6.	DMSO-d_6 300 MHz	0.22 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.29 (d, 1H).

以下实施例描述本发明的合成中间体的制备。

实施例 9： 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]-(R/S)-亚磺酰基]-1-[(R)-扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑和 6-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]-(R/S)-亚磺酰基]-1-[(R)-扁桃酰氧基甲基]-1H-苯并咪唑的制备

将 1.6g(40mmol)NaOH 在 8ml 水中的溶液加入 6.8(20mmol)硫酸氢四丁基铵盐和 3.0g(20mmol)(R)-(－)-扁桃酸的混合物中。加入氯仿(200ml)及 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶)甲基]-亚磺酰基]-1-(氯甲基)-1H-苯并咪唑]和 6-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶)甲基]-亚磺酰基]-1-(氯甲基)-1H-苯并咪唑的混合物(外消旋体)，该混合物回流一小时。反应混合物冷却，并分配于乙酸乙酯和水中，分层并用水洗有机相，用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂后得两个区域异构的扁桃酸酯的非对映体混合物。粗产物直接用于色谱分离步骤，分离非对映体(实施例 1 和 2)。得 9.0g 产物， 88%。 NMR 数据如下。

表 2

实施例	溶剂	NMR 数据 δ (ppm)
9.	$CDCl_3$	0.3-0.4 (m, 2H), 0.6-0.7 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.6-4.9 (m, 2H), 5.2-5.3 (m, 1H), 6.2-6.6 (m, 2H), ≈6.7 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.0-7.8 (m, 8H), 8.1-8.2 (m, 1H).

目前已知的实施本发明的最佳方式是使用本发明旋光纯化合物的镁盐，于是，这些化合物描述于实施例 7 和 8 中。

下述制剂解释含有本发明化合物作为活性成分的药物制剂。

糖浆

由下列成分制备含 1%(w/v)活性物质的糖浆:

实施例 4 化合物		1.0g
糖，粉末		30.0g
糖精		0.6g
甘油		5.0g
调味剂		0.05g
乙醇 96 %		5.0g
蒸馏水	加至终体积	100ml

将糖和糖精溶于 60ml 温水中，冷却后向糖溶液中加入活性化合物，并加入甘油和溶于乙醇中的调味剂。混合物用水稀释至最终体积为 100ml。

肠溶衣包衣的片剂

由下列成分制备含 50mg 活性化合物的肠溶衣包衣片剂:

I：	实施例 7 化合物	500g
	乳糖	700g
	甲基纤维素	6g
	交联的聚乙烯吡咯烷酮	50g
	硬脂酸镁	15g
	碳酸钠	6g
	蒸馏水	适量
II：	乙酸邻苯二甲酸纤维素	200g
	十六烷醇	15g
	异丙醇	2000g
	二氯甲烷	2000g

将实施例 7 化合物粉末与乳糖混合，并用甲基纤维素和碳酸钠的水溶液制粒。湿的固体物强迫通过一筛网，并在烘箱中干燥得到的颗

粒。干燥后将颗粒与聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁混合。将干混合物于压片机中用 7mm 直径的冲头压成片蕊(1000 片)，每片含 50mg 活性物质。

在 Accela Cota^{R}, Manesty 包衣设备中，将乙酸邻苯二甲酸纤维素和十六烷醇在异丙醇/二氯甲烷中的溶液喷涂在上述的片蕊上，得到最终片重 110mg 的片剂。

静脉给药的溶液

由下列成分制得含 4mg/ml 活性化合物的供静脉用的非肠道制剂:

实施例 6 化合物	4g
无菌水	加至最终体积为 1000ml

将活性化合物溶于水，至最终体积为 1000ml。该溶液通过 0.22 μm 滤器过滤，并立即分装入 10ml 灭菌安瓿中，密封安瓿。

胶囊

由下列成分制备含 30mg 活性化合物的胶囊剂:

实施例 4 化合物	300g
乳糖	700g
微晶纤维素	40g
低取代的羟丙基纤维素	62g
磷酸氢二钠	2g
纯化水	适量

将活性化合物与干成分混合，并用磷酸氢二钠溶液制粒，湿固体物被挤压通过挤出机，球化，并于流化床干燥器中干燥。

上述的 500g 小丸先用羟丙基甲基纤维素(30g)在 750g 水中的溶液使用流化床包衣设备包衣。干燥后小丸用下述涂料包第二层衣。

涂料溶液:

邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素	70g
十六烷醇	4g
丙酮	200g
乙醇	600g

最后将包衣的小丸填入胶囊中。

栓剂

用一结合方法由下列成分制得栓剂。每栓含 40mg 活性化合物。

实施例 4 化合物	4g
Witepsol H-15	180g

将活性化合物于 41 ℃与 Witepsol H-15 混合。将熔化的混合物填充入预先制备的栓剂袋中，使净重 1.84g，冷却后，加热密封栓剂袋。每栓含 40mg 活性化合物。

在不同 pH 下对外消旋化作用的稳定性

在 37 ℃于 pH7 和 pH11 的水缓冲液中，以低浓度(10^{-5}M)测定了本发明旋光纯化合物对外消旋化作用的稳定性。通过比较(+)－异构体 5-氟-2-[[(4-环丙甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑在缓冲溶液中溶解的即刻和溶解后数小时的旋光度来测定其立体化学稳定性。试验化合物在 pH7、和 pH11 甚至 28 小时后均未发现有外消旋化作用，这一事实作为实例说明本发明化合物在中性和碱性条件具有惊人的高立体化学稳定性。然而，在 28 小时后在 pH7 条件下本发明化合物的化学分解是明显的。