



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 88106299.5

[51]Int.Cl⁶

C07D495 / 04

[45]授权公告日 1995 年 10 月 11 日

[24]颁证日 95.7.29

[21]申请号 88106299.5

[22]申请日 88.8.13

[30]优先权

[32]87.8.15 [33]DE[31]P37 27 244

[32]87.12.24[33]DE[31]P37 44 022.5

[32]88.5.19 [33]DE[31]P38 16 996.7

[73]专利权人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 汉斯-约翰·朗 克劳斯·威德曼

罗伯特·里皮尔

A61K 31 / 44

卡尔海恩茨·舒耐曼

安得烈斯·W·海尔林

[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 樊卫民

说明书页数:

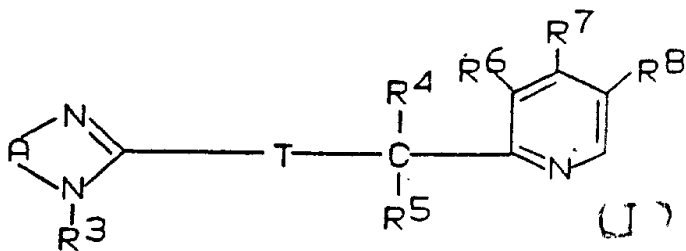
附图页数:

[54]发明名称 取代的噻吩并咪唑衍生物的制备方法

[57]摘要

被取代的噻吩并咪唑衍生物, 其制备方法和含有此衍生物的药物制剂的配制, 以及将它们用作胃酸分泌抑制剂。

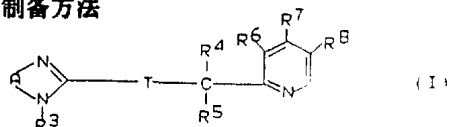
本发明涉及式 I (式中 A、T、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 的定义见说明书) 所示的一些化合物, 它们的制备方法, 含有这些化合物的一些药物制剂和将它们用作药剂。



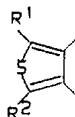
1

权利要求书

1. 式 I 所示的化合物和它们的生理学上可接受的盐的制备方法



式中 A 代表



T 为 -S- 或 -SO-

R¹ 和 R² 相同或不相同, 为氢, 苯基或取代的苯基;

R³ 为氢;

R⁴ 和 R⁵ 为氢;

a) R⁶ 为氢和 R⁸ 为氟、氯或溴, 或

b) R⁶ 为 C₁-C₃ 烷基和 R⁸ 为氟, 或

c) R⁶ 为卤素和 R⁸ 为氢, 或

d) R⁶ 为氟和 R⁸ 为 C₁-C₃ 烷基, 或

e) 取代基 R⁶ 和 R⁸ 之一为 -O-(CH₂)₀-C_pH_(2p+1-q)Hal_q, 另一为氢;

R₇ 为氢, 或 -O-(CH₂)₀-C_pH_(2p+1-q)Hal_q;

O = 0, 1, 2 或 3;

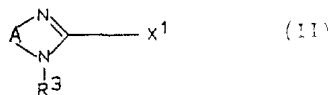
P = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8;

q = 0 或 1 至 (2p+1);

Hal 为卤素;

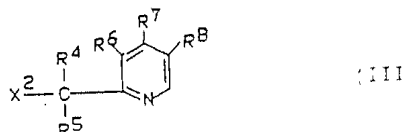
此法的特征在于:

a) 使式 II 所示的化合物与式 III 所示的化合物反应;



式 (II) 中 A, R¹, R² 和 R³ 如上所定义, X¹ 为 (i) 离去基团或

(ii) -SH, -S⁻M⁺, 此处 M⁺ 代表一个阳离子;



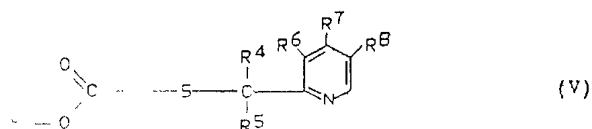
式 III 中 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 或 R⁸ 如上所定义, X² 为 i, -SH, -S⁻M⁺, ii, 离去基团或

2

OH, 或 b), 式 IV 所示的化合物与 V 所示的化合物进行反应,



式 IV 中 A, 和 R³ 如上所定义,



式 V 中 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 或 R⁸ 如上所定义, R⁹ 代表一个酯化的基, 以及

i. 在式 I 所示的化合物中, 必要时将存在的 -S- 基按要求氧化成 -SO- 基,

ii. 将式 I 所示的化合物按要求转化成生理上可以接受的盐,

在这里可实行 i 至 ii 中二项的措施, 也可不按所述的顺序进行。

2. 按权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其在生理上可接受的盐的制备方法, 其中 T 代表 -SO-。

3. 按权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物及其在生理上可接受的盐的制备方法, 式中

R¹ 和 R² 各为氢,

R³ 如权利要求 1 中定义,

R⁴ 和 R⁵ 各为氢,

R⁶, R⁷ 和 R⁸ 如权利要求 1 所定义。

4. 按权利要求 1 至 4 中任一项所述的式 I 所示的化合物及其在生理上可接受的盐的制备方法, 式中

T 为 -SO-,

R¹ 和 R² 为氢,

R³ 为氢,

R⁴ 和 R⁵ 为氢,

R⁶ 为卤素和 O-烷基,

R⁷ 为 -O-(CH₂)₀-C_pH_(2p+1-q)Hal_q

R⁸ 为氢,

O 为 0, 1, 2, 或 3,

P 为 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8,

q 为 0 或 1 至 (2p+1),

Hal 为卤素。

5. 按权利要求 1 所述的下列化合物及其在生理

5

C_{12} -芳氧基或 $(C_7 \sim C_{11})$ -芳基烷氧基, 这些取代的基团在芳基部位的 1, 2, 3, 4 或 5 位上具有相同的或不同的下列取代基: 卤素、氰基, 硝基, 三氟甲基, $(C_1 \sim C_6)$ -烷基, $(C_1 \sim C_6)$ -烷氧基, $-O-[CH_2]_0-C_pH_{2p+1-q}Hal_q$, $-OCF_2Cl$, $-O-CF_2-CHFCl$, $(C_1 \sim C_6)$ -烷硫基, $(C_1 \sim C_6)$ -烷基亚硫酰基, $(C_1 \sim C_6)$ -烷基硫酰基, $(C_1 \sim C_6)$ -烷基羰基, $(C_1 \sim C_6)$ -烷氧羰基, 氨基甲酰基, $N-(C_1 \sim C_4)$ -烷基氨基甲酰基, N, N -二- $(C_1 \sim C_4)$ -烷基氨基甲酰基, $(C_1 \sim C_6)$ -烷基羰氧基, $(C_3 \sim C_6)$ -环烷基, 氮磺酰基, $N-(C_1 \sim C_4)$ -烷基氮磺酰基, 或 N, N -二- $(C_1 \sim C_4)$ -烷基氮磺酰基, 另一个为氢, 卤素, $(C_1 \sim C_3)$ -烷基, $-O-[CH_2]_0-C_pH_{2p+1-q}Hal_q$ 基或被取代的 $(C_6 \sim C_{12})$ -芳氧基或 $(C_7 \sim C_{11})$ -芳基烷氧基。

Hal 为卤素, 例如氟, 氯, 溴, 最好是氟。

R^7 为氢, 卤素, $(C_1 \sim C_{12})$ -烷基, $(C_1 \sim C_{12})$ -烷氧基, $-O-[CH_2]_0-C_pH_{2p+1-q}Hal_q$, $-NR'R''$, $(C_1 \sim C_{12})$ -烷氧基- $(C_1 \sim C_{12})$ -烷基, $(C_1 \sim C_{12})$ -烷氧基- $(C_1 \sim C_{12})$ -烷氧基, $(C_7 \sim C_{11})$ -芳基烷氧基, $(C_1 \sim C_{12})$ -烷硫基, $(C_1 \sim C_{12})$ -烷基亚硫酰基, 或 $(C_1 \sim C_{12})$ -烷基硫酰基, 或如果至少取代基 R^6 和 R^8 之一为一个被取代的 $(C_6 \sim C_{12})$ -芳氧基或 $(C_7 \sim C_{11})$ -芳基烷氧基, 那么 R^7 同样可以为如上述 f) 项所定义的被取代的 $(C_6 \sim C_{12})$ -芳氧基或 $(C_7 \sim C_{11})$ -芳基烷氧基; R^5 和 R^6 共同代表 $-[CH_2]-$;

R' 和 R'' 相同或不相同, 为氢, $(C_6 \sim C_{12})$ -芳基, 或 $(C_6 \sim C_{12})$ -烷基或 R' 和 R'' 共同代表 $-[CH_2]_h-$, 其中一个 $-CH_2-$ 基可以被 O, S, $N-(C_1 \sim C_4)$ -烷酰亚氨基或 $N-(C_1 \sim C_4)$ -烷基羰基氨基取代;

$h=3, 4, 5$ 或 6 , 最好是 4 至 6 ,

$i=1, 2, 3$ 或 4 , 最好是 1 至 3 ,

$n=3$ 或 4

$o=0, 1, 2$ 或 3 , 最好是 0 或 1 ;

$p=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ 或 8 , 最好是 1 , 至 5

$q=0$ 或 1 至 $(2p+1)$

以及涉及它们的在生理学上可以相容的盐类, 但附带指出的一些化合物及相应的亚硫酰基化合物例外。这些例外化合物是:

5-甲基-2-(2-吡啶基甲硫基)-3H-噻吩并

6

[2, 3-d]咪唑,

5-甲基-2-(4-甲氧基-2-吡啶基)-甲硫基)-3H-噻吩并[2, 3-d]咪唑

2-(吡啶基)-甲硫基-3H-噻吩并[2, 3-d]咪唑,

2-(4-甲氧基-2-吡啶基)-甲硫基)-3H-噻吩并[2, 3-d]咪唑,

5-乙酰基-2-(甲氧基-3, 5-二甲基-2-吡啶基)-甲硫基)-3H-噻吩并[2, 3-d]咪唑,

2-(4-甲氧基-3, 5-二甲基-2-吡啶基)-甲硫基)-3H-噻吩并[2, 3-d]咪唑-5-羧酸甲酯

5-乙酰基-2-(4-甲氧基)-2-吡啶基)-甲硫基)-3H-噻吩并[2, 3-d]咪唑

5-乙酰基-2-(2-吡啶基)-甲硫基)-3H-噻吩并[2, 3-d]咪唑。

分子结构式 I 所示的, 其中 A 如上面 b) 定义的 1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑衍生物受到优先采用, T 最好是 $-SO-$ 基,

分子结构式 I 所示的一些化合物都特别受优先采用。

其中 A 最好如上述 (b) 所定义,

T 最好为 $-SO-$ 基,

R^1 和 R^2 相同或不相同, 为氢, $(C_1 \sim C_3)$ -烷基, 卤素, $(C_1 \sim C_4)$ -烷氧基或 $(C_1 \sim C_4)$ -烷氧羰基,

R^3 定义如上述; R^4 和 R^5 各为氢; R^6 和 R^8 相同或不相同, 如上述 a) -c) 所定义; R^7 为氢, $(C_1 \sim C_3)$ -烷基或 $-O-[CH_2]_0-C_pH_{2p+1-q}Hal_q$, $(C_1 \sim C_7)$ -烷氧基, 苄氧基或 $(C_1 \sim C_7)$ -烷氧基- $(C_1 \sim C_3)$ -烷基, 而且其中卤素最好为氟, 氯或溴, O 为 0 或 1, p 为 1 至 8, q 为 0 或 1 至 $(2p+1)$ 。

尤其是式 I 所示的化合物, 其中 A 最好如上述 (b) 所定义; T 最好为 $-SO-$ 基; R^1 和 R^2 相同或不相同, 为氢或 $(C_1 \sim C_3)$ -烷基; R^3 如上述定义; R^4 和 R^5 各为氢; R^6 和 R^8 相同或不相同, 定义如上述 a) -c); R^7 为氢, $(C_1 \sim C_4)$ -烷氧基, $-O-[CH_2]_0-C_pH_{2p+1-q}Hal_q$ 式中被氟化的 n-烷氧基或 $(C_1 \sim C_3)$ -烷基, 此外卤素为氟, O 为 1, p 为 1 至 5, q 为 0 或 1 至 $(2p+1)$ 。

特别重要的是:

2-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)

-2-吡啶甲基亚磺酰基]-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑,

2-[3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)

-2-吡啶甲基亚磺酰基]-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑,

2-[3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-五氟丙氧基)

-2-吡啶甲基亚磺酰基]-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑,

2-[3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-七氟丁氧基)-2-吡啶甲基亚磺酰基]-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑,

2-[3-溴-4-甲氧基-2-吡啶甲基亚磺酰基]-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑,

2-[4-甲氧基-5-溴-2-吡啶甲基亚磺酰基]-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑,

2-[(4-甲氧基-5-氯-2-吡啶甲基亚磺酰基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑.

烷基和从烷基衍生出的基团例如烷基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 芳烷基或链烷酰基可以是直链的或支链的.

($C_6 \sim C_{12}$) -芳基例如是苯基, 萘基或联苯基, 最好是苯基.

($C_7 \sim C_{11}$) -芳烷基例如是苄基或苯乙基, 最好是苄基. 从这些基团衍生出的相应的基团例如芳烷基也适用.

卤素代表氟、氯、溴或碘.

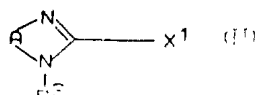
例如联系 EP-A176308 和 EP-A2-221041 中被取代的吡啶甲基亚磺酰基苯并咪唑, 叙述了适合于 EP-A-234485 中的噻吩并咪唑化合物的 N^{im} -保护基 R^1 .

优先采用的 N^{im} -保护基是在酸存在下, 最好在 pH 值约为 1~6 的范围内和 / 或生理条件下可以裂解. 必要时, 存在的手征性 C 原子和 S 原子不但能以 R 构型而且能以 S 构型存在. 在这种情况下, 式 I 所示的化合物以纯对映异构体或作为立体异构体的混合物 (如对映异构混合物和非对映异构混合物) 而存在.

作为盐尤其要考虑的是碱金属盐和碱土金属盐及含有生理上可以相容的胺盐.

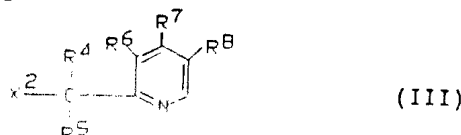
此外, 本发明还涉及式 I 所示的化合物的制备方法, 此法特征在于:

a) 使分子结构式 II 所示的化合物



(式 II 中 A, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上述. X^1

为: (i) 离去基团或 (ii) SH, $-S^-M^+$ 或 $-SO_2^-M^+$) 与式 III 所示的化合物进行反应.



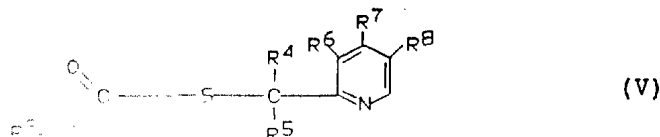
(式 III 中 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 定义如上述, X^2 按上述情况为: (i) $-SH$, $-S^-M^+$ 或 $-SO_2^-M^+$

(ii) 最好为离去基团或 OH)

b) 使式 IV 所示的化合物



(式 IV 中 A, R^1 , R^2 和 R^3 的定义如上述) 与式 V 所示的化合物进行反应.



(式 V 中 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 定义如上述, R^9 代表一个酯化的基团)

i. 在式 I 所示的化合物中, 必要时使存在的 $-S-$ 基氧化成所需要的 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 基.

ii. 在式 I 所示的化合物中, 必要时使存在的 $-SO-$ 基氧化成所需要的 $-SO_2-$ 基.

iii. 使式 I 所示的其中 R^3 代表氢的化合物酰化、烷基化或芳烷基化所需要的化合物.

iv. 使式 I 所示的, 其中 R^3 不是氢的化合物进行皂化.

v. 使式 I 所示的化合物转化成生理上可以相容的盐.

在这里实行 i 至 iv 措施中二项或二项以上, 也可不按照所述顺序进行.

M^+ 代表阳离子如碱金属离子、碱土金属离子、铵离子或烷基铵离子, 尤其是钠离子或钾离子.

如果按此处优先采用的方法 (a) 使式 II 所示的化合物和式 III 所示的化合物进行反应, 则 X^1 或 X^2 代表离去基团, 后者是可离去的亲核剂, 如 Cl , Br , I , $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$ 或 $-O-SO_2(C_6H_4-PCH_3)$. 式 II 所示的化合物和式 III 所示的化合物之间的反应或它们的盐的反应是在惰性溶剂例如水, 二氯甲烷, 甲醇, 乙醇, 丙

酮, 醋酸乙酯, 甲苯, 四氢呋喃, 乙腈, 二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺, 二甲基亚砷或这些溶剂的混合物中, 在有机碱或无机碱例如氢氧化钠或氢氧化钾, 碳酸钠或碳酸钾, 醇化钠或醇化钾, 氯化钠或氯化钾, 氨基钠或氨基钾, 氨, 三乙胺, 三丁胺, 吡啶存在下, 在 -20 至 $+150^{\circ}\text{C}$, 最好在 0 至 80°C 进行。

式 II 所示的化合物是已知的化合物 (见例如 Gronwitz, “杂环化合物化学”第 44 卷“噻吩及其衍生物”1-3 部分, 纽约 1985-6) 或可按类似已知方法制备, 例如通过上述式 IV 所示的相应地被取代的 2, 3-3, 4-或 4, 5-二氨基噻吩和相应硫化物如二硫化碳进行环化反应 (例如 DE-A-3132167)。为此所需要 2, 3-3, 4-或 4, 5-二氨基噻吩或是文献上已知的或可按类似已知的方法制备。例如通过对相应地被取代的氨基硝基噻吩进行还原而获得。

在方法 (b) 使用的式 V 所示的酯中, R^9 代表一个酯化基, 最好是 (C_1-C_6) 烷基或苄基。

式 IV 所示的化合物和式 V 所示的化合物按 (b) 种方法进行反应, 类似于 Preston 等在“苯并咪唑和同源三环化合物”, 第 1 部分, 纽约, 10-13 页中所述的处理方法。

这样获得的式 I 所示的化合物, 如果 R^3 为氢, 可以转化成生理学上相容的盐。此外, 式 I 所示的 $T=-S-$ 的化合物, 可用合适的氧化剂转化成 $T=-SO-$ 或 SO_2- 的化合物。用同样的方法也可以把取代基 R^1 , R^2 和 R^7 上的 $-S-$ 基氧化。此反应在合适的惰性溶剂中例如在二氯甲烷, 三氯甲烷, 四氯化碳, 1, 2-二氯乙烷, 甲苯, 醋酸乙酯, 醋酐, 三氟醋酸, 水, 甲醇, 乙醇或这些溶剂的混合物中, 在 -20°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$, 最好在 -10°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 进行。

作为氧化剂可考虑的是: 过氧化氢, 过酸, 过酸酯, 如过乙酸, 三氟过醋酸, 单过邻苯二酸, 间-氯过苯甲酸及其酯, 臭氧, 四氧化二氮, 氧磺基苯, N-氯丁二酰亚胺, 1-氯苯并三唑, 次氯酸钠, 亚溴酸钠, 过氧代二硫酸钾, 次氯酸叔丁酯, 高碘酸四丁铵或高锰酸四丁铵, 偏高碘酸钠, 二氧化硒或二氧化锰, 硝酸铈铵, 铬酸, 氯, 溴, 重氮双五 (2, 2, 2) 辛烷-溴络合物, 二溴化二噻吩, 全溴化吡啶, 硫酰氯, 2-芳基硫酰基-3-芳氧

基氯丙啶, 四异丙醇钛 / 叔丁基代过氧化氢 (必要时添加 (D) - 或 (L) - 酒石酸的二烷基酯和规定量的水。

同样可将离析出的, 必要时使固定了的氧化酶或微生物作为氧化剂。

氧化剂按等当量加入, 在氧化成 $T=-SO-$ 时, 必要时也可略过量 5-10mol%, 或者如果希望氧化成 $T=-SO_2-$, 在较高的反应温度下, 也可过量更多些。

此外, 本发明涉及式 III 所示的新中间产品。这些中间产品可按专家已知的一些方法制备。这些方法例如在 E. Klingsberg 编的“杂环化合物-吡啶及其衍生物化学” (Interscience Publisher,) 1962, 第 2 和第 3 部中叙述过。

除了合成式 III 所示的化合物 (此化合物中 X^2 为一离去基团) 以外, 从式 III 所示的化合物 (其中 X^2 为一羟基), 通过用 N-溴代丁二酰亚胺, 三氯三聚异氰酸 (Chem, Ber, 120, 649, -651 (1987)) 或其它的 N-卤代酰胺如 N-氯代酞酰亚胺卤化相应的 2-甲基吡啶就可制备式 III 所示的其中 X^2 为氯或溴的化合物。

本发明不限于以下例子, 下面说明了式 III 所示的, 其中 X^2 为羟基的一些化合物的几种制备方法。这些化合物按照一些标准的方法转变成式 III 所示的, 其中 X^2 为离去基团的化合物。

式 III 所示的, 其中 X^2 为羟基, 取代基 R^6 和 R^8 之一为溴, 其它为氢的化合物可按示意图 1 获得。

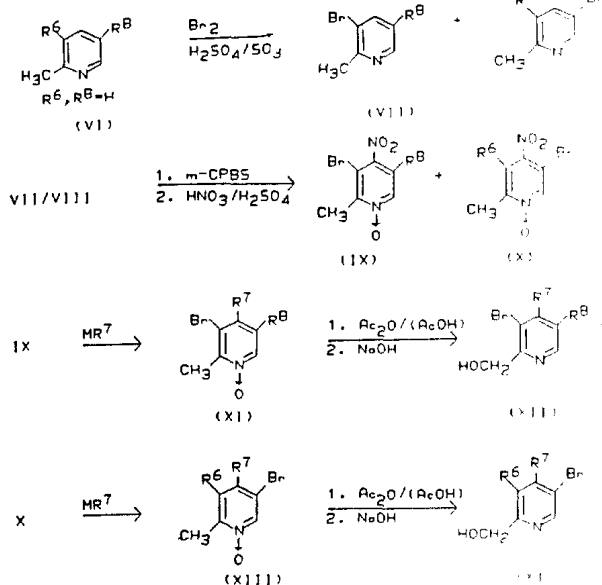
式 VII / VIII 所示化合物的混合物可按已知的方法) 参见例如 Bull. Soc, Chim, France 2466, 1972) 通过溴化 2-甲基吡啶获得。

例如用间-氯过苯甲酸氧化和硝化之后, 通过结晶和色层法可将化合物 IX 和 X 分开并制得纯产品。

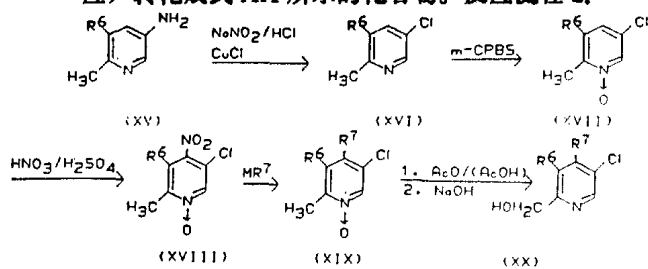
式 XI 和 XIII 所示的, 其中 R^7 为烷氧基的化合物, 可分别从式 IX 和 X 所示的化合物和相应的醇化物 MR^7 得到 (此外 M 如上所定义) 并例如与乙酸酐或 $(CF_3CO)_2O$ 反应, 接着皂化该乙酸酯成式 XII 和 XIV 所示的化合物,

反应流程 1:

11



反应流程 2 中说明了式 III 所示的, 其中 X^2 为羟基, R^6 为氢和 R^8 为氯的化合物的合成法。将根据已知方法通过 6-甲基萘酸的羧酸衍生物裂解反应得到的 5-氨基-2-甲基吡啶 XV (见 J. Prakt. Chem. 133 (1932) 19) 按专家熟悉的反应 (与醇化物的 Sandmeyer 反应, N-氧化, 硝化, 反应), 与乙酸酐重行排列, 醋酸酯皂化反应) 转化成式 XX 所示的化合物。反应流程 2:



式 III 所示的, 其中 X^2 为羟基, R^6 为氢或甲基, R^8 为氟的化合物可按示意图 3 所示的方法获得。

在 Ullmann-反应的条件下可将式 VIII 所示的化合物转化成 5-氨基-2-甲基吡啶 XX (参见 Rec. Trav. Chem. 84 (7) 951-64 (1965))。

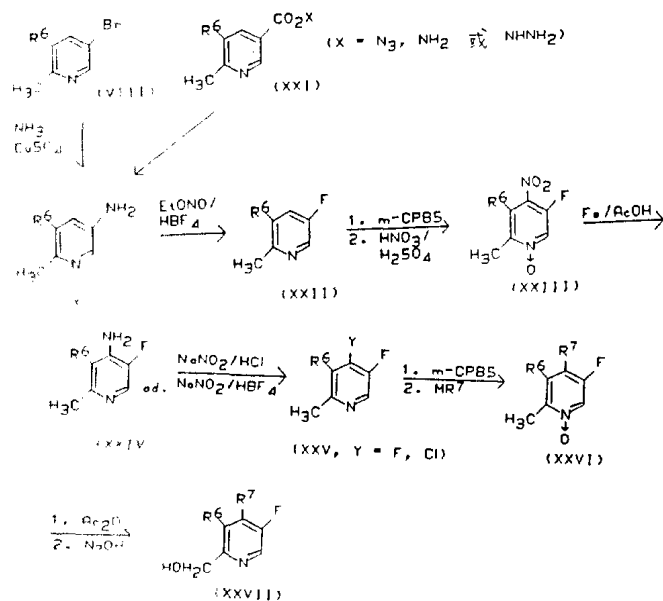
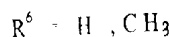
式 XXI 所示 6-甲基萘酸的羧酸微生物裂解反应, 同样可得到化合物 XV。氟衍生物 XXII 的合成, 宜在 Schiemann-反应的条件下进行。如同对 XXII ($R^6 = H$) 已知的那样 (参见 J. Med. Chem.

12

13, 1124 (1970)。

如同已知类似的 3-氟异构体那样, 可以把式 XXIII 所示的 4-硝基-5-氟-2-甲基吡啶还原成氨基衍生物 (见 Rocz, Chem. 41 (2) 279-87 (1967)) 并转化成二卤化物 XXV。

反应流程 3:

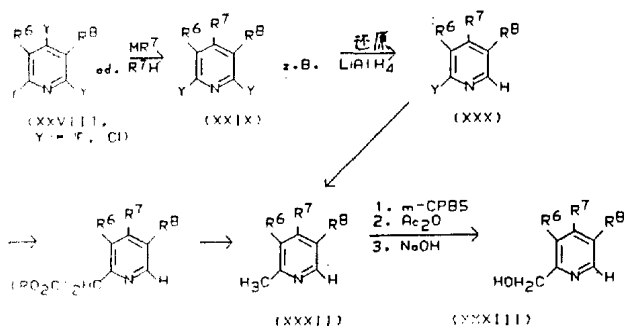


在 N-氧化后, 用醇化物 R^7 取代 4-卤素, 重排作用, 最好是用乙酸酐或三氟乙酸酐异构化以及乙酸酯皂化之后可得到式 XXVII 所示的甲基吡啶醇。

用类似的方法可制备 $R^6 = \text{氟}$, $R^8 = H$ 或 $(C_1 \sim C_3)$ 烷基的相应化合物。

式 III 所示的, 其中 X^2 为羟基, 不但 R^6 而且 R^8 也为氟或氯的化合物, 例如可按反应流程图 4 获得:

反应流程 4:



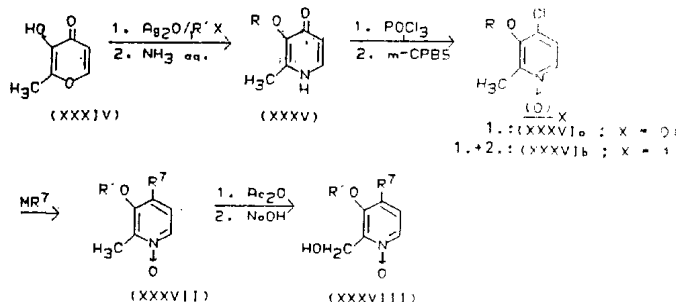
13

卤素衍生物 XXVIII 与亲核试剂例如胺和醇化
物进行的取代反应导致式 XXIX 所示的一些化
合物还原后生成 XXX (见 Chem, Soc, 1965,
575), 式 XXX 所示的化合物与丙二酸二酯的盐反
应可以得到式 XXXI 所示的酯。这些酯经过酸性
或碱性皂化后在酸介质中脱羧成为式 XXXII 所示
的 3, 5-二卤素-2-甲基吡啶。

用金属有机试剂, 例如用甲基镁卤化物或甲基
锂也可将式 XXX 所示的化合物直接转化成
XXXII。

通过用 C_1 -合成元例如用二噻烷的盐或氧化物的
亲核取代反应从式 XXX 所示的化合物同样可以
得到有价值的物质, 此物质经过进一步反应变成式
XXXIII 所示的化合物。

反应流程 5:



式 III 所示的, 其中 X^2 为羟在, R^6 为烷氧
基, R^8 为氢的化合物可按反应流程图 5 制备。

在氧化银存在下, 用卤代烷 $R'X$ 使麦芽糖
醇 XXXIV 烷基化成为 3-烷氧基-吡喃-4-酮, 用
氨水将 3-烷氧基-吡喃-4-酮转化成式 XXXV 所
示的 2-甲基-3-烷氧基-4-吡啶酮 (J.Org,
Chem.29, 776 (1964))。

以类似的方法通过用相应的卤苺将麦芽糖醇烷
基化可以得到被取代的 3-苺氧基衍生物。

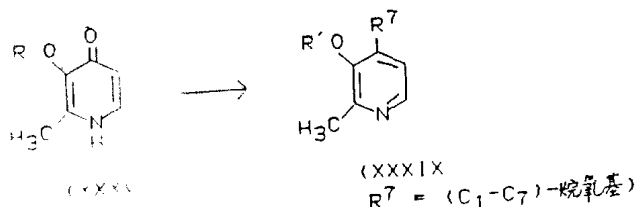
从曲酸制得的 5-羟基-2-甲基-4-吡喃酮通过
的类似反应, 得到式 XXXVIII 所示化合物的同分
异构化合物 (其中 R^6 =氢, R^8 =烷氧基)。

用卤化试剂例如 $POCl_3$ 可将式 XXXV 所示的
化合物转化成 2-甲基-3-烷氧基-4-氯吡啶, 此化
合物在碱存在下和醇 R^7H 反应得到 4-烷氧基衍生
物。

类似的 N-氧化物 XXXVIb 和醇化物反应有
利于生成式 XXXVII 所示的化合物。

14

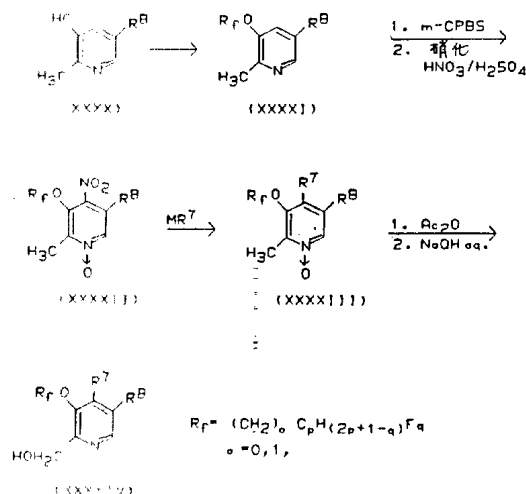
在氧化银的存在下, 也可将式 XXXV 所示的
化合物烷基化直接变成式 XXXIX 所示的化合物。



3, 4-二烷氧基-2-甲基吡啶和 4, 5-二烷氧
基甲基吡啶的制备方法在 EP-A-166287 和
EP-A-208452 中有说明。

式 III 所示的化合物 (其中 X^2 为羟基, R^6 和
 R^8 之一为烷氧基取代基或被卤代了的, 最好是被
氟化的烷氧基 R^f 而另一个可以是氢, 卤素, 烷
基, 烷氧基或卤代的, 最好是氟代的烷氧基 R^f)
可按反应流程图 6 制备:

反应流程 6:



将式 XXXX 所示的 3-羟基-2-甲基吡啶加到
相应的卤代烯烃上 (例如
 $CF_2=CF_2$, $CF_2=CClF$) 得到式 XXXXI 所示的化
合物。此外, 从卤代烷和碱可以产生卤代碳烯, 例
如从 $CHClF_2$ 产生 CF_2 , 此卤代碳烯通过插入 3-
羟基-2-甲基吡啶的 OH 键中, 同样变成式
XXXXI 所示的化合物 (参见 J.Org. Chem.25,
2009 (1960)), 5-三氟甲氧基-2-甲基吡啶按例如
在 J.Org, Chem, 29, 1 (1964) 和 J\Med,

Chem.13.1124 (1970) 中说明的方法获得。

用类似的方法可以转化成异构的 5-羟基-甲基吡啶。

如果个别情况不另作说明, 上述示意图中指出的制备方法中, 取代基及可变量具有开始给定的定义。

按照本发明, 除了实施例中所所述的噻吩并咪唑衍生物外, 也得到例如表 1 中所列通式 I 所示的一些化合物及其盐。

所采用的缩写字:

甲基 (Me), 乙基 (Et), 丙基 (Pv), 丁基 (Bu), 己基 (Hex), 乙酰基 (Ac), 苯基 (Ph), 环 (C), 异 (i) (表见文后)

式 I 所示的一些新化合物及其盐具有有价值的药理学性质。它们能明显抑制胃酸分泌, 此外, 还对胃和肠有很好的保护作用。

肠胃病, 尤其是肠胃炎病和胃损伤 (例如胃溃疡, 十二指肠溃疡, 胃炎、高酸或药物引起的胃刺激的预防和治疗, 可理解为肠胃保护。这些病可由微生物, 细菌毒素, 药物 (例如抗炎药和抗风湿药) 化学药品 (例如乙醇), 胃酸或应激状态所引起。

式 I 所示的被取代的噻吩并咪唑及其药理上可接受的盐, 因有很好的性能, 非常适用于医学和兽医学。尤其是用于治疗 and 预防肠胃病及由于胃酸分泌过高引起的疾病。

已发现结肠- H^+/K^+ -腺甙三磷酸酶 (见 [Gustin, Goodman, J.Biol.Chem.256][1981]10651~10656) 离体试验中受到用酸 (例如用 pH 值约为 4~5.5 的醋酸钠/HCl 缓冲剂) 处理本发明的式 I 所示化合物时会产生强烈抑制。在体实验中式 I 所示的化合物通过胃肠道时这样的转化产物也会形成。它们生成的程度, 取决于取代基的类型和 pH 值。

结肠- H^+/K^+ -腺甙三磷酸酶对肠粘膜上的电解质平衡有决定性影响。因此, 如上所述, 结肠- H^+/K^+ -腺甙三磷酸酶能干涉这种平衡并能用于治疗由于电解质平衡受到干扰而引起的疾病。

因此, 本发明也涉及式 I 所示的化合物和这些化合物的酸转化产物在治疗腹泻病中的应用。这样一些疾病的例子是肠炎病, 如霍乱, 副伤寒、旅行腹泻或其它形式的分泌性腹泻, 也还有其它的肠病

如节段性回肠炎、溃疡性结肠炎和局部性肠炎。

此外, 本发明还涉及用酸处理式 I 所示化合物时所形成的转化产物。

因此, 本发明还涉及治疗和预防上述疾病用的, 式 I 所示的一些发明化合物。

本发明也包括所发明的化合物在生产药物中的应用, 这些药物用来治疗和预防上述疾病。本发明的进一步的目的是含有通式 I 所示的一种或多种化合物和/或它们的药理上可接受的盐的药物。

这些药物可按已为人所知、专家熟悉的方法制备。本发明的药理学上有效的化合物 (即生物活性物质) 作为药物或单独或最好与合适的制药助剂混合制成片剂、糖衣药丸、胶囊、栓剂、乳剂、(混) 悬液或溶液的形式使用。其中生物活性物质含量在 0.1~96% 之间。

适合所要求的药物制剂的助剂, 专家对它们是熟悉的。除了溶剂, 凝胶形成剂、栓剂基质、片剂辅助材料和其它生物活性物质的载体以外, 也可以用例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、抗 (泡) 沫剂、矫味剂、保藏剂、溶剂或染料。

这些生物活性物质可以口服或肠胃道外给药, 口服更好。医学证明, 口服这种或这些生物活性物质时, 一日剂量约为 0.01 至 20 毫克/公斤体重, 为了得到所希望的结果, 必要时以多种形式, 最好分 1 至 4 次服用。肠胃外给药时可用类似方法, 或者说得更确切些 (尤其是静脉注射生物活性物质时) 通常用更低的剂量。专家根据其专业知识容易作出每次必需的生物活性物质的最佳用量和服用方法。

如果要将本发明的化合物和/或其盐用于治疗上述疾病, 则药物制剂也可含有一种或数种其它类药物的药理活性成份, 如抗菌素, 例如氧氟沙星; 抗酸剂, 例如氢氧化铝、铝酸镁、硫酸铝、铋盐; 安定药, 如苯并二氮杂䓬, 例如安定; 解痉药例如比他维林、卡米罗芬; 抗胆碱能药例如呱仑西平, 替仑西平, Oxyphencylimin 苯胺; 局部麻醉药例如丁卡因, 普鲁卡因; 必要时也含有胃泌素拮抗药, 酵素, 维生素或氨基酸。

为口服, 可将活性化合物与通常用的添加物如载体物料、稳定剂或惰性稀释剂混合, 并用普通的方法制成适用的形式, 如片剂, 糖衣丸、胶囊、水的、乙醇的或油的混悬液或水的、乙醇的或油的

溶液。

惰性载体可用例如阿拉伯胶, 氧化镁, 碳酸镁, 乳糖, 葡萄糖或淀粉, 特别是淀粉。在这种情况下既可制成干粒剂也可制成湿粒剂。作为油载体物质可考虑例如植物油或动物油如向日葵油或鱼肝油。为了皮下或静脉注射可按所要求的情况用常用的物质如助溶剂, 乳化剂或其它辅助物质将活性化合物或生理上可接受的盐制成溶液, (混) 悬液或乳浊液。用作这些新活性人物及相应的生理上可接受的盐的溶剂, 例如: 水、生理食盐溶液或醇类, 例如乙醇, 丙酸或甘油, 此外也可考虑糖溶液如葡萄糖溶液或甘露醇溶液, 或上述不同溶剂的混合物。

以下例子说明本发明的实施方法, 但发明不局限于这里列举的物质。

注明的熔点和分解点是没有校正过的或是标准化的。

例 1:

5-氯-2-甲基吡啶

a) 5-氯-2-甲基吡啶-N-氧化物

13.0 克 5-氯-2-甲基吡啶在 250 毫升二氯甲烷中于室温搅拌下, 分批加入 21.3 克间-氯过苯(甲)酸(m-CPBS)。二小时后分两次每次用 200 毫升饱和的碳酸氢钠(NaHCO_3)水溶液振摇萃取, 接着分三次每次用 200 毫升饱和的亚硫酸氢钠(NaHSO_3)水溶液振摇萃取。

将碳酸氢钠溶液用二氯甲烷萃取三次, 每次用二氯甲烷 100 毫升。合并的有机相干燥, 去掉溶剂。用石油醚研磨后得到结晶的标题化合物, 熔点: 73~76℃

b) 4-硝基-5-氯-2-甲基吡啶-N-氧化物

冷却下把 12 克 5-氯-2-甲基吡啶-N-氧化物分次加到由 40 毫升浓硫酸和 40 毫升发烟硝酸组成的混合物中。然后在 35 至 40℃ 加热 1 小时和在 65 至 70℃ 加热 2 小时。冷却后加入 250 克冰, 搅拌, 用 10N 氢氧化钠溶液将 pH 值提高到 10 至 11 并用醋酸乙酯萃取。去掉溶剂之后将残留物用二异丙醚处理, 熔点: 115~117℃。

c) 4-甲氧基-5-氯-2-甲基吡啶-N-氧化物

将 50 毫升无水甲醇中的 3.5 克 4-硝基-5-氯-2-甲基吡啶-N-氧化物在 -10℃ 下加到由 1.5 克钠和 150 毫升甲醇制成的甲醇钠溶液中。温度慢

慢上至室温后, 加热回流 1 小时。在减压蒸去溶剂, 残留物加水混合, 用二氯甲烷萃取, 蒸除溶剂。二异丙醚结晶得到无色结晶体, 熔点 137~139℃。

d) 5-氯-2-羟甲基-4-甲氧基吡啶

将 8.5 克 3-氯-4-甲氧基-2-甲基吡啶-N-氧化物溶于 16 毫升醋酸中, 搅拌下于 80℃ 加入 24 毫升乙酸酐。在加热到 110 至 120℃ 1.5 小时, 冷却到 80℃ 滴入 40 毫升甲醇。减压下浓缩, 剩余物中加 35 毫升水, 分次加入 13.6 克氢氧化钠, 并加入 15 毫升二氯甲烷, 将此混合物加热回流二小时。冷却后用二甲烷萃取, 蒸除溶剂, 残留物用二异丙醚结晶。固体物熔点: 78~80℃。

e) 5-氯-2-氯甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐

将 8 毫升亚硫酸氯于 20 毫升二氯甲烷中的溶液于 0℃ 下滴加到由 4.5 克 5-氯-2-羟甲基-4-甲氧基吡啶和 100 毫升二氯甲烷制成的混合物中, 室温下搅拌 2 小时。蒸除溶剂, 剩余物用乙醚结晶。无色结晶体熔点: 136~137℃。

f) 2-(4-甲氧基-5-氯-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-二盐酸盐

将 1.56 克 2-硫基-噻唑并[3,4-d]咪唑和 2.3 克 4-甲氧基-5-氯-2-吡啶甲基氯化物-盐酸盐, 在 100 毫升乙醇中加热至 60℃ 约 1 小时, 然后回流加热 1.5 小时。过滤后将结晶物悬浮在丙酸中, 在室温下搅拌 1 小时, 吸滤出晶体并在空气中干燥, 熔点 > 260℃。

用骨炭处理滤液, 在真空下浓缩, 用丙酸结晶, 熔点 > 260℃

g) 2-(4-甲氧基-5-氯-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻唑并[3,4-d]咪唑

1.4 克例 (f) 的标题化合物悬浮在 70 毫升甲醇中, 在室温搅拌下, 加入 2 毫升三乙胺。得到的溶液在室温下搅拌约 1 小时, 加活性炭, 过滤并在真空下浓缩。剩余物中加水, 用二氯乙烷萃取。蒸去溶剂之后, 剩余物用二异丙醚结晶, 熔点: 135~137℃

h) 2-(4-甲氧基-5-氯-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑。

在 0 至 5℃, 搅拌下将 10 毫升二氯乙烷中的 0.308 克间-氯过苯(甲)酸(85%)滴加到由 70 毫升二氯乙烷和 40 毫升 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 缓冲

水溶液组成的二相混合物中含有的 0.44 克例 1g) 的标题化合物中。约 30 分钟后, 将有机相浓缩, 残留物用硅胶二氯甲烷/醋酸乙酯进行色层分离, 相应的馏份用醋酸乙酯结晶, 熔点 150℃[分解], 或乙醇中重结晶。

例 2

a) 3-溴-2-甲基吡啶-N-氧化物和 5-溴-2-甲基吡啶-N-氧化物

类似例 1a), 本标题化合物由 3-溴-2-甲基吡啶和 5-溴-2-吡啶组成的 43 克混合物加 60 克间-氯过苯酸 (85%) 而获得。本标题化合物的混合物用二异丙醚结晶, 熔点 65~80℃ (不清晰)。

b) 3-溴-4-硝基-2-甲基吡啶-N-氧化物和 5-溴-4-硝基-2-甲基吡啶-N-氧化物

类似例 1b), 将例 2a) 的标题化合物 26.3 克在 50 毫升 H_2SO_4 /50 毫升 NHO_3 中, 于 60 至 65℃ 搅拌 7 小时。

用醋酸乙酯和二异丙醚的混合物 (1:1) 最先从浓缩残留中结晶出 5-异构体, 熔点: 133~135℃。

母液用甲苯/醋酸乙酯 (1:1) 进行硅胶色层分离, 先洗脱出剩余的 5-溴-4-硝基-2-甲基吡啶-N-氧化物, 随后是 3-溴-4-硝基-甲基吡啶-N-氧化物, 熔点: 111~113℃ (石油醚)

例 3

a) 4-甲氧基-5-溴-2-甲基吡啶-N-氧化物

8.2 克 4-硝基-5-溴-2-甲基吡啶-N-氧化物和 0.87 克在甲醇中的钠用类似于例 1c) 的方法得到本标题化合物。蒸去二氯乙烷后, 将残留物用二异丙醚结晶, 熔点: 146~148℃。

b) 4-甲氧基-5-溴-2-羟甲基吡啶

6.6 克 4-甲氧基-5-溴-2-甲基吡啶-N-氧化物和 7 毫升醋酸, 15 毫升乙酸酐, 20 毫升甲醇, 20 毫升水, 8 克 NaOH 及 20 毫升二氯乙烷类似例 1d) 进行反应, 粗产品用二异丙醚结晶。熔点: 80~82℃。

c) 4-甲氧基-5-溴-2-氯甲基吡啶-盐酸盐

本标题化合物是从 4.3 克例 3b) 的标题化合物和 5.0 毫升亚硫酸氯用类似例 1e) 的方法获得的, 熔点: >300℃ (自二异丙醚)

d) 2-(4-甲氧基-5-溴-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑-二盐酸盐,

将 1.2 克 2-巯基-噻吩并[3, 4-d]咪唑悬浮在 50 毫升乙醇中, 加入 2.0 克 4-甲氧基-5-溴-2-氯甲基吡啶-盐酸盐, 在 60℃ 搅拌 1 小时。去掉溶剂, 剩余物用乙醚结晶, 熔点, >300℃。

e) 2-(4-甲氧基-5-溴-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

将 2.15 克例 3d) 的标题化合物在 50 毫升甲醇中与 7 毫升三乙胺混合, 用类似例 1g) 的方法加水使产品结晶, 熔点: 165[分解]。

f) 2-(4-甲氧基-5-溴-2-吡啶甲基亚磺酰基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

1.1 克例 3e) 的标题化合物和 0.725 克间-氯苯甲酸用类似于例 1h) 方法得到本标题化合物。在处理剩余物时使本标题化合物用少量的乙醚/醋酸乙酯 (1:1) 中结晶, 熔点 140℃[分解]。

变黑了的母液又通常蒸发并立即用少量醋酸乙酯处理获得一些产品。

例 4

a) 3-溴-4-甲氧基-2-甲基吡啶-N-氧化物

4, 6 克 3-溴-4-硝基-2-甲基吡啶-N-氧化物于 40 毫升甲醇中与由 0.5 克钠和 20 毫升甲醇制成的甲醇钠溶液按类似例 1c) 和例 3a) 作用获得本标题化合物, 熔点: 80~82℃ (自二异丙醚)

b) 3-溴-4-甲氧基-2-羟甲基吡啶

将 3.8 克例 4a) 的标题化合物和 30 毫升乙酸酐在 80~85℃ 搅拌 1 小时, 按类似例 1d) / 例 3b) 的方法加入 25 毫升甲醇, 浓缩后加 30 毫升 5N 氢氧化钠溶液和 10 毫升二氯乙烷。产品用二异丙醚结晶, 熔点: 109~111℃。

c) 3-溴-4-甲氧基-2-氯甲基吡啶盐酸盐

1.9 克例 4b) 的标题化合物与 2.5 毫升硫酸氯按类似于例 1e) 和例 3c) 的方法反应。产品用二异丙醚结晶, 熔点: 142~144℃。

d) 2-(3-溴-4-甲氧基-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-二盐酸盐

将 1.3 克 2-巯基-噻吩并[3, 4-d]咪唑在 50 毫升乙醇中与 2.3 克 3-溴-4-甲氧基-2-氯甲基吡啶盐酸盐混合搅拌下在 60℃ 保持 30 分钟。滤集出产品并在真空中干燥, 熔点>300℃。

e) 2-(3-溴-4-甲氧基-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

将 2.4 克例 4d) 的二盐酸盐在 50 毫升甲醇中

21

与 2.9 毫升三乙胺混合, 按类似例 1g) 处理。浓缩和加少量水后使残留物结晶, 熔点: 168℃ [分解]

f) 2-(3-溴-4-甲氧基-2-吡啶甲基亚磺酰基)-1H-噻吩并[3, 4-d]-咪唑

按类似例 1h) 的方法, 将在 15 毫升二氯甲烷中的 0.44 克向-氯过苯酸 (85%) 滴加到溶有 0.72 克例 4c) 标题化合物的 120 毫升二氯乙烷和 50 毫升 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 缓冲水溶液的混合物中。将有机相浓缩后, 用醋酸乙酯使残留物结晶, 熔点 160℃ (聚合作用)。

例 5

a) 2-甲基-3-甲氧基-4-氯-吡啶-N-氧化物

将 11.2 克 3-甲氧基-2-甲基-4[1H]-吡啶酮在 100 毫升三氯氧化磷中加热回流 10 小时。然后浓缩, 分二次每次加 30 毫升甲苯, 再浓缩, 把浓缩物入在 150 毫升中, 用 K_2CO_3 调节 pH 值至 11, 用二氯甲烷进行萃取, 用水洗涤有机相, 干燥并除去溶剂。

用溶在二氯乙烷中的间-氯过苯甲酸, 在标准条件下处理浅棕色的油 (9) 克, 得到本标题化合物, 熔点: 88~89℃ (自石油醚)

b) 2-甲基-3, 4-二甲氧基-吡啶-N-氧化物

将用 1, 14 克钠和 50 毫升甲醇制成的甲醇钠溶液滴加到 8 克例 5a) 标题化合物于 100 毫升无水甲醇中, 加热沸腾 20 小时, 浓缩, 加水, 用二氯甲烷萃取, 浓缩后得到本标题化合物, 熔点: 111~113℃。

c) 3, 4-二甲氧基-2-羟甲基吡啶

用类似例于 1d) 方法, 使 5.8 克上述产品在 50 毫升醋酸, 15 毫升乙酸酐, 20 毫升甲醇, 20 毫升水, 8 克 NaOH, 20 毫升二异丙烷中进行反应, 产物熔点: 86~88℃ (自二异丙醚)。

d) 3, 4-二甲氧基-2-氯甲基-吡啶-盐酸盐

用类似例于 1e) 的方法, 使 3, 4 克上述产品和 5 毫升亚硫酸氯进行反应, 熔点: 150~151℃ [分解] (乙醚)

e) 2-(3, 4-二甲氧基-2-吡啶甲基磺基)-1H-噻吩并[3, 4-d]-咪唑

用类似例于 1f) 的方法, 1.56 克 2-巯基噻吩并[3, 4-d]-咪唑在 70 毫升乙醇中与 2.3 克 3, 4-二甲氧基-2-氯甲基-吡啶-盐酸盐进行反应。熔点: 148~150℃ (分解)。

22

用类似例于 1g) 的方法, 再在 60 毫升甲醇中用 2.5 毫升三乙胺进行处理。熔点: 141~142℃ [分解]。

f) 2-(3, 4-二甲氧基-2-吡啶甲基亚磺酰基)-1H-噻吩并[3, 4-d]-咪唑

用类似例于 1h) 的方法, 0.75 克例 5e) 标题化合物在 100 毫升二氯甲烷和 50 毫升 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液 (pH=7.5) 中, 用 0.55 克间-氯过苯甲酸进行氧化。浓缩后用乙醚结晶。熔点: 139~140℃。

例 6

a) 2-溴甲基-3-氟吡啶

将 1.11 克 3-氟-2-甲基吡啶溶于 5 毫升 CCl_4 中, 加入 3, 6 克 N-溴代丁二酰亚胺和 0.1 克偶氮双异丁腈, 加热回流搅拌 2 小时。冷却及过滤后在真空下除去溶剂。粗产品的质谱显出分子峰为 189m/e。

b) 2-(3-氟-2-吡啶甲基磺基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

1.6 克 2-巯基-噻吩并[3, 4-d]咪唑和 1.9 克 2-溴甲基-3-氟吡啶与 2.8 克研成粉状的无水 K_2CO_3 在约 100 毫升丙酮中不必冷却搅拌 4 小时。过滤和真空除去溶剂之后, 粗品经硅胶柱层析, 用环己烷/醋酸乙酯混合物洗脱。产品馏份约为 0.15。

c) 2-(3-氟-2-吡啶甲基亚磺酰基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

将 530 毫克上述的化合物溶在 50 毫升二氯甲烷中, 加入 444 毫克间-氯过苯甲酸, 室温下搅拌 4 小时。将溶液依次用 NaHSO_3 溶液, NaHCO_3 溶液和水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂后得到粗产品, 用色层分离柱法分离 (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : 丙酮 = 7/3)。浓缩产品馏份并与二异丙醚混合过滤, 熔点: 145℃、MS 得出分子峰为 282m/e; $(\text{M}^+\text{H})^+$ 。

以下例 7 至 22 的式 I 所示的化合物按类似反应流程图 1 至 6 中所述的处理方法获得。(表见文后)

例 23

a) 2-甲基-3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)吡啶-N-氧化物

在 -20℃, 在搅拌和氮气保护下分批将 6.7 克

叔丁醇钾加到 20 毫升三氟乙醇中。升温至 0℃ 后，分批加入 5.2 克 2-甲基-3-甲氧基-4-氯-吡啶-N-氧化物 (例 5a) 的标题化合物。加热回流 3 小时，冷却至室温，再加 3.45 克叔丁醇钾，加热回流 2 小时。冷却后反应混合物中加 40 毫升水，用于氯甲烷萃取，经 MgSO_4 干燥，真空除去溶剂。得到的油性粗产品进行下一步反应。

b) 3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-羟甲基-吡啶

将 8 克例 23a) 的标题化合物溶在 16 毫升醋酸中，于 80℃ 搅拌下加 24 毫升乙酸酐，在 110℃ 加热 2 小时，冷却到 80℃，在反应混合物中滴加 40 毫升甲醇，然后真空浓缩，油状浓缩物加到 75 毫升 2N 甲醇 NaOH 中，并搅拌 30 分钟。用活性炭处理及过滤后，真空中进行浓缩，浓缩物中加 50 毫升水，用二氯甲烷萃取，干燥 (MgSO_4)，浓缩，浓缩物用二异丙醚处理。无色结晶体，熔点：107~108℃。

c) 3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-氯甲基-吡啶-盐酸盐

将 6.0 毫升亚硫酸氯于 15 毫升二氯甲烷的溶液于 0℃ 滴加到 3.9 克上述产品和 100 毫升二氯甲烷的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。蒸除溶剂，残留物用二异丙醚结晶。得无色结晶体，熔点：166~168℃。

d) 2-(3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑-二盐酸盐

将 1.0 克 2-巯基-噻吩并[3, 4-d]咪唑和 1.9 克上述产品在 60 毫升乙醇中加热 60℃ 约 1 小时，再加热回流 1.5 小时，用活性炭处理后，过滤，浓缩，浓缩物用丙酮结晶。熔点：从 188℃ 开始 (分解)。

e) 2-(3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-吡啶甲基硫基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

将 2.1 克例 23d) 的标题化合物悬浮在 80 毫升甲醇中，在室温搅拌下加 4 毫升三乙胺，室温下搅拌所得的溶液约 1 小时，加活性炭成悬浮液，过滤，真空浓缩，用水结晶为无色产品，熔点：147~148℃。

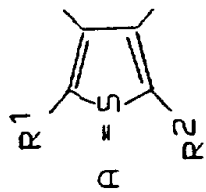
f) 2-(2-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-吡啶甲基亚磺酰基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

基)-2-吡啶甲基亚磺酰基)-1H-噻吩并[3, 4-d]咪唑

搅拌下把溶在 10 毫升二氯甲烷中的 0.42 克间-氯过苯甲酸 (85%) 在 0 至 5℃ 滴加到含有 0.75 克例 23c) 标题化合物的，由 80 毫升二氯甲烷和 4 毫升 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HP}_4$ 缓冲水溶液 (pH = 7.5) 组成的两相混合物中。约 30 分钟后，分离出有机相，干燥，浓缩，浓缩物用乙醚结晶。熔点：135~137℃。

以下式 XXXXVI—XXXXVIII 所示的中间产品可按类似反应流程 5 的方法制备：

表



, T = SO

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
H	H	H	H	H	H	OEt	Cl
H	H	H	H	H	H	OPr	Cl
H	H	H	H	H	H	OiPr	Cl
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ Ph	Cl
H	H	H	H	H	H	O(CH ₂) ₂ OMe	Cl
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	Cl
H	H	H	H	H	H	OEt	Br
H	H	H	H	H	H	OPr	Br
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ Ph	Br
H	H	H	H	H	H	O(CH ₂) ₂ OMe	Br
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	Br
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	Br
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ Ph	F
H	H	H	H	H	H	O(CH ₂) ₂ OMe	F

表 (续 1)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	F
H	H	H	H	H	F	OMe	H
H	H	H	H	H	F	OEt	H
H	H	H	H	H	F	OPr	H
H	H	H	H	H	F	OCH ₂ Ph	H
H	H	H	H	H	F	O(CH ₂) ₂ OMe	H
H	H	H	H	H	F	OMe	Me
H	H	H	H	H	F	OEt	Me
H	H	H	H	H	F	OPr	Me
H	H	H	H	H	F	OiPr	Me
H	H	H	H	H	F	OCH ₂ Ph	Me
H	H	H	H	H	F	O(CH ₂) ₂ OMe	Me

表 (续2)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
H	H	H	H	H	F	OCH ₂ CF ₃	Me
H	H	H	H	H	Me	OEt	F
H	H	H	H	H	Me	OPr	F
H	H	H	H	H	Me	OCH ₂ Ph	F
H	H	H	H	H	Me	O(CH ₂) ₂ OMe	F
H	H	H	H	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F
H	H	H	H	H	H	OMe	F
H	H	H	H	H	H	OEt	F
H	H	H	H	H	H	OPr	F
H	H	H	H	H	H	OiPr	F
H	H	H	H	H	Br	OEt	H
H	H	H	H	H	Br	OPr	H
H	H	H	H	H	Br	OCH ₂ Ph	H

表 (续3)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
H	H	H	H	H	Br	O(CH ₂) ₂ OMe	H
H	H	H	H	H	Br	OCH ₂ CF ₃	H
H	H	H	H	H	OCF ₃	OMe	H
H	H	H	H	H	OCF ₃	OEt	H
H	H	H	H	H	OCF ₃	OPr	H
H	H	H	H	H	OCF ₃	OCH ₂ Ph	H
H	H	H	H	H	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	H
H	H	H	H	H	OCF ₃	OCH ₂ CF ₃	H
H	H	H	H	H	OCF ₂ H	OMe	H
H	H	H	H	H	OCF ₂ H	OEt	H
H	H	H	H	H	OCF ₂ H	OPr	H
H	H	H	H	H	OCF ₂ H	O(CH ₂) ₂ OMe	H
H	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	H

表 (续4)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
H	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	Me
H	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OEt	Me
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	H
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	Me
OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	H
OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	Me
OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OCH ₂ Ph	H
OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	H	OMe	OCF ₂ CF ₂ L
OCH ₂ CF ₃ CF ₃	H	H	H	H	Me	OMe	OCF ₂ CF ₂ M
OCH ₂ CF ₂ CF ₃	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	H
OCH ₂ CF ₂ H	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OPr	H
OCH ₂ CF ₂ H	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OMe	H
OCH ₂ CF ₂ H	H	H	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	OEt	H

表 (续5)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
OCF_2CF_2H	H	H	H	H	OCF_2CF_2H	OCH_2Ph	H
OCF_2CF_2H	H	H	H	H	OMe	OMe	OCF_2CF_2H
H	H	H	H	H	H	OMe	$OCHF_2$
H	H	H	H	H	H	OEt	$OCHF_2$
H	H	H	H	H	H	OCH_2Ph	$OCHF_2$
H	H	H	H	H	H	$O(CH_2)_2OMe$	OCF_3
H	H	H	H	H	H	OMe	OCF_3
H	H	H	H	H	H	OEt	OCF_3
H	H	H	H	H	F	OMe	F
H	H	H	H	H	F	OEt	F
H	H	H	H	H	F	OCH_2Ph	F
H	H	H	H	H	F	$O(CH_2)_2OMe$	F
H	H	H	H	H	Cl	NPhMe	H
H	H	H	H	H	Cl	NPhMe	Me

表 (续6)

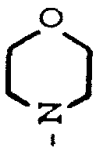
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
H	H	H	H	H	H	NPhMe	Cl
H	H	H	H	H	Me	NPhMe	Cl
H	H	H	H	H	F	-NMe ₂	F
H	H	H	H	H	F		F
H	H	H	H	H	F		F
H	H	H	H	H	Cl	-NMe ₂	Cl
H	H	H	H	H	Cl		Cl
H	H	H	H	H	Cl		Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	H
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	H

表 (续 7)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	H
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	H
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	H
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	OCH ₃
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	OCH ₃
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	OCH ₃
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	OCH ₃
H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	OCH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	OCH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	OCH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	OCH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	OCH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	OCH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	OCH ₃

表 (续 8)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
OCH_2CF_3	H	H	H	H	OCH_3	OCH_2CF_3	H
OCH_2CF_3	H	H	H	H	OCH_3	$OCH_2CF_3CF_3$	H
H	H	H	H	H	4-氯苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	4-氟苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	2, 4-二氟苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	3, 5-二氟苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	4, 6-二氯苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	4, 5-二氯苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	4-三氟甲基苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	3, 5-双-三氟甲基苄氧基	OCH_3	H
H	H	H	H	H	4-氟苄氧基	OCH_2CF_3	H
H	H	H	H	H	4-氯苄氧基	OCH_2CF_3	H

表 (续9)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
H	H	H	H	H	4-三氟甲基苄氧基	OCH_2CF_3	H
H	H	H	H	H	3,5-双-三氟甲基苄氧基	OCH_2CF_3	H
CH_3	CH_3	H	H	H	4-三氟甲基苄氧基	OCH_2CF_3	H
H	H	H	H	H	H	OCH_3	4-氟苄氧基
H	H	H	H	H	H	OCH_3	4-三氟甲基苄氧基
H	H	H	H	H	H	OCH_2CF_3	4-氟苄氧基
H	H	H	H	H	H	OCH_2CF_3	4-三氟甲基苄氧基

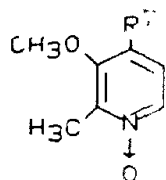
△

例	T	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	熔 点
7	S	H	CH ₃	OCH ₃	F	170-173°C
8	SO	H	CH ₃	OCH ₃	F	ab 145°C [分解]
9	S	H	H	H	OCHF ₂	(MS : M ⁺ =313)
10	SO	H	H	H	OCHF ₂	116°C [分解]
11	S	H	H	H	Cl	MS (DCl) : M ⁺ +1=329
12	SO	H	H	H	Cl	160°C [分解]
13	S	H	OCH ₃	H	H	157°C [分解]
14	SO	H	OCH ₃	H	H	180°C [分解]
15	S	H	H	H	OCH ₃	85-90°C [分解]
16	SO	H	H	H	OCH ₃	112-114°C
17	S	H	OCHF ₂	H	H	152-154°C [分解]
						103°C [分解] ; M ⁺ =313

△

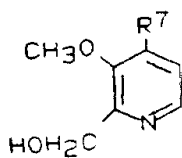
例	T	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	熔 点
18	SO	H	OCHF ₂	H	H	78°C [分解] ; M+H ⁺ =330
19	S	H	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	H	145°C [分解] ; M ⁺ =443
20	SO	H	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	H	154°C [分解] ; M+H ⁺ =460
21	S	H	OCF ₂ CF ₂ H	OCH ₃	H	油 ; M+H ⁺ =394
22	SO	H	OCF ₂ CF ₂ H	OCH ₃	H	138°C [分解] ; M+H ⁺ =410

R¹, R², R³ 和 R⁴ 各为氢



XXXXVJ

例号	R ⁷	熔点
24	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	40-42 °C
25	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	138 °C
26	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	128-130 °C
27	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	Öl*

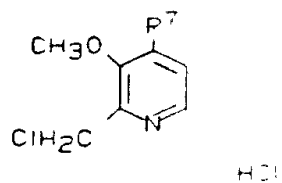


XXXXVII

例号	R ⁷	熔点
28	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	45-47 °C
29	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	Öl*
30	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	68-70 °C
31	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	Öl*

* 表示直接反应

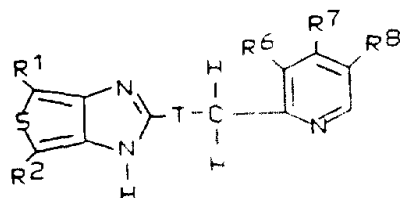
△



XXXXV |||

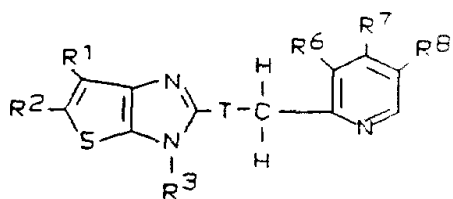
例 号	R ⁷	熔 点
32	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	133 °C
33	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	155 °C
34	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	161-163 °C
35	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	132 °C

以下式 I 所示的化合物，按类似例 5 和例 23 的方法制得。



例号	T	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	熔点
36	S	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	H	127-129
37	S	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	H	142
38	S	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	133-135
39	S	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	H	110
40	SO	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	H	133-135
41	SO	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	H	137
42	SO	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	113-115
43	SO	H	H	OCH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ H	H	103
44	S	H	苯基	H	H	H	153-157
45	S	H	苯基	H	OCH ₃	H	182-185

例 号	T	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	熔点 (°C)
46	S	H	苯基	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	192-195
47	S	H	4-甲氧基苯基	H	H	H	141-143
48	S	H	"	H	OCH ₃	H	170-173
49	S	H	"	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	151-154
50	S	H	苯基	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	216
51	S	H	4-甲氧基苯基	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	203
52	S	OCH ₃		H	H	H	106-110
53	S	H		H	H	H	102-104 HCl
54	SO	H	苯基	H	H	H	137-141
55	SO	H	"	H	OCH ₃	H	130-135
56	SO	H	"	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	160-165
57	SO	H	4-甲氧基苯基	H	H	H	164-167 Zers.
58	SO	H	"	H	OCH ₃	H	162-165
59	SO	H	"	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	162-165 分解
60	SO	H	苯基	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	80
61	SO	H	4-甲氧基苯基	H	OCH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	79



例号	T	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	熔点 (°C)
62	S	-CH ₂ SCH ₂ -		H	H	H	186-188
63	S	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	156-159
64	SO	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	140 分解
65	SO	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	H	146-149