

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 277/36 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03810081.9

[45] 授权公告日 2009 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 100457744C

[22] 申请日 2003.5.1 [21] 申请号 03810081.9
[30] 优先权
[32] 2002.5.4 [33] KR [31] 10-2002-0024595
[86] 国际申请 PCT/KR2003/000877 2003.5.1
[87] 国际公布 WO2003/106442 英 2003.12.24
[85] 进入国家阶段日期 2004.11.4
[73] 专利权人 财团法人首尔大学校产学协力财团
地址 韩国首尔
[72] 发明人 姜宪中 咸政烨
[56] 参考文献
JP6-306005A 1994.11.1
EP1067109A1 2001.1.10
WO0100603A1 2001.1.4
US4727187A 1988.2.23
审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 唐晓峰

权利要求书 3 页 说明书 18 页

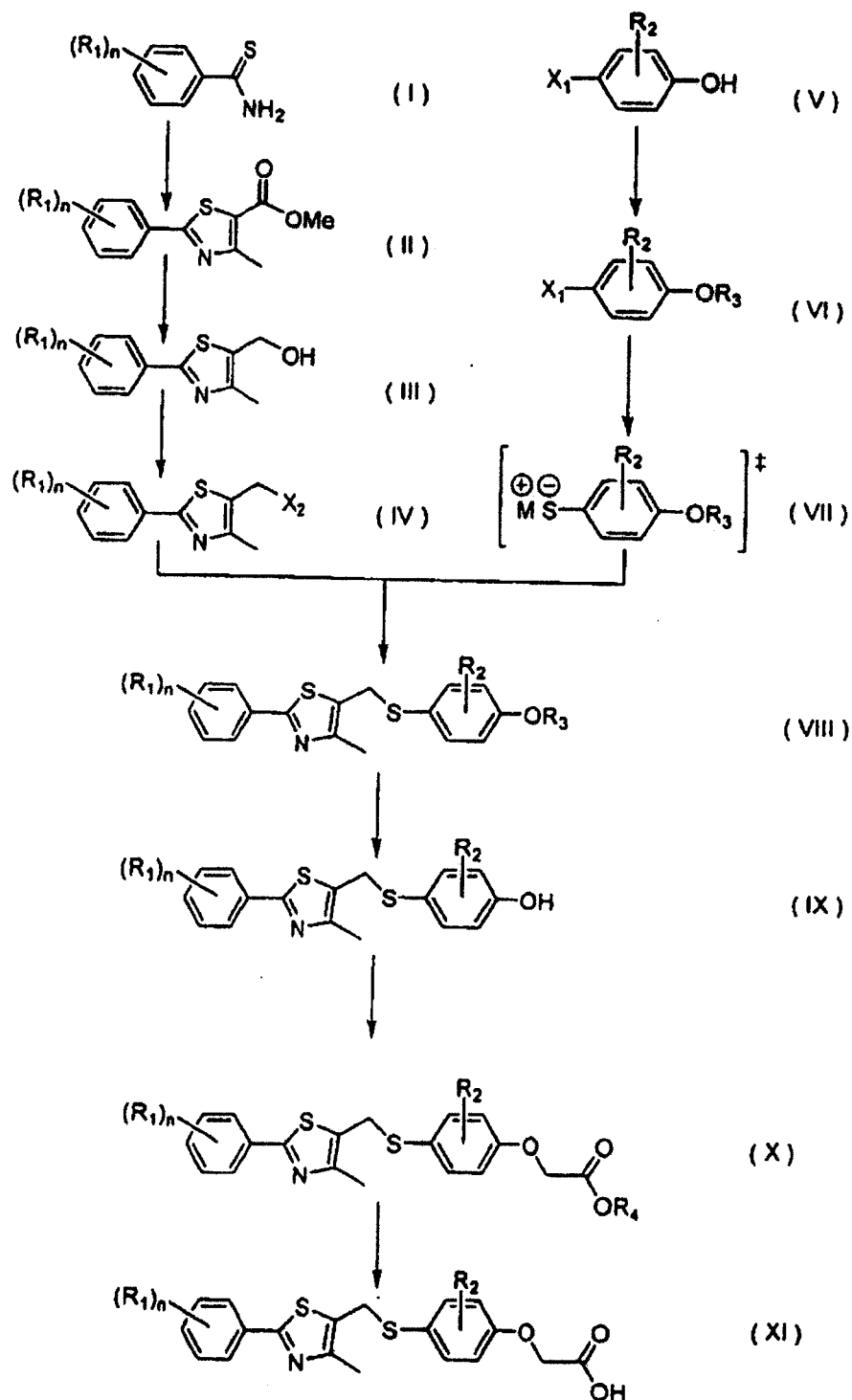
[54] 发明名称

噻唑衍生物的制备方法和用于制备噻唑衍生物的中间体化合物

[57] 摘要

本发明提供了激活 δ 亚型人类过氧化物酶体增殖体激活受体(hPPAR δ)的式(XI)噻唑衍生物的制备方法,还提供了用于制备上述式(XI)化合物的式(VI)、(VII)、(VIII)和(IX)中间体化合物的制备方法。

1. 式(XI)化合物的制备方法, 包括将式(I)化合物与 2-氯乙酰乙酸烷基酯反应得到式(II)化合物, 然后还原式(II)化合物的酯基得到式(III)化合物, 将离去基团引入式(III)化合物得到式(IV)化合物, 将式(V)化合物与酚保护基反应得到式(VI)化合物, 将由式(VI)化合物制得的式(VII)金属硫醇盐中间体化合物与式(IV)化合物反应, 形成式(VIII)化合物, 消除所得到的式(VIII)化合物的保护基, 得到式(IX)化合物, 将其与卤代乙酸烷基酯反应, 得到式(X)化合物, 并水解式(X)化合物,



其中, R_1 表示氢原子、 CF_3 或卤原子,

n 是 0-5 的整数,

R_2 是氢原子、氟原子、氯原子、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(C_1-C_4)$ 烷基或 $-N(C_1-C_4)$ 烷基),

R_3 是保护基, 为四氢吡喃基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、烯丙基或甲硅烷基,

R_4 是 $-(C_1-C_4)$ 烷基,

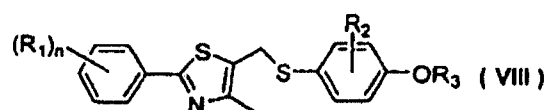
X_1 是卤原子,

X_2 是卤原子、甲磺酸根或对甲苯磺酸根, 和

M 是锂离子或卤化镁。

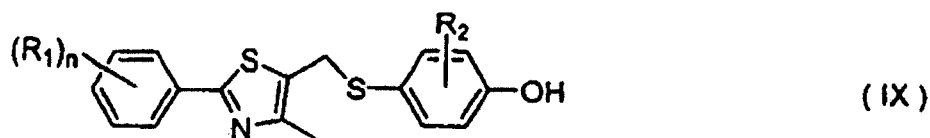
2. 用于制备权利要求 1 所述式 (XI) 化合物中的 2-[2-甲基-4-[(4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基)甲基]-硫基]-苯氧基]乙酸的式 (VI) 化合物。

3. 式 (VIII) 化合物



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义同权利要求 1。

4. 式 (IX) 化合物



其中 R_1 、 R_2 和 n 的定义同权利要求 1。

噻唑衍生物的制备方法和用于制备噻唑 衍生物的中间体化合物

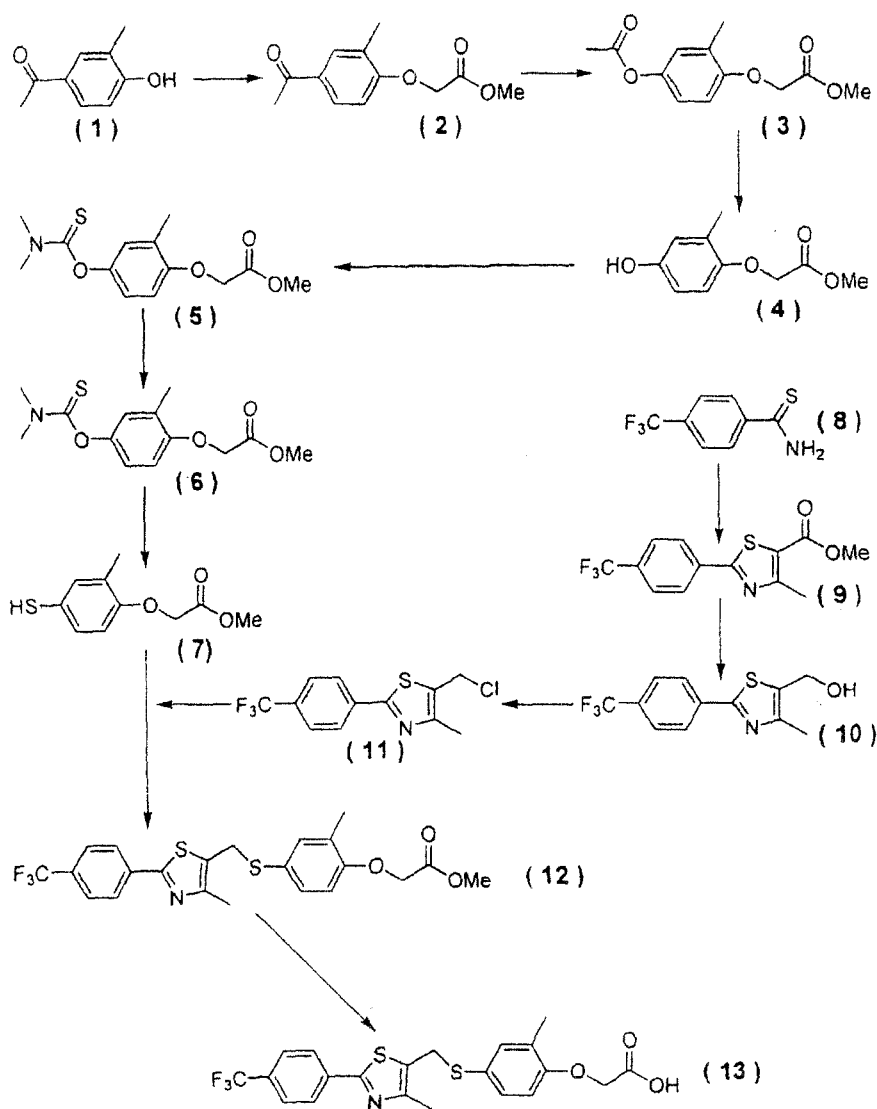
技术领域

本发明涉及激活 δ 亚型人类过氧化物酶体增殖体激活受体 (hPPAR δ) 的式 (XI) 噻唑衍生物的制备方法, 本发明还涉及式 (VI)、(VII)、(VIII) 和 (IX) 化合物, 它们是制备上述式 (XI) 化合物的中间体化合物。

背景技术

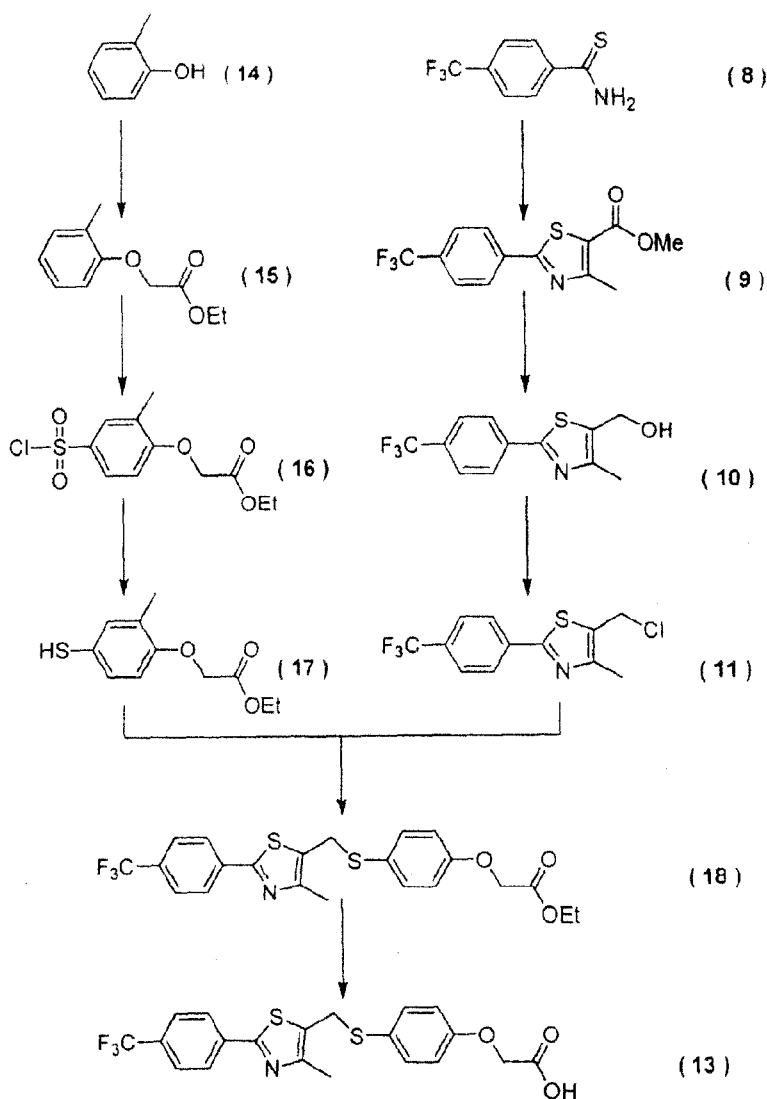
特别是, 式 (XI) 噻唑衍生物中的 2-{2-甲基-4-[(4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基)甲基]磺酰基}苯氧基}乙酸(下文称作“GW501516”) 在动物模型中显示出优良的治疗肥胖的效果(Cell 2003, 113, 159), 并且, 在动物实验(Proc. Natl. Acad. USA 2001, 98, 5306)和临床试验中, 通过有效增加高密度脂蛋白(HDL)和降低低密度脂蛋白(LDL), 证明了其具有治疗心血管疾病的效力。且该物质的制备方法已在 W001/00603A1 和 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1517 中公开, 其中, 如下述反应图解(1)所示, 制得了 GW501516(13)。在过量碳酸铯存在下, 使(4-巯基-3-甲基苯氧基)乙酸甲酯(7) (由原料 4'-羟基-3'-甲基苯乙酮(1)经 6 步反应合成)与 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑(11) (由原料 4-(三氟甲基)硫代苯甲酰胺(8)经 3 步反应合成)偶合, 得到 GW501516 的甲酯(12), 然后将得到的酯用 1N 氢氧化锂处理, 得到 GW501516。

反应图解(1)



作为 GW501516 的另一种合成方法, 如下述反应图解(2)所述, 将乙酸乙酯基团引入邻甲酚(14), 使得到的化合物(15)与磺酰氯反应, 在酸性条件下用锡(Sn)还原所得化合物(16), 形成(4-巯基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(17), 在过量碳酸铯存在下, 使其与 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑(11)反应, 得到 GW501516 的乙酯中间体(18), 用 1N 氢氧化锂脱去中间体化合物的酯基保护基, 制得 GW501516 化合物(13)。

反应图解(2)



尽管已知,上述化合物(13)在动物模型中对治疗肥胖和在临床试验中对治疗胆固醇代谢相关疾病具有优良效能,但其制备方法却不能令人满意,因此其成本不低。换句话说,

1) 反应图解(1)的生产方法由 12 个步骤组成,其总收率低至 2%。因此,由于其生产收率极低,所以不适于工业生产。

2) 反应图解(1)的生产方法包括 3 个高温回流 16 小时的步骤,需花费长时间制得最终产物。

3) 反应图解(2)中使用的锡(Sn)粉中湿气中非常不稳定,而且是易燃金属,因此在工业规模生产中使用锡粉非常危险。

4) 反应图解(2)中使用过量锡(Sn)粉会导致环境污染。

5) 在反应图解(1)或(2)中需要另一个使化合物(11)与化合物(7)或化合物(17)反应的独立步骤,并且,还需使用过量碳酸铯,其不是普通的无机碱,因此反应时间也比较长。

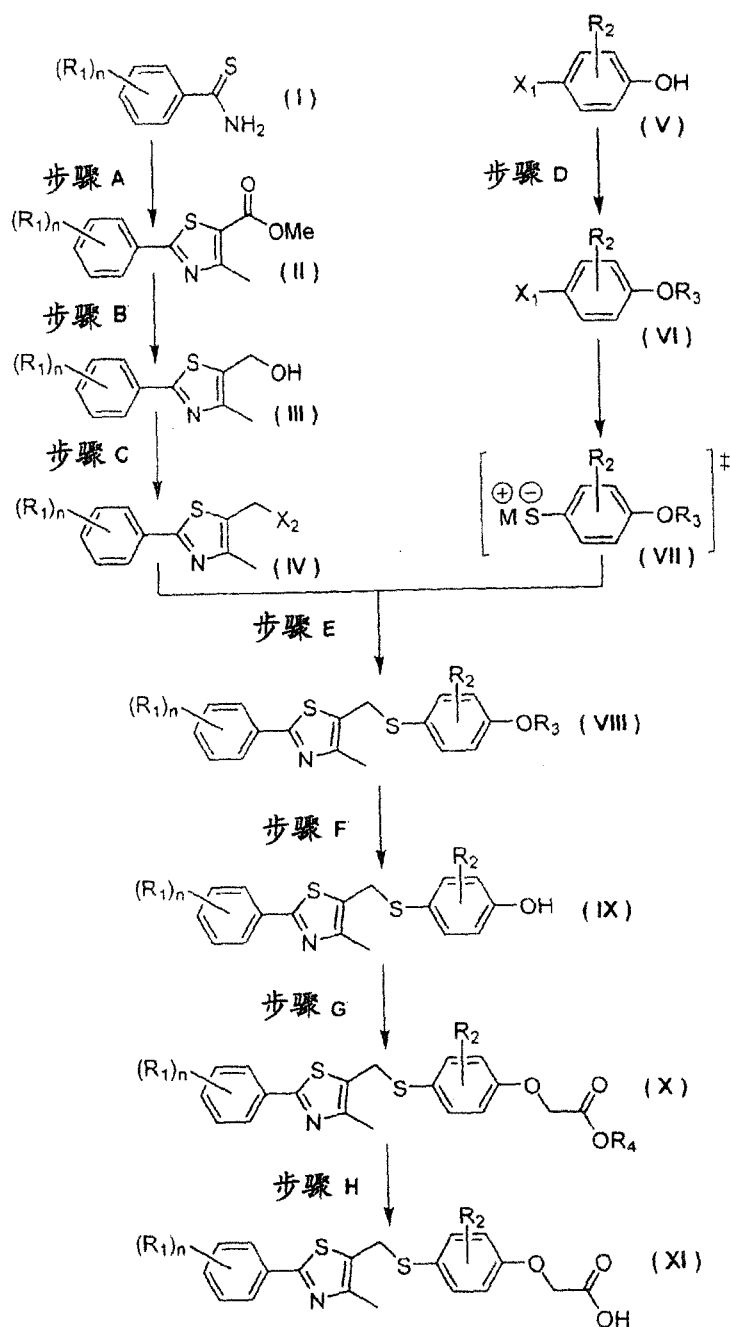
6) 在反应图解(1)或(2)中,用 1N 氢氧化锂水解甲酯或乙酯的步骤需要约 16 小时的长反应时间,其收率低至 60%。

7) 在反应图解(1)或(2)中,作为中间体化合物得到的(4-巯基-2-甲基苯氧基)乙酸甲酯或乙酯(7)或(17)不稳定,因此,各化合物易于转变为二硫化物,导致总反应收率降低。

在此情况下,本领域需要一种制备上述化合物的简便、低成本的新方法。

发明详述

鉴于上述情况,本发明人对下述式(XI)化合物的新的制备方法进行了广泛研究。结果,本发明人发现所述化合物可以通过下述反应图解容易地制得。即,将式(V)的 4-卤代酚转化成对碱稳定的式(VI)化合物,用诸如锂或镁的金属取代化合物(VI)的卤素基团,然后,使用硫将其转化成式(VII)的金属硫醇盐中间体化合物。无需分离和提纯步骤,将化合物(VII)与式(IV)化合物反应,容易地制得式(VIII)硫醚化合物,所述式(IV)化合物是由式(I)化合物经数步反应制得。脱去酚残基保护基,得到式(IX)化合物,将其与卤代乙酸烷基酯反应,得到式(X)化合物,然后水解式(X)化合物,得到式(XI)化合物。



其中, R_1 表示氢原子、 CF_3 或卤原子,

n 是0-5整数,

R_2 是氢原子、氟原子、氯原子、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基₂,

R_3 是保护基,包括四氢吡喃基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、烯丙基或甲硅烷基,如烷基甲硅烷基、烷基芳基甲硅烷基,

R_4 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基,

X_1 是卤原子,

X_1 是卤原子或易被亲核试剂替换的离去基团, 和
 M 是锂离子或卤化(Cl 、 Br 或 I)镁。

本发明的一个目的是提供一种通过不稳定中间体化合物以高收率和短时间制备式(XI)化合物的方法, 在该方法的反应中无需分离步骤。

本发明还提供了制备式(II)化合物的方法, 该方法包括将式(I)化合物与2-氯乙酰乙酸烷基酯反应。

本发明又提供了制备式(III)化合物的方法, 该方法包括还原式(II)化合物的酯基。

本发明还提供了制备式(IV)化合物的方法, 该方法包括将离去基团引入式(III)化合物中。

本发明还提供了制备式(VI)化合物的方法, 该方法包括将式(V)化合物与酚保护基反应。

本发明还提供了制备式(VIII)化合物的方法, 该方法包括将式(VI)化合物与金属或有机金属试剂和硫反应, 形成式(VII)化合物, 然后, 不需要特定的有机或无机碱, 使式(VII)化合物与式(IV)化合物反应。

本发明还提供了制备式(IX)化合物的方法, 该方法包括除去式(VIII)化合物的酚保护基。

本发明还提供了制备式(X)化合物的方法, 该方法包括在无机或有机碱存在下, 将式(IX)化合物与卤代乙酸烷基酯反应。

本发明还提供了制备式(XI)化合物的方法, 该方法包括将式(X)的酯化合物水解。

本发明还提供了式(VI)、(VII)、(VIII)和(IX)新化合物的制备方法, 所述各化合物用作制备本发明最终产物的中间体化合物。

本发明最佳实施方式

在本发明式(XI)化合物的制备方法中, R_1 是氢原子、 CF_3 或卤原子, 且取代基数目(n)为0-5个相同或不同的取代基。

R_2 表示氢原子、氟原子、氯原子、-O-烷基、-S-烷基或-N-(烷基)₂(具有1-4个碳原子的烷基)。各取代基的位置位于苯酚基团的邻位或间位, 且取代基数目为1或2。

R_3 是保护基,且包括四氢吡喃基、具有1-4个碳原子的烷基或烯丙基或甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基。其中优选的保护基实例包括叔丁基、四氢吡喃基和甲硅烷基化基团。

R_4 是保护基,且其实例包括具有1-4个碳原子的烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基的。其中优选甲基、乙基和丙基。

X_1 表示的卤原子的实例包括氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

X_2 表示在亲核取代反应中易被金属硫醇盐替换的离去基团。

其实例包括卤原子、甲磺酸根(MsO^-)和对甲苯磺酸根(TsO^-)。在此,卤原子是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

M是锂离子或卤化(Cl、Br或I)镁。

式(I)和(V)化合物可从市场购得或可以用本领域已知方法容易地合成出来。

本发明方法描述如下。

[步骤A] 制备式(II)化合物:

通过式(I)化合物与2-氯乙酰乙酸乙酯或甲酯在溶剂中反应可制得式(II)化合物。

可用于该反应中的合适溶剂包括醇,如甲醇、乙醇、丙醇和丁醇,和醚,如乙醚、四氢呋喃和1,4-二氧六环。其中,优选乙醇或四氢呋喃作为溶剂。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。然而,优选在25-150℃下反应6小时至一天,更优选在60-120℃反应16小时以内。

[步骤B] 制备式(III)化合物:

在无水溶剂中还原式(II)化合物的酯基,可制得式(III)化合物。

作为还原剂,可以使用氢化铝(如,氢化铝锂和氢化二异丁基铝)和硼氢化物(如硼氢化钠和硼氢化锂)。其中,优选氢化铝锂和氢化二异丁基铝。

作为可用于该反应的无水溶剂,可以使用乙醚、四氢呋喃和二氯甲烷,其中,优选二氯甲烷。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。然而,优选在 $-100-60^{\circ}\text{C}$ 下反应 30 分钟-6 小时,更优选在 $-78-25^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时以内。

[步骤 C] 制备式(IV)化合物:

将式(III)化合物进行卤化反应,或者,在溶剂中将式(III)化合物与甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯反应,可制得式(IV)化合物。

可用于该反应的合适溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、乙醚、四氢呋喃、四氯化碳、氯仿、二氯甲烷和吡啶。其中,在卤化反应中优选使用二氯甲烷,在甲磺化或对甲苯磺化反应中优选使用吡啶。

用于醇基团的卤化反应的合适溶剂包括用于引入氯原子的三苯基膦(TPP)与 N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、三苯基膦与氯气、三苯基膦与四氯化碳(CCl_4)、五氯化磷(PCl_5)、亚硫酸氯(SOCl_2)、甲磺酰氯(MeSO_2Cl);用于引入溴原子的三苯基膦(TPP)与 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、三苯基膦与溴气、三苯基膦与四溴化碳(CBr_4)、五溴化磷(PBr_5)、亚硫酸溴(SOBr_2);用于引入碘原子的三苯基膦(TPP)和 N-碘代琥珀酰亚胺、三苯基膦与固态碘、三苯基膦与四碘甲烷(CI_4)。或者,可以通过所谓的卤-碘取代法,在丙酮中用碘化钠(NaI)取代式(IV)所示的氯代-或溴代化合物来引入碘原子。其中,优选的离去基团是氯或溴原子,该反应中的优选试剂是三苯基膦与 N-氯代琥珀酰亚胺或 N-溴代琥珀酰亚胺。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。然而,优选在 $-10-40^{\circ}\text{C}$ 下反应 30 分钟至一天,更优选在 $10-25^{\circ}\text{C}$ 下反应 2 小时以内。

[步骤 D] 制备式(VI)化合物:

在碱存在下,使式(V)化合物与用于保护酚基团的常规化合物在溶剂中反应,可制得式(VI)化合物。

可用于该反应的合适溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氯化碳、氯仿和二氯甲烷非质子极性溶剂;四氢呋喃、1,4-二氧六环、二甲氧基乙烷和二甘醇二甲醚的醚类溶剂;以及苯、甲苯和二甲苯芳烃溶剂。其中,优选非质子极性溶剂,特别优选 N,N-二甲基甲酰胺、氯仿或二氯甲烷。

可用于将甲硅烷基保护基与酚反应的合适的碱包括诸如吡啶、三乙

胺、咪唑和 N,N-二甲氨基吡啶的胺类。

可用于将芳基醚保护基与酚反应的合适的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠和碳酸钾。其中，优选咪唑和碳酸钾。

通过 3,4-二氢-2H-吡喃与溴化烷基或芳基三苯基膦反应,可在酚基上进行四氢吡喃基 (THP) 保护。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。但优选在 $-10-80^{\circ}\text{C}$ 下反应 1 小时至一天,更优选在 $0-25^{\circ}\text{C}$ 下反应 4 小时以内。

[步骤 E] 制备式 (VIII) 化合物:

无需进行分离,使式 (VII) 中间体化合物与式 (IV) 化合物在无水溶剂中反应,可制得式 (VIII) 化合物。

可用于该反应的合适无水溶剂包括乙醚、四氢呋喃、己烷和庚烷。这些溶剂可单独使用或使用其中两种的混合物。特别优选乙醚、四氢呋喃和乙醚与四氢呋喃的混合溶剂。

用于卤素-金属取代反应的合适金属试剂可以是金属锂和镁,作为合适的有机金属试剂,可以使用正丁基锂、仲丁基锂和叔丁基锂。其中,优选有机金属试剂,特别优选正丁基锂和叔丁基锂。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。但该反应优选在 $-100-25^{\circ}\text{C}$ 下进行 30 分钟至一天,更优选,在引入硫的步骤中,温度为 -78°C ,然后,在将式 (IV) 化合物引入反应混合物后,将反应温度升至 25°C 反应 1 小时。

[步骤 F] 制备式 (IX) 化合物:

在溶剂中消除式 (VIII) 化合物的酚保护基,可制得式 (IX) 化合物。

可用于该反应的合适溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氯化碳、氯仿和二氯甲烷极性溶剂、四氢呋喃、1,4-二氧六环、二甲氧基乙烷和二甘醇二甲醚的醚类溶剂以及苯、甲苯和二甲苯芳烃溶剂。其中,特别优选四氢呋喃。

用于消去酚基上的甲基、乙基、叔丁基、苄基、烯丙基保护基的合适试剂包括诸如碘化三甲基硅烷、乙硫醇、碘化锂、溴化铝、氯化铝、三碘化硼和三氟乙酸的路易斯酸;用于消除诸如三甲基甲硅烷基、叔丁

基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基的硅烷基化保护基的合适试剂包括氟化四丁基铵、盐酸、氢溴酸、氢碘酸和氟化钾。其中，优选使用氟化四丁基铵消除酚上的甲硅烷基保护基。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。但该反应优选在 0 - 120℃ 下进行 30 分钟至一天，更优选在 10 - 25℃ 下反应 2 小时以内。

[步骤 G] 制备式 (X) 化合物：

在碱存在下，使式 (IX) 化合物与卤代乙酸烷基酯在溶剂中反应，可制得式 (X) 化合物。

卤代乙酸烷基酯可从市场购得或可以根据本领域的已知方法合成出来。其中的烷基和卤素分别包括甲基、乙基、叔丁基和氯原子、溴原子和碘原子。其中，最优选的卤代乙酸烷基酯是氯代(或溴代)乙酸甲酯(或乙酯)。

可用于该反应的合适溶剂包括 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙腈和丙酮。特别优选丙酮。

由于碱不影响反应，所以，与碱性无关，对所使用的碱没有特别限制。合适的碱包括氢化钠、氢化锂、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾。其中，优选碱金属氢化物或碱金属碳酸盐，特别优选碳酸钾。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。但该反应优选在 -10 - 120℃ 下进行 30 分钟至一天，更优选在 0 - 25℃ 下反应 4 小时以内。

[步骤 H] 制备式 (XI) 化合物：

在水溶性无机碱和醇溶剂存在下，通过水解式 (X) 化合物的羧酸酯，可制得式 (XI) 化合物。

可用于该反应的合适溶剂包括甲醇、乙醇和可与水混溶的有机溶剂。

作为可用于该反应的碱，使用大约 0.1 - 6N 碱金属氢氧化物(如，氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)水溶液。其中，优选 1 - 3N 氢氧化钠。

反应时间和温度取决于所使用的溶剂。但该反应优选在 -10 - 80℃ 下进行 10 分钟 - 3 小时，更优选在 0 - 25℃ 下进行 30 分钟 - 1 小时。

如上制得的式(XI)化合物是人类PPAR蛋白PPAR δ 的配体。

实施例

下文将通过实施例来详细描述本发明，但实施例不对本发明构成限制。

实施例 1

制备 4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑-5-甲酸甲酯[步骤 A]

在室温下，将 4-(三氟甲基)硫代苯甲酰胺(20.5g, 0.1mol)溶解在四氢呋喃(300ml)中，然后，在搅拌的同时，用 20 分钟向其中缓慢加入 2-氯乙酰乙酸甲酯(12.2ml, 0.1mol)。添加结束后，再于室温下搅拌混合物 30 分钟，然后在 78-80℃下加热回流混合物 12 小时。反应结束后，冷却反应混合物至室温。随后加入 50%氢氧化钠水溶液(150ml)并搅拌 20 分钟。用乙酸乙酯进行萃取，以分离所得的有机层，用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到 28.8g 标题化合物(收率：95.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.01(d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.64(d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.73(s, 3H)。

实施例 2

制备[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]-甲醇[步骤 B]:

在氮气气氛下，将实施例 1 得到的 4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑-5-甲酸甲酯(20.0g, 66.4mmol)溶解在无水二氯甲烷(500ml)中，冷却反应混合物至-78℃。用 30 分钟向溶液中缓慢加入氢化二异丁基铝(DIBAL-H, 166ml, 1.0M 己烷溶液, 2.5 当量)，并在相同温度下使混合物再反应 30 分钟。随后，升温至-10℃并反应 30 分钟。反应完成后，用乙酸乙酯除去过量的氢化二异丁基铝。用 10%硫酸和乙酸乙酯萃取所得的残余物，然后用硫酸镁干燥。在二氧化硅快速柱上提纯所得的混合物，然后减压蒸发得到 17.5g 标题化合物(收率：96.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.94(d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.63(d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 4.80(s, 2H), 2.93(bs, 1H), 2.41(s, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 164.6, 151.0, 137.0, 133.1, 132.0(q), 126.8, 126.3(m), 122.5, 57.1, 15.4。

实施例 3

制备 5-溴甲基-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑[步骤 C]:

将实施例 2 得到的[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]甲醇(15.0g, 55.0mmol)溶剂在无水二氯甲烷(300ml)中, 然后, 在室温下, 依次向混合物中加入三苯基膦(TPP, 5.7g, 60.0mmol, 1.1 当量)和四溴甲烷(20.0g, 60.0mmol, 1.1 当量)。1 小时后, 从反应混合物中减压蒸发溶剂。随后, 用己烷和乙酸乙酯(v/v=5/1)的混合溶剂沉淀出剩余的三苯基膦氧化物, 然后, 过滤并减压蒸发, 得到 17.2g 标题化合物(收率: 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.00 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J = 8.2\text{ Hz}$), 4.72 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 165.0, 153.8, 136.9, 132.4, 129.7 (q), 127.0, 126.3 (m), 122.5, 23.8, 15.5。

实施例 4

制备 5-溴甲基-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑[步骤 C]:

将实施例 2 得到的[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]甲醇(10.0g, 36.6mmol)溶解在 300ml 无水二氯甲烷中, 然后在室温下向混合物中加入三苯基膦(TPP, 10.6g, 40.3mmol, 1.1 当量)和 N-溴代琥珀酰亚胺(7.17g, 40.3mmol, 1.1 当量)。1 小时后, 从反应混合物中减压蒸发溶剂。随后, 用己烷和乙酸乙酯(v/v=5/1)的混合溶剂沉淀出剩余的三苯基膦氧化物, 接着过滤并减压蒸发, 得到 11.1g 标题化合物(收率: 90.5%)。

实施例 5

制备 5-氟甲基-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑[步骤 C]:

将实施例 2 得到的[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]甲醇(5.0g, 18.3mmol)溶解在四氯化碳(300ml)中, 然后加入三苯基膦(TPP, 6.3g, 23.8mmol, 1.3 当量)并搅拌回流混合物 10 小时。反应完成后, 冷却反应器温度至室温, 向其中加入己烷和乙酸乙酯(v/v=5/1)的混合溶剂以沉淀出剩余的三苯基膦氧化物, 然后, 过滤并减压蒸发,

得到 8.4g 标题化合物(收率: 78.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.01 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 4.79 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

实施例 6

制备 5-氯甲基-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑[步骤 C]:

将实施例 2 得到的[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]甲醇(10.0g, 36.6mmol)溶解在无水二氯甲烷(250ml)中, 然后在室温下向混合物中加入三苯基膦(TPP, 11.5g, 44.0mmol, 1.2 当量)和 N-氯代丁二酰亚胺(5.86g, 44.0mmol, 1.2 当量)。反应完成后, 减压蒸发溶剂。随后, 加入己烷和乙酸乙酯(v/v = 5/1)的混合溶剂以沉淀出剩余的三苯基膦氧化物, 然后过滤并减压蒸发, 得到 10.5g 标题化合物(收率: 98.5%)。

实施例 7

制备 4-碘-2-甲基苯氧基-叔丁基二甲基硅烷[步骤 D]:

将 4-碘-2-甲基苯酚(15.0g, 64.1mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(250ml)中, 并向混合物中加入咪唑(8.7g, 128.2mmol, 2.0 当量)。向上述混合物中缓慢加入氯化叔丁基二甲基硅烷(10.6g, 70.5mmol, 1.1 当量), 并在室温下搅拌 4 小时。反应完成后, 用氯化铵水溶液和乙酸乙酯萃取反应混合物, 并用硫酸镁干燥。在二氧化硅快速柱上提纯粗产物。减压蒸发溶剂, 得到 21.8g 标题化合物(收率: 97.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.47 (d, 1H, $J = 0.6\text{Hz}$), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 2.18 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 154.3, 139.9, 135.9, 132.3, 121.1, 83.9, 26.2, 18.7, 17.0, -3.8。

实施例 8

制备 4-碘-2-甲基-苯氧基乙酸乙酯[步骤 D]:

在室温下, 将 4-碘-2-甲基苯酚(3.0g, 12.9mmol)溶解在丙酮(250ml)中, 然后, 向其中加入碳酸钾(2.67g, 19.4mmol, 1.5 当量)并

剧烈搅拌。向混合物中迅速加入溴代乙酸乙酯(1.56ml, 14.1mmol, 1.5当量), 并在室温下再反应 4 小时。反应完成后, 用氯化铵水溶液和乙酸乙酯萃取反应混合物, 并用硫酸镁干燥。在二氧化硅快速柱上提纯粗产物。减压蒸发溶剂, 得到 4.26g 标题化合物(收率: 98.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.45 (d, 1H, $J = 0.6 \text{ Hz}$), 7.39 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.1 \text{ Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 2.18 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, $J = 14.3, 7.1 \text{ Hz}$), 2.24 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 168.9, 156.3, 139.7, 135.7, 130.4, 113.6, 84.2, 65.9, 61.1, 16.2, 14.4。

实施例 9

制备 4-溴-苯氧基-叔丁基二甲基硅烷[步骤 D]:

将 4-溴苯酚(5.0g, 29.0mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(150ml)中, 并向混合物中加入咪唑(4.09g, 60.0mmol, 2.0当量)。向上述混合物中缓慢加入氯化叔丁基二甲基硅烷(4.36g, 29.0mmol, 1.0当量), 并在室温下搅拌 4 小时。反应完成后, 用氯化铵水溶液和乙酸乙酯萃取反应混合物, 并用硫酸镁干燥。在二氧化硅快速柱上提纯粗产物。减压蒸发溶剂, 得到 8.15g 标题化合物(收率: 97.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.32 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.72 (d, 2H, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 0.98 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 155.3, 132.7, 122.3, 114.0, 26.0, 18.6, -4.1。

实施例 10

制备 5-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-甲基-苯硫基-甲基]-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑[步骤 E]:

在氮气气氛下, 将实施例 7 得到的 4-碘-2-甲基-苯氧基-叔丁基二甲基硅烷(5.0g, 14.4mmol)溶解在无水四氢呋喃(200ml)中, 并冷却至 -78°C 。用 1 分钟向其中缓慢加入叔丁基锂(8.47ml, 1.7M 己烷溶液, 1.0当量)。搅拌混合物 10 分钟, 并在相同温度下将硫粉(460mg,

14.4mmol, 1.0 当量)立即倾入混合物中。搅拌混合物 10 分钟,使所述硫完全溶解,立即加入实施例 4 得到的 5-溴甲基-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑(4.84g, 14.4mmol, 1.0 当量)。将反应温度缓慢升至室温反应约 1 小时,然后,用氯化铵水溶液终止反应。用乙酸乙酯和盐水萃取反应混合物。随后,用硫酸镁干燥有机层,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法提纯残余物(己烷:乙酸乙酯 = 10 : 1),得到 5.11g 标题化合物(收率: 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.97 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J = 8.2$, 2.3 Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.10 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 163.4, 154.9, 151.8, 136.8, 132.6, 130.4, 129.6 (q), 126.8, 126.2 (m), 125.2, 119.6, 33.0, 26.1, 18.7, 17.1, 15.2, -3.9。

实施例 11

制备 5-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-甲基-苯硫基-甲基]-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑[步骤 E]:

在氮气气氛下,将实施例 7 得到的 4-碘-2-甲基-苯氧基-叔丁基二甲基硅烷(5.0g, 14.4mmol)搅拌溶解在无水四氢呋喃(150ml)和乙醚(150ml)中,并冷却至 -78°C 。用 1 分钟向其中加入正丁基锂(9.0ml, 1.6M 己烷溶液, 1.0 当量)。搅拌混合物 10 分钟,在相同温度下将硫粉(460mg, 14.4mmol, 1.0 当量)立即倾入混合物中。搅拌混合物 10 分钟使所述硫完全溶解,并立即加入实施例 5 得到的 5-氟甲基-4-甲基-2-[(4-三氟-甲基)苯基]噻唑(4.14g, 14.4mmol, 1.0 当量)。将反应温度缓慢升至室温反应约 1 小时,然后,用氯化铵水溶液终止反应。用乙酸乙酯和盐水萃取反应混合物。随后,用硫酸镁干燥有机层,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法提纯残余物(己烷:乙酸乙酯 = 10 : 1),得到 5.51g 标题化合物(收率: 78.1%)。

实施例 12

制备 5-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-苯硫基-甲基]-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑[步骤 E]:

在氮气气氛下,将实施例 9 得到的 4-溴-苯氧基-叔丁基二甲基硅烷 (5.0g, 17.4mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (300ml) 中, 冷却至 -78°C 。用 1 分钟向其中加入正丁基锂 (10.9ml, 1.6M 己烷溶液, 1.0 当量)。搅拌混合物 10 分钟, 在相同温度下将硫粉 (557mg, 17.4mmol, 1.0 当量) 立即倾入混合物中。搅拌混合物 10 分钟使所述硫完全溶解, 立即加入实施例 5 得到的 5-氯甲基-4-甲基-2-[(4-三氟-甲基)苯基]噻唑 (5.08g, 17.4mmol, 1.0 当量)。将反应温度缓慢升至室温反应约 1 小时, 然后, 用氯化铵水溶液终止反应。用乙酸乙酯和盐水萃取反应混合物。随后, 用硫酸镁干燥有机层, 并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法提纯残余物 (己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1), 得到 7.3g 标题化合物 (收率: 84.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.97 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.07 (d, 2H, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 4.08 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。

实施例 13

制备 2-甲基-4-{4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]-噻唑-5-基甲硫基}苯酚[步骤 F]:

将实施例 10 得到的 5-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-甲基-苯硫基甲基]-4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]噻唑 (5.0g, 9.8mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (250ml) 中。在室温下缓慢加入氟化四丁基铵 (TBAF, 24.5ml, 1M 四氢呋喃溶液, 2.5 当量)。反应 30 分钟后, 用氯化铵水溶液和乙酸乙酯萃取混合物, 用硫酸镁干燥有机层, 减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法提纯残余物 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1), 得到 3.67g 标题化合物 (收率: 94.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.96 (d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.20 (d, 1H, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 6.97 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2 \text{ Hz}$), 6.59 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 4.06 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (78.5MHz, CDCl_3): 163.9, 155.5, 151.7, 137.4, 133.5, 132.0, 131.7, 131.6, 126.8, 126.3(m), 125.8, 123.8, 115.7, 33.2, 16.2, 14.8.

实施例 14

制备 {2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基硫基]苯氧基} 乙酸乙酯 [步骤 G]:

将实施例 13 得到的 2-甲基-4-{4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]-噻唑-5-基甲硫基} 苯酚 (5.0g, 12.5mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (200ml) 中, 并在 -10°C 下加入氢化钠 (378mg, 15.6mmol, 1.25 当量)。在剧烈搅拌条件下用 2 小时加入溴代乙酸乙酯 (2.1ml, 19.0mmol, 1.5 当量)。反应完成后, 用盐水和乙酸乙酯萃取反应混合物, 并用硫酸镁干燥有机层。减压蒸发溶剂, 并在二氧化硅快速柱上提纯残余物, 得到 4.6g 标题化合物 (收率: 76.8%)。

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): 7.97 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.12 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.62 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, $J = 14.3, 7.1\text{Hz}$), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$)。

^{13}C -NMR (78.5MHz, CDCl_3): 169.1, 156.8, 151.8, 136.5, 132.5, 131.1, 128.8, 126.8, 126.2(m), 125.7, 112.0, 66.0, 61.8, 32.9, 16.5, 15.2, 14.5.

实施例 15

制备 {2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基硫基]苯氧基} 乙酸乙酯 [步骤 G]:

将实施例 13 得到的 2-甲基-4-{4-甲基-2-[(4-三氟甲基)苯基]-噻唑-5-基甲硫基} 苯酚 (10.0g, 25.3mmol) 溶解在丙酮 (350ml) 中, 并在室温下加入碳酸钾 (8.0g, 58.2mmol, 2.3 当量)。在剧烈搅拌条件下用 4 小时加入溴代乙酸乙酯 (4.2ml, 38.0mmol, 1.5 当量)。反应完成后, 用盐水和乙酸乙酯萃取混合物, 并用硫酸镁干燥有机层。减压蒸发溶剂, 在二氧化硅快速柱上提纯残余物, 得到 11.8g 标题化合物 (收率:

98.5%)。

实施例 16

制备 2-{2-甲基-4-[(4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基)甲基]硫基}苯氧基}乙酸[步骤 H]:

将实施例 15 得到的 {2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]苯氧基}乙酸乙酯 (5.0g, 10.4mmol) 充分溶解在乙醇 (300ml) 中, 并加入 3N 氢氧化钠 (35ml) 溶液。室温搅拌 30 分钟完成反应后, 用 1N HCl 调节混合物 pH 至 2.0。减压蒸发混合物 (约 80%乙醇), 用盐水和乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸发溶剂。将残余物再溶解在甲醇中, 用 LH-20 柱色谱法进行提纯, 得到 4.71 标题化合物 (收率: 98.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD): 7.99 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.72 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.17 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$), 6.72 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.65 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.9MHz, CD_3OD): 172.7, 164.8, 158.2, 152.6, 138.2, 137.5, 133.8, 133.3, 132.5 (q), 129.4, 127.8, 127.2 (m), 126.2, 112.9, 66.3, 32.9, 16.4, 14.8。

工业实用性

如上所述, 根据本发明可以高收率容易地制得式 (XI) 化合物。