

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 12 月 13 日 (13.12.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/167406 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 239/34 (2006.01) *C07D 239/60* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/001095
- (22) 国际申请日: 2011 年 7 月 1 日 (01.07.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110155478.8 2011 年 6 月 10 日 (10.06.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **中国科学院化学研究所 (INSTITUTE OF CHEMISTRY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区中关村北一街 2 号, Beijing 100190 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): **史一安 (SHI, Yian)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区中关村北一街 2 号, Beijing 100190 (CN)。**彭先友 (PENG, Xianyou)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区中关村北一街 2 号, Beijing 100190 (CN)。**李培军 (LI, Peijun)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区中关村北一街 2 号, Beijing 100190 (CN)。
- (74) 代理人: **北京纪凯知识产权代理有限公司 (JEEKAI & PARTNERS)**; 中国北京市西城区宣武门

西大街甲 129 号金隅大厦 602 室, Beijing 100031 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING OPTICALLY PURE (+)-AMBRISANTAN AND (+)-DARUSANTAN

(54) 发明名称: 一种光学纯的 (+)-安倍生坦和 (+)-达芦生坦的制备方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing optically pure (+)-ambrisentan and (+)-darusentan, comprising: firstly catalyzing the asymmetric epoxidation of a B-unsaturated alkene using a chiral ketone derived from fructose or a hydrate thereof as a catalyst, and then subjecting the product to an epoxy compound ring-opening reaction and substitution reaction successively to obtain optically pure (+)-ambrisentan and (+)-darusentan.

(57) 摘要: 公开了一种光学纯的 (+)-安倍生坦和 (+)-达芦生坦的制备方法, 包括首先使用果糖衍生的手性酮或手性酮的水合物作为催化剂, 催化 α , β -不饱和烯烃的不对称环氧化反应, 然后再依次经过环氧化合物开环反应、取代反应, 得到光学纯的 (+)-安倍生坦和 (+)-达芦生坦。



WO 2012/167406 A1

一种光学纯的 (+)-安倍生坦和 (+)-达芦生坦的制备方法

技术领域

本发明涉及一种光学纯的 (+)-安倍生坦和 (+)-达芦生坦的制备方法。

5

背景技术

安倍生坦和达芦生坦最早报道于 (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 2123-2128), 作为一种选择性内皮素受体 A 的拮抗剂, 随后对它们的药理性质进行了进一步研究, 发表在 (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 2123-2128), 美国专利 US 5932730、WO 2009/017777 A2 中。如式(I)所示, 当 R 为甲基时, 中文名为(+)-安倍生坦, 中文化学名为(+)-(2S)-2-[(4, 6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸; 英文名为(+)-ambrisentan, 英文命名为: (S)-2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid; 当 R 为甲氧基时, 中文为 (+)-达芦生坦, 中文化学名为(+)-(2S)-2-[(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸; 英文名为(+)-darusentan, 英文命名为: (S)-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid。现在安倍生坦在美国已经获得 FDA 批准, 商品名为 Letairis, 口服用于治疗肺动脉高血压; 达芦生坦可能成为用于顽固性高血压(Resistant hypertension)的新药。

现有的安倍生坦或达芦生坦的合成技术包括二苯甲酮与氯乙酸甲酯进行 Darzens 反应生成消旋的环氧化合物, 该消旋环氧化合物在三氟化硼乙醚溶液催化下开环后得到潜手性的醇, 再经过取代反应及水解反应得到安倍生坦或者达芦生坦。现有获得光学纯的 (+)-安倍生坦或 (+)-达芦生坦的方法主要依靠拆分技术。比如, 通过 L-脯氨酸甲酯或 R-苯乙胺对所述的潜手性醇进行拆分, 见 WO 2010/070658 A2, WO 2011/004402 A2。众所周知, 手性药物的拆分对原料的利用率不高, 造成了成本的增加, 限制了产品工业化规模的应用。

25

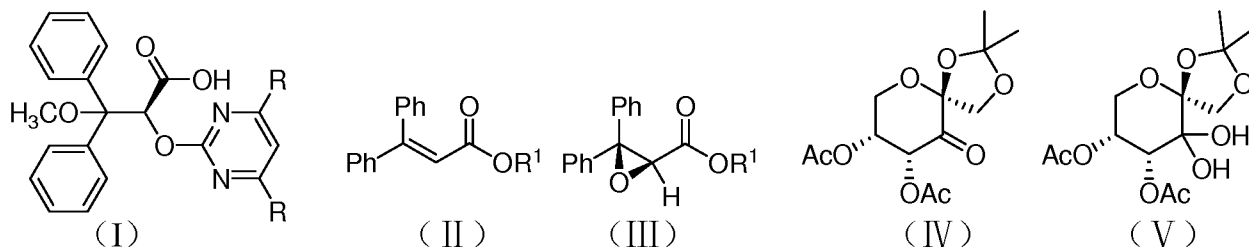
发明内容

本发明的目的是提供一种光学纯的 (+)-安倍生坦和 (+)-达芦生坦的制备方法。

本发明提供的式 (I) 所示化合物的制备方法, 包括如下步骤:

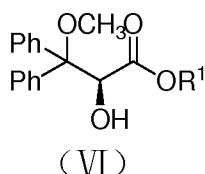
(1) 在催化剂和氧化剂存在的条件下, 式 (II) 所示 3,3-二苯基丙烯酸酯进行环氧化反应得到式 (III) 所示 (2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸酯; 所述催化剂为式 (IV) 所示果糖衍生手性酮或式 (V) 所示果糖衍生手性酮的水合物;

30



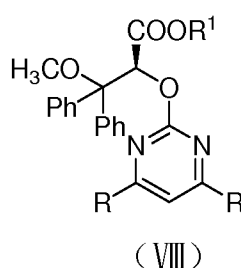
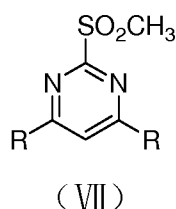
其中, Ph 为苯基; Ac 为乙酰基; R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环己基和苄基中任一种; R 为甲基或甲氧基;

(2) 在酸性催化剂和甲醇存在的条件下, 式 (III) 所示 (2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸酯进行环氧开环反应得到式 (VI) 所示 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸酯;



其中, Ph 为苯基; Ac 为乙酰基; R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环己基和苄基中任一种;

(3) 在碱性化合物存在的条件下, 式 (VI) 所示 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸酯与式 (VII) 所示甲磺酰基嘧啶进行亲核取代反应得到式 (VIII) 所示化合物;



其中, R 为甲基或甲氧基; R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环己基和苄基中任一种;

(4) 在碱性化合物存在的条件下, 式 (VIII) 所示化合物进行水解反应后并经质子酸化即得式 (I) 所示化合物。

上述的制备方法中, 步骤 (1) 中所述氧化剂可选自高溴酸钠、高碘酸钠、过一硫酸氢钾、过一硫酸氢钾复合盐和双氧水中任一种。

上述的制备方法中, 步骤 (1) 中式 (II) 所示 3,3-二苯基丙烯酸酯、所述氧化剂和所述催化剂的摩尔份数比可为 1: (2.5-10): (0.10-1.0), 具体可为 1: 5: 0.9 或 1: 5.6: 0.34; 所述环氧化反应的温度可为 -15°C - 50°C , 具体可为 -5°C - 5°C ; 所述环氧化反应的时间为 5 小时-24 小时, 具体可为 5 小时。

上述的制备方法中，步骤（2）中所述酸性催化剂可为质子酸或 Lewis 酸；所述质子酸可选自盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和樟脑磺酸中任一种；所述 Lewis 酸可选自三氟化硼乙醚、三氟化硼甲醇、二氯化锡、四异丙氧钛和四氯化钛中任一种；式（III）所示（2S）-环氧-3,3-二苯基丙烯酸酯与所述酸性催化剂的摩尔份数比
5 可为 1: 0.01-1.0，具体可为 1: 0.013。

上述的制备方法中，步骤（2）中所述环氧开环反应的温度可为-15°C-50°C，具体可为 0°C 或 20°C，所述环氧开环反应的时间可为 5 小时-24 小时，具体可为 8 小时。

上述的制备方法中，步骤（3）和步骤（4）中所述碱性化合物可选自金属氢化物、金属碳酸盐、金属碳酸氢盐、金属氢氧化物、金属氮化物和金属醇化物中任一种；所述金属氢化物可为氢化锂、氢化钠或氢化钾；所述金属碳酸盐可为碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯；所述金属碳酸氢盐可为碳酸氢钠或碳酸氢钾；所述金属氢氧化物可为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡；所述金属氮化物可为氨基锂、氨基钠或氨基钾；所述金属醇化物可为甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠或叔丁醇钠。
10

上述的制备方法中，步骤（3）中式（VI）所示（2S）-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙烯酸酯、式（VII）所示甲磺酰基嘧啶和所述碱性化合物的摩尔份数比可为 1: (1.1-1.2): (0.5-0.6)，具体可为 1: 1.2: 0.6；所述亲核取代反应的温度可为 20°C-90°C，具体可为 80°C 或 90°C，所述亲核取代反应的时间可为 0.5 小时-3 小时，具体可为 3 小时。
15

上述的制备方法中，步骤（4）中式（VIII）所示化合物与所述碱性化合物的摩尔份数比可为 1: (2-5)，具体可为 1: 5；所述水解反应的温度可为 20°C-90°C，具体可为 80°C，所述水解反应的时间可为 8 小时；所述质子酸可选自盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和樟脑磺酸中任一种。
20

上述的制备方法中，步骤（1）中还可包括加入添加剂的步骤；所述添加剂可为相转移催化剂、乙二胺四乙酸二钠水溶液和所述碱性化合物中至少一种；所述相转移催化剂可选自苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基碘化铵、四丁基硫酸氢铵、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵和十四烷基三甲基氯化铵中任一种；所述乙二胺四乙酸二钠水溶液的摩尔浓度可为 0-0.001mol/L，但不为 0，所述相转移催化剂与式（II）所示 3,3-二苯基丙烯酸酯的摩尔份数比可为 1: (0.03-1)，具体可为 1: 0.06，所述乙二胺四乙酸二钠水溶液与所述环氧化反应的溶剂的体积份数比可为 1: (1-2)，具体可为 1: 2，所述碱性化合物与式（II）所示 3,3-二苯基丙烯酸酯的摩尔份数比可为 1: (0.05-20)，具体可为 1: 15。
25
30

上述的制备方法中，步骤（4）中所述水解反应后还包括用醚类溶剂和/或 C₅-C₁₀

烷烃类溶剂进行萃取的步骤，去除可能存在的有机物杂质；所述酸化后还包括用酯类溶剂进行萃取的步骤，该萃取过程中消旋的安倍生坦会自动聚集成难溶的固体，过滤去消旋的安倍生坦，浓缩所述酯类溶剂即可得到光学纯(+)-安倍生坦；所述醚类溶剂可为乙醚、二丙醚、二丁醚、甲基叔丁基醚、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、四氢呋喃、二甲氧基甲烷、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、乙二醇单乙醚、乙二醇二乙醚或叔丁基甲醚；所述 C₅-C₁₀ 烷烃类溶剂可为正戊烷、正己烷、正庚烷、甲苯或二甲苯；所述酰胺类溶剂可为 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺；所述酯类溶剂可为乙酯乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁酯或甲酸乙酯。

上述的制备方法中，步骤（1）、步骤（2）、步骤（3）和步骤（4）中所述反应的介质可选自醚类溶剂、醇类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅-C₁₀ 烷烃类溶剂、酰胺类溶剂、腈类溶剂和水中至少一种；所述醚类溶剂可为乙醚、二丙醚、二丁醚、甲基叔丁基醚、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、四氢呋喃、二甲氧基甲烷、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、乙二醇单乙醚、乙二醇二乙醚或叔丁基甲醚；所述醇类溶剂可为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇或乙二醇；所述酯类溶剂可为乙酯乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁酯或甲酸乙酯；所述卤代烷烃类溶剂可为二氯甲烷、三氯甲烷或 1,2-二氯乙烷；所述 C₅-C₁₀ 烷烃类溶剂可为正戊烷、正己烷、正庚烷、甲苯或二甲苯；所述酰胺类溶剂可为 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺；所述腈类溶剂可为乙腈或丙腈。

具体实施方式

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法。

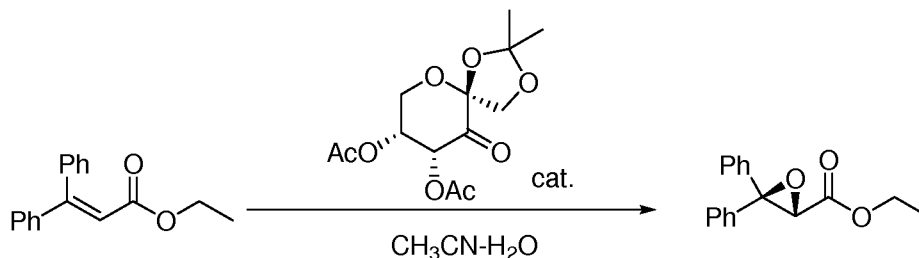
通过下述的实施例，对本发明将会更容易理解，但这些实施例是用以说明本发明的，而非限制该发明的范围。

下述实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

本发明下述实施例中所用的过一硫酸氢钾复合盐的分子式为 2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄，购自国内北京偶合科技有限公司，商品名为 Oxone®。

实施例 1、(+)-安倍生坦 ((2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸) 的制备

(1) (2S) -3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸乙酯的制备

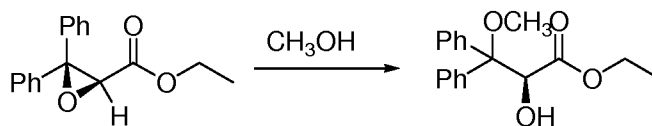


反应方程式如上式所示，其中，Ph 为苯基；Ac 为乙酰基；

向带有机机械搅拌器的 50 L 反应釜中加入溶于 3.0 L 乙腈中的 3,3-二苯基丙烯酸乙酯 (0.536 mol, 135.0 g)，溶于 1.5 L 乙腈中得到的浓度为 0.12 M 的式 (IV) 所示果糖衍生手性酮，及加入四正丁基硫酸氢铵(36 mmol, 12.2 g)，然后加入含有 3.0 L 1×10^{-4} M 的乙二胺四乙酸二钠水溶液；在反应釜的夹层中通入冷却液，调节反应釜内的温度为 -5°C – $+5^{\circ}\text{C}$ ；在搅拌下分批次加入用中药粉碎机粉碎过的 1.85 kg 过一硫酸氢钾复合盐 (Oxone®) 和 0.78 kg NaHCO_3 (9.29 mol) 的混合物，约需时 4.5 小时加完上述混合物，加完后使反应混合物继续在此条件下搅拌反应（该体系中，3,3-二苯基丙烯酸乙酯、过一硫酸氢钾复合盐和式 (IV) 所示果糖衍生手性酮的摩尔比为 1: 5: 0.34），并定时用气相色谱检测反应情况；5 小时后反应结束，加入 5.0 L 水稀释反应液，并用 5.0 L 乙酸乙酯萃取；水相再加入 2.5 L 乙酸乙酯萃取；合并有机相，浓缩除去溶剂即得到 162.56 g (2S)-3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸乙酯，粗品收率大于 99%，未进行纯化处理进行下一步反应，核磁转化率为 92%，高效液相测得对映体过量 86.9%，分析条件：柱型号为 Chiralcel OD-H, 正己烷与异丙醇的体积比为 98:2，分析波长为 210 nm，流动相的流速为 1 mL/min, $t_1=9.5$ min, $t_2=13.01$ min, 86.9% ee.

IR(film) 1760, 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR [400 MHz, CDCl_3] δ 7.46–7.44 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 8H), 3.99 (m, 3H), 0.96 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3] δ 166.99, 138.98, 135.62, 128.67, 128.53, 128.36, 128.13, 127.04, 66.57, 62.16, 61.43, 13.96.

(2) (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯的制备

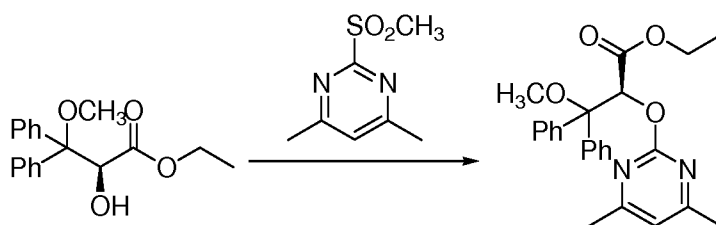


将步骤 (1) 中得到的 162.56 g 未纯化的 (2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸乙酯粗品化合物溶于 100 mL 甲醇中，加入 1 mL 三氟化硼乙醚 ((2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸乙酯与三氟化硼乙醚的摩尔份数比为 1: 0.013) 进行环氧开环反应；控制反应温度为 20°C ，反应 8 小时后，浓缩反应液，用乙酸乙和水萃取反应液，把乙酸乙酯浓缩后即得到 166.0 g 中间体 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯，粗品收率为 92%，高效液相测得对映体过量 86.9%，分析条件：柱型号为 Chiralcel OD-H, 正己烷

与异丙醇的体积比为 98:2, 分析波长为 210 nm, 流动相的流速为 1 mL/min, $t_1=9.71$ min, $t_2=14.51$ min, 85.8% ee.;

IR(film) 1769, 1758 cm^{-1} ; ^1H NMR [400 MHz, CDCl_3] δ 7.50-7.28 (m, 10H), 5.18 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.20 (s, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 3.03 (s, 1H), 1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3] δ 172.48, 141.13, 140.32, 128.97, 128.73, 128.99, 127.81, 127.76, 127.62, 85.01, 77.42, 61.76, 52.62, 14.07.

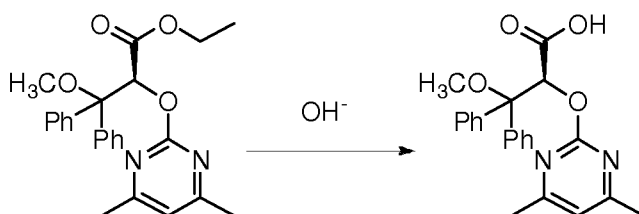
(3) (2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯的制备



向步骤 (2) 中得到的 166.0 g 中间体 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯中加入 N,N-二甲基甲酰胺 750 mL, 碳酸钾 45.54 g, 搅拌约半小时后加入 4,6-二甲基-2-甲磺酰基嘧啶在 80°C 油浴中进行亲核取代反应, 该体系中, (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯、4,6-二甲基-2-甲磺酰基嘧啶和碳酸钾的摩尔份数比为 1: 1.2: 0.6; 用核磁监测原料消耗完全约 3 小时后, 加入乙酸乙酯和水萃取反应液, 乙酸乙酯层浓缩后得到 237.70 g 中间体 (2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯, 粗品收率大于 99%, 高效液相测得对映体过量 85.9%, 分析条件: 柱型号为 Chiralcel OD-H, 正己烷与异丙醇的体积比为 98:2, 分析波长为 210 nm, 流动相的流速为 1 mL/min, $t_1=10.15$ min, $t_2=11.87$ min, 85.9% ee.

IR(film) 1750 cm^{-1} ; ^1H NMR [400 MHz, CDCl_3] δ 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.33-7.19 (m, 7H), 6.70 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 0.93 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3] δ 169.51, 168.70, 163.86, 142.50, 141.29, 128.54, 128.03, 127.97, 127.94, 127.47, 127.40, 115.03, 83.76, 79.23, 77.43, 60.66, 53.92, 23.99, 13.93; Anal. Calcd For $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. Found: C, 70.72; H, 6.47; N, 6.83.

(4) (2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸 ((+)-安倍生坦) 的制备



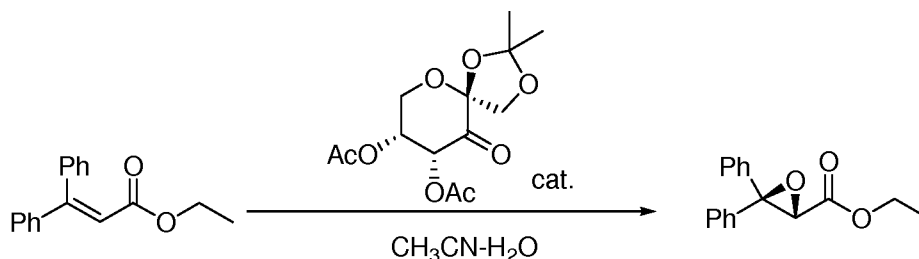
向步骤 (3) 中得到的 237.7 g 中间体 (2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基

-3,3-二苯基丙酸乙酯中溶解在1.2 L有机溶剂1,4-二氧六环中, 加入含有92.3 g 氢氧化钠的600 mL水溶液(其中, (2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯与氢氧化钠的摩尔份数比为1: 4), 反应温度为80°C, 反应8小时后, 浓缩反应液, 用(1 L, 0.5 L, 0.5 L)乙醚萃取以除去有机杂质, 萃取后的水相加入盐酸调节pH≈3, 此时出现大量固体; 然后在水相中加入1.0 L乙酸乙酯, 过滤除去不溶物(这些不溶物经过分析发现是消旋的安倍生坦, 23.37 g), 浓缩有机层, 即可以得到光学纯的103.9 g (+)-安倍生坦, 从3,3-二苯基丙烯酸乙酯出发, 到光学纯的(+)-安倍生坦, 收率为52.3 %。取少量得到的安倍生坦与重氮甲烷反应衍生得到(2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯以测安倍生坦的对映体过量。(2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯: 高效液相测得对映体过量99.1%, 分析条件: 柱型号为Chiralcel OD-H, 正己烷与异丙醇的体积比为98:2, 分析波长为210 nm, 流动相的流速为1 mL/min, $t_1=11.61$ min, $t_2=14.05$ min, 99.1% ee.

$[\alpha]_D^{25}=+174.2$ ($c=0.5$, MeOH); m.p. >150°C 变成黄色, >180°C 变成黑色, 182°C 熔融; ^1H NMR [400 MHz, CDCl_3] δ 7.43 (d, $J=$ Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 8H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.26 (s, 3H) 2.31 (s, 6H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3] δ 178.98, 170.54, 169.70, 163.48, 139.91, 138.91, 128.77, 128.67, 128.22, 128.08, 115.34, 84.67, 77.55, 53.49, 23.93; ^1H NMR [400 MHz, DMSO] δ 12.53 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.37 (s, 3H) 2.34 (s, 6H); ^{13}C NMR [100 MHz, DMSO] δ 169.01, 163.14, 142.59, 141.41, 127.80, 127.68, 127.64, 127.19, 126.95, 114.72, 83.12, 77.55, 52.99, 23.30.

实施例 2、(+)-达芦生坦((2S)-2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸)的制备

(1) (2S)-3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸乙酯的制备



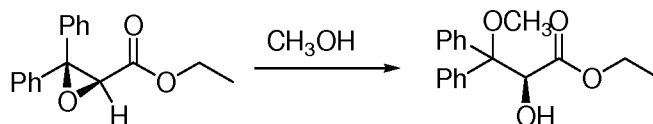
反应方程式如上式所示, 其中, Ph 为苯基; Ac 为乙酰基;

向带有机机械搅拌器的 50 L 反应釜中加入溶于 1.5 L 乙腈中的 3,3-二苯基丙烯酸乙酯 (0.267 mol, 67.3 g), 溶于 0.75 L 乙腈中得到的浓度为 0.12 M 的式 (IV) 所示果糖衍生手性酮, 及加入四正丁基硫酸氢铵(18 mmol, 6.1 g), 然后加入含有 1.5 L 1×10^{-4} M 的乙二胺四乙酸二钠水溶液; 在反应釜的夹层中通入冷却液, 调节反应釜内的温

度为-5°C+5°C；在搅拌下分批次加入用中药粉碎机粉碎过的 0.923 kg (1.5 mol) 过一硫酸氢钾复合盐 (Oxone®) 和 0.391 kg NaHCO₃ (4.65 mol) 的混合物，约需时 4.5 小时加完上述混合物，加完后使反应混合物继续在此条件下搅拌反应（该体系中，3,3-二苯基丙烯酸乙酯、过一硫酸氢钾复合盐和式 (IV) 所示果糖衍生手性酮的摩尔比为 1: 5.6: 0.34），并定时用气相色谱检测反应情况；5 小时后反应结束，加入 2.0 L 水稀释反应液，并用 3.0 L 乙酸乙酯萃取；水相再加入 0.5 L 乙酸乙酯萃取；合并有机相，浓缩除去溶剂即得到 78.84 g (2S)-3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸乙酯，粗品收率大于 99%，未进行纯化处理进行下一步反应，核磁转化率为 92%，高效液相测得对映体过量 86.9%，分析条件：柱型号为 Chiralcel OD-H, 正己烷与异丙醇的体积比为 98:2, 分析波长为 210 nm, 流动相的流速为 1 mL/min, t₁=9.5 min, t₂=13.01 min, 86.9% ee.

IR(film) 1760 cm⁻¹, 1731 cm⁻¹; ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 8H), 3.99 (m, 3H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] δ 166.99, 138.98, 135.62, 128.67, 128.53, 128.36, 128.13, 127.04, 66.57, 62.16, 61.43, 13.96.

(2) (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯的制备

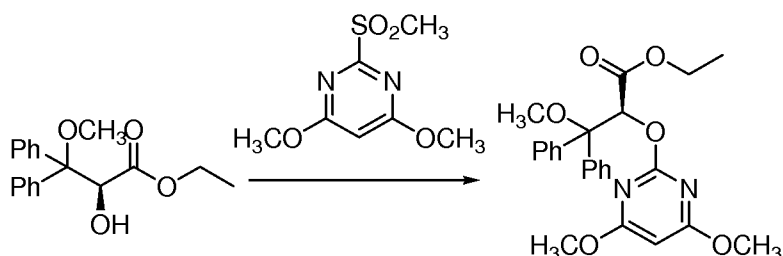


将步骤 (1) 中得到的 77.12 g 未纯化的 (2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸乙酯粗品化合物溶于 75 mL 甲醇中，加入 0.5 mL 三氟化硼乙醚 ((2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸乙酯与三氟化硼乙醚的摩尔份数比为 1: 0.013) 进行环氧开环反应；控制反应温度为 0°C，反应 8 小时后，浓缩反应液，用乙酸乙和水萃取反应液，把乙酸乙酯浓缩后即得到 77.63 g 中间体 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯，粗品收率为 86%，高效液相测得对映体过量 86%，分析条件：柱型号为 Chiralcel OD-H, 正己烷与异丙醇的体积比为 98:2, 分析波长为 210 nm, 流动相的流速为 1 mL/min, t₁=9.71 min, t₂=14.51 min, 86% ee.;

IR(film) 1769cm⁻¹, 1758 cm⁻¹; ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] δ 7.50-7.28 (m, 10H), 5.18 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.20 (s, J=7.2Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] δ 172.48, 141.13, 140.32, 128.97, 128.73, 128.99, 127.81, 127.76, 127.62, 85.01, 77.42, 61.76, 52.62, 14.07.

(3) (2S)-2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯的制备

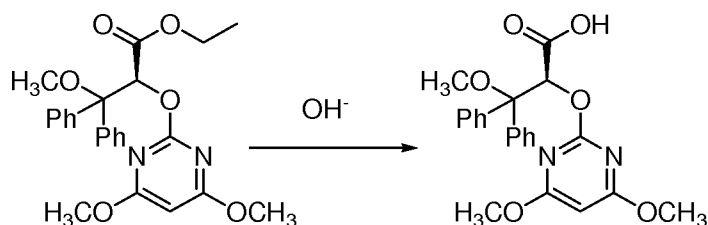
5



步骤(2)中得到的 2.4 g 中间体 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯中加入 N,N-二甲基甲酰胺 11 mL, 碳酸钾 0.66 g, 搅拌约半小时后加入 4,6-二甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶在 90°C 油浴中进行亲核取代反应, 该体系中, (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯、4,6-二甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶和碳酸钾的摩尔份数比为 1:1.2:0.6; 用核磁监测原料消耗完全约 3 小时后, 加入乙酸乙酯和水萃取反应液, 乙酸乙酯层浓缩得到 2.38 g 中间体 (2S)-2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯, 粗品收率 68%。¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] δ 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.39-7.21 (m, 8H), 6.02 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.90 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H) 3.42 (s, 3H), 0.91 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] δ 172.93, 168.60, 163.36, 142.12, 141.12, 128.69, 128.24, 127.99, 127.88, 127.57, 84.40, 83.69, 79.31, 60.78, 54.39, 53.69.

20

(4) (2S)-2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸 ((+)-达芦生坦) 的制备



向步骤(3)中得到的 2.16 g 中间体 (2S)-2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯中溶解在 20 mL 有机溶剂 1,4-二氧六环中, 加入含有 0.99 g 氢氧化钠的 10 mL 水溶液(其中, (2S)-2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯与氢氧化钠的摩尔份数比为 1:5), 反应温度为 80°C, 反应 8 小时后, 浓缩反应液, 用乙醚萃取以除去有机杂质, 萃取后的水相加入盐酸调节 pH≈3, 在水相中加入 100 mL 乙酸乙酯, 浓缩有机层, 得到光学纯的 1.32 g 白色泡沫状固体为 (+)-达芦生坦, 收率 65%。¹H NMR [400 MHz, DMSO] δ 7.41-7.12 (m, 10H), 6.17 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.32 (s, 3H).

30

取少量得到的达芦生坦与重氮甲烷反应衍生得到 (2S)-2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯以测达芦生坦的对映体过量。(2S)-2-[(4,6-二甲

氧基嘧啶-2-基)-氧]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯：高效液相测得对映体过量99.1%，分析条件：柱型号为Chiralcel OD-H,正己烷与异丙醇的体积比为98:2, 分析波长为210 nm, 流动相的流速为1 mL/min, $t_1=7.16$ min, $t_2=8.55$ min, 83.2% ee.

5 工业应用

本发明提供的制备方法具有以下优点：

(1) 本发明以廉价的式(IV)所示果糖衍生手性酮或式(V)所示果糖衍生手性酮的水合物为催化剂催化式(II)所示3,3-二苯基丙烯酸酯的不对称环氧化反应为关键步骤，然后通过几步衍生，得到光学纯的(+) -安倍生坦和(+) -达芦生坦。选
10 用的是商品化，无毒，环境友好的试剂。

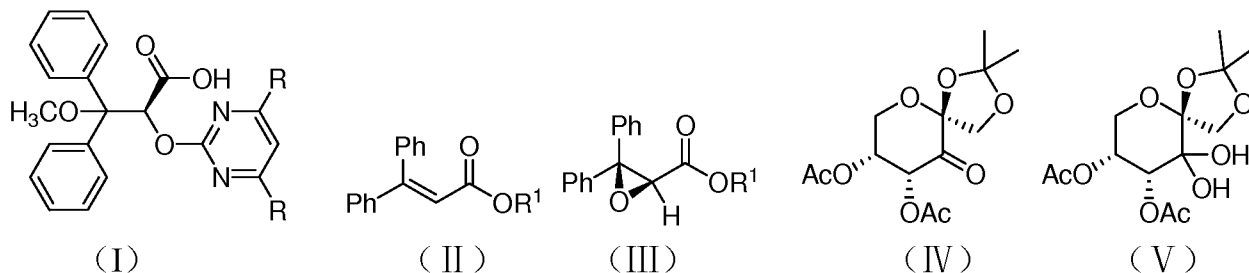
(2) 本发明的合成路线本着以实现光学纯的(+) -安倍生坦和(+) -达芦生坦的工业化制备为目的，后处理过程中选用工业上易实现的萃取，过滤或重结晶等方法就可得到目标产物。

(3) 本发明在提纯安倍生坦或达芦生坦的步骤中发现在步骤(4)中，当使用
15 酯类溶剂进行萃取时，消旋的安倍生坦自动聚集起来以固体的形式沉淀出来，而且它们难溶于水和酯类溶剂。萃取后的酯类溶剂浓缩后即可以得到光学纯的(+) -安倍生坦或(+) -达芦生坦，HPLC显示对映体过量(e.e.)大于98.8%，更好的情况可以大于99.1%。本发明使用不对称合成方法，减少了另一异构体的含量，提高了目标化合物的收率。

权利要求

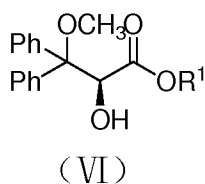
1、式 (I) 所示化合物的制备方法, 包括如下步骤:

(1) 在催化剂和氧化剂存在的条件下, 式 (II) 所示 3,3-二苯基丙烯酸酯进行环氧化反应得到式 (III) 所示 (2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸酯; 所述催化剂为式 (IV) 所示果糖衍生手性酮或式 (V) 所示果糖衍生手性酮的水合物;



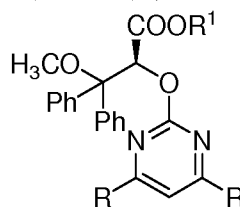
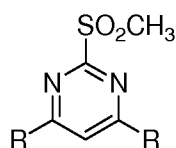
其中, Ph 为苯基; Ac 为乙酰基; R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环己基和苄基中任一种; R 为甲基或甲氧基;

(2) 在酸性催化剂和甲醇存在的条件下, 式 (III) 所示 (2S)-环氧-3,3-二苯基丙烯酸酯进行环氧开环反应得到式 (VI) 所示 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸酯;



其中, Ph 为苯基; Ac 为乙酰基; R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环己基和苄基中任一种;

(3) 在碱性化合物存在的条件下, 式 (VI) 所示 (2S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸酯与式 (VII) 所示甲磺酰基嘧啶进行亲核取代反应得到式 (VIII) 所示化合物;



其中, R 为甲基或甲氧基; R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环己基和苄基中任一种;

(4) 在碱性化合物存在的条件下, 式 (VIII) 所示化合物进行水解反应后并经质子酸酸化即得式 (I) 所示化合物。

2、根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (1) 中所述氧化剂选自高

溴酸钠、高碘酸钠、过一硫酸氢钾、过一硫酸氢钾复合盐和双氧水中任一种。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于：步骤（1）中式（II）所示 3,3-二苯基丙烯酸酯、所述氧化剂和所述催化剂的摩尔份数比为 1:（2.5-10）:（0.10-1.0）；所述环氧化反应的温度为-15°C-50°C；所述环氧化反应的时间为 5 小时-24 小时。

4、根据权利要求 1-3 中任一所述的方法，其特征在于：步骤（2）中所述酸性催化剂为质子酸或 Lewis 酸；所述质子酸选自盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和樟脑磺酸中任一种；所述 Lewis 酸选自三氟化硼乙醚溶液、二氯化锡、四异丙氧钛和四氯化钛中任一种；式（III）所示（2S）-环氧-3,3-二苯基丙烯酸酯与所述酸性催化剂的摩尔份数比为 1:（0.01-1）。

5、根据权利要求 1-4 中任一所述的方法，其特征在于：步骤（2）中所述环氧开环反应的温度为-15°C-50°C，所述环氧开环反应的时间为 5 小时-24 小时。

6、根据权利要求 1-5 中任一所述的方法，其特征在于：步骤（3）和步骤（4）中所述碱性化合物选自金属氢化物、金属碳酸盐、金属碳酸氢盐、金属氢氧化物、金属氮化物和金属醇化物中任一种；所述金属氢化物为氢化锂、氢化钠或氢化钾；所述金属碳酸盐为碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯；所述金属碳酸氢盐为碳酸氢钠或碳酸氢钾；所述金属氢氧化物为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡；所述金属氮化物为氨基锂、氨基钠或氨基钾；所述金属醇化物为甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠或叔丁醇钠。

7、根据权利要求 1-6 中任一所述的方法，其特征在于：步骤（3）中式（VI）所示（2S）-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙烯酸酯、式（VII）所示甲磺酰基嘧啶和所述碱性化合物的摩尔份数比为 1:（1.1-1.2）:（0.5-0.6）；所述亲核取代反应的温度为 20°C-90°C，所述亲核取代反应的时间为 0.5 小时-3 小时。

8、根据权利要求 1-7 中任一所述的方法，其特征在于：步骤（4）中式（VIII）所示化合物与所述碱性化合物的摩尔份数比为 1:（2-5）；所述水解反应的温度为 20°C-90°C，所述水解反应的时间为 1 小时-24 小时；所述质子酸选自盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和樟脑磺酸中任一种；步骤（4）中所述水解反应后还包括用醚类溶剂和/或 C₅-C₁₀ 烷烃类溶剂进行萃取的步骤；所述酸化后还包括用酯类溶剂进行萃取的步骤。

9、根据权利要求 1-8 中任一所述的方法，其特征在于：步骤（1）中还包括加入添加剂的步骤；所述添加剂为相转移催化剂、乙二胺四乙酸二钠水溶液和所述碱性化合物中至少一种；所述相转移催化剂选自苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四丁基碘化铵、四丁基硫酸氢铵、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三

甲基氯化铵和十四烷基三甲基氯化铵中任一种；所述乙二胺四乙酸二钠水溶液的摩尔浓度为 0-0.001mol/L，但不为 0。

- 10、根据权利要求 1-9 中任一所述的方法，其特征在于：步骤（1）、步骤（2）、步骤（3）和步骤（4）中所述反应的介质选自醚类溶剂、醇类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅-C₁₀ 烷烃类溶剂、酰胺类溶剂、腈类溶剂和水中至少一种；所述醚类溶剂为乙醚、二丙醚、二丁醚、甲基叔丁基醚、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、四氢呋喃、二甲氧基甲烷、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、乙二醇单乙醚、乙二醇二乙醚或叔丁基甲醚；所述醇类溶剂为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇或乙二醇；所述酯类溶剂为乙酯乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁酯或甲酸乙酯；所述卤代烷烃类溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷或 1,2-二氯乙烷；所述 C₅-C₁₀ 烷烃类溶剂为正戊烷、正己烷、正庚烷、甲苯或二甲苯；所述酰胺类溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺；所述腈类溶剂为乙腈或丙腈。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN/2011/001095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: C07D

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)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; REG; CAplus: AMBRISANTAN; DARUSENTAN; ERAS; ENDOTHELIN?;

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CN 102276536 A (Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences) 14 Dec. 2011 (14.12.2011) Claims 1-10, embodiments	1-10
A	WO 2010070658 A2 (MSN LABORATORIES LIMITED ET AL.) 24 Jun. 2010 (24.06.2010) See the whole document, especially the description, page 8, line 3 to page 10, line 23, Scheme-1, embodiments	1-10
A	CN 1160396 A (BASF AG) 24 Sep. 1997 (24.09.1997) See the whole document, especially embodiment 14	1-10
A	WO 03066614 A1 (COLORADO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION ET AL) 14 Aug. 2003 (14.08.2003) See the whole document, especially embodiments	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"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 29 Feb. 2012 (29.02.2012)	Date of mailing of the international search report 22 Mar. 2012 (22.03.2012)
--	---

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

SHA, Lei

Telephone No. (86-10)62084375

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN/2011/001095

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WANG, Bin et al., A Diacetate Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins. J. Org. Chem. 23 Apr. 2009 (23.04.2009), vol. 74, pages 3986-3989 See the whole document, especially SCHEME 2 on page 3987, entry1-3 in Table 2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN/2011/001095

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102276536 A	14.12.2011	无	
WO 2010070658 A2	24.06.2010	WO 2010070658 A3	03.06.2011
		EP 2350024 A2	03.08.2011
		US 2011263854 A	27.10.2011
CN 1160396 A	24.09.1997	DE 19533023 A1	18.04.1996
		WO 9611914 A1	25.04.1996
		AU 3804595 A	06.05.1996
		FI 971529 A	11.04.1997
		ZA 9508642 A	25.06.1997
		NO 971675 A	10.06.1997
		EP 0785926 A1	30.07.1997
		BR 9509338 A	04.11.1997
		CZ 9701132 A3	18.03.1998
		AU 688611 B	12.03.1998
		MX 9702658 A1	01.06.1997
		BR 1100950 A3	19.05.1998
		HUT77443 A	28.04.1998
		JPH10507190 A	14.07.1998
		KR 977007103 A	01.12.1997
		NZ 294849 A	29.04.1999
		US 5932730 A	03.08.1999
		US 5969134 A	19.10.1999
		NO 308846 B1	06.11.2000
		US 6197958 B1	06.03.2001
		MX196772 B	01.06.2000
		EP 1110952 A1	27.06.2001
		EP 0785926 B1	22.08.2001
		DE 59509541 G	27.09.2001
		ES 2162942 T3	16.01.2002
		RU 2180335 C2	10.03.2002
		HU 220621 B1	28.03.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN/2011/001095

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 2002052495 A1	02.05.2002
		IL 115560 A	12.03.2003
		US 6600043 B2	29.07.2003
		US 2004092742 A1	13.05.2004
		TW 577880 A	01.03.2004
		EP 1110952 B1	29.09.2004
		CN 1513844 A	21.07.2004
		DE 59510949 G	04.11.2004
		EP 1110952 B9	15.12.2004
		KR 100438339 B	25.08.2004
		CZ 294603 B6	16.02.2005
		ES 2226996 T3	01.04.2005
		CN 1142918 C	24.03.2004
		US 2006160808 A1	20.07.2006
		CA 2201785 C	29.08.2006
		US 7109205 B2	19.09.2006
		US 7119097 B2	10.10.2006
		US 2006276474 A1	07.12.2006
		US 2006276645 A1	07.12.2006
		DE 19533023 B4	16.05.2007
		JP 2007126488 A	24.05.2007
		JP 2007137892 A	07.06.2007
		JP 2007137893 A	07.06.2007
		CN 1293059 C	03.01.2007
		CN 1923820 A	07.03.2007
		JP 2007169295 A	05.07.2007
		JP 3957748 B2	15.08.2007
WO 03066614 A1	14.08.2003	US 2007203338 A1	30.08.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN/2011/001095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/34 (2006.01) i

C07D 239/60 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/001095

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; REG; CPlus: 安倍生坦; 达芦生坦; 内皮素; 拮抗剂; AMBRISSENTAN; DARUSENTAN; ERAS; ENDOTHELIN?; ANTAGONIST?; 177039-94-1; 171714-84-4; 439828-63-4; 871361-13-6

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
E	CN 102276536 A (中国科学院化学研究所) 14.12 月 2011 (14.12.2011) 权利要求 1-10, 实施例	1-10
A	WO 2010070658 A2 (MSN LABORATORIES LIMITED 等) 24.6 月 2010 (24.06.2010) 参见全文, 特别是说明书第 8 页第 3 行至第 10 页第 23 行, Scheme-1, 实施例	1-10
A	CN 1160396 A (巴斯福股份公司) 24.9 月 1997 (24.09.1997) 参见全文, 特别是实施例 14	1-10
A	WO 03066614 A1 (COLORADO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION 等) 14.8 月 2003 (14.08.2003) 参见全文, 特别是实施例	1-10

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
29.2 月 2012 (29.02.2012)

国际检索报告邮寄日期
22.3 月 2012 (22.03.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

沙磊
电话号码: (86-10) **62084375**

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WANG, Bin 等, A Diacetate Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins. J. Org. Chem. 23.4 月 2009 (23.04.2009), 第 74 卷, 第 3986-3989 页 参见全文, 特别是第 3987 页 SCHEME 2、表 2 的 entry1-3	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/001095

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102276536 A	14.12.2011	无	
WO 2010070658 A2	24.06.2010	WO 2010070658 A3	03.06.2011
		EP 2350024 A2	03.08.2011
		US 2011263854 A	27.10.2011
CN 1160396 A	24.09.1997	DE 19533023 A1	18.04.1996
		WO 9611914 A1	25.04.1996
		AU 3804595 A	06.05.1996
		FI 971529 A	11.04.1997
		ZA 9508642 A	25.06.1997
		NO 971675 A	10.06.1997
		EP 0785926 A1	30.07.1997
		BR 9509338 A	04.11.1997
		CZ 9701132 A3	18.03.1998
		AU 688611 B	12.03.1998
		MX 9702658 A1	01.06.1997
		BR 1100950 A3	19.05.1998
		HUT77443 A	28.04.1998
		JPH10507190 A	14.07.1998
		KR 977007103 A	01.12.1997
		NZ 294849 A	29.04.1999
		US 5932730 A	03.08.1999
		US 5969134 A	19.10.1999
		NO 308846 B1	06.11.2000
		US 6197958 B1	06.03.2001
		MX196772 B	01.06.2000
		EP 1110952 A1	27.06.2001
		EP 0785926 B1	22.08.2001
		DE 59509541 G	27.09.2001
		ES 2162942 T3	16.01.2002
		RU 2180335 C2	10.03.2002
		HU 220621 B1	28.03.2002
		US 2002052495 A1	02.05.2002
		IL 115560 A	12.03.2003
		US 6600043 B2	29.07.2003
		US 2004092742 A1	13.05.2004
		TW 577880 A	01.03.2004
		EP 1110952 B1	29.09.2004
		CN 1513844 A	21.07.2004

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/001095

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		DE 59510949 G	04.11.2004
		EP 1110952 B9	15.12.2004
		KR 100438339 B	25.08.2004
		CZ 294603 B6	16.02.2005
		ES 2226996 T3	01.04.2005
		CN 1142918 C	24.03.2004
		US 2006160808 A1	20.07.2006
		CA 2201785 C	29.08.2006
		US 7109205 B2	19.09.2006
		US 7119097 B2	10.10.2006
		US 2006276474 A1	07.12.2006
		US 2006276645 A1	07.12.2006
		DE 19533023 B4	16.05.2007
		JP 2007126488 A	24.05.2007
		JP 2007137892 A	07.06.2007
		JP 2007137893 A	07.06.2007
		CN 1293059 C	03.01.2007
		CN 1923820 A	07.03.2007
		JP 2007169295 A	05.07.2007
		JP 3957748 B2	15.08.2007
		US 2007203338 A1	30.08.2007
		US 7582647 B2	01.09.2009
		US 7601730 B2	13.10.2009
		FI 120492 B1	13.11.2009
		US 2010076188 A1	25.03.2010
		CN 1923820 B	21.04.2010
		JP 4512105 B2	28.07.2010
		JP 4512106 B2	28.07.2010
		US 7863445 B2	04.01.2011
		US 2011178294 A1	21.07.2011
WO 03066614 A1	14.08.2003	AU 2003219702 A	02.09.2003

A. 主题的分类

C07D 239/34 (2006.01) i

C07D 239/60 (2006.01) i