

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D405/12

//(C07D405/12, 23

3: 60, 309: 08)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00126870.8

[43] 公开日 2001 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1291609A

[22] 申请日 2000.8.30 [21] 申请号 00126870.8

[30] 优先权

[32] 1999.8.31 [33] US [31] 60/151,611

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 T·诺里斯 M·E·赫纳托

J·F·兰伯特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期

权利要求书 7 页 说明书 61 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备具有各种杂环系统的 5-脂肪氧化酶抑制剂的方法

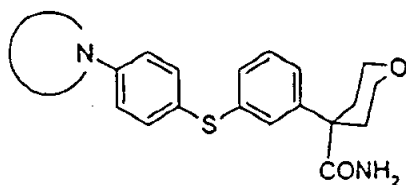
[57] 摘要

公开制备式(1.3.0)化合物(见说明书)的方法,其反应条件为:在非质子的溶剂中,在固体形式的强碱存在下,并任选在催化量的碳酸铯或相转移催化剂尤其是季铵盐或鎓盐存在下,在氮气下加热生成式(1.3.0)化合物。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 制备式(1.3.0)化合物的方法:

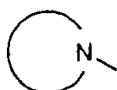


(1.3.0)

5

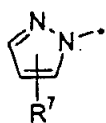
其中

-式(1.3.1)部分

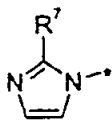


(1.3.1)

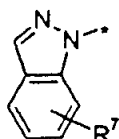
10 是含有两个氮原子的缺电子的单环或者苯并稠合的双环 N-杂环基团, 其式为(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)或(1.3.5):



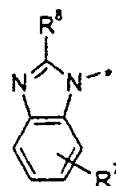
(1.3.2)



(1.3.3)



(1.3.4)



(1.3.5)

其中

15 -- “.” 是代表式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)或(1.3.5)部分的连接点的符号;
--R⁷和 R⁸独立选自 H; 直或支链的(C₁-C₄)烷基; 和(C₆-C₁₀)芳基; 其中
该烷基和芳基可被 0-2 个选自卤素; 羟基; 氰基; 氨基; (C₁-C₄)烷基;
(C₁-C₄)烷氧基; (C₁-C₄)烷硫基; (C₁-C₄)卤代烷基; (C₁-C₄)卤代烷氧基;

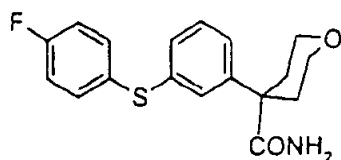
(C₁-C₄)烷基氨基和二(C₁-C₄)烷基氨基的取代基取代;

该方法包括:

-(a) 形成反应混合物, 其包括:

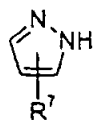
--(1) 式(2.0.0)的四氢-4-[3-(4-氟代苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺:

5

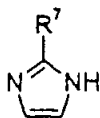


(2.0.0)

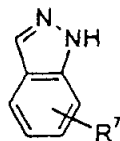
--(2) 含有两个氮原子的缺电子的单环或者苯并稠合的双环 N-杂环, 其式为(1.3.6)、(1.3.7)、(1.3.8)或(1.3.9):



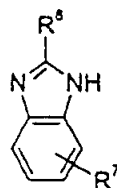
(1.3.6)



(1.3.7)



(1.3.8)



(1.3.9)

10

其中 R⁷ 和 R⁸ 具有以上所提相同的意义;

--(3) 在非质子的溶剂中;

--(4) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

15 --(5) 在催化量的碳酸铯 Cs₂CO₃ 或相转移催化剂存在下; 然后

-(b) 在氮气下, 加热该反应混合物; 生成式(1.3.0)化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法制备的化合物, 其选自:

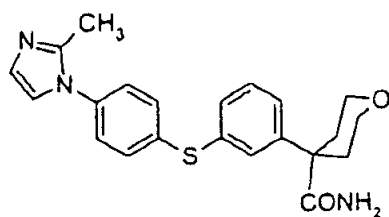
四氢-4-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺;

四氢-4-{3-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺;

四氢-4-{3-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺;
和

四氢-4-{3-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺。

3. 制备式(1.0.0)化合物的方法:

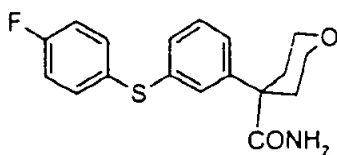


(1.0.0)

5 该方法包括:

-(a) 形成反应混合物, 其包括:

--(1) 式(2.0.0)的四氢-4-[3-(4-氟代苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺:



(2.0.0)

10 --(2) 2-甲基咪唑;

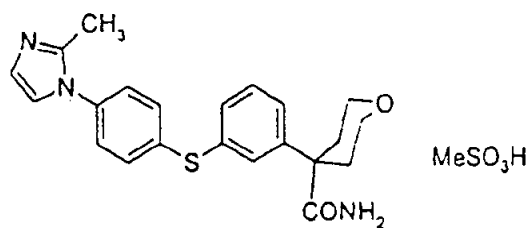
--(3) 在非质子的溶剂中;

--(4) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

--(5) 在催化量的碳酸铯 Cs_2CO_3 或相转移催化剂存在下; 然后

15 -(b) 在氮气下, 加热该反应混合物; 生成式(1.3.0)化合物。

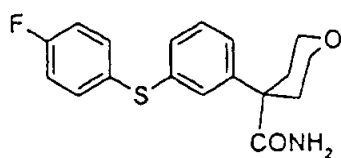
4. 制备基本纯品的式(1.0.1)的甲磺酸盐的方法:



(1.0.1)

该方法包括:

-(a) 制备式(2.0.0)化合物:

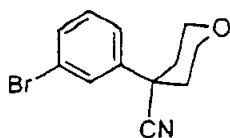


(2.0.0)

5 包括:

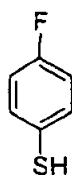
--(1) 形成反应混合物, 其包括:

---(i) 式(3.2.0)的四氢-4-(3-溴代-苯基)-2H-吡喃-4-腈:



(3.2.0)

10 ---(ii) 式(4.0.0)的 4-氟代苯硫酚:



(4.0.0)

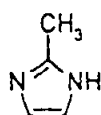
---(iii) 在选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇, 任选作为其水溶液混合物的溶剂存在下;

---(iv) 在强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH;
和

---(v) 在包括独立选自钯金属络合物的过渡金属催化剂存在下; 然后

--(2) 加热该反应混合物; 生成式(2.0.0)化合物;

5 --(b) 形成由式(2.0.0)化合物和式(1.3.10)化合物组成的反应混合物:



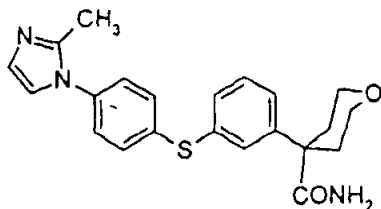
(1.3.10)

--(1) 在非质子的溶剂中;

10 --(2) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

--(3) 在催化量的碳酸铯, Cs₂CO₃ 或相转移催化剂存在下; 然后

--(c) 在氮气下, 加热该反应混合物; 生成式(1.0.0)化合物。



(1.0.0)

15 然后,

(d) 形成存在于该加热反应混合液中的该式(1.0.0)化合物的浓甲醇溶液;

--(1) 其中该加热的甲醇溶液中还含有甲磺酸, MeSO₃H, 它是在形成该甲醇溶液之前、之中或之后加入的;

20 --(2) 还在加热条件下, 过滤该加热的甲醇溶液, 然后浓缩所得到的滤液;

--(3) 通过用乙酸乙酯置换滤液中残留的甲醇, 从该滤液中诱导该式(1.0.0)化合物结晶; 以及

--(4) 然后收集该基本纯品的结晶形式的式(1.0.1)的甲磺酸盐;

或者, 然后

5 -(e) 形成存在于该加热反应混合液中的该式(1.0.0)化合物的浓甲醇溶液;

--(1) 还在加热条件下, 过滤该加热的甲醇溶液, 然后浓缩所得到的滤液;

--(2) 用甲磺酸, MeSO_3H 处理该滤液;

10 --(3) 通过用乙酸乙酯置换滤液中残留的甲醇, 从该滤液中诱导该式(1.0.0)化合物结晶; 以及

--(4) 然后收集该基本纯品的结晶形式的式(1.0.1)的甲磺酸盐。

5. 根据权利要求4的方法, 其中用步骤(d)回收该基本纯品的结晶形式的式(1.0.1)甲磺酸盐, 该过程中依次加入乙酸乙酯置换残留的甲醇直至分离出含有基本纯品的式(1.0.1)甲磺酸盐的结晶产物。

15 6. 根据权利要求4的方法, 其中步骤(a)(1)(v)中的钯金属络合物选自:

四(三苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}(0)$;

四(甲基二苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_4\text{Pd}(0)$;

20 反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_2\text{PdCl}_2$;

二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物;

二氯双(三苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$;

三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物,

$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$;

25 双(二亚苄基丙酮)钯(0), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_2\text{Pd}$;

[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷复合物;

双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]钯(II); 和

(π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物。

7. 根据权利要求4的方法, 其中步骤(b)(1)中的非质子的溶剂基本选自: 己烷; 1,4-二氧六环; 四氯化碳; 苯; 甲苯; 二甲苯; 乙醚; 氯仿; 乙酸乙酯; 四氢呋喃(THF); 二氯甲烷; 六甲基磷酰三胺(HMPT); 硝基甲烷; N,N-二甲基甲酰胺(DMF); 乙腈; 环丁砜和二甲亚砜

5 (DMSO)。

8. 根据权利要求4的方法, 其中步骤(b)(2)中的该固体形式的强碱是粉末形式的氢氧化钠, NaOH。

9. 根据权利要求4的方法, 其中该相转移催化剂选自: 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠醚-6 (DB-18-c-6); 二环己并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6 (18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶鎓溴化物(NCPB); N-苄基喹宁鎓氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 硫酸氢四-正丁基铵(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基铵水合物(TEAC); 三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB); 六癸基三丁基磷溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB); 苄基三乙基铵氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC); 氯化四甲基铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三甲基铵氯化物(TMOAC)。

10. 根据权利要求4的方法, 其中该相转移催化剂是季铵盐, 其选自: 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 碘化四-正丁基铵(TBAI)和氯化四乙基铵水合物(TEAC)。

说明书

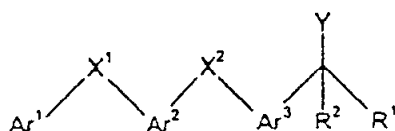
制备具有各种杂环系统的 5-脂肪氧化酶抑制剂的方法

5 参考同时待审的申请, 序号为 09/207,342, 1998 年 12 月 8 日申请(代理人档案号是 PC8708C); 该申请是现为美国专利号 5,883,106 的 1998 年 2 月 6 日递交的申请, 序号为 09/020,014(代理人档案号是 PC8708B)的分案; 上述申请是现已放弃的 1995 年 5 月 29 日递交的申请, 序号为 08/809,901(代理人档案号是 PC8708A)的继续申请; 要求
10 求现已放弃的 1994 年 10 月 18 日递交的申请, 序号为 PCT/JP94/01747(代理人档案号是 PC8708)的优先权; 并且是现已作废的 1995 年 5 月 29 日递交的申请, 序号为 PCT/IB95/00408(代理人档案号是 PC8708A)的 § 371, 作为 WO96/11911 于 1996 年 4 月 25 日公开, 该申请公开用于治疗炎症和变态反应的 5-脂肪氧化酶抑制剂。其中介绍了制备
15 该 5-脂肪氧化酶抑制剂的几种方法, 但没有公开任何教授普通技术人员的本发明的改进方法。

 还参考同时待审的申请, 序号为 60/113,221, 1998 年 12 月 22 日递交(代理人档案号是 PC10097); 该申请公开制备 4-{3-[4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基硫烷基]-苯基}-四氢-吡喃-4-甲酸酰胺甲磺酸盐的新方法。
20 但是该公开的方法与本发明的方法不同。

 还参考与本申请同日递交的同时待审的申请, 代理人档案号是 PC10530 和 PC10683, 这些申请也涉及制备具有各种杂环系统的 5-脂肪氧化酶抑制剂的方法, 并与本申请的方法具有某些相同之处。

 在 WO 96/11911 中, 公开了一类作为 5-脂肪氧化酶活性抑制剂
25 的新活性化合物, 其特性通过下列结构式(1.1.0)说明:



(1.1.0)

其中:

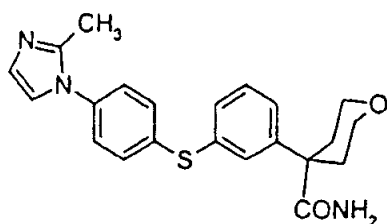
- Ar¹ 是杂环部分, 其选自咪唑基; 吡咯基; 吡唑基; 1,2,3-三唑基; 1,2,4-三唑基; 𪔐𪔐基; 𪔐唑基和苯并咪唑基; 可通过环上氮原子与 X¹ 结合; 并可被 0-2 个选自卤素; 羟基; 氰基; 氨基; (C₁-C₄)烷基; (C₁-C₄)烷氧基; (C₁-C₄)烷硫基; (C₁-C₄)卤代烷基; (C₁-C₄)卤代烷氧基; (C₁-C₄)烷基氨基和二(C₁-C₄)烷基氨基的取代基取代;
- X¹ 是直接键或(C₁-C₄)亚烷基;
- Ar² 是亚苯基, 可被 0-2 个选自卤素; 羟基; 氰基; 氨基; (C₁-C₄)烷基; (C₁-C₄)烷氧基; (C₁-C₄)烷硫基; (C₁-C₄)卤代烷基和(C₁-C₄)卤代烷氧基的取代基取代;
- X² 是-A-X-或-X-A-, 其中 A 是直接键或(C₁-C₄)亚烷基, X 是氧代; 硫代; 亚磺酰或磺酰基;
- Ar³ 选自亚苯基; 吡啶亚基; 噻吩亚基; 呋喃亚基; 𪔐唑亚基和𪔐唑亚基; 其可被 0-2 个选自卤素; 羟基; 氰基; 氨基; (C₁-C₄)烷基; (C₁-C₄)烷氧基; (C₁-C₄)烷硫基; (C₁-C₄)卤代烷基; (C₁-C₄)卤代烷氧基; (C₁-C₄)烷基氨基和二(C₁-C₄)烷基氨基的取代基取代;
- R¹和-R² 各自是(C₁-C₄)烷基; 或者它们一起形成式-D¹-Z-D²基团, 与其相连的碳原子一起定义具有 3-8 个原子的环, 其中 D¹和 D²是(C₁-C₄)亚烷基, Z 是直接键或氧代; 硫代; 亚磺酰基; 磺酰基或亚乙炔基; D¹和 D²可被(C₁-C₃)烷基取代; 以及
- Y 是 CONR³R⁴; CN; C(R³)=N-OR⁴; COOR³; COR³或 CSNR³R⁴;
- 其中
- R³和 R⁴ 各自是 H 或(C₁-C₄)烷基。

对于以上所述的化合物, 优选的(C₁-C₄)卤代烷基是三氟甲基;

优选的(C₁-C₄)卤代烷氧基是三氟甲氧基。优选的一组以上所述化合物

是那些其中 Ar^2 是 1,4-亚苯基和 Ar^3 是 1,3-亚苯基或 5-氟-1,3-亚苯基的化合物。在该组优选化合物中，更优选的化合物是那些其中 Ar^1 是 2-烷基咪唑基； X^1 是直接键； Y 是 CONH_2 ；以及那些 Ar^1 是吡咯基； X^1 是 CH_2 以及 Y 是 CONH_2 的化合物。

- 5 以上所述抑制作用化合物类别的特别优选实施方案是下列式 (1.0.0) 化合物：



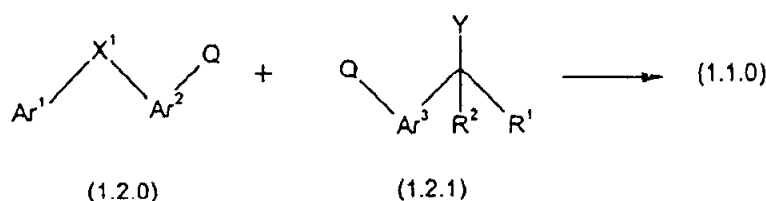
(1.0.0)

- 10 能抑制脂肪氧化酶活性的化合物可用于治疗或缓解哺乳动物包括人的炎症、变态反应和心血管疾病。脂肪氧化酶的活性以花生四烯酸级联的部分出现。花生四烯酸是多种生物活性内源性代谢物的生物前体。花生四烯酸首先通过磷脂酶 A2 的作用从膜磷脂中释放出来。然后将花生四烯酸(i)通过环加氧酶代谢得到包括前列环素的前列腺素以及血栓烷；或者(ii)通过脂肪氧化酶代谢得到过氧羟基脂肪酸，
- 15 其可进一步转化为白三烯。

- 20 另外，白三烯具有非常强的作用并能诱发多种生物效应，如肽白三烯、 LTC_4 、 LTD_4 和 LTE_4 是重要的支气管收缩剂和血管收缩剂，并能通过增强毛细血管通透性引起血浆外渗。 LTB_4 是有效的趋化性剂，其可在炎症部位强化白细胞的渗入和脱粒。白三烯还与许多人体疾病状态有关，包括哮喘、慢性阻塞性肺病、过敏性鼻炎、类风湿性关节炎、痛风、牛皮癣、遗传过敏性皮炎、成人呼吸窘迫综合症(ARDS)和肠炎包括 Crohn 氏病。能有效抑制脂肪氧化酶并因此抑制白三烯产生的药物将在治疗急性和慢性炎症上具有显著的治疗价值。见 Masamune 和 Melvin, Annual Reports in Medicinal Chemistry 24,

71-80 (1989)。在 EP 0 462 830; EP 0 505 122 和 EP 0 540 165 中公开了具体的脂肪氧化酶抑制剂。

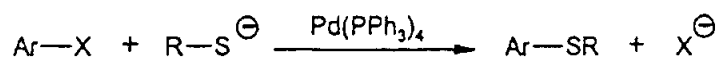
在此给出以上所提的公开申请 WO 96/39408 中所述的几种制备该脂肪氧化酶抑制剂的方法。这类制备方法中的一实例是使式(1.2.0)化合物与式(1.2.1)化合物偶合, 其可通过以下给出的反应式代表:



其中 X^1 是硫代, Q 是在硫脲和适当的催化剂, 如四(三苯膦)-钯存在下可以置换的基团。参考 Chem. Lett., 1379-1380 (1986)。适当的可置换的 Q 基团包括卤代或磺酰氧基。

本发明涉及用于合成制备式(1.0.0)型化合物的方法, 某些该类型化合物是已知的化合物, 某些是新化合物, 某些不在公开的范畴内, 原因是用迄今本领域所知的制备方法不能得到这些化合物。但是, 所有这些化合物都可作为 5-脂肪氧化酶抑制剂而具有生物活性。

如上所述, 在本领域已知式(1.0.0)型化合物可以首先通过使用催化的钯将芳族卤化物用硫醇盐负离子或硫醇本身进行亲核取代来制备。如在 Williamson 反应中, 该反应是制备不对称和对称醚的最通用的方法, 可通过相转移催化剂提高收率。有关在制备含硫化合物中使用相转移催化剂的详尽处理方法见, 如 Weber; Gokel *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer; New York, 221-233 (1977)。有关本发明合成初始步骤的详尽内容可见 Migita 等, *Bull. Chem. Soc. Japan* 53, 1385-1389 (1980)。该初始步骤可用下列反应方案表示:



其中 X 是 I 或 Br; R 是苯基或(C₁-C₄)烷基。

专业文献含有大量有关钯催化合成的内容。见, 如 Brocato 等, *Tetrahedron Lett.* 33, 7433 (1992), 它说明了以钯-、特别是 Pd(PPh₃)₄-催化的、同时需要钯(0)和钯(II)催化剂的双官能芳族化合物与末端炔和一氧化碳反应为基础的环形成反应。

Arcadi 等, *Tetrahedron Lett.* 34, 2813 (1993)公开在四(三苯膦)钯(0)和 K₂CO₃ 存在下, 用芳族卤化物和 2-炔丙基-1,3-二羰基化合物合成 2,3,5-三取代呋喃的方法。作者发现碱的性质强烈影响该反应的过程。

McClure 和 Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 115, 6094-6100 (1993)公开在含有三乙胺的乙腈中, 用催化的四(三苯膦)钯(0)合成收率为 90%的 1,5-环氧苯并吡辛因同类物的方法。

Nuss 等, *J. Am. Chem. Soc.* 115, 6991-6992 (1993)公开使用在 THF 中的催化的四(三苯膦)钯(0)和炔基锡烷反应物合成新制癌菌素发色团类似物的方法。

Paquette 和 Astles, *J. Org. Chem.* 58, 165-169 (1993)公开在回流的苯或二甲氧基乙烷中, 通过催化的钯(0)介导与乙烯基锡烷进行偶合合成带有延长侧链的 furanocembranolides 的方法。该作者指出该反应与溶剂有关, 溶剂改为氯仿尤其有益。

专业文献还包括大量有关使用除钯以外的其它过渡金属催化反应。见, 如 Takagi, *Chemistry Lett.* 2221-2224 (1987), 它公开使用镍(0)和钯(0)复合物作为催化剂用于从芳族卤化物和芳族硫醇来合成二芳基硫化物的方法。

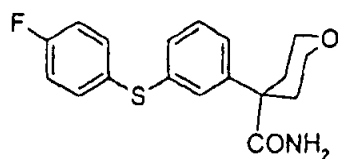
但是, 以上所述的所有参考文献都没有公开或指出本发明的特定制备方法, 本发明方法简便、有效, 同时能给出以前所达不到的可接受的收率。

本发明涉及制备方法, 其中许多该方法的终产物是被证实用作 5-

脂肪氧化酶抑制剂的已知化合物。本发明还涉及大量该方法的其它主要终产物，由于本发明的该方法提出以前不能合成这些终产物，所以这些化合物是未知的化合物。这些新的终产物也可用作 5-脂肪氧化酶抑制剂，见本发明以下详述。所有本发明的制备方法在以下概述中说明。

5

本发明制备方法中所用的主要中间体是式(2.0.0)的四氢-4-[3-(4-氟苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺：

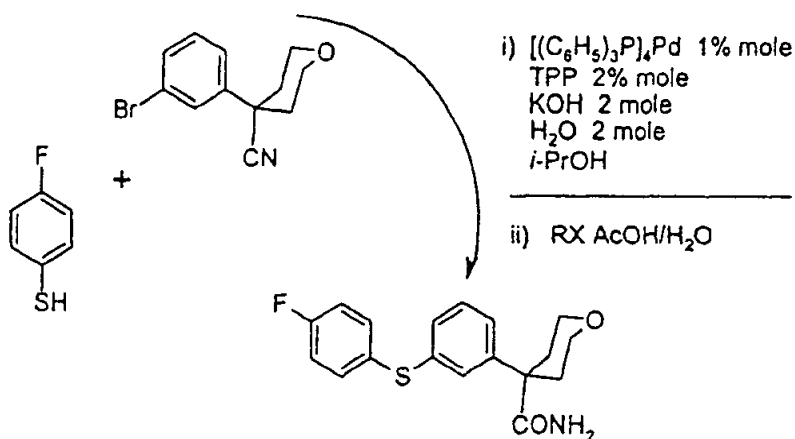


(2.0.0)

10

因此，本发明还涉及制备式(2.0.0)化合物的方法，该方法通过下列合成方案(10.0.0)说明。

合成方案(10.0.0)

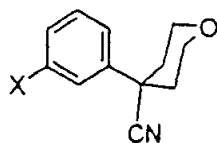


15

包括：

-(a) 形成反应混合物，其包括：

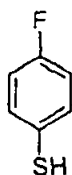
--(1) 式(3.0.0)的四氢-4-(3-溴代-或碘代-苯基)-2H-吡喃-4-腈：



(3.0.0)

其中 X 是溴代或碘代;

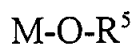
--(2) 式(4.0.0)的 4-氟代苯硫酚:



(4.0.0)

5 --(3) 在由具有共 2-7 个碳原子的直或支链脂族醇组成的溶剂中, 任选为其与水的混合液中, 更优选的该醇是仲醇, 选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇, 任选该仲醇的水混合液;

--(4) 在式(5.0.0)的强碱存在下:



(5.0.0)

10 其中

---M 是碱金属, I/IIa 族元素, 选自锂, Li; 钠, Na; 钾, K; 铷, Rb; 铯, Cs; 以及

15 ---R⁵ 是氢, H; 或直或支链的(C₁-C₄)烷基; 优选选自氢氧化锂, LiOH; 氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 氢氧化铷, RbOH; 氢氧化铯, CsOH; 甲醇锂, LiOCH₃; 甲醇钠, NaOCH₃; 甲醇钾, KOCH₃; 甲醇铷, RbOCH₃; 甲醇铯, CsOCH₃; 乙醇锂, LiOCH₂CH₃; 乙醇钠, NaOCH₂CH₃; 乙醇钾, KOCH₂CH₃; 乙醇铷, RbOCH₂CH₃; 乙醇铯, CsOCH₂CH₃; 叔丁醇锂, LiOC(CH₃)₃; 叔丁醇钠, NaOC(CH₃)₃; 叔丁醇钾, KOC(CH₃)₃; 叔丁醇铷, RbOC(CH₃)₃; 叔丁醇铯, CsOC(CH₃)₃; 及其以上的混合物; 和

20

--(5) 在含有钯金属络合物的过渡金属催化剂存在下, 其优选选自:

---四(三苯膦)钯(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;

---四(甲基二苯膦)钯(0), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;

---反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;

5 ---二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物;

---二氯双(三苯膦)钯(II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

---三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物,

$(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

---双(二亚苄基丙酮)钯(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

10 ---[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷复合物;

---双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]钯(0); 和

---(π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物; 然后

-(b) 加热该反应混合物, 优选回流下, 优选 12-36 小时期间, 更优选

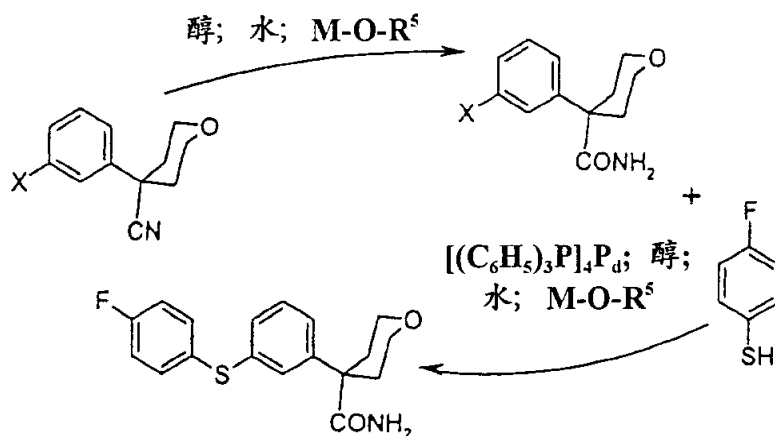
18-24 小时; 由此生成该式(2.0.0)化合物, 其任选用常用的分离技术

15 分离。

以上所述的制备方法, 其中在硫代加成步骤中形成该吡喃基团的 4-甲酰胺部分, 是进行该部分本发明方法的优选方法。另一有用的实施方案包括在进行硫代加成步骤以前形成该吡喃基团的 4-甲酰胺部分。此部分本发明方法的所述另一实施方案包括制备式(2.0.0)化合物, 其可通过下列合成方案(10.1.0)说明:

20

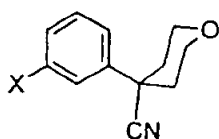
合成方案(10.1.0)



包括:

-(a) 形成反应混合物, 其包括:

5 --(1) 式(3.0.0)的四氢-4-(3-溴代-或碘代-苯基)-2H-吡喃-4-腈:

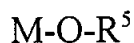


(3.0.0)

其中 X 是溴代或碘代;

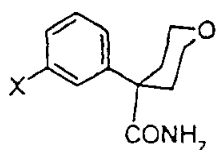
10 --(2) 在由按以上定义的醇组成的溶剂中, 任选为其与水的混合液, 优选按以上定义的仲醇; 更优选异丙醇; 任选该仲醇的水混合液;

--(3) 在式(5.0.0)的强碱存在下:



(5.0.0)

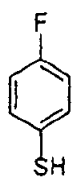
15 其中 M 和 R^5 定义同上; 其中该强碱优选是氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 乙醇钠, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ 或叔丁醇钾, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$; 然后
 -(b) 加热该反应混合物, 优选回流下, 优选 3-8 小时期间, 更优选 5-6 小时; 由此生成式(3.1.0)化合物:



(3.1.0)

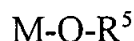
其中 X 是溴代或碘代; 然后

-(c) 形成由式(3.1.0)化合物和式(4.0.0)4-氟代苯硫酚组成的反应混合物:



(4.0.0)

- 5 --(1) 在由按以上定义的醇组成的溶剂中, 任选为其与水的混合液, 优选按以上定义的仲醇; 更优选异丙醇; 任选该仲醇的水混合液;
 --(2) 在式(5.0.0)的强碱存在下:



(5.0.0)

- 10 其中 M 和 R^5 定义同上; 其中该强碱优选是氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 乙醇钠, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ 或叔丁醇钾, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$; 和
 --(3) 在含有钯金属络合物的过渡金属催化剂存在下, 其优选选自:
 ---四(三苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}(0)$;
 ---四(甲基二苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_4\text{Pd}(0)$;
 15 ---反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_2\text{PdCl}_2$;
 ---二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物;
 ---二氯双(三苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$;
 ---三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物,
 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$;
 20 ---双(二亚苄基丙酮)钯(0), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_2\text{Pd}$;

---[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷复合物;

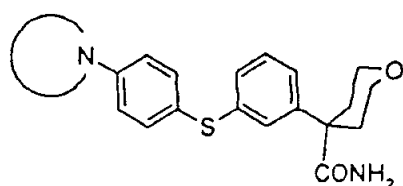
---双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]钯(0); 和

---(π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物; 然后

-(d) 加热该反应混合物, 优选回流下, 优选 5-15 小时期间, 更优选 8-10 小时; 由此生成该式(2.0.0)化合物。

5

本发明另外还涉及制备式(1.3.0)化合物的方法:

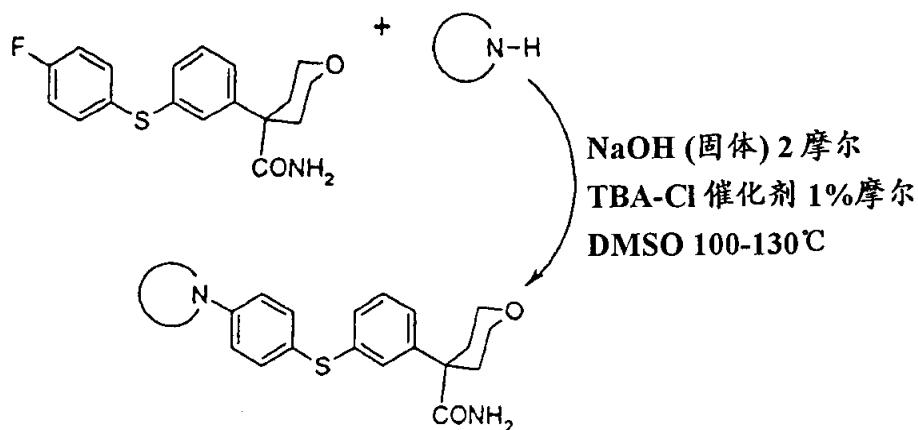


(1.3.0)

其可通过下列合成方案(10.2.0)说明:

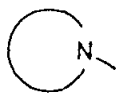
10

合成方案(10.2.0)



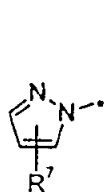
其中

-下式(1.3.1)部分

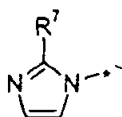


(1.3.1)

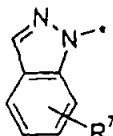
是含有两个氮原子的缺电子的单环或者苯并稠合的双环 N-杂环基,
其式为(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)或(1.3.5):



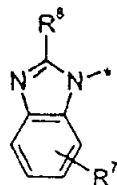
(1.3.2)



(1.3.3)



(1.3.4)



(1.3.5)

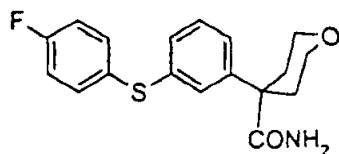
其中

- 5 -- “*” 是代表式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)或(1.3.5)部分的连接点的符号;
--R⁷和 R⁸独立选自 H; 直或支链的(C₁-C₄)烷基; 和(C₆-C₁₀)芳基; 其中该烷基和芳基可被 0-2 个选自卤素; 羟基; 氰基; 氨基; (C₁-C₄)烷基; (C₁-C₄)烷氧基; (C₁-C₄)烷硫基; (C₁-C₄)卤代烷基; (C₁-C₄)卤代烷氧基; (C₁-C₄)烷基氨基和二(C₁-C₄)烷基氨基的取代基取代;

10 该方法包括:

-(a) 形成反应混合物, 其包括:

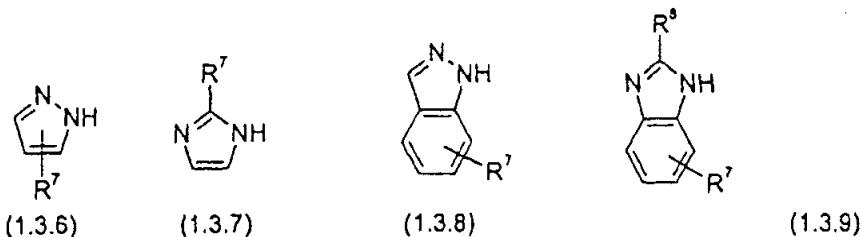
--(1) 式(2.0.0)的四氢-4-[3-(4-氟苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺:



(2.0.0)

--(2) 含有两个氮原子的缺电子的单环或者苯并稠合的双环 N-杂环,
其式为(1.3.6)、(1.3.7)、(1.3.8)或(1.3.9):

15



其中 R^7 和 R^8 具有以上所提相同的意义;

--(3) 在非质子的溶剂中, 优选二甲亚砜(DMSO)中;

--(4) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

5 --(5) 在催化量的碳酸铯 Cs_2CO_3 或相转移催化剂存在下, 相转移催化剂优选选自: 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠醚-6 (DB-18-c-6); 二环己并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6 (18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶鎓溴化物(NCPB); N-苄基喹宁鎓氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 硫酸氢四-正丁基铵(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基铵水合物(TEAC); 三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB); 六癸基三丁基磷溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB); 苄基三乙基铵氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC); 氯化四甲基铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三甲基铵氯化物(TMOAC); 更优选含有以上所提的季铵盐或磷盐; 然后

10 --(b) 在氮气下, 加热该反应混合物, 优选回流下; 生成式(1.3.0)化合物。

20 本发明还涉及制备式(1.3.0)化合物的以上所述的方法, 该式(1.3.0)化合物选自:

四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺;

四氢-4-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰

胺;

四氢-4-{3-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺;

四氢-4-{3-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺; 和

四氢-4-{3-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺。

迄今, 以上所提的终产物一直是未知的化合物, 因为本发明的该方法提出以前不能合成这些终产物。这些新的终产物也可用作 5-脂肪氧化酶抑制剂, 并选自:

四氢-4-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺;

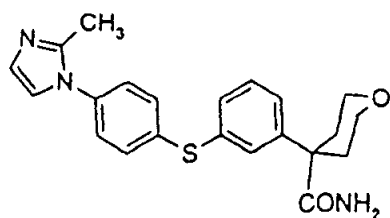
四氢-4-{3-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺;

四氢-4-{3-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺; 和

四氢-4-{3-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺。

5

本发明还涉及制备式(1.0.0)化合物的方法:

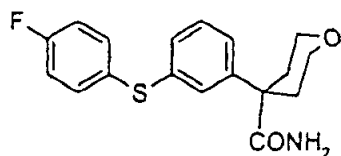


(1.0.0)

该方法包括:

-(a) 形成反应混合物, 其包括:

--(1) 式(2.0.0)的四氢-4-[3-(4-氟苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺:



(2.0.0)

--(2) 2-甲基咪唑;

5 --(3) 在非质子的溶剂中, 优选二甲亚砜(DMSO);

--(4) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

--(5) 在催化量的碳酸铯 Cs_2CO_3 或相转移催化剂存在下, 相转移催化

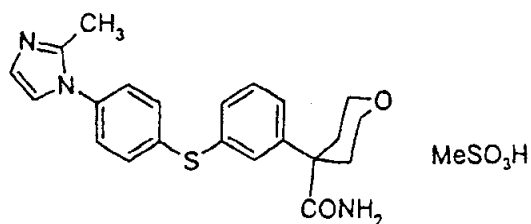
10 剂优选选自: 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠醚-6 (DB-18-c-6); 二环己并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6 (18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶鎓溴化物(NCPB); N-苄基喹宁鎓氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 硫酸氢四-正丁基铵(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基铵水合物(TEAC); 三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB); 六癸基三丁基磷溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB); 苄基三乙基铵氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC); 氯化四甲基铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三甲基铵氯化物(TMOAC); 更优选含有以上所提的季铵盐或磷盐; 然后

15

20

-(b) 在氮气下, 加热该反应混合物, 优选回流下, 优选在 115-145℃, 更优选在 125-130℃, 优选进行 12-30 小时, 更优选 17-24 小时; 从而生成式(1.3.0)化合物。

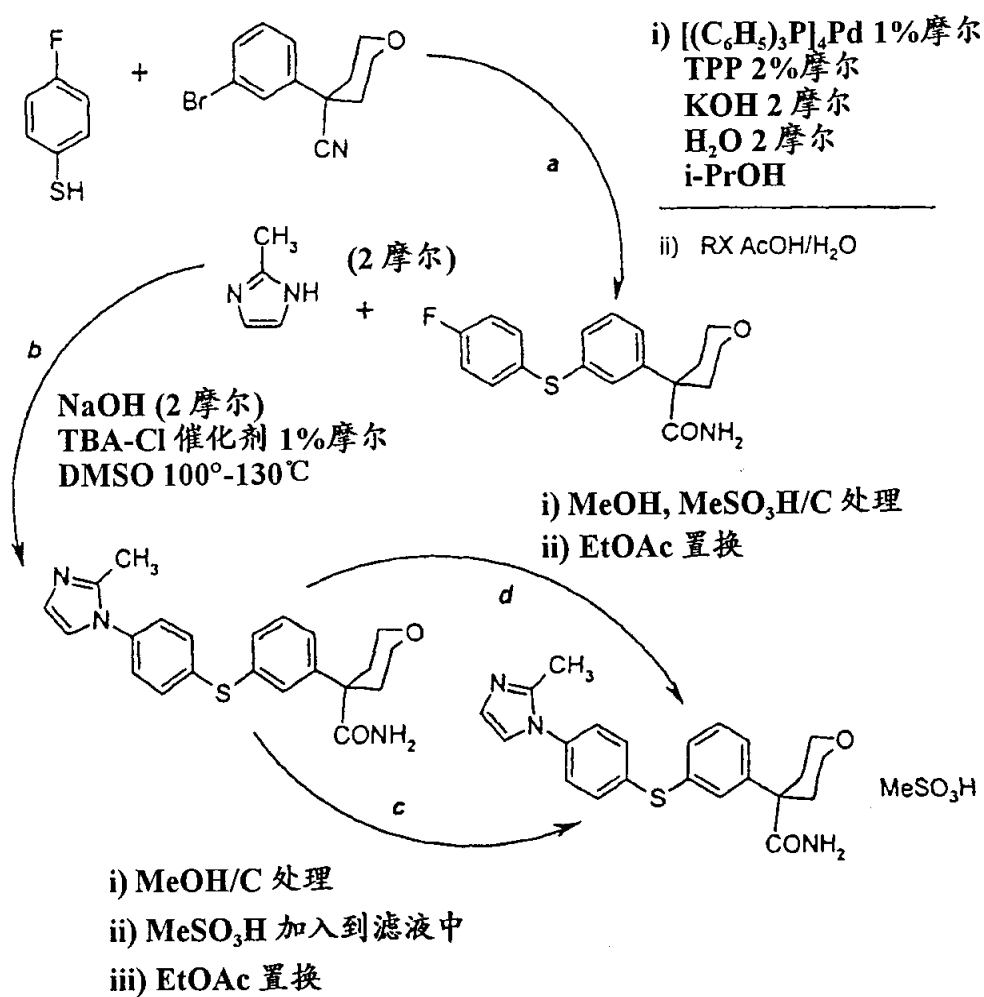
本发明还涉及制备式(1.0.1)的基本纯品甲磺酸盐的方法:



(1.0.1)

该方法可通过下列合成方案(10.3.0)说明:

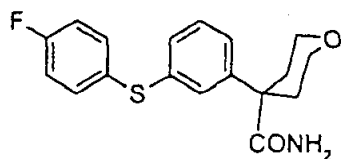
合成方案(10.3.0)



5

该方法包括:

-(a) 制备式(2.0.0)化合物:

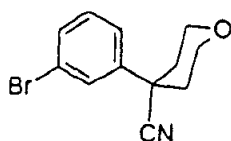


(2.0.0)

包括:

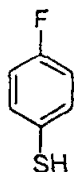
--(1) 形成反应混合物, 其包括:

---(i) 式(3.2.0)的四氢-4-(3-溴-苯基)-2H-吡喃-4-腈:



(3.2.0)

5 --- (ii) 式(4.0.0)的 4-氟代苯硫酚:



(4.0.0)

---(iii) 在选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇的溶剂中, 优选异丙醇, 任选作为其水的混合液;

10 --- (iv) 在强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 和

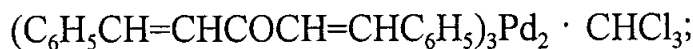
---(v) 在包括独立选自钯金属络合物的过渡金属催化剂存在下, 其中该钯金属络合物优选选自:

---四(三苯膦)钯(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;15 ---四(甲基二苯膦)钯(0), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;---反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;

---二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物;

---二氯双(三苯膦)钯(II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

---三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物,



---双(二亚苄基丙酮)钯(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

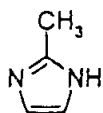
5 ---[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷复合物;

---双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]钯(II); 和

---(π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物; 然后

--(2) 在 80-84°C 回流下, 将该反应混合物加热 18-30 小时, 优选 24 小时; 由此生成该式(2.0.0)化合物;

10 -(b) 形成由式(2.0.0)和式(1.3.10)化合物组成的反应混合物:



(1.3.10)

--(1) 在非质子的溶剂中, 优选二甲亚砜(DMSO);

--(2) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

15 --(3) 在催化量的碳酸铯 Cs_2CO_3 或相转移催化剂存在下, 相转移催化

剂优选选自: 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠

醚-6 (DB-18-c-6); 二环己基并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6

(18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基

20 磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶鎓溴化物(NCPB); N-苄基喹宁

鎓氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵

(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 硫酸氢四-正丁基铵

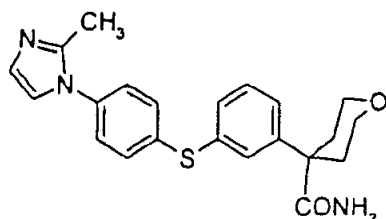
(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基铵水合物(TEAC);

三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB); 六癸基三丁基磷

25 溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB); 苄基三乙基铵

氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC); 氯化四甲基

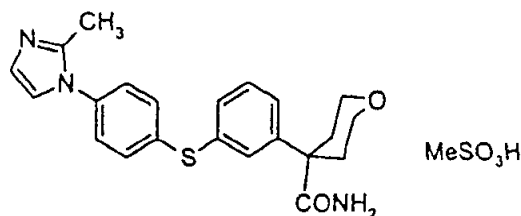
铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三甲基铵氯化物(TMOAC); 更优选含有以上所提的季铵盐或磷盐; 然后
 -(c) 在氮气下, 加热回流该反应混合物; 从而生成式(1.0.0)化合物:



(1.0.0)

然后

- 5 -(d) 形成该式(1.0.0)化合物的浓甲醇溶液, 优选通过活性炭过滤, 然后再向该滤液中加入甲磺酸, MeSO_3H ; 接着进一步浓缩, 并向其中依次加入乙酸乙酯直至分离出含有基本纯品的式(1.0.1)的甲磺酸盐的晶体产物:

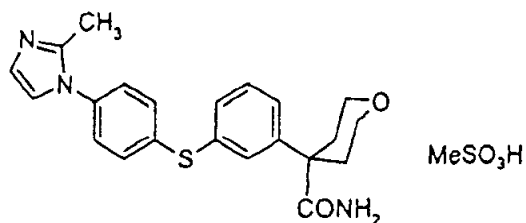


(1.0.1)

10

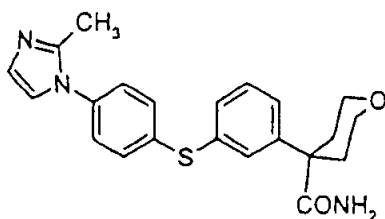
或者, 然后

- 15 -(e) 形成该式(1.0.0)化合物的浓甲醇溶液, 然后再向其中加入甲磺酸, MeSO_3H ; 接着优选通过活性炭过滤该混合液, 然后再进一步浓缩, 并向其中依次加入乙酸乙酯直至分离出含有基本纯品的式(1.0.1)的甲磺酸盐的晶体产物:



(1.0.1)

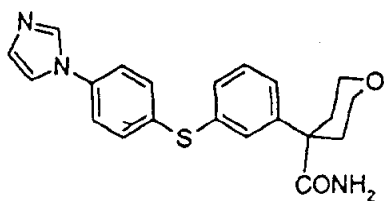
本发明涉及制备被证实用作 5-脂肪氧化酶抑制剂的已知化合物，尤其是式(1.0.0)化合物的改进的方法：



(1.0.0)

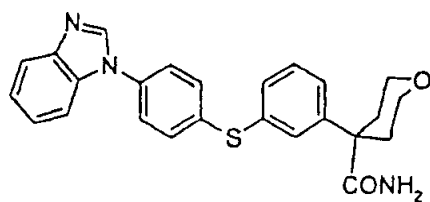
另外，本发明还涉及制备许多其它化合物，迄今，这些化合物一直是未知的化合物，因为在本发明的改进的方法提出以前不可能合成。这些新的化合物也可用作 5-脂肪氧化酶抑制剂，其中包括下式(1.1.1)、(1.1.2)、(1.1.3)和(1.1.4)的化合物：

四氢-4-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺：



(1.1.1)

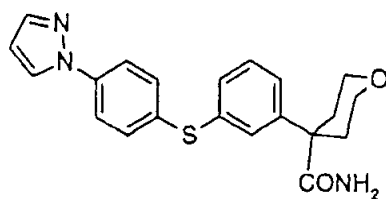
四氢-4-{3-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺：



(1.1.2)

四氢-4-{3-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰

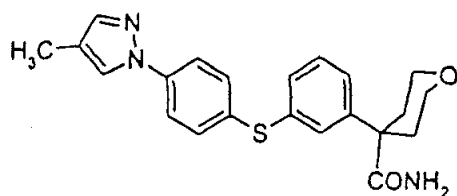
胺:



(1.1.3)

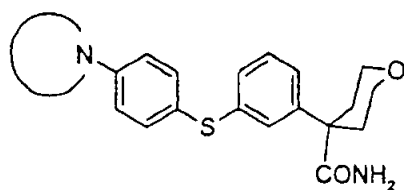
和

5 四氢-4-{3-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]硫代}苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺:



(1.1.4)

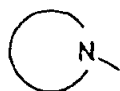
10 为制备以上所提的式(1.1.1)-(1.1.4)化合物和该类型类似的化合物, 用本发明的下列方法制备式(1.3.0)化合物较有利:



(1.3.0)

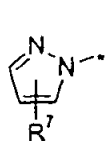
其中

-下式(1.3.1)部分

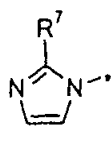


(1.3.1)

5 是含有两个氮原子的缺电子的单环或者苯并稠合的双环 N-杂环基团，其式为(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)或(1.3.5):



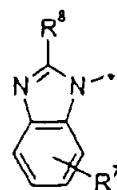
(1.3.2)



(1.3.3)



(1.3.4)



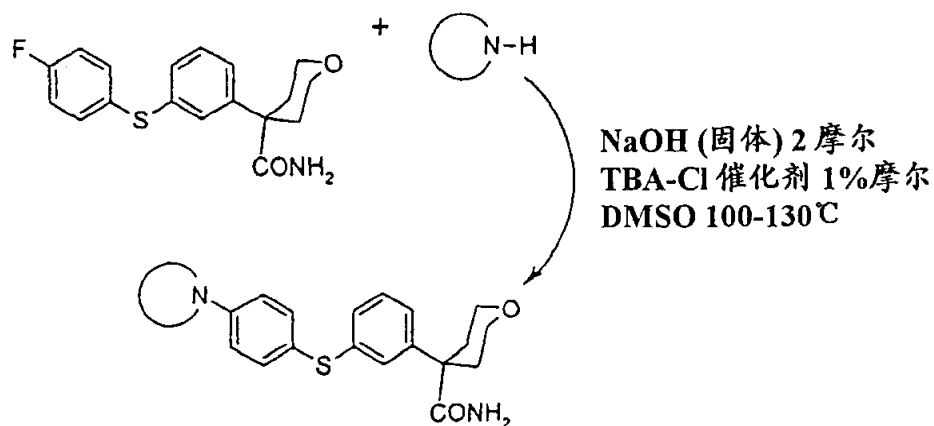
(1.3.5)

其中

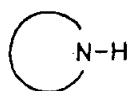
10 -- “·” 是代表式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)或(1.3.5)部分的连接点的符号;
--R⁷和 R⁸独立选自 H; 直或支链的(C₁-C₄)烷基; 和(C₆-C₁₀)芳基; 其中该烷基和芳基可被 0-2 个选自卤素; 羟基; 氰基; 氨基; (C₁-C₄)烷基; (C₁-C₄)烷氧基; (C₁-C₄)烷硫基; (C₁-C₄)卤代烷基; (C₁-C₄)卤代烷氧基; (C₁-C₄)烷基氨基和二(C₁-C₄)烷基氨基的取代基取代。

15 以上所提的本发明制备方法的实施方案可通过下列合成方案
(10.2.0)说明:

合成方案(10.2.0)



**+其中该式(1.4.0)反应物:



(1.4.0)

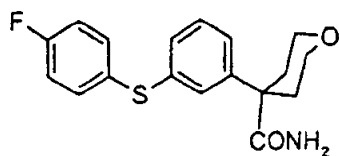
5

是如上定义的含有两个氮原子的缺电子的单环或者苯并稠合的双环 N-杂环, 其式为(1.3.6)、(1.3.7)、(1.3.8)或(1.3.9)。

因此, 合成方案(10.2.0)中说明的以上所提的本发明方法可通过以下过程进行:

10 --(a) 形成反应混合物, 其包括:

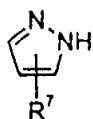
--(1) 式(2.0.0)的四氢-4-[3-(4-氟苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺:



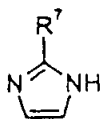
(2.0.0)

--(2) 含有两个氮原子的缺电子的单环或者苯并稠合的双环 N-杂环, 其式为(1.3.6)、(1.3.7)、(1.3.8)或(1.3.9):

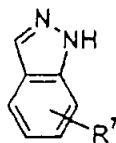
15



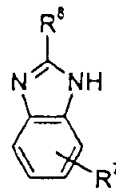
(1.3.6)



(1.3.7)



(1.3.8)



(1.3.9)

其中 R^7 和 R^8 具有以上所提相同的意义;

- (3) 在非质子的溶剂中, 优选主要选自: 己烷; 1,4-二氧六环; 四氯化碳; 苯; 甲苯; 二甲苯; 乙醚; 氯仿; 乙酸乙酯; 四氢呋喃(THF); 二氯甲烷; 六甲基磷酰三胺(HMPT); 硝基甲烷; N,N-二甲基甲酰胺(DMF); 乙腈; 环丁砜和二甲亚砜(DMSO); 更优选二甲亚砜(DMSO);
- (4) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选
- (5) 在催化量的碳酸铯 Cs_2CO_3 或相转移催化剂存在下, 优选相转移
- 10 催化剂选自: 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠醚-6 (DB-18-c-6); 二环己并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6 (18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶鎓溴化物(NCPB); N-苄基喹宁鎓氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 硫酸氢四-正丁基铵(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基铵水合物(TEAC); 三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB); 六癸基三丁基磷
- 15 溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB); 苄基三乙基铵氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC); 氯化四甲基铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三甲基铵氯化物(TMOAC); 更优选含有以上所提的季铵盐或磷盐; 然后
- 20 --(b) 在氮气下, 加热该反应混合物, 优选回流下; 从而生成该式(1.3.0)化合物。

如制备本发明所涉及类型的有机化合物的领域内普通技术人员

所认知：在碱存在下芳基氟化物被缺电子的氮杂环取代是形成碳-氮键的相对未知的方法，并且是迄今尚未被提出用于制备所讨论的该类型化合物的方法。为在碱存在下达到可接受的氮亲核体的取代水平，一般需要强吸电子基团，例如位于氟原子的对或邻位的硝基。

- 5 这些取代反应一般仅能得到较低的收率，通常需要升高温度并延长反应时间，所得到的产物需要进一步纯化。如见，Morgan 等，*J. Med. Chem.*, 33, 1091-1097 (1990)，它公开用碱如 K_2CO_3 、NaOH 或 NaH，在 DMSO 中使 4-氟苯甲酸的甲酯或乙酯与适当的咪唑反应的制备方法。得到收率仅为 33% 的未重结晶产物，4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯甲酸乙酯。对比之下，本发明的制备方法得到高的收率，其结果完全出乎预料，原因是本发明方法中的芳基氟化物反应物没有与该芳环相连的吸电子取代基。
- 10

- 虽然任何非质子的溶剂都适合并且以上所提的溶剂都是优选的，但是用于本发明以上所述的方法中最优选的溶剂为二甲亚砜 (DMSO)。在该方法的另一优选实施方案中，在 DMSO 为溶剂的反应混合液中使用固体氢氧化钠，NaOH。本发明制备方法的该步骤中所使用的固体形式的强碱选自氢氧化钠，NaOH 和氢氧化钾，KOH。此处所用的术语“固体”是指出现在该反应混合物中该强碱存在的物相。相对于单元形式，该固体优选用于可细分的形式，因此，在
- 15
- 20 所涉及的反应步骤中可提供更大的表面积以供其它反应物能与该强碱充分接触。所以，可以使用粉末或片状的固体形式的强碱。另一方面，该固体形式的强碱不必再细分。优选用于本发明方法中的固体形式的强碱可从市售中获得。

- 在本发明方法的该芳基氟化物取代的步骤中，任选但优选使用催化量的碳酸铯， Cs_2CO_3 或相转移催化剂(“PTC”)。所用的量可在 0.5% -10% mol(即 mol 百分数)之间变化，但优选在 1%-5% mol 之间。适用于本发明方法中的催化剂的量还可以用 0.005-0.5 当量的范围表示，优选 0.01-0.1 当量，更优选约 0.05 当量，其随反应中其它反应
- 25

物变化。

碳酸铯, Cs_2CO_3 是用作环氧乙烷聚合和其它催化剂辅助的反应中的催化剂物质, 如此处所述, 它一直是可替代相转移催化剂的有用的催化剂。

- 5 该步骤中同相的反应物浓度可以少于达到一般反应率的最适浓度, 因此使用相转移催化剂一般有益于降低反应温度和减少反应时间。例如, 当使用相转移催化剂时, 可在 100°C 下进行该反应, 反应时间为 28 小时。对比之下, 当反应温度是 130°C 并使用相转移催化剂时, 该反应时间降低为 2-4 小时, 当无相转移催化剂存在时, 需要
10 3-4 小时。此外, 本发明还计划单独使用固体 NaOH 或 KOH , 即不使用相转移催化剂。

- 根据相转移催化剂的作用方式, 可将其分为两种主要类型。第一种类型包括季铵盐或磷盐, 而第二种类型包括冠醚和其它的穴状配体。季铵盐可以包括, 除更典型的脂族构型以外, 还有该季氮原子
15 是部分杂环系统的化合物, 如吡啶鎓盐或喹宁鎓盐。第一种类型的相转移催化剂, 即季铵盐或磷盐, 是本发明制备方法中优选使用的相转移催化剂。在这类当中, 更优选季铵盐, 其中最优选的相转移催化剂选自: 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 碘化四-正丁基铵(TBAI)和氯化四乙基
20 铵水合物。

- 众所周知, 尽管用以上所述的优选物作为本发明制备方法中所选的特定相转移催化剂, 但是还有大量的本领域已知的并适用于本发明的相转移催化剂。专业人员非常熟悉这些相转移催化剂, 并可
25 证实本发明制备方法的适当的步骤中它们的作用。例如, 在本领域所知的相转移催化剂中, 适用于本发明制备方法的如下: 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠醚-6 (DB-18-c-6); 二环己并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6 (18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶

5 鎏溴化物(NCPB); N-苄基喹宁鎏氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基
 铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH);
 硫酸氢四-正丁基铵(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基
 铵水合物(TEAC); 三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB);
 6 六癸基三丁基磷溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB);
 苄基三乙基铵氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC);
 氯化四甲基铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三
 甲基铵氯化物(TMOAC)。

10 相转移催化系统的主要机理是与催化剂提供的亲脂性阳离子持
 续形成所要求阴离子的亲脂性离子对。因此该阴离子能够进入在其
 中发生所要求反应的非极性有机介质中。一般可在该体系中用作催
 化剂的亲脂性阳离子源是四烷基铵盐和其它的鎏盐、冠醚、穴状配
 体、聚(乙二醇)醚等。相转移催化的基本性质是可在非极性介质中形
 15 成亲脂性离子对。采用高亲脂性阳离子, 即使小的无机阴离子也可
 形成该离子对。相转移催化剂仅在多相系统, 多数是两相系统中有效。
 在该体系中, 有机相包含有机反应物和催化剂, 如亲脂性的氯化四
 烷基铵, 而水相或者在一般无机相中包含所要求的阴离子或碱的盐,
 该碱可从位于有机相的对应的前体中产生有机阴离子。

20 在这些体系中, 催化作用包括将无机相中的阴离子或者表面产
 生的有机阴离子转移到有机相, 从而进入所要求的反应中, 而释放
 出的催化剂可将另一阴离子带入有机相中。通过继续重复此作用, 1
 mol 催化剂可促进 ≥ 100 mol 反应物转化。依据聚集状态、阴离子种
 类和一些其它因素, 可以区分许多以上所述的相转移催化方法的改
 进方法。尽管如此, 技术熟练的专业人员能很容易采用适合进行本
 25 发明制备方法的相转移催化作用的基本必要条件。

现在继续说明本发明的制备方法, 在形成以上所述的反应混合物
 后, 在氮气下加热回流。在多数为室温的条件下, 反应混合物的
 回流温度从 120-140℃, 通常从 125-135℃, 更通常为 130℃。

在低于上述的温度下，必须将该反应混合物加热适当的时间，一般 12-30 小时，优选 16-24 小时，最优选 18-20 小时。但是，在高于上述的温度下，反应过程更快，必须将该反应混合物加热时间缩短，为 1/2-4 小时，通常 3/4-3 小时，最一般为 1-2 小时。

- 5 该反应完成的适当温度和时间的选择在技术熟练专业人员的有机合成方法的知识之内。可用本领域一般技术人员通晓的常用方法完成以上所述方法中的产物分离，例如通过真空过滤、水洗和真空干燥箱中干燥。为进一步对专业人员进行指导，给出下表数值，该数值表示用固体氢氧化钠催化的将芳基氟化物用 2-甲基咪唑取代所得到的不同方法产生的结果。

10

表 1

反应条件	% ¹ 收率	(1.0.0)的 % 纯度 ²	分离的 % 收率 ³	(2.0.0) 残留物 %
粉末状固体 NaOH; TBAC ⁴ 5% mol; 100°C	93	98.9	92.3	1.7
粉末状固体 NaOH; TBAC 5% mol; 130°C	92	102.7	94.5	0.86
片状固体 NaOH; TBAC 5% mol; 130°C	92	99.9	91.6	0.94
粉末状固体 NaOH; TBAC 1% mol; 130°C	94	93.9	88.1	1.26
片状固体 NaOH; 130°C	85	87.3	73.9	0.92
片状固体 NaOH; 130°C	90	99.4	89.9	0
粉末状固体 NaOH; TBAC 1% mol; 0.1 体积的 水; 130°C	93	95.2	88.4	0.43
粉末状固体 NaOH; TBAC 1% mol; 130°C	90.5	98.0	88.7	0.46

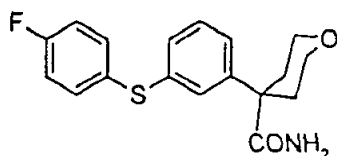
¹ 所有百分比为重量比。

² 通过 HPLC 测定。

³ 根据 HPLC 结果。

⁴ TBAC=氯化四正丁基铵

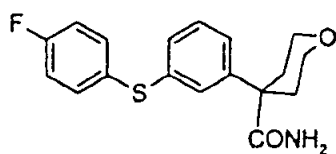
注意到在以上所述的本发明的方法中，其中一主要的反应物是
5 式(2.0.0)化合物：



(2.0.0)

该化合物也是本发明的新中间体，四氢-4[3-(4-氟苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺。为进行以上所提的本发明的方法，必须提供该新反应物/中间体本身的制备方法。因此，以下提供本发明制备式
10 (2.0.0)化合物的另一方法。

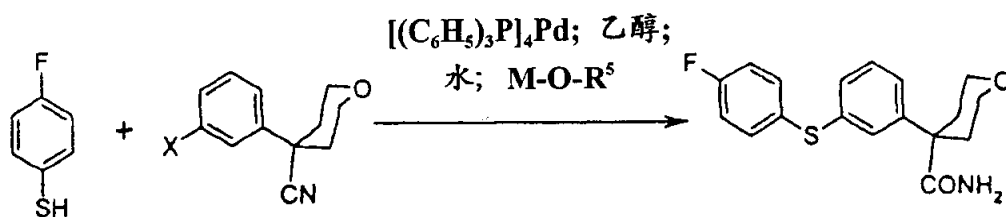
本发明还涉及制备式(2.0.0)化合物的方法：



(2.0.0)

通过以下合成方案(10.0.1)说明其中一优选的制备式(2.0.0)新中
15 间体的本发明方法：

合成方案(10.0.1)

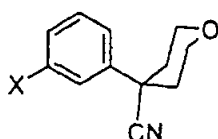


其中 X、M 和 R⁵ 都与本发明其它处的定义相同。

因此，可通过如下步骤进行合成方案(10.0.1)中所说明的以上所提本发明的方法：

-(a) 形成反应混合物，其包括：

5 --(1) 式(3.0.0)的四氢-4-(3-溴代-或碘代-苯基)-2H-吡喃-4-腈：

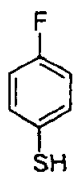


(3.0.0)

其中 X 是溴代或碘代；

--(2) 式(4.0.0)的 4-氟代苯硫酚：

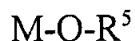
10



(4.0.0)

--(3) 在由具有共 2-7 个碳原子的直或支链脂族醇组成的溶剂中，任选为其与水的混合液中，更优选该醇是仲醇，选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇，任选该仲醇的水混合液；

15 --(4) 在式(5.0.0)的强碱存在下：



(5.0.0)

其中

---M 是碱金属，I/Ia 族元素，选自锂，Li；钠，Na；钾，K；铷，

20

Rb；铯，Cs；以及

---R⁵ 是氢，H；或直或支链的(C₁-C₄)烷基；优选选自氢氧化锂，LiOH；氢氧化钠，NaOH；氢氧化钾，KOH；氢氧化铷，RbOH；氢氧化铯，

5 CsOH; 甲醇锂, LiOCH_3 ; 甲醇钠, NaOCH_3 ; 甲醇钾, KOCH_3 ; 甲醇铷, RbOCH_3 ; 甲醇铯, CsOCH_3 ; 乙醇锂, $\text{LiOCH}_2\text{CH}_3$; 乙醇钠, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$; 乙醇钾, KOCH_2CH_3 ; 乙醇铷, $\text{RbOCH}_2\text{CH}_3$; 乙醇铯, $\text{CsOCH}_2\text{CH}_3$; 叔丁醇锂, $\text{LiOC}(\text{CH}_3)_3$; 叔丁醇钠, $\text{NaOC}(\text{CH}_3)_3$; 叔丁醇钾, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$; 叔丁醇铷, $\text{RbOC}(\text{CH}_3)_3$; 叔丁醇铯, $\text{CsOC}(\text{CH}_3)_3$; 包括以上的混合物; 和

--(5) 在含有钯金属络合物的过渡金属催化剂存在下, 其优选选自:

---四(三苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}(0)$;

---四(甲基二苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_4\text{Pd}(0)$;

10 ---反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_2\text{PdCl}_2$;

---二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物;

---二氯双(三苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$;

---三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物,

$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$;

15 ---双(二亚苄基丙酮)钯(0), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_2\text{Pd}$;

---[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷复合物;

---双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]钯(II); 和

---(π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物; 然后

-(b) 加热该反应混合物, 优选回流下, 优选 12-36 小时期间, 更优选

20 18-24 小时; 由此生成该式(2.0.0)化合物, 其任选用常用的分离技术分离。

以上所述的方法是一种制备不对称取代的二芳基醚的方法。同时, 发生的该反应还导致该腈取代基水解生成对应的甲酰胺取代基。并已发现在保证以上所述方法的完成并具有式(2.0.0)新中间体的可接受的收率上, 几种因素是很重要的。

25

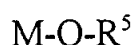
一因素是反应进行所用的溶剂。该溶剂包括具有共 2-7 个碳原子的直或支链脂族醇。该醇溶剂还可与其与水的混合液, 即适当比例的醇水混合液。当醇溶剂和水以几乎任何比例都可溶时, 发现保

持醇对水的体积比体积比率在 25:1 至 3:1 范围较理想, 优选在 10:1 至 5:1 范围。

5 还发现可用作本发明方法中的溶剂的大多数适当的具有共 2-7 个碳原子的直或支链脂族醇是仲醇, 选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇。在这些优选的仲醇中, 最优选异丙醇。以上所提的仲醇还任选使用其的水混合液, 如以上详尽说明。

10 并知道用于以上所述本发明方法中的反应温度可根据所选择的醇溶剂调节, 依据作用物的反应活性程度决定。例如, 对于式(3.0.0)反应物, 其中 X 是碘, 已发现该反应可在回流的异丙醇中顺利进行。对于式(3.0.0)反应物, 其中 X 是溴, 已发现该反应可在回流的仲丁醇中顺利进行。还知道在以上所述的本发明方法中涉及芳基碘化物的反应, 即在式(3.0.0)反应物中 X 是碘, 该反应可快速进行并可在数小时内完成。另一方面, 涉及芳基溴化物的反应, 即在式(3.0.0)反应物中 X 是溴, 该反应比涉及芳基碘化物的反应进行较慢, 完成该反应
15 需要将该反应混合物加热相当长的时间, 超过 10 小时方能完成。但是, 在任一反应情况下, 延长加热反应混合液对所得二芳基硫醚, 即二芳基硫化物的收率无不利影响。

另一因素是使用式(5.0.0)强碱:



20 (5.0.0)

其中 M 是碱金属, I/IIa 族元素, 选自锂, Li; 钠, Na; 钾, K; 铷, Rb; 铯, Cs; 和 R⁵ 是氢, H; 或直或支链的(C₁-C₄)烷基。优选强碱包括选自氢氧化锂, LiOH; 氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 氢氧化铷, RbOH; 氢氧化铯, CsOH; 甲醇锂, LiOCH₃; 甲醇钠, NaOCH₃; 甲醇钾, KOCH₃; 甲醇铷, RbOCH₃; 甲醇铯, CsOCH₃; 乙醇锂, LiOCH₂CH₃; 乙醇钠, NaOCH₂CH₃; 乙醇钾, KOCH₂CH₃; 乙醇铷, RbOCH₂CH₃; 乙醇铯, CsOCH₂CH₃; 叔丁醇锂, LiOC(CH₃)₃; 叔丁醇钠, NaOC(CH₃)₃; 叔丁醇钾, KOC(CH₃)₃; 叔丁醇铷, RbOC(CH₃)₃; 叔丁醇铯, CsOC(CH₃)₃。

可用以上所提的强碱的混合物形式，但是优选使用仅为单一的强碱。以上所述的强碱中，更优选氢氧化钠，NaOH；氢氧化钾，KOH；乙醇钠， $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ 和叔丁醇钾， $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ 。

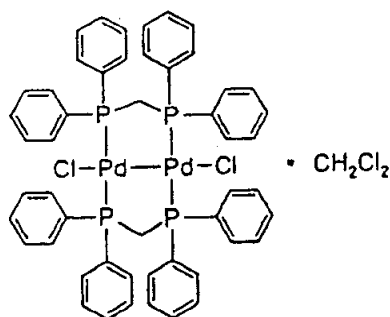
5 能满足完成上述本发明方法的另一因素是使用包含钯金属络合物的过渡金属催化剂。优选用于本发明方法中的金属络合物包括钯金属络合物，它们更优选上述方法中所用的那些催化剂种类。该更优选的种类选自：

四(三苯膦)钯(0): $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}(0)$;

四(甲基二苯膦)钯(0): $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_4\text{Pd}(0)$;

反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II): $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_2\text{PdCl}_2$;

式(6.0.0)的二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物:

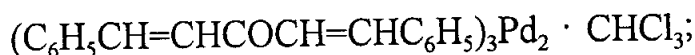


(6.0.0)

10

二氯双(三苯膦)钯(II): $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$;

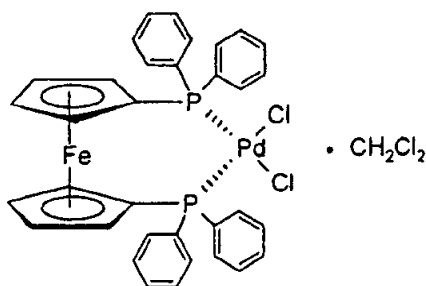
三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物:



双(二亚苄基丙酮)钯(0): $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_2\text{Pd}$;

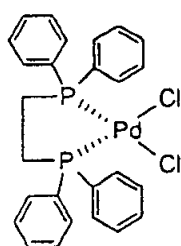
15

式(6.1.0)的[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷复合物:



(6.1.0)

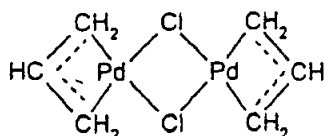
式(6.2.0)的双[1,2-双(二苯磷)乙烷]钯(II):



(6.2.0)

和

式(6.3.0)的(π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物:



(6.3.0)

5

10

在以上所述的钯金属络合物中, 最优选的是四(三苯磷)钯(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$ 。该优选的催化剂可在有或无配体下使用。当配体与 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$ 一起使用时, 优选的配体是三苯磷(TPP)、亚乙基双(二苯磷)和三-(2-甲基)磷。催化剂与配体的优选比率大约是 1:2 摩尔当量(molar equivalents), 但专业人员清楚过量使用配体可导致使用该配体的反应总收率降低。同样地, 用作本发明方法催化剂的其它钯金属络合物也可在有或无配体下使用。使用配体可影响终产物的收率, 即式(2.0.0)化合物的收率, 下表数值即说明在有或无其中之一配体

下, 使用不同的钯金属络合物时, 本发明以上所述方法得到的收率。

表 2

参考 编号	钯金属络合物	配体	式(2.0.0)化合物的收率	
			现场	分离后
1	反-二氯-双(三苯膦)钯(II)	无	57.2%	43.4%
2	“ “	亚乙基双(二苯膦)	72.2%	71.3%
3	“ “	三苯膦	64.2%	60.9%
4	“ “	三-(2-甲基苯基)膦	53.6%	38.8%
5	三(二亚苄基丙酮)-二钯 (0)氯化加成物	无	7.6%	5.7%
6	“ “	亚乙基双(二苯膦)	34%	18.3%
7	“ “	三苯膦	75.1%	69.8%
8	二氯[1,1'-双(二苯膦基)二 茂铁]钯(II)二氯甲烷加成 物	无	46.0%	40.7%
9	“ “	亚乙基双(二苯膦)	64.4%	53.8%
10	“ “	三苯膦	64.4%	55.0%
11	双(二亚苄基丙酮)钯(0)	无	17.5%	12.4%
12	“ “	亚乙基双(二苯膦)	35.0%	33.0%
13	“ “	三苯膦	55.9%	39.0%
14	(π -烯丙基)氯化钯(II)二 聚物	无	14.2%	8.3%
15	“ “	亚乙基双(二苯膦)	43.8%	33.3%
16	“ “	三苯膦	62.4%	53.7%
17	四(三苯膦)钯(0) 对照	无	71.7%	71.6%

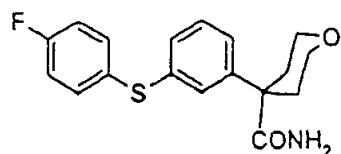
5 以上所述的配体以及其它本领域熟知的配体可与本发明方法中
用作催化剂的钯金属络合物一起使用。

如上所指, 以上所述方法的特有优点是: 在所述的条件下进行

该反应的过程中，无论条件是适合或优选，式(3.0.0)化合物的腈部分都能被水解成出现在终产物(即式(1.0.0)化合物)上对应的甲酰胺基团。此外，本发明还提供制备新中间体，即式(2.0.0)化合物的另外的方法，其中该腈部分首先被水解成对应的甲酰胺，然后生成式(3.1.0)化合物。该合成步骤进行完毕后，使式(3.1.0)甲酰胺化合物与式(4.0.0)的氟代苯硫酚化合物反应生成该式(2.0.0)新中间体。

进一步指出的是：以上所提的另外的方法的第二个步骤是按以上方案2中说明的基本相同的方式进行。

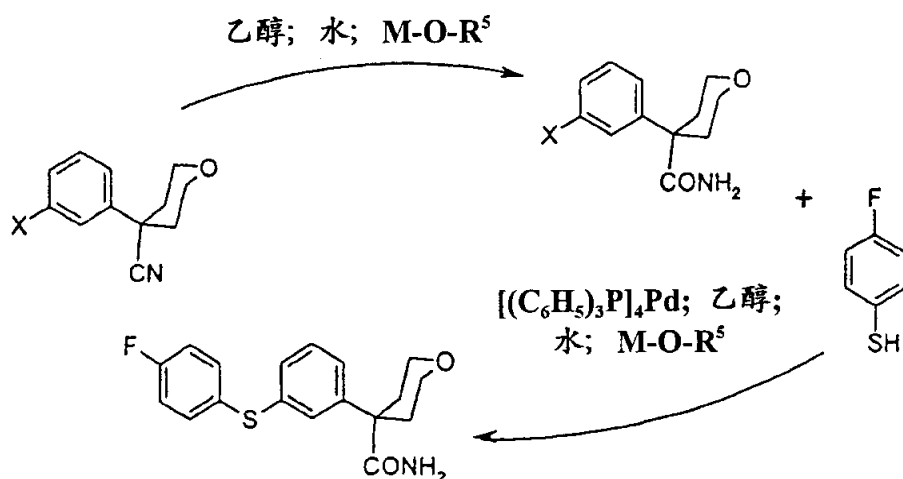
因此，本发明还涉及制备式(2.0.0)化合物的另外的方法：



(2.0.0)

该方法通过如下合成方案(10.1.0)说明：

合成方案(10.1.0)

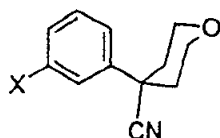


其中 X、M 和 R⁵ 都与本发明其它处的定义相同。

合成方案(10.1.0)中所说明的本发明另外的方法可通过如下步骤进行：

-(a) 形成反应混合物, 其包括:

--(1) 式(3.0.0)的四氢-4-(3-溴代-或碘代-苯基)-2H-吡喃-4-腈:

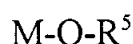


(3.0.0)

其中 X 是溴代或碘代;

5 --(2) 在由具有共 2-7 个碳原子的直或支链脂族醇组成的溶剂中, 任选为其与水的混合液中, 更优选的该醇是仲醇, 选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇, 任选该仲醇的水混合液;

--(3) 在式(5.0.0)的强碱存在下:



10

(5.0.0)

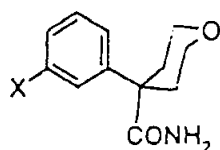
其中

---M 是碱金属, I/IIa 族元素, 选自锂, Li; 钠, Na; 钾, K; 铷, Rb; 铯, Cs; 以及

15 ---R⁵ 是氢, H; 或直或支链的(C₁-C₄)烷基; 优选选自氢氧化锂, LiOH; 氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 氢氧化铷, RbOH; 氢氧化铯, CsOH; 甲醇锂, LiOCH₃; 甲醇钠, NaOCH₃; 甲醇钾, KOCH₃; 甲醇铷, RbOCH₃; 甲醇铯, CsOCH₃; 乙醇锂, LiOCH₂CH₃; 乙醇钠, NaOCH₂CH₃; 乙醇钾, KOCH₂CH₃; 乙醇铷, RbOCH₂CH₃; 乙醇铯, CsOCH₂CH₃; 叔丁醇锂, LiOC(CH₃)₃; 叔丁醇钠, NaOC(CH₃)₃; 叔丁醇钾, KOC(CH₃)₃; 叔丁醇铷, RbOC(CH₃)₃; 叔丁醇铯, CsOC(CH₃)₃; 包括以上的混合物; 然后

20

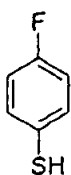
-(b) 加热该反应混合物, 优选回流下, 优选 3-8 小时期间, 更优选 5-6 小时; 由此生成该式(3.1.0)化合物:



(3.1.0)

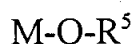
其中 X 是溴代或碘代; 然后

-(c) 形成由式(4.0.0)化合物和式(4.0.0)4-氟代苯硫酚组成的反应混合物:



(4.0.0)

- 5 --(1) 在由具有共 2-7 个碳原子的直或支链脂族醇组成的溶剂中, 任选为其与水的混合液中, 更优选的该醇是仲醇, 选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇, 任选该仲醇的水混合液;
- (2) 在式(5.0.0)的强碱存在下:



10

(5.0.0)

其中

---M 是碱金属, I/la 族元素, 选自锂, Li; 钠, Na; 钾, K; 铷, Rb; 铯, Cs; 以及

15 ---R⁵ 是氢, H; 或直或支链的(C₁-C₄)烷基; 优选选自氢氧化锂, LiOH; 氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 氢氧化铷, RbOH; 氢氧化铯, CsOH; 甲醇锂, LiOCH₃; 甲醇钠, NaOCH₃; 甲醇钾, KOCH₃; 甲醇铷, RbOCH₃; 甲醇铯, CsOCH₃; 乙醇锂, LiOCH₂CH₃; 乙醇钠, NaOCH₂CH₃; 乙醇钾, KOCH₂CH₃; 乙醇铷, RbOCH₂CH₃; 乙醇铯, CsOCH₂CH₃; 叔丁醇锂, LiOC(CH₃)₃; 叔丁醇钠, NaOC(CH₃)₃; 叔丁醇钾, KOC(CH₃)₃; 叔丁醇铷, RbOC(CH₃)₃;

20

叔丁醇铯, $\text{CsOC}(\text{CH}_3)_3$; 包括以上的混合物; 和

--(3) 在含有独立选自钯金属络合物的过渡金属催化剂存在下; 其中
该过渡金属络合物优选选自:

---四(三苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}(0)$;

5 ---四(甲基二苯膦)钯(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_4\text{Pd}(0)$;

---反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_2\text{PdCl}_2$;

---二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物;

---二氯双(三苯膦)钯(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$;

---三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物,

10 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$;

---双(二亚苄基丙酮)钯(0), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_2\text{Pd}$;

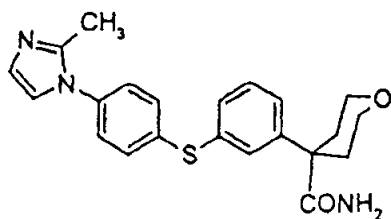
---[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷复合物;

---双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]钯(II); 和

---(π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物; 然后

15 -(d) 加热该反应混合物, 优选回流下, 优选 5-15 小时期间, 更优选 8-10 小时; 由此生成该式(2.0.0)化合物。

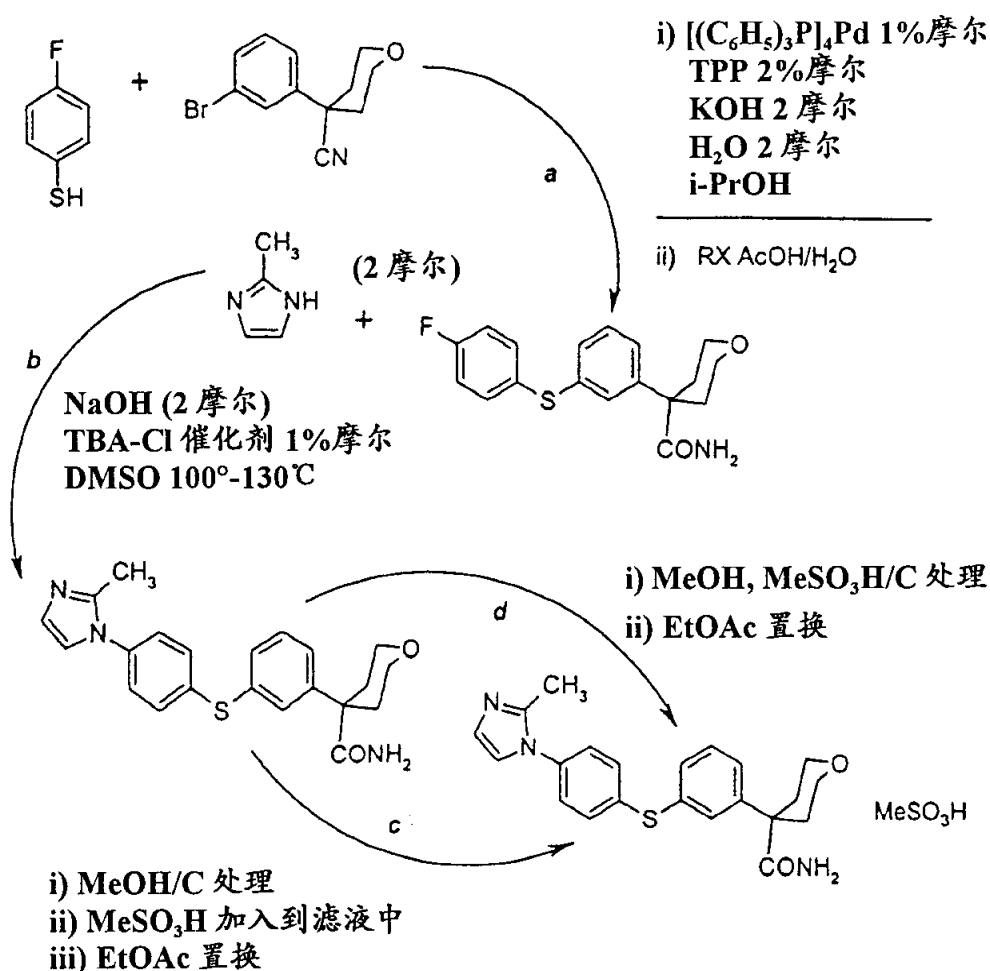
本发明制备方法的其中一主要方面是已知的具有 5-脂肪氧化酶抑制作用的式(1.0.0)化合物的改进制备方法:



(1.0.0)

20 该改进的方法涉及多数以上所述的优选的本发明的实施方案并通过下列合成方案(10.3.1)说明:

合成方案(10.3.0)



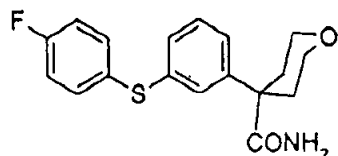
合成方案(10.3.0)中说明的本发明的改进方法被认为含有所有本
 发明的六个实施方案。第一实施方案是步骤 *a*，它是合成方案(10.3.0)
 中所说明的第一个步骤，是本发明新中间体式(2.0.0)的制备方法。第
 二实施方案是步骤 *b*，它是合成方案(10.3.0)中所说明的第二个或中间
 的步骤，是所知具有 5-脂肪氧化酶抑制作用的式(1.0.0)化合物本身的
 制备方法。第三实施方案是步骤 *c* 或步骤 *d*，它是合成方案(10.3.0)中
 最后步骤，是该已知化合物式(1.0.0)的甲磺酸盐的制备方法。第四实
 施方案是步骤 *b* + 步骤 *c* 或 *d*。第五实施方案是步骤 *a* + 步骤 *b*。第
 六实施方案是步骤 *a* + 步骤 *b* + 步骤 *c* 或 *d*。

为简便起见，以下只详细说明第二和第六实施方案。因此，按
 如下进行第二个以上所提的实施方案，即合成方案(10.3.1)中的步骤

b:

-(a) 形成反应混合物, 其包括:

--(1) 式(2.0.0)的四氢-4-[3-(4-氟苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺:



(2.0.0)

5 --(2) 2-甲基咪唑;

--(3) 在非质子的溶剂中, 优选基本选自: 己烷; 1,4-二氧六环; 四氯化碳; 苯; 甲苯; 二甲苯; 乙醚; 氯仿; 乙酸乙酯; 四氢呋喃(THF); 二氯甲烷; 六甲基磷酰三胺(HMPT); 硝基甲烷; N,N-二甲基甲酰胺(DMF); 乙腈; 环丁砜和二甲亚砜(DMSO); 更优选二甲亚砜

10 (DMSO);

--(4) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

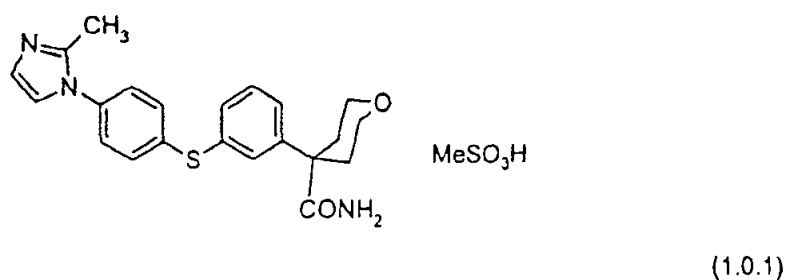
--(5) 在催化量的碳酸铯 Cs_2CO_3 或相转移催化剂存在下, 优选选自:

15 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠醚-6 (DB-18-c-6); 二环己并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6 (18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶鎓溴化物(NCPB); N-苄基喹宁鎓氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 硫酸氢四-正丁基铵(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基铵水合物(TEAC); 三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB); 六癸基三丁基磷溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB); 苄基三乙基铵氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC); 氯化四甲基铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三甲基铵氯化物(TMOAC); 更优选含

有以上所提的季铵盐或磷盐；然后

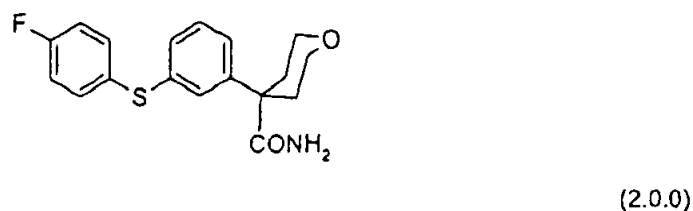
-(b) 在氮气下，加热该反应混合物，优选回流下，优选在 115-145℃，更优选在 125-130℃，优选进行 12-30 小时，更优选 17-24 小时；从而生成式(1.3.0)化合物。

- 5 以上所提的第六实施方案，即本发明合成方案(10.3.0)中的步骤 *a* + 步骤 *b* + 步骤 *c*，是基本纯品的式(1.0.1)甲磺酸盐的制备方法：



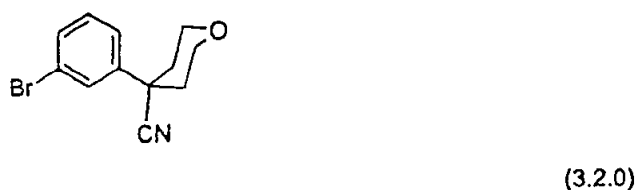
该方法包括：

- 10 -(a) 制备式(2.0.0)化合物：

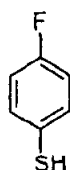


包括：

- (1) 形成反应混合物，其包括：
- 15 ---(*i*) 式(3.2.0)的四氢-4-(3-溴代-苯基)-2H-吡喃-4-腈：



---(ii) 式(4.0.0)的 4-氟代苯硫酚:



(4.0.0)

---(iii) 在选自异丙醇、仲丁醇、异戊醇和 2-庚醇的溶剂中, 任选作为其水溶液的混合物;

5 ---(iv) 在强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 和

---(v) 在包括独立选自以下的钯金属络合物的催化剂存在下:

----四(三苯膦)钯(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;

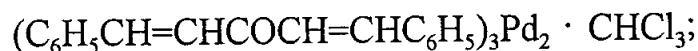
----四(甲基二苯膦)钯(0), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;

10 ----反-二氯双(甲基二苯膦)钯(II), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;

----二氯双[亚甲基双(二苯膦)]二钯-二氯甲烷加成物;

----二氯双(三苯膦)钯(II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

----三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加成物,



15 ----双(二亚苄基丙酮)钯(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

---- [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷复合物;

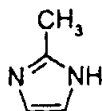
----双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]钯(II); 和

---- (π -烯丙基)氯化钯(II)二聚物; 然后

--(2) 在 80-84°C 回流下, 加热该反应混合物 18-30 小时, 优选 24 小时; 从而生成该式(2.0.0)化合物;

20

-(b) 形成由式(2.0.0)化合物和式(1.3.10)化合物组成的反应混合物:



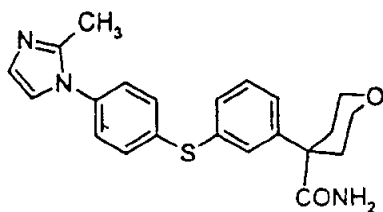
(1.3.10)

--(1) 在非质子的溶剂中, 该溶剂基本选自: 四氢呋喃(THF); 二氯甲烷; N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和二甲亚砜(DMSO); 更优选二甲亚砜(DMSO);

5 --(2) 在固体形式的强碱存在下, 该碱选自氢氧化钠, NaOH; 氢氧化钾, KOH; 并任选

--(3) 在催化量的碳酸铯 Cs_2CO_3 或相转移催化剂存在下, 所述相转移催化剂优选选自: 十六烷基三甲基铵溴化物(CTMAB); 二苯并-18-冠醚-6 (DB-18-c-6); 二环己并-18-冠醚-6 (DC-18-c-6); 18-冠醚-6 (18-c-6); (-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物(DMCOH); 六甲基磷酰三胺(HMPT); 十六烷基吡啶鎓溴化物(NCPB); N-苄基喹宁鎓氯化物(QUIBEC); 溴化四-正丁基铵(TBAB); 氯化四-正丁基铵(TBAC); 氢氧化四-正丁基铵(TBAH); 硫酸氢四-正丁基铵(TBAHS); 碘化四-正丁基铵(TBAI); 氯化四乙基铵水合物(TEAC); 三正丁基胺(TBA); 溴化苄基三丁基铵(TBBAB); 六癸基三丁基磷
15 溴化物(TBHDPB); 苄基三乙基铵溴化物(TEBAB); 苄基三乙基铵氯化物(TEBA); 六癸基三乙基铵氯化物(TEHDAC); 氯化四甲基铵(TMAC); 六癸基三甲基铵氯化物(TMHDAC)和辛基三甲基铵氯化物(TMOAC); 更优选含有以上所提的季铵盐或磷盐; 然后

-(c) 在氮气下, 回流下加热该反应混合物; 从而生成式(1.0.0)化合物:

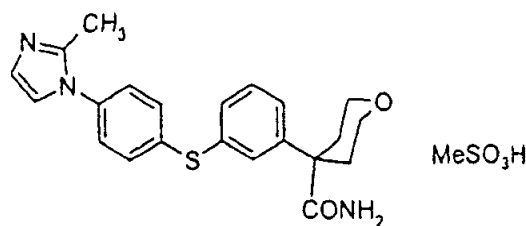


(1.0.0)

20

然后,

-(d) 形成该式(1.0.0)化合物的浓甲醇溶液, 优选通过活性炭过滤该溶液, 然后再向该滤液中加入甲磺酸, MeSO_3H ; 接着进一步浓缩, 并向其中依次加入乙酸乙酯直至分离出含有基本纯品的式(1.0.1)的甲磺酸盐的晶体产物:



(1.0.1)

5

或者, 然后

-(e) 形成该式(1.0.0)化合物的浓甲醇溶液, 然后再向其中加入甲磺酸, MeSO_3H ; 接着优选通过活性炭过滤该混合液, 然后再进一步浓缩, 并向其中依次加入乙酸乙酯直至分离出含有基本纯品的式(1.0.1)的甲磺酸盐的晶体产物。

10

甲磺酸盐形成的优选方法是形成也含有甲磺酸, MeSO_3H 的该式(1.0.0)化合物的浓缩甲醇溶液; 然后过滤。已发现该方法能使反应过程的体积明显降低, 并能降低终产物中残留钯的量。在形成式(1.0.1)的甲磺酸盐过程中, 以上所述甲醇重结晶的主要目的是除去终产物中过滤步骤不能除去的任何残留钯, 优选用活性炭进行。

15

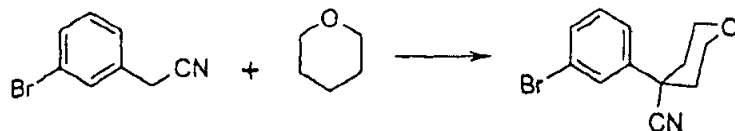
大家了解, 用本领域的技术和知识可以很容易改变上述制备式(1.0.0)化合物的甲磺酸盐的方法而制备式(1.0.0)化合物的其它的、类似的磺酸盐, 特别是甲苯磺酸盐。

本发明的方法、新中间体和终产物可以通过显示其进行的详细内容的工作实施例说明来更好地理解。但是, 以下本发明优选实施方案的实施例仅作说明的目的, 并不在任何方面限制本发明的范围, 本发明范围在其后的权利说明中提出。

20

实施例 1

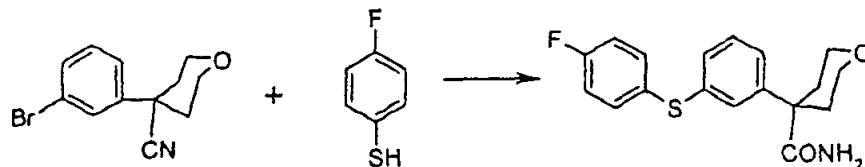
合成四氢-4-(3-溴代苯基)-2H-吡喃-4-腈



将由 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI 市售提供的 3-溴代
 5 苯基乙腈(20.0 g, 102mmol, 1eq.)、四氢吡喃(120 ml)、40%氢氧化钠
 水溶液(180 ml, mmol, eq.)、硫酸氢四丁基铵(3.46 g, mmol, 0.1eq.) 在
 回流沸腾的反应瓶中搅拌。然后, 在室温 20-25℃、搅拌下, 加入 2,2'-
 二氯乙醚(13.75 ml, 117.3 mmol, 0.1eq.)。在大约 64℃下, 将得到的
 反应混合液回流沸腾 5-8 小时。再将该反应混合液冷却至室温, 加入
 10 乙酸乙酯(154 ml)。分离下层水溶液, 将有机层蒸发得到红色油状液。
 向该油状液中加入异丙醇(100 ml)和水(10 ml), 然后在 0℃下, 搅拌
 过夜得到结晶淤浆。将该结晶淤浆真空过滤, 用异丙醇(2 x 20 ml)洗
 涤。在 40-45℃下, 真空干燥该白色结晶性固体。得到 18.57 g (68.4%);
 mp 82-85℃; m/z 267 (m+1); ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.75 (s,
 15 1H), 7.6 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.14 (m, 4H).

实施例 2

合成四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



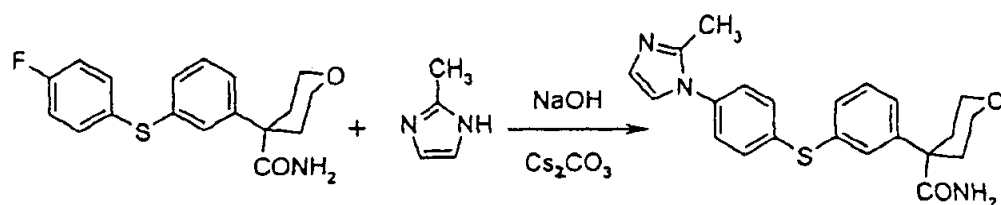
20

将丙-2-醇(311 ml)、四氢-4-(3-溴代苯基)-2H-吡喃-4-腈(51.91
 g, 0.195 mol, 1 eq.)、氢氧化钾(25.16 g, 0.39 mol, 2 eq.)、水(4 ml, 0.39

mol, 2 eq.)、四(三苯膦)钯(0) (2.26 g, 0.00195 mol, 0.01eq.)和 4-氟代苯硫酚(25 g, 0.195 mol, 1 eq.)加入到通氮气的回流沸腾的反应瓶中。在大约 82℃下, 将得到的反应混合液回流沸腾 20-24 小时。然后, 将该反应混合液冷却至室温, 20-25℃, 加入水(315 ml)得到浆状液。过滤分离该粗产物, 用 1:1 的水:丙-2-醇(125 ml)洗涤, 抽气干燥。将干燥的粗产物溶于甲醇(1900 ml)中, 在回流温度, 大约 60℃下, 用活性炭, Darco KB-B (2.5 g)和 Celite 助滤物(10 g)处理 20 分钟, 滤出活性炭和助滤物。将该滤饼用热甲醇(200 ml)洗涤, 再将该洗液与主滤液合并。将含有产物的合并滤液和洗液通过蒸馏浓缩至大约 700 ml 的体积。再将该浓缩液冷却至 10-0℃, 在该温度范围内成粒 1-3 小时产生晶型。过滤分离该结晶产物, 用冷甲醇(125 ml)洗涤, 然后在 40-45℃下真空干燥。得到 40.2 g (62.2%); mp 175-178℃; m/z 332 (m+1); ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.37 (m, 8H), 7.11 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.77 (m, 2H); IR (漂移) ν_{max} 3394, 3198, 3078, 3014, 2970, 2931, 2880, 2824, 1681, 1664, 1664, 1623, 1588, 1569.

实施例 3

用固体 NaOH 和 Cs₂CO₃ 合成四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺

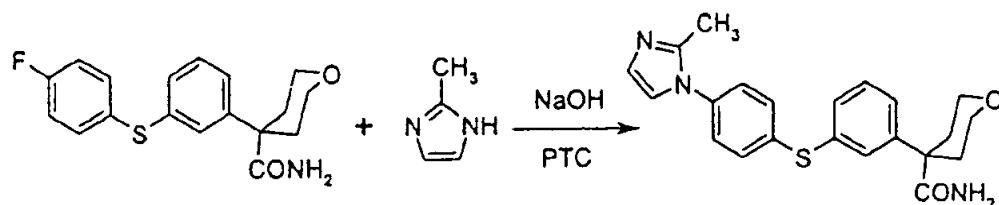


将四氢-4-[3-(4-氟苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(25.0 g, 75.4 mmol, 1 eq.)、二甲亚砜(250 ml, 10 体积)、2-甲基咪唑(12.39 g, 150.9 mmol, 2 eq.)、氢氧化钠(6.03 g, 150.9 mmol, 2.0 eq.)和碳酸铯(1.23

g, 0.38 mmol, 0.005 eq.)加入到通氮气的回流沸腾的反应瓶中。在氮气下, 在 125-130℃下, 将该反应混合液加热 17-24 小时。反应完成后, 冷却(<30℃), 用水(250 ml, 10 体积)猝灭该反应, 形成沉淀。加入水期间, 观察到升温 10-15℃。将此形成的反应淤浆冷却至室温(15-25℃), 然后粒化 1 小时。真空过滤分离该产物, 用水(140 ml, 5.6 体积)洗涤。在 40-45℃下, 将该产物真空干燥过夜。得到的产物量为 29.4 g, 收率 99%。该产物分析数据如下: mp 198-200℃; m/z 396 (m+1); ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.41 (m, 10H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.75 (m, 2H); IR (漂移) ν_{max} 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528。

实施例 4

用固体 NaOH 和相转移催化剂合成四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺

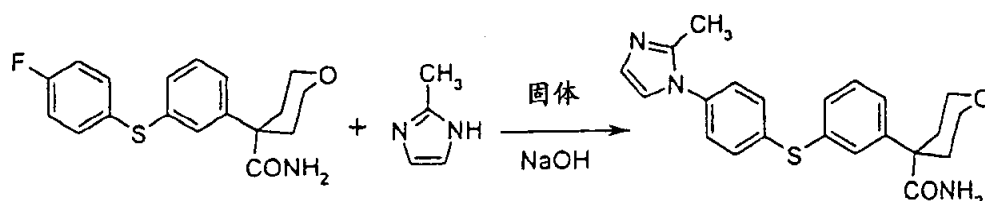


将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(25.0 g, 75.4 mmol, 1 eq.)、二甲亚砜(250 ml, 10 体积)、2-甲基咪唑(12.39 g, 150.9 mmol, 2 eq.)、氢氧化钠(6.03 g, 150.9 mmol, 2.0 eq.)和氯化四正丁基铵(TBAC)(0.210 g, 0.75 mmol, 0.05 eq.)加入到通氮气的回流沸腾的反应瓶中。在氮气下, 在 125-130℃下, 将该反应混合液加热 17-24 小时。反应完成后, 冷却至(<30℃), 用水(250 ml, 10 体积)猝灭该反应, 形成沉淀。加入水期间, 观察到升温 10-15℃。将此形成的反应淤浆冷却至室温(15-25℃), 然后粒化 1 小时。真空过滤分离

该产物，用水(140 ml, 5.6 体积)洗涤。在 40-45℃ 下，将该产物真空干燥过夜。得到的产物量为 27.6 g，收率 93.0%。该产物分析数据如下：mp 198-200℃；m/z 396 (m+1)；¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.41 (m, 10H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)；IR (漂移) $\nu_{\max}$ 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528.

实施例 5

单独用固体 NaOH 合成四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(6.5 g, 19.6 mmol, 1 eq.)、二甲亚砜(65 ml, 10 体积)、2-甲基咪唑(3.22 g, 39.23 mmol, 2.0 eq)和氢氧化钠(1.57 g, 39.23 mmol, 2.0 eq.)加入到通氮气的回流沸腾的反应瓶中。在氮气下，在 125-130℃ 下，将该反应混合液加热 4-6 小时。反应完成后，冷却至(<30℃)，用水(65 ml, 10 体积)猝灭该反应，形成沉淀。加入水期间，观察到升温 10-15℃。将此形成的反应淤浆冷却至室温(15-25℃)，然后粒化 1 小时。真空过滤分离该产物，用水(80 ml, 12.3 体积)洗涤。在 40-45℃ 下，将该产物真空干燥过夜。得到的产物量为 6.98 g，收率 90.4%。该产物分析数据如下：mp 198-200℃；m/z 396 (m+1)；¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.41 (m, 10H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)；IR (漂移) $\nu_{\max}$ 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569,

1528.

实施例 6

四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺的甲磺酸盐形成

5 将甲醇(640 ml, 40 体积)、通过实施例 3 的方法制备的四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(16.0 g, 40.7 mmol, 1.0 eq.)、活性炭, Darco KB-B (0.80 g)和助滤物, Celite (2.4 g)加入到回流下沸腾的反应瓶中。在大约 66℃下, 将该混合液加热回流至溶解该有机作用物。将该反应瓶的内容物冷却至 55-60℃的温度范围内, 在 55-60℃的温度范围内, 过滤除去该活性炭和助滤剂。将残留物用甲醇(50 ml)洗涤, 再将该洗液与初滤液合并。在大气压力下, 将如此得到的澄清的合并的滤液和洗液通过蒸馏浓缩至大约 700 ml 的体积。向该浓甲醇溶液中加入甲磺酸(4.1 g, 15 42.7 mmol, 1.05 eq.)。再在大气压力下, 将该得到的溶液通过蒸馏浓缩至大约 250 ml 的体积, 分两等份加入乙酸乙酯(500 ml), 每次乙酸乙酯加入完毕后, 通过蒸馏将净体积浓缩至 250 ml。将得到的结晶淤浆冷却至室温, 15-25℃, 在 15-25℃温度范围内, 成粒 4-16 小时。过滤分离该白色结晶性产物, 用乙酸乙酯(135 ml)洗涤, 在 40-50℃下, 将该产物真空干燥。得到 18.39 g, 92.3%。将如此得到的该盐通过以下表 3 中给出具有主峰的 X-射线粉末衍射图定性。

20

表 3

峰号	2 θ (GK. Theta) $^{\circ}$	D 间距 (Å)	峰号	2 θ (GK. Theta) $^{\circ}$	D 间距 (Å)
1	6.5	13.6	20	24.0	3.7
2	9.1	9.7	21	24.55	3.6
3	13.35	6.6	22	25.4	3.5
4	14.2	6.2	23	26.1	3.4
5	14.4	6.1	24	26.7	3.3
6	15.1	5.9	25	27.7	3.2
7	15.4	5.7	26	28.65	3.1
8	16.0	5.5	27	29.3	3.0
9	16.7	5.3	28	30.0	3.0
10	17.2	5.1	29	30.5	2.9
11	17.85	5.0	30	31.7	2.8
12	18.25	4.85	31	32.8	2.7
13	19.0	4.7	32	33.8	2.65
14	19.9	4.4	33	35.3	2.5
15	21.0	4.2	34	36.0	2.5
16	22.0	4.0	35	36.7	2.4
17	22.3	4.0	36	37.6	2.4
18	22.9	3.9	37	39.2	2.3
19	23.6	3.8			

实施例 7

四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺的重结晶

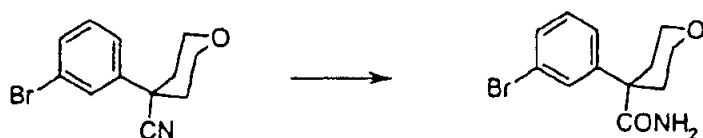
将甲醇(3200 ml, 40 体积)、通过实施例 3 的方法制备的四氢-4-{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(80.2 g)、活性炭, Darco KB-B (4.0 g)和助滤物, Celite (10 g)加入到回流下沸腾的反应瓶中。在大约 66℃下, 将该混合液加热回流至溶

解该有机作用物。将该反应瓶的内容物冷却至 55-60℃ 的温度范围内，在 55-60℃ 的温度范围内，过滤除去该活性炭和助滤剂。将残留物用甲醇(300 ml)洗涤，再将该洗液与初滤液合并。在大气压力下，将如此得到的澄清的合并的滤液和洗液通过蒸馏浓缩至大约 1000 ml 的体积。将如此得到的浓甲醇液冷却至 3-7℃ 的温度范围以产生产物结晶，在该温度范围内，成粒 6-24 小时。过滤分离该白色结晶产物，在 40-45℃ 下真空干燥。得到 70.3 g, 87.7%。mp 198-200℃; m/z 396 (m+1); 光谱数据如实施例 3。

10

实施例 8

合成四氢-4-(3-溴代苯基)-2H-吡喃-4-甲酰胺

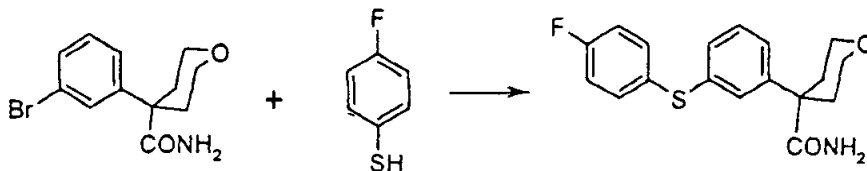


将丙-2-醇(100 ml)、四氢-4-(3-溴代苯基)-2H-吡喃-4-腈(20.0 g, 0.075 mol, 1 eq.)、氢氧化钾(13.74 g, 0.245 mol, 3.26 eq.)加入到通氮气的回流沸腾的反应瓶中，在通氮气、搅拌下，将该反应混合液加热回流(大约 82℃ 下)5-6 小时。反应完成后，将该混合液冷却(<30℃)，用水(100 ml)猝灭该反应。将得到的淤浆过滤，再将该产物残留物用水(30 ml)洗涤，在 45-50℃ 下真空干燥得到白色固体。收率: 19.05 g (89.2%); mp 245-247℃; m/z 285 (m+1); ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.43 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.44 (d, 2H), 1.79 (m, 2H); IR (漂移) ν_{max} 3363, 3174, 3062, 2973, 2935, 2879, 2828, 1685, 1631, 1588.

20

实施例 9

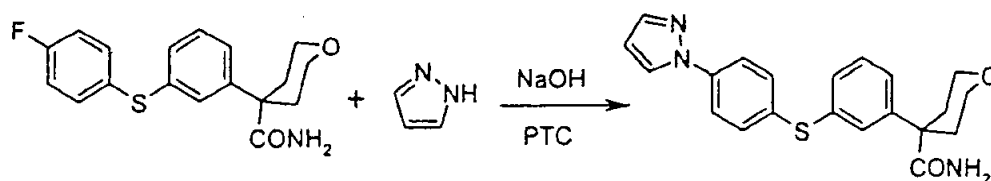
合成四氢-4-[3-(4-氟代苯基)硫代]苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



将丁-1-醇(8 ml)、四氢-4-(3-溴代苯基)-2H-吡喃-4-甲酰胺(2.97 g, 10.45 mmol, 1 eq.)、叔丁醇钾(2.34 g, 20.9 mmol, 2 eq.)、水(4 ml, 0.39 mol, 2 eq.)、四(三苯膦)钯(0) (0.242 g, 0.209 mmol, 0.02 eq.)和 4-氟代苯硫酚(1.34 g, 10.45 mmol, 1 eq.)加入到通氮气的回流沸腾的反应瓶中。在大约 100℃ 下, 将得到的反应混合液加热 8-10 小时直至反应完成。将该反应混合液冷却至室温, 20-25℃, 加入丁-1-醇(10 ml)得到浆状液。过滤分离该粗产物, 用丁-1-醇(3 ml)洗涤, 抽气干燥。将干燥的粗产物于甲醇(15 ml)中搅拌, 将所得淤浆过滤, 再将产物滤饼用甲醇(5 ml)洗涤, 在 40-45℃ 下真空干燥。在丙-2-醇(45 ml)中, 将部分纯化的产物加热回流 30 分钟, 冷却, 将得到的浆状液过滤, 用丙-2-醇(5 ml)洗涤产物滤饼, 在 40-45℃ 下真空干燥。在 20-25℃ 下, 将得到的固体(3.22g)通过在四氢呋喃(240 ml)中搅拌进一步纯化。过滤除去不溶性固体杂质, 将含产物的滤液浓缩至 20 ml, 再用庚烷(20 ml)处理。过滤得到的该产物淤浆, 产物滤饼用庚烷(8 ml)洗涤, 然后在 40-45℃ 下真空干燥。得到 1.62 g (46.8%); mp 175-178℃; m/z 332 (m+1); 光谱数据如实施例 2。

实施例 10

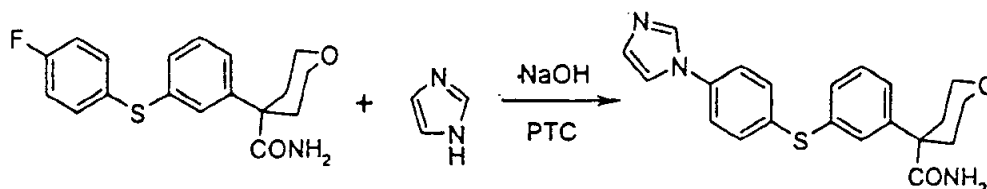
用固体 NaOH 和相转移催化剂合成四氢-4-{3-[4-(1H-吡唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



- 5 在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO(50 ml, 10 体积)、吡唑(2.05 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)、氢氧化钠(1.21 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)和氯化四正丁基铵(0.042 g, 0.151 mmol, 0.01 eq.)搅拌 2-6 小时。反应完成后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)猝灭反应。形成沉淀，升温 20-25℃。将该猝灭的反应混合物冷却至室温，然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后再在 60℃下，将该产物再在水(55 ml, 11 体积)中制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温，搅拌 1 小时，然后真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将该白色固体置于 40℃的真空干燥箱中 24-48 小时。
- 10
- 15 得到的产物量为 5.42 g，收率 95%。该产物的分析确证了其提出的结构。

实施例 11

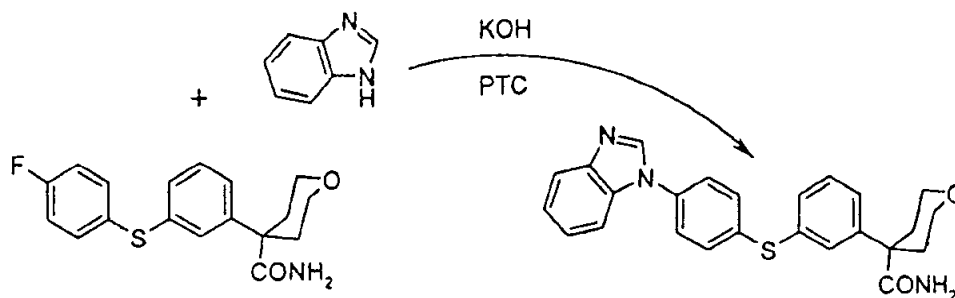
用固体 NaOH 和相转移催化剂合成四氢-4-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



- 5 在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO(50 ml, 10 体积)、咪唑(2.05 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)、氢氧化钠(1.21 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)和氯化四正丁基铵(0.042 g, 0.151 mmol, 0.01 eq.)搅拌 2-6 小时。完成后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)猝灭反应。
- 10 形成沉淀，升温 20-25℃。将该猝灭的反应混合物冷却至室温，然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后再在 60℃下，将该产物再在水(55 ml, 11 体积)中制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温，搅拌 1 小时，然后真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将该白色固体置于 40℃的真空干燥箱中 24-48 小时。得到的产物量为 5.35 g, 收率 93%。该产物的分析与其提出的结构一致。
- 15

实施例 12

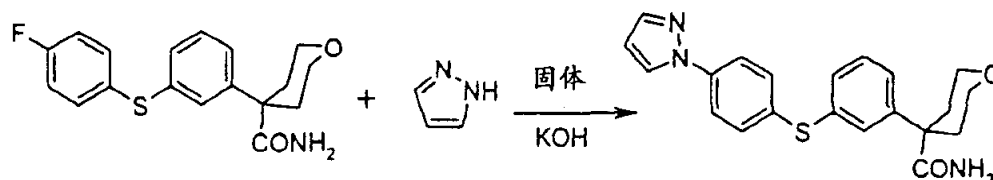
用固体 KOH 和相转移催化剂合成四氢-4-{3-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



- 5 在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO(50 ml, 10 体积)、苯并咪唑(3.56 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)、氢氧化钾^{*}(1.96 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)和氯化四正丁基铵(0.042 g, 0.151 mmol, 0.01 eq.)搅拌 2-6 小时。完成后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)猝灭反应。形成沉淀，升温 20-25℃。将该猝灭的反应混合物冷却至室温，
- 10 然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后再在 60℃下，将该产物在水(55 ml, 11 体积)中再制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温，再搅拌 1 小时，然后真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将该淡棕色固体置于 40℃的真空干燥箱中 24-48 小时。
- 15 得到的产物量为 6.34 g，收率 98%。该产物的分析与其提出的结构一致。^{*}KOH 含有 12%的水。

实施例 13

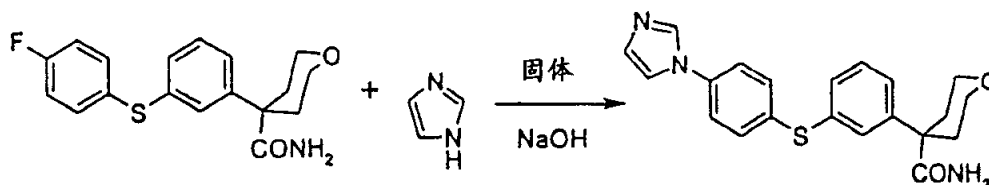
单独用固体 KOH 合成四氢-4-{3-[4-(1H-吡唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



- 5 在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO(50 ml, 10 体积)、吡唑(2.05 g, 30.17 mmol, 2.0 eq)和氢氧化钾^{*}(1.96 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)搅拌 22-24 小时。完成后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)猝灭反应。形成沉淀，升温 20-25℃。将该猝灭的反应
- 10 混合物冷却至室温，然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后在 60℃下，将该产物在水(55 ml, 11 体积)中再制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温，再搅拌 1 小时，然后真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将该白色固体置于 40℃的真
- 15 空干燥箱中 24-48 小时。得到的产物量为 5.53 g，收率 97%。该产物的分析证实其提出的结构。^{*}KOH 含有 12%的水。

实施例 14

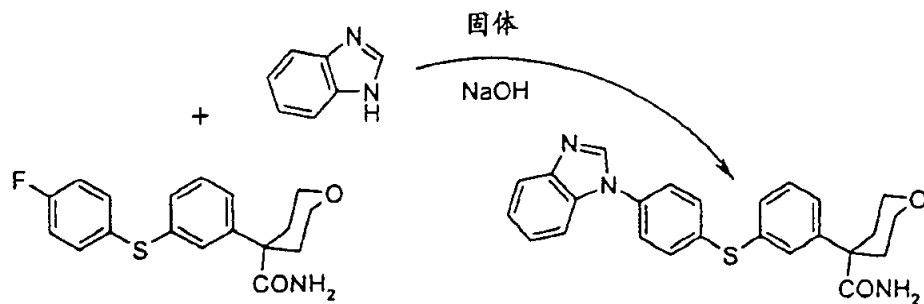
单独用固体 NaOH 合成四氢-4-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO(50 ml, 10 体积)、咪唑(2.05 g, 30.17 mmol, 2.0 eq)和氢氧化钠(1.21 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)搅拌 22-24 小时。完成后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)猝灭反应。形成沉淀，升温 20-25℃。将该猝灭的反应混合物冷却至室温，然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后在 60℃下，将该产物在水(55 ml, 11 体积)中制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温，再搅拌 1 小时，然后真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将该白色固体置于 40℃的真空干燥箱中 24-48 小时。得到的产物量为 4.87 g，收率 85%。该产物的分析与其提出的结构一致。

实施例 15

单独用固体 NaOH 合成四氢-4-{3-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



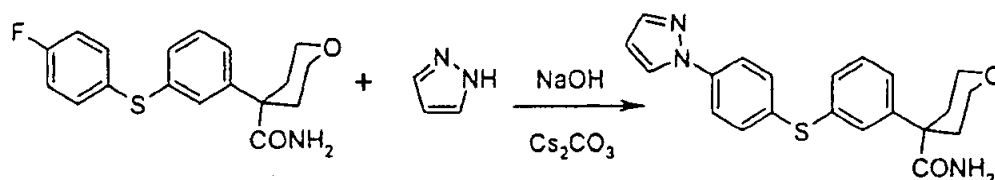
在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO(50 ml, 10 体积)、苯并咪唑(3.56 g, 30.17 mmol, 2.0 eq)和氢氧化钠(1.21 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)搅拌 22-24 小时。完成后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)猝灭反应。形成沉淀，升温 20-25℃。将该猝灭的反应混合物冷却至室温，然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后再在 60℃下，将该产物在水(55 ml, 11 体

积)中再制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温, 再搅拌 1 小时, 然后真空过滤, 用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将该淡棕色固体置于 40℃ 的真空干燥箱中 24-48 小时。得到的产物量为 6.27 g, 收率 97%。该产物的分析与其提出的结构一致。

5

实施例 16

用固体 NaOH 和 Cs_2CO_3 催化剂合成四氢-4-{3-[4-(1H-吡唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



10

在 140℃、通氮气下, 将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO (50 ml, 10 体积)、吡唑(2.05 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)、氢氧化钠(1.21 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)和碳酸铯(催化剂)(0.246 g, 0.754 mmol, 0.05 eq.)搅拌 4-6 小时。

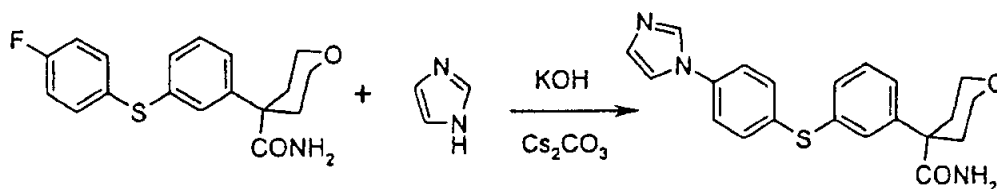
15

加入完毕后, 将该反应物冷却至(<30℃), 用水(50 ml, 10 体积)猝灭该反应。产生沉淀, 升温 20-25℃。将猝灭的该反应混合液冷却至室温, 然后粒化 1 小时, 真空过滤, 用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后在 60℃下, 在水(55 ml, 11 体积)中再制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温, 搅拌 1 小时, 然后真空过滤, 用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将白色固体置于 40℃真空箱中 24-48 小时。得到的产物量为 5.53 g, 收率 97%。该产物分析证实了其提出的结构。

20

实施例 17

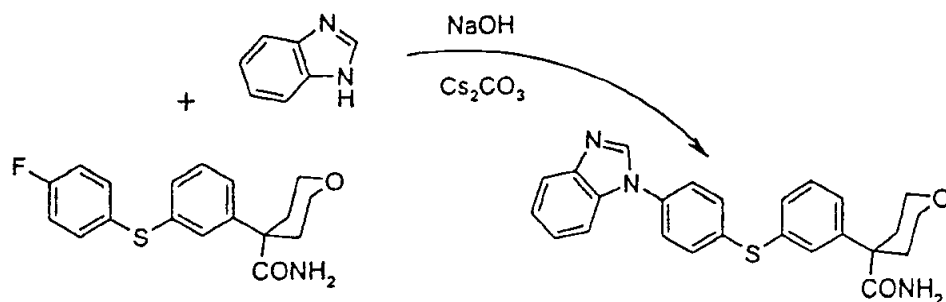
用固体 KOH 和 Cs_2CO_3 催化剂合成四氢-4-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)-苯基]-
硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



- 5 在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-
吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq)、DMSO (50 ml, 10 体积)、
咪唑(2.05 g, 30.17 mmol, 2.0 eq)、氢氧化钾^{*}(1.96 g, 30.17 mmol,
2.0 eq.)和碳酸铯(催化剂)(0.246 g, 0.754 mmol, 0.05 eq.)搅拌 4-6 小
10 时。加入完毕后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)
猝灭该反应。产生沉淀，升温 20-25℃。将猝灭的该反应混合液冷却
至室温，然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得
到产物。然后在 60℃下，在水(55 ml, 11 体积)中再制成淤浆 1 小时。
将该淤浆冷却至室温，搅拌 1 小时，然后真空过滤，用水(28 ml, 5.6
15 体积)漂洗。将白色固体置于 40℃真空箱中 24-48 小时。得到的产物
量为 5.29 g, 收率 92%。该产物分析与其提出结构一致。^{*}KOH 含有
12%的水。

实施例 18

用固体 NaOH 和 Cs_2CO_3 催化剂合成四氢-4-{3-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)-苯基]-硫代}-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺



- 5 在 140℃、通氮气下，将四氢-4-[3-(4-氟代苯基)-硫代]-苯基-2H-吡喃-4-甲酰胺(5.0 g, 15.09 mmol, 1 eq.)、DMSO (50 ml, 10 体积)、苯并咪唑(3.56 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)、氢氧化钠(1.21 g, 30.17 mmol, 2.0 eq.)和碳酸铯(催化剂)(0.246 g, 0.754 mmol, 0.05 eq.)搅拌 4-6 小时。加入完毕后，将该反应物冷却至(<30℃)，用水(50 ml, 10 体积)
- 10 猝灭该反应。产生沉淀，升温 20-25℃。将猝灭的该反应混合液冷却至室温，然后粒化 1 小时，真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)洗涤得到产物。然后在 60℃下，在水(55 ml, 11 体积)中再制成淤浆 1 小时。将该淤浆冷却至室温，搅拌 1 小时，然后真空过滤，用水(28 ml, 5.6 体积)漂洗。将淡棕色固体置于 40℃真空箱中 24-48 小时。得到的产物量为 6.27 g，收率 97%。该产物分析与其提出结构一致。
- 15