

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536049
(P2004-536049A)

(43) 公表日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 381/12
C07D 235/28
C07D 291/08
C07D 401/12
// C07M 7:00

F 1

C07C 381/12
C07D 235/28
C07D 291/08
C07D 401/12
C07M 7:00

テーマコード(参考)

4 C063
4 H006

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 143 頁)

(21) 出願番号 特願2002-581366 (P2002-581366)
(86) (22) 出願日 平成14年4月12日 (2002.4.12)
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月14日 (2003.10.14)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/011471
(87) 国際公開番号 WO2002/083608
(87) 国際公開日 平成14年10月24日 (2002.10.24)
(31) 優先権主張番号 60/283,337
(32) 優先日 平成13年4月13日 (2001.4.13)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 10/000,000
(32) 優先日 平成14年4月12日 (2002.4.12)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503375614
アプシンターム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
A P S I N T E R M L L C
アメリカ合衆国 19808 デラウェア州ウ
ィルミントン、センター・ビル・ロード 27
11番、スヴィート 400
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 葵
(74) 代理人 100088801
弁理士 山本 宗雄
(74) 代理人 100122297
弁理士 西下 正石

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】スルフィンアミドおよびスルホキシドの製造方法

(57) 【要約】

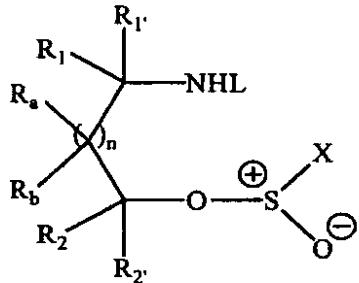
本発明は、スルフィンアミドおよびスルホキシド、特に、立体異性的に純粋なスルフィンアミドおよびスルホキシドの新規な製造方法を包含している。本発明は、これらスルフィンアミドおよびスルホキシドを調製するための新規化合物も包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :

【化 1】



(1)

[式中、nは、0～3であり、Lは、 CO_mR_3 または SO_mR_3 （ここで、mは0～3である。）であり、 R_1 および R_2 は合わせて環構造を形成するか、あるいは R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基であり、 R_1 、および R_2 は合わせて環構造を形成するか、あるいは R_1 、および R_2 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、 R_a および R_b は合わせて環構造を形成するか、あるいは R_a および R_b はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、 R_3 およびXはそれぞれ独立して、ポリマー結合アルキル、アリールまたはヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミン、置換もしくは非置換の複素環基、または $-\text{NR}_4\text{R}_5$ （ここで、 R_4 および R_5 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいは R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィドまたは置換もしくは非置換の複素環基である。）である。]

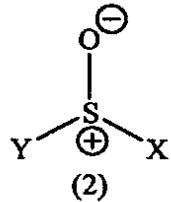
の化合物を、式：M Y

[ここで、Mは、Yを前記式1の化合物の陽電荷の硫黄原子に転移できる金属または金属錯体であり、およびYは独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミン、置換もしくは非置換の複素環基、または $-\text{NR}_6\text{R}_7$ （ここで、 R_6 および R_7 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいは R_6 および R_7 はそれぞれ独立して、ポリマー結合アルキル、アリールまたはヘテロアルキル、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置

換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミンまたは置換もしくは非置換の複素環基である。)である。]

で表される化合物と、式 2 :

【化 2】



10

の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させることを含む、スルホンアミドまたはスルホキシドの製造方法。

【請求項 2】

前記式 1 の化合物が立体異性的に純粋である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記式 2 の化合物が立体異性的に純粋である請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 4】

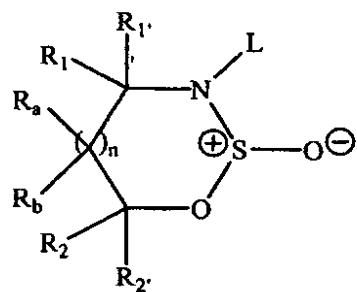
前記式 : M'Y の M' が、 Al、 Ba、 Li、 Na、 K、 Ti、 Mg、 Mn、 Zn、 Cd、 In、 Cu であるか、または式 : CdZ、 BaZ、 MgZ、 ZnZ、 AlZ₂、 MnZ、 InZ もしくは CuZ、または Ti(OR₁)₃Z または Ti(OR₁)₄ (ここで、 Z は、 Cl、 Br、 I、 アリール、アルキル、ヘテロアルキル、アラルキルまたは複素環基であり、および R₁ は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基である。) で表されるものである請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

式 1 の化合物が、式 3 :

30

【化 3】



40

の化合物を式 : M'X (ここで、 M' は、 X を式 3 の化合物の陽電荷の硫黄原子に転移できる金属または金属錯体である。) の化合物と接触させることによって製造される請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記式 : M'Y の M' が、 Al、 Ba、 Li、 Na、 K、 Ti、 Mg、 Mn、 Zn、 Cd、 In、 Cu であるか、または式 : CdZ'、 BaZ'、 MgZ'、 ZnZ'、 AlZ'₂、 MnZ'、 InZ' もしくは CuZ'、または Ti(OR₁)₃Z' または Ti(OR₁)₄ (ここで、 Z' は、 Cl、 Br、 I、 アリール、アルキル、ヘテロアルキル、アラルキルまたは複素環基であり、および R₁ は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基である。) で表されるものである請求項 1 記載の方法。

50

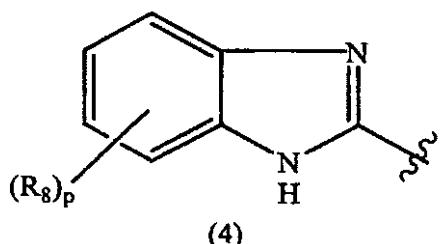
複素環基であり、および R_1 は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基である。) で表されるものである請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

X が、tert-ブチル、トリアルキルメチル、トリヘテロアルキルメチル、トリアリールメチル、トリヘテロアリールメチル、トリヘテロシクレメチル、アリール、複素環基、ヘテロアリール、アルキルトリアルキル、アルキルヘテロアルキルメチル、ジアリールアルキルメチル、アダマンチル、ジアルキルアダマンチル、トリアルキルアリール、トリエチルメチル、ジメチルエチル、トリメチルフェニル、トリアルキルフェニル、トリイソプロピルフェニル、ポリマー結合アルキルまたはアリールであるか、あるいは式 4 :

10

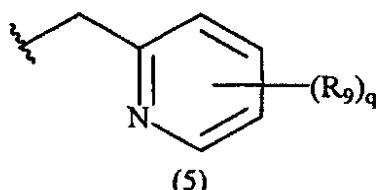
【化 4】



(式中、各 R_8 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、および p は、0 ~ 4までの整数である。) 20

で表される化合物またはその塩であるか、あるいは式 5 :

【化 5】



30

(式中、各 R_9 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、および q は、0 ~ 4までの整数である。) 20

で表される化合物である請求項 5 記載の方法。

【請求項 8】

X が式 4 の化合物であり、および p が 0 または 1 である請求項 7 記載の方法。

40

【請求項 9】

p が 1 であり、および R_8 が $-OCH_3$ または $-OCF_3$ である請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

X が式 5 であり、 q が 2 であり、および各 R_9 が $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ または $-OC_5H_{11}$ である請求項 7 記載の方法。

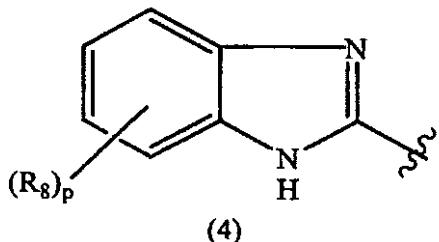
【請求項 11】

X が式 5 であり、 q が 3 であり、および R_9 が $-CH_3$ または $-OCH_3$ である請求項 7 記載の方法。

【請求項 12】

Y が、 $-NR_6R_7$ であるか、または式 4 :

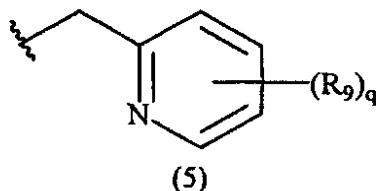
【化6】



(式中、各 R_8 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、および p は、0～4までの整数である。) 10

で表される化合物またはその塩であるか、あるいは式5：

【化7】



(式中、各 R_9 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、および q は、0～4までの整数である。) 20

で表される化合物である請求項4記載の方法。

【請求項13】

Y が式4であり、および p が0または1である請求項12記載の方法。 30

【請求項14】

p が1であり、および R_8 が $-OCH_3$ または $-OCHF_2$ である請求項13記載の方法。

【請求項15】

X が式5で表される化合物であり、 q が2であり、および各 R_9 が $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ または $-OC_5H_{11}$ である請求項12記載の方法。

【請求項16】

X が式5で表される化合物であり、 q が3であり、および R_9 が $-CH_3$ または $-OCH_3$ である請求項12記載の方法。

【請求項17】

R_1 がアリールまたはアルキルである請求項1記載の方法。 40

【請求項18】

R_2 がアリールまたはアルキルである請求項1記載の方法。

【請求項19】

R_3 が、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、またはアリールである請求項1記載の方法。

【請求項20】

R_3 が、3-メチル、トルイル、トリイソプロピルまたはポリマー結合アルキルもしくはアリールである請求項19記載の方法。

【請求項21】

10

20

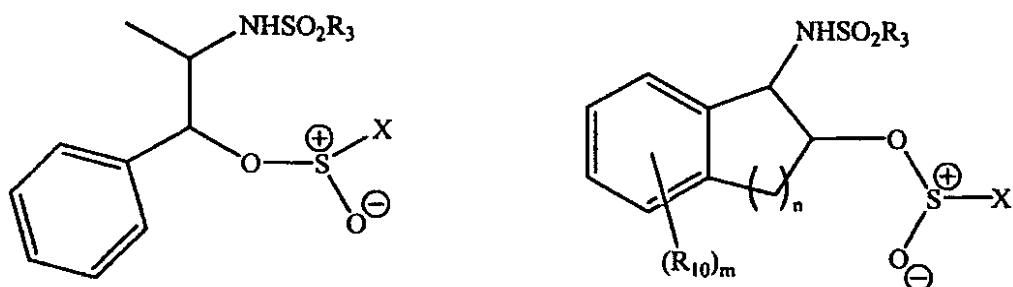
30

40

50

式1の化合物が以下の構造物のうちいずれかを有する請求項1記載の方法。

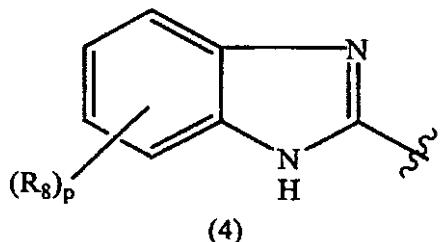
【化8】



10

[式中、各 R_{10} がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級または3級アミン、複素環基、またはハロゲン原子であり、nは、1～4までの整数であり、およびmは、0～4までの整数であり、Xは、tert-ブチル、トリアルキルメチル、トリヘテロアルキルメチル、トリアリールメチル、トリヘテロアリールメチル、トリヘテロシクレメチル、アリール、複素環基、ヘテロアリール、アルキルトリアルキル、アルキルヘテロアルキルメチル、ジアリールアルキルメチル、アダマンチル、ジアルキルアダマンチル、トリアルキルアリール、トリエチルメチル、ジメチルエチル、トリメチルフェニル、トリアルキルフェニル、トリイソプロピルフェニル、ポリマー結合アルキルまたはアリールであるか、あるいは式4：

【化9】

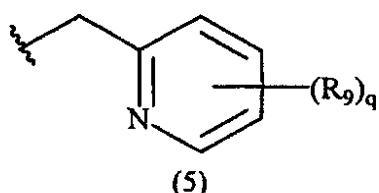


30

(式中、各 R_8 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、およびpは、0～4までの整数である。)

で表される化合物またはその塩であるか、あるいは式5：

【化10】



40

(式中、各 R_9 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、およびqは、0～4までの整数である。)

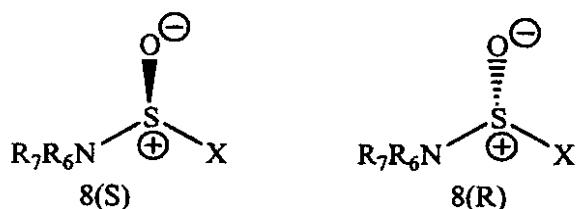
で表される化合物である。]

【請求項22】

50

式2の化合物が、以下の式で表される化合物のうち1種である請求項1記載の方法。

【化11】



10

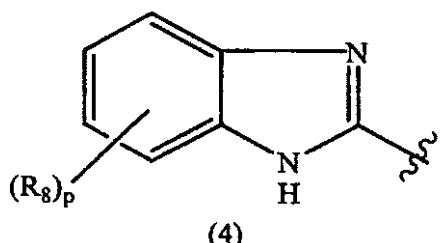
(式中、 R_6 および R_7 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいは R_6 および R_7 はそれぞれ独立して、ポリマー結合アルキル、アリールまたはヘテロアルキル、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミンまたは置換もしくは非置換の複素環基である。)

【請求項23】

20

X が、tert-ブチル、トリアルキルメチル、トリヘテロアルキルメチル、トリアリールメチル、トリヘテロアリールメチル、トリヘテロシクレメチル、アリール、複素環基、ヘテロアリール、アルキルトリアルキル、アルキルヘテロアルキルメチル、ジアリールアルキルメチル、アダマンチル、ジアルキルアダマンチル、トリアルキルアリール、トリエチルメチル、ジメチルエチル、トリメチルフェニル、トリアルキルフェニル、トリイソプロピルフェニル、ポリマー結合アルキルまたはアリールであるか、あるいは式4:

【化12】



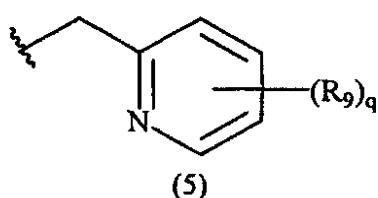
30

(式中、各 R_8 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、および p は、0~4までの整数である。)

で表される化合物またはその塩であるか、あるいは式5:

40

【化13】



(式中、各 R_9 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換

50

もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、およびqは、0~4までの整数である。)で表される化合物である請求項1記載の方法。

【請求項24】

R_6 および R_7 のうち少なくとも一方が水素である請求項22記載の方法。

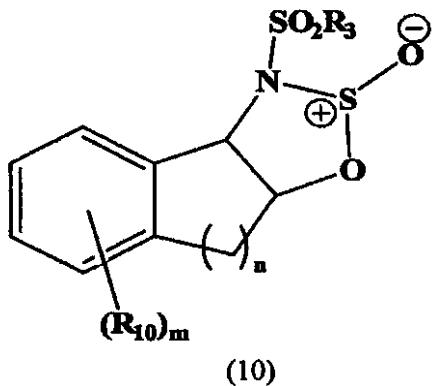
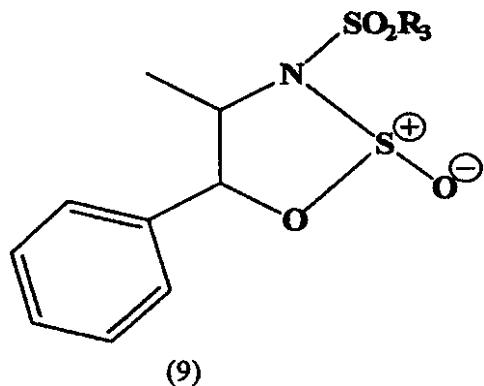
【請求項25】

R_6 および R_7 の両者が水素である請求項24記載の方法。

【請求項26】

式3の化合物が、以下の構造物のうちいずれかを有する請求項5記載の方法。

【化14】



10

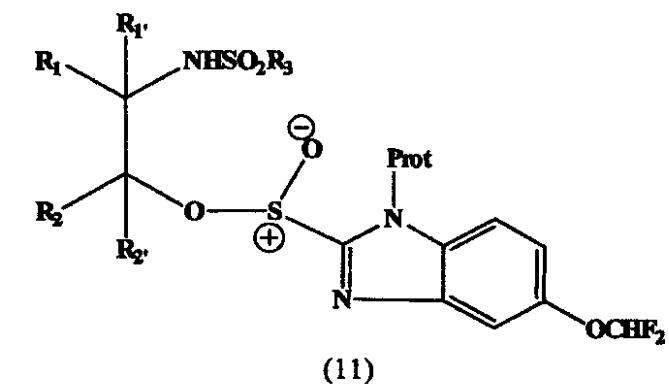
20

(式中、 R_{10} がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級または3級アミン、複素環基またはハロゲン原子であり、nは、1~4までの整数であり、およびmは、0~4までの整数であり、 R_3 は、アリール、アルキル、またはポリマー結合アリールもしくはアルキルである。)

【請求項27】

式11：

【化15】



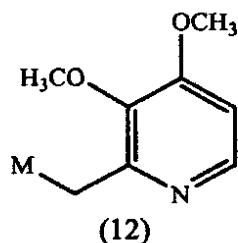
30

40

(式中、 R_1 および R_2 は合わせて環構造を形成するか、あるいは R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基であり、 R_{11} および R_{12} は合わせて環構造を形成するか、あるいは R_{11} および R_{12} はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、およびProtは、保護基である。)

の化合物を、式12：

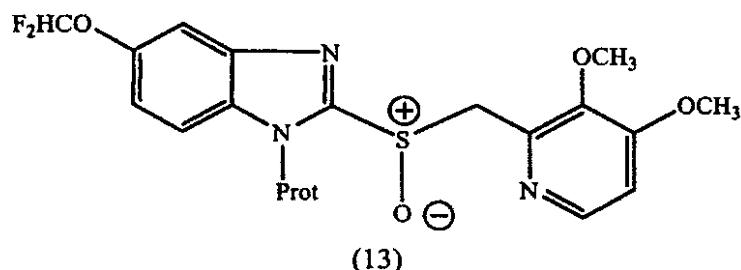
【化16】



(式中、Mは、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであるか、または式：CdZ、BaZ、MgZ、ZnZ、AlZ₂、MnZ、InZもしくはCuZで表されるものであり、およびZは、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。) 10

の化合物と、式13：

【化17】

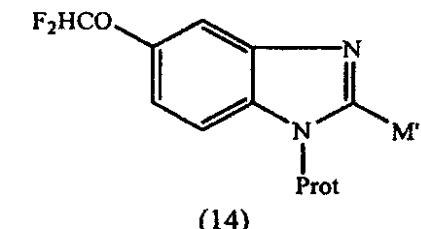


の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させ、および任意に、式13の化合物を、Protを水素原子またはカチオンで置換し得る試薬と接触させることを含んで成る、パントブラゾール(pantoprazole)またはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法。

【請求項28】

式11の化合物が、式3の化合物を式14：

【化18】



(ここで、M'は、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであるか、または式：CdZ'、BaZ'、MgZ'、ZnZ'、AlZ'₂、MnZ'、InZ'もしくはCuZ'で表されるものであり、およびZ'は、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。) 40

の化合物と、式11の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることによって製造される請求項27記載の方法。

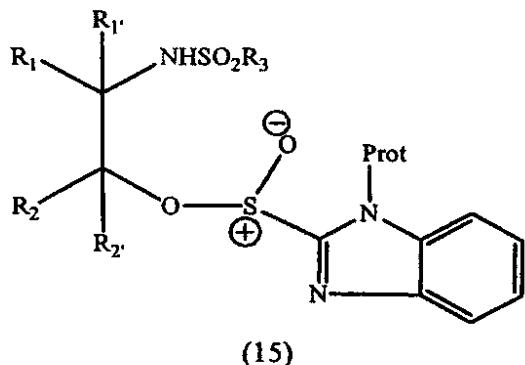
【請求項29】

式11および13で表される化合物が、鏡像異性的に純粋である請求項27記載の方法。

【請求項30】

式15：

【化19】



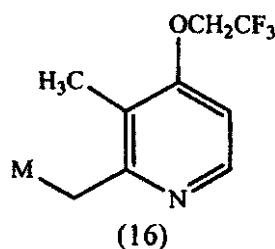
10

(式中、R₁およびR₂は合わせて環構造を形成するか、あるいはR₁およびR₂はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基であり、R₁、およびR₂は合わせて環構造を形成するか、あるいはR₁、およびR₂はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、およびProtは、保護基である。)

の化合物を、式16：

20

【化20】

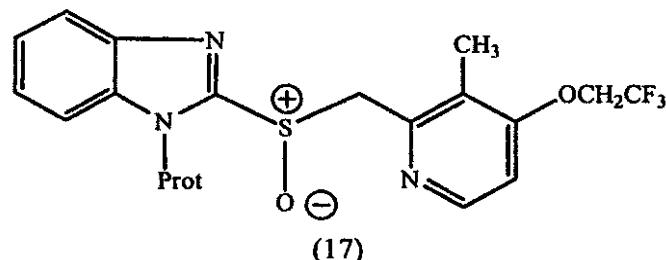


(式中、Mは、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであるか、または式：CdZ、BaZ、MgZ、ZnZ、AlZ₂、MnZ、InZもしくはCuZで表されるものであり、およびZは、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。)

30

の化合物と、式17：

【化21】



40

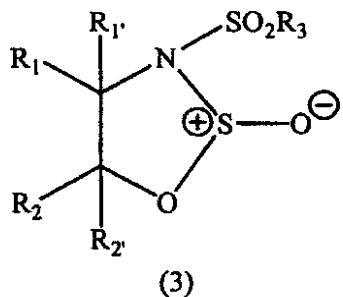
の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させ、および任意に、式17の化合物を、Protを水素原子またはカチオンで置換し得る試薬と接触させることを含んで成る、ランソプロゾール(lansoprazole)またはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法。

【請求項31】

50

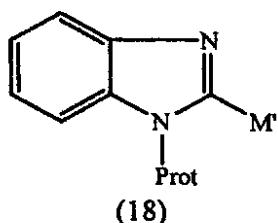
式 1 5 の化合物が、式 3 :

【化 2 2】



の化合物を式 1 8 :

【化 2 3】



(ここで、M'は、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであるか、または式：CdZ'、BaZ'、MgZ'、ZnZ'、AlZ'₂、MnZ'、In'もしくはCuZ'で表されるものであり、およびZ'は、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。)

の化合物と、式 1 5 の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることにより製造される請求項 3 0 記載の方法。

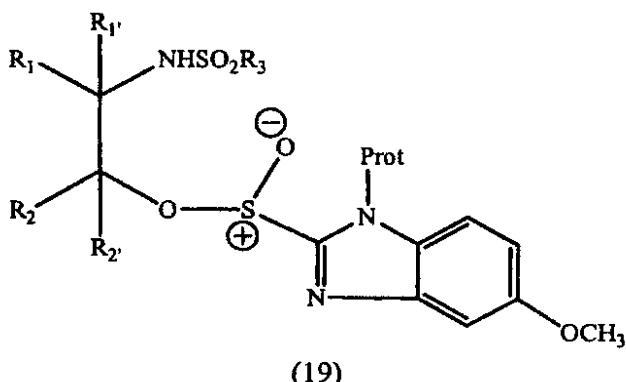
【請求項 3 2】

式 1 5 および 1 7 で表される化合物が、鏡像異性的に純粹である請求項 3 0 記載の方法。 30

【請求項 3 3】

式 1 9 :

【化 2 4】



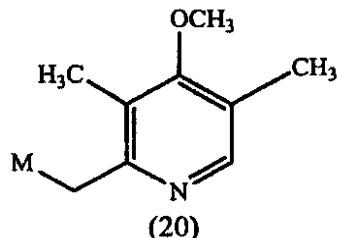
(式中、R₁ および R₂ は合わせて環構造を形成するか、あるいは R₁ および R₂ はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基であり、R₁ および R₂ は合わせて環構造を形成するか、あるいは R₁ および R₂ はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置

50

換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、およびProtは、保護基である。)

の化合物を、式20：

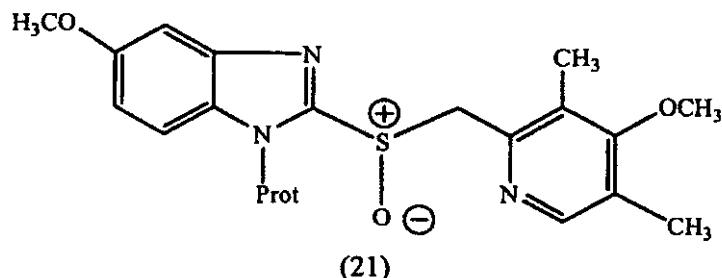
【化25】



(式中、Mは、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであるか、または式：CdZ、BaZ、MgZ、ZnZ、AlZ₂、MnZ、InZ'もしくはCuZで表されるものであり、およびZは、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。)

の化合物と、式21：

【化26】



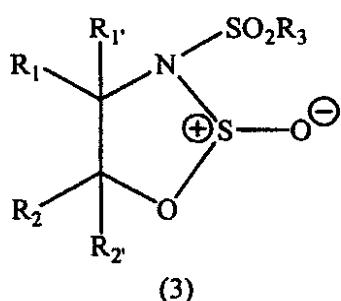
の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させ、および任意に、式21の化合物を、Protを水素原子またはカチオンで置換し得る試薬と接触させることを含んで成る、オメプラゾール(omeprazole)またはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法。

30

【請求項34】

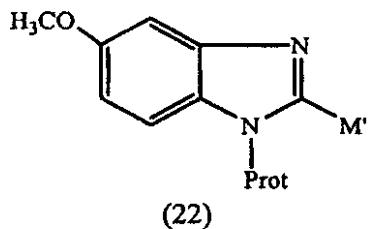
式19の化合物が、式3：

【化27】



の化合物を式22：

【化28】



(ここで、M'は、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cu 10
であるか、または式：CdZ'、BaZ'、MgZ'、ZnZ'、AlZ'₂、MnZ'、In
Z'もしくはCuZ'で表されるものであり、およびZ'は、Cl、Br、I、アリール、
アラルキルまたは複素環基である。)

の化合物と、式19の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることにより製造される請求項33記載の方法。

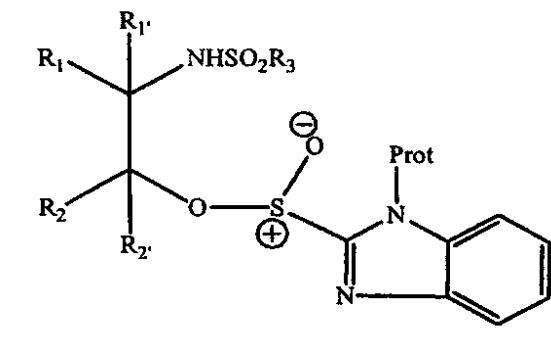
【請求項35】

式19および式21の化合物が鏡像異性的に純粋である請求項33記載の方法。

【請求項36】

式15：

【化29】



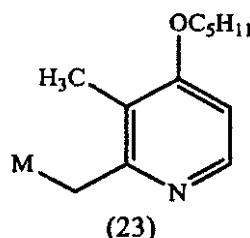
20

30

(式中、R₁およびR₂は合わせて環構造を形成するか、あるいはR₁およびR₂はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基であり、R₁、およびR₂、は合わせて環構造を形成するか、あるいはR₁、およびR₂、はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、およびProtは、保護基である。)

の化合物を、式23：

【化30】



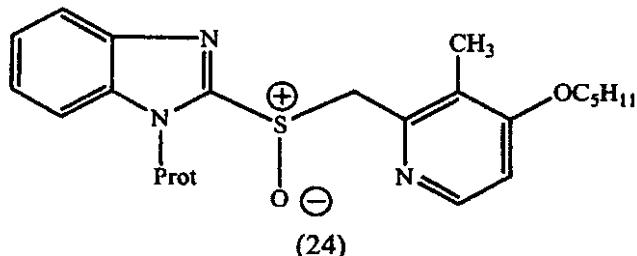
40

(式中、Mは、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであるか、または式：CdZ、BaZ、MgZ、ZnZ、AlZ₂、MnZ、InZもしくは 50

CuZで表されるものであり、およびZは、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。)

の化合物と、式24：

【化31】



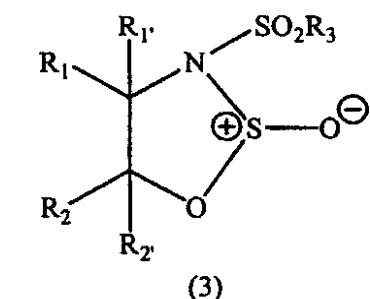
10

の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させ、および任意に、式24の化合物を、Protを水素原子またはカチオンで置換し得る試薬と接触させることを含んで成る、ラベプラゾール(rabeprazole)またはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法。

【請求項37】

式15の化合物が、式3：

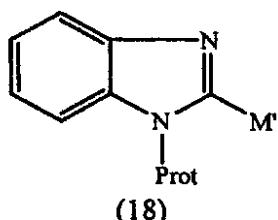
【化32】



20

の化合物を式18：

【化33】



30

(ここで、M'は、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであるか、または式：CdZ'、BaZ'、MgZ'、ZnZ'、AlZ'2、MnZ'、InZ'もしくはCuZ'で表されるものであり、およびZ'は、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。)

の化合物と、式23の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることにより製造される請求項36記載の方法。

【請求項38】

式23および式25の化合物が鏡像異性的に純粋である請求項36記載の方法。

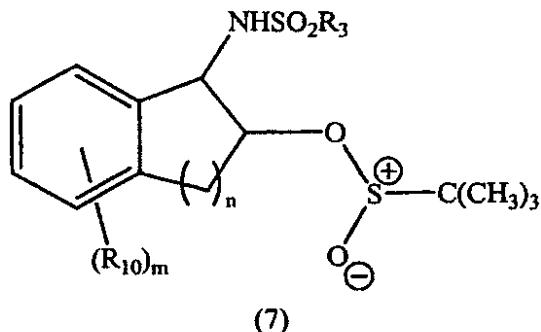
【請求項39】

式7：

40

50

【化34】



10

[式中、 R_3 は、独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基であるか、あるいは $-NR_4R_5$ (ここで、 R_4 および R_5 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいは R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。) であり、 R_{10} はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級または3級アミン、複素環基またはハロゲン原子であり、n は 1 ~ 4 までの整数であり、および m は、0 ~ 4 までの整数である。]

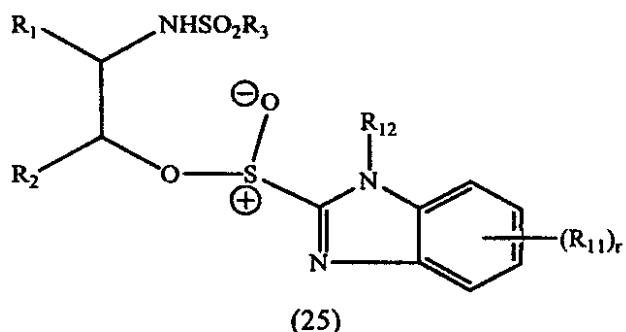
20

の化合物またはその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態。

【請求項40】

式25：

【化35】



30

[式中、 R_1 および R_2 は合わせて環構造を形成するか、あるいは R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基であり、 R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基であるか、あるいは $-NR_4R_5$ (ここで、 R_4 および R_5 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいは R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。) であり、 R_{11} はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級または3級アミン、複素環基またはハロゲン原子であり、 R_{11r} は、置換も

40

50

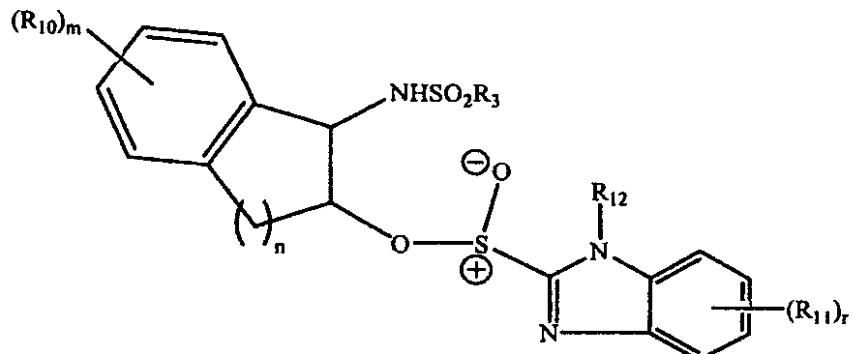
しくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィドまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、スルホキシドであり、そして r は、0～4までの整数である。】

の化合物またはその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態。

【請求項 4 1】

前記化合物が、式26：

【化36】



(26)

10

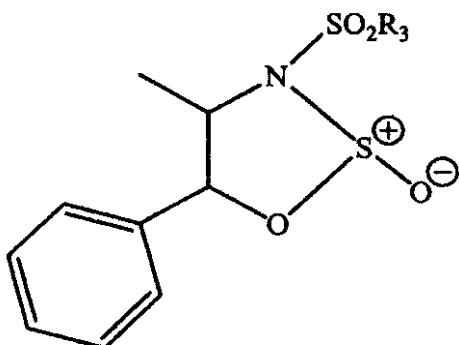
(式中、 R_{11} はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級または3級アミン、複素環基またはハロゲン原子であり、 R_{12} は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィドまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、スルホキシドであり、そして r は、0～4までの整数である。)

の化合物またはその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態である
請求項40記載の化合物。

【請求項 4 2】

式9：

【化37】



(9)

30

40

[式中、 R_3 は、独立して、ポリマー結合アルキル、アリールもしくはヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換も

50

しくは非置換のスルフィニルイミン、置換もしくは非置換の複素環基であるか、あるいは-NR₄R₅（ここで、R₄およびR₅は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいはR₄およびR₅はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。）である。】

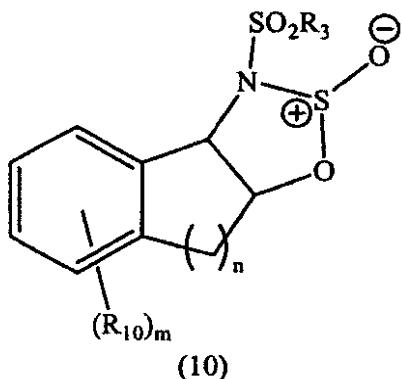
の化合物またはその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態。

【請求項43】

式10：

【化38】

10



20

[式中、R₃は、独立して、ポリマー結合アルキル、アリールもしくはヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミン、置換もしくは非置換の複素環基であるか、あるいは-NR₄R₅（ここで、R₄およびR₅は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいはR₄およびR₅はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。）であり、R₁₀はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、1級、2級または3級アミン、複素環基またはハロゲン原子であり、nは、1～4までの整数であり、およびmは、0～4までの整数である。】

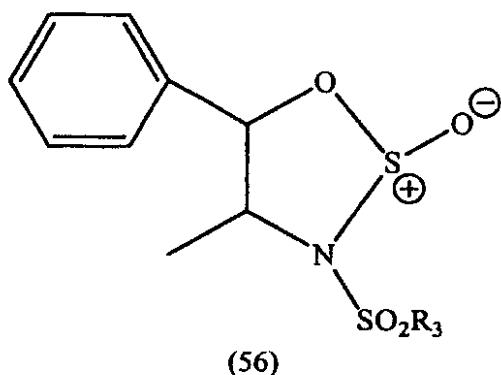
30

の化合物またはその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態。

【請求項44】

式56：

【化39】



10

[式中、 R_3 は、独立して、ポリマー結合アルキル、アリールもしくはヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミン、置換もしくは非置換の複素環基であるか、あるいは $-NR_4R_5$ (ここで、 R_4 および R_5 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいは R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。) である。]

20

の化合物またはその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態。

【請求項45】

立体異性的に純粋である請求項39、40、42、43、44または45記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、2001年4月13日出願の米国仮出願第60/283,337号を優先権主張の基礎とするものである。前記出願の内容を全てここに参照として挿入する。

【0002】

1. 発明の分野

本発明は、スルフィンアミドおよびスルホキシド、これらの製造方法、およびこれらを製造するのに使用できる化合物に関する。

【0003】

2. 発明の背景

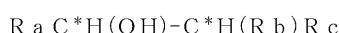
2.1. アミンの不斉合成

薬物および薬物候補のうち少なくとも75%は、アミン官能性を包含するといわれている。ティ・ピー・タング(T. P. Tang)およびジェイ・エイ・エルマン(J. A. Ellman)著、J. Org. Chem. 64、12~13頁(1999年)。そのため、アミンの不斉合成は、医薬産業にとって特に重要である。

【0004】

光活性な-L-アミノ酸を製造するのに使用できる方法が、国際公開第W O 2000/041997号パンフレットに開示されている。この方法によれば、式:

【化1】



で表される化合物(ここで、 R_c は $R_1SO_2(R_2)N^-$ であってよく、前記アスタリス

40

50

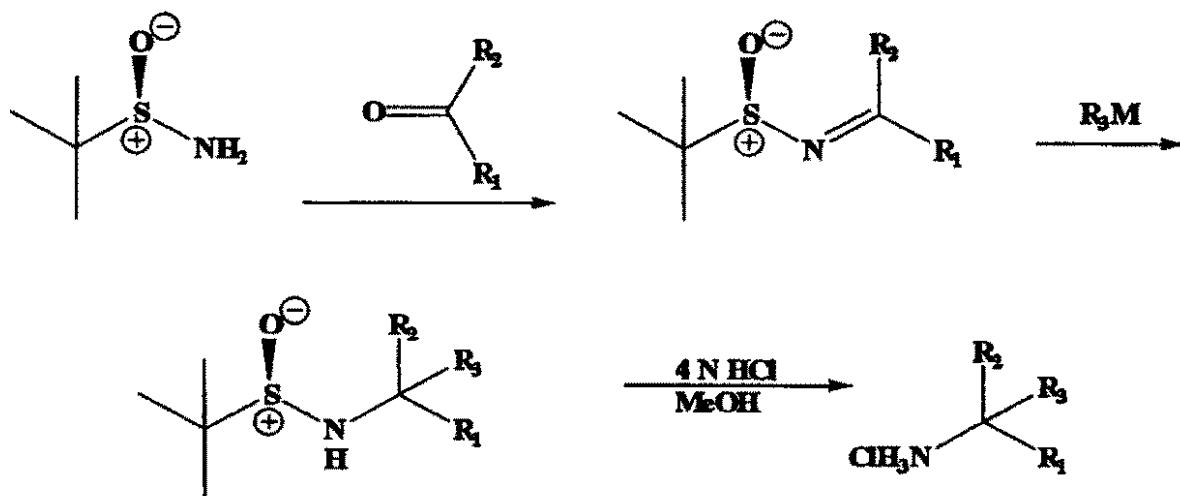
ク(*)はキラル中心を表す。)が、式: R_a-C(=O)-CH(R_b)-R_cで表される -アミノカルボニル化合物を水素または水素ドナーと光活性な遷移金属化合物と塩基の存在下で反応させることによって製造される。

【0005】

キラルアミノ酸の最近報告された別の製造方法では、スルフィンアミドを用いる。例えば、前記のティ・ピー・タングおよびジェイ・エイ・エルマン著、J.Org.Chem.64、12～13頁(1999年)、ディ・エイ・コーゲン(D. A. Cogen)ら著、Tetrahedron55、8883～8904頁(1999年)、ジー・リュー(G. Liu)ら著、J. Am. Chem. Soc.119、9913～9914頁(1997年)、エフ・エイ・デイヴィス(F. A. Davis)およびダブリュー・マッコール(W. McCoull)著、J.Org.Chem.64、3396～3397頁(1999年)を参照のこと。この方法の例では、tert-ブタンスルフィンアミドをアルデヒドおよびケトンと重縮合して、tert-ブタンスルフィニルイミンを高収率で得ている。ティ・ピー・タングおよびジェイ・エイ・エルマン著、J.Org.Chem.64、12～13頁(1999年)。前記イミンをその後、グリニヤール試薬または有機リチウムと接触させると、以下のスキームIに示す中間体が得られ、次にこれを酸性メタノール分解に付すると -分枝アミン - 塩酸塩生成物が得られる。同上の文献を参照のこと(Id.)。

【0006】

【化2】



スキーム I

【0007】

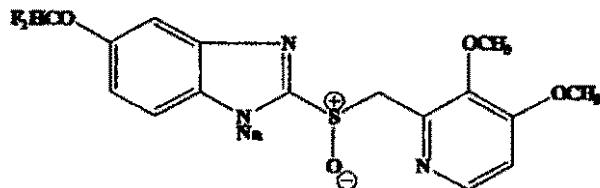
鏡像異性的に純粋なスルフィンアミドを製造するための数種の方法が報告されている。例えば、ディ・エイ・コーゲンら著、J. Am. Chem. Soc.120、8011～8019頁(1998年)、ジー・リューら著、J. Am. Chem. Soc.119、9913～9914頁(1997年)を参照のこと。ある方法では、tert-ブチルジスルフィドを非対照的に酸化して中間体を生成し、それを次いで、LiNH₂との反応により開裂することで、tert-ブタンスルフィンアミドが得られる。ジー・リューら著、J. Am. Chem. Soc.119、9913～9914頁(1997年)。残念なことに、得られるスルフィンアミドの鏡像異性純度は91%を超えない。同上の文献を参照のこと。この方法は、更に、tert-ブタンスルフィンアミドなどのほんの数種の異なるスルフィンアミドの合成に使用できるという点に限定される。加えて、この方法は、スルフィンアミドの大規模なまたは工業的な生産には適応できない。そのため、広く種々なスルフィンアミド、特に鏡像異性的に純粋なスルフィンアミドの、より効率よく有効な製造方法が必要とされている。更に、工業的な規模に適用できるスルフィンアミドの調製方法も要求されている。

【0008】

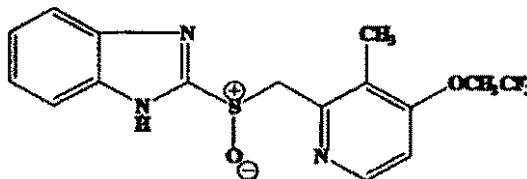
2.2. スルホキシドの不斉合成

キラルなスルホキシドの合成も医薬産業にとって重要である。例えば、様々な薬理学的に活性なベンズイミダゾールおよび構造上関連するスルホキシド化合物は、不斉硫黄原子を含有する。前記化合物の例は、以下に示すようにラセミ体である。

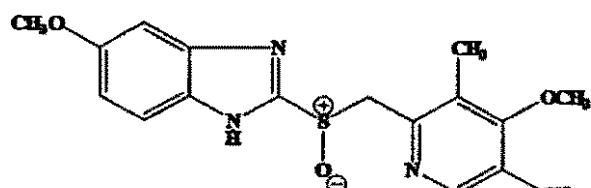
【化3】



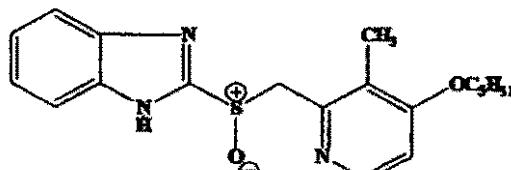
パントプラゾールナトリウム



ランソプラゾール



オメプラゾール



ラベプラゾール

パントプラゾール(pantoprazole)ナトリウムは、胃食道逆流症(G E R D)に付随するびらん性食道炎の短期治療のためにProtonix^(登録商標)という商品名で販売されている。Physicians' Desk Reference、3439～3442頁(第55版、2001年)。ランソプラゾール(lansoprazole)は、活発な十二指腸潰瘍の短期治療のためにPrevacid^(登録商標)という商品名で販売されている。同上の文献3189～3194頁を参照のこと。オメプラゾール(omeprazole)は、活発な十二指腸潰瘍の短期治療用と表示されており、Prilosec^(登録商標)という商品名で販売されている。同上の文献587～591頁を参照のこと。最後に、ラベプラゾール(rabeprazole)は、びらん性または潰瘍性G E R Dの短期治療のため、びらん性または潰瘍性G E R D患者の胸やけ症状の治癒と再発速度の低下を維持するため、活発な十二指腸潰瘍の短期治癒のため、および病理学的高分泌症の長期治療のためにAcipHex^(登録商標)という商品名で販売されている。同上の文献1178～1181頁を参照のこと。

20

30

40

【0009】

前述のような鏡像異性的に純粋な形態のスルホキシド化合物を生成するための種々の試みが成されている。初期の試みは、クロマトグラフ法とキラル塩の形成に頼っていた。例えば、米国特許第5,693,818号公報および同第5,714,504号公報参照。スルホキシドの不斉合成法も報告されている。例えば、米国特許第5,776,765号公報には、オメプラゾールの鏡像異性合成に使用できる方法が開示されている。これは、ラセミ体スルホキシド化合物をエナンチオ選択的に還元する微生物酵素系の使用を包含する。前記公報の第12欄57行目～第13欄67行目参照。米国特許第5,948,789号公報に記載の方法は、キラルチタン錯体と塩基を用いたプロキラル・スルフィドの酸化を包含する。前記公報の第25欄64行目～第27欄8行目参照。

【0010】

立体異性的に純粋な(例えば、鏡像異性的に純粋な)スルホキシドの新しい製造方法が求められている。工業規模に適用できる鏡像異性的に純粋なスルホキシドの効率よくかつ有効な製造方法が特に要求されている。

【0011】

3. 発明の要旨

本発明は、一部において、スルフィンアミドおよびスルホキシド、特に立体異性的に純粋なスルフィンアミドおよびスルホキシドの新規な製造方法に関する。本発明は、スルフィンアミドおよびスルホキシドを製造し得る新規化合物も包含する。本発明の化合物は、生物学的に活性な(例えば、薬理学的に活性な)化合物の製造に使用できるか、あるいはそ

50

れ自身が生物学的に活性であって、動物（例えば、ヒト）の病気もしくは症状の治療または予防に有用である。

【0012】

3.1 定義

本明細書で使用する「プロドラッグ」という用語は、生物学的な条件下（*in vitro*または*in vivo*）で加水分解、酸化またはそれ以外の反応を生じて、当該化合物を提供し得る化合物の誘導体を表す。プロドランクの例としては、限定されないが、生物加水分解可能な(biohydrolyzable)アミド類似体、生物加水分解可能なエステル類似体、生物加水分解可能なカルバメート類似体、生物加水分解可能なカルボネート類似体、生物加水分解可能なウレイド類似体および生物加水分解可能なホスフェート類似体などの生物加水分解可能な部位を含む、2-(2-ピリジルメチル)スルフィニル)ベンズイミダゾールの誘導体が挙げられる。プロドラッグの他の例としては、-NO、-NO₂、-ONOおよび-ONO₂部位を含む2-(2-ピリジルメチル)スルフィニル)-ベンズイミダゾールの誘導体が挙げられる。10

【0013】

本明細書で使用する「生物加水分解可能なカルバメート」、「生物加水分解可能なカルボネート」、「生物加水分解可能なウレイド」、「生物加水分解可能なホスフェート」という用語はそれぞれ、1) それらの生物活性を妨げないが、生体内では取り込みなどの有利な特性、作用の持続時間または作用の発生を与え得る化合物のカルバメート、カルボネート、ウレイドまたはホスフェート、または2) 生物学的にはあまり活性ではないかまたは不活性であるが、生体内では生物学的に活性な化合物に転化される化合物のカルバメート、カルボネート、ウレイドまたはホスフェートを表す。生物加水分解可能なカルバメートの例としては、限定されないが、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環基およびヘテロ芳香族アミン、およびポリエーテルアミンが挙げられる。20

【0014】

本明細書で使用する「生物加水分解可能なエステル」という用語は、1) 化合物の生物活性を妨げないが、生体内ではその化合物に取り込みなどの有利な特性、作用の持続時間または作用の発生を与え得る前記化合物のエステル、または2) 生物学的にはあまり活性ではないかまたは不活性であるが、生体内では生物学的に活性な化合物に転化される化合物のエステルを表す。生物加水分解可能なエステルの例は、限定されないが、低級エステル、アシルエステル（例えば、-C(O)Zであって、ここでZはF、C、Br、Iである。）、アルコキシアシロキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステルおよびコリンエステルを包含する。30

【0015】

本明細書で使用する「生物加水分解可能なアミド」という用語は、1) 化合物の生物活性を妨げないが、生体内ではその化合物に取り込みなどの有利な特性、作用の持続時間または作用の発生を与え得る前記化合物のアミド、または2) 生物学的にはあまり活性ではないかまたは不活性であるが、生体内では生物学的に活性な化合物に転化される化合物のアミドを表す。生物加水分解可能なアミドの例は、限定されないが、低級アルキルアミド、-アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、置換および非置換の尿素およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドを包含する。40

【0016】

本明細書で使用する「薬剤的に容認できる塩」とは、薬剤的に容認できる非毒性の向きまたは有機酸から調製される塩をいう。好適な非毒性の酸は、限定されないが、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン(camphorsulfonic)酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモイ酸(pamoic)、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸およびp-トルエンスルホン酸を包含する。例えば、具体的な薬剤的に容認できる塩は、塩化水素酸、マレイン酸および酒石酸の塩である。50

【0017】

本明細書で使用しかつそうでなければ示唆されている「アルキル」という用語は、炭素数1～20、1～12、1～8または1～4の飽和の直鎖、分枝および環状の炭化水素基を包含する。アルキル基は、1つ以上の二重結合または三重結合を含んでいても、あるいは1種以上のヘテロ原子またはハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）で置換されていてよい。環状アルキル基は少なくとも3個の炭素原子を含有すると考えられる。分枝アルキルの具体例は、1または2の枝分かれを有する。不飽和アルキルは、1つ以上の二重結合および／または1つ以上の三重結合を有する。アルキル鎖は、非置換であっても、あるいは1～4個の置換基で置換されていてよい。置換アルキルの具体例は、一置換-、二置換-または三置換-アルキルである。アルキル置換基の具体例としては、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール（例えば、フェニル、トルイル、アルキルオキソフェニル、アルキルオキシカルボニルフェニル、ハロフェニル）、複素環基およびヘテロアリールが挙げられる。10

【0018】

本明細書で使用しかつそうでなければ示唆されている「低級アルキル」という用語は、炭素数1～8または1～4の分枝または直鎖アルキルを表す。例えば、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよびtert-ブチルが挙げられる。。

【0019】

本明細書で使用しかつそうでなければ示唆されている「ヘテロアルキル」という用語は、炭素と少なくとも1個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和鎖を表す。ここで、2個のヘテロ原子は隣接していない。ヘテロアルキル鎖は、鎖中に1～18個、1～12個、1～6個または1～4個の構成原子（炭素とヘテロ原子）を包含する。ヘテロアルキル鎖は、直鎖であっても、枝分かれしていてよい。分枝ヘテロアルキルの具体例は、1または2の枝分かれを有する。不飽和ヘテロアルキルは、1つ以上の二重結合および／または1つ以上の三重結合を有する。不飽和ヘテロアルキルの具体例は、1つまたは2つの二重結合あるいは1つの三重結合を有する。ヘテロアルキル鎖は、非置換であっても、あるいは1個～約4個の置換基で置換されていてよい。ヘテロアルキルの具体例は、置換または非置換である。ヘテロアルキル置換基の具体例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール（例えば、フェニル、トルイル、アルキルオキソフェニル、アルキルオキシカルボニルフェニル、ハロフェニル）、複素環基およびヘテロアリールが挙げられる。例えば、以下の置換基で置換されたアルキルは、ヘテロアルキル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ）、アリールオキシ（例えば、フェノキシ、クロロフェノキシ、トルイルオキシ、メトキシフェノキシ、ベンジルオキシ、アルキルオキシカルボニルフェノキシ、アシリオキシフェノキシ）、アシリオキシ（例えば、プロピオニルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシ）、カルバモイルオキシ、カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アシリチオ、アリールチオ（例えば、フェニルチオ、クロロフェニルチオ、アルキルフェニルチオ、アルコキシフェニルチオ、ベンジルチオ、アルキルオキシカルボニルフェニルチオ）、アミノ（例えば、アミノ、モノ-およびジ-C₁～C₃アルカニルアミノ、メチルフェニルアミノ、メチルベンジルアミノ、C₁～C₃アルカニルアミド、カルバミド、ウレイド、グアニジノ）である。3040

【0020】

本明細書で使用しかつそうでなければ示唆されている「ヘテロ原子」という用語は、窒素原子、硫黄原子、酸素原子またはリン原子を包含する。1個以上のヘテロ原子を含有する基は、異なるヘテロ原子を含有していてよい。

【0021】

本明細書で使用しかつそうでなければ示唆されている「アリール」という用語は、芳香族炭化水素から水素を1個除去することによって誘導される、フェニルまたはナフチルなどの有機基を包含する。アリール環は、単環式または融合二環式である。単環式の芳香環は、環の中に約5～約10個、5～7個または5～6個の炭素原子を含有する。二環式の芳

1020304050

香環は、環の中に約8～約12個または9～10個の炭素原子を含有する。芳香環は、非置換であっても、あるいは1～4個の置換基で環に置換されていてよい。芳香環置換基の具体例は、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヘテロアルキル、ハロアルキル、フェニル、フェノキシまたはこれらの組み合わせを包含する。置換基のより具体的な例は、ハロゲンおよびハロアルキルを包含する。芳香環の具体例は、ナフチルおよびフェニルを包含する。

【0022】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「アラルキル」という用語は、1個以上の直鎖、分枝または環状のアルキル基で置換されたアリールを表す。アラルキル部位は、そのアリールまたはアルキル成分を介して他の部位に結合されていてよい。

【0023】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「エーテル」という用語は、少なくとも1個の炭素原子が酸素原子で置き換えられたアルキル基、および少なくとも1個の非芳香族炭素原子が酸素原子で置き換えられたアラルキル基を包含する。

【0024】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「複素環基」および「複素環基」という用語は、O、S、NまたはPから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族および非芳香族複素環基を包含する。非芳香族複素環基は、その環構造の中に原子を3個だけ有する基を包含するが、芳香族複素環基（すなわちヘテロアリール基）は、環構造の中に少なくとも5個の原子を有しなければならない。複素環基は、ベンゾ融合された環構造、および1つ以上のオキソ部位で置換された環構造を包含する。4員の複素環基の例は、（アゼチジンから誘導される）アゼチジニルである。5員の複素環基の例は、チアゾリルであり、10員の複素環基の例は、キノリニルである。非芳香族複素環基の例は、限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセバニル、チエバニル、オキサゼビニル、ジアゼビニル、チアゼビニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、キノリジニル、およびこれらの置換誘導体を包含する。芳香族複素環基の例としては、限定されないが、ピリジニル、メチルピリジン類似体、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾール、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、ブテリジニル、ブリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、およびこれらの置換誘導体が挙げられる。前記基は、前述の化合物から誘導されるため、可能であれば、C-結合またはN-結合されていてよい。例えば、ベンズイミダゾールから誘導される基は、ベンズイミダゾール-1-イル（N-結合）またはベンズイミダゾール-2-イル（C-結合）であり得る。

【0025】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「ヘテロアリール」という用語は、芳香族複素環基を表す。ヘテロアリールは、環の中に1～約4個のヘテロ原子を含有する芳香環構造である。ヘテロ芳香環は、単環式または融合二環式である。単環式ヘテロ芳香環は、約5～約10個、5～7個または5～6個の環員原子（炭素とヘテロ原子）を含有する。二環式ヘテロ芳香環は、8～12個または9～10個の環員原子を含有する。ヘテロ芳香環は、非置換であっても、あるいは環に1～約4個の置換基で置換されていてよ

10

20

30

40

50

い。ヘテロ芳香環の置換基の具体例は、ハロゲン、シアノ、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、フェニル、フェノキシ、またはこれらの組み合わせを包含する。置換基のより具体的な例は、ハロゲン、ハロアルキルおよびフェニルを包含する。ヘテロ芳香環の具体例は、チエニル、チアゾロ、ブリニル、ピリミジル、ピリジルおよびフラニルを包含する。

【0026】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「スルフィド」という用語は、少なくとも1個の炭素原子が硫黄原子で置き換えられたアルキル基、および少なくとも1個の非芳香族炭素原子が硫黄原子で置き換えられたアラルキル基を包含する。

【0027】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されているように、化合物または化学部位を表すのに使用される「置換（される）」という用語は、その化合物または化学部位の少なくとも1個の水素原子が別の化学部位で置き換えられることを表す。別の化学部位の例は、限定されないが、ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素およびヨウ素）、C₁～C₆直鎖、分枝または環状のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、tert-ブチルおよびシクロブチル）、ヒドロキシル、チオール、カルボン酸、エステル、アミド、シラン、ニトリル、チオエーテル、水素化錫(stannanes)、および1級、2級および3級アミン（例えば、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、および環状アミン）を包含する。別の化学部位の具体例は、塩素、ヒドロキシ、メトキシ、アミン、チオールおよびカルボン酸である。

【0028】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されているように、「実質上（化合物を）含まない」組成物とは、この組成物が化合物を約20重量%以下、より好ましくは約10重量%以下、更に好ましくは約5重量%以下、最も好ましくは約3重量%以下含有することを表す。

【0029】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「立体異性的に純粋（な）」という用語は、化合物の立体異性体を1種含有し、かつこの化合物の他の立体異性体を実質上含まない組成を表す。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な組成は、前記化合物の正反対の鏡像異性体を実質上含まない。2つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な組成は、前記化合物の他のジアステレオ異性体を実質上含まない。通常の立体異性的に純粋な化合物は、この化合物の立体異性体を約80重量%以上およびそれ以外の立体異性体を約20重量%以下、より好ましくはこの化合物の立体異性体を約90重量%以上およびそれ以外の立体異性体を約10重量%以下、更に好ましくはこの化合物の立体異性体を約95重量%以上およびそれ以外の立体異性体を約5重量%以下、最も好ましくはこの化合物の立体異性体を約97重量%以上およびそれ以外の立体異性体を約3重量%以下含有する。

【0030】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「鏡像異性的に純粋（な）」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の鏡像異性的に純粋な組成を表す。

【0031】

本明細書で使用しあつそうでなければ示唆されている「ポリマー結合」および「ポリマー結合アルキルまたはアリール」という用語は、本発明の化合物がポリマー担体に共有結合されていることを表し、例えば、マリーフィールド樹脂（Wang）ら著、J.Org.Chem.、1977年、42、1286～1290頁参照）、ワング樹脂（ファンセリ(Fancelli)ら著、Tetrahedron Lett.、1977年、38、2311～2314頁参照）、アミノメチル樹脂、MBHA樹脂、アミノ酸-2-クロロトリチル樹脂、カルボキシポリスチレン、4-ニトロフェニルカルボネート樹脂、オキシム樹脂、セイフティ-キャッチ樹脂、アルケニル系樹脂、B_r、C₁官能性化樹脂、カーボネート樹脂、CHO官能性化樹脂、CO₂H官能性化樹脂、ジアゾニウム系樹脂、エノール官能性化樹脂、NH₂、NH₂NH官能性化樹脂、OH官能性化樹脂、

10

20

30

40

50

直交性光開裂性樹脂、S H 官能性化樹脂、シリルアルキル樹脂、シリロキシ樹脂、トリアゼン系樹脂、ポリマー結合基材（例えば、（ポリスチリルメチル）トリメチルアンモニウムバイカーボネート、モルホリノメチルポリスチレンH L、ピペラジノメチルポリスチレン、ピペラジン-4-カルボン酸ポリアミン樹脂、ピペリジノメチルポリスチレン、T B D -メチルポリスチレン、トリス-(イソニベコチルアミノエチル)-アミンポリスチレン）、ポリマー結合カップリング剤（例えば、エトキシカルボニルアゾカルボキシメチルポリスチレン、H O B t-6-カルボキシアミドメチルポリスチレン、N -シクロヘキシルカルボジイミド、N '-メチルポリスチレン）、ポリマー結合酸化剤（例えば、ポリスチリルメチル）トリメチルアンモニウムメタペリオデート、（ポリスチリルメチル）トリメチルアンモニウムペルウレタン、4-(ポリスチリルメトキシ)-2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-1-イルオキシ遊離基、6-(メチルスルフィニル)ヘキサノイルメチルポリスチレン、T E M P O ポリスチレン）、ポリマー結合ホスフィン（例えば、ジ(n-ブチル)フェニルホスフィンポリスチレン、ジ-o-トルイル-フェニルホスフィンポリスチレン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィンポリスチレン、ジフェニル-ホスフィノベンゾイルNovaGel^(登録商標)AM樹脂、ジフェニルホスフィノメチルポリスチレン、ジフェニルホスフィノポリスチレン、トリフェニルホスフィンNovaGel^(登録商標)、トリフェニルホスフィンポリスチレン）、またはポリマー結合還元剤（例えば、（ポリスチリルメチル）トリメチルアンモニウムホウ化水素）、（ポリスチリルメチル）トリメチルアンモニウムシアノホウ化水素、ジメチルシリルポリスチレン）が挙げられる。

10

20

【0032】

示された構造とその構造に与えられる名称とに食い違いがあれば、示された構造の方をより重く見ることに注意すべきである。さらに、構造の立体化学または構造の一部が太線または断続線で示されていなければ、その構造または構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとする。

30

30

【0033】

4. 発明の詳細な説明

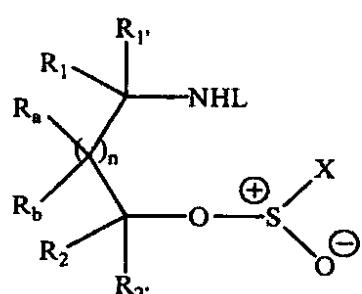
本発明は、一部において、スルフィンアミドおよびスルホキシドの新しい製造方法に関する。本発明の方法は、限定されないが、立体異性的に純粋な形態のtert-ブタンスルフィンアミドなどのスルフィンアミドや、限定されないが、米国特許第5,776,765号公報に開示されている化合物（例えば、2-(2-ピリジルメチル)スルフィニル)ベンズイミダゾール）および同第5,945,425号公報に記載の化合物（例えば、(H⁺ / K⁺)ATP分解酵素抑制剤）の立体異性的に純粋な形態のようなスルホキシドを提供するのに使用され得る。前記公報の内容をここに参照として挿入する。

40

【0034】

本発明の第一態様は、式1：

【化4】



(1)

[式中、nは、0～3であり、Lは、C O_m R₃ または S O_m R₃（ここで、mは0～3である。）であり、R₁ および R₂ は合わせて環構造（例えば、置換または非置換の複素環基またはアリール）を形成するか、あるいはR₁ および R₂ はそれぞれ独立して、置換

50

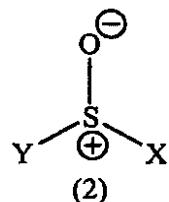
もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基であり、R₁、およびR₂、は合わせて環構造を形成するか、あるいはR₁、およびR₂、はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、R_aおよびR_bは合わせて環構造を形成するか、あるいはR_aおよびR_bはそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、R₃およびXはそれぞれ独立して、ポリマー結合アルキル、アリールまたはヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル（例えば、-P(=O)(R₁)₃であって、ここでR₁は前述と同じ意味を表す）、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミン（例えば、-S(=O)(NR₁)-R₂であって、R₁およびR₂は前述と同じ意味を表す）、置換もしくは非置換の複素環基、または-NR₄R₅である。ここで、R₄およびR₅は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいはR₄およびR₅はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィドまたは置換もしくは非置換の複素環基である。]

の化合物を、式：M Y

[ここで、Mは、Yを前記式1の化合物の陽電荷の硫黄原子に転移できる金属または金属錯体であり、およびYは独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のエステル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスホン酸エステル、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミン、置換もしくは非置換の複素環基、または-NR₆R₇である。ここで、R₆およびR₇は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成しているか、あるいはR₆およびR₇はそれぞれ独立して、ポリマー結合アルキル、アリールまたはヘテロアルキル、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のケトン、置換もしくは非置換のホスホネート、置換もしくは非置換のホスフィノイル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換のスルホン、置換もしくは非置換のスルフィニルイミンまたは置換もしくは非置換の複素環基である。]

で表される化合物と、式2：

【化5】



(式中、XおよびYは前述と同じ意味を表す。)

10

20

30

40

50

の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させることを包含する。

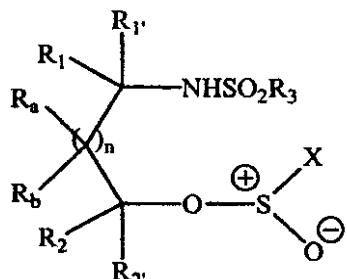
【0035】

この態様の好ましい方法では、前記式1および/または式2の化合物が立体異性的に純粋である。

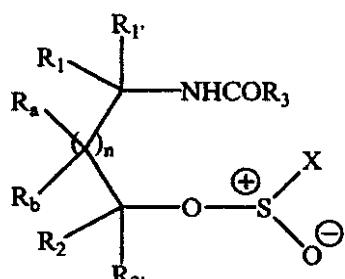
【0036】

別の好ましい態様では、前記式1の化合物は、以下の構造を表す。

【化6】



1A



1B

10

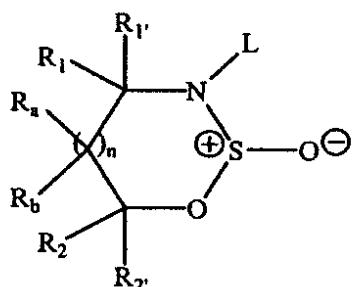
【0037】

この態様の別 の方法では式M'YのM'は、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであり、更なる方法では、M'は、式：CdZ、BaZ、MgZ、ZnZ、AlZ₂、MnZ、InZもしくはCuZである。ここで、Zは、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基である。

【0038】

もう一つの方法では、前記式1の化合物は、式3：

【化7】



(3)

30

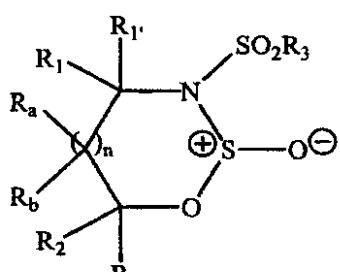
(式中、nは、0~3であり、Lは、CO_mR₃またはSO_mR₃(mは0~3である。)であり、およびR₁、R₂、R_{1'}、R_{2'}およびR₃は、上述と同じ意味を表す。)の化合物を式M'X(ここで、M'は、Xを前記式3の化合物の陽電荷の硫黄原子に転移できる金属または金属錯体であり、およびXは前述と同じ意味を表す。)の化合物と反応させることによって製造される。

40

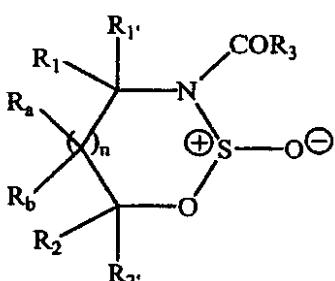
【0039】

好ましい態様では、前記式3の化合物は、以下の構造を表す。

【化8】



3A



3B

10

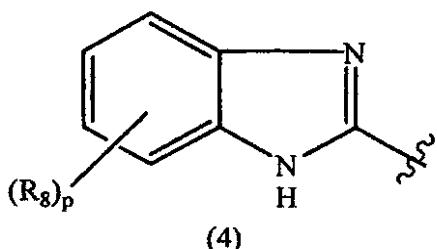
【0040】

この態様の好ましい方法では、式M'YのM'は、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cuであり、更なる方法では、M'は、式：CdZ'、BaZ'、MgZ'、ZnZ'、AlZ'₂、MnZ'、InZ'もしくはCuZ'である。ここで、Z'は、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基あるいはこれらとルイス酸との組み合わせ（限定されないが、Ti(OPr)₄またはTi(OR₁)₃Cl等）である。ここで、R₁は、前記と同じ意味を表す。

【0041】

この態様のもう一つの方法では、Xは、tert-ブチル、トリアルキルメチル、トリヘテロアルキルメチル、トリアリールメチル、トリヘテロアリールメチル、トリヘテロシクレメチル、アリール、複素環基、ヘテロアリール、アルキルトリアルキル、アルキルヘテロアルキルメチル、ジアリールアルキルメチル、アダマンチル、ジアルキルアダマンチル、トリアルキルアリール、トリエチルメチル、ジメチルエチル、トリメチルフェニル、トリアルキルフェニル、トリイソプロピルフェニル、ポリマー結合アルキルまたはアリールであるか、あるいは式4：

【化9】



20

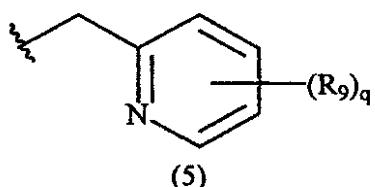
30

（式中、各R₈はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、およびpは、0～4までの整数である。）

40

の化合物またはその塩であるか、あるいは式5：

【化10】



（式中、各R₉はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置

50

換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級または3級アミン、またはハロゲン原子であり、およびqは、0～4までの整数である。)

の化合物である。好ましくはqは2または3である。

【0042】

Xが式4の化合物であれば、pは0または1である。pが1であれば、R₈は、好ましくは-OCH₃または-OCHF₂である。Xが式5の化合物でありかつqが2であれば、R₉はそれぞれ、好ましくは-CH₃、-OCH₃、-OCH₂C(F)₃または-OCH₅H₁₁である。qが3であれば、R₉は、好ましくは-CH₃または-OCH₃である。
10

【0043】

この態様のもう一つ的好ましい方法では、Yは、-NR₆R₇あるいは式4または式5の化合物である。Yが式4の化合物であれば、pは好ましくは0または1である。pが1であれば、R₈は好ましくは-OCH₃または-OCHF₂である。Yが式5の化合物であれば、R₉はそれ各自好ましくは-CH₃、-OCH₃、-OCH₂C(F)₃または-OCH₅H₁₁である。qが3であれば、R₉は好ましくは-CH₃または-OCH₃である。

【0044】

この態様の別の好ましい方法では、R₁はアリールまたはアルキルである。より好ましい方法では、R₁はメチルである。

【0045】

この態様のもう一つ的好ましい方法では、R₂はアリールまたはアルキルである。より好ましい方法では、R₂はフェニルである。

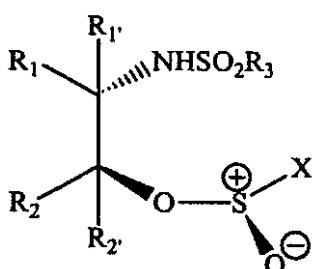
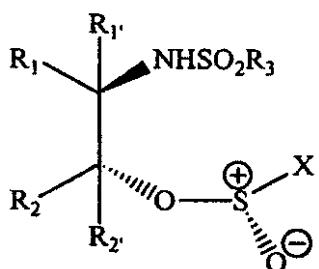
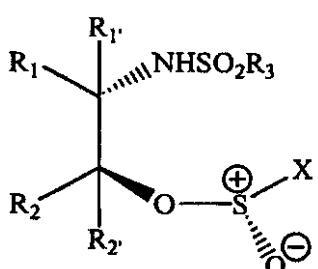
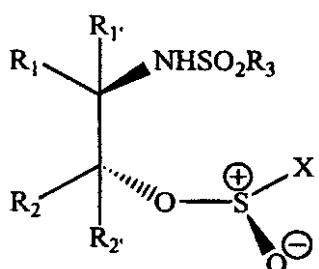
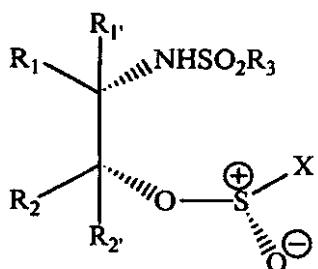
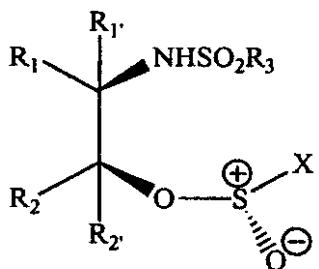
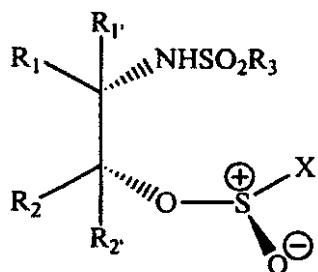
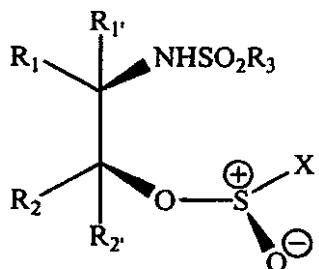
【0046】

この態様の他の好ましい方法では、R₃は、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキル（例えば、ハロゲン化フェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、1,3,5-トリメチルフェニル、(tert--ブチル)フェニル、2-メシチル、トルイルまたは1,3,5-トリイソプロピルフェニル）またはアリール（例えば、フェニルおよびビフェニル）である。より好ましい方法では、R₃は、2-メシチル、トルイル、トリ-イソプロピルまたはポリマー結合アリールもしくはアルキルである。
20

【0047】

この態様の好ましい方法では、式1の化合物は立体異性的に純粋でかつ以下の立体異性体のうちの1を有する。

【化11】



10

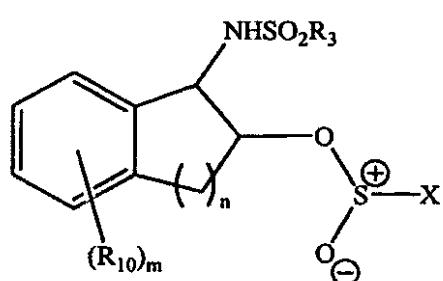
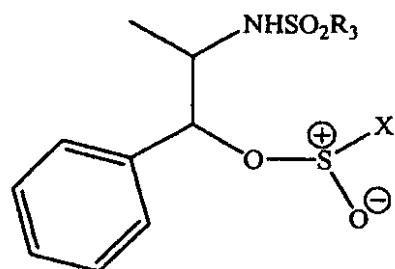
20

30

【0048】

この態様の別の好ましい方法では、式1の化合物は以下の構造を有する。

【化12】



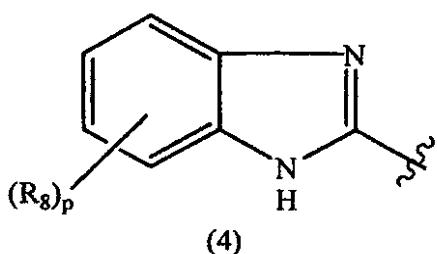
40

前記式中、XおよびR₃はそれぞれ前記の意味を表し、およびR₁₀はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級もしくは3級アミン、複素環基またはハロゲン原子であり、nは、1~4までの整

50

数であり、およびmは、0～4までの整数である。好ましい方法では、nは1であり、およびmは0、1または2であり、およびR₃は、tert-ブチル、トリアルキルメチル、トリヘテロアルキルメチル、トリアリールメチル、トリヘテロアリールメチル、トリヘテロシクロメチル、アリール、複素環基、ヘテロアリール、アルキルトリアルキル、アルキルヘテロアルキルメチル、ジアリールアルキルメチル、アダマンチル、ジアルキルアダマンチル、トリアルキルアリール、トリエチルメチル、ジメチルエチル、トリメチルフェニル、トリアルキルフェニル、トリイソプロピルフェニル、ポリマー結合アルキルもしくはアリールであるか、または式4：

【化13】



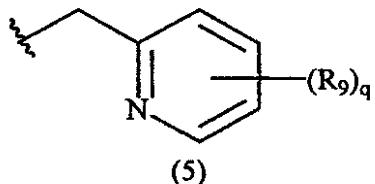
10

(式中、R₈はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級もしくは3級アミンまたはハロゲン原子であり、およびpは0～4までの整数である。)

20

の化合物またはその塩、または式5：

【化14】



30

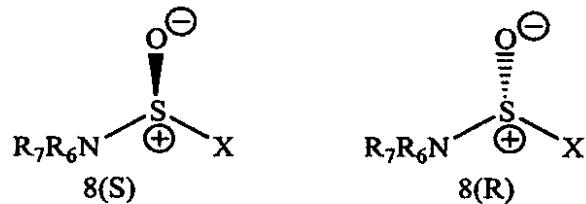
(式中、R₉はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級もしくは3級アミンまたはハロゲン原子であり、およびqは0～4までの整数である。)

の化合物である。好ましい方法では、式6または7の化合物は立体異性的に純粋である。

【0049】

この態様の好ましい方法では、式2の化合物は、式8で表されるものである。その立体異性体を以下に示す。

【化15】



40

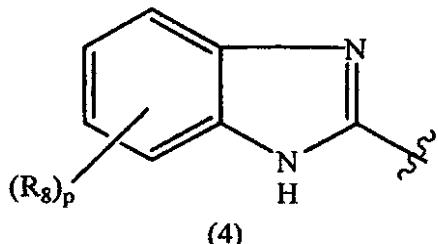
【0050】

この態様の特に好ましい方法では、Xは、フェニル、4-メチルフェニル、tert-ブチル、アダマンチル、トリメチルフェニル、ピリジルまたはトリアルキルメチル、トリイソプロピルフェニル、トリアルキルフェニル、テトラアシリルフェニル、またはペンタアルキルフ

50

エニル、トリヘテロアルキルメチル、トリアリールメチル、トリヘテロアリールメチル、トリヘテロシクレメチル、アリール、複素環基、ヘテロアリール、アルキルトリアルキル、アルキルヘテロアルキルメチル、ジアリールアルキルメチル、ジアルキルアダマンチル、トリアルキルアリール、トリエチルメチル、ジメチルエチル、トリアルキルフェニル、トリイソプロピルフェニル、ポリマー結合アルキルもしくはアリールであるか、または式4：

【化16】

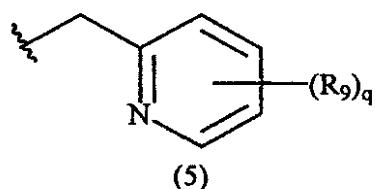


10

(式中、 R_8 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級もしくは3級アミンまたはハロゲン原子であり、およびpは0~4までの整数である。) の化合物またはその塩、または式5：

20

【化17】



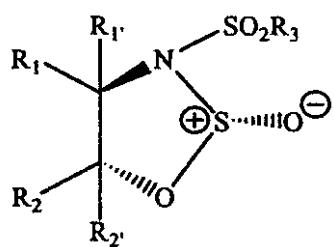
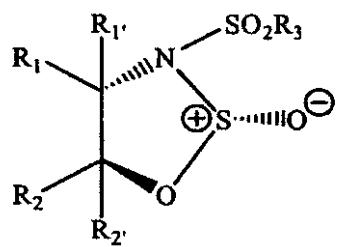
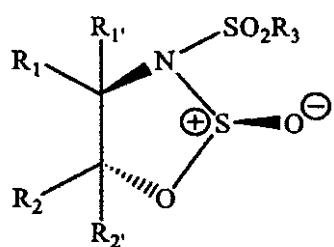
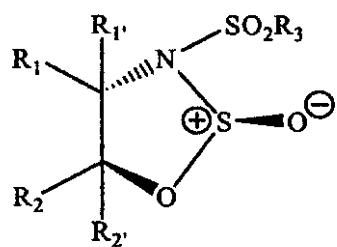
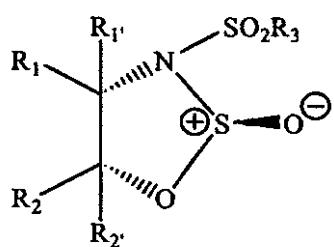
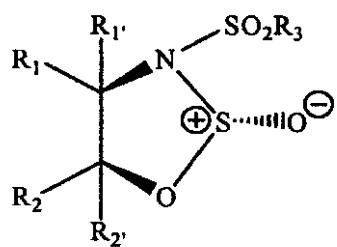
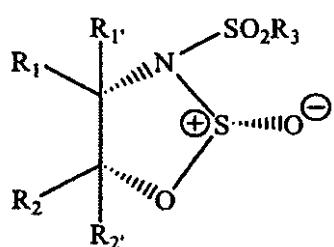
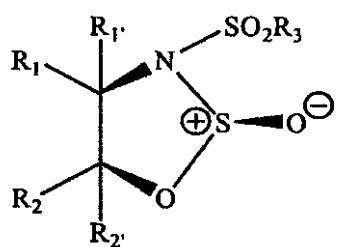
30

(式中、 R_9 はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、1級、2級もしくは3級アミンまたはハロゲン原子であり、およびqは0~4までの整数である。) の化合物である。もう一つの好ましい方法では、 R_6 および R_7 のうち少なくとも1が水素である。更に好ましい方法では、 R_6 および R_7 が共に水素である。

【0051】

この方法の別の好ましい方法では、式3の化合物が以下の立体異性体のうち1を有する。

【化18】



10

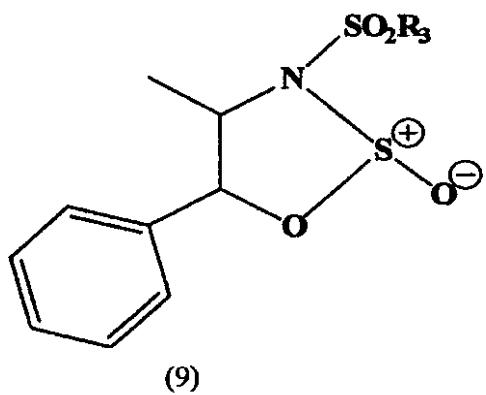
20

30

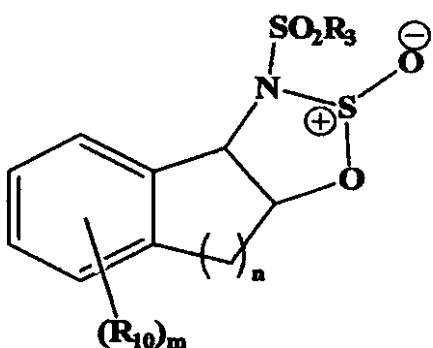
【0052】

この態様の特に好ましい方法では、式3の化合物が以下の構造のうち1を有する。

【化19】



(9)



(10)

40

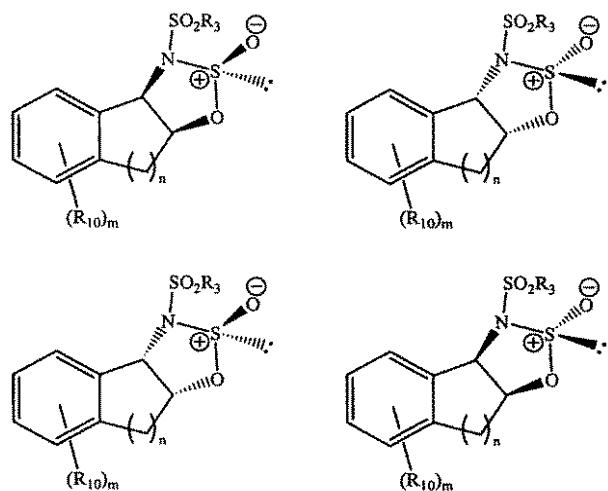
(式中、R₃、R₁₀、mおよびnは上述の意味を表す。)

【0053】

化合物10に関し、nが1のとき、その化合物の立体化学は、好ましくはシスである。その2種の異性体を以下に示す。

50

【化20】

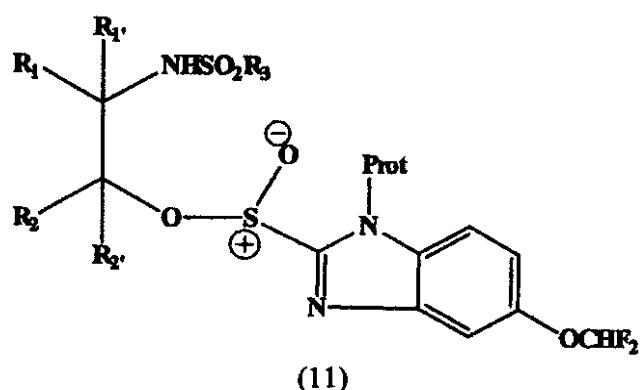


10

【0054】

この態様の特別な方法は、パントプラゾールまたはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法であり、式11：

【化21】



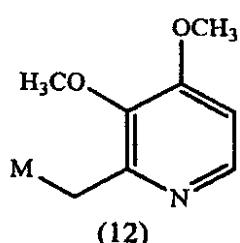
20

30

(式中、R₁、R₂、R_{1'}およびR_{2'}は上述の意味を表し、およびProtは保護基（例えば、アミナルもしくはスルファンアミド）である。)

の化合物を、式12：

【化22】

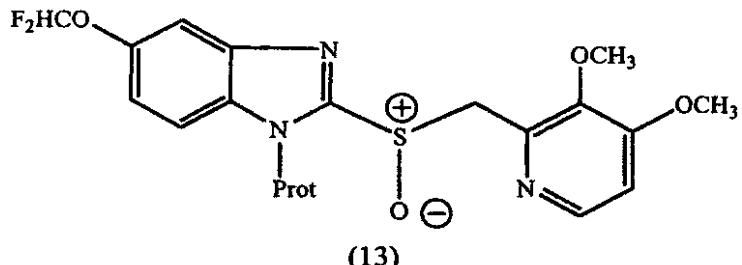


40

(式中、Mは上述の意味を表す。)

の化合物と、式13：

【化23】

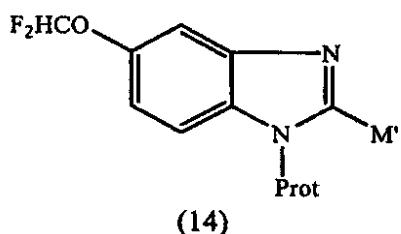


の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させること、および任意に、式13の化合物を、protを水素原子またはカチオン（例えば、 Na^+ または K^+ ）で置き換えることができる試薬と接触させることを包含する。 10

【0055】

好みしい方法では、前記式11の化合物は、前記式3の化合物を式14：

【化24】



（式中、M'は上述の意味を表す。）

の化合物と、前記式11の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることによって調製される。

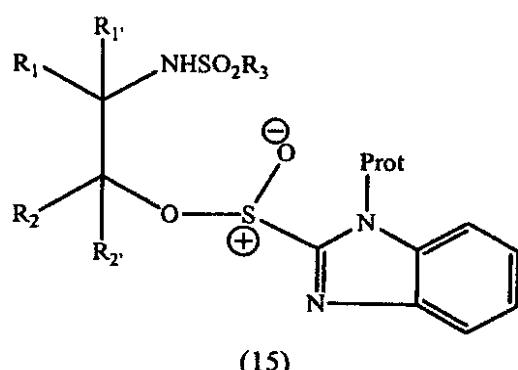
【0056】

もう一つの好みしい方法では、前記式11および13の化合物は、鏡像異性的に純粋である。

【0057】

この態様の更に具体的な方法は、ランソプラゾールまたはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法であり、式15： 30

【化25】



（式中、R₁、R₂、R_{1'}、R_{2'}およびProtは、上述の意味を表す。）
の化合物を、式16：

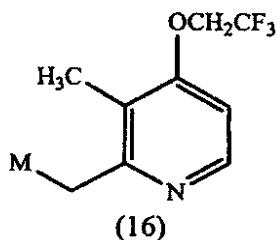
【化26】

10

20

30

40

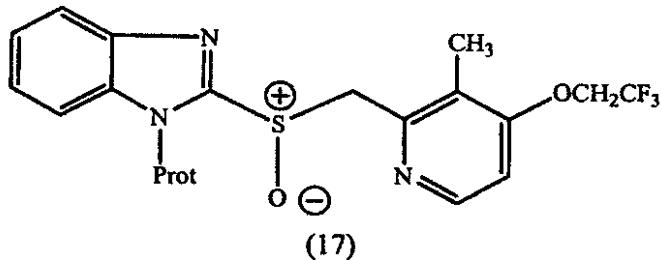


(式中、Mは上述の意味を表す。)

の化合物と、式17：

10

【化27】



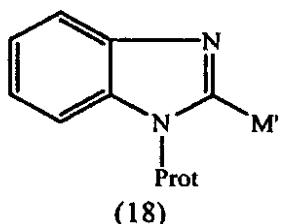
の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させること、および任意に、式17の化合物を、protを水素原子またはカチオンで置き換えることができる試薬と接触させることを包含する。

20

【0058】

好みしい方法では、前記式15の化合物は、前記式3の化合物を式18：

【化28】



30

(式中、M'は上述の意味を表す。)

の化合物と、前記式15の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることによって調製される。

【0059】

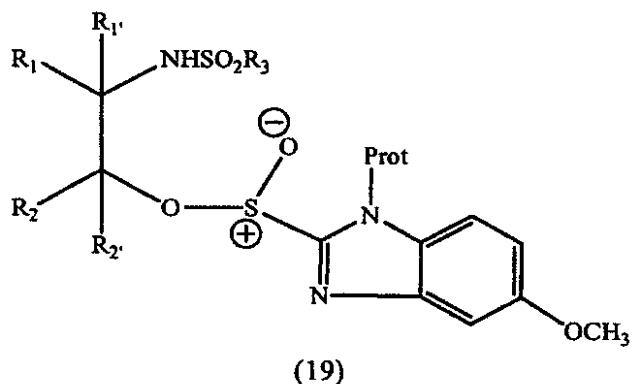
更に好みしい方法では、前記式15および17の化合物は、鏡像異性的に純粋である。

【0060】

この態様の更に具体的な方法は、オメプラゾールまたはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法であり、式19：

40

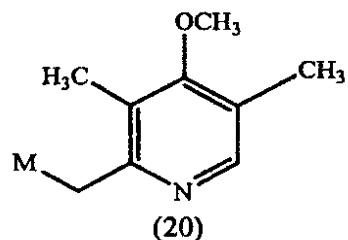
【化29】



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ およびProtは、上述の意味を表す。)
の化合物を、式20：

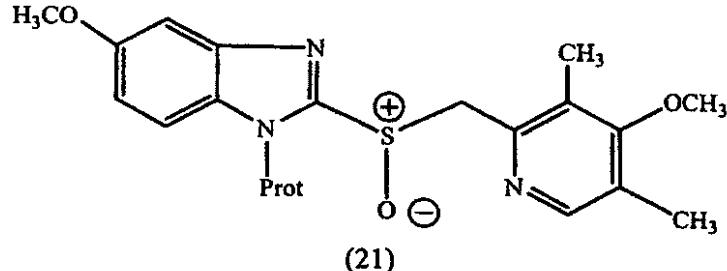
【化30】



20

(式中、Mは上述の意味を表す。)
の化合物と、式21：

【化31】



30

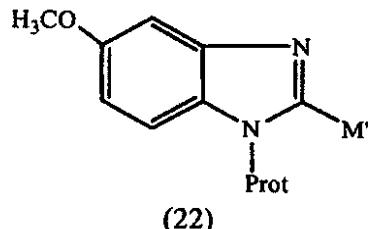
の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させること、および任意に、式21の化合物を、protを水素原子またはカチオンで置き換えることができる試薬と接触させることを包含する。

【0061】

好みしい方法では、前記式19の化合物は、前記式3の化合物を式22：

【化32】

40



(式中、M'は上述の意味を表す。)

の化合物と、前記式19の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることによって

50

調製される。

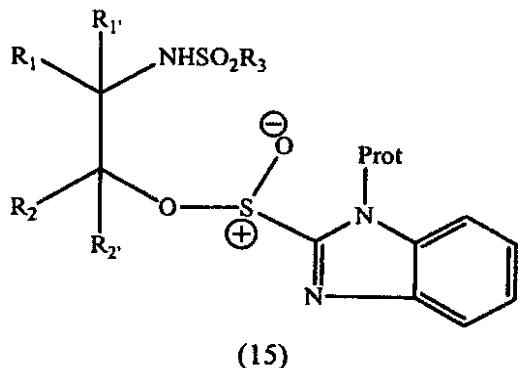
【0062】

更に好ましい方法では、前記式19および21の化合物は、鏡像異性的に純粋である。

【0063】

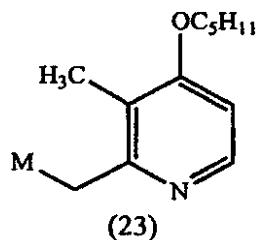
この態様の更に具体的な方法は、ラベプラゾールまたはその誘導体、プロドラッグ、塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態の製造方法であり、式15：

【化33】



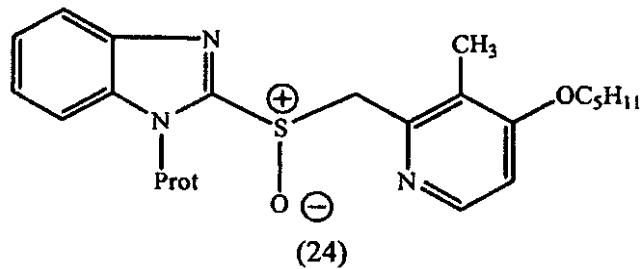
(式中、R₁、R₂、R_{1'}、R_{2'}およびProtは、上述の意味を表す。) の化合物を、式23：

【化34】



(式中、Mは上述の意味を表す。) の化合物と、式24：

【化35】



の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させること、および任意に、式24の化合物を、protを水素原子またはカチオンで置き換えることができる試薬と接触させることを含める。

【0064】

好ましい方法では、前記式15の化合物は、前記式3の化合物を式18：

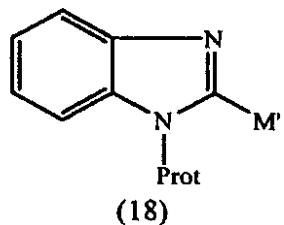
【化36】

10

20

30

40



(式中、M'は上述の意味を表す。)

の化合物と、前記式23の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることによって 10
調製される。

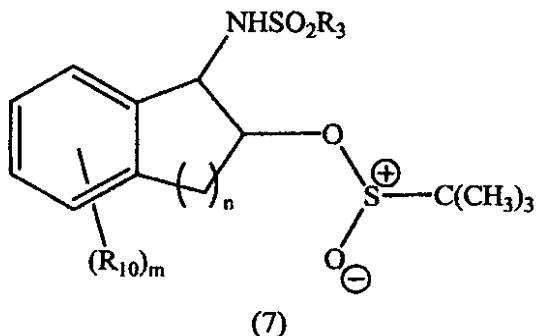
【0065】

更に好ましい方法では、式23および25の化合物は、鏡像異性的に純粋である。

【0066】

本発明の第二の態様は、スルフィンアミドおよびスルホキシドを製造するのに特に有用な種々の化合物を包含する。例えば、本発明は、下式7の化合物およびその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態を包含する。

【化37】



[前記式中、R₃はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基または-NR₄R₅（ここでR₄およびR₅は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成するか、またはR₄およびR₅はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。）であり、R₁₀はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級もしくは3級アミン、複素環基またはハロゲンであり、nは、1～4までの整数であり、およびmは、0～4までの整数である。]

【0067】

前記式7の好ましい化合物では、R₃が、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル（例えば、ハロゲン化フェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-メシチル、トルイル、4-(tert-ブチル)フェニルまたは2,4,6-トリイソプロピルフェニル）またはアリール（例えば、フェニルおよびビフェニル）である。より好ましい化合物では、R₃が、2-メシチルまたはトルイルである。

【0068】

前記以外の好ましい式7の化合物において、R₁₀はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換のアリールである。より好ましい式7の化合物では、R₁₀はそれぞれ独立して、アルキル、アラルキルまたはアリールである。

10

20

30

40

50

【0069】

好み式7の化合物において、nは1であり、そしてmは0、1または2である。

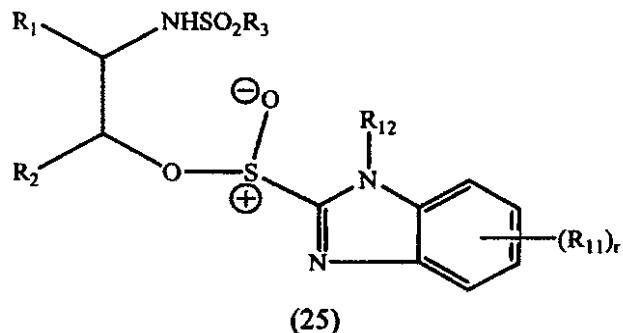
【0070】

好み式7の化合物は立体異性的に純粋である。

【0071】

本発明は、下式25の化合物およびその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異的に純粋な形態を更に包含する。

【化38】



10

[前記式中、R₁およびR₂は合わせて環状構造（例えば、置換もしくは非置換の複素環基またはアリール）を形成するか、あるいはR₁およびR₂はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、R₃は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、または-NR₄R₅（ここでR₄およびR₅は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成するか、またはR₄およびR₅はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。）であり、R₁₁はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級もしくは3級アミン、複素環基またはハロゲンであり、R₁₂は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィドまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、あるいはスルフィドであり、およびrは、0～4までの整数である。]

20

30

30

【0072】

前記式25の好みの化合物では、nは1であり、mは0、1または2であり、およびrは2または3である。

【0073】

前記式25の更に好みの化合物では、R₁は、フェニルまたは低級アルキルである。特別な化合物では、R₁は、メチルである。

40

【0074】

前記式25の更に好みの化合物では、R₂は、フェニルまたは低級アルキルである。特別な化合物では、R₂は、フェニルである。

【0075】

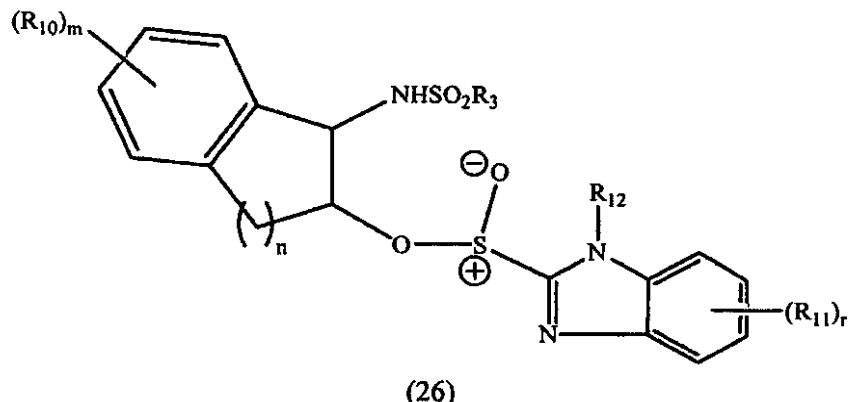
前記式25の更に好みの化合物では、R₃は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル（例えば、ハロゲン化フェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、1,3,5-トリメチルフェニル、(tert-ブチル)フェニル、2-メシチル、トルイルまたは1,3,5-トリイソプロピルフェニル）またはアリール（例えば、フェニルおよびビフェニル）である。特別な化合物では、R₃は、2-メシチルまたはトルイルである。

50

【0076】

式25の特に好ましい化合物は、式26で表されるもの、およびその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態である。

【化39】



10

[前記式中、 R_{11} はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、1級、2級もしくは3級アミン、複素環基またはハロゲンであり、 R_{12} は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基であるか、あるいはスルフィドであり、およびrは、0~4までの整数である。]

20

【0077】

式26の好ましい化合物において、 R_{12} は、保護基である。

【0078】

前記式26の好ましい化合物では、 R_{11} はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のエーテルである。

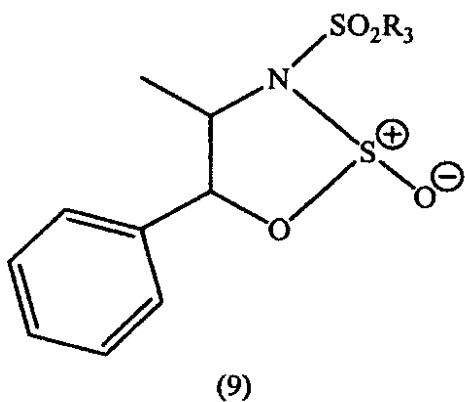
【0079】

前記式26の好ましい化合物では、nは1であり、mは0、1または2であり、およびrは2または3である。

【0080】

本発明は、下式9の化合物およびその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態を更に包含する。

【化40】



40

[前記式中、 R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、ポリマー結合アルキルもしくはアリール

50

、または $-NR_4R_5$ である（ここで R_4 および R_5 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成するか、または R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。）。】

【0081】

好み前記式9の化合物において、 R_3 は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル（例えば、ハロゲン化フェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-メシチル、トルイル、4-(tert-ブチル)フェニルまたは2,4,6-トリイソプロピルフェニル）またはアリール（例えば、フェニルおよびビフェニル）である。より好み化合物では、 R_3 は、2-メシチルまたはトルイルである。

10

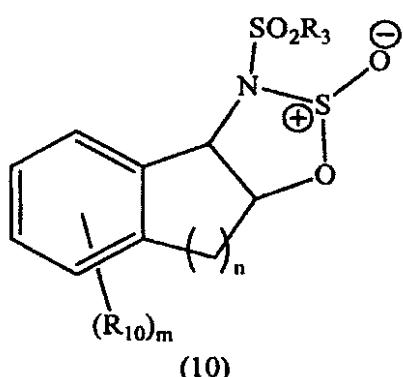
【0082】

好み前記式9の化合物は、立体異性的に純粋である。

【0083】

本発明は、下式10の化合物およびその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態を更に包含する。

【化41】



20

[前記式中、 R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、ポリマー結合アルキルもしくはアリール、または $-NR_4R_5$ である（ここで R_4 および R_5 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成するか、または R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基であり、 R_{10} はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、1級、2級もしくは3級アミンまたはハロゲン原子であり、nは、1~4までの整数であり、およびmは、0~4までの整数である。）。】

30

【0084】

好み前記式10の化合物において、 R_3 は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル（例えば、ハロゲン化フェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-メシチル、トルイル、4-(tert-ブチル)フェニルまたは2,4,6-トリイソプロピルフェニル）またはアリール（例えば、フェニルおよびビフェニル）である。より好み化合物では、 R_3 は、2-メシチルまたはトルイルである。

40

【0085】

別の好み式10の化合物では、nは1であり、そしてmは0、1または2である。

【0086】

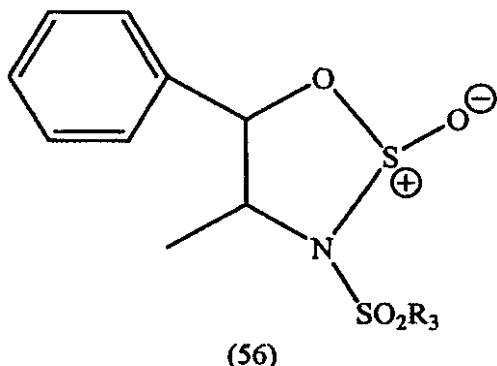
前記式10の好み化合物は、立体異性的に純粋である。

【0087】

50

本発明は、下式 5 6 の化合物およびその塩、溶媒和化合物、包接化合物または立体異性的に純粋な形態を更に包含する。

【化 4 2】



10

[前記式中、 R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基、ポリマー結合アルキルもしくはアリール、または $-NR_4R_5$ である（ここで R_4 および R_5 は、これらと結合している窒素原子と合わせて複素環基を形成するか、または R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のエーテル、置換もしくは非置換のスルフィド、置換もしくは非置換の複素環基である。）。

20

【0088】

好ましい前記式 5 6 の化合物において、 R_3 は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル（例えば、ハロゲン化フェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-メシチル、トルイル、4-(tert-ブチル)フェニルまたは2,4,6-トリイソプロピルフェニル）またはアリール（例えば、フェニルおよびビフェニル）である。より好ましい化合物では、 R_3 は、2-メシチルまたはトルイルである。

30

【0089】

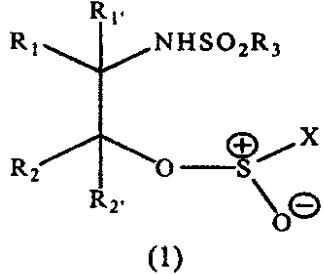
前記式 5 6 の好ましい化合物は、立体異性的に純粋である。

【0090】

4.1. スルフィンアミドおよびスルホキシドの調製

一般に、スルフィンアミドおよびスルホキシドは、本発明では、式 1：

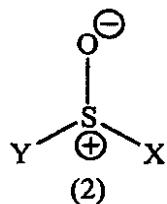
【化 4 3】



40

（式中、 R_1 、 R_2 、 $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 R_3 および X は、前述と同じ意味を表す。）の化合物を、硫黄 - 酸素結合を開裂する試薬と接触させて、式 2：

【化 4 4】



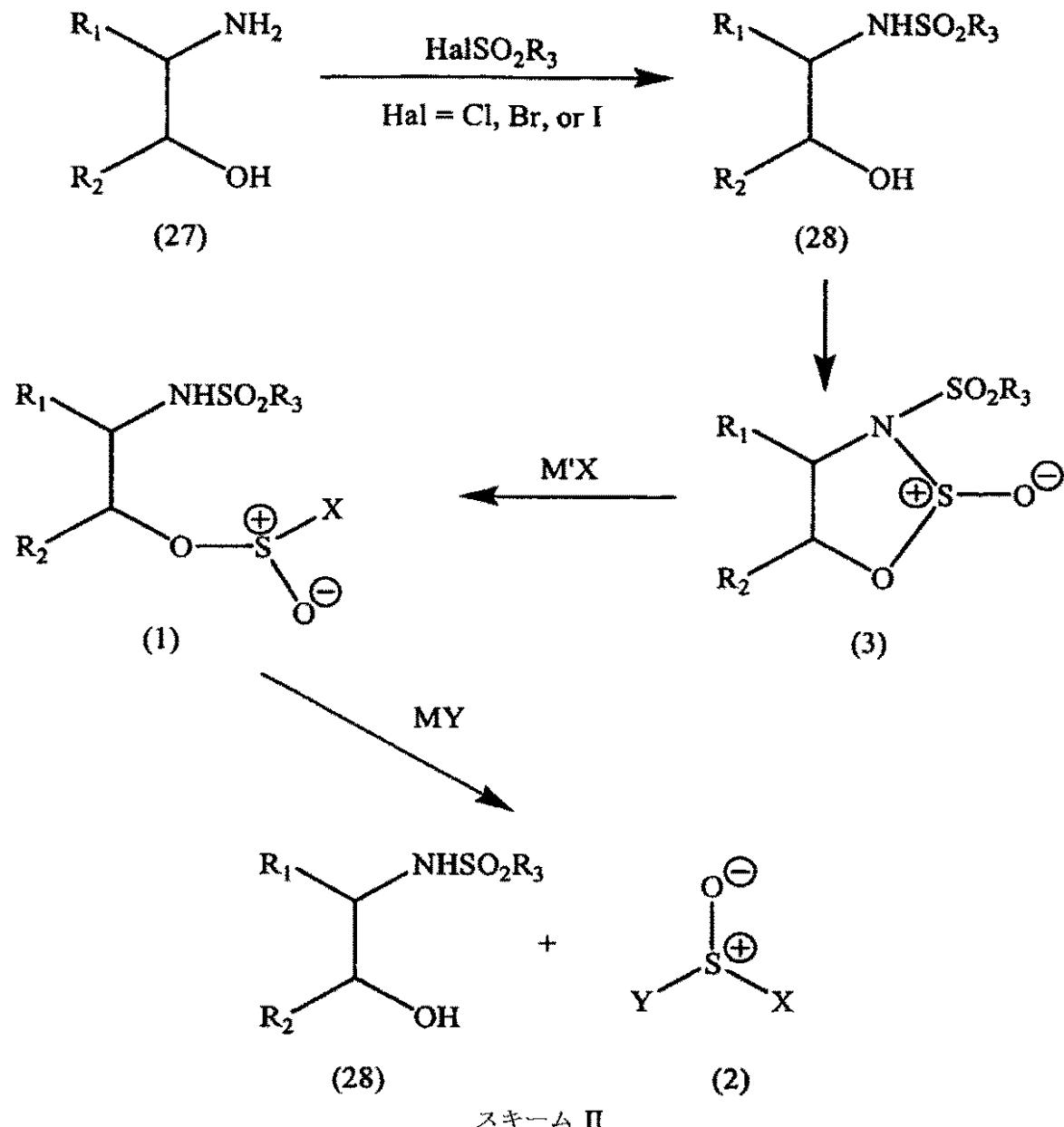
の化合物を提供することによって調製される。本発明の好ましい方法では、前記式1および2の化合物は立体異性的に純粋である。

【0091】

10

本発明の特別な方法は、以下のスキームIIで表される。

【化45】



【0092】

スキームIIに示すように、式27の化合物を、式 HalSO_2R_3 の化合物（ここで、 Hal は、ハロゲンであり、および R_1 、 R_2 、 R_1 および R_3 は、前述と同じ意味を表す。）と、式28の化合物を形成するのに好適な条件下で接触させる。 HalSO_2R_3 の

50

例としては、限定されないが、*p*-トルエンスルホニルクロライドおよびメチルスルホニルクロライドが挙げられる。当業者に分かるように、この反応を生じさせるのに十分な特別な条件は、反応させる特定の化合物に依存する。好適な条件は、熟練した化学者には容易に分かるであろう。一例としては、トリエチルアミンが、非限定的には塩化メチレンなどの溶媒と一緒に使用される。

【0093】

前記式28の化合物を次に、5員環を形成し得る試薬と接触させて化合物3を提供する。このような試薬の一例は、好適な溶媒中の塩基を有するSOCl₂である。前記塩基の例は、限定されないが、トリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミン）、ピリジン、イミダゾール、キノリン、およびこれらの誘導体を包含する。好適な溶媒の例としては、限定されないが、THF、メチル-THF、CH₂Cl₂、ClCH₂CH₂Cl、トルエン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジオキサン、MTBE/THF、DMEおよび他の溶媒混合物が挙げられる。式3の化合物を形成するのに使用できる試薬の別の例は、非限定的にTHFなどの溶媒中の2,4,6-コリジンまたは置換ピリジンまたはピリジン類似体である。

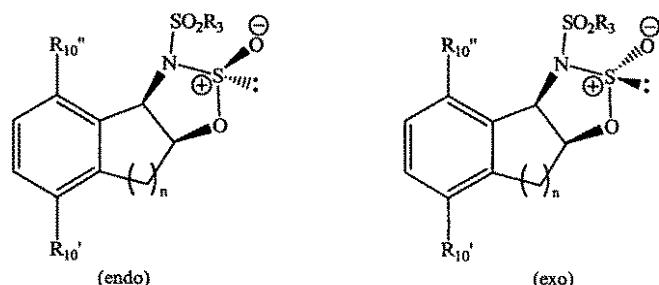
【0094】

以下に示す式3の特定の化合物の形成に関する様々な試薬および反応条件およびその立体化学の影響を表1に表す。

【化46】

10

20



【表1】

表 1

R_3	R_{10}' および R_{10}''	n	塩 基	Endo : Exo比 (特に断りのない限り -45°C の溶媒)
4-メチルフェニル	H	1	トリエチルアミン	75:25 (THF)
"	"	1	トリエチルアミン	62:38 (THF/CH ₂ Cl ₂ 1:1)
"	"	1	トリエチルアミン	87:13 (CH ₃ CN)
"	"	1	トリエチルアミン	73:27 (EtOAc)
"	"	1	イミダゾール	70:30 (THF)
"	"	1	1-メチルイミダゾール	75:25 (THF)
"	"	1	ピリジン	75:25 (THF)
"	"	1	2,6-ルチジン	85:15 (THF)
"	"	1	2,4,6-コリジン	91:9 (THF)
"	"	1	2,6-ジ- <i>t</i> -ブチルピリジン	3:97 (THF)

10

20

【表 2】

R_3	R_{10}' および R_{10}''	n	塩 基	Endo : Exo比 (特に断りのない限り-45°Cの溶媒)
"	"	1	4-Me-2,6-t-Bu- ピリジン	20:80 (THF) (-20°C)
"	"	1	4-t-ブチルピリジン	84.3:15.7 (THF)
"	"	1	2,6-ジメトキシピリジン	15.8:84.2 (CH ₂ Cl ₂ , 0°C)
"	"	1	キナルジン	87:13 (THF)
"	"	1	レビジン	88:12 (THF)
"	CH ₃	1	ピリジン	97:3 (THF)
"	H	2	ピリジン	97:3 (THF)
"	"	1	4-ピコリン	78:22 (THF)
2-メシチル	H	1	トリエチルアミン	85:15 (THF)
"	"	1	トリイソプロピルアミン	66.7:33.3 (THF)
"	"	1	ジエチルアニリン	2:98 (CH ₂ Cl ₂ , -15°C)
"	"	1	ジエチルアニリン	37:63 (THF, -20°C)
"	"	1	トリフェニルアミン	No reaction
"	"	1	イミダゾール	82:18 (THF)
"	"	1	2-メチルイミダゾール	85.7:14.3 (THF)
"	"	1	2-エチルイミダゾール	66:33
"	"	1	ピリジン	90:10 (THF)
"	"	1	2-フェニルピリジン	83:17 (THF)
"	"	1	2,4,6-コリジン	93:7 (THF)
"	"	1	2,6-ジメトキシピリジン	2:98 (CH ₂ Cl ₂ , -15°C)
"	"	1	2,6-ジメトキシピリジン	75:25 (THF, -45°C - r.t.)
"	"	1	レビジン	94:6 (THF)
2,4,6-トリイソプロピル フェニル	H	1	トリエチルアミン	87:13 (THF)
"	"	1	2,4,6-コリジン	95:5 (THF)

【表3】

10

20

30

40

R_3	R_{10}' および R_{10}''	n	塩 基	Endo : Exo比 (特に断りのない限り-45°Cの溶媒)
4- <i>t</i> -ブチルフェニル	H	1	トリエチルアミン	80:20 (THF)
"	"	1	トリエチルアミン	40:60 (CH_2Cl_2)
4-メチルフェニル	CH_3	1	トリエチルアミン	85.7:14.3 (CH_2Cl_2)

【0095】

10

スキームIIに示すように、化合物3の環は、有機金属試薬と接触させることによって選択的に開環されて、式1の化合物を与える。有機金属試薬の例は、限定されないが、式: $M'X$ で表されるものを包含する。ここで、前記式 $M'X$ の M' は、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cu であるか、または式: CdZ'、BaZ'、MgZ'、ZnZ'、AlZ'₂、MnZ'、InZ' もしくはCuZ'、またはTi(OR_1)₃Z'またはTi(OR_1)₄（ここで、Zは、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基であり、および R_1 は前述と同じ意味を表す。）。

【0096】

20

次に、式1の化合物の硫黄-酸素結合を、式MYの化合物と接触させることにより開裂して、式2のスルフィンアミドまたはスルホキシドを得る。MYは、MZと同一または異なるついてよい。Mは、Al、Ba、Li、Na、K、Mg、Mn、Zn、Cd、In、Cu であるか、または式: CdZ、BaZ、MgZ、ZnZ、AlZ₂、MnZ、InZ もしくはCuZ、またはTi(OR_1)₃ZまたはTi(OR_1)₄（ここで、Zは、Cl、Br、I、アリール、アラルキルまたは複素環基であり、および R_1 は前述と同じ意味を表す。）などの金属である。

【0097】

30

式MYの実際の化合物に依存して、スキームIIのこの最後の反応は、様々な異なるスルホキシドおよびスルフィンアミド、特に、立体異性的に純粋なスルホキシドおよびスルフィンアミドを提供し得る。例えば、MYがNH₂Li/NH₃のとき、この方法を使用して、立体異性的に純粋なアルキル-（例えば、*tert*-ブチル）、アリール-（例えば、トルイール）、ヘテロアルキル-（例えば、*tert*-ブチルアミノ）、複素環基式（例えば、テトラヒドロフリル）またはヘテロアリール-（例えば、ピリジル）スルフィンアミドを提供することができる。

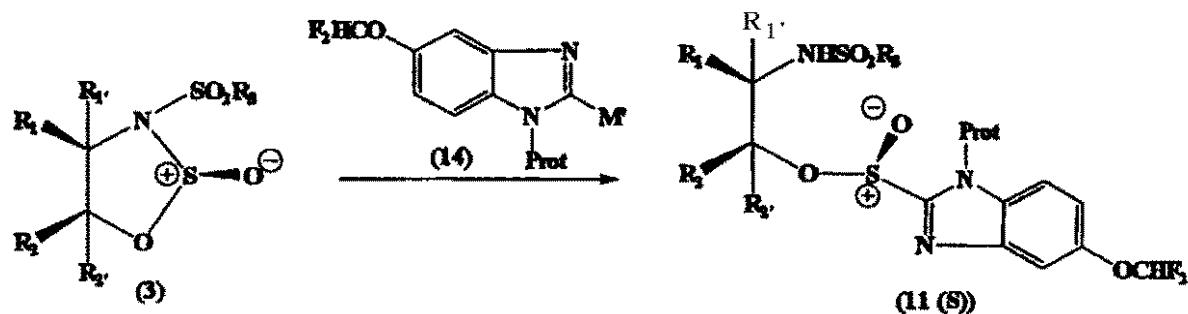
【0098】

40

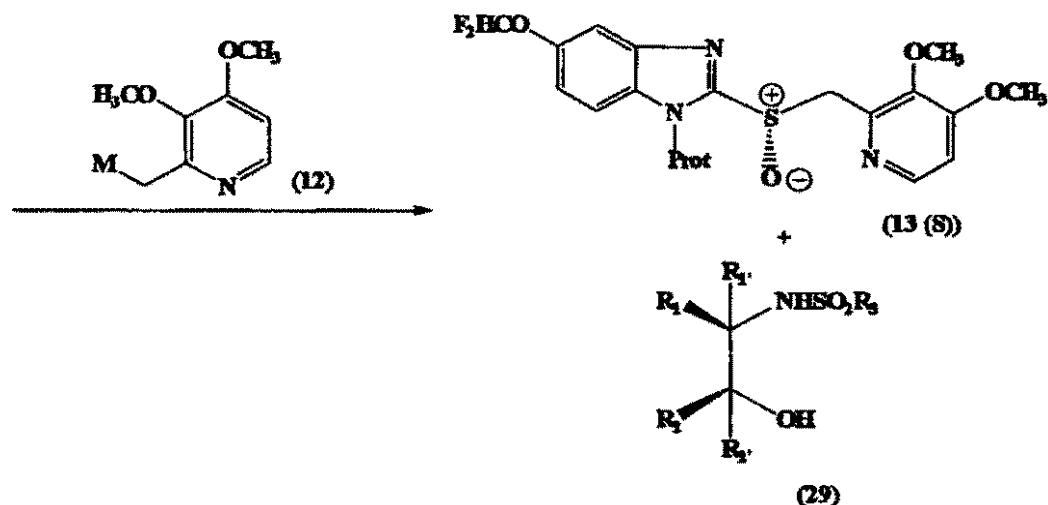
本発明の特定の方法は、鏡像異性的に純粋なパントプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾールおよびラベプラゾール、およびその製剤的に容認できる塩、溶媒和化合物、包接化合物、水和物、プロドラックおよび立体異性的に純粋な形態を製造するのに使用してよく、これを以降のスキームIII~VIにそれぞれ表す。各スキームにおいて、式3の化合物の立体化学は、出発材料の対応する立体化学を単に変更することによって最終生成物の立体化学を変化できるということを強調するために相違している。以降の全てのスキームに示すように、以降に示すものは、例として挙げているのであって、本発明の範囲を限定するものではない。

【0099】

【化47】



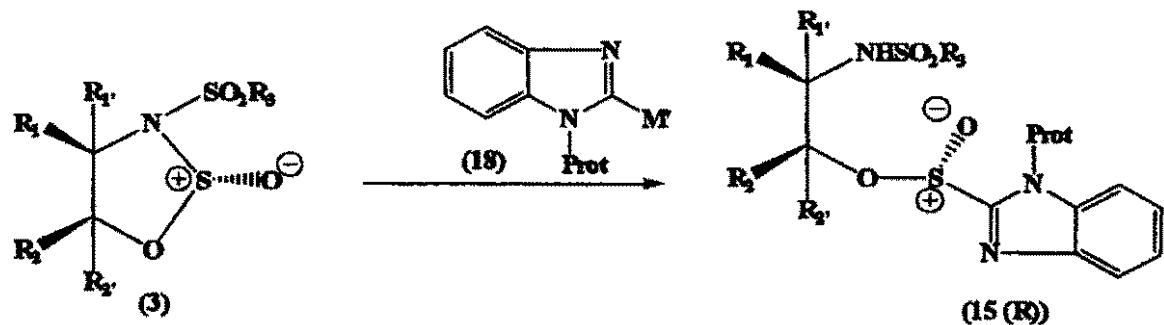
10



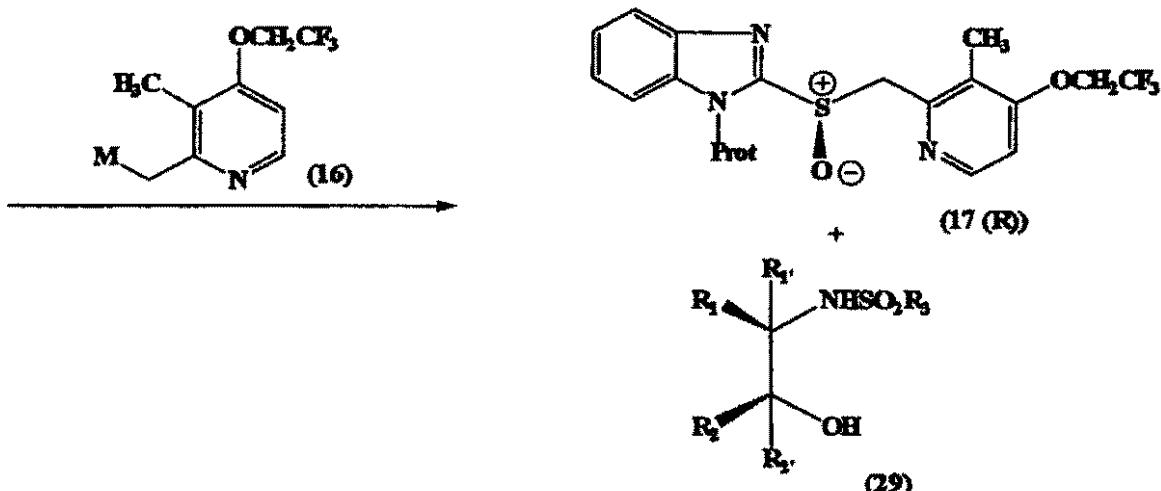
20

スキーム III

【化48】



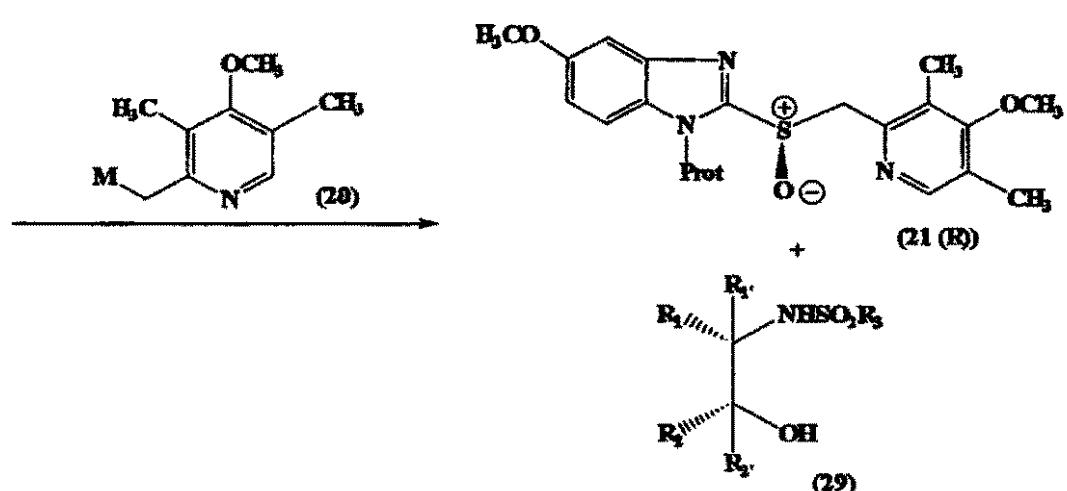
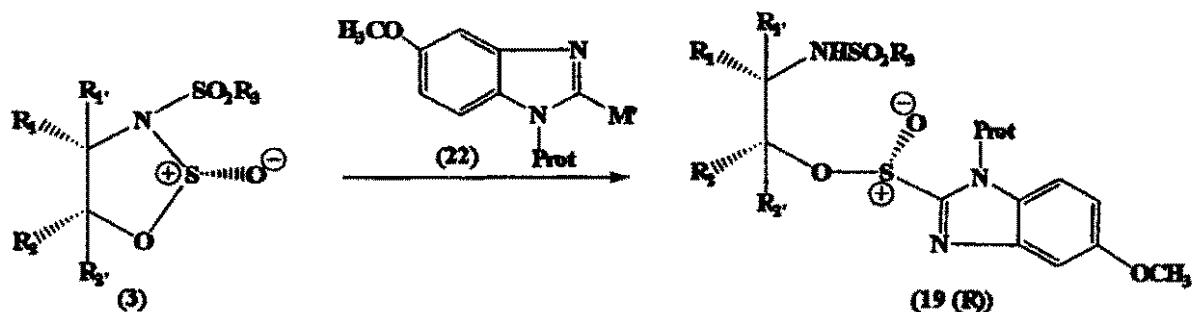
10



20

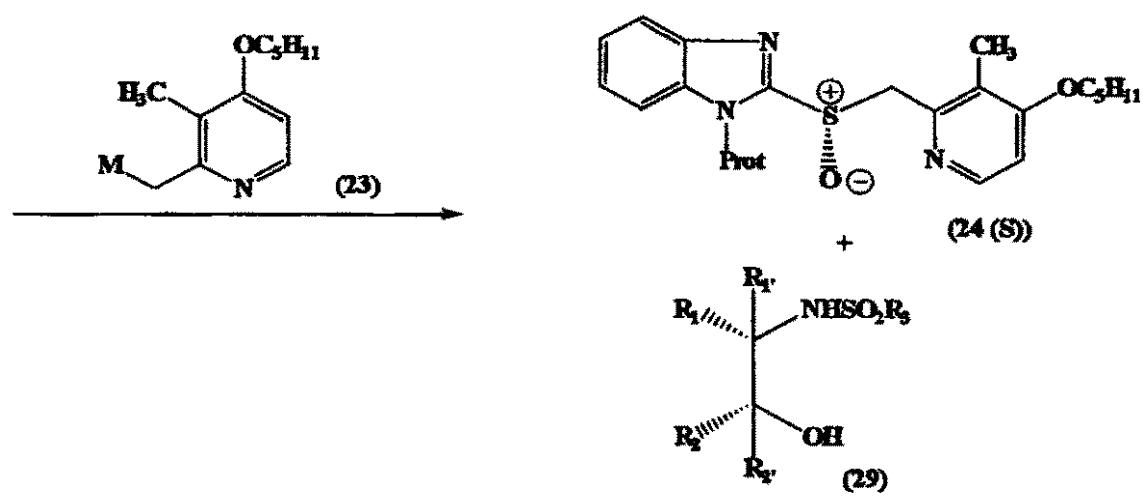
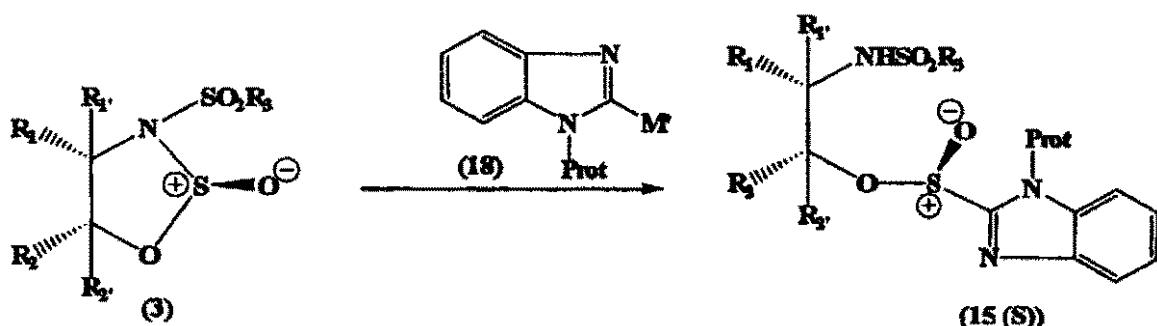
スキーム IV

【0 1 0 0】
【化 4 9】



スキーム V

【化 5 0】



スキーム VI

【0101】

各スキームIII～VIにおいて、MおよびM'は前述と同じ意味を表し、およびProtは保護基である。好適な保護基は、当該分野で公知であって、限定されないが、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂OCH₃、アルキルスルホニルおよびアリールスルホニルを包含する。

【0102】

これらのスキームそれぞれで使用される試薬は、市販されているか、あるいは容易に調製される。例えば、各スキームIII～VIの第1段階で使用されるベンズイミダゾール金属接合体（すなわち、化合物14、18、22および18）は、当該分野で公知の方法により調製され得る。例えば、エム・アバーブリ(M. Abarbri)ら著、Tetrahedron Lett. (1999年) 40、7449～7453頁およびエム・アバーブリら著、J.Org.Chem.(2000年)65、4618～4634頁を参照。保護されたベンズイミダゾールの合成も周知である。例えば、ジェイ・シー・シー(J. C. Sih)ら著、J. Med. Chem.(1991年)34、1049～1062頁およびエム・ピー・シン(M. P. Shingh)ら著、Heterocycles(1993年)36、971～985頁を参照。各スキームの第2段階で使用されるピリジニル金属接合体（すなわち、化合物12、16、20および23）も周知の方法を用いて容易に調製される。例えば、ケイ・ユー・バルデニウス(K. U. B aldenius)およびエイチ・ビー・ケイガン(H. B. Kagan)著、Tetrahedron:Asym. (1999年) 1、597～610頁を参照。

【0103】

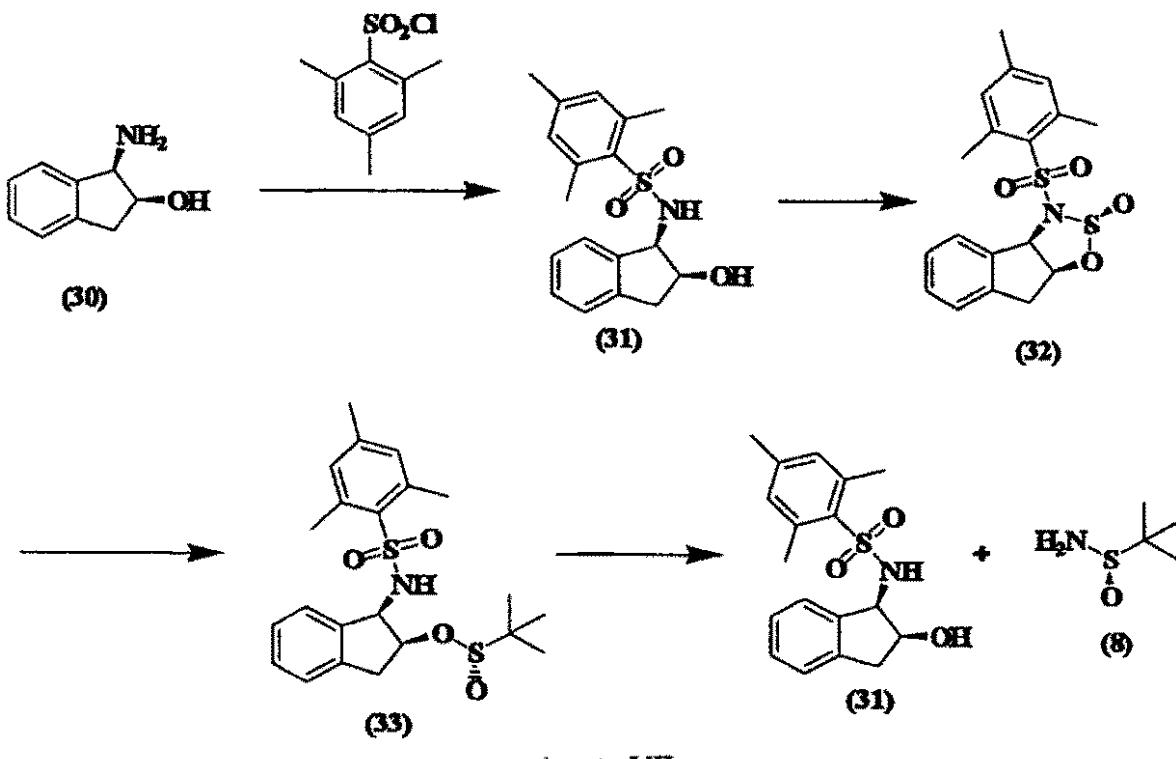
5. 実施例

本発明の特定の態様を、以降の非限定的な実施例によって説明する。

5.1. 実施例1：1,2,3-オキサゾリジン-S-オキサイドを介したスルフィンアミドの不斉合成

スキームIIに示す一般的なアプローチの例を以降に示す。これは、スキームVII～XIIを参照すれば理解されよう。

【化51】



スキーム VII

【0104】

【化52】

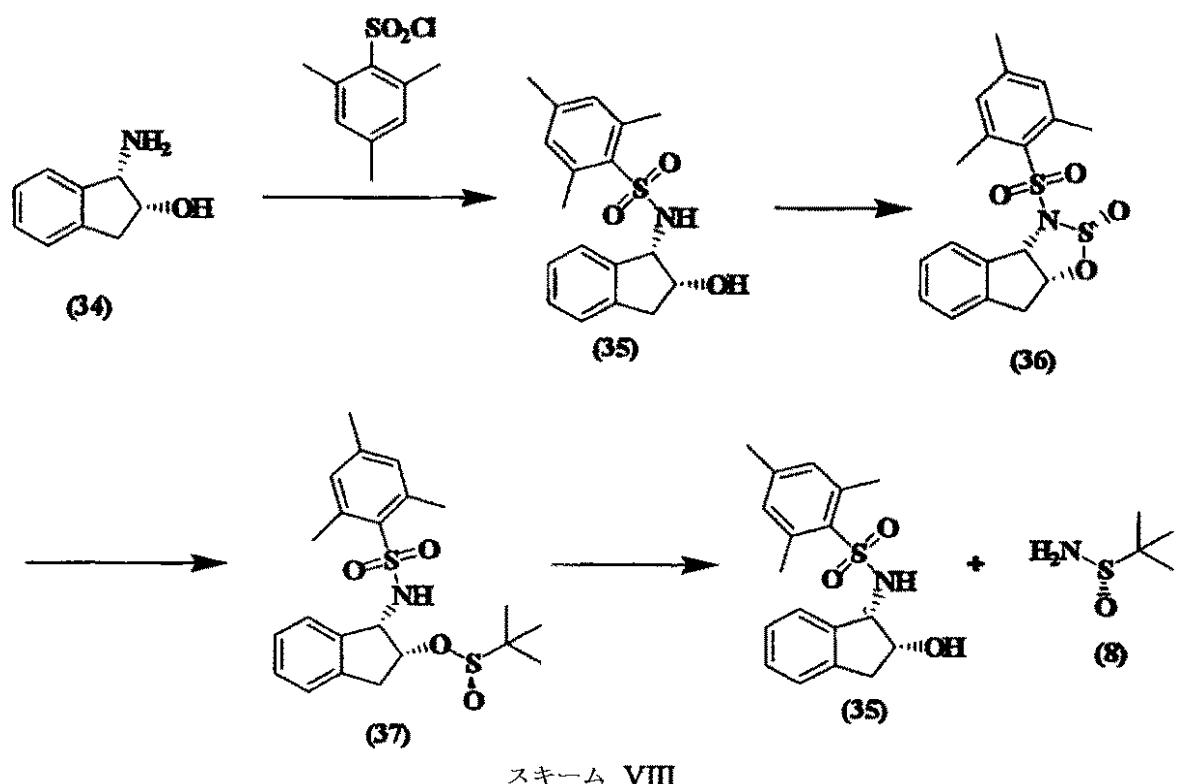
10

20

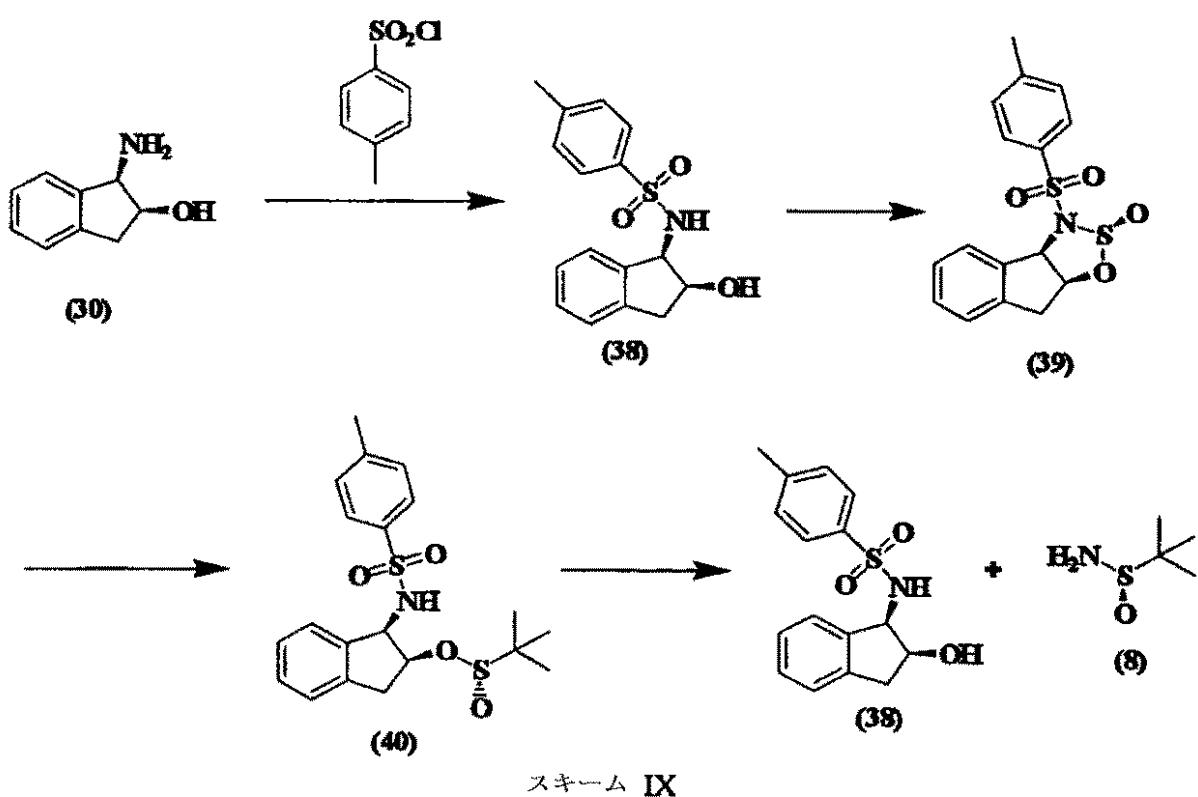
30

40

50

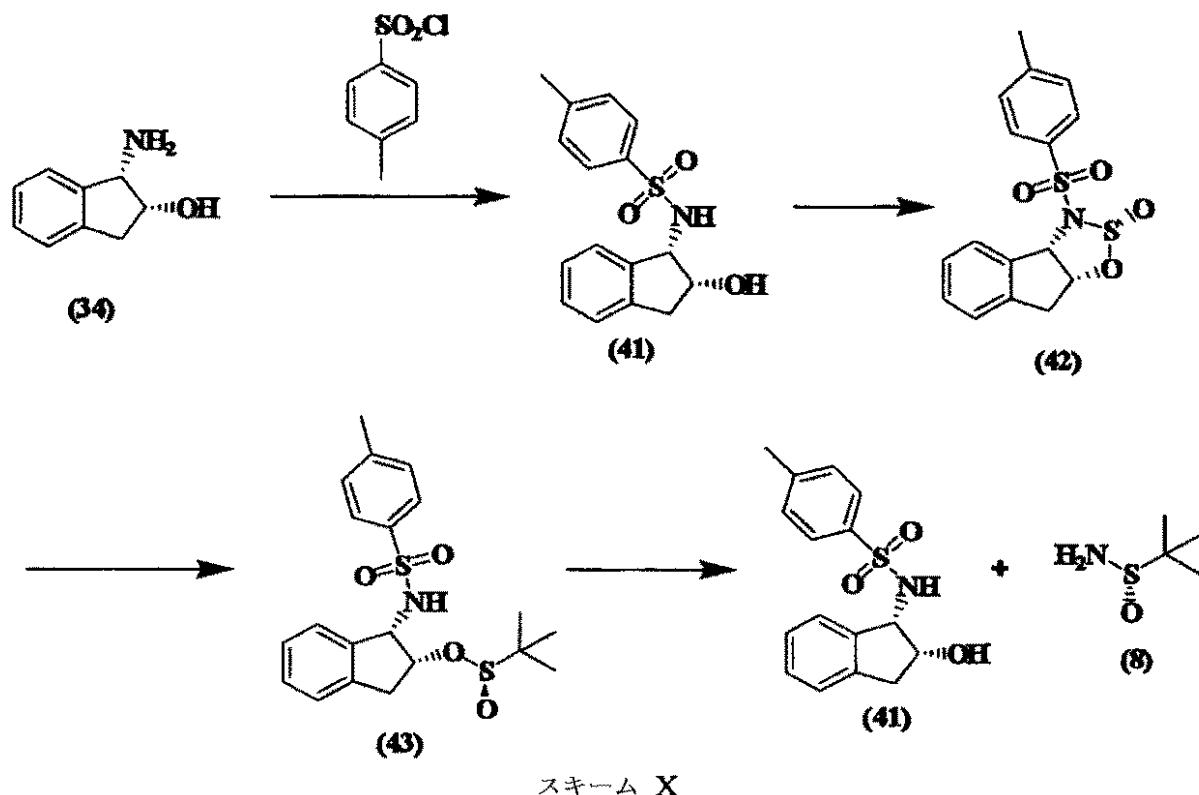


【化53】

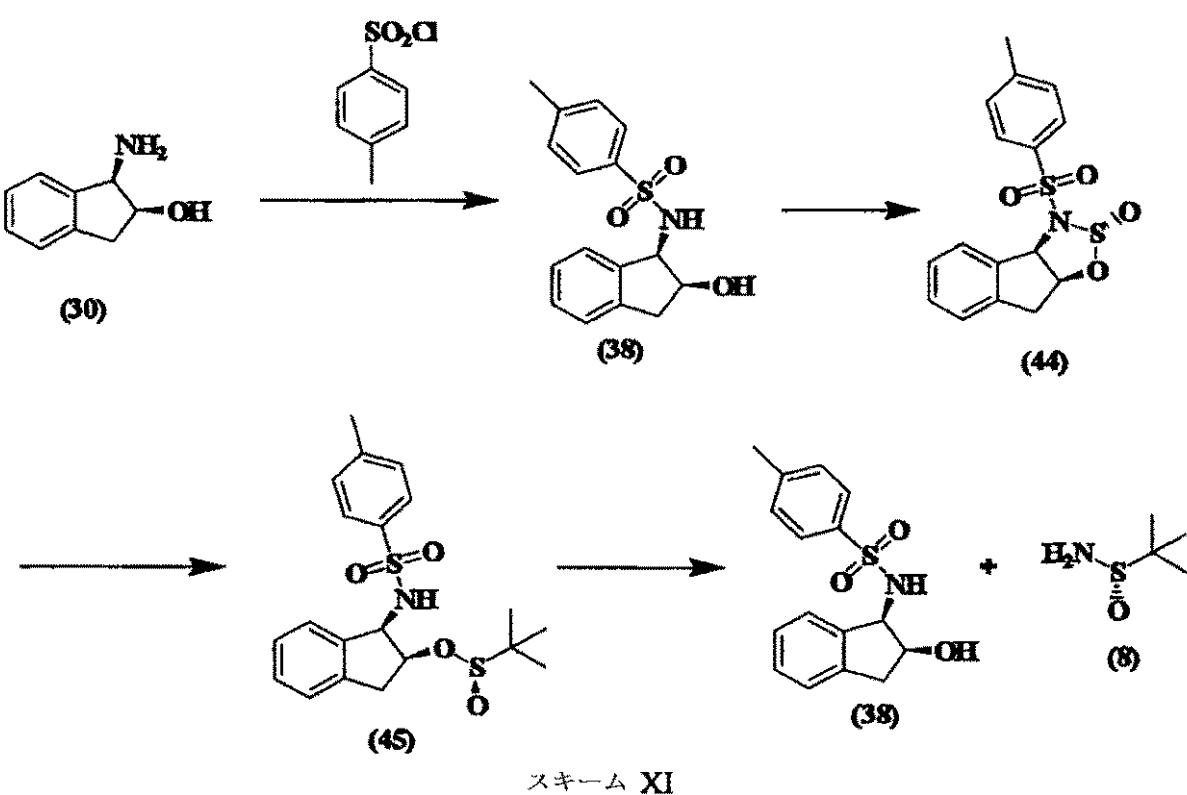


【0105】

【化54】

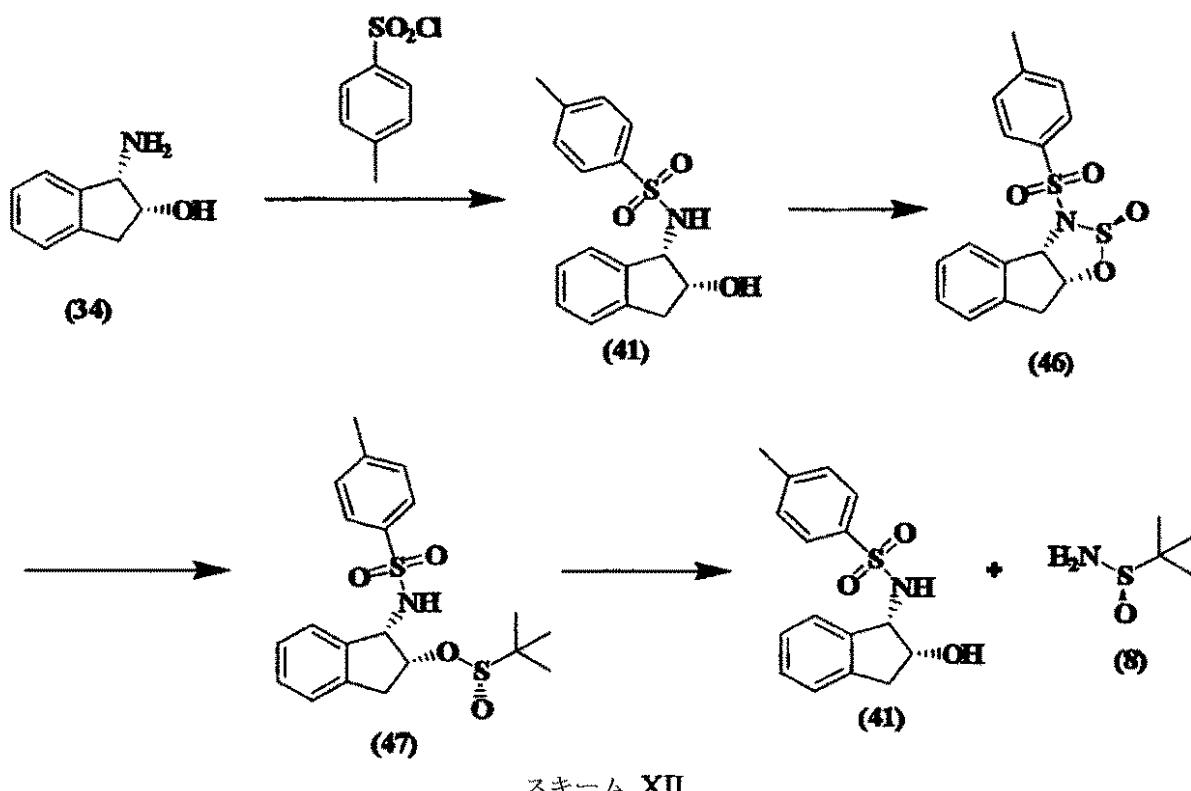


【化55】



【0106】

【化56】



【0107】

(1R,2S)-アミノ-2-インダノール-N-2,4,6-メシチルスルホンアミド(31)の調製

オーバーヘッドスター^ラおよび温度プローブを装備した2リットル・ミリリットルの3つ口丸底フラスコに、NaHCO₃ (42.4 g、502ミリモル)を入れ、次いで水200ミリリットルを入れて、混合物を15分間攪拌した。EtOAc (500ミリリットル)、THF (100ミリリットル)およびアミノインダノール(30) (50 g、336ミリモル)を添加し、得られるスラリーを5分間混合した。2-メシチレンスルホニルクロライド (70.4 g、332ミリモル)を一度に添加し、反応混合物を5~6時間激しく攪拌した。この反応は、2-メシチレンスルホニルクロライドの消失についてTLCでモニターした。攪拌を停止して、相を分離させた。有機相を水 (200ミリリットル)、1.5M HCl (75ミリリットル)および水 (200ミリリットル)で洗浄した。有機溶媒を乾固するまで蒸発させると、固体生成物が得られた。これをヘプタン (400ミリリットル)で処理し、混合物を2時間攪拌した。得られるスラリーをろ過して、湿潤ケークを減圧下で乾燥させて、標題の生成物104 g (93%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.30 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.81-3.04 (m, 3H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 5.58-5.61 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.95-7.24 (m, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃): 21.3, 23.3, 39.6, 61.3, 73.2, 124.9, 125.6, 127.4, 128.7, 132.3, 134.1, 139.7, 139.8, 140.0, および142.8. 元素分析 計算値C₁₈H₂₁NO₃S: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23; O, 14.48; S, 9.68. 測定値: C, 65.36; H, 6.40; N, 4.08; S, 9.70.

【0108】

(1R,2S)-アミノインダノール-メシチルスルホンアミド(31)からの(2R,4R,5S)-3-(2,4,6-メシリルスルホニル)-3,3a,8,8a,-テトラヒドロ-1オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(32)の調製

メカニカルスター^ラ、アルゴン導入口、温度計プローブおよびゴムセプタムを装備した1リットルの3つ口フラスコに、(1R,2S)-アミノインダノール-メシチルスルホンアミド(31 g、93.7ミリモル)とTHF (50ミリリットル)を入れ、反応混合物を-45℃に冷却した。塩化チオニル (15.2 g、128ミリモル)をシリンドを介してゆっくりと一度に添加し、次いで、THF (250ミリリットル)中のコリジン (32 g、264ミリモル)を6時間かけてゆっくりと添加した。反応を、水性NaHCO₃ (100ミリリットル)で停止し、EtOAc (100ミリリットル)で抽出した。有機相を水 (100ミリリットル)で洗浄後、乾燥 (Na₂SO₄)して、溶媒を減圧下で除いて粗生成物を得た。

ットル)で希釈して、室温まで温めた。有機相をかん水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、乾固するまで濃縮した。残渣にヘプタン(150ミリリットル)を加えて、2時間攪拌し、濾過して、純度(de)85%の白色またはオフホワイトの固体生成物を得た。EtOAc/ヘプタンからの結晶化によって、白色の固体生成物を得た。母液を濃縮して、結晶の二次回収物を得た。このプロセスを2回繰り返して、合計収率28g(78%)の(2R,4R,5S)-3-(2,4,6-メシリルスルホニル)-3,3a,8,8a,-テトラヒドロ-1オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(32)を純度99%超で得た。

【0109】

(1R,2S)-1-アミノ-2-インダノール-N-2,4,6-メチルスルホンアミド(35)からの(2R,4S,5R)-3-(2,4,6-メシリルスルホニル)-3,3a,8,8a,-テトラヒドロ-1オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(36)の調製

上記と同じ手順を用いて、標題の生成物を収率76%および純度99%超で得た。¹H NMR (CDCl₃): 2.41 (s, 3H), 2.77 (s, 6H), 3.40-3.66 (m, 2H), 5.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.08-7.34 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): 21.5, 23.4, 39.6, 66.6, 96.0, 125.0, 125.8, 128.1, 129.8, 132.8, 138.8, 141.2, 145.1. 元素分析C₁₈H₁₉N₀₄S₂, 計算値: C, 57.27; H, 5.07; N, 3.71; S, 16.99. 測定値: C, 57.45; H, 5.14; N, 3.76; S, 16.93.

【0110】

(1R,2S)-1-アミノ-2-インダノール-N-4-トルエンスルホンアミド(38)からのアミノイ
ンダノール4-トルエンスルホンアミド(1R,2R,3S)1,2,3-オキサゾリジン-S-オキサイド(3
9)の調製、または(1S,2R)-1-アミノ-2-インダノール-N-4-トルエンスルホンアミド(4
1)からのアミノインダノール4-トルエンスルホンアミド(1S,2S,3R)-1,2,3-オキサゾリジ
ン-S-オキサイド(42)の調製

上記と同じ手順を用いて、純度82%の標題の生成物を得た。ヘプタン/EtOAcからの結晶化によって、ジアステレオ異性的に純粋な生成物を純度99% (微量なジオステレオ異性体は検出されなかった。) および収率65%で得た。¹H NMR (CDCl₃): 2.51 (s, 3H), 3.32-3.62 (m, 2H), 5.38-5.52 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 6H), 7.81-7.89 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): 22.0, 39.7, 67.1, 93.3, 125.6, 126.0, 127.8, 128.1, 130.0, 130.6, 135.9, 138.2, 138.6, 145.6. 元素分析: C₁₆H₁₅N₀₄S₂, 計算値: C, 55.00; H, 4.33; N, 4.01; S, 18.35. 測定値: C 55.09; H, 4.37; N, 3.92; S, 18.39.

【0111】

(1R,2S)-1-アミノ-2-インダノール-N-4-トルエンスルホンアミド(38)からの(2S,4R,5S)
-3-(4-トルエンスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロ
ペンタ[a]インデン2-オキサイド(44)の調製

メカニカルスター、アルゴン導入口、温度計プローブおよびゴムセプタムを装備した250ミリリットルの3つ口フラスコに、(1R,2S)-1-アミノ-2-インダノール-N-4-トルエンスルホンアミド(10.0g、33.0ミリモル)とTHF(30ミリリットル)を入れ、反応混合物を-45℃に冷却した。塩化チオニル(5.9g、49.6ミリモル)をシリングを介してゆっくりと一度に添加し、次いで、THF(100ミリリットル)中の2,6-ジ-t-ブチルピリジン(15.8g、80.0ミリモル)を1~2時間かけてゆっくりと添加し、反応混合物を攪拌しながら室温まで温めた。6~8時間後、TLCで出発物質の消失をモニターしてから、反応混合物を-5℃まで冷却して、水性NaHCO₃(40ミリリットル)で反応を停止し、EtOAc(100ミリリットル)で希釈して、室温まで温めた。有機相をかん水(100mL)で洗浄し、乾固するまで濃縮した。残渣にヘプタン(100ミリリットル)を加えて、2時間攪拌し、濾過して、白色またはオフホワイトの固体生成物(11.0g、95.5%)を純度97%超で得た(この粗生成物を直接次の工程で使用した)。EtOAc/ヘプタンからの結晶化によって、ジアステレオ異性的に純粋な生成物を得た(純度99%超、微量なジアステレオ異性体は検出されなかった)。

【0112】

(1S,2R)-1-アミノ-2-インダノール-N-4-トルエンスルホンアミド(41)からの(2R,4S,5R)

10

20

30

40

50

(4-トルエンスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(46)の調製

上記と同じ手順を用い、前記と同様の結果で標題の生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 2.46 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 5.02-5.04 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H), 7.96-8.04 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃): 22.0, 36.2, 65.1, 90.6, 125.2, 127.0, 128.9, 129.8, 130.2, 135.5, 137.9, 139.2, 145.5. 元素分析 C₁₆H₁₅NO₄S₂ 計算値: C, 55.0; H, 4.33; N, 4.01; S, 18.35. 測定値: C, 55.11; H, 4.35; N, 4.00; S, 18.4.

【0113】

(2R,4R,5S)-3-(2,4,6-メシチルスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(32)からの(S)-2-メチル-2-プロピルスルホン酸(1R,2S)-1-(2,4,6-メシチルスルホニルアミノ)-インダン-2-イルエステル(33)の調製

マグネチックスターラー攪拌子、ゴムセプタムおよびアルゴン導入口を装備した100ミリリットルの2つ口丸底フラスコに、THF (20ミリリットル) に溶解した(2R,4R,5S)-3-(2,4,6-メシチルスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(32) (2.2g、5.8ミリモル)を入れ、この混合物を - 10 に冷却した。t-ブチルマグネシウムクロライドのTHF溶液 (10.8ミリリットル、1.0M) をシリソジを介して1時間かけて滴下し、そして攪拌しながら反応を室温まで温めた。2時間後、TLCで出発物質の消失をモニターしてから、反応混合物を0まで冷却して、水性NaHCO₃ (10ミリリットル) で反応を停止し、EtOAc (20ミリリットル) で希釈した。水相をEtOAc (10ミリリットル) で抽出した。合わせた有機相をかん水 (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮して、結晶性生成物 (2.45g、96.5%) を純度99%超 (微量のジアステレオ異性体は検出されなかった) で得た。

【0114】

(2S,4S,5R)-3-(2,4,6-メシチルスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(36)からの(R)-2-メチル-2-プロピルスルホン酸(1S,2R)-1-(2,4,6-メシチルスルホニルアミノ)-インダン-2-イルエステル(37)の調製

上記と同じ手順を用いた。結果は、収率95%、純度99%超であった。¹H NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 4.75-4.85 (m, 2H), 5.64 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): 21.1, 21.8, 37.8, 58.1, 60.5, 82.7, 124.8, 124.9, 127.8, 128.5, 132.3, 134.6, 137.8, 139.6, 140.3, 142.6. 元素分析 C₂₂H₂₉NO₄S₂: 計算値C, 60.66; H, 6.71; N, 3.22; S, 14.72. 分析値: C, 60.75; H, 6.72; N, 3.15; S, 14.65.

【0115】

(2R,4R,5S)-3-(4-トルエンスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(39)からの(S)-2-メチル-2-プロピルスルホン酸(1R,2S)-1-(4-トルエンスルホニルアミノ)-インダン-2-イルエステル(40)の調製およびアミノインダノール4-トルエンスルホンアミド(1S,2S,3R)-1,2,3-オキサチアゾリジン-S-オキサイド(42)からの(R)-tert-ブチル(1S,2R)-アミノインダノール4-トルエンスルホンアミドスルフィネート(43)の調製

上記と同じ手順を用い、収率96%および純度99%超で標題の生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.12 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.95-3.14 (m, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 5.76 (d, 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.50 (m, 6H), 7.94-7.97 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): 21.7, 38.0, 58.2, 60.6, 83.1, 124.9, 124.995, 127.8, 128.6, 130.0, 137.5, 140.1, 143.8. 元素分析: C₂₀H₂₅NO₄S₂. 計算値: C, 58.94; H, 6.18; N, 3.44; S, 15.74. 分析値: C, 59.10; H, 6.22; N, 3.35; S, 15.79.

【0116】

(2S,4R,5S)-3-(4-トルエンスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-ア

10

20

30

40

50

ザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(4-4)からの(R)-2-メチル-2-プロピルスルホン酸(1R,2S)-1-(4-トルエンスルホニルアミノ)-インダン-2-イルエステル(4-5)の調製
 マグネチックスターラー攪拌子、ゴムセプタムおよびアルゴン導入口を装備した100ミリリットルの2つ口丸底フラスコに、THF(30ミリリットル)に溶解した(2S,4R,5S)-3-(4-トルエンスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロペンタ[a]インデン2-オキサイド(4.5g、12.9ミリモル)を入れ、この混合物を0℃に冷却した。t-ブチルマグネシウムクロライドのTHF溶液(25ミリリットル、1.0M)を攪拌しながらシリジンを介して30分間かけて滴下した。3~4時間後、TLCで出発物質の消失をモニターしてから、水性NaHCO₃(20ミリリットル)で反応を停止し、EtOAc(50ミリリットル)で希釈した。水相をEtOAc(20ミリリットル)で抽出し、合わせた有機相をかん水(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮して、結晶性生成物(5.0g、95%)を純度99%超(微量のジアステレオ異性体は検出されなかった)で得た。¹H NMR(CDCl₃): 1.12(s, 9H), 2.45(s, 3H), 3.08-3.26(m, 2H), 4.84-4.88(m, 1H), 4.94-4.97(m, 1H), 5.32(d, J=10.1Hz), 7.06-7.35(m, 6H), 7.83-7.86(m, 2H). ¹³C NMR(CDCl₃): 21.7, 21.9, 38.6, 58.3, 60.8, 81.8, 124.1, 125.2, 127.3, 127.5, 128.9, 130.0, 138.1, 138.5, 139.2, 143.9.

【0117】

(S)-t-ブチル(1R,2S)アミノインダノルメシチレンスルホンアミドスルフィネート(3-3)の調製(ワンポット法)

メカニカルスターラー、アルゴン導入口、温度計プローブおよびゴムセプタムを装備した50ミリリットルの3つ口フラスコに、(1R,2S)-アミノインダノルメシチレンスルホンアミド(1.22g、3.2ミリモル)とTHF(3ミリリットル)を添加し、反応混合物を-45℃に冷却した。塩化チオニル(0.58g、4.9ミリモル)をシリジンを介して一度にゆっくりと添加し、次いで、THF(10ミリリットル)中のコリジン(1.19g、9.8ミリモル)を3~4時間かけてゆっくりと添加した。反応は、TLCでモニターした。反応混合物を-5~10℃まで温めて、5分間攪拌した。コリジン-HCl塩を濾過して、ケークをTHF(4ミリリットル)で洗浄した。濾液を-78℃まで冷却し、tBuMgClのTHF溶液(6.4ミリリットル、1.0M)をゆっくりと添加した。4~5時間後、TLCで出発物質の消失をモニターしてから、水性NaHCO₃(10ミリリットル)を加えて反応を停止し、EtOAc(15ミリリットル)で希釈し、そして混合物を室温まで温めた。有機相をかん水、次いで10%NaClで洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させた。溶媒の除去により、粘稠な油が得られた。これにEtOAc(3ミリリットル)およびヘプタン(10ミリリットル)を加えて、30分間攪拌した。形成した結晶性沈殿物を濾別し、ヘプタンで洗浄してから乾燥させて、標題の化合物(1.2g、75%)を純度95%超で得た。(純度は¹H NMRで求めた。)¹H NMR(CDCl₃): 1.40(s, 9H), 2.34(s, 3H), 2.74(s, 6H), 3.06-3.08(s, 2H), 4.77-4.90(m, 2H), 5.65(d, J=10Hz), 7.02(s, 1H), 7.27-7.37(m, 5H). ¹³C NMR(CDCl₃): 21.2, 21.8, 37.8, 58.1, 60.5, 82.7, 124.8, 124.9, 127.8, 128.5, 132.3, 134.6, 137.6, 139.6, 140.5, 142.6.

【0118】

(S)-tert-ブチル(1R,2S)アミノインダノルメシチレンスルホンアミドスルフィネート(3-3)からの(R)-t-ブチルスルフィンアミド(8(R):(R)-TBSA)の調製

メカニカルスターラーおよび約78℃のアンモニア冷却器を装備した250ミリリットルの3つ口丸底フラスコに、液体アンモニアをアルゴン雰囲気下で導入した。Fe(NO₃)₃の結晶を数個添加した後、リチウムワイラー(0.25g、35ミリモル)を制御しながら徐々に加えて、内部温度を-45℃に保持した。リチウムを全て加えて、灰色の懸濁液が形成されたら、反応混合物を-78℃に冷却して、THF(15ミリリットル)中の(S)-tert-ブチル(1R,2S)アミノインダノルメシチレンスルホンアミドスルフィン酸エステル(5g、11.5ミリモル)を45分かけてゆっくりと加えた。添加が完了後、混合物を30~45分攪拌し、その後、NH₄Cl(2.8g)を添加した。冷浴を外し、混合物が周囲温度になるまで攪拌を続けた。残留している揮発性物質を減圧下で除去した。残渣に水5ミリリットルを加えて攪拌した。EtOAc

10

20

30

40

50

c(50ミリリットル)を混合物に加えて攪拌した。相を分離した後、有機相をかん水(5ミリリットルで2回)洗浄した。有機溶媒を除去した後、残渣に水(40ミリリットル)を加えて1時間攪拌した。スラリーを濾過して、湿潤ケークを水(10ミリリットル)で洗浄した。次いで、水性濾液をNaClで飽和させて、EtOAc(20ミリリットルで3回)抽出した。有機溶媒を除去することで、(R)-t-ブチルスルフィンアミド(0.75g、70%)が純度97%で得られた。(HPLC、ChiralpakASカラム、ヘキサン：エタノール=90:10、毎分1.2ミリリットル、222nm、(R)-t-TBSA $r_1 = 6.6$ 分、(S)-t-TBSA $r_1 = 9.4$ 分) ^1H NMR(CDCl_3)：1.18(s, 9H), 3.82(br, s, 2H). ^{13}C NMR(CDCl_3)：22.1, 55.3.

【0119】

(R)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1S,2R)-1-(2,4,6-メシチルスルホニルアミノ)-インダン-2-イルエステル(37)の調製、または(R)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1R,2S)-1-(4-トルエンスルホニルアミノ)-インダン-2-イルエステル(45)からの調製

10

上記と同じ手順を用い、標題の生成物をそれぞれ純度98%および収率73%または純度98%および収率72%で得た。

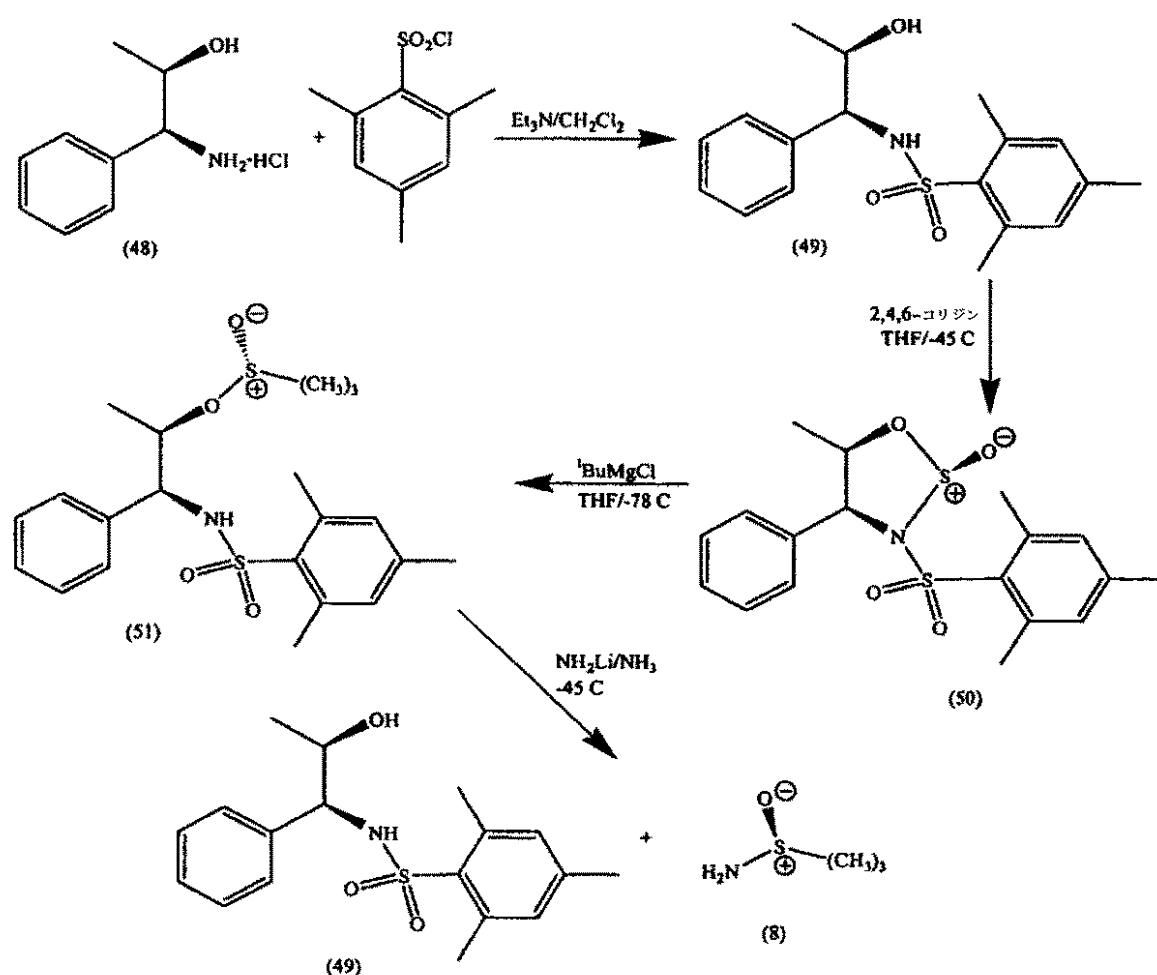
【0120】

5.2. 実施例2：(1S,2R)-1-(N-メチレンスルホニル)アミノ-1-フェニル-2-プロパノールを介したスルフィンアミド合成

20

スルフィンアミドの一製造方法を、以下のスキームXIIIで表す。

【化57】



【0121】

(1S,2R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-プロピル)-2,4,6-メシチルスルホニアミド(49)の調製

30

(1S,2R)-1-アミノ-1-フェニル-2-プロパノール(48)(2.0g、10.6ミリモル)を、オーバーヘッドスターラーおよび温度プローブを装備した100ミリリットルの3つ口丸底フ

40

50

ラスコに入れ、次いで、塩化メチレン(20ミリリットル)を入れた。混合物を0℃に冷却して、15分間攪拌した。2-メシチレンスルホニルクロライド(2.2g、10.1ミリモル)を一度に加えて、得られたスラリーを5分間混合した。トリエチルアミン(2.7g、26.7ミリモル)を攪拌しながら2時間で加えた。反応は、2-メシチレンスルホニルクロライドの消失について、TLCでモニターした。飽和水性NaHCO₃(20ミリリットル)で反応を停止し、EtOAc(20ミリリットル)で希釈した。有機相を水(20ミリリットル)、1.0M HCl(10ミリリットル)および水(20ミリリットル)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。有機溶媒を乾固するまで蒸発させる事で、標題の生成物が収率95%(3.3g)で得られた。¹H NMR(CDCl₃): 1.02(d, J=6.35 Hz, 3H), 2.14(d, J=5.49 Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 2.49(s, 6H), 4.07-4.11(m, 1H), 4.15-4.18(m, 1H), 5.70(d, J=7.21 Hz, 1H), 6.76(s, 2H), 6.99-7.15(m, 5H). ¹³C NMR(CDCl₃): 19.5, 21.1, 23.1, 63.0, 70.4, 127.9, 128.3, 132.0, 134.3, 136.7, 139.0, 142.3. 元素分析: C₁₈H₂₃N₂O₃S 計算値: C, 64.84; H, 6.95; N, 4.20, S, 9.62. 測定値: C, 65.19; H, 7.04; N, 4.18; S, 9.71.

【0122】

(2S,4S,5R)-5-メチル-4-フェニル-3-(2,4,6-メシチルスルホニル)-[1,2,3]オキサチアゾリジン-2-オキサイド(50)の調製

メカニカルスターーラー、アルゴン導入口、温度計プローブおよびゴムセプタムを装備した50ミリリットルの3つ口フラスコに(1S,2R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-プロピル)-2,4,6-メシチルスルホニアミド(4.9)(1.89g、5.67ミリモル)とTHF(5ミリリットル)を入れ、反応混合物を-45℃まで冷却した。塩化チオニル(1.01g、8.50ミリモル)をシリングを介して一度にゆっくりと添加し、次いでTHF(10ミリリットル)中の2,4,6-コリジン(2.10g、14.18ミリモル)を2~3時間かけてゆっくりと添加した。反応は、出発物質の消失について、TLCでモニターした。飽和水性NaHCO₃(10ミリリットル)で反応を停止し、EtOAc(20ミリリットル)で希釈して、混合物を室温まで温めた。有機相をかん水(10ミリリットル)で洗浄し、乾固するまで濃縮した。残渣にヘプタン(20ミリリットル)を加えて2時間攪拌し、濾過して、白色またはオフホワイトの固体生成物が純度94%で得られた。MTBEからの結晶化により、ジアステレオ異性的に純粋な生成物(1.9g、88.5%)が純度99%超で得られた(NMRでは、微量なジアステレオ異性体は検出されなかった)。¹H NMR(CDCl₃): 1.14(d, J=6.59 Hz, 3H), 2.16(s, 3H), 2.52(s, 6H), 4.87(d, J=6.72 Hz, 1H), 5.16(p, J=6.59, 1H), 6.70(s, 2H), 7.08-7.13(m, 5H). ¹³C NMR(CDCl₃): 18.07, 21.06, 23.00, 65.34, 87.64, 128.20, 128.28, 131.51, 132.11, 132.93, 140.59, 144.23. 元素分析: C₁₈H₂₁N₂O₄S₂ 計算値: C, 56.97; H, 5.58; N, 3.69; S, 16.90. 測定値: C, 57.16; H, 5.62; N, 3.62; S, 16.94.

【0123】

(S)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1S,2R)-1-メチル-2-フェニル-2-(2,4,6-メシチルスルホニルアミノ)-エチルエステル(51)

マグネチックスターーラー攪拌子、ゴムセプタムおよびアルゴン導入口を装備した50ミリリットルの2つ口丸底フラスコに、THF(1.0ミリリットル)に溶解した(2S,4S,5R)-5-メチル-4-フェニル-3-(2,4,6-メシチルスルホニル)-[1,2,3]オキサチアゾリジン-2-オキサイド(50)(0.58g、1.53ミリモル)を入れ、混合物を-78℃まで冷却した。t-ブチルマグネシウムクロライドのTHF溶液(3.1ミリリットル、1.0M)を攪拌しながらシリングを介して30分かけて滴下した。1~2時間後、出発物質の消失をTLCでモニターしてから、飽和水性NaHCO₃(5ミリリットル)で反応を停止し、EtOAc(5ミリリットル)で希釈した。水相をEtOAc(4ミリリットル)で抽出し、合わせた有機相をかん水(5ミリリットル)で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濃縮して、結晶性生成物を純度99%で得た(0.65g、97%) (微量なジアステレオ異性体は検出されなかった)。¹H NMR(CDCl₃): 1.080(d, J=6.47 Hz, 3H), 1.1749(s, 9H), 2.163(s, 3H), 2.485(s, 6H), 4.394(dd, J=8.98 Hz, J2=2.32 Hz, 1H), 4.675(dq, J1=2.32 Hz, J2=6.53 Hz, 1H), 6.61-6.67(m, 2H), 6.96-7.09(m, 5H). ¹³C NMR(CDCl₃): 19.10, 20.90, 21.80, 22.98, 57.85,

61.10, 81.86, 127.58, 128.80, 131.61, 134.98, 135.10, 138.50, 141.55.

【0124】

(S)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1S,2R)-1-メチル-2-フェニル-2-(2,4,6-メシチルスルホニルアミノ)-エチルエステル(51)からの(S)-t-ブチルスルフィンアミド((S)8)の調製

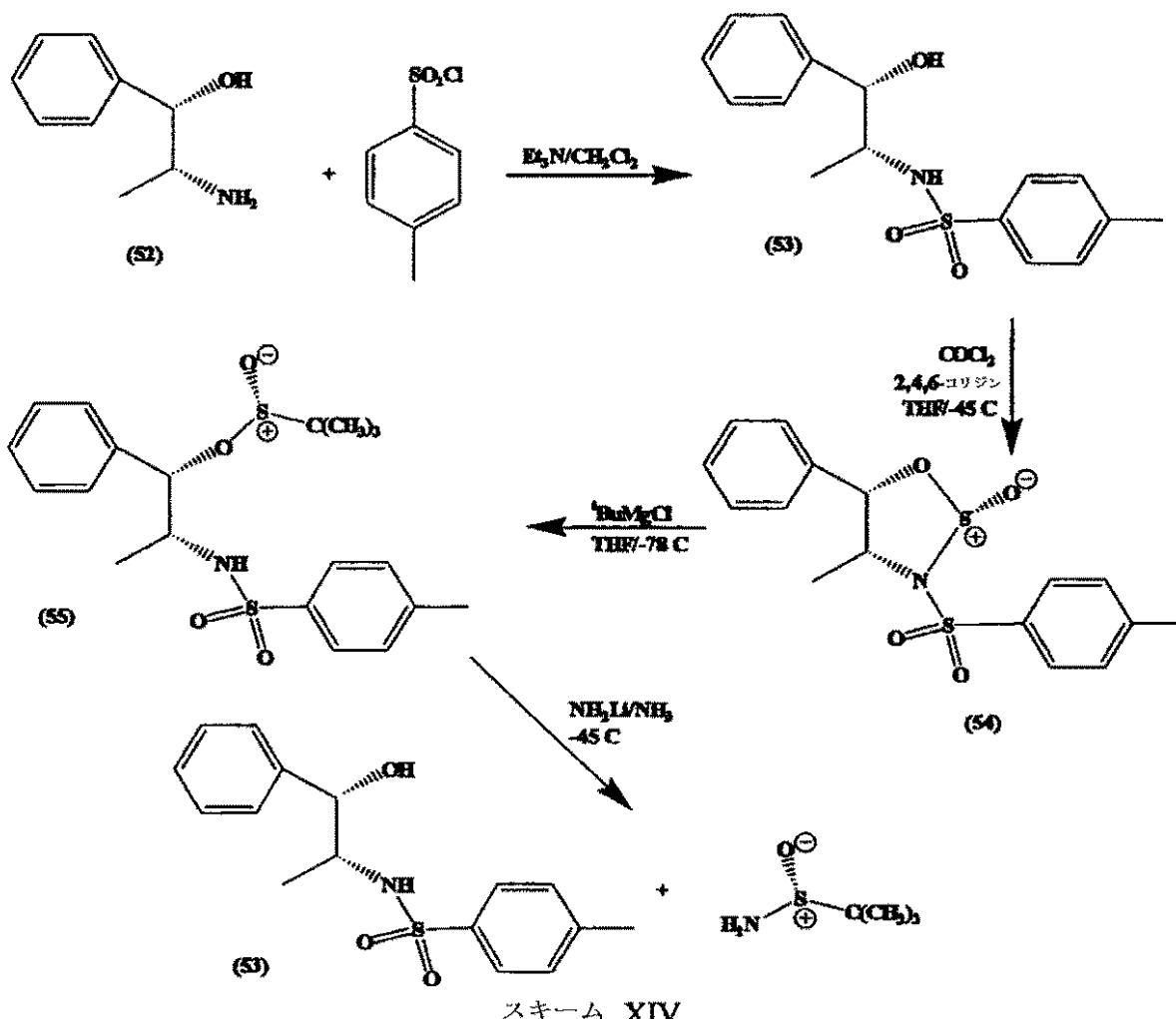
マグネチックスターラー攪拌子およびアンモニウム冷却器を装備した50ミリリットルの3つ口丸底フラスコに、液体アンモニア30ミリリットルをアルゴン雰囲気下で導入した。Fe(NO_3)₃の結晶を数個添加した後、リチウムワイヤー(0.05g、7.1ミリモル)を制御しながら加えて、内部温度を-45に保持した。リチウムを全て加えて、灰色の懸濁液が形成されたら、反応混合物を-78に冷却して、(S)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1S,2R)-1-メチル-2-フェニル-2-(2,4,6-メシチルスルホニルアミノ)-エチルエステル(51)(0.45g、1.03ミリモル)のTHF(1ミリリットル)溶液を20分かけてゆっくりと加えた。
10 添加が完了後、混合物を-45まで温めて、1時間攪拌した後、NH₄Cl(0.5g)を添加した。冷浴を外し、混合物が周囲温度になるまで攪拌を続けた。残留している揮発性物質を減圧下で除去した。残渣に水2ミリリットルを加えて攪拌した。EtOAc(5ミリリットル)を混合物に加えて攪拌した。相を分離した後、有機相をかん水(2ミリリットルで2回)洗浄した。有機溶媒を除去した後、残渣をEtOAcで希釈してクロマトグラフィー法により精製して、(S)-t-ブチルスルフィンアミド(0.125g、99%)が純度99%で得られた。
20 (HPLC、ChiralpakASカラム、ヘキサン：エタノール=90:10、毎分1.2ミリリットル、222nm、(R)-TBSA r₁=6.6分、(S)-TBSA r₁=9.4分)¹H NMR(CDCl₃): 1.18(s, 9H), 3.82(br, s, 2H). ¹³C NMR(CDCl₃): 22.1, 55.3.

【0125】

5.3. 実施例3：(1S,2R)-ノレフェドリン4-トルエンスルフォンアミドを介したスルフィンアミド合成

スルフィンアミドの別の製造方法を以下のスキームXIVで表す。

【化58】



(1S,2R)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニル-エチル)-4-トルエンスルホンアミド (53) の調製

オーバーヘッドスターラーおよび温度プローブを装備した250ミリリットルの3つ口丸底フラスコに(1S,2R)-ノレフェドリン(10.0g、66.1ミリモル)を入れ、次いで、塩化トシリ(12.1g、63.6ミリモル)を入れて、混合物を0に冷却して、15分間攪拌した。次いで、 Et_3N を攪拌しながら2時間で加えて、反応をTLCでモニターした。飽和水性 NaHCO_3 (50ミリリットル)で反応を停止した。有機相を水(50ミリリットル)、1.0M HCl(25ミリリットル)および水(50ミリリットル)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。有機溶媒を乾固するまで蒸発させる事で、油状の粗生成物が得られた。これをMTBE/ヘキサン混合液から結晶化させて、標題の生成物を収率90%(18.5g)で得た。

(1R,2S)-ノレフェドリン4-トルエンスルホンアミドを前述と同様の方法にしたがって収率91%で調製した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.814(d, $J=6.83\text{ Hz}$, 3H), 2.40(s, 3H), 3.116(d, $J=4.76\text{ Hz}$, 1H), 3.42-3.52(m, 1H), 4.786-4.812(m, 1H), 5.138(d, $J=8.67\text{ Hz}$, 1H), 7.200-7.316(m, 7H), 7.767(d, $J=8.30\text{ Hz}$, 2H). $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: 14.49, 21.66, 55.16, 75.85, 126.19, 127.16, 127.69, 128.41, 129.90, 137.84, 140.48, 143.60.

【0126】

(2R,4R,5S)-4-メチル-5-フェニル-3-(4-トルエンスルホニル)-[1,2,3]オキサチアゾリジン-2-オキサイド (54) の調製

マグネチックスターラー攪拌子、アルゴン導入口、温度計プローブおよびゴムセプタムを装備した100ミリリットルの3つ口フラスコに、(1S,2R)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-

フェニル-エチル)-4-トルエンスルホンアミド(53)(5.2g、17.04ミリモル)とTHF(15ミリリットル)を入れ、反応混合物を-45まで冷却した。塩化チオニル(3.04g、25.5ミリモル)をシリングを介して一度にゆっくりと加え、その後、THF(30ミリリットル)中の2,4,6-コリジン(6.2g、51.2ミリモル)を2~3時間かけてゆっくりと加えた。反応は、出発物質の消失をTLCでモニターした。NaHCO₃(5.0g)および飽和水性NaHCO₃(20ミリリットル)を加えて反応を停止し、EtOAc(40ミリリットル)で希釈して、混合物を室温まで温めた。有機相をかん水(50ミリリットル)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、乾固するまで濃縮した。残渣にヘプタン(50ミリリットル)加えて、1時間攪拌し、濾過して白色またはオフホワイトの固体生成物(5.6g、94%)を純度97%で得た。生成物は次の反応工程で直接用いた。MTBEからの結晶化によって、ジステレオ異性的に純粋な化合物が得られた。

10

【0127】

(2S,4S,5R)-3-トシリ-4-メチル-5-フェニル-2-オキソ-1,2,3-オキサチアゾリジンを、前述と同じ方法に従って、収率93%および純度97%で調製した。¹H NMR(CDCl₃): 0.868(d, J=6.97 Hz, 3H), 2.545(s, 3H), 4.210(p, J=6.48 Hz, 1H), 5.572(d, J=5.98 Hz, 1H), 7.284-7.388(m, 7H), 7.864-7.892(m, 2H). ¹³C NMR(CDCl₃): 16.59, 21.48, 57.12, 92.14, 126.39, 127.68, 128.86, 129.16, 130.35, 133.41, 136.62, 145.34.

【0128】

(R)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1S,2R)-1-フェニル-2-(4-トルエンスルホニルアミノ)-プロピルエステル(55)

20

マグネチックスターラー攪拌子、ゴムセプタムおよびアルゴン導入口を装備した100ミリリットルの2つ口丸底フラスコに、THF(30.0ミリリットル)に溶解した(2R,4R,5S)-4-メチル-5-フェニル-3-(4-トルエンスルホニル)-[1,2,3]-オキサチアゾリジン(54)(4.5g、12.8ミリモル)を入れ、混合物を-78まで冷却した。t-ブチルマグネシウムクロライドのTHF溶液(25ミリリットル、1.0M)を、攪拌しながらシリングを介して30分間で滴下した。1~2時間後、出発物質の消失をTLCでモニターしてから、水性NaHCO₃(30ミリリットル)で反応を停止し、EtOAc(40ミリリットル)で希釈した。水相を、EtOAc(20ミリリットル)で抽出し、合わせた有機相をかん水(40ミリリットル)で洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、濃縮して、結晶性生成物(5.2g、99%)を純度97%で得た。

30

【0129】

(S)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1R,2S)-1-フェニル-2-(4-トルエンスルホニルアミノ)-プロピルエステルを、前述と同じ方法に従って、収率98%および純度97%で調製した。¹H NMR(CDCl₃): 0.981(d, J=6.84 Hz, 3H), 1.251(s, 9H), 2.428(s, 3H), 3.56-3.675(m, 1H), 4.956(d, J=2.32 Hz, 1H), 5.841(d, J=9.77 Hz, 1H), 7.073-7.105(m, 2H), 7.270-7.350(m, 5H), 7.85-7.879(m, 2H). ¹³C NMR(CDCl₃): 14.88, 21.67, 21.90, 54.57, 58.34, 84.82, 125.98, 127.31, 128.36, 128.66, 129.86, 137.37, 138.48, 143.46.

【0130】

(R)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1S,2R)-1-フェニル-2-(4-トルエンスルホニルアミノ)-プロピルエステル(55)からの(R)-t-ブチルスルフィンアミド((R)-TBSA)の調製

40

マグネチックスターラー攪拌子およびアンモニア冷却器を装備した100ミリリットルの3つ口丸底フラスコに、液体アンモニア50ミリリットルをアルゴン雰囲気下で導入した。Fe(NO₃)₃の結晶を数個添加した後、リチウムワイヤー(0.3g、42.8ミリモル)を制御しながら加えて、内部温度を-45に保持した。リチウムを全て加えて、灰色の懸濁液が形成されたら、反応混合物を-78に冷却して、THF(6ミリリットル)中の(S)-t-ブチル(1S,2R)-ノレフェドリンスルフィネート(2.6g、6.3ミリモル)を40分かけてゆっくりと加えた。添加が完了後、反応を出発物質の消失についてのTLCでモニターしてから、混合物にNH₄Cl(4.0g)を添加した。冷浴を外し、混合物が周囲温度になるまで攪拌を続けた。残留している揮発性物質を減圧下で除去した。残渣に水5ミリリットルを加えて攪拌し

50

た。EtOAc(50ミリリットル)を混合物に加えて攪拌した。相を分離した後、有機相をかん水(6ミリリットルで2回)洗浄した。有機溶媒を除去した後、残渣をEtOAcで希釈してクロマトグラフィー法により精製して、(R)-t-ブチルスルフィンアミド(0.65g、85%)が純度96%で得られた。

【0131】

(S)-2-メチル-2-プロピルスルフィン酸(1R,2S)-1-フェニル-2-(4-トルエンスルホニルアミノ)プロピルエステルからの(S)-t-ブチルスルフィンアミドの調製

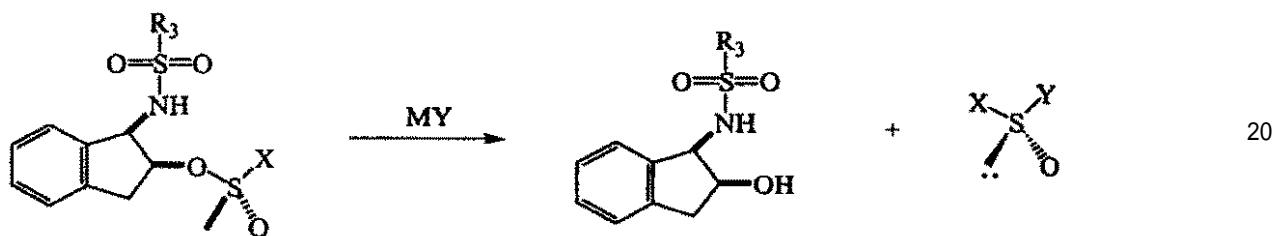
前述と同じ方法に従って、標題の生成物を収率86%および純度96%で得た(HPLC、Chiralpak ASカラム、90:10ヘキサン/エタノール；毎分1.2ミリリットル、222nm；(R)-TBSA $r_t=6.6$ 分；(S)-TBSA, $r_t=9.4$ 分)。 ^1H NMR(CDCl₃)：1.18(s, 9H), 3.82(br, s 10, 2H). ^{13}C NMR(CDCl₃)：22.1, 55.3.

【0132】

5.4. 実施例4：鏡像異性的に純粹なスルホキシドの調製

立体異性的に純粹な(すなわち、鏡像異性的に純粹な)スルホキシドは、本発明の方法を用いて容易に調製され得る。具体的な方法を以下のスキームXVおよびXVIに示す。

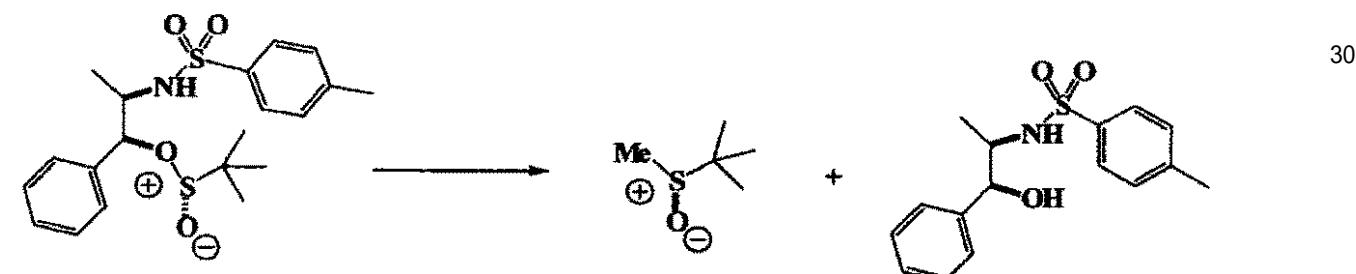
【化59】



Y = アルキル(直鎖または分枝または環状)、アリール、ヘテロ原子含有アルキル
またはアリール基

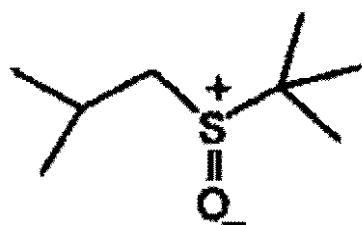
M = MgHal, or Li; Hal = ハロゲン

スキーム XV



スキーム XVI

【化60】



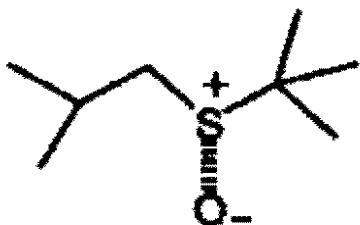
以降は、上記のスキームを参照して理解できる。

【0133】

(S)-t-ブチルイソブチルスルホキシドの調製：

-5 の (S)-tert-ブチル(1R,2S)-アミノインダノルメシチレンスルホンアミドスルフィナート(5.8 g)のTHF(40 ミリリットル)溶液を、エーテル中の*i*BuMgBr(10.5 ミリリットル、2M)にゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を10まで温めて、反応をTLCでモニターした。反応を水性NH₄Clで停止して、EtOAc(20 ミリリットル)で希釈して、攪拌した。有機相をブライン(20ミリリットル)で洗浄した。溶媒を乾固するまで蒸発させて、粗生成物を得た。これをEtOAcで溶出したカラムで精製して、標題の生成物1.9 g(88%)を得た。

【化61】



10

【0134】

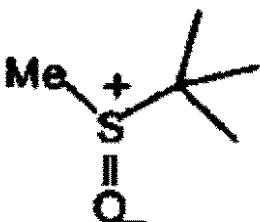
(R)-tert-ブチルイソブチルスルホキシドの調製：

(R)-tert-ブチル(1S,2R)-アミノインダノルメシチレンスルホンアミドスルフィナートを用いて、前記と同じ手順を行って、収率90%で得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.24 (s, 9H), 1.086-1.126 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): 21.78, 23.06, 23.49, 24.12, 52.63, 55.00, 元素分析：計算値：C, 59.20; H, 11.18; S, 19.76. 測定値：C, 59.39; H, 11.36; S, 19.65.

【化62】



30

【0135】

(2S,4S,5R)-3-(2,4,6-メシチルスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロヘンタ[a]インデン2-オキサイドからの(S)-tert-ブチルメチルスルホキシドの調製（ワンポット法）：

-15 の(2S,4S,5R)-3-(2,4,6-メシチルスルホニル)-3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-オキサ-2-チア-3-アザ-シクロヘンタ[a]インデン2-オキサイド(1.44 g、3.82ミリモル)のTHF溶液を、THF中の*t*-BuMgCl(4.0ミリリットル、1.0M)にゆっくりと加えて、反応複合体がTLCでモニターされるまで反応混合物を攪拌した(1~2時間)。次いで、THF中のメチルマグネシウムプロマイド(4.4ミリリットル、1.0 M)を加えて、反応混合物を室温まで温めて、1~2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした。反応混合物を0まで冷却した後、飽和NH₄Cl(5ミリリットル)を加えて反応を停止し、攪拌して、EtOAc(5ミリリットル)で希釈した。水相をEtOAc(5ミリリットルで2回)抽出して、有機溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAc/メタノール(8:2)で溶出したシリカゲルで精製して、標題の生成物を得た(0.38 g、83%)。

40

【0136】

(S)-tert-ブチル(1S,2R)-ノレフェドリンスルフィネートからの(S)-tert-ブチルメチルスルホキシドの調製

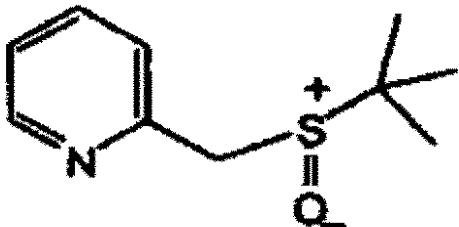
-78 の(S)-tert-ブチル(1S,2R)-ノレフェドリンスルフィン酸エステルのTHF(2ミリリッ

50

トル) 溶液に、THF中のMeMgCl (0.4ミリリットル、3M)を加えて、反応混合物を室温までゆっくりと温めて、攪拌した。反応はTLCでモニターした。反応を飽和水性NH₄Cl (2ミリリットル)で停止し、EtOAc (5ミリリットル)で希釈して、有機相を穏やかに蒸発させた。残渣をEtOAc/メタノール(体積分率9:2)で溶出したシリカゲルで精製して、標題の生成物58g (79%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.25 (s, 9H), 2.38 (s, 3). ¹³C NMR (CDCl₃): 22.52, 31.60, 52.62.

【化63】



10

【0137】

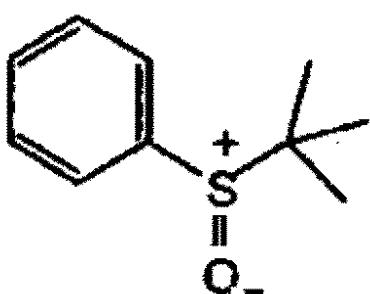
(S)-tert-ブチル(1R,2S)-アミノインダノール4-トルエンスルホンアミドスルフィネートからの(S)-ピコリニルt-ブチルスルホキシドの調製

-78 のピコリニルリチウムのTHF溶液 (2ミリリットル、0.6M) に、(S)-t-ブチル(1R,2S)-アミノインダノルトシレートスルフェート (130mg、0.30ミリモル) を加えた。混合物を室温まで温めて、TLCでモニターしながら、出発物質が消費されるまで攪拌した。反応を水性NaHCO₃ (20ミリリットル) で停止し、酢酸エチル (20ミリリットル) で希釈して、有機相を水 (20ミリリットル) およびブライン (20ミリリットル) で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、残渣を酢酸エチルで溶出したクロマトグラフィー法で精製して、標題の生成物32gを得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.19 (s, 9H), 3.82 (d, 1H, J=12.3 Hz), 4.07 (d, 1H, J=12.3 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.72 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 1.8 Hz), 8.63 (dd, 1H, J=4.8, 0.9 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 23.29, 54.19, 55.09, 123.19, 132.31, 137.19, 142.77, 150.12.

20

【化64】



30

【0138】

(S)-tert-ブチル(1R,2S)-アミノインダノールメシチレンスルホンアミドからの(R)-フェニルt-ブチルスルホキシドの調製

50ミリリットルのフラスコに(S)-tert-ブチル(1R,2S)-アミノインダノルメシチレンスルホンアミド (1.12g、3.0ミリモル) とTHF (2ミリリットル)を入れ、混合物を-20まで冷却した。この混合物に、フェニルマグネシウムプロマイド (9ミリリットル、THF中1.0M)を加え、反応混合物を0で攪拌し、反応をTLCでモニターした。反応を水性NaHCO₃ (20ミリリットル) で停止し、酢酸エチル (70ミリリットル) で希釈して、有機相を

40

50

水(50ミリリットル)およびブライン(50ミリリットル)で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、残渣をヘキサン：酢酸エチル比2：1で溶出したクロマトグラフィー法で精製して、(R)-フェニルt-ブチルスルホキシド390mgを得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.20 (s, 9H), 7.53 (m, 3H), 7.63 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 23.04, 56.02, 126.57, 128.63, 131.40, 140.23. 元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$ 計算値: C, 65.89; H, 7.74; S, 17.59. 測定値: C, 65.91; H, 7.78; S, 17.65. 旋光度: C=1.0, CHCl_3 [α]_D²²=+174.6 (文献値 +175).

【0139】

本発明は特定の態様に関して説明しているが、クレームに定義した本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、様々な変更および改良が可能であることが当業者には自明であろう。このような改良も、添付のクレームの範疇とする。10

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083608 A2(51) International Patent Classification⁵: C07C

(81) Designated States (national): A11, AG, A12, AM, AT, AU,

(21) International Application Number: PCT/US02/11471

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI1, CN, CO, CR, CU,

(22) International Filing Date: 12 April 2002 (12.04.2002)

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

(25) Filing Language: English

GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

(26) Publication Language: English

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

(30) Priority Data:

MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

60/283,337 13 April 2001 (13.04.2001) US
10/000,000 12 April 2002 (12.04.2002) US

SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,

(71) Applicant: SEPRACOR INC. [US/US]; 111 Locke Drive, Marlborough, MA 01752 (US).

YU, ZA, ZM, ZW.



(72) Inventors: SENANAVAKE, Chris, Hugh; 11 Old Farm Circle, Shrewsbury, MA 01545 (US); HAN, Zhengwu; 40 Commons Drive 411, Shrewsbury, MA 01545 (US); KRISHNAMURTHY, Dhilepkumar; 21 Nourse Street, Westborough, MA 01581 (US); PFLUM, Derek; 134 School Street, Waltham, MA 02451 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,

(74) Agent: LAWRENCE, Stanton, T., III; Pennie & Edmonds LLP, 1155 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).

KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent

(BJ, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,

NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A2

WO 02/083608

(54) Title: METHODS OF PREPARING SULFINAMIDE AND SULFOXIDES

(57) Abstract: This invention encompasses novel methods of preparing sulfinamides and sulfoxides, particularly stereomerically pure sulfinamides and sulfoxides. The invention further encompasses novel compounds from which sulfinamides and sulfoxides can be prepared.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

METHODS OF PREPARING SULFINAMIDES AND SULFOXIDES

This application claims priority to U.S. Provisional Application No. 60/283,337, filed April 13, 2001, the entirety of which is incorporated herein by reference.

5

1. FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to sulfinamides and sulfoxides, methods of their preparation, and compounds that can be used to prepare them.

10 2. BACKGROUND OF THE INVENTION**2.1. THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF AMINES**

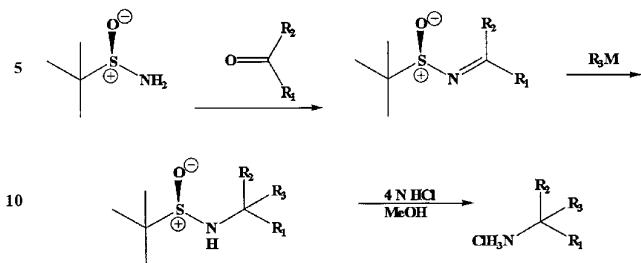
At least 75% of drugs and drug candidates reportedly incorporate amine functionality. Tang, T.P. and Ellman, J.A., *J. Org. Chem.* 64:12-13 (1999). The 15 asymmetric synthesis of amines is consequently of particular importance to the pharmaceutical industry.

One method that reportedly can be used to prepare optically active β -amino acids is disclosed in International Application WO 2000/041997. According to this method, a compound of the formula $RaC^*H(OH)-C^*H(Rb)Rc$, wherein Rc can be $R1SO_2(R2)N-$ and 20 the asterisk signifies a chiral center, is reportedly prepared by reacting an α -aminocarbonyl compound of the formula $Ra-CO-CH(Rb)-Rc$ with hydrogen or a hydrogen donor in the presence of an optically active transition metal compound and a base.

Another recently reported method of preparing chiral amino acids utilizes sulfinamides. See, e.g., Tang, T.P. and Ellman, J.A., *J. Org. Chem.* 64:12-13 (1999); 25 Cogen, D.A., et al., *Tetrahedron* 55:8883-8904 (1999); Liu, G., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119:9913-9914 (1997); Davis, F.A. and McCoull, W., *J. Org. Chem.* 64:3396-3397 (1999). In an example of this method, *tert*-butanesulfinyl imines condenses with aldehydes and ketones to give *tert*-butanesulfinyl imines in high yields. Tang, T.P. and Ellman, J.A., *J. Org. Chem.* 64:12-13 (1999). These imines can then be contacted with Grignard reagents or 30 organolithiums to provide the intermediate shown below in Scheme I, which can then be subjected to acidic methanolysis to provide an α -branched amine-hydrochloride product. *Id.*

WO 02/083608

PCT/US02/11471



Scheme I

- 15 Few methods of preparing enantiomerically pure sulfinamides have been reported. See, e.g., Cogan, D.A., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 120:8011-8019 (1998); Liu, G., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119:9913-9914 (1997). In one method, *tert*-butanesulfinamide is prepared by asymmetrically oxidizing *tert*-butyl disulfide to provide an intermediate, which is then cleaved by reaction with LiNH₂. Liu, G., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119:9913-9914 (1997).
- 20 Unfortunately, the enantiomeric purity of the resulting sulfinamide reportedly does not exceed 91%. *Id.* The method is further limited in that it can be used for the synthesis of only a few different kinds of sulfinamides, of which *tert*-butanesulfinamide is an example. In addition, this method is not amenable to large-scale, or industrial, production of sulfinamides. A need therefore exists for more efficient and effective methods of preparing a wide variety of sulfinamides, particularly enantiomerically pure sulfinamides. A need further exists for a method of preparing sulfinamides that can be adapted to an industrial scale.

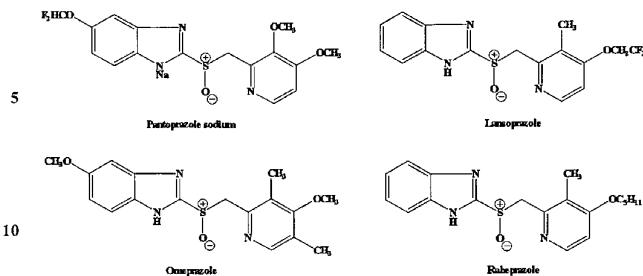
2.2. THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF SULFOXIDES

- 30 The synthesis of chiral sulfoxides is also important to the pharmaceutical industry. For example, a variety of pharmacologically active benzimidazoles and structurally related sulfoxide compounds contain a stereogenic sulfur atom. Examples of such compounds are shown below in racemic form:

35

WO 02/083608

PCT/US02/11471



- Pantoprazole sodium is sold under the trademark Protonix® for the short term treatment of erosive esophagitis associated with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Physicians' Desk Reference*, 3439-3442 (55th ed., 2001). Lansoprazole is sold under the trademark Prevacid® for the short term treatment of active duodenal ulcer. *Id.* at 3189-3194.
- Omeprazole, which is also indicated for the short term treatment of active duodenal ulcer, is sold under the trademark Prilosec®. *Id.* at 587-591. Finally, rabeprazole is sold under the trademark Aciphex® for the short term treatment of erosive or ulcerative GERD, for maintaining healing and reduction in relapse rates of heartburn symptoms in patients with erosive or ulcerative GERD, for the short-term healing of active duodenal ulcer, and for the long-term treatment of pathological hypersecretory conditions. *Id.* at 1178-1181.
- Various attempts have been made to obtain enantiomerically pure forms of sulfoxide compounds such as these. Initial attempts relied on chromatography and the formation of chiral salts. See, e.g., U.S. Patent Nos. 5,693,818 and 5,714,504. Methods for the asymmetric syntheses of sulfoxides have also been alleged. For example, U.S. Patent No. 5,776,765 discloses a process that can allegedly be used for the enantiomeric synthesis of omeprazole, which comprises the use of a microbial enzyme system to enantioselectively reduce a racemic sulfoxide compound. *See, e.g.*, col. 12, line 57 - col. 13, line 67. A method disclosed by U.S. Patent No. 5,948,789 comprises the oxidation of a pro-chiral sulphide using a chiral titanium complex and a base. *See, e.g.*, col. 25, line 64 - col. 27, line 8.
- A need exists for new methods of preparing stereomerically pure (e.g., enantiomerically pure) sulfoxides. A particular need exists for efficient and effective methods of preparing enantiomerically pure sulfoxides that can be adapted to an industrial scale.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

3. SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed, in part, to novel methods of preparing sulfinamides and sulfoxides, particularly stereomerically pure sulfinamides and sulfoxides. The invention further encompasses novel compounds from which sulfinamides and sulfoxides can be prepared. Compounds of this invention can be used in the preparation of biologically active (e.g., pharmacologically active) compounds, or are themselves biologically active and useful in the treatment or prevention of diseases or conditions in animals (e.g., humans).

3.1. DEFINITIONS

As used herein, the term "prodrug" means a derivative of a compound that can hydrolyze, oxidize, or otherwise react under biological conditions (*in vitro* or *in vivo*) to provide the compound. Examples of prodrugs include, but are not limited to, derivatives of 2-(2-pyridylmethyl)sulfinyl)benzimidazoles that comprise biohydrolyzable moieties such as biohydrolyzable amides, biohydrolyzable esters, biohydrolyzable carbamates, biohydrolyzable carbonates, biohydrolyzable ureides, and biohydrolyzable phosphate analogues. Other examples of prodrugs include derivatives of 2-(2-pyridylmethyl)sulfinyl)-benzimidazoles that comprise -NO, -NO₂, -ONO, and -ONO₂ moieties.

As used herein, the terms "biohydrolyzable carbamate," "biohydrolyzable carbonate," "biohydrolyzable ureide," "biohydrolyzable phosphate" mean a carbamate, carbonate, ureide, or phosphate, respectively, of a compound that either: 1) does not interfere with the biological activity of the compound but can confer upon that compound advantageous properties *in vivo*, such as uptake, duration of action, or onset of action; or 2) is biologically less active or inactive but is converted *in vivo* to the biologically active compound. Examples of biohydrolyzable carbamates include, but are not limited to, lower alkylamines, substituted ethylenediamines, aminoacids, hydroxyalkylamines, heterocyclic and heteroaromatic amines, and polyether amines.

As used herein, the term "biohydrolyzable ester" means an ester of a compound that either: 1) does not interfere with the biological activity of the compound but can confer upon that compound advantageous properties *in vivo*, such as uptake, duration of action, or onset of action; or 2) is biologically less active or inactive but is converted *in vivo* to the biologically active compound. Examples of biohydrolyzable esters include, but are not limited to, lower alkyl esters, acyl esters (e.g., -C(O)Z, wherein Z is F, C, Br, I), alkoxyacyloxy esters, alkyl acylamino alkyl esters, and choline esters.

As used herein, the term "biohydrolyzable amide" means an amide of a compound that either: 1) does not interfere with the biological activity of the compound but can confer upon that compound advantageous properties *in vivo*, such as uptake, duration of action, or onset of action; or 2) is biologically less active or inactive but is converted *in vivo* to the

WO 02/083608

PCT/US02/11471

biologically active compound. Examples of biohydrolyzable amides include, but are not limited to, lower alkyl amides, α -amino acid amides, alkoxyacyl amides, substituted and unsubstituted ureas, and alkylaminoalkylcarbonyl amides.

- As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt prepared from a pharmaceutically acceptable non-toxic inorganic or organic acid. Suitable non-toxic acids include, but are not limited to, acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, and p-toluenesulfonic acids. For example, specific pharmaceutical acceptable salts are hydrochloride, maleic acid, and tartaric acid salts.

- As used herein and unless otherwise indicated, the term "alkyl" includes saturated linear, branched, and cyclic hydrocarbon radicals having 1 to 20 carbon atoms, 1 to 12, 1 to 8, or 1 to 4 carbon atoms. An alkyl group can include one or more double or triple bonds or can be substituted with one or more heteroatoms or halogens (e.g., F, Cl, Br, I). It is understood that cyclic alkyl groups comprise at least three carbon atoms. Specific examples of branched alkyl have one or two branches. Unsaturated alkyl have one or more double bonds and/or one or more triple bonds. Specific examples of unsaturated alkyl have one or two double bonds or one triple bond. Alkyl chains may be unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents. Specific examples of substituted alkyl are mono-, di-, or trisubstituted alkyl. Specific examples of alkyl substituents include halo, haloalkyl, hydroxy, aryl (e.g., phenyl, tolyl, alkyloxphenyl, alkyloxy carbonylphenyl, halophenyl), heterocyclyl, and heteroaryl.

- As used herein and unless otherwise indicated, the term "lower alkyl" means branched or linear alkyl having from 1 to 8 or from 1 to 4 carbon atoms. Examples include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, and tertiary butyl.

- As used herein and unless otherwise indicated, the term "heteroalkyl" means a saturated or unsaturated chain containing carbon and at least one heteroatom, wherein no two heteroatoms are adjacent. Heteroalkyl chains contain from 1 to 18, 1 to 12, 1 to 6, or 1 to 4 member atoms (carbon and heteroatoms) in the chain. Heteroalkyl chains may be straight or branched. Specific examples of branched heteroalkyl have one or two branches. Unsaturated heteroalkyl have one or more double bonds and/or one or more triple bonds. Specific examples of unsaturated heteroalkyl have one or two double bonds or one triple bond. Heteroalkyl chains may be unsubstituted or substituted with from 1 to about 4 substituents. Specific examples of heteroalkyl are substituted or unsubstituted. Specific examples of heteroalkyl substituents include halo, hydroxy, aryl (e.g., phenyl, tolyl, alkyloxphenyl, alkyloxy carbonylphenyl, halophenyl), heterocyclyl, and heteroaryl. For example, alkyl substituted with the following substituents are heteroalkyl: alkoxy (e.g.,

WO 02/083608

PCT/US02/11471

methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy), aryloxy (e.g., phenoxy, chlorophenoxy, tolyloxy, methoxyphenoxy, benzyloxy, alkyloxycarbonylphenoxy, acyloxyphenoxy), acyloxy (e.g., propionyloxy, benzoyloxy, acetoxy), carbamoyloxy, carboxy, mercapto, alkylthio, acylthio, arylthio (e.g., phenylthio, chlorophenylthio, alkylphenylthio, 5 alkoxyphenylthio, benzylthio, alkyloxycarbonylphenylthio), amino (e.g., amino, mono- and di- C_1-C_3 alkylamino, methylphenylamino, methylbenzylamino, C_1-C_3 alkylamido, carbamamido, ureido, guanidino).

As used herein and unless otherwise indicated, the term "heteroatom" includes a nitrogen, sulfur, oxygen, or phosphorus atom. Groups containing more than one heteroatom 10 may contain different heteroatoms.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "aryl" includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl. Aryl rings are monocyclic or fused bicyclic ring systems. Monocyclic aromatic rings contain from about 5 to about 10 carbon atoms, from 5 to 7 carbon atoms, or 15 from 5 to 6 carbon atoms in the ring. Bicyclic aromatic rings contain from 8 to 12 carbon atoms, or 9 or 10 carbon atoms in the ring. Aromatic rings may be unsubstituted or substituted with from 1 to about 4 substituents on the ring. Specific examples of aromatic ring substituents include: halo, cyano, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, phenyl, phenoxy or any combination thereof. More Specific examples of substituents include halo and haloalkyl.

20 Specific examples of aromatic rings include naphthyl and phenyl.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "aralkyl" means an aryl substituted with one or more linear, branched, or cyclic alkyl groups. Aralkyl moieties can be attached to other moieties through their aryl or alkyl components.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "ether" includes alkyl 25 groups wherein at least one carbon atom has been replaced with an oxygen atom, and aralkyl groups wherein at least one non-aromatic carbon atom has been replaced with an oxygen atom.

As used herein and unless otherwise indicated, the terms "heterocyclic group" and "heterocycle" include aromatic and non-aromatic heterocyclic groups containing one or 30 more heteroatoms each selected from O, S, N, or P. Non-aromatic heterocyclic groups include groups having only 3 atoms in their ring system, but aromatic heterocyclic groups (*i.e.*, heteroaryl groups) must have at least 5 atoms in their ring system. Heterocyclic groups include benzo-fused ring systems and ring systems substituted with one or more oxo moieties. An example of a 4 membered heterocyclic group is azetidinyl (derived from 35 azetidine). An example of a 5 membered heterocyclic group is thiazolyl, and an example of a 10 membered heterocyclic group is quinolinyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups include, but are not limited to, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl,

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiapanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl,
5 dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl, quinolizinyl, and substituted derivative thereof. Examples of aromatic heterocyclic groups include, but are not limited to, pyridinyl, methylpyridine analogues, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl,
10 isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoimidazoles, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolanyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, furopyridinyl, and substituted derivatives thereof. The foregoing groups, as
15 derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such attachment is possible. For instance, a group derived from benzimidazol can be benzimidazol-1-yl (N-attached) or benzimidazol-2-yl (C-attached).

As used herein and unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" means an aromatic heterocycle. A heteroaryl is an aromatic ring system containing carbon and from 1

- 20 to about 4 heteroatoms in the ring. Heteroaromatic rings are monocyclic or fused bicyclic ring systems. Monocyclic heteroaromatic rings contain from about 5 to about 10, from 5 to 7, or from 5 to 6 member atoms (carbon and heteroatoms). Bicyclic heteroaromatic rings contain from 8 to 12 or 10 member atoms. Heteroaromatic rings may be unsubstituted or substituted with from 1 to about 4 substituents on the ring. Specific examples of
25 heteroaromatic ring substituents include: halo, cyano, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, phenyl, phenoxy or any combination thereof. More Specific examples of substituents include halo, haloalkyl, and phenyl. Specific examples of heteroaromatic rings include thienyl, thiazolo, purinyl, pyrimidyl, pyridyl, and furanyl.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "sulfide" includes alkyl

- 30 groups wherein at least one carbon atom has been replaced with a sulfur atom, and aralkyl groups wherein at least one non-aromatic carbon atom has been replaced with a sulfur atom.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "substituted" as used to describe a compound or chemical moiety means that at least one hydrogen atom of that compound or chemical moiety is replaced with a second chemical moiety. Examples of
35 second chemical moieties include, but are not limited to: halogen atoms (e.g., chlorine, bromine, and iodine); C₁-C₆ linear, branched, or cyclic alkyl (e.g., methyl, ethyl, butyl, *tert*-butyl, and cyclobutyl); hydroxyl; thiols; carboxylic acids; esters, amides, silanes, nitriles,

WO 02/083608

PCT/US02/11471

thioethers, stannanes, and primary, secondary, and tertiary amines (e.g., -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, and cyclic amines). Specific examples of second chemical moieties are chlorine, hydroxyl, methoxy, amine, thiol, and carboxylic acid.

As used herein and unless otherwise indicated, a composition that is "substantially free" of a compound means that the composition contains less than about 20% by weight, more preferably less than about 10% by weight, even more preferably less than about 5% by weight, and most preferably less than about 3% by weight of the compound.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "stereomerically pure" means a composition that comprises one stereoisomer of a compound and is substantially free of other stereoisomers of that compound. For example, a stereomerically pure composition of a compound having one chiral center will be substantially free of the opposite enantiomer of the compound. A stereomerically pure composition of a compound having two chiral centers will be substantially free of other diastereomers of the compound. A typical stereomerically pure compound comprises greater than about 80% by weight of stereoisomer of the compound and less than about 20% by weight of other stereoisomers of the compound, more preferably greater than about 90% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 10% by weight of the other stereoisomers of the compound, even more preferably greater than about 95% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 5% by weight of the other stereoisomers of the compound, and most preferably greater than about 97% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 3% by weight of the other stereoisomers of the compound.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "enantiomerically pure" means a stereomerically pure composition of a compound having one chiral center.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "polymer bound" and "polymer bound alkyl or aryl" mean that the compound of the invention is covalently bound to a polymer support, such as, but not limited to, Merrifield Resin, *See* Wang et al., *J.Org. Chem.*, 1977, 42, 1286-1290; Wang Resin, *See* Fancelli et al., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2311-2314; Aminomethyl Resin; MBHA Resin; Amino Acid-2-Chlorotriyl Resin; Carboxypolystyrene; 4-Nitrophenyl Carbonate Resin; Oxime Resin; Safety-Catch Resin; Alkenyl based resins; Br, Cl functionalized resins; Carbonate resins; CHO functionalized resins; CO₂H functionalized resins; Diazonium-based resins; Enol functionalized resins; NH₂, NH₂NH functionalized resins; OH functionalized resins; Orthogonal photocleavable resins; SH functionalized resins; Silylalkyl resins; Silyloxy resins; Triazene-based resins; Polymer-bound bases (e.g., (Polystyrylmethyl)trimethylammonium bicarbonate, Morpholinomethyl polystyrene HL, Piperazinomethyl polystyrene, Piperidine-4-carboxylic acid polyamine resin, Piperidinomethyl polystyrene, TBD-methyl polystyrene, Tris-(isonipectylaminoethyl)-amine polystyrene); Polymer-bound coupling reagents (e.g.,

WO 02/083608

PCT/US02/11471

Ethoxycarbonylazocarboxymethyl polystyrene, HOEt-6-carboxamidomethyl polystyrene, N-Cyclohexylcarbodiimide,N'-methyl polystyrene); Polymer-bound oxidizing reagents (e.g., Polystyrylmethyl)trimethylammonium metaperiodate, (Polystyrylmethyl)trimethylammonium perruthenate, 4-(Polystyrylmethoxy)-2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yloxy free radical, 6-(Methylsulfinyl)hexanoylmethyl polystyrene, TEMPO polystyrene); Polymer-bound phosphines (e.g., Di(n-butyl)phenylphosphine polystyrene, Di-o-tolylphenylphosphine polystyrene, Dicyclohexylphenylphosphine polystyrene, Diphenylphosphinobenzoyl NovaGel™ AM resin, Diphenylphosphinomethyl polystyrene, Diphenylphosphinopolystyrene, Triphenylphosphine NovaGel™, Triphenylphosphine polystyrene); or Polymer-bound reducing agents (e.g., (Polystyrylmethyl)trimethylammonium borohydride, (Polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride, Dimethylsilyl polystyrene).

It should be noted that if there is a discrepancy between a depicted structure and a name given that structure, the depicted structure is to be accorded more weight. In addition, if the stereochemistry of a structure or a portion of a structure is not indicated with, for example, bold or dashed lines, the structure or portion of the structure is to be interpreted as encompassing all stereoisomers of it.

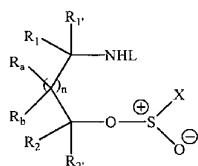
4. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention is directed, in part, to novel methods of preparing sulfinamides and sulfoxides. These methods can be used, for example, to provide sulfinamides such as, but not limited to, stereomerically pure forms of *tert*-butanesulfinamide, and sulfoxides such as, but not limited to, stereomerically pure forms of compounds disclosed by U.S. Patent Nos. 5,776,765 (e.g., 2-(2-pyridylmethyl)sulfinyl)benzimidazoles) and 5,945,425 (e.g., (H⁺/K⁺)ATPase inhibitors), both of which are incorporated herein by reference.

A first embodiment of the invention encompasses a method of preparing a sulfinamide or sulfoxide, which comprises contacting a compound of Formula 1:

WO 02/083608

PCT/US02/11471



(1)

wherein n is 0 to 3; L is CO_mR_3 or SO_mR_3 , wherein m is 0 to 3; R_1 and R_2 together form a cyclic structure (e.g., substituted or unsubstituted heterocycle or aryl) or each of R_1 and R_2 is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle; R_1 and R_2 together form a cyclic structure or each of R_1 and R_2 is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; R_4 and R_5 together form a cyclic structure or each of R_4 and R_5 is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; and each of R_3 and X is independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted ester, substituted or unsubstituted ketone, substituted or unsubstituted phosphonate, substituted or unsubstituted phosphonic acid ester, substituted or unsubstituted phosphinoyl (e.g., $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}_1)_3$; wherein R_1 is defined above), substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted sulfone, substituted or unsubstituted sulfinyl imine (e.g., $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_1)\text{R}_2$ wherein R_1 and R_2 are defined above), substituted or unsubstituted heterocycle, or $-\text{NR}_4\text{R}_5$, wherein R_4 and R_5 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R_4 and R_5 is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle;

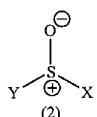
with a compound of the formula MY , wherein M is a metal or metal complex capable of transferring Y to the positively charged sulfur atom of the compound of Formula 1 and Y is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl,

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted ester, substituted or unsubstituted ketone, substituted or unsubstituted phosphonate, substituted or unsubstituted phosphonic acid ester, substituted or unsubstituted phosphinoyl, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted sulfone, substituted or unsubstituted sulfinyl imine,
- 5 substituted or unsubstituted heterocycle, or is of the formula -NR₆R₇, wherein R₆ and R₇ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₆ and R₇ is independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl; hydrogen; substituted or unsubstituted alkyl; substituted or unsubstituted aralkyl; substituted or unsubstituted heteroalkyl; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted ether; substituted
- 10 or unsubstituted ester; substituted or unsubstituted ketone; substituted or unsubstituted phosphonate; substituted or unsubstituted phosphonic acid ester; substituted or unsubstituted phosphinoyl; substituted or unsubstituted sulfide; substituted or unsubstituted sulfone; substituted or unsubstituted sulfinyl imine; substituted or unsubstituted heterocycle; under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 2:

15

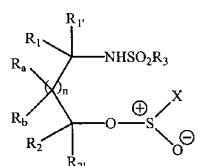


20

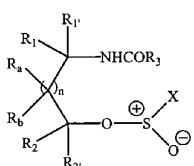
wherein X and Y are defined above.

In a preferred method of this embodiment, the compound(s) of Formula 1 and/or Formula 2 is/are stereomerically pure.

In another preferred embodiment, the compounds of Formula 1 have the following
25 structures:



1A



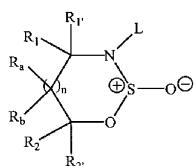
1B

WO 02/083608

PCT/US02/11471

In another method of this embodiment, M of the formula MY is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, or Cu; in another method, M is of the formula CdZ, BaZ, MgZ, ZnZ, AlZ₂, MnZ, InZ, or CuZ, wherein Z is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle.

In another method, the compound of Formula 1 is prepared by contacting a compound of Formula 3:

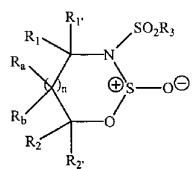


(3)

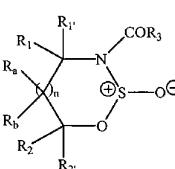
wherein n is 0 to 3; L is CO_mR₃ or SO_mR₃, wherein m is 0 to 3; and R₁, R₂, R_{1'}, R_{2'}, and R₃ are defined above;

with a compound of the formula MX, wherein M' is a metal or metal complex capable of transferring X to the positively charged sulfur atom of the compound of Formula 3 and X is defined above.

In a preferred embodiment, the compounds of Formula 3 have the following structures:



3A



3B

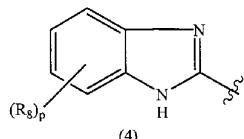
In a preferred method of this embodiment, M' of the formula M'X is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, or Cu; in another method, M' is of the formula CdZ', BaZ', MgZ', ZnZ', AlZ'₂, MnZ', InZ', or CuZ', wherein Z' is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle or a combination with a Lewis acid, such as, but not limited to, Ti(OPr)₄ or Ti(OR₁)₃Cl, where R₁ is defined above.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

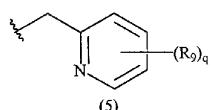
In another preferred method of this embodiment, X is *tert*-butyl, trialkylmethyl, triheteroalkylmethyl, triaryl methyl, triheteroarylmethyl, triheterocyclemethyl, aryl, heterocyclic, heteroaryl, alkyltrialkyl, alkylheteroalkylmethyl, diarylalkylmethyl, adamantyl, dialkyladamantyl, trialkylaryl, triethylmethyl, dimethylethyl, trimethylphenyl, 5 trialkylphenyl, triisopropylphenyl, polymer bound alkyl or aryl or is of Formula 4: or is of Formula 4:

10



15 or a salt thereof, wherein each R₈ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and p is an integer of 0 to 4; or is of Formula 5:

20



25 wherein each R₉ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and q is an integer of 0 to 4. Preferably, q is 2 or 3.

30 If X is of Formula 4, p is preferably 0 or 1. If p is 1, R₈ is preferably -OCH₃ or -OCHF₂. If X is of Formula 5 and q is 2, each R₉ is preferably -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CF₃, or -OC₂H₅; if q is 3, R₉ is preferably -CH₃ or -OCH₃.

In another preferred method of this embodiment, Y is -NR₆R₇ or is of Formula 4 or Formula 5. If Y is of Formula 4, p is preferably 0 or 1. If p is 1, R₈ is preferably -OCH₃ or -OCHF₂. If Y is of Formula 5 and q is 2, each R₉ is preferably -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CF₃, or -OC₂H₅; if q is 3, R₉ is preferably -CH₃ or -OCH₃.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

In another preferred method of this embodiment, R₁ is aryl or alkyl. In a more preferred method, R₁ is methyl.

In another preferred method of this embodiment, R₂ is aryl or alkyl. In a more preferred method, R₂ is phenyl.

5 In another preferred method of this embodiment, R₃ is a substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted lower alkyl (e.g., halogenated phenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 1,3,5-trimethylphenyl, (tert-butyl)phenyl, 2-mesityl, tolyl, or 1,3,5-triisopropylphenyl), or aryl (e.g., phenyl and biphenyl). In a more preferred method, R₃ is 2-mesityl, tolyl, tri-isopropyl, or a polymer bound aryl or alkyl.

10 In a preferred method of this embodiment, the compound of Formula 1 is stereomerically pure and has one of the following stereochemistries:

15

20

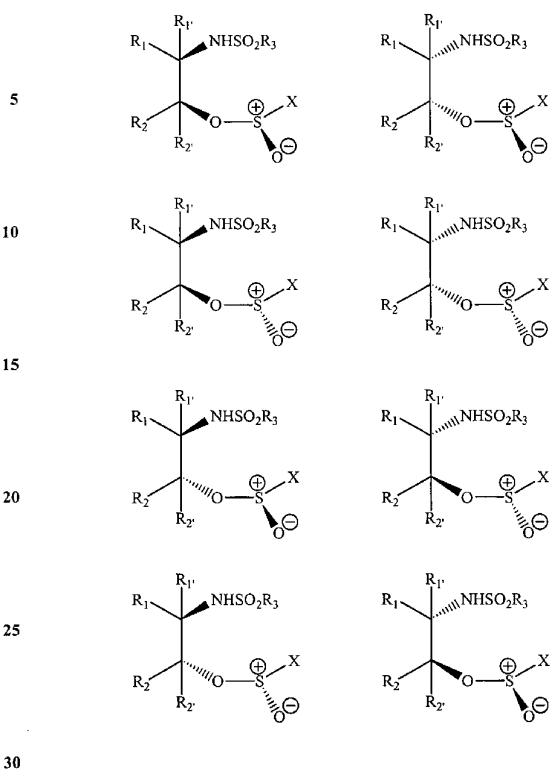
25

30

35

WO 02/083608

PCT/US02/11471

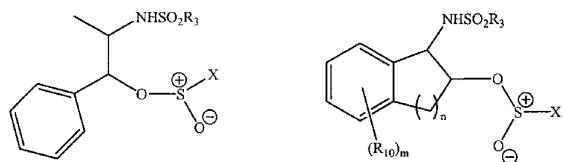


In another preferred method of this embodiment, the compound of Formula I has one of the following structures:

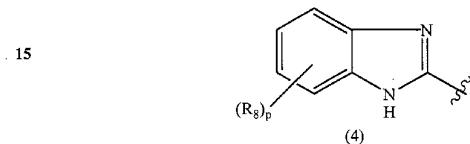
35

WO 02/083608

PCT/US02/11471



wherein X and R₃ are each defined above and each R₁₀ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, 5 or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; n is an integer of 1 to 4; and m is an integer of 0 to 4. In a preferred method, n is 1 and m is 0, 1, or 2, and wherein R₃ is *tert*-butyl, trialkylmethyl, triheteroalkylmethyl, triarylmethyl, triheteroaryl methyl, triheterocyclemethyl, aryl, heterocyclic, heteroaryl, alkyltrialkyl, alkylheteroalkylmethyl, diarylalkylmethyl, adamantyl, dialkyladamantyl, trialkylaryl, triethylmethyl, dimethylethyl, 10 trimethylphenyl, trialkylphenyl, triisopropylphenyl, polymer bound alkyl or aryl or is of Formula 4:



20 or a salt thereof, wherein each R₈ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and p is an integer of 0 to 4; or is of Formula 5:

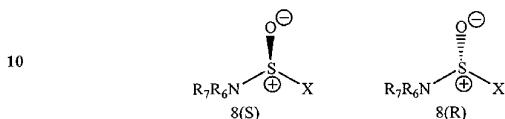


WO 02/083608

PCT/US02/11471

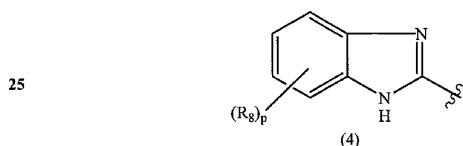
wherein each R₈ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and q is an integer of 0 to 4. In a preferred method, the compound of Formula 6 or 7 is stereomerically pure.

In a preferred method of this embodiment, the compound of Formula 2 is of Formula 8, stereoisomers of which are shown below:

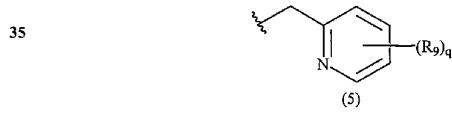


In a particularly preferred method of this embodiment, X is phenyl, 4-methylphenyl, 15 *tert*-butyl, adamantyl, trimethylphenyl, pyridyl, or trialkylmethyl, triisopropylphenyl, trialkyl phenyl, tetraacylphenyl, or pentaalkylphenyl, triheteroalkylmethyl, triarylmethyl, triheteroaryl methyl, triheterocyclemethyl, aryl, heterocyclic, heteroaryl, alkyltrialkyl, alkylheteroalkylmethyl, diarylalkylmethyl, dialkyladamantyl, trialkylaryl, triethylmethyl, dimethylethyl, trialkylphenyl, triisopropylphenyl, polymer bound alkyl or aryl or is of

20 Formula 4:



or a salt thereof, wherein each R₈ is independently substituted or unsubstituted alkyl, 30 substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and p is an integer of 0 to 4; or is of Formula 5:

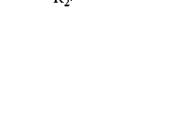
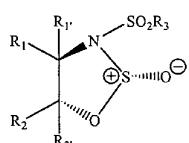
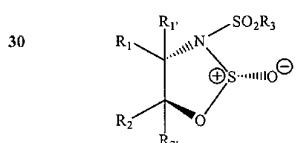
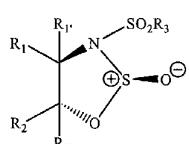
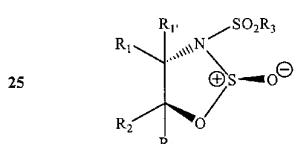
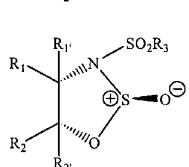
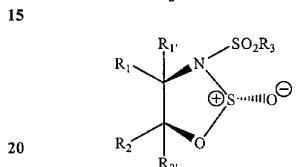
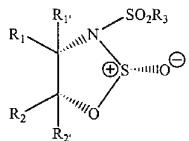
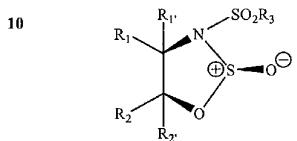


WO 02/083608

PCT/US02/11471

wherein each R₉ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and q is an integer of 0 to 4. In another preferred method, at least one of R₆ and R₇ is hydrogen. In yet another preferred method, R₆ and R₇ are both hydrogen.

In another preferred method of this embodiment, the compound of Formula 3 has one of the following stereochemistries:

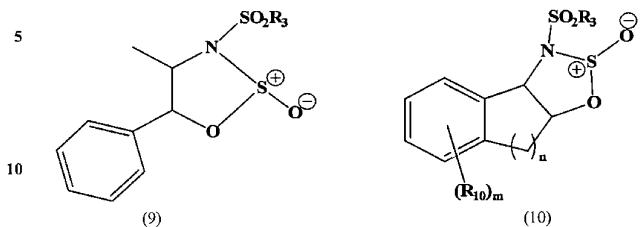


35

WO 02/083608

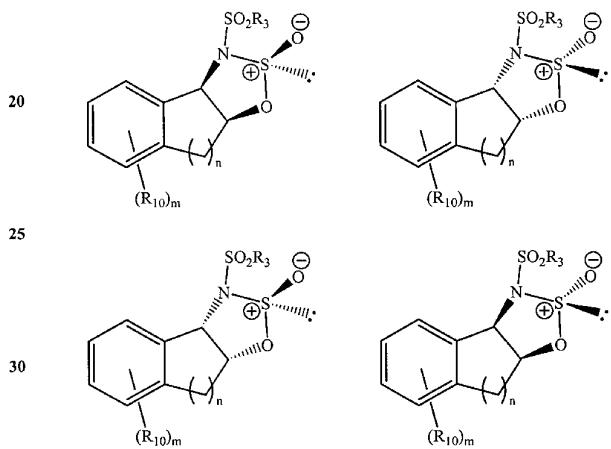
PCT/US92/11471

In a particularly preferred method of this embodiment, the compound of Formula 3 has one of the following structures:



wherein R_3 , R_{10} , m, and n are defined herein.

With regard to compound 10, when n is 1, the stereochemistry of the compound is
15 preferably cis, two isomers of which are shown below:

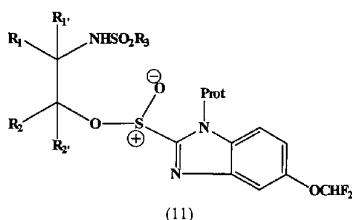


35 A specific method of this embodiment is a method of preparing pantoprazole, or a derivative, prodrug, salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 11:

WO 02/083608

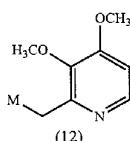
PCT/US02/11471

5



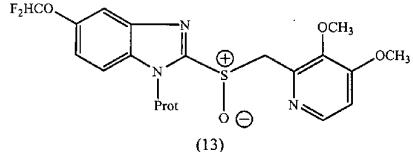
10 wherein R₁, R₂, R_{1'}, and R_{2'} are defined herein, and Prot is a protecting group (e.g., an aminal or sulfanamide), with a compound of Formula 12:

15



wherein M is defined herein, under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 13:

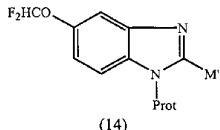
20



and optionally contacting the compound of Formula 13 with a reagent capable of replacing Prot with a hydrogen atom or a cation (e.g., Na⁺ or K⁺). Suitable reagents include, but are not limited to NaOH, KOH, or a mild acid followed by NaH or KH.

30 In a preferred method, the compound of Formula 11 is prepared by contacting a compound of Formula 3 with a compound of Formula 14:

35



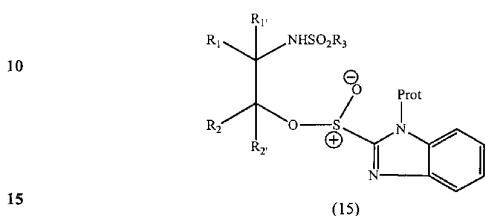
WO 02/083608

PCT/US02/11471

wherein M' is defined herein, under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 11.

In another preferred method, the compounds of formulas 11 and 13 are enantiomerically pure.

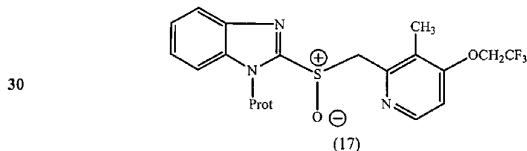
5 Another specific method of this embodiment is a method of preparing lansoprazole, or a derivative, prodrug, salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 15:



wherein R₁, R₂, R_{1'}, R_{2'}, and Prot are defined herein, with a compound of Formula 16:



25 wherein M is defined herein, under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 17:

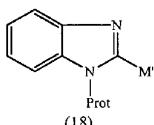


and optionally contacting the compound of Formula 17 with a reagent capable of replacing 35 Prot with a hydrogen atom or a cation.

In a preferred method, the compound of Formula 15 is prepared by contacting a compound of Formula 3 with a compound of Formula 18:

WO 02/083608

PCT/US02/11471



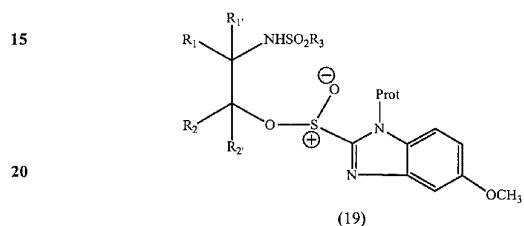
5

P
(18)

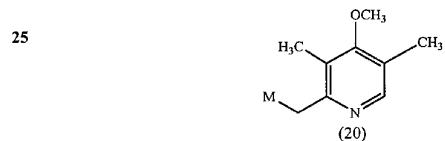
wherein M' is defined herein, under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 15.

In another preferred method, the compounds of formulas 15 and 17 are 10 enantiomerically pure.

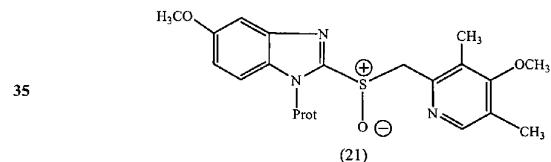
Another specific method of this embodiment is a method of preparing omeprazole, or a derivative, prodrug, salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 19;



wherein R₁, R₂, R₁', R₂', and Prot are defined herein, with a compound of Formula 20:



30 wherein M is defined herein, under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 21:



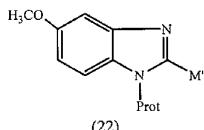
WO 02/083608

PCT/US02/11471

and optionally contacting the compound of Formula 21 with a reagent capable of replacing Prot with a hydrogen atom or a cation.

In a preferred method, the compound of Formula 19 is prepared by contacting a compound of Formula 3 with a compound of Formula 22:

5



(22)

10

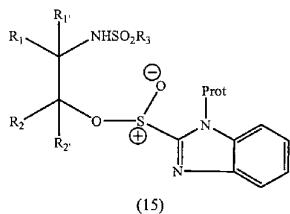
wherein M' is defined herein, under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 19.

In another preferred method, the compounds of formulas 19 and 21 are enantiomerically pure.

15

Still another specific method of this embodiment is a method of preparing rabeprazole, or a derivative, prodrug, salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 15:

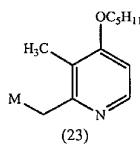
20



(15)

wherein R₁, R₂, R_{1'}, R_{2'}, and Prot are defined herein, with a compound of Formula 23:

30



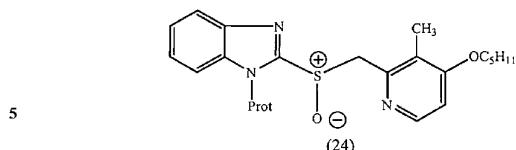
(23)

wherein M is defined herein, under conditions suitable for the formation of a compound of

35 Formula 24:

WO 02/083608

PCT/US02/11471



and optionally contacting the compound of Formula 24 with a reagent capable of replacing Prot with a hydrogen atom or a cation.

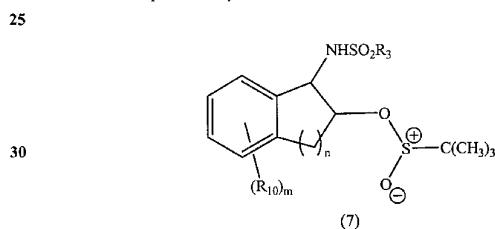
10 In a preferred method, the compound of Formula 15 is prepared by contacting a compound of Formula 3 with a compound of Formula 18:



wherein M' is defined herein, under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 23.

20 In another preferred method, the compounds of formulas 23 and 25 are enantiomerically pure.

A second embodiment of the invention encompasses various compounds that are particularly useful for the preparation of sulfinamides and sulfoxides. For example, the invention encompasses compounds of Formula 7:



and salts, solvates, clathrates, and stereomerically pure forms thereof, wherein R₃ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, or -NR₄R₅, wherein R₄ and

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- R₃ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle; each R₁₀ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; n is an integer of 1 to 4; and m is an integer of 0 to 4.

In preferred compounds of Formula 7, R₃ is a substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl (e.g., halogenated phenyl, 3-methylphenyl, 2-methylphenyl, 2-mesityl, tolyl, 4-(tert-butyl)phenyl, or 2,4,6-trisopropylphenyl), or aryl (e.g., phenyl and biphenyl). In more preferred compounds, R₃ is 2-mesityl or tolyl.

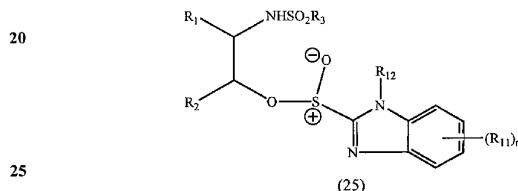
In other preferred compounds of Formula 7, each R₁₀ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, or substituted or unsubstituted aryl.

15 In more preferred compounds of Formula 7, each R₁₀ is independently alkyl, aralkyl, or aryl.

In preferred compounds of Formula 7, n is 1 and m is 0, 1, or 2.

Preferred compounds of Formula 7 are stereomerically pure.

The invention further encompasses compounds of Formula 25:



and salts, solvates, clathrates, and stereomerically pure forms thereof, wherein R₁ and R₂ together form a cyclic structure (e.g., substituted or unsubstituted heterocycle or aryl) or each of R₁ and R₂ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; R₃ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, or -NR₄R₅, wherein R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle; each R₁₁ is

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; R₁₂ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl,
- 5 substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle, or is a sulfoxide; and r is an integer from 0 to 4.

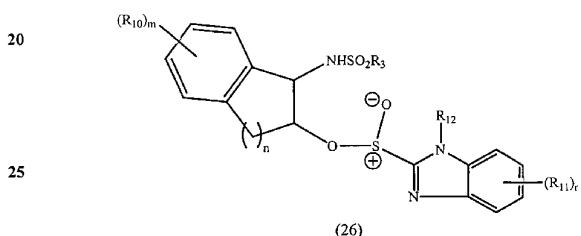
In preferred compounds of Formula 25, n is 1, m is 0, 1, or 2, and r is 2 or 3.

In additional preferred compounds of Formula 25, R₁ is phenyl or lower alkyl. In a particular compound, R₁ is methyl.

In additional preferred compounds of Formula 25, R₂ is phenyl or lower alkyl. In a particular compound, R₂ is phenyl.

In additional preferred compounds of Formula 25, R₃ is a substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl (e.g., halogenated phenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 1,3,5-trimethylphenyl, (tert-butyl)phenyl, 2-mesityl, tolyl, or 1,3,5-triisopropylphenyl), or aryl (e.g., phenyl and biphenyl). In a particular compound, R₃ is 2-mesityl or tolyl.

Specific preferred compounds of Formula 25 are those of Formula 26:



- and salts, solvates, clathrates, and stereomerically pure forms thereof, wherein each R₁₁ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; R₁₂ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle, or is a sulfoxide; and r is an integer from 0 to 4.
- 35 In preferred compounds of Formula 26, R₁₂ is a protecting group.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

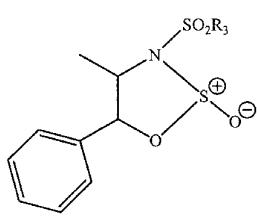
In preferred compounds of Formula 26, each R₁₁ is independently substituted or unsubstituted alkyl or substituted or unsubstituted ether.

In preferred compounds of Formula 26, n is 1, m is 0, 1, or 2, and r is 2 or 3.

The invention further encompasses compounds of Formula 9:

5

10



(9)

- 15 and salts, solvates, clathrates, and stereomerically pure forms thereof, wherein R₃ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, polymer bound alkyl or aryl, or -NR₄R₅, wherein R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or
- 20 each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle.

In preferred compounds of Formula 9, R₃ is a substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl (e.g., halogenated phenyl, 3-methylphenyl,

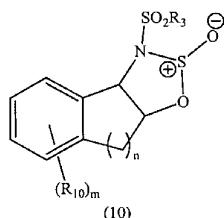
- 25 2-methylphenyl, 2-mesityl, tolyl, 4-(tert-butyl)phenyl, or 2,4,6-triisopropylphenyl), or aryl (e.g., phenyl and biphenyl). In more preferred compounds, R₃ is 2-mesityl or tolyl.

Preferred compounds of Formula 9 are stereomerically pure.

The invention further encompasses compounds of Formula 10:

30

35



(10)

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- and salts, solvates, clathrates, and stereomerically pure forms thereof, wherein R₃ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, polymer bound alkyl or aryl, or -NR₄R₅, wherein R₄
- 5 and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle; each R₁₀ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl,
- 10 substituted or unsubstituted aryl, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; n is an integer of 1 to 4; and m is an integer of 0 to 4.

In preferred compounds of Formula 10, R₃ is a substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl (e.g., halogenated phenyl, 3-methylphenyl, 2-methylphenyl, 2-mesityl, tolyl, 4-(tert-butyl)phenyl, or 2,4,6-trisopropylphenyl), or aryl

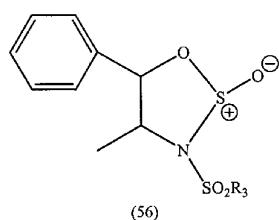
- 15 (e.g., phenyl and biphenyl). In more preferred compounds, R₃ is 2-mesityl or tolyl.

In other preferred compounds of Formula 10, n is 1 and m is 0, 1, or 2.

Preferred compounds of Formula 10 are stereomerically pure.

Also encompassed by the invention are compounds of Formula 56:

20



25

- and salts, solvates, clathrates, and stereomerically pure forms thereof, wherein R₃ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, polymer bound alkyl or aryl, or -NR₄R₅, wherein R₄
- 30 and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle;
- 35 substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle.

In preferred compounds of Formula 56, R₃ is a substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl (e.g., halogenated phenyl, 3-methylphenyl,

WO 02/083608

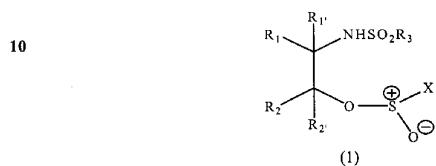
PCT/US02/11471

2-methylphenyl, 2-mesityl, tolyl, 4-(tert-butyl)phenyl, or 2,4,6-triisopropylphenyl), or aryl (e.g., phenyl and biphenyl). In more preferred compounds, R₃ is 2-mesityl or tolyl.

Preferred compounds of Formula 56 are stereomerically pure.

5 4.1. PREPARATION OF SULFINAMIDES AND SULFOXIDES

In general, sulfinamides and sulfoxides are prepared according to this invention by contacting a compound of Formula 1:



15 wherein R₁, R_{1'}, R₂, R₃, and X are defined herein, with a reagent that will cleave the sulfur-oxygen bond to provide a compound of Formula 2:

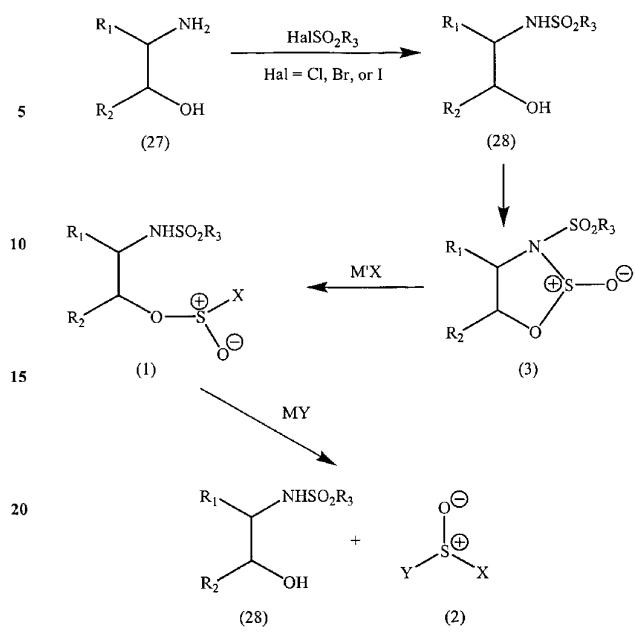


In preferred methods of the invention, the compounds of formulas 1 and 2 are stereomerically pure.

25 A particular method of the invention is shown below in Scheme II:

WO 02/083608

PCT/US02/11471



As shown in Scheme II, a compound of Formula 27 is contacted with a compound of the formula HalSO_2R_3 , wherein Hal is halogen and R_1 , R_2 , and R_3 are defined herein, under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 28. Examples of HalSO_2R_3 include, but are not limited to, p-toluenesulfonyl chloride and mesitylsulfonyl chloride. As those of skill in the art will recognize, the particular conditions sufficient for this reaction to occur will depend on the specific compounds being reacted. Suitable conditions will be readily apparent to the skilled chemist. In one example, triethylamine is used with a solvent such as, but not limited to, methylene chloride.

The compound of Formula 28 is then contacted with a reagent capable of forming a five-membered ring to provide compound 3. One example of such a reagent is SOCl_2 with a base in a suitable solvent. Examples of bases include, but are not limited to,

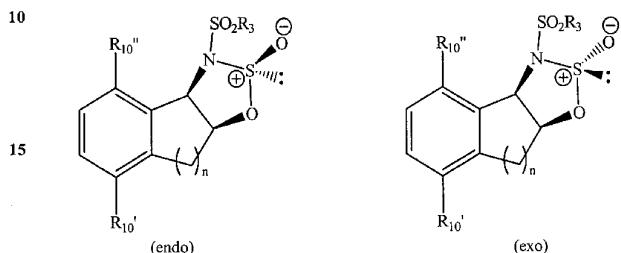
WO 02/083608

PCT/US02/11471

trialkylamines (e.g., triethylamine), pyridine, imidazole, quinoline, and derivatives thereof. Examples of suitable solvents include, but are not limited to, THF, methyl-THF, CH_2Cl_2 , $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, toluene, chlorobenzene, dichlorobenzene, dioxanes, MTBE/THF, DME, and other solvent mixtures. Another example of a reagent that can be used to form the

5 compound of Formula 3 is 2,4,6-collidine or a substituted pyridine or pyridine analogue in a solvent such as, but not limited to, THF.

The effects of various reagents and reaction conditions on the formation and stereochemistry of specific compounds of Formula 3 shown below, are provided in Table 1:



20

Table 1

R_3	R_{10}' and R_{10}''	n	Base	Endo:Exo (solvent at -45°C unless otherwise indicated)
4-methylphenyl	H	1	Triethylamine	75:25 (THF)
"	"	1	Triethylamine	62:38 (THF/ CH_2Cl_2 1:1)
"	"	1	Triethylamine	87:13 (CH_3CN)
"	"	1	Triethylamine	73:27 (EtOAc)
"	"	1	Imidazole	70:30 (THF)
"	"	1	1-Methylimidazole	75:25 (THF)
"	"	1	Pyridine	75:25 (THF)
"	"	1	2,6-Lutidine	85:15 (THF)
"	"	1	2,4,6-Collidine	91:9 (THF)
"	"	1	2,6-Di-t-Butylpyridine	3:97 (THF)

WO 02/083608

PCT/US02/11471

	R ₃	R _{16'} and R _{10''}	n	Base	Endo:Exo (solvent at -45°C unless otherwise indicated)
5	"	"	1	4-Me-2,6-t-Bu-pyridine	20:80 (THF) (-20°C)
	"	"	1	4-t-Butylpyridiene	84.3:15.7 (THF)
	"	"	1	2,6-Dimethoxypyridine	15.8:84.2 (CH ₂ Cl ₂ , 0°C)
	"	"	1	Quinaldine	87:13 (THF)
	"	"	1	Lepidine	88:12 (THF)
	"	CH ₃	1	Pyridine	97:3 (THF)
	"	H	2	Pyridine	97:3 (THF)
	"	"	1	4-Picoline	78:22 (THF)
10	2-mesityl	H	1	Triethylamine	85:15 (THF)
	"	"	1	Triisopropylamine	66.7:33.3 (THF)
	"	"	1	Diethylaniline	2:98 (CH ₂ Cl ₂ , -15°C)
	"	"	1	Diethylaniline	37:63 (THF, -20°C)
	"	"	1	Triphenylamine	No reaction
15	"	"	1	Imidazole	82:18 (THF)
	"	"	1	2-Methylimidazole	85.7:14.3 (THF)
	"	"	1	2-Ethylimidazole	66:33
	"	"	1	Pyridine	90:10 (THF)
20	"	"	1	2-Phenylpyridine	83:17 (THF)
	"	"	1	2,4,6-Collidine	93:7 (THF)
	"	"	1	2,6-Dimethoxypyridine	2:98 (CH ₂ Cl ₂ , -15°C)
	"	"	1	2,6-Dimethoxypyridine	75:25 (THF, -45°C - r.t)
	"	"	1	Lepidine	94:6 (THF)
25	2,4,6-triisopropyl phenyl	H	1	Triethylamine	87:13 (THF)
	"	"	1	2,4,6-Collidine	95:5 (THF)

WO 02/083608

PCT/US02/11471

R_3	R_{10}' and R_{10}''	n	Base	Endo:Exo (solvent at -45°C unless otherwise indicated)
4-t-butylphenyl	H	1	Triethylamine	80:20 (THF)
"	"	1	Triethylamine	40:60 (CH_2Cl_2)
4-methylphenyl	CH_3	1	Triethylamine	85.7:14.3 (CH_2Cl_2)

5 As shown in Scheme II, the ring of compound 3 is selectively opened by contacting it with an organometallic reagent to provide a compound of Formula 1. Examples of organometallic reagents include, but are not limited to, those of the formula $M'X$, wherein M' of the formula $M'X$ is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu or is of the formula CdZ' , BaZ' , MgZ' , ZnZ' , AlZ'_2 , MnZ' , InZ' , CuZ' , $Ti(OR_i)_2Z'$, or $Ti(OR_i)_4$ wherein Z' is Cl,

10 Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle, wherein R_i is defined herein.

The sulfur-oxygen bond of the compound of Formula 1 is then cleaved by contacting it with a compound of formula MY to provide the desired sulfinamide or sulfoxide of Formula 2. MY can be the same or different from MZ : M is a metal such as Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu or is of the formula CdZ , BaZ , MgZ , ZnZ , AlZ_2 , MnZ , InZ , or $15 CuZ$, $Ti(OR_i)_2Z$, or $Ti(OR_i)_4$ wherein Z is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle, wherein R_i is defined herein.

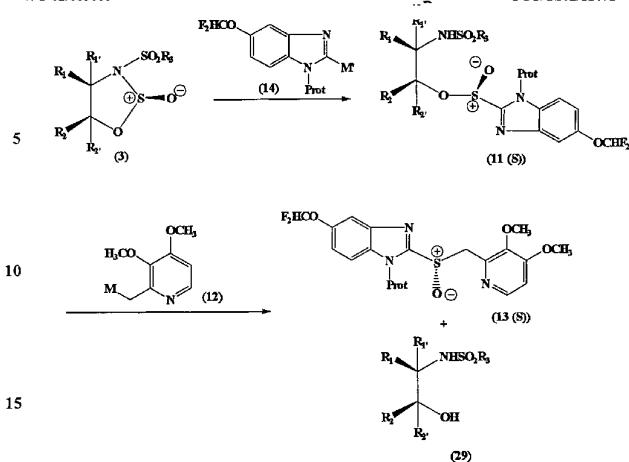
Depending on the actual compound of formula MY , this final reaction of Scheme II can provide a variety of different sulfoxides and sulfinamides, and stereomerically pure sulfoxides and sulfinamides in particular. For example, when MY is NH_2Li/NH_3 , this

20 method can be used to provide stereomerically pure alkyl (e.g., *tert*-butyl), aryl (e.g., tolyl), heteroalkyl (e.g., *tert*-butyl amino), heterocyclic (e.g., tetrahydrofuryl), or heteroaryl (e.g., pyridyl) sulfinamide.

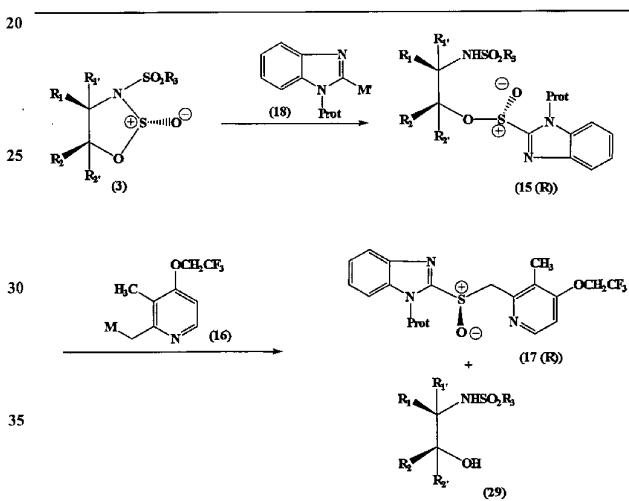
Specific methods of the invention, which can be used to prepare enantiomerically pure pantoprazole, lansoprazole, omeprazole, and rabeprazole, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, clathrates, hydrates, prodrugs, and stereomerically pure forms thereof, are represented below in schemes III-VI, respectively. In each scheme, the stereochemistry of the compound of Formula 3 is different in order to emphasize that the stereochemistry of the final product can be varied by simply altering the corresponding stereochemistry of the starting material. As with all schemes disclosed herein, those shown 25 below are provided by way of illustration, and are not to be construed as limiting the scope of the invention.

WO 02/083608

PCT/US02/11471



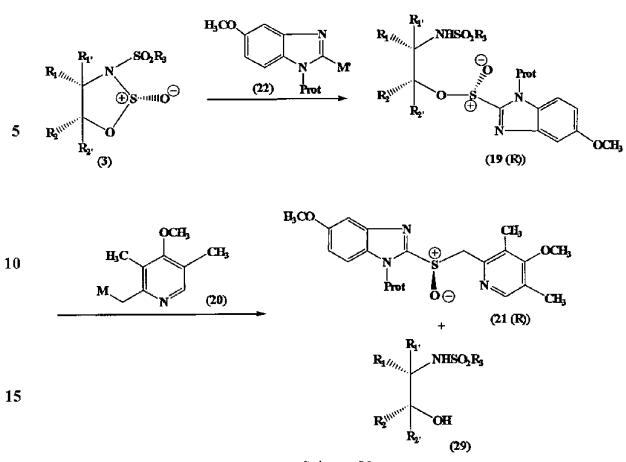
Scheme III



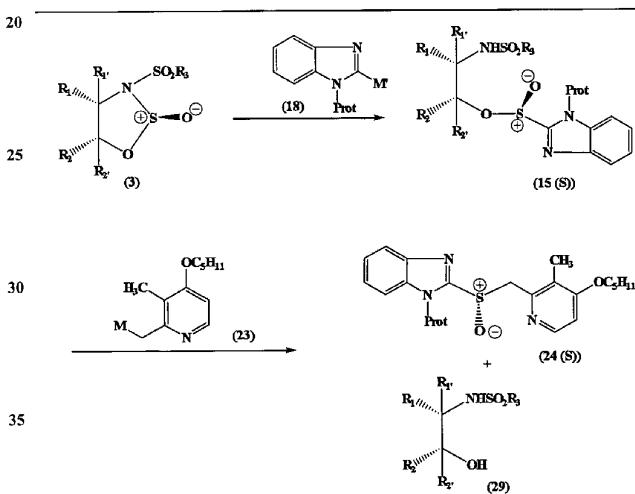
Scheme IV

WO 02/083608

PCT/US02/11471



Scheme V



Scheme VI

WO 02/083608

PCT/US02/11471

In each of schemes III-VI, M and M' are as defined herein, and Prot is a protecting group. Suitable protecting groups are known in the art and include, but are not limited to, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂OCH₃, alkyl sulfonyl, and aryl sulfonyl.

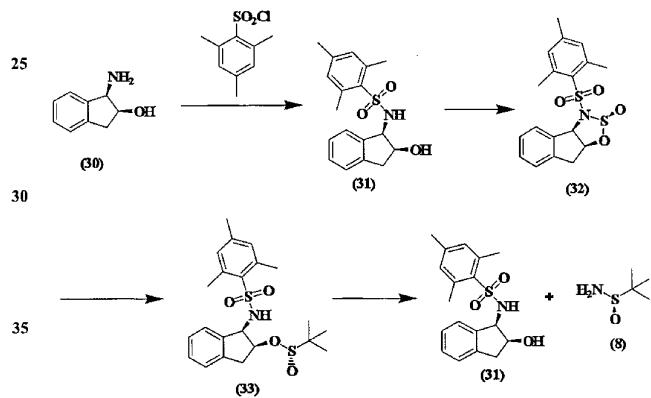
- The reagents used in each of these schemes are commercially available or readily prepared. For example, the benzimidazole metal conjugates used in the first step of each of schemes III-VI (*i.e.*, compounds 14, 18, 22 and 18) can be prepared by methods known in the art. *See, e.g.*, Abarbri, M., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (1999) 40:7449-7453 and Abarbri, M., *et al.*, *J. Org. Chem.* (2000) 65:4618-4634. The synthesis of protected benzimidazoles is also well known. *See, e.g.*, Sih, J. C. *et al.*, *J. Med. Chem.* (1991) 34:1049-1062 and Singh, M. P., *et al.*, *Heterocycles* (1993) 36:971-985. The pyridinyl metal conjugates used in the second step of each of the schemes (*i.e.*, compounds 12, 16, 20, and 23) are also readily prepared using well-known methods. *See, e.g.*, Baldenius, K.-U. and Kagan, H.B., *Tetrahedron: Asym.* (1990) 1:597-610.

15 5. EXAMPLES

Certain embodiments of the invention are illustrated by the following non-limiting examples.

20 5.1. EXAMPLE 1: ASYMMETRIC SYNTHESIS OF A SULFINAMIDE VIA 1,2,3-OXATHIAZOLIDINE-S-OXIDE

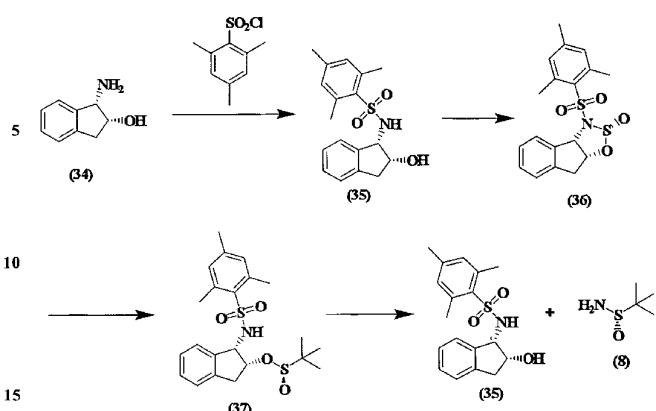
Examples of the general approach shown in Scheme II are described below, and can be understood with reference to Schemes VII - XII:



Scheme VII

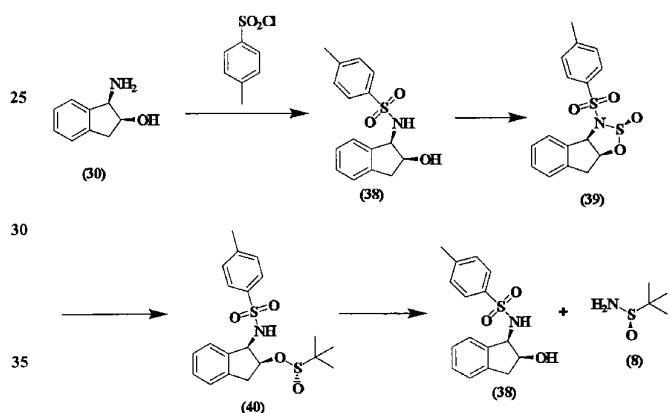
WO 02/083608

PCT/US02/11471



Scheme VIII

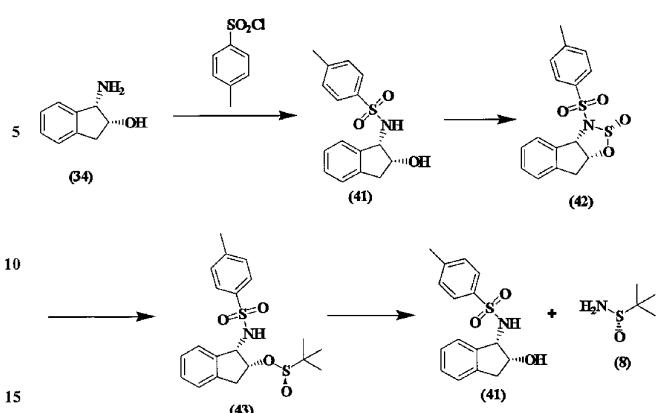
20



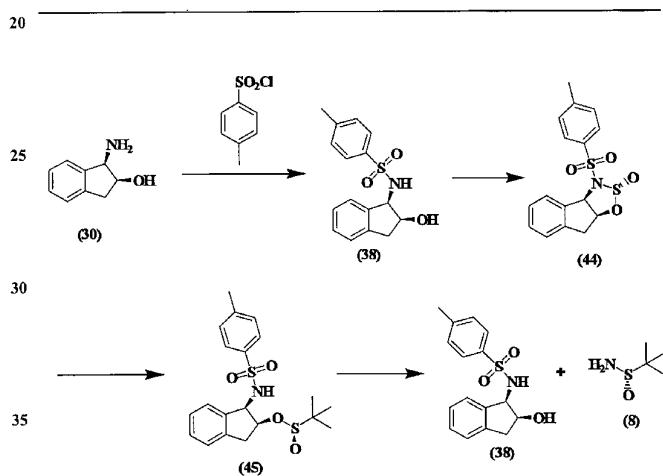
Scheme IX

WO 02/083608

PCT/US02/11471



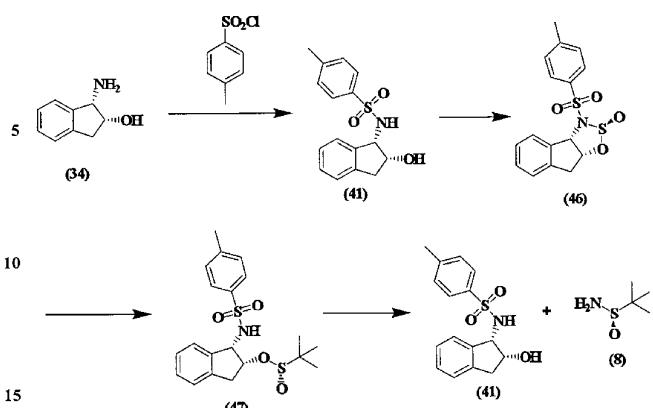
Scheme X



Scheme XI

WO 02/083608

PCT/US02/11471



Scheme XII

Preparation of (1R, 2S)-1-amino-2-indanol-N-2,4,6-mesitylsulfonamide

To a 2 L mL three neck round-bottomed flask equipped with an overhead stirrer and temperature probe, was charged NaHCO₃ (42.2 g, 502 mmol), followed by 200 mL of water and the mixture was stirred for 15 min. EtOAc (500 mL), THF (100 mL), and 2-aminoindanol (30) (50 g, 336 mmol) were added and the slurry was mixed for 5 minutes. 2-Mesitylenesulfonyl chloride (70.4 g, 322 mmol) was added in one portion, the reaction mixture was stirred vigorously for 5-6 hours, and the reaction was monitored by TLC for the disappearance of 2-mesitylenesulfonyl chloride. Stirring was stopped and the phases were allowed to separate. The organic phase was washed with water (200 mL), 1.5 M HCl (75 mL) and water (200 mL). Evaporation of the organic solvent to dryness provided a solid product which was treated with heptane (400 mL) and the mixture was stirred for 2 hours. The resulting slurry was filtered and the wet cake dried under reduced pressure to give 104 g (93%) of the title product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.81-3.04 (m, 3H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 5.58-5.61 (d, J=9.5 Hz, IH), 6.95-7.24 (m, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.3, 23.3, 39.6, 61.3, 73.2, 124.9, 125.6, 127.4, 128.7, 132.3, 134.1, 139.7, 139.8, 140.0, and 142.8. Alal. Calcd for C₁₈H₂₁NO₃S: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23; O, 14.48; S, 9.68. Found: C, 65.36; H, 6.40; N, 4.08; S, 9.70.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- Preparation of (2R,4R,5S)-3-(2,4,6-mesylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (32) from (1R, 2S)-aminoindanol mesitylene sulfonamide (31):** To a 1 L three-necked flask equipped with a mechanical stirrer, an argon inlet, a thermometer probe and rubber septum, was charged (1R, 2S)-5 aminoindanol mesitylene sulfonamide (31 g, 93.7 mmol), THF (50 mL) and the reaction mixture was cooled to -45°C. Thionyl chloride (15.2 g, 128 mmol) was added slowly via syringe in one portion, followed by slow addition of collidine (32 g, 264 mmol) in THF (250 mL) for 6 hours. The reaction was quenched with aqueous NaHCO₃ (100 mL), diluted with EtOAc (100 mL) and warmed to room temperature. The organic layer was washed 10 with brine (100 mL), dried with Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The residue was added heptane (150 mL), stirred for 2 hours, and filtered to give a white or off white solid product with 85% de. Crystallization from EtOAc/heptane provided a white solid product. The mother liquor was concentrated, and a second crop of crystals was obtained. This process was repeated two times to give a total yield of 28 g (78%) of (2R,4R,5S)-3-15 (2,4,6-mesylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (32) with >99% de.

- Preparation of (2S,4S,5R)-3-(2,4,6-mesylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (36) from (1S, 2R)-1-amino-2-indanol-N-2,4,6-mesylsulfonamide (35):** The same procedure described above was used to provide the product with 76% yield and >99% de. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.41 (s, 3H), 2.77 (s, 6H), 3.40-3.66 (m, 2H), 5.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.08-7.34 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.5, 23.4, 39.6, 66.6, 96.0, 125.0, 125.8, 128.1, 129.8, 132.8, 138.8, 141.2, 145.1. Anal. C₁₈H₁₉NO₄S₂, Cal: C, 57.27; H, 5.07; N, 3.71; S, 16.99. Found: C, 57.45; H, 5.14; N, 3.76; S, 16.93.

- Preparation of aminoindanol 4-toluene sulfonamide (1R, 2R, 3S)-1,2,3-oxathiazolidine-S-oxide (39) from (1R, 2S)-1-amino-2-indanol-N-4-toluenesulfonamide (38) or aminoindanol 4-toluene sulfonamide (1S, 2S, 3R)-1,2,3-oxathiazolidine-S-oxide (42) from (1S, 2R)-1-amino-2-indanol-N-4-toluenesulfonamide (41):** The same procedure described above was used to provide the title compound quantitatively with 82% de. Crystallization from heptane/EtOAc furnished the diastereomeric pure product with >99% de (minor diastereomeric not detected) and 65% yield. ¹H NMR(CDCl₃): δ 2.51 (s, 3H), 3.32-3.62 (m, 2H), 5.38-5.52 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 6H), 7.81-7.89 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.0, 39.7, 67.1, 93.3, 125.6, 126.0, 127.8, 128.1, 130.0, 130.6, 135.9, 138.2, 138.6, 145.6. Anal: C₁₆H₁₅N₄S₂, Cal: C, 55.00; H, 4.33; N, 4.01; S, 18.35. Found: C 55.09; H, 4.37; N, 3.92; S, 18.39.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- Preparation of (2S,4R,5S)-3-(4-toluenesulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (44) from (1R, 2S)-1-amino-2-indanol-N-4-toluenesulfonamide (38): A 250 mL three-necked flask equipped with a mechanical stirrer, an argon inlet, a thermometer probe and rubber septum, was charged (IR, 5 2S)-1-amino-2-indanol-N-4-toluenesulfonamide (10.0 g, 33.0 mmol), THF (30 mL) and the reaction mixture was cooled to -45°C. Thionyl chloride (5.9 g, 49.6 mmol) was added slowly via syringe in one portion, followed by slow addition of 2,6-di-t-butyl pyridine (15.8 g, 80.0 mmol) in THF (100 mL) for 1-2 hours, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature with stirring. After 6-8 hours, as monitored by TLC for 10 disappearance of starting material, the reaction mixture was cooled to -5°C and quenched with aqueous NaHCO₃ (40 mL), diluted with EtOAc (100 mL) and warmed to room temperature. The organic layer was washed with brine (100 mL) and concentrated to dryness. The residue was added heptane (100 mL), stirred for 2 hours, and filtered to give a white or off white solid product (11.0 g, 95.5%) with >97% de (the crude product was used 15 directly in the next step). Crystallization from EtOAc/heptane furnished diastereomeric pure product (>99% de, minor diastereomer not detected).

- Preparation of (2R,4S,5R)-3-(4-toluenesulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (46) from (1S, 2R)-1-amino-2-indanol-N-4-toluenesulfonamide (41): The same procedure described above was used to provide the title product with same result. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.46 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 5.02-5.04 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H), 7.96-8.04 (m, 3H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ 22.0, 36.2, 65.1, 90.6, 125.2, 127.0, 128.9, 129.8, 130.2, 135.5, 137.9, 139.2, 145.5. Anal C₁₆H₁₅NO₄S₂ Cal: C, 55.0; H, 4.33; N, 4.01; S, 18.35. Found: C, 55.11; 25 H, 4.35; N, 4.00; S, 18.4.

- Preparation of (S)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1R,2S)-1-(2,4,6-mesitylsulfonylamino)-indan-2-yl ester (33) from (2R,4R,5S)-3-(2,4,6-mesitylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (32): In a 100 mL 30 two-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar, rubber septum, and argon inlet was placed (2R,4R,5S)-3-(2,4,6-mesitylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (32) (2.2 g, 5.8 mmol) dissolved in THF (20 mL) and the mixture was cooled to -10°C. A solution of t-butyl magnesium chloride (10.8 mL, 1.0 M) in THF was added dropwise via syringe for 1 hour and the reaction was 35 allowed to warm to room temperature with stirring. After 2 hours, as monitored by TLC for the disappearance of the starting material, the reaction mixture was cooled to 0°C quenched with aqueous NaHCO₃ (10 mL), and diluted with EtOAc (20 mL). The aqueous phase was

WO 02/083608

PCT/US02/11471

extracted with EtOAc (10 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried with Na₂SO₄ and concentrated to afford a crystalline product (2.45 g, 96.5%) with >99% de (minor diastereomer not detected).

5 Preparation of (R)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1S,2R)-1-(2,4,6-mesitylsulfonylamino)-indan-2-yl ester (37) from (2S,4S,5R)-3-(2,4,6-mesitylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (36): The same procedure described above was used. The result provided 95% yield and >99% de. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.07 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 4.75-4.85 (m, 2H), 5.64 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.1, 21.8, 37.8, 58.1, 60.5, 82.7, 124.8, 124.9, 127.8, 128.5, 132.3, 134.6, 137.8, 139.6, 140.3, 142.6. Anal: C₂₂H₂₈NO₄S₂; Cal: C, 60.66; H, 6.71; N, 3.22; S, 14.72. Found: C, 60.75; H, 6.72; N, 3.15; S, 14.65.

15 Preparation of (S)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1R,2S)-1-(4-toluenesulfonyl-amino)-indan-2-yl ester (40) from (2R,4R,5S)-3-(4-toluenesulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (39) and (R)-tert-butyl (1S,2R)aminoindanol 4-toluene sulfonamide sulfinate (43) from aminoindanol 4-toluene sulfonamide (1S, 2S, 3R)-1,2,3-oxathiazolidine-S-oxide (42): The same procedure described above was used to provide the title product with 96% yield and >99% de. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.12 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.95-3.14 (m, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 5.76 (d, 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.50 (m, 6H), 7.94-7.97 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.7, 38.0, 58.2, 60.6, 83.1, 124.9, 124.995, 127.8, 128.6, 130.0, 137.5, 140.1, 143.8. Anal: C₂₀H₂₈NO₄S₂; Cal: C, 58.94; H, 6.18; N, 3.44; S, 15.74. Found: C, 59.10; H, 6.22; N, 3.35; S, 15.79.

Preparation of (R)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1R,2S)-1-(4-toluenesulfonylamino)-indan-2-yl ester (45) from (2S,4R,5S)-3-(4-toluenesulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (44): In a 100 mL two-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar, rubber septum, and argon inlet was placed (2S,4R,5S)-3-(4-toluenesulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-oxa-2-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (4.5 g, 12.9 mmol) dissolved in THF (30 mL) and the mixture was cooled to 0°C. A solution of t-butyl magnesium chloride (25 mL, 1.0 M) in THF was added dropwise via syringe for 30 minutes with stirring. After 3-4 hours, as monitored by TLC for the disappearance of the starting material, the reaction was quenched with aqueous NaHCO₃ (20 mL), and diluted with EtOAc (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (20 mL) and the combined organic phases were washed with brine

WO 02/083608

PCT/US02/11471

(40 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated to afford a crystalline product (5.0 g, 95%) with >99% de (minor diastereomer not detected). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.12 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.08-3.26 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 5.32 (d, J = 10.1 Hz), 7.06-7.35 (m, 6H), 7.83-7.86 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.7, 21.9, 38.6, 58.3, 60.8, 81.8, 124.1, 125.2, 127.3, 127.5, 128.9, 130.0, 138.1, 138.5, 139.2, 143.9.

Preparation of (S)-t-butyl (1R, 2S) aminoindanol mesitylene sulfonamide sulfinate (33) (one pot procedure): A 50 mL three-necked flask equipped with a mechanical stirrer, an argon inlet, a thermometer probe and rubber septum, was charged (1R,2S)-aminoindanol mesitylene sulfonamide (1.22 g, 3.2 mmol), THF (3 mL) and the reaction mixture was cooled to -45°C. Thionyl chloride (0.58 g, 4.9 mmol) was added slowly via syringe in one portion, followed by slow addition of collidine (1.19 g, 9.8 mmol) in THF (10 mL) for 3-4 hours, and the reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was warmed to -5°C - 10°C and stirred for 5 min. The collidine-HCl salt was filtered and the cake washed with THF (4 mL). The filtrate was cooled to -78°C and tBuMgCl (6.4 mL, 1.0 M) in THF was added slowly. After 4-5 hours, as monitored by TLC for the disappearance of the starting material, aqueous NaHCO_3 (10 mL) was added to quench the reaction, diluted with EtOAc (15 mL) and the mixture was allowed to warm to room temperature. The organic phase was washed with brine, 10% NaCl and dried (Na_2SO_4). Removal of the solvent afforded a viscous oil that was added EtOAc (3mL) and heptane (10mL) and stirred for 30 minutes. The crystalline precipitate formed was filtered and washed with heptane and dried to afford the title compound (1.2 g, 75%) with >95% de. (The de was measured by ^1H NMR). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 3.06-3.08 (s, 2H), 4.77-4.90 (m, 2H), 5.65 (d, J =10 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.2, 21.8, 37.8, 58.1, 60.5, 82.7, 124.8, 124.9, 127.8, 128.5, 132.3, 134.6, 137.6, 139.6, 140.5, 142.6.

Preparation of (R)-t-butylsulfonamide (8(R); (R)-TBSA) from (S)-tert-Butyl (1R, 2S)-aminoindanol mesitylene sulfonamide sulfinate (33): A 250 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer and an ammonia condenser at about -78°C was charged with 50 mL of liquid ammonia under Ar atmosphere. After the addition of a few crystals of $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, lithium wire (0.25 g, 35 mmol) was added portion-wise in a controlled manner and the internal temperature was kept around -45°C. When all the lithium was added and a gray suspension was formed, the reaction mixture was cooled to -78°C and a solution of (S)-t-butyl (1R, 2S)-aminoindanol mesitylene sulfonamide sulfinate ester (5 g, 11.5 mmol) in THF (15 mL) was added slowly over a course of 45 min. Once the addition was complete, the mixture was stirred for additional 30-45 min. before NH_4Cl (2.8 g) was added. The cold bath was removed, and stirring continued until the mixture reached

WO 02/083608

PCT/US02/11471

ambient temperature. The remaining volatile material was removed under reduced pressure. To the remaining residue was added 5 mL water and stirred. EtOAc (50 mL) was added to the mixture and stirred. After separation of the phases, the organic phase was washed with brine (5 mL x 2). After removal of the organic solvent, the residue was added water (40 mL) and stirred for 1 hour. The slurry was filtered and the wet cake was washed with water (10 mL). The aqueous filtrate was then saturated with NaCl and extracted with EtOAc (20 mL x 3). Removal of the organic solvent afforded (R)-t-butylsulfinamide (0.75 g, 70%) with 97% ee. (HPLC, Chiralpak AS column, 90:10 hexane/ethanol; 1.2 mL/min, 222 nm; (R)-TBSA r_1 = 6.6 min.; (S)-TBSA, r_1 = 9.4 min.). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.18 (s, 9H), 3.82 (br, s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22.1, 55.3.

Preparation of (R)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1S,2R)-1-(2,4,6-mesitylsulfonylamino)-indan-2-yl ester (37) or from (R)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1R,2S)-1-(4-toluenesulfonylamino)-indan-2-yl ester (45): The same procedure described above was used to provide the title products with 98% ee and 73% yield or 98% ee and 72% yield, respectively.

5.2. EXAMPLE 2: SULFINAMIDE SYNTHESIS VIA (1S,2R)-1-(N-MESITYLENE SULFONYL)AMINO-1-PHENYL-2-PROPANOL

One method of preparing sulfinamides is represented by Scheme XIII, below:

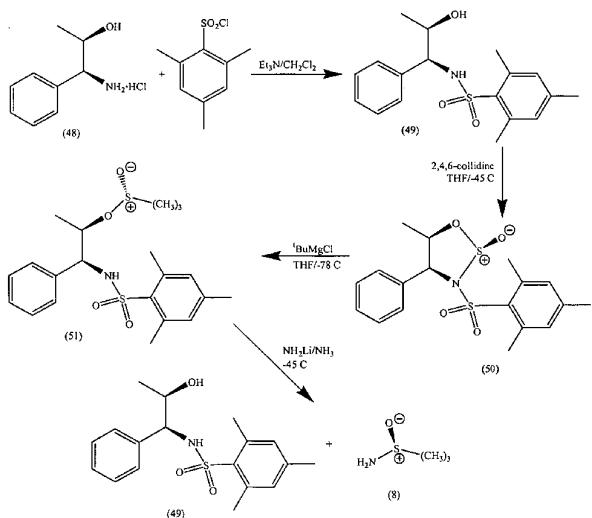
25

30

35

WO 02/083608

PCT/US02/11471

Preparation of (1S, 2R)-N-(2-hydroxy-1-phenyl-propyl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide

(49): (1S, 2R)-1-amino-1-phenyl-2-propanol (48) (2.0 g, 10.6 mmol) was charged into a 100 mL three neck round-bottomed flask equipped with an overhead stirrer and temperature probe, followed by methylene chloride (20 mL) and the mixture was cooled to 0°C and stirred for 15 minutes. 2-Mesitylenesulfonyl chloride (2.2 g, 10.1 mmol) was added in one portion and the slurry was mixed for 5 minutes. Triethylamine (2.7 g, 26.7 mmol) was added in 2 hours with stirring and the reaction was monitored by TLC for the disappearance of 2-mesitylenesulfonyl chloride. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with water (20 mL), 1.0 M HCl (10 mL), water (20 mL) and dried over NaSO₄. Evaporation of the organic solvent to dryness provided the title product in 95% yield (3.3 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.02 (d, J = 6.35 Hz, 3H), 2.14 (d, J = 5.49 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 5.70 (d, J = 7.21 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.99-7.15 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 19.5, 21.1, 23.1, 63.0, 70.4, 127.9, 128.3, 132.0, 134.3, 136.7,

WO 02/083608

PCT/US02/11471

139.0, 142.3. Anal: C₁₈H₂₃NO₃S. Cal: C, 64.84; H, 6.95; N, 4.20, S, 9.62. Found: C, 65.19; H, 7.04; N, 4.18; S, 9.71.

Preparation of (2S, 4S, 5R)-5-methyl-4-phenyl-3-(2,4,6-mesylsulfonyl)-

- 5 [1,2,3]oxathiazolidine 2-oxide (50): A 50 mL three-necked flask equipped with a mechanical stirrer, an argon inlet, a thermometer probe and rubber septum, was (1S, 2R)-N-(2-hydroxy-1-phenyl-propyl)-2,4,6-mesylsulfonamide (49) (1.89 g, 5.67 mmol), THF (5 mL) and the reaction mixture was cooled to -45°C. Thionyl chloride (1.01 g, 8.50 mmol) was added slowly via syringe in one portion, followed by slow addition of 2,4,6-collidine (2.10 g, 14.18 mmol) in THF (10 mL) for 2-3 hours, and the reaction was monitored by TLC for the disappearance of starting material. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), diluted with EtOAc (20 mL) and the mixture was warmed to room temperature. The organic layer was washed with brine (10 mL) and concentrated to dryness. The residue was added heptane (20 mL), stirred for 2 hours, and filtered to give a white or off white solid product with 94% de. Crystallization from MTBE furnished diastereomeric pure product (1.9 g, 88.5%) with >99% de (minor diastereomer not detected by NMR). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.14 (d, J = 6.59 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 4.87 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 5.16 (p, J = 6.59, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.08-7.13 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 18.07, 21.06, 23.00, 65.34, 87.64, 128.20, 128.28, 131.51, 132.11, 132.93.
- 10 140.59, 144.23. Anal: C₁₈H₂₁NO₄S₂. Cal: C, 56.97; H, 5.58; N, 3.69; S, 16.90. Found: C, 57.16; H, 5.62; N, 3.62; S, 16.94.

(S)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1S, 2R)-1-methyl-2-phenyl-2-(2,4,6-mesylsulfonylamino)-ethyl ester (51): In a 50 mL two-necked, round-bottomed flask

- 25 equipped with a magnetic stir bar, rubber septum, and argon inlet was placed (2S, 4S, 5R)-5-methyl-4-phenyl-3-(2,4,6-mesylsulfonyl)-[1,2,3]oxathiazolidine 2-oxide (50) (0.58 g, 1.53 mmol) dissolved in THF (1.0 mL) and the mixture was cooled to -78°C. A solution of t-butyl magnesium chloride (3.1 mL, 1.0 M) in THF was added dropwise via syringe for 30 minutes with stirring. After 1-2 hours, as monitored by TLC for the disappearance of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL), and diluted with EtOAc (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (4 mL) and the combined organic phases were washed with brine (5 mL), dried with (Na₂SO₄) and concentrated to afford a crystalline product (0.65 g, 97%) with >99% de (minor diastereomer not detected). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.080 (d, J = 6.47 Hz, 3H), 1.1749 (s, 9H), 2.163 (s, 3H), 2.485 (s, 6H), 4.394 (dd, J₁ = 8.98 Hz, J₂ = 2.32 Hz, 1H), 4.675 (dq, J₁ = 2.32 Hz, J₂ = 6.53 Hz, 1H), 6.61-6.67 (m, 2H), 6.96-7.09 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ
- 30 35 2.163 (s, 3H), 2.485 (s, 6H), 4.394 (dd, J₁ = 8.98 Hz, J₂ = 2.32 Hz, 1H), 4.675 (dq, J₁ = 2.32 Hz, J₂ = 6.53 Hz, 1H), 6.61-6.67 (m, 2H), 6.96-7.09 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ

WO 02/083608

PCT/US02/11471

19.10, 20.90, 21.80, 22.98, 57.85, 61.10, 81.86, 127.58, 128.80, 131.61, 134.98, 135.10,
138.50, 141.55.

- Preparation of (S)-t-butylsulfonamide ((S)8) from (S)-2-Methyl-2-propylsulfonic acid
- 5 (1S, 2R)-1-methyl-2-phenyl-2-(2,4,6-mesylsulfonylamino)-ethyl ester (51): A 50 mL
three-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar and an ammonia
condenser was charged with 30 mL of liquid ammonia under Ar atmosphere. After the
addition of a few crystals of $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, lithium wire (0.05 g, 7.1 mmol) was added in a
controlled manner and the internal temperature was kept around -45°C. When all the
10 lithium was added and a gray suspension was formed, the reaction mixture was cooled to
-78°C and a solution of (S)-2-methyl-2-propylsulfonic acid (1S, 2R)-1-methyl-2-phenyl-2-
(2,4,6-mesylsulfonylamino)-ethyl ester (51) (0.45 g, 1.03 mmol) in THF (1 mL) was added
slowly over a course of 20 minutes. Once the addition was complete, the mixture was
warmed to -45°C and stirred for 1 hour, followed by addition of NH_4Cl (0.5 g). The cold
15 bath was removed, and stirring continued until the mixture reached ambient temperature.
The remaining volatile material was removed under reduced pressure. To the remaining
residue was added 2 mL water and stirred. EtOAc (5 mL) was added to the mixture and
stirred. After separation of the phases, the organic phase was washed with brine (2mL x 2).
After removal of the organic solvent, the residue was purified by chromatography eluted
20 with EtOAc to afforded (S)-t-butylsulfonamide (0.125 g, 99%) with 99% ee. (HPLC,
Chiralpak AS column, 90:10 hexane/ethanol; 1.2 mL/min, 222 nm; (R)-TBSA t_c = 6.6 min;
(S)-TBSA, t_c = 9.4 min.). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.18 (s, 9H), 3.82 (br, s, 2H). ^{13}C
NMR(CDCl_3): δ 22.1, 55.3.

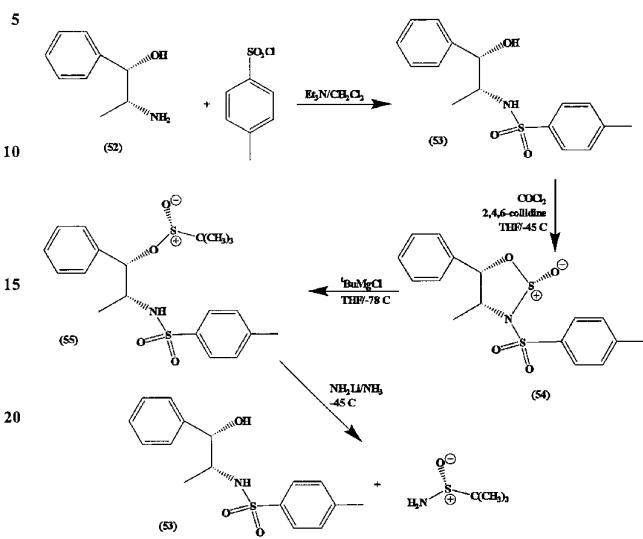
25

WO 02/083608

PCT/US02/11471

**5.3. EXAMPLE 3: SULFINAMIDE SYNTHESIS VIA
(1S,2R)-NOREPHEDRINE 4-TOLUENE SULFONAMIDE**

Another method of preparing sulfonamides is represented by Scheme XIV, below:



Scheme XIV

Preparation of (1S,2R)-N-(1-hydroxy-2-methyl-1phenyl-ethyl)-4-toluene sulfonamide (53): To a 250 mL three neck round-bottomed flask equipped with an overhead stirrer and temperature probe, was charged (1S, 2R)-norpethedrine (10.0 g, 66.1 mmol), followed by tosyl chloride (12.1 g, 63.6 mmol) and the mixture was cooled to 0°C and stirred for 15 minutes. Then Et₃N was added in 2 hours with stirring and the reaction was monitored by TLC. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL). The organic phase was washed with water (50 mL), 1.0 M HCl (25 mL), water (50 mL) and dried over NaSO₄. Evaporation of the organic solvent to dryness provided a oily crude product that was crystallized from MTBE/hexane to give the title product (18.5 g) with 90% yield.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

(1R, 2S)-Norephedrine 4-toluene sulfonamide was prepared by following the same method with 91% yield. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.814 (d, J = 6.83 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.116 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 4.786-4.812 (m, 1H), 5.138 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 7.200-7.316 (m, 7H), 7.767 (d, J = 8.30 Hz, 2H). ¹³C NMR(CDCl₃): δ 14.49, 21.66, 55.16, 75.85, 126.19, 127.16, 127.69, 128.41, 129.90, 137.84, 140.48, 143.60.

Preparation of (2R, 4R, 5S)-4-methyl-5-phenyl-3-(4-toluenesulfonyl)-[1,2,3]oxathiazolidine 2-oxide (54): A 100 mL three-necked flask equipped with a magnetic stir bar, an argon inlet, a thermometer probe and rubber septum, was charged (1S, 2R)-N-(1-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-ethyl)-4-toluenesulfonamide (53) (5.2 g, 17.04 mmol), THF (15 mL) and the reaction mixture was cooled to -45°C. Thionyl chloride (3.04 g, 25.5 mmol) was added slowly via syringe in one portion, followed by slow addition of 2,4,6-collidine (6.2 g, 51.2 mmol) in THF (30 mL) for 2-3 hours, and the reaction was monitored by TLC for the disappearance of starting material. The reaction was quenched by addition of NaHCO₃ (5.0 g) and saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL), diluted with EtOAc (40 mL) and the mixture was warmed to room temperature. The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The residue was added heptane (50 mL), stirred for 1 hour, and filtered to give a white or off white solid product (5.6 g, 94%) with 97% de. The product was used directly in the next step reaction.

Diastereomerically pure compound was obtained by crystallization from MTBE.

(2S, 4S, 5R)-3-Tosyl-4-methyl-5-phenyl-2-oxo-1,2,3-oxathiazolidine was prepared by following the same method with 93% yield and 97% de. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.868 (d, J = 6.97 Hz, 3H), 2.545 (s, 3H), 4.210 (p, J = 6.48 Hz, 1H), 5.572 (d, J = 5.98 Hz, 1H), 7.284-7.388 (m, 7H), 7.864-7.892 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 16.59, 21.48, 57.12, 92.14, 126.39, 127.68, 128.86, 129.16, 130.35, 133.41, 136.62, 145.34.

(R)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1S, 2R)-1-phenyl-2-(4-toluenesulfonylamino)-propyl ester (55): In a 100 mL two-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar, rubber septum, and argon inlet was placed (2R, 4R, 5S)-4-methyl-5-phenyl-3-(4-toluenesulfonyl)-[1,2,3]oxathiazolidine 2-oxide (54) (4.5 g, 12.8 mmol) dissolved in THF (30.0 mL) and the mixture was cooled to -78°C. A solution of t-butyl magnesium chloride (25 mL, 1.0 M) in THF was added dropwise via syringe for 30 minutes with stirring. After 1-2 hours as monitored by TLC for the disappearance of the starting material, the reaction was quenched with aqueous NaHCO₃ (30 mL), and diluted with EtOAc (40 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (20 mL) and the combined organic phases were

WO 02/083608

PCT/US02/11471

washed with brine (40 mL), dried with (Na_2SO_4) and concentrated to afford a crystalline product (5.2 g, 99%) with 97% de.

(S)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1R, 2S)-1-phenyl-2-(4-toluenesulfonylamino)-propyl ester was prepared by following the same method with 98% yield and 97% de. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.981 (d, $J = 6.84$ Hz, 3H), 1.251 (s, 9H), 2.428 (s, 3H), 3.56-3.675 (m, 1H), 4.956 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 5.841 (d, $J = 9.77$ Hz, 1H), 7.073-7.105 (m, 2H), 7.270-7.350 (m, 5H), 7.85-7.879 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.88, 21.67, 21.90, 54.57, 58.34, 84.82, 125.98, 127.31, 128.36, 128.66, 129.86, 137.37, 138.48, 143.46.

10

Preparation of (R)-t-butylsulfinamide ((R)-TBSA) from (R)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1S, 2R)-1-phenyl-2-(4-toluenesulfonylamino)-propyl ester (55): A 100 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar and an ammonia condenser was charged with 50 mL of liquid ammonia under Ar atmosphere. After the addition of a few crystals of $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, lithium wire (0.3 g, 42.8 mmol) was added in a controlled manner and the internal temperature was kept around -45°C. When all the lithium was added and a gray suspension was formed, the reaction mixture was cooled to -78°C and a solution of (S)-t-butyl (1S, 2R)-norephedrine sulfinate (2.6 g, 6.3 mmol) in THF (6 mL) was added slowly over a course of 40 minutes. Once the addition was complete, as the reaction was monitored by TLC for the disappearance of the starting material, the mixture was added NH_4Cl (4.0 g). The cold bath was removed, and stirring continued until the mixture reached ambient temperature. The remaining volatile material was removed under reduced pressure. To the remaining residue was added 5 mL of water and stirred. EtOAc (50 mL) was added to the mixture and stirred. After separation of the phases, the organic phase was washed with brine (6 mL \times 2). After removal of the organic solvent, the residue was purified with chromatography eluted with EtOAc to afforded (R)-t-butylsulfinamide (0.65 g, 85%) with 96% ee.

Preparation of (S)-t-butyl sulfinamide from (S)-2-Methyl-2-propylsulfinic acid (1R, 2S)-1-phenyl-2-(4-toluenesulfonylamino)-propyl ester: The same procedure described above was followed, an furnished the title product in 86% yield and 96% ee. (HPLC, Chiralpak AS column, 90:10 hexane/ethanol; 1.2 mL/min, 222 nm; (R)-TBSA $r_t = 6.6$ min; (S)-TBSA, $r_t = 9.4$ min.). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.18 (s, 9H), 3.82 (br, s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22.1, 55.3.

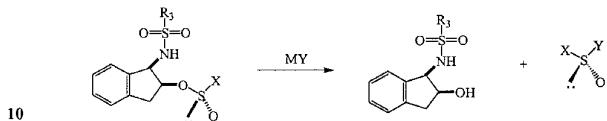
35

WO 02/083608

PCT/US02/11471

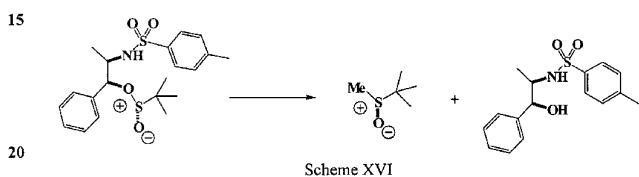
**5.4. EXAMPLE 4: PREPARATION OF ENANTIOMERICALLY
PURE SULFOXIDES**

Stereomerically pure (e.g., enantiomerically pure) sulfoxides can be readily prepared using methods of the invention. Specific methods are shown below in schemes XV and
5 XVI:



Y = alkyl (linear or branched or cyclic), aryl, hetero atom containing alkyl or aryl group
M = MgHal, or Li; Hal = halogen

Scheme XV



Scheme XVI

The following can be understood with reference to the schemes shown above.



Preparation of (S)-t-butyl isobutyl sulfoxide: A THF (40 mL) solution of (*S*)-*tert*-butyl (1*R*, 2*S*)-aminoindanol mesitylene sulfonamide sulfinate (5.8 g) at -5°C was slowly added to iBuMgBr (10.5 mL, 2M) in ether. After addition, the reaction mixture was warmed to 10°C, stirred and the reaction was monitored by TLC. The reaction was quenched by aqueous NH₄Cl, diluted with EtOAc (20 mL) and stirred. The organic phase was washed with brine (20 mL). Evaporation of the solvent to dryness to afford the crude product that was purified on column eluted with EtOAc to give 1.9 g (88%) title product.

35



- 51 -

WO 02/083608

PCT/US02/11471

Preparation of (R)-*t*-Butyl isobutyl sulfoxide: The same procedure was followed using (R)-*tert*-butyl (1S, 2R)-aminoindanol mesitylene sulfonamide sulfinate, and afforded a 90% yield.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.24 (s, 9H), 1.086-1.126 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.38-5 2.45 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.78, 23.06, 23.49, 24.12, 52.63, 55.00, Anal: Cal: C, 59.20; H, 11.18; S, 19.76. Found: C, 59.39; H, 11.36; S, 19.65.



Preparation of (S)-*t*-butyl methyl sulfoxide from (2S,4S,5R)-3-(2,4,6-mesylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (one pot procedure): A solution of (2S,4S,5R)-3-(2,4,6-mesylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-1-thia-3-aza-cyclopenta[a]indene 2-oxide (1.44 g, 3.82 mmol) in THF at -15°C was slowly added to *t*-BuMgCl (4.0 mL, 1.0M) in THF, and the reaction mixture was stirred (1-2 hours) until the reaction complete as monitored by TLC. Methyl magnesium bromide (4.4 mL, 1.0 M) in THF was then added, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1-2 hours. The reaction was monitored by TLC. After the reaction mixture was cooled to 0°C, the reaction was quenched by addition of saturated aq. NH₄Cl (5 mL), stirred and diluted with EtOAc (5mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (5 mL x 2) and the organic solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel eluted with EtOAc/MeOH (8:2) to give the title product (0.38 g, 83%).

25 **Preparation of (S)-*t*-butyl methyl sulfoxide from (S)-*t*-Butyl (1S, 2R)-norephedrine sulfinate:** A THF (2 mL) solution of (S)-*t*-butyl (1S, 2R)-norephedrine sulfinate ester (0.25 g) at -78°C was added MeMgCl (0.4 mL, 3 M) in THF, and the reaction mixture was warmed slowly to room temperature and stirred. The reaction was monitored by TLC. The reacton was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (2 mL), diluted with EtOAc (5 mL) and the organic phase was gently evaporated. The residue was purified on silica gel eluted with EtOAc/MeOH (9:2, v/v) to give 58 mg (79%) title product.

30 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (s, 9H), 2.38 (s, 3). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.52, 31.60, 52.62.



WO 02/083608

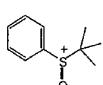
PCT/US02/11471

Preparation of (S)-picolinyl t-butylsulfoxide from (S)-*tert*-Butyl (1R, 2S)-

aminoindanol 4-toluene sulfonamide sulfinate: To a picolinyl lithium solution (2 mL, 0.6 M) in THF at -78°C was added (S)-t-butyl-(1R, 2S)-aminoindanol tosylate sulfinate (130 mg, 0.30 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred until the starting material was consumed as monitored by TLC. The reaction was quenched by aq. NaHCO₃ (20 mL) and diluted with ethyl acetate (20 mL), and the organic phase was washed with water (20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by chromatography eluted with ethyl acetate to yield 32 mg of the desired product.

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H), 3.82 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.72 (ddd, 1H, J = 7.5, 7.5, 1.8 Hz), 8.63 (dd, 1H, J = 4.8, 0.9 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.29, 54.19, 55.09, 123.19, 132.31, 137.19, 142.77, 150.12.

15

**Preparation of (R)-phenyl t-butylsulfoxide from (S)-*tert*-Butyl (1R, 2S)-**

20 **aminoindanol mesitylene sulfonamide:** A 50 mL flask was charged with (S)-tertbutyl-(1R,2S)-aminoindanol mesitylene sulfonamide (1.12 g, 3.0 mmol) and THF (3 mL) and the mixture was cooled to -20°C. To the mixture was added phenylmagnesium bromide (9 mL, 1.0 M in THF), the reaction mixture was stirred at 0°C and the reaction was monitored by TLC. The reaction was quenched by aqueous NaHCO₃ (20 mL) and diluted with ethyl acetate (70 mL), and the organic phase was washed with water (50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by chromatography eluted by 2:1 hexane:ethyl acetate to give 390 mg of (R)-phenyl t-butylsulfoxide.

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 7.53 (m, 3H), 7.63 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.04, 56.02, 126.57, 128.63, 131.40, 140.23. Anal. Calcd for C₁₆H₁₄OS: C, 65.89; H, 7.74; S, 17.59. Found: C, 65.91; H, 7.78; S, 17.65. Optical rotation: C = 1.0, CHCl₃ [α]²²_D = +174.6 (lit. = +175).

30 While the invention has been described with respect to particular embodiments, it will be apparent to those skilled in the art that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention as defined in the claims. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

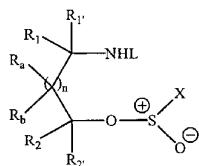
WO 02/083608

PCT/US02/11471

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of preparing a sulfinamide or sulfoxide, which comprises
 5 contacting a compound of Formula I:



(1)

wherein n is 0 to 3; L is CO_mR_3 or SO_mR_3 , wherein m is 0 to 3; R_1 and R_2 together form a cyclic structure or each of R_1 and R_2 is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle; R_1 and R_2 together form a cyclic structure or each of R_1 and R_2 is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; R_3 and R_b together form a cyclic structure or each of R_3 and R_b is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle, or $-\text{NR}_4\text{R}_5$, wherein R_4 and R_5 together with the nitrogen atom to
 10 which they are attached form a heterocycle or each of R_4 and R_5 is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle;
 15 or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; and each of R_3 and X is independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle, or $-\text{NR}_4\text{R}_5$, wherein R_4 and R_5 together with the nitrogen atom to
 20 which they are attached form a heterocycle or each of R_4 and R_5 is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle;
 25 with a compound of formula MY, wherein M is a metal or metal complex capable of

WO 02/083608

PCT/US02/11471

- transferring Y to the positively charged sulfur atom of the compound of Formula 1 and Y is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted ester, substituted or unsubstituted ketone,
- 5 substituted or unsubstituted phosphonate, substituted or unsubstituted phosphonic acid ester, substituted or unsubstituted phosphinoyl, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted sulfone, substituted or unsubstituted sulfinyl imine, substituted or unsubstituted heterocycle, or is of the formula -NR₆R₇, wherein R₆ and R₇ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₆ and R₇ is
- 10 independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl; hydrogen; substituted or unsubstituted alkyl; substituted or unsubstituted aralkyl; substituted or unsubstituted heteroalkyl; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted ether; substituted or unsubstituted ester; substituted or unsubstituted ketone; substituted or unsubstituted phosphonate; substituted or unsubstituted phosphonic acid ester; substituted or
- 15 unsubstituted phosphinoyl; substituted or unsubstituted sulfide; substituted or unsubstituted sulfone; substituted or unsubstituted sulfinyl imine; substituted or unsubstituted heterocycle; under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 2:



2. The method of claim 1 wherein the compound of Formula 1 is
25 stereomerically pure.

3. The method of claim 1 wherein the compound of Formula 2 is
stereomerically pure.

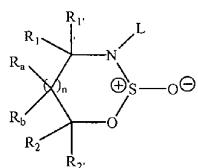
- 30 4. The method of claim 1 wherein M of the formula MY is Al, Ba, Li, Na, K, Ti, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ, BaZ, MgZ, ZnZ, AlZ₂, MnZ, InZ, or CuZ, Ti(OR₁)₃Z, Ti(OR₁)₄, wherein Z is Cl, Br, I, aryl, alkyl, heteroalkyl, aralkyl, heterocycle and R₁ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or 35 unsubstituted heterocycle.

5. The method of claim 1 wherein the compound of Formula 1 is prepared by

WO 02/083608

PCT/US02/11471

contacting a compound of Formula 3:



(3)

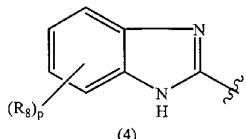
with a compound of the formula M'X, wherein M' is a metal or metal complex capable of transferring X to the positively charged sulfur atom of the compound of Formula 3.

5

6. The method of claim 5, wherein M' of the formula M'X is Al, Ba, Li, Na, K, Ti, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ', BaZ', MgZ', ZnZ', AlZ'_2, MnZ', InZ', or CuZ', Ti(OR₁)₃Z', Ti(OR₁)₄, wherein Z' is Cl, Br, I, aryl, alkyl, heteroalkyl, aralkyl, or heterocycle and R₁ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, 10 substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle.

7. The method of claim 5, wherein X is *tert*-butyl, trialkylmethyl, triheteroalkylmethyl, triarylmethyl, triheteroaryl methyl, triheterocyclemethyl, aryl, 15 heterocyclic, heteroaryl, alkyltrialkyl, alkylheteroalkylmethyl, diarylalkylmethyl, adamantyl, dialkyladamantyl, trialkylaryl, triethylmethyl, dimethylethyl, trimethylphenyl, trialkylphenyl, trisopropylphenyl, polymer bound alkyl or aryl or is of Formula 4:

20



(4)

25

or a salt thereof, wherein each R₈ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and p is an integer

WO 02/083608

PCT/US02/11471

of 0 to 4; or is of Formula 5:



wherein each R₉ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary,

10 secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and q is an integer of 0 to 4.

8. The method of claim 7 wherein X is of Formula 4 and p is 0 or 1.

9. The method of claim 8 wherein p is 1 and R₈ is -OCH₃ or -OCHF₂,

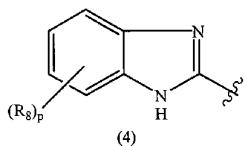
15

10. The method of claim 7 wherein X is of Formula 5, q is 2, and each R₉ is -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CF₃, or -OC₂H₅,

11. The method of claim 7 wherein X is of Formula 5, q is 3, and R₉ is -CH₃ or
20 -OCH₃,

12. The method of claim 1 wherein Y is -NR₆R₇ or is of Formula 4:

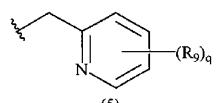
25



30 or a salt thereof, wherein each R₈ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and p is an integer of 0 to 4; or is of Formula 5:

WO 02/083608

PCT/US02/11471



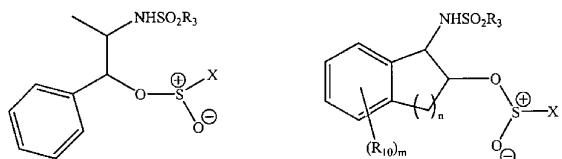
5 (5)

wherein each R_9 is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and q
10 is an integer of 0 to 4.

13. The method of claim 12 wherein Y is of Formula 4 and p is 0 or 1.
14. The method of claim 13 wherein p is 1 and R_8 is $-OCH_3$ or $-OCHF_2$.
15. The method of claim 12 wherein Y is of Formula 5, q is 2, and each R_9 is $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, or $-OC_2H_{11}$.
16. The method of claim 12 wherein Y is of Formula 5, q is 3, and R_9 is $-CH_3$ or
20 $-OCH_3$.
17. The method of claim 1 wherein R_1 is aryl or alkyl.
18. The method of claim 1 wherein R_2 is aryl or alkyl.
19. The method of claim 1 wherein R_3 is a substituted or unsubstituted lower
alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted heteroalkyl, or aryl.
20. The method of claim 19 wherein R_3 is 3-mesityl, tolyl, triisopropyl, or a
30 polymer bound alkyl or aryl.
21. The method of claim 1 wherein the compound of Formula 1 has one of the
following structures:

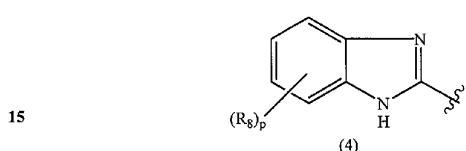
WO 02/083608

PCT/US02/11471



wherein each R_{10} is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; n is an integer of 1 to 4; and m is an integer of 0 to 4, and wherein X is
 5 *tert*-butyl, trialkylmethyl, triheteroalkylmethyl, triaryl methyl, triheteroaryl methyl, triheterocyclemethyl, aryl, heterocyclic, heteroaryl, alkyltrialkyl, alkylheteroalkylmethyl, diarylalkylmethyl, adamantyl, dialkyladamantyl, trialkylaryl, triethylmethyl, dimethylethyl, trimethylphenyl, trialkylphenyl, triisopropylphenyl, polymer bound alkyl or aryl or is of
 Formula 4:

10



or a salt thereof, wherein each R_8 is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or
 20 unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and p is an integer of 0 to 4; or is of Formula 5:



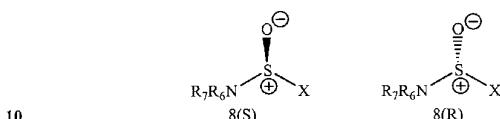
wherein each R_9 is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether,

WO 02/083608

PCT/US02/11471

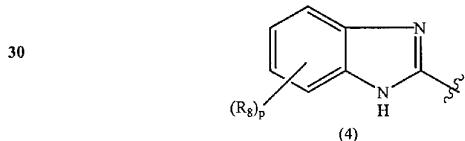
substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and q is an integer of 0 to 4.

22. The method of claim 1 wherein the compound of Formula 2 is of one of the
5 following formulas:



wherein R₆ and R₇ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₆ and R₇ is independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl; hydrogen; substituted or unsubstituted alkyl; substituted or unsubstituted 15 aralkyl; substituted or unsubstituted heteroalkyl; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted ether; substituted or unsubstituted ester; substituted or unsubstituted ketone; substituted or unsubstituted phosphonate; substituted or unsubstituted phosphonic acid ester; substituted or unsubstituted phosphinoyl; substituted or unsubstituted sulfide; substituted or unsubstituted sulfone; substituted or unsubstituted sulfinyl imine;
20 substituted or unsubstituted heterocycle;

23. The method of claim 22 wherein X is *tert*-butyl, trialkylmethyl, triheteroalkylmethyl, triarylmethyl, triheteroaryl methyl, triheterocyclemethyl, aryl, heterocyclic, heteroaryl, alkyltrialkyl, alkylheteroalkylmethyl, diarylalkylmethyl, adamantly, 25 dialkyladamantyl, trialkylaryl, triethylmethyl, dimethylethyl, trimethylphenyl, trialkylphenyl, triisopropylphenyl, polymer bound alkyl or aryl or is of Formula 4:



35 or a salt thereof, wherein each R₈ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted

WO 02/083608

PCT/US02/11471

heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and p is an integer of 0 to 4; or is of Formula 5:



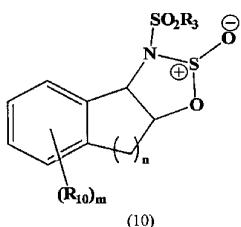
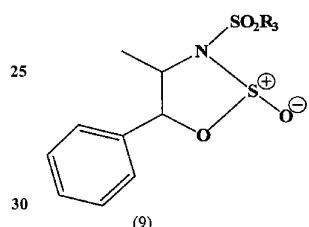
wherein each R₉ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, 10 substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; and q is an integer of 0 to 4.

24. The method of claim 22 wherein at least one of R₆ and R₇ is hydrogen.

15 25. The method of claim 24 wherein R₆ and R₇ are both hydrogen.

26. The method of claim 5 wherein the compound of Formula 3 has one of the following structures:

20

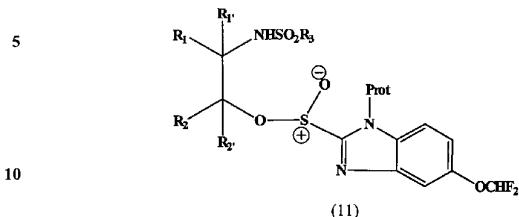


wherein each R₁₀ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, 35 substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; n is an integer of 1 to 4; and m is an integer of 0 to 4, and wherein R₃ is aryl, alkyl, or a polymer bound aryl or alkyl.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

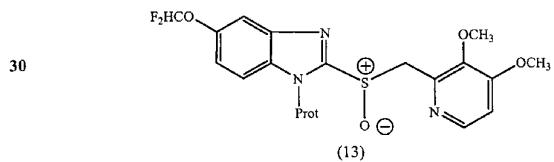
27. A method of preparing pantoprazole or a derivative, prodrug, salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 11:



wherein R₁ and R₂ together form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or 15 unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle; R₁ and R₂ together form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; and Prot is a protecting group; with a compound of Formula 12:



25 wherein M is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ, BaZ, MgZ, ZnZ, AlZ₂, MnZ, InZ, or CuZ, and Z is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 13:

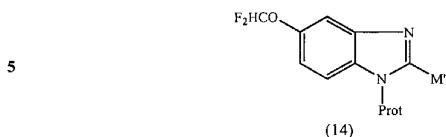


35 and optionally contacting the compound of Formula 13 with a reagent capable of replacing Prot with a hydrogen atom or a cation.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

28. The method of claim 27 wherein the compound of Formula 11 is prepared by contacting a compound of Formula 3 with a compound of Formula 14:

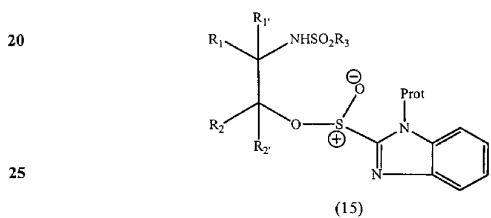


wherein M' is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ', BaZ',
 10 MgZ', ZnZ', AlZ', MnZ', InZ', or CuZ'; and Z' is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 11.

29. The method of claim 27 wherein the compounds of formulas 11 and 13 are enantiomerically pure.

15

30. A method of preparing lansoprazole or a derivative, prodrug, salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 15:



wherein R₁ and R₂ together form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or 30 unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle; R₁ and R₂ together form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; and Prot is a protecting group; with a compound of Formula 16:

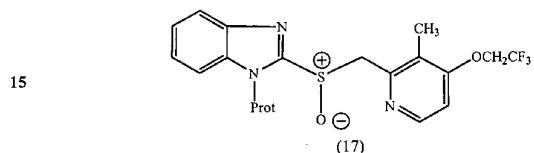
WO 02/083608

PCT/US02/11471



wherein M is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ, BaZ, MgZ, ZnZ, AlZ₂, MnZ, InZ, or CuZ, and Z is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 17:

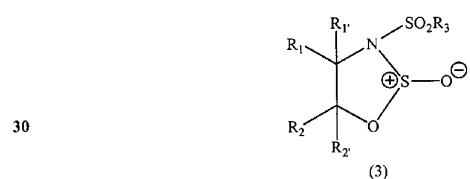
10



and optionally contacting the compound of Formula 17 with a reagent capable of replacing
20 Prot with a hydrogen atom or a cation.

31. The method of claim 30 wherein the compound of Formula 15 is prepared by
contacting a compound of Formula 3:

25



with a compound of Formula 18:



WO 02/083608

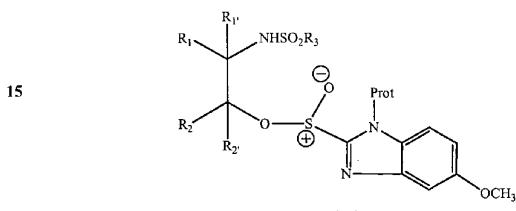
PCT/US02/11471

wherein M' is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ', BaZ', MgZ', ZnZ', AlZ', MnZ', InZ', or CuZ', and Z' is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 15.

5

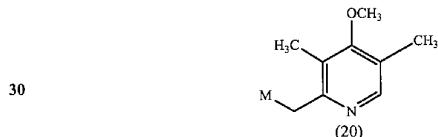
32. The method of claim 30 wherein the compounds of formulas 15 and 17 are enantiomerically pure.

33. A method of preparing omeprazole or a derivative, prodrug, salt, solvate, 10 clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 19:



20

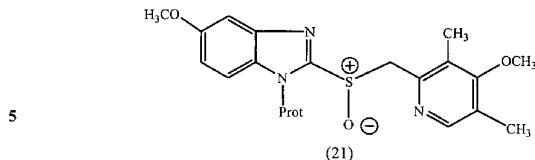
wherein R₁ and R₂ together form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle; R_{1'} and R₂' together form a cyclic structure or each of R_{1'} and R₂' is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; and Prot is a protecting group; with a compound of Formula 20:



wherein M is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ, BaZ, MgZ, ZnZ, AlZ, MnZ, InZ, or CuZ, and Z is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under 35 conditions suitable for the formation of a compound of Formula 21:

WO 02/083608

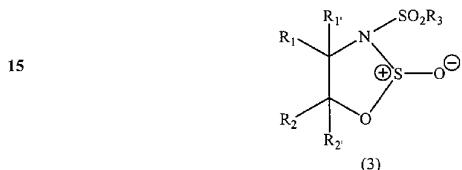
PCT/US02/11471



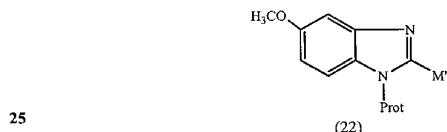
and optionally contacting the compound of Formula 21 with a reagent capable of replacing Prot with a hydrogen atom or a cation.

10

34. The method of claim 33 wherein the compound of Formula 19 is prepared by contacting a compound of Formula 3:



20 with a compound of Formula 22:



wherein M' is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ', BaZ', MgZ', ZnZ', AlZ'2, MnZ', InZ', or CuZ', and Z' is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 19.

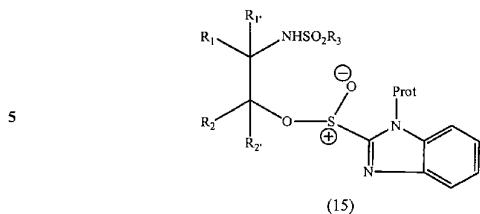
30

35. The method of claim 33 wherein the compounds of formulas 19 and 21 are enantiomerically pure.

36. A method of preparing rabeprazole or a derivative, prodrug, salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, which comprises contacting a compound of Formula 15:

WO 02/083608

PCT/US02/11471

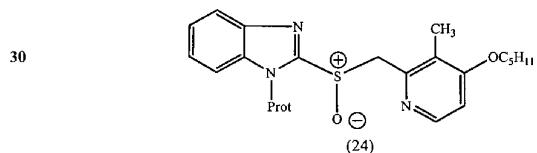


- 10 wherein R₁ and R₂ together form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocycle; R₁ and R₂ together form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; and Prot is a protecting group; with a compound of Formula 23:

- 20
-
- (23)

wherein M is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ, BaZ, MgZ, ZnZ, AlZ₂, MnZ, InZ, or CuZ, and Z is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under conditions suitable for the formation of a compound of Formula 24:

25

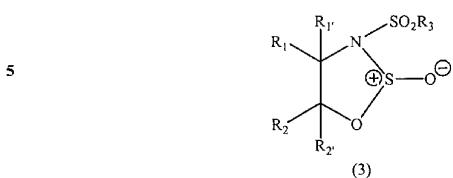


- 35 and optionally contacting the compound of Formula 24 with a reagent capable of replacing Prot with a hydrogen atom or a cation.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

37. The method of claim 36 wherein the compound of Formula 15 is prepared by contacting a compound of Formula 3:



10 with a compound of Formula 18:



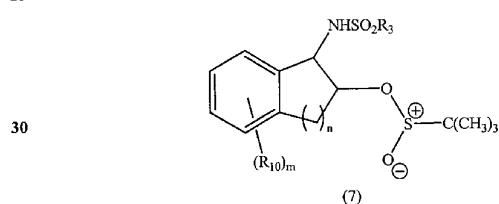
wherein M' is Al, Ba, Li, Na, K, Mg, Mn, Zn, Cd, In, Cu, or is of the formula CdZ', BaZ', MgZ', ZnZ', AlZ', MnZ', InZ', or CuZ'; and Z' is Cl, Br, I, aryl, aralkyl, or heterocycle; under conditions sufficient for the formation of the compound of Formula 23.

20

38. The method of claim 36 wherein the compounds of formulas 23 and 25 are enantiomerically pure.

25

39. A compound of Formula 7:



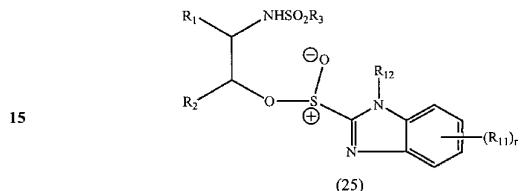
or a salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, wherein R₃ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, or -NR₄R₅, wherein R₄ and

WO 02/083608

PCT/US02/11471

R₄ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle; each R₁₀ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; n is an integer of 1 to 4; and m is an integer of 0 to 4.

10 40. A compound of Formula 25:

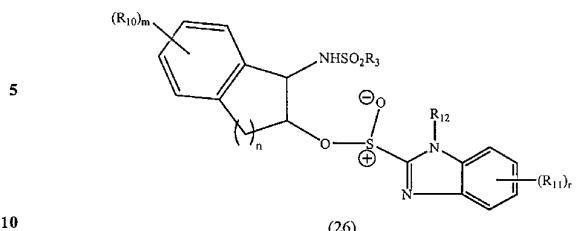


or a salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, wherein R₁ and R₂ together
 20 form a cyclic structure or each of R₁ and R₂ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heterocycle; R₃ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, substituted or unsubstituted heterocycle, or -NR₄R₅,
 25 wherein R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle; each R₁₁ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or
 30 unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; R₁₂ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle, or is a sulfoxide; and r is
 35 an integer from 0 to 4.

WO 02/083608

PCT/US02/11471

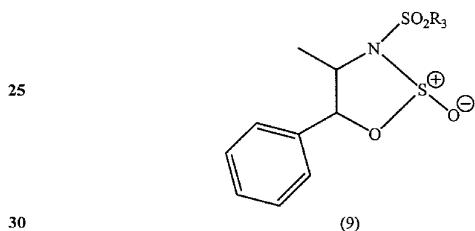
41. The compound of claim 40 wherein said compound is of Formula 26:



or a salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, wherein each R₁₁ is independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or 15 unsubstituted sulfide, a primary, secondary, or tertiary amine, a heterocycle, or a halogen atom; R₁₂ is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle, or is a sulfoxide; and r is an integer from 0 to 4.

20

42. A compound of Formula 9:



or a salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, wherein R₃ is independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl; substituted or unsubstituted alkyl; substituted or unsubstituted aralkyl; substituted or unsubstituted heteroalkyl; substituted or 35 unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted ether; substituted or unsubstituted ester; substituted or unsubstituted ketone; substituted or unsubstituted phosphonate; substituted or unsubstituted phosphonic acid ester; substituted or unsubstituted phosphinoyl; substituted or

WO 02/083608

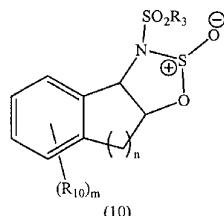
PCT/US02/11471

- unsubstituted sulfide; substituted or unsubstituted sulfone; substituted or unsubstituted sulfinyl imine; substituted or unsubstituted heterocycle; or -NR₄R₅, wherein R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or 5 unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle.

43. A compound of Formula 10:

10

15



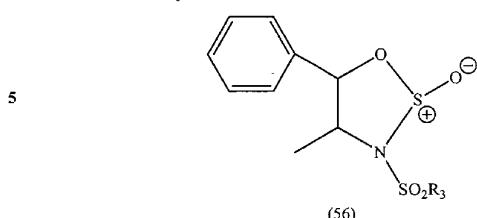
- or a salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, wherein R₁ is independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl; substituted or unsubstituted alkyl; 20 substituted or unsubstituted aralkyl; substituted or unsubstituted heteroalkyl; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted ether; substituted or unsubstituted ester; substituted or unsubstituted ketone; substituted or unsubstituted phosphonate; substituted or unsubstituted phosphonic acid ester; substituted or unsubstituted phosphinoyl; substituted or unsubstituted sulfide; substituted or unsubstituted sulfone; substituted or unsubstituted 25 sulfinyl imine; substituted or unsubstituted heterocycle; or -NR₄R₅, wherein R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle; each R₁₀ is 30 independently substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, a primary, secondary, or tertiary amine, or a halogen atom; n is an integer of 1 to 4; and m is an integer of 0 to 4.

35

WO 02/083608

PCT/US02/11471

44. A compound of Formula 56:



10

or a salt, solvate, clathrate, or stereomerically pure form thereof, wherein R₃ is independently a polymer bound alkyl, aryl or heteroalkyl; substituted or unsubstituted alkyl; substituted or unsubstituted aralkyl; substituted or unsubstituted heteroalkyl; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted ether; substituted or unsubstituted ester; 15 substituted or unsubstituted ketone; substituted or unsubstituted phosphonate; substituted or unsubstituted phosphonic acid ester; substituted or unsubstituted phosphinoyl; substituted or unsubstituted sulfide; substituted or unsubstituted sulfone; substituted or unsubstituted sulfinyl imine; substituted or unsubstituted heterocycle; or -NR₄R₅, wherein R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle or each of R₄ 20 and R₅ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted ether, substituted or unsubstituted sulfide, or substituted or unsubstituted heterocycle.

45. The compound of claim 39, 40, 42, 43, 44, or 45 wherein said compound is 25 stereomerically pure.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083608 A3(51) International Patent Classification: C07C 313/06.
315/00, C07D 291/04, 291/08, 401/12

(21) International Application Number: PCT/US02/11471

(22) International Filing Date: 12 April 2002 (12.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/283,337 13 April 2001 (13.04.2001) US
10/000,000 12 April 2002 (12.04.2002) US(71) Applicant: ASPINTERM LLC [US/US]; Suite 400, 2711
Centerville Road, Wilmington, DE 19808 (US).(72) Inventors: SENANAYAKE, Chris, Hugh; 11 Old Farm
Circle, Shrewsbury, MA 01545 (US). HAN, Zhengxiu;
40 Commons Drive 411, Shrewsbury, MA 01545 (US).
KRISHNAMURTHY, Dhilepkumar; 21 Nourse Street,
Westborough, MA 01581 (US). PFLUM, Derek; 134
School Street, Waltham, MA 02451 (US).(74) Agent: HAY, Martin, Alexander; Martin A. Hay & Co.,
13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire, SK11
6LP (GB).(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YE, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BP, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NF, SN, TD, TG).(88) Date of publication of the international search report:
16 October 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:
with International search report

WO 02/083608 A3

(54) Title: METHODS OF PREPARING SULFINAMIDE AND SULFOXIDES

(57) Abstract: This invention encompasses novel methods of preparing sulfinamides and sulfoxides, particularly stereomerically pure sulfinamides and sulfoxides. The invention further encompasses novel compounds from which sulfinamides and sulfoxides can be prepared.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/11471
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : C07C 313/06, 315/00, C07D 291/04, 291/08, 401/12 US CL : 546/273.7; 548/122, 306.4; 564/102 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/273.7; 548/122, 306.4; 564/102		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, E ✓	HAN et al. Properly Designed Modular Asymmetric Synthesis for Enantioselective Sulfonyl Amides from N-Sulfonyl-1,2,3-oxadiazolidine-2-oxide Agents. Journal of the American Chemical Society. 2002, Vol. 124, No. 27, pages 7880-7881.	1-26, 43
A	WUDL et al. Asymmetric Synthesis of Chiral Sulfoxides. II. An Intramolecular O-N Sulfinyl Migration. Journal of the American Chemical Society. 1973, Vol. 95, No. 19, pages 6349-6358.	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
B earlier application or patent published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim(s) or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other specific documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 13 May 2003 (13.05.2003)	Date of mailing of the international search report 31 JUL 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Patent Powers Telephone No. 703-308-1235 <i>Valerie Bell - Harris far</i>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P,L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ク里斯・ヒュー・セナナエイク

アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州シルバーリー、オールド・ファーム・サークル
11番

(72)発明者 ジェンユ・ハン

アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州シルバーリー、コモンズ・ドライブ 411、4
0番

(72)発明者 ディリープクマー・クリシュナマーシー

アメリカ合衆国 0 1 5 8 1 マサチューセッツ州ウエストバーロウ、ナース・ストリート 21番

(72)発明者 デレク・フラン

アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州ウォルサム、スクール・ストリート 134番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01

4H006 AA01 AA02 AB20 AB84 AC60 AC81