

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

C07D307/58

C07D307/60

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97194963.8

[43]公开日 1999 年 6 月 16 日

[11]公开号 CN 1219931A

[22]申请日 97.5.27 [21]申请号 97194963.8

[30]优先权

[32]96.5.31 [33]US [31]60/018,644

[32]96.6.21 [33]GB [31]9613110.7

[32]96.10.9 [33]US [31]60/028,108

[32]96.10.9 [33]US [31]60/028,109

[32]96.11.1 [33]GB [31]9622831.7

[32]96.11.1 [33]GB [31]9622816.8

[86]国际申请 PCT/US97/09193 97.5.27

[87]国际公布 WO97/45420 英 97.12.4

[85]进入国家阶段日期 98.11.25

[71]申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 K·罗森 R·P·沃兰特 何国杰

R·N·法尔 D·J·马特

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

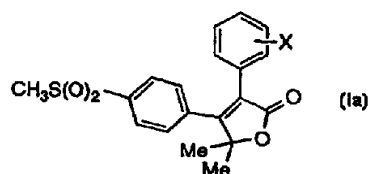
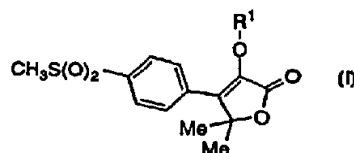
代理人 吴大建

权利要求书 20 页 说明书 31 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备用作 COX-2 抑制剂的苯基杂环类化合物的方法

[57]摘要

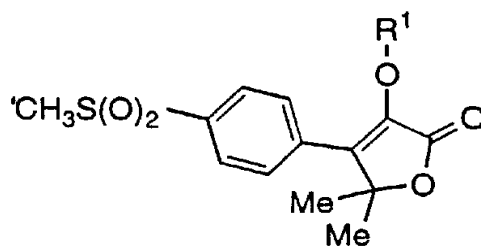
本发明包括制备用于治疗环加氧酶-2 介导的疾病的式(I)或(Ia)化合物的方法。



ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 制备式 I 化合物的方法:



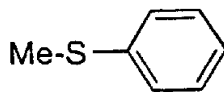
I

R<sup>1</sup> 选自:

- (a) 线性或支链 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (b) 一、二或三取代的苯基或萘基, 其中所述取代基选自:
  - (1) 氢,
  - (2) 卤素,
  - (3) C<sub>1-3</sub> 烷氧基,
  - (4) CN,
  - (5) C<sub>1-3</sub> 氟代烷基
  - (6) C<sub>1-3</sub> 烷基
  - (7) -CO<sub>2</sub>H,

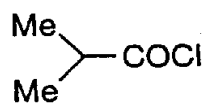
该方法包括:

- (a) 在 Lewis 酸存在下, 在非反应性溶剂中, 使苯硫基甲烷

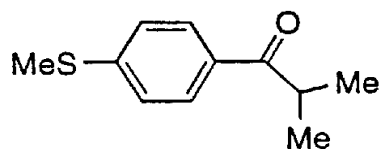


1

与异丁酰氯反应



5 得到化合物 2

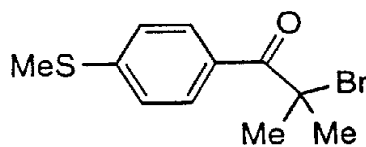


10

2

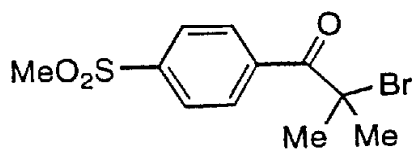
(b)在第二种溶剂例如乙酸乙酯存在下,在非反应性溶剂(如上所义)中,使化合物 2 与溴化试剂产生溴化反应得到化合物 3

15



3

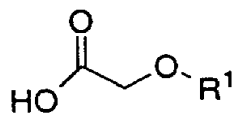
20 (c)任选在适当的催化剂存在下,在非反应性溶剂(如上所义)中,用氧化剂氧化化合物 3 得到化合物 4



25

4

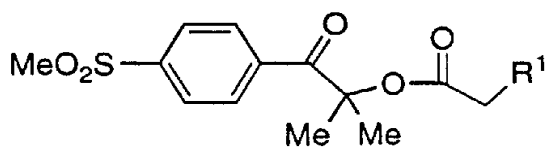
(d)在适当的碱存在下,在链烷醇溶剂中,使化合物 4 与化合物 5



5

5

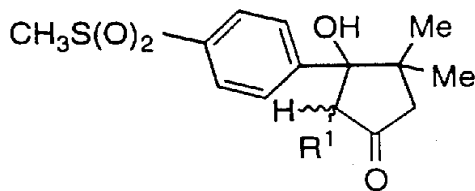
反应得到化合物 6



6

10

(e) 在非质子溶剂中, 使化合物 6 与强碱反应得到环化的式 7 化合物



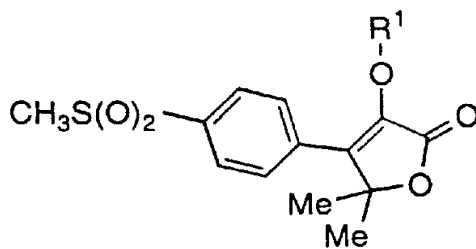
7

15

20

此后, 在水清除剂存在下脱水得到式 I 化合物。

2. 制备式 I 化合物的方法:



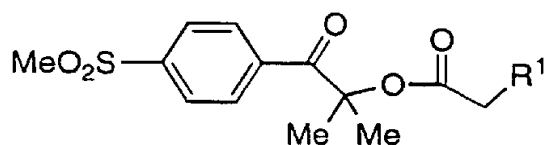
25

R<sup>1</sup> 选自:

- (a) 线性或支链 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (b) 一、二或三取代的苯基或萘基, 其中所述取代基选自:
  - (1) 氢,
  - (2) 卤素,
  - (3) C<sub>1-3</sub> 烷氧基,
  - (4) CN,
  - (5) C<sub>1-3</sub> 氟代烷基
  - (6) C<sub>1-3</sub> 烷基
  - (7) -CO<sub>2</sub>H,

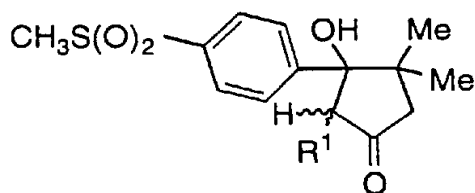
该方法包括:

- (e) 在非质子溶剂中, 使化合物 6



6

与强碱反应得到环化的式 7 的化合物



7

此后, 在水清除剂存在下脱水得到式 I 化合物。

3. 权利要求 2 的方法, 其中所述水清除剂为三氟乙酸异丙酯。

4. 权利要求 2 的方法, 其中所述非质子溶剂为乙腈。

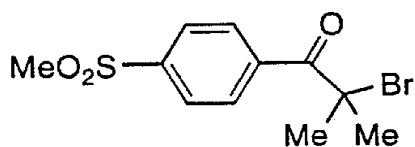
5. 权利要求 2 的方法, 其中所述强碱为 1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十

一-7-烯。

6. 权利要求2的方法, 其中所述水清除剂为三氟乙酸异丙酯; 所述非质子溶剂为乙腈和所述强碱为1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一-7-烯。

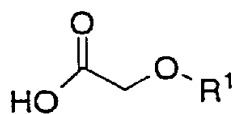
7. 权利要求6的方法, 其中R<sup>1</sup>为异丙基。

8. 权利要求2或7的方法, 制备式I化合物的方法包括下列步骤  
(d)在链烷醇溶剂中, 在适当的碱存在下, 使化合物4



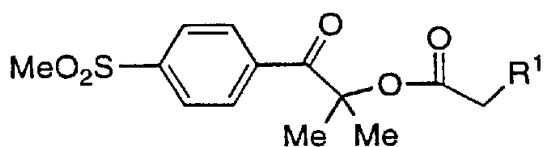
4

与化合物5反应



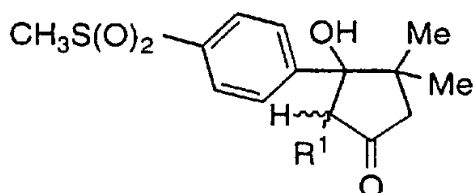
5

得到式6化合物



6

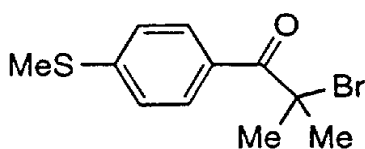
(e)在非质子溶剂中, 使化合物6与强碱反应得到环化的式7化合物



7

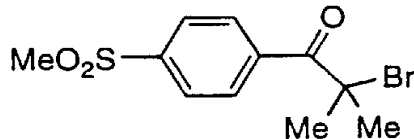
此后，在水清除剂存在下，脱水得到式 I 化合物。

- 5            9. 权利要求 8 的制备式 I 化合物的方法，包括 I 的步骤  
               (c) 任选在适当的催化剂存在下，在非反应性溶剂(如上所定义)  
               中，用氧化剂氧化化合物 3



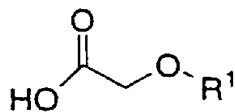
3

得到化合物 4



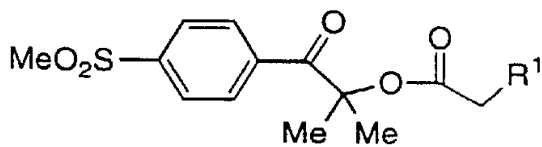
4

- (d) 在适当的碱存在下，在链烷醇溶剂中，使化合物 4 与化合物 5



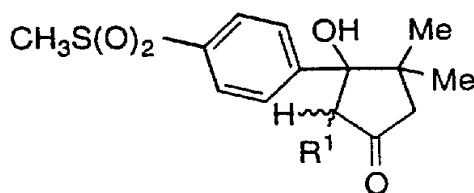
5

反应得到化合物 6



6

(e)在非质子溶剂中,使化合物 6 与强碱反应得到环化的式 7 化合物

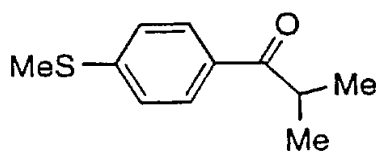


7

此后,在水清除剂存在下脱水得到式 I 化合物。

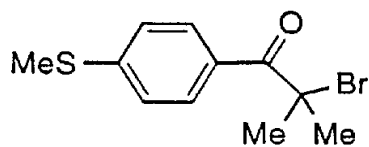
10. 权利要求 9 的方法用于制备式 I 化合物,包括下列步骤

(b)在第二种溶剂例如乙酸乙酯存在下,在非反应性溶剂中,使化合物 2



2

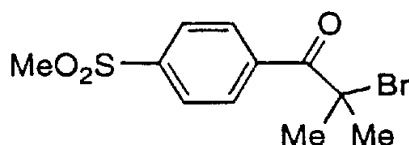
与溴化试剂产生溴化反应得到化合物 3



3

(c) 任选在适当的催化剂存在下，在非反应性溶剂中，用氧化剂氧化化合物 3 得到化合物 4

5

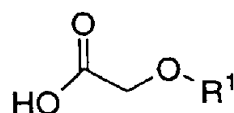


4

10

(d) 在适当的碱存在下，在链烷醇溶剂中，使化合物 4 与化合物 5

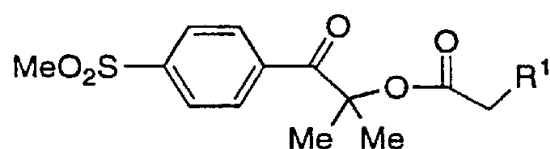
15



5

反应得到化合物 6

20

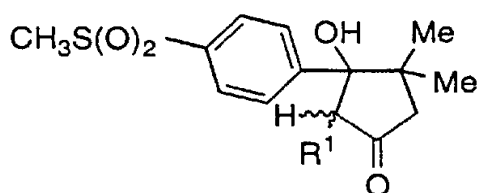


6

25

物

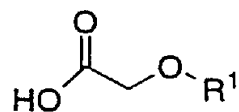
(e) 在非质子溶剂中，使化合物 6 与强碱反应得到环化的式 7 化合物



此后, 在水清除剂存在下脱水得到式 I 化合物。

5

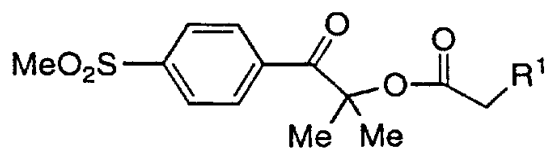
11. 下式的化合物



5

10

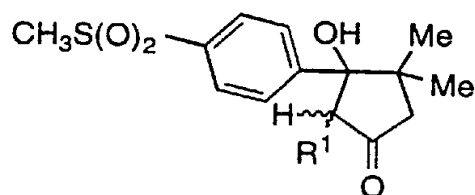
或



6

15

或



7

20

25

R<sup>1</sup> 选自:

(a) 线性或支链 C<sub>1-6</sub> 烷基,

(b) 一、二或三取代的苯基或萘基, 其中所述取代基选自:

(1) 氢,

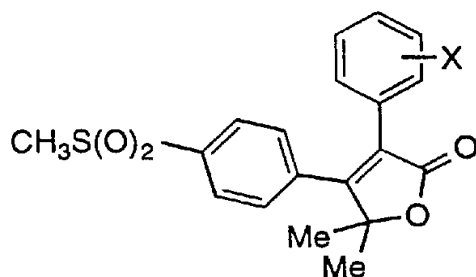
- (2) 卤素,  
 (3) C<sub>1-3</sub> 烷氧基,  
 (4) CN,  
 (5) C<sub>1-3</sub> 氟代烷基  
 (6) C<sub>1-3</sub> 烷基  
 (7) -CO<sub>2</sub>H,

5

12. 权利要求 11 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 为异丙基.

13. 制备式 Ia 化合物的方法

10



15

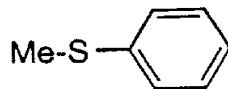
Ia

X 为 H、氟或氯, 其中有 1、2 或 3 个基团 X;

该方法包括:

(a) 在 Lewis 酸存在下, 在非反应性溶剂中, 使苯硫基甲烷

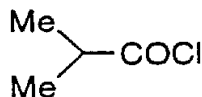
20



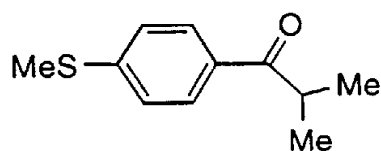
1

25

与异丁酰氯反应

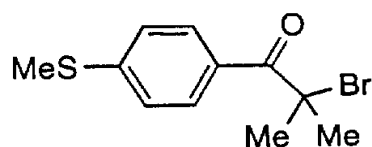


得到化合物 2



2

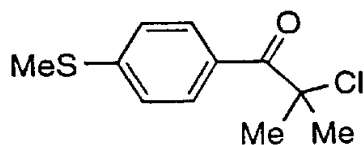
(b)在第二种溶剂存在下, 在非反应性溶剂(如上所定义)中, 用溴化试剂使化合物 2 溴化得到化合物 3



3

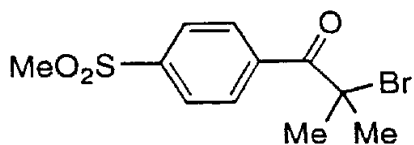
或

在第二种溶剂存在下, 在非反应性溶剂(如上所定义)中, 用氯化试剂使化合物 2 氯化得到化合物 3



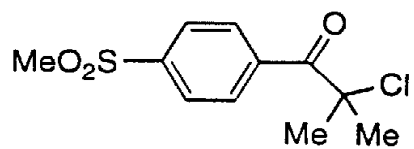
3a

(c)任选在适当的催化剂存在下, 在非反应性溶剂(如上所定义)中, 用氧化剂氧化化合物 3 或 3a 得到化合物 4



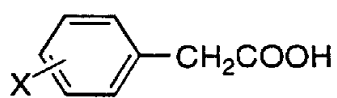
4

或



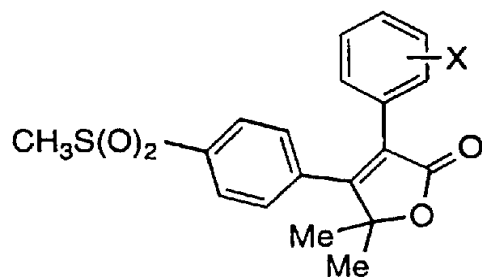
4a

(d)在适当的碱存在下, 在链烷醇溶剂中, 使化合物 4 或 4a 与化合物 5



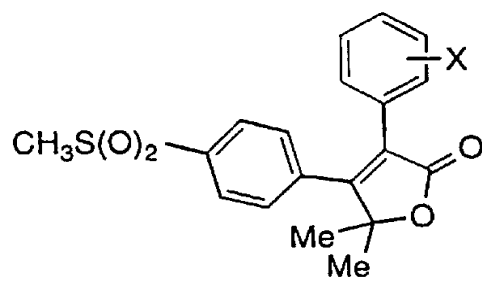
5a

反应得到式 Ia 化合物



Ia

#### 14. 制备式 Ia 化合物的方法



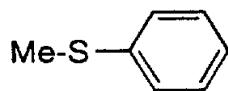
Ia

X 为氟或氯;

该方法包括:

(a)在 Lewis 酸存在下, 在非反应性溶剂中, 使苯硫基甲烷

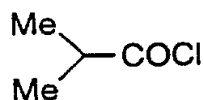
5



1

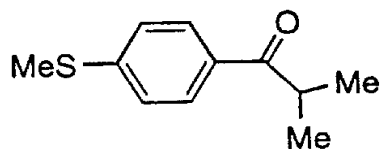
10

与异丁酰氯反应



15

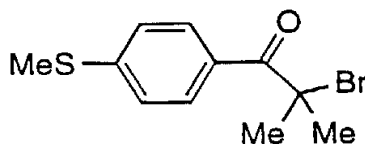
得到化合物 2



2

20

(b)在第二种溶剂存在下, 在非反应性溶剂(如上所定义)中, 用溴化试剂使化合物 2 溴化得到化合物 3

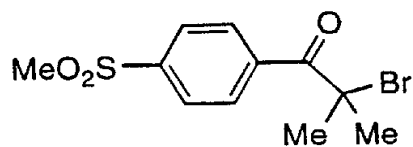


3

25

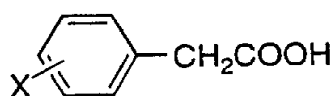
(c)任选在适当的催化剂存在下, 在非反应性溶剂(如上所定义)

中，用氧化剂氧化化合物 3 得到化合物 4



4

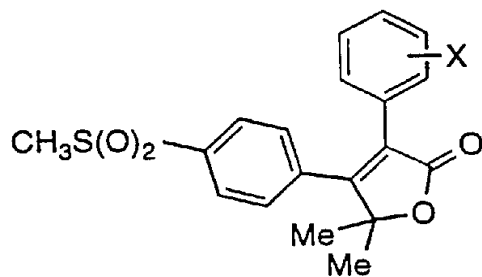
(d)在适当的碱存在下，在链烷醇溶剂中，使化合物 4 与化合物 5a



5a

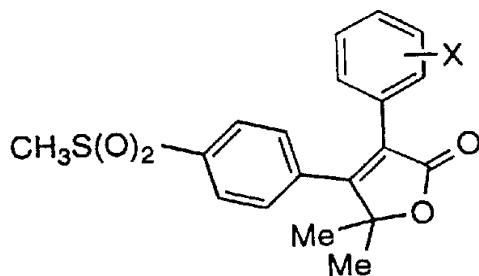
其中 X 为 F 或 Cl;

反应得到式 I 化合物



Ia

### 15. 制备式 Ia 化合物的方法



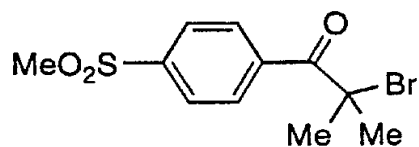
Ia

X 为氟或氯;

该方法包括:

(d)在链烷醇溶剂中, 在适当的碱存在下, 使化合物 4

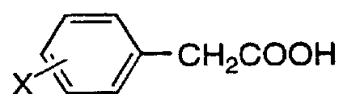
5



4

10

与化合物 5



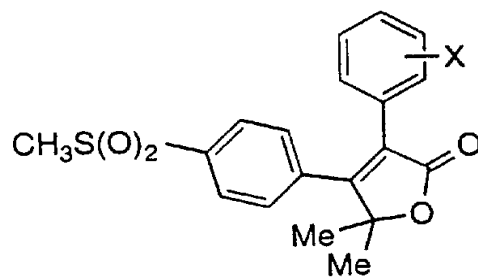
5

15

其中 X 为 F 或 Cl;

反应得到式 Ia 化合物

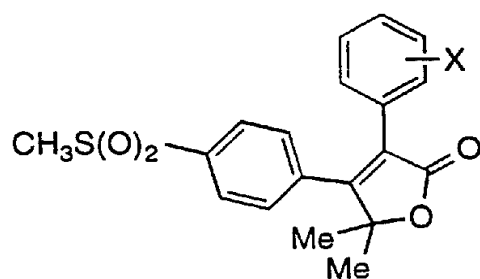
20



Ia

25

16. 权利要求 15 的方法用于制备式 Ia 化合物

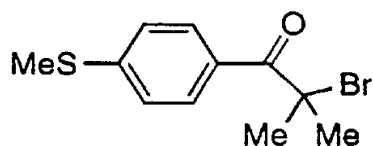


Ia

X 为氟或氯;

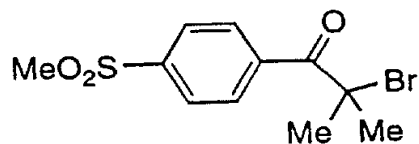
该方法包括:

(c)任选在适当的催化剂存在下, 在非反应性溶剂中, 用氧化剂氧化化合物 3



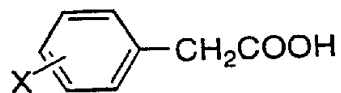
3

得到化合物 4



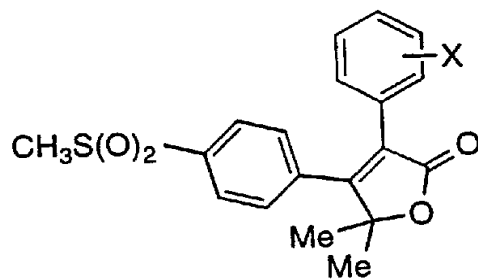
4

(d)在适当的碱存在下, 在链烷醇溶剂中, 使化合物 4 与化合物 5a



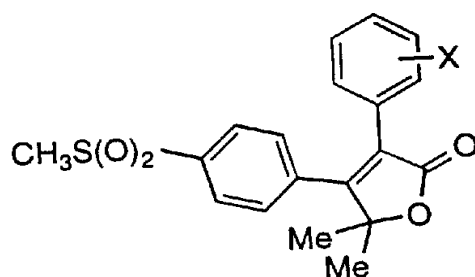
5a

反应得到下式化合物



Ia

17. 权利要求 16 的方法用于制备式 Ia 化合物



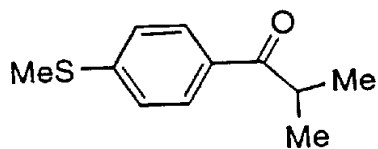
Ia

X 为氟或氯;

该方法包括:

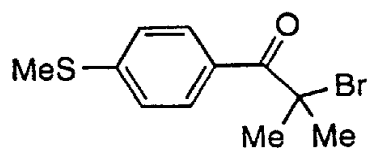
(b)在第二溶剂存在下, 在非反应性溶剂中, 用溴化剂溴化化合物

2



2

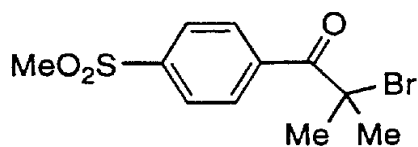
得到化合物 3



3

5

(c)任选在适当的催化剂存在下，在非反应性溶剂中，用氧化剂氧化化合物 3 得到化合物 4

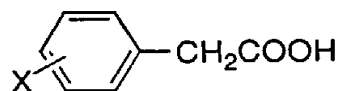


4

10

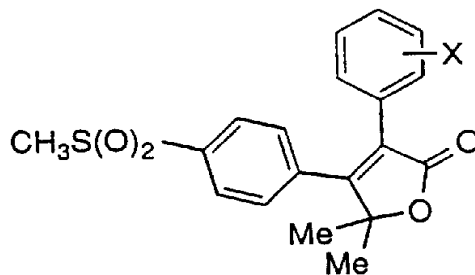
15

(d)在适当的碱存在下，在链烷醇溶剂中，使化合物 4 与化合物 5a



5a

反应得到下式化合物



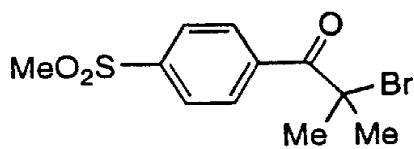
Ia

20

25

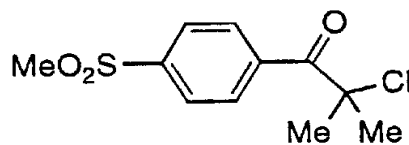
18. 权利要求 14、15、16 或 17 的方法，其中 X 为 3-氟代。

19. 制备式 4 或 4a 化合物的方法



4

5



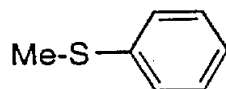
或

4a

该方法包括:

10

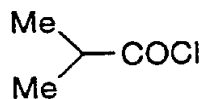
(a)在 Lewis 酸存在下, 在非反应性溶剂中, 使苯硫基甲烷



1

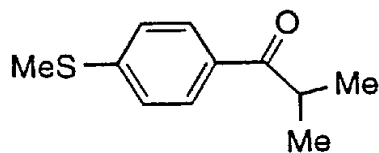
15

与异丁酰氯



反应, 得到化合物 2

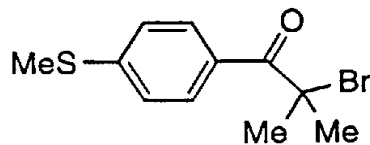
20



2

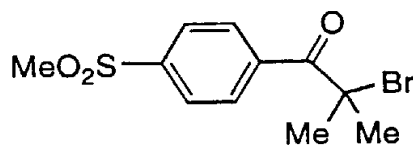
25

(b)在第二种溶剂存在下, 在非反应性溶剂(如上所定义)中, 使化合物 2 与溴化试剂产生溴化反应得到化合物 3



3

(c)任选在适当的催化剂存在下，在非反应性溶剂(如上所定义)中，用氧化剂氧化化合物 3 得到化合物 4



4

20. 权利要求 19 的方法，其中所述非反应性溶剂为环己烷或邻-二氯苯。

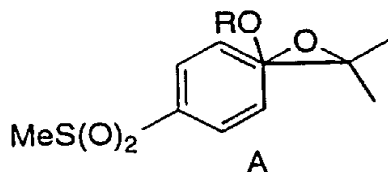
21. 权利要求 19 的方法，其中所述 Lewis 酸为三氯化铝。

22. 权利要求 19 的方法，其中所述溴化剂为溴。

23. 权利要求 19 的方法，其中所述氧化剂为过氧化氢。

24. 权利要求 19 的方法，其中 X 为 3-氟代。

25. 下式的化合物



其中 R 为 C<sub>1-6</sub> 烷基。

26. 权利要求 25 的化合物，其中 R 为乙基。

# 说明书

## 制备用作 COX-2 抑制剂的苯基杂环类化合物的方法

### 5 本发明的背景

本发明涉及制备某些抗炎化合物的方法。具体地讲，本申请涉及制备在下面公开的式 I 和 Ia 化合物的方法，这些化合物为有效的环加氧酶-2 抑制剂。

10 非甾体抗炎药物具有抗炎、镇痛或解热活性，并且通过抑制前列腺素 G/H 合成酶(也已知为环加氧酶)从而抑制激素诱导的子宫收缩和部分类型的癌的生长。到目前为止，仅仅鉴定了一种形式的环加氧酶，这相当于环加氧酶-1 或构成酶，最初在牛精囊中鉴定。最近，已经克隆、测序并鉴定了鸡、鼠和人来源的第二种诱导形式的环加氧酶(环加氧酶-2)基因。该酶同环加氧酶-1 显著不同，也已经克隆、测序并鉴定了羊、鼠和人来源的环加氧酶-1。第二种形式的环加氧酶，即环加氧酶-2 可被多种试剂如促细胞分离素、内毒素、激素、细胞因子和生长因子快速并容易地诱导。因为前列腺素具有生理和病理作用，我们得出结论构成酶，即环加氧酶-1 在大部分上负责前列腺素的内源性基础释放，因此在生理功能如维持胃肠道的完整性和肾血流方面起重要作用。相反，我们得出结论诱导形式环加氧酶-2 主要负责前列腺素的病理作用，其中该酶的快速诱导相应于因子如炎症因子、激素、生长因子和细胞因子。因此，对于环加氧酶-2 的选择性抑制剂与常规非甾体抗炎药具有相似的抗炎、解热和镇痛特性，此外可以抑制激素诱导的子宫收缩并具有有效的抗癌作用，而且对于诱导该机理 - 基础的副作用具有降低的能力。特别是，此类化合物对于胃肠毒性具有降低的潜力、对肾副作用具有降低的潜力、对出血时间具有降低的作用并且在对阿斯匹林敏感的哮喘患者中减少诱导哮喘发作的能力。

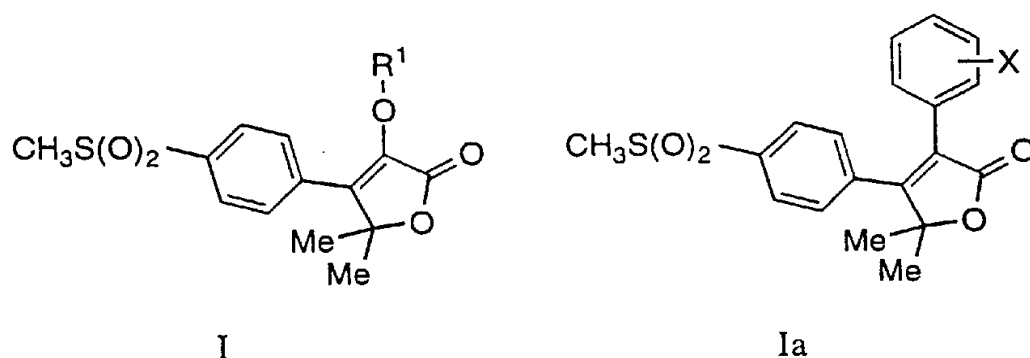
15

20

25

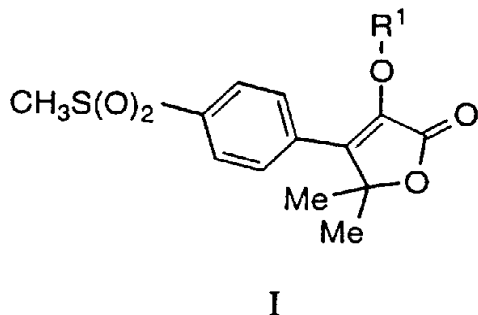
## 本发明的概述

本发明包括制备用于治疗炎症和其它环加氧酶-2介导的疾病的式 I 和式 Ia 化合物的方法。



## 本发明的详述

一方面, 本发明包括制备用于治疗炎症和其它环加氧酶-2 介导的疾病 的式 I 化合物的方法:



$R^1$  选自:

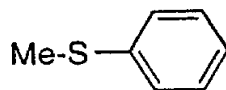
(a) 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基,

(b) 一、二或三取代的苯基或萘基，其中所述取代基选自：

- (1) 氢，
- (2) 卤素，
- (3) C<sub>1-3</sub> 烷氧基，
- (4) CN，
- (5) C<sub>1-3</sub> 氟代烷基，
- (6) C<sub>1-3</sub> 烷基，
- (7) -CO<sub>2</sub>H，

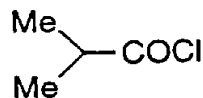
该方法包括：

(a) 在 Lewis 酸存在下，在非反应性溶剂中，使苯硫基甲烷

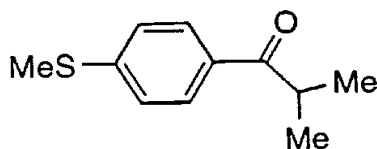


1

与异丁酰氯反应



得到化合物 2



2

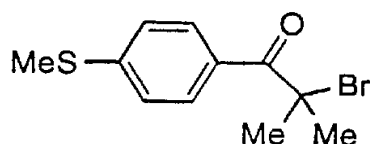
在该说明书中，非反应性溶剂包括卤化碳和多卤烃溶剂，例如一或二卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基，包括二氯甲烷；芳香溶剂例如硝基苯或卤代芳香类和 C<sub>6-10</sub> 直链、支链或环状烃溶剂，包括己烷、环己烷或甲基环己烷或 CS<sub>2</sub>。在该步骤中，所述非反应性溶剂优选为环己烷或邻二氯代苯。

适合的 Lewis 酸包括(但不限于)  $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{TiCl}_4$  和  $\text{SnCl}_4$ 。

5 苯硫基甲烷化合物 1 与异丁酰氯的摩尔比一般为 1:1.5-1.5:1；优选为 1:1-1.5。一般使用过量的异丁酰氯。同样，苯硫基甲烷化合物 1 与 Lewis 酸的摩尔比一般为 1:1.5-1.5:1。优选的苯硫基甲烷化合物 1 与 Lewis 酸的摩尔比为 1:1-1.5。该反应步骤可以在温度 0-25 °C 范围内，优选在 5-15 °C 方便地进行，使反应进行 30 分钟-4 小时基本完成，一般为 1-2 小时。

该反应优选在无水下进行，优选在氮气下。

10 (b)在第二种溶剂例如乙酸乙酯存在下，在非反应性溶剂(如上所定义)中，使化合物 2 与溴化剂产生溴化反应得到化合物 3

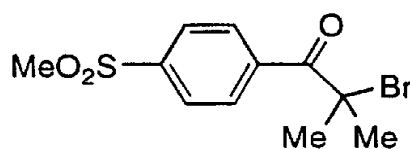


3

15 在该说明书中，溴化剂包括  $\text{Br}_2$ 、N-溴代琥珀酰亚胺和二溴代二甲基乙内酰脲。溴可以在位产生。第二种溶剂包括酯例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸 tetrabutyl 以及醚制溶剂，例如乙醚溶剂如乙醚二正丁基和二异丙基醚、环醚例如四氢吡喃和四氢呋喃。一般而言，化合物 2 与溴化剂的摩尔比为约 1:1。常常使用过量的溴化剂。该反应步骤可以在温度 0-50 °C 范围，优选 5-20 °C 范围内进行，一般使反应进行 30 分钟-2 小时至基本完成，一般为 45-90 分钟。

25 在另一方面，用相同的方法可以使化合物 2 氯化而不是溴化。在该说明书中，氯化剂包括  $\text{Cl}_2$ 、N-氯代琥珀酰亚胺和二氯二甲基乙内酰脲。

(c)任选在适当的催化剂存在下，在非反应性溶剂(如上所定义)中，用氧化剂氧化化合物 3 得到化合物 4



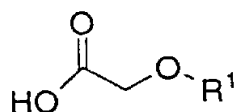
4

5 氧化可以用本领域可行的多种方法完成。见例如 Can. J. Chem. 59, 720 (1981), Can. J. Chem. 60, 618 (1982), J. Chem. Soc. (C) 1969, 233, J. Org. Chem., 28, 1140 (1963), Org. Prep. Proceed. Int, 13, 137 (1981), J. Org. Chem., 50, 1544, (1985), Chem. Ber., 119, 269, (1986)和 Synthesis, 1015, 1987。我们发现用过氧化氢的催化氧化具有令人吃惊的优越  
10 性，因为不需要的副反应氧化减至最小，对于环境的影响以及副产物的去除也有利，因为水为副产物。

适当的催化剂包括钨酸钠二水化物和钨酸。

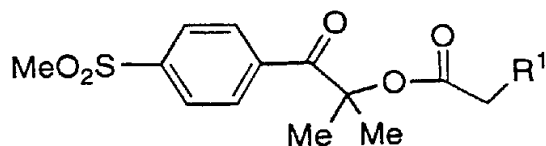
化合物 3 与氧化剂的摩尔比一般为约 1-2:4，即优选过量的氧化剂。该反应步骤在 0-70 °C 或 90 °C 温度范围内进行，优选 10-65 °C 或  
15 75 °C，进行 1-5 小时基本完成反应，一般 2-4 小时。

(d)在适当的碱存在下，在链烷醇溶剂中，使化合物 4 与化合物 5



5

反应产生式 6 化合物



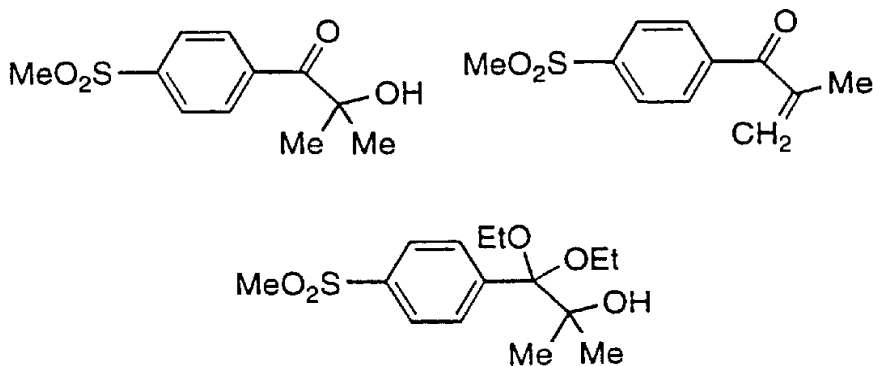
6

在该说明书中，所述链烷醇溶剂包括(但不限于)乙醇。在该说明

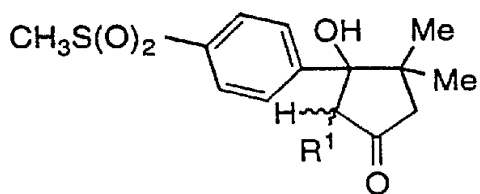
书中，所述适当的碱包括二异丙基乙胺(DIEA)。化合物 4 与化合物 5 的摩尔比一般为 1.5:1-1:1.5，优选为 1:1-1.2。一般使用过量的化合物 5。化合物 4 与适当的碱的比一般为 1:1-2，优选约 1:1.8。该反应步骤可以在 0-80 °C 温度范围内进行，优选 10-70 °C，使反应进行 2-20 小时至基本完全，一般为 8-16 小时。

通过向异丙氧化钠的异丙醇溶液中加入氯代乙酸钠制备异丙氧基乙酸，通过氢氧化钠和异丙醇的反应产生。该反应一般在回流 4-5 小时后完成。通过加入水骤冷该反应物，真空去除异丙醇。酸化水溶液，用氯化钠饱和，将异丙氧基乙酸萃取到甲基叔丁基醚中。一般而言，由于水解作用，该反应产率仅为一般(约 75%)。有关异丙氧基乙酸的制备，亦见 J. Chem. Soc. (c) 1969, 2698; J. Am. Chem. Soc. 1949, 71,3372 和 J. Chem Soc. Perkin. Trans. I 1983, 2479。

通过式溴代砒与异丙氧基乙酸反应形成前末端基酯 6，反应优选在乙醇中，用 DIPEA 作为碱。副产物包括乙醇、烯烃和酮醇，如下面所示，它们均可以通过从乙醇中结晶酯有效地去除，分离产率为 70-78%



(e)在非质子传递溶剂中，使化合物 6 与强碱反应得到环化的式 7 化合物



7

在水清除剂存在下脱水后得到式 I 化合物。

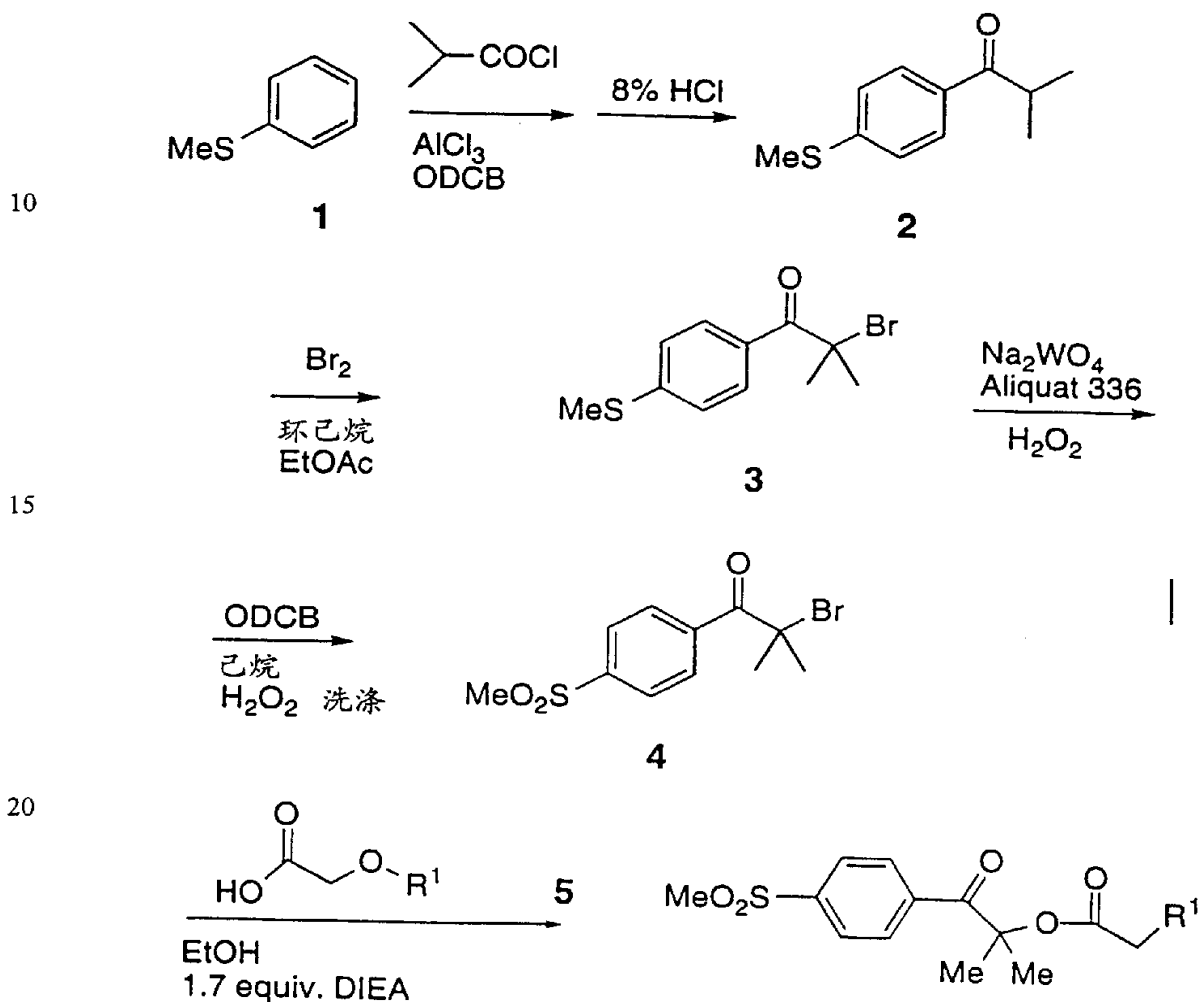
就环化而言，在酯(6)形成后需要强碱以阻止所述反应的停止。因此，在该说明书中，强碱定义为包括 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)和 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。在该说明书中，所述水清除剂定义为包括三氟乙酸酯例如三氟乙酸异丙酯、三氟乙酸酯和烷基或芳基磺酸酯。非质子传递溶剂定义为包括乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、甲基亚砜、丙腈和硝基甲烷。通过加热(回流)完成脱水反应。酯与强碱的摩尔比一般为约 1:1-1:2，优选 1:1.5。酯与水清除剂的摩尔比一般为 1:1-1:2，优选 1:1.2。使所述反应在 0-25 °C 进行 1-14 小时至基本完成。碱例如双(三甲基硅烷基)酰氨钾或二异丙基酰氨锂(LDA)可以引起上述酯的裂解，可能通过形成乙烯酮，因此不优选使用。形成大量的上述醇副产物以及数种未鉴定的副产物，似乎衍生自乙烯酮。在酸性条件下，环化不能进行，因为酯裂解为观察到的主要反应。

当所述反应在醇的溶剂中进行时，酯 6 经历温和的酯交换。在 >60% 的 IPA 中形成醇，不包括在乙醇中。因此，所述反应必须在非质子传递溶剂中进行。即使在乙腈中，在反应结束时形成约 40% 的醇。在反应中，产生的 1 当量的水可使酯副产物迅速水解。因此，有效的水清除剂是非常重要的。可以选择三氟乙酸酯，因为它们在 DBU 存在下可以快速水解。因此，加入 1.2 当量的三氟乙酸乙酯减少醇的形成至约 5%。所述反应在回流下在 1.2 当量的三氟乙酸异丙酯和 1.5 当量

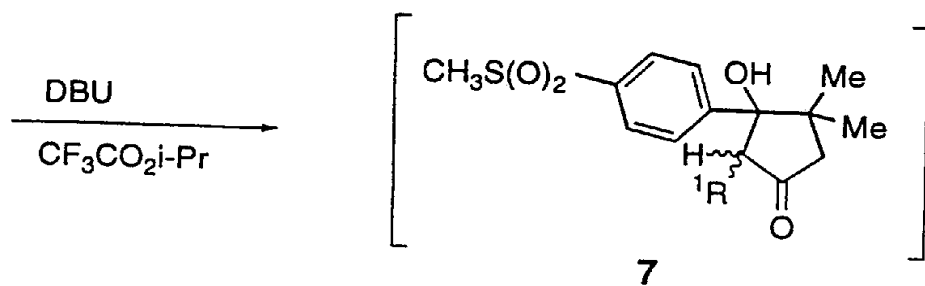
的 DBU(需要一当量以中和 TFA)的乙腈混合液中进行较有利。所述反应一般在 14 小时内完成, 在部分去除乙腈后, 加入水使产物结晶。分离产率为 94%(分析产率 98%), 纯度在 210nm 处大于 99 A%。酯化和环化的总产率为 65%。

5

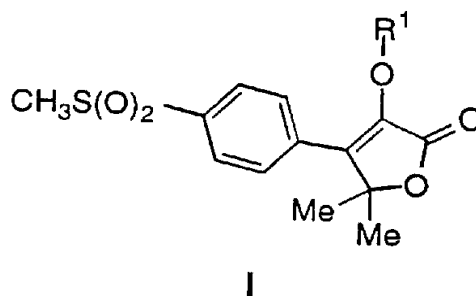
## 流程 1



5



10



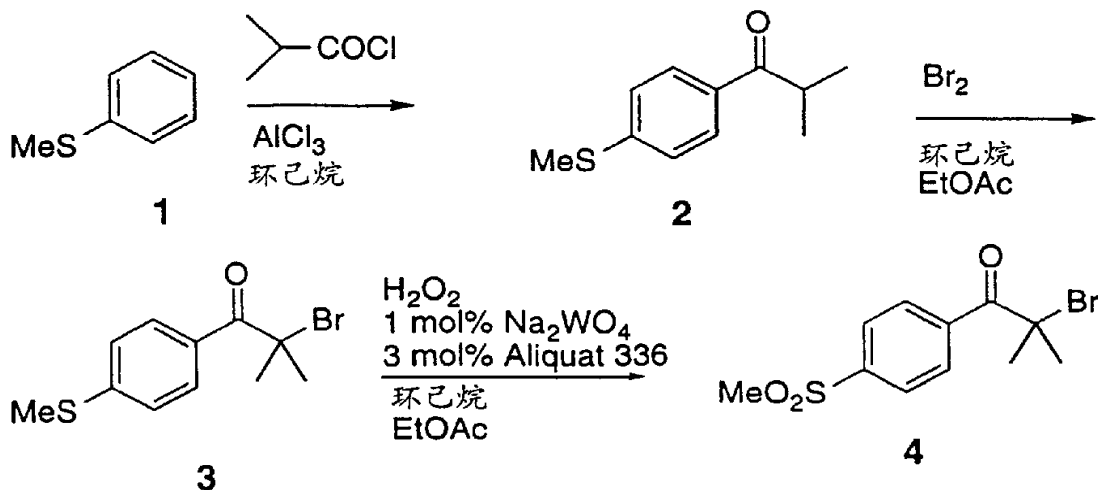
15

流程 1. 用 6 步骤方法中的 3 步骤, 用氯代乙酸钠、异丙醇和溴代砷中间体为原料制备式 I 化合物。氯代乙酸钠与异丙氧化钠反应产生异丙氧基乙酸, 它可以与溴代砷偶合形成酯。在水清除剂存在下, 用强碱使所述酯环化和脱水形成式 I 化合物。

在另一个方法中, 根据流程 2 和实施例 2 所示制备化合物 4。

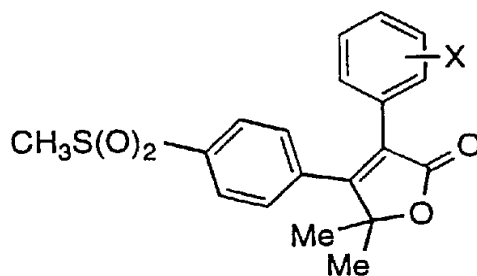
20

## 流程 2



25

本发明的第二方面包括制备用于治疗炎症和其它的环加氧酶-2介导疾病的式 I 化合物的方法

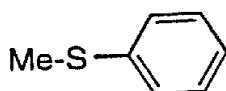


Ia

X 为氟或氯;

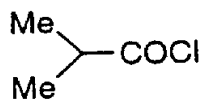
该方法包括:

(a)在 Lewis 酸存在下, 在非反应性溶剂中, 使苯硫基甲烷

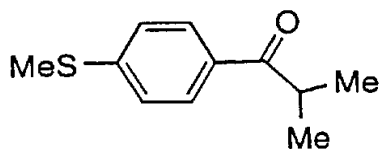


1

与异丁酰氯反应



得到化合物 2



2

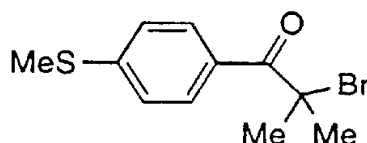
在另一个实施方案中,在苯基上可以具有一个以上的“X”基团, X 可以定义为包括 H、F 和 Cl。

在该说明书中,非反应性溶剂包括卤化碳和多卤烃溶剂,例如一或二卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基,包括二氯甲烷;芳香溶剂例如硝基苯或卤代芳香类 5 和 C<sub>6-10</sub> 直链、支链或环状烃溶剂,包括己烷、环己烷或甲基环己烷或 CS<sub>2</sub>。在该步骤中,所述非反应性溶剂优选为环己烷或邻二氯代苯。适合的 Lewis 酸包括(但不限于)AlCl<sub>3</sub>、FeCl<sub>3</sub>、TiCl<sub>4</sub> 和 SnCl<sub>4</sub>。

苯硫基甲烷化合物 1 与异丁酰氯的摩尔比一般为 1:1.5-1.5:1; 优选为 1:1-1.5。一般使用过量的异丁酰氯。类似地,苯硫基甲烷化合物 10 1 与 Lewis 酸的摩尔比一般为 1:1.5-1.5:1。优选的苯硫基甲烷化合物 1 与 Lewis 酸的摩尔比为 1:1-1.5。该反应步骤可以在温度 0-25 °C 范围内,优选在 5-15 °C 方便地进行,使反应进行 30 分钟-4 小时基本完成,一般为 1-2 小时。

该反应优选在无水下,优选在氮气下进行。

15 (b)在第二种溶剂例如乙酸乙酯存在下,在非反应性溶剂(如上所定义)中,使化合物 2 与溴化剂产生溴化反应得到化合物 3

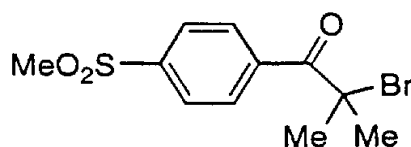


3

在该说明书中,溴化剂包括 Br<sub>2</sub>、N-溴代琥珀酰亚胺和二溴代二甲基乙内酰脲。溴可以在位产生。第二种溶剂包括酯例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸 tetrabutyl 以及醚的溶剂,例如乙醚二正丁基和二异丙基醚、环醚例如四氢吡喃和四氢呋喃。一般而言,化合物 2 与溴化 25 剂的摩尔比为约 1:1。常常使用过量的溴化剂。该反应步骤可以在温度 0-50 °C 范围,优选 5-20 °C 范围内进行,一般使反应进行 30 分钟-2 小时至基本完成,一般为 45-90 分钟。

在另一方面，用相同的方法可以使化合物 2 氯化而不是溴化。在该说明书中，氯化剂包括  $\text{Cl}_2$ 、N-氯代琥珀酰亚胺和二氯二甲基乙内酰脲。

(c) 任选在适当的催化剂存在下，在非反应性溶剂(如上所定义)中，用氧化剂氧化化合物 3 得到化合物 4



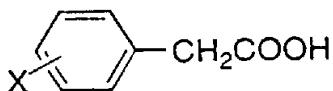
4

氧化可以用本领域可行的多种方法完成。见例如 Can. J. Chem. 59, 720 (1981), Can. J. Chem. 60, 618 (1982), J. Chem. Soc. (C) 1969, 233, J. Org. Chem., 28, 1140 (1963), Org. Prep. Proceed. Int, 13, 137 (1981), J. Org. Chem., 50, 1544, (1985), Chem. Ber., 119, 269, (1986) 和 Synthesis, 1015, 1987。我们发现用过氧化氢的催化氧化具有令人吃惊的优越性，因为不需要的副反应氧化减至最小，对于环境的影响以及副产物的去除也有利，因为水为副产物。

适当的催化剂包括钨酸钠二水化物和钨酸。

化合物 3 与氧化剂的摩尔比一般为约 1-2:4，即优选过量的氧化剂。该反应步骤在 0-70 °C 或 90 °C 温度范围内进行，优选 10-65 °C 或 75 °C，进行 1-5 小时基本完成反应，一般 2-4 小时。

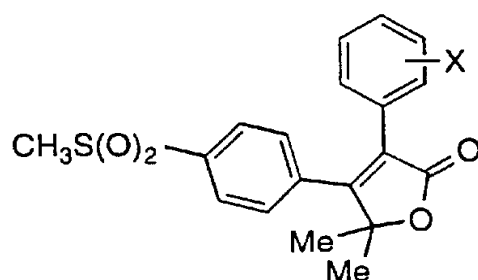
(d) 在适当的碱存在下，在链烷醇溶剂中，使化合物 4 与化合物 5a



5a

其中 X 为 F 或 Cl；

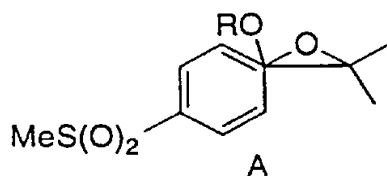
反应产生下式化合物



Ia

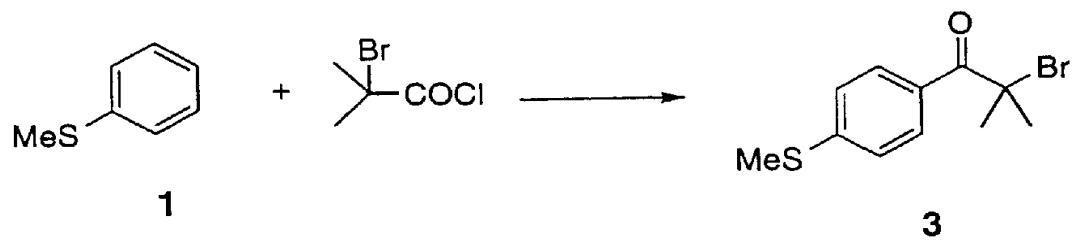
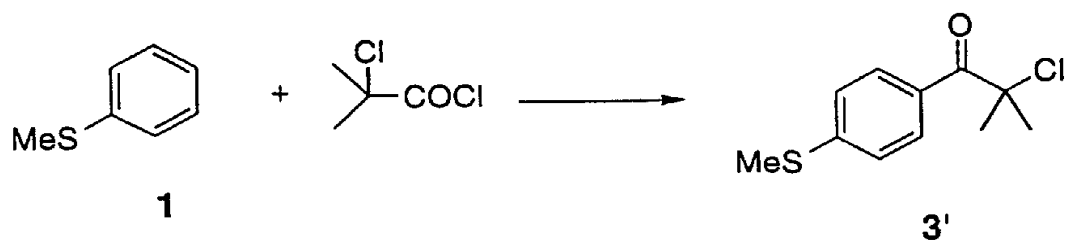
在该说明书中，所述链烷醇溶剂包括(但不限于)乙醇。在该说明书中，所述适当的碱包括二异丙基乙胺。化合物 4 与化合物 5a 的摩尔比一般为 1.5:1-1:1.5，优选为 1:1-1.2。一般使用过量的化合物 5a。化合物 4 与适当的碱的比一般为 1:1-2，优选约 1:1.8。该反应步骤可以在 0-80 °C 温度范围内进行，优选 10-70 °C，使反应进行 2-20 小时至基本完全，一般为 8-16 小时。

我们发现在反应步骤(d)中，至少部分反应物反应产生下列环氧化物 A(中间体)(其中 R 为 C<sub>1-6</sub> 烷基):

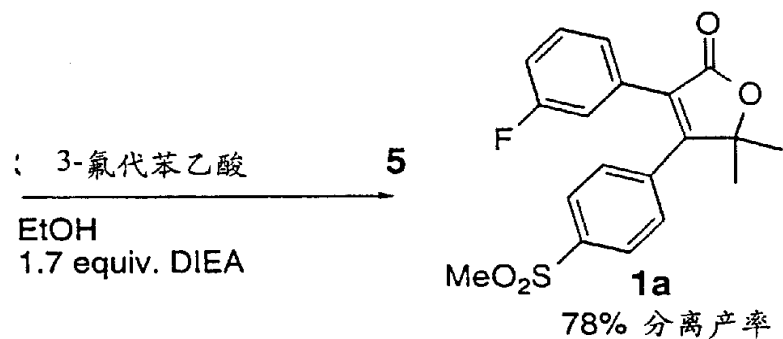
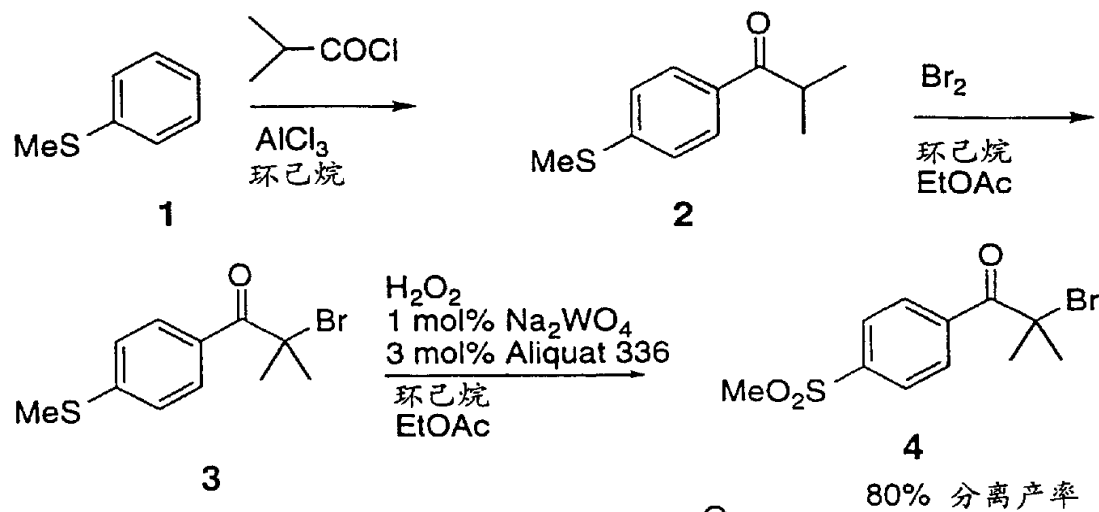


见 JOC. 27, 4392 (1962); JACS. 76, 4402 (1952)和 Chem. Ber. 116 (11) 3631 (1983)。然后如步骤(d)所述，使反应物与式 5a 反应将环氧化物 A 转化为式 Ia 化合物。在碱例如碳酸钾存在下，在 C<sub>1-6</sub> 链烷醇中使式 4 化合物反应也可以制备环氧化物 A。参见上述参考文献。

另一方面，可以根据下列 Friedel-Crafts 反应制备式 3 化合物和其氯代的对应物:

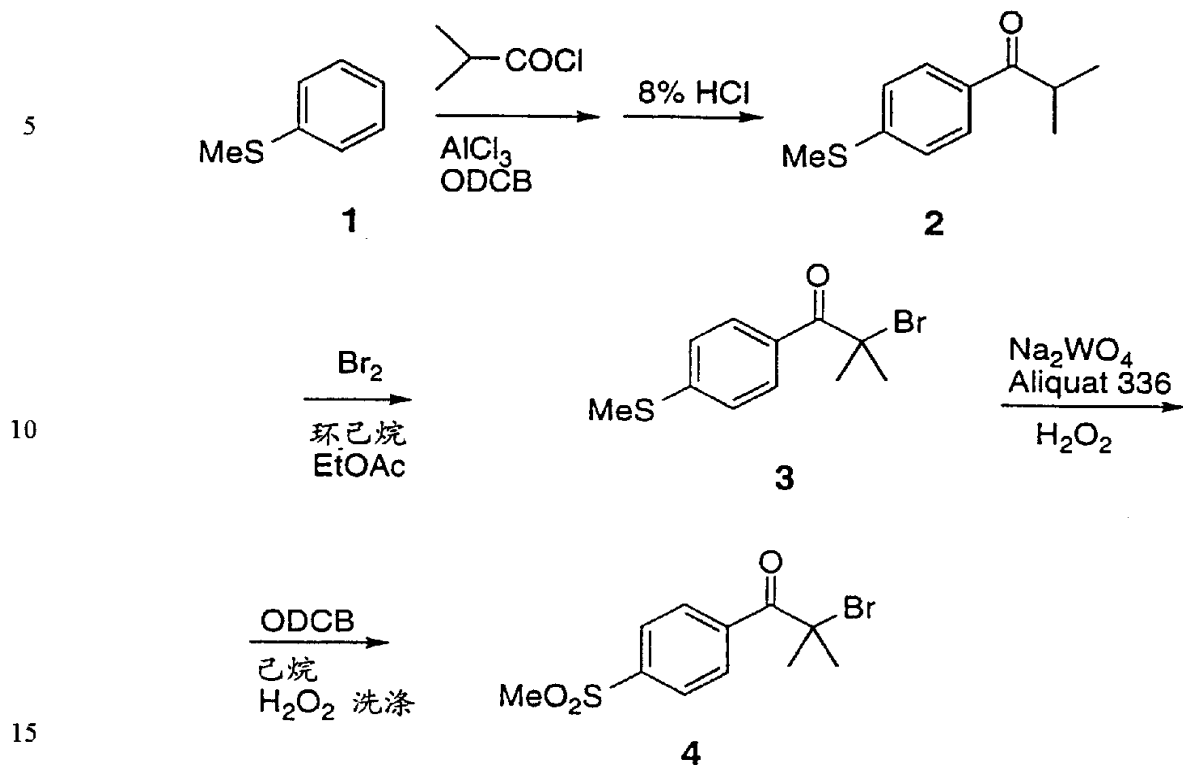


流程 1a



流程 2a 和实施例 4 描述了制备化合物 4 的另外的条件设定。

流程 2a



式 I 和 Ia 化合物可以用于缓解下列各种疾病疼痛、发烧和炎症，所述疾病包括风湿热、与流感或其它病毒性感染有关的症状、感冒、下背部疼痛和颈部疼痛、腹泻、头痛、牙痛、扭伤、劳损、肌炎、神经痛、滑膜炎、关节炎，包括类风湿性关节炎退化性关节病(骨关节炎)、痛风和僵直性脊椎炎、粘膜囊炎、烧伤、创伤、外科和牙科手术后。此外，此类化合物可以抑制细胞瘤转变和转移瘤生长，因此可以用于治疗癌症。式 I 化合物也可以用于治疗痴呆包括早老和老年性痴呆，特别是与 Alzheimer 病有关的痴呆 (即 Alzheimer 氏痴呆)。

由于所述化合物对于环加氧酶-2 (COX-2) 的高活性和/或对于环加氧酶-2 的优于环加氧酶-1 (COX-1) 的选择性(如上述所定义)，证明式 I 和式 Ia 化合物为常规非甾体抗炎药(NSAID'S)的有效的替代药物，特

别是当此类非甾体抗炎药可能是禁忌时，例如具有消化性溃疡、胃炎、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、憩室炎或具有胃肠损害复发史；GI出血、凝血性疾病包括贫血、如血凝血酶原过少、haemophilia或其它出血问题(包括与血小板功能降低或损害有关的疾病)；肾脏疾病(如肾功能受损)的病人；手术前使用抗凝剂的病人和那些易于产生NSAID诱导哮喘的病人。

本发明的化合物为环加氧酶-2的抑制剂，因此用于治疗上述列举的环加氧酶-2介导的疾病。它们优于环加氧酶-1的对于环加氧酶-2的选择性抑制的能力说明了它们的活性。因此，在一个测定中，可以通过测定在花生四烯酸、环加氧酶-1或环加氧酶-2和式I化合物以及式Ia化合物存在下，前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)合成的量来证明本发明的化合物治疗环加氧酶介导的疾病的能力。IC<sub>50</sub>值代表使PGE<sub>2</sub>合成恢复至与无抑制的对照相比时获得的值的50%时所需的抑制剂的浓度。在说明该方面时，我们发现所述实施例的化合物在抑制COX-2时，比它们在抑制COX-1时有效性大于100倍。此外，它们的COX-2的IC<sub>50</sub>值为1nM-1μM。作为比较，布洛芬的COX-2的IC<sub>50</sub>值为1μM，消炎痛的COX-2的IC<sub>50</sub>值约为100nM。

在治疗这些环加氧酶介导的任何疾病时，式I和式Ia化合物可以以含有常规的非毒性药学上可接受的载体、辅助剂和溶媒的剂量单位的形式口服、局部、胃肠外、喷雾吸入或直肠给药。在此所用术语胃肠外包括皮下注射、静脉、肌肉、胸骨内注射或输注。除治疗温血动物例如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫等外，本发明的化合物对于人的治疗也有效。

现在根据下列非限定性实施例对本发明进行说明(除特别指明外)：

(i)所有的操作在室温或环境温度下进行，即在18-25℃温度范围内；溶剂的蒸发在减压(600-4000帕斯卡：4.5-30 mm Hg)下，在浴温达60℃下用旋转蒸发仪进行；反应的进行程度用薄层层析(TLC)或高

压液相层析(HPLC)检测, 给出反应时间仅仅为说明; 熔点未校正,

‘d’ 代表分解; 给出的熔点为由按所述制备的物质获得的熔点; 多晶可能导致在部分制备中不同熔点的物质的分离; 所有的终产物的结构和纯度用至少一种下列技术证实: TLC、质谱、核磁共振(NMR)

5 光谱或微量分析数据; 给出产率仅仅为说明; 当给出 NMR 数据时, 以  $\delta$  值给出主要的鉴别质子, 以相对于四甲基硅烷(TMS)内标的百万分之几(ppm)给出, 在 300 MHz 或 400 MHz 处用指定的溶剂测定; 用于表示信号形状的常规缩写为: s.单峰; d.双峰; t.三重峰; m.多峰; br.宽峰等; 此外“Ar”代表芳香信号; 化学符号具有它们  
10 通常的意义; 也使用下列缩写: v(体积)、w(重量)、b.p.(沸点)、m.p.(熔点)、L(升)、mL(毫升)、g(克)、mg(毫克)、mol(摩尔)、mmol(毫摩尔)、eg(当量)。

下列缩写具有指定的意义:

烷基的缩写

15 Me = 甲基

Et = 乙基

n-Pr = 正丙基

i-Pr = 异丙基

n-Bu = 正丁基

20 i-Bu = 异丁基

s-Bu = 仲丁基

t-Bu = 叔丁基

c-Pr = 环丙基

c-Bu = 环丁基

25 c-Pen = 环戊基

c-Hex = 环己基

实施例 1

4-硫代甲基-异丁基苯基酮 2

苯硫基甲烷 1 (MW = 124.2 d = 1.058) 312 g (2.51 mol)  
 异丁酰氯 (MW = 106.55, d = 1.017) 286 ml (2.61 mol)  
 氯化铵 (98%, MW = 133.34) 345 g (2.59 mol)  
 邻-二氯苯 1L

于氮气环境下, 向 5L 的烧瓶中加入  $\text{AlCl}_3$  和 ODCB。将剧烈搅拌的淤浆冷却至 8 °C 并用 30 分钟加入异丁酰氯, 同时保持温度在 10-15 °C。

异丁酰氯的加入微微放热。

5 使  $\text{AlCl}_3$ /异丁酰氯复合物在 7 °C 老化 30 分钟。进行充分的冷却, 用 120 分钟向该反应混合物中加入苯硫基甲烷 1, 同时保持内部温度 8-13 °C。

10 苯硫基甲烷的加入放热剧烈。加入约一半的化合物 1 后, 形成浓黄色沉淀。沉淀同时伴随放热。在该反应中形成气体 HCl, 因此在释放入环境前应用氢氧化钠水溶液吸收排出物流。

用 1 小时将该反应物加热至 16 °C。

此时, 该反应混合物为浓黄色淤浆。HPLC 分析骤冷(EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$ )样品表明反应完成。

15 将该反应混合物冷却至 10 °C, 用 45 分钟加入 1.6L 5%的 HCl 水溶液。

加入反应放热剧烈, 特别是在最初加入时需要小心监测温度。

将双相混合物剧烈搅拌 60 分钟。取出下层有机相。

对有机相的定量分析表明 98%的产率。

4-硫代甲基- $\alpha$ -溴代异丙基苯基酮 3

20 4-硫代甲基-异丙基苯基酮 2 的 ODCB 溶液 2.46mol  
 溴 (MW = 159.8, d=3.102133 ml (2.58 mol)

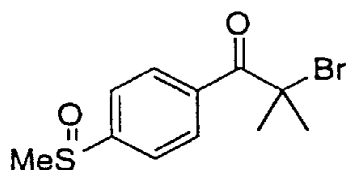
向 5L 烧瓶中加入 2 的溶液。加入约 10%的溴, 45 分钟后搅拌该反应混合物至红色扩散。用 60 分钟加入其余的溴。

该反应为放热反应, 温度升至约 32 °C。

该反应释放气体 HBr，因此在释放入大气前用氢氧化钠水溶液吸收排出物流。

于 30 °C 使该反应混合物老化 2 小时，此时 HPLC 分析表明反应完成。

5 加入略微过量的溴导致部分硫化物氧化为亚砷。



10

通过加入 1.6L 水骤冷该反应物，将产生的 1820ml 有机相直接用于氧化反应(95%分析产率)。

#### 4-甲磺酰基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 4

4-硫代甲基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 2 的 990 ml 溶液(约 1.27mol)  
ODCB 溶液

钨酸钠二水合物 (MW = 329.86) 4.50g (0.014 mol)

Aliquat 336 (MW = 404) 22g (0.054 mol)

过氧化氢 30% (MW = 34) 390 ml (3.44 mol)

15 于氮气环境下，向带有加热套、回流冷凝器和底部阀的 2L 反应容器中的 3 的 ODCB 溶液中加入钨酸钠和 Aliquat 336 的 30ml 水溶液。在剧烈搅拌下将不均一的反应混合物加热至 35 °C，加入约 30ml 过氧化氢。

20 该氧化反应放热剧烈。约 3 分钟后，温度快速升至 50-65 °C。用 1 小时，加入其余的过氧化氢。加入完毕后，HPLC 分析表明反应完成。

将该反应混合物加热至 80 °C，取出下面的有机相，用 1 小时冷却至 6 °C。

在没有种晶的情况下，该产物在约 50 °C 时沉淀。

过滤淤浆，用 250ml ODCB 和 300ml 己烷洗涤，用 200ml 的 60 °C 的水洗涤三次。干燥后，得到为白色粉末的 **4**，378g (97%的产率，由苯硫基甲烷的总产率约为 91%)。

#### 异丙氧基乙酸的制备

| 材料           | 用量    | 摩尔   | 当量   |
|--------------|-------|------|------|
| 氯代乙酸钠(98%)   | 159g  | 1.34 | 1.00 |
| 氢氧化钠(97%)    | 60g   | 1.45 | 1.08 |
| 异丙醇          | 6L    |      |      |
| 浓盐酸(约 12.1M) | 125ml | 1.50 | 1.12 |
| 氯化钠          | 约 90g |      |      |
| 叔丁基甲基醚(MTBE) | 2.5L  |      |      |
| 甲苯           | 0.6L  |      |      |
| 产物           |       |      |      |
| 异丙氧基乙酸       | 158g  | 1.34 | 1.00 |

5 向配备有机械搅拌、热电偶探针和氮气入口的 5L-容器中加入 2.0L 异丙醇(K. F. 220 µg/ml)和氢氧化钠(60g, 1.45mol)。于回流下加热该混合物至固体氢氧化钠溶解。

回流 3 小时后，产生均一的溶液。

10 于约 70 °C 冷却该溶液，加入甲苯(150ml)。蒸馏至收集到约 1L 蒸馏物。加入 IPA/甲苯(85:15, 1L)的混合物，蒸馏出约 1L 液体(重复 3x)。蒸馏结束后(收集到约 4L 蒸馏物)，用 IPA 稀释该溶液至约 3.0L 体积。

15 分析蒸馏物以测定去除的水的量。如果去除的水<75%的理论量(K. F. 的 IPA + 氢氧化钠中的 + 1 当量产生的)，那么继续蒸馏。然后于 60-70 °C 冷却该溶液，用 5 分钟分次加入氯代乙酸钠(159g, 1.34mol)。在加入过程中没有观察到放热反应。

于回流下加热该混合物 3 小时，取淤浆样品进行测定。

反应后进行 <sup>1</sup>H NMR。取一份(约 0.2ml)该混合物并蒸发至干。将残留物溶于 D<sub>2</sub>O 中进行 <sup>1</sup>H NMR 测定。当原料与产物的比例<3%时，

认为反应完成。

$\delta$  3.82 (s), i-PrO-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-                      产物

$\delta$  4.03 (s), Cl-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-                      原料

$\delta$  3.90 (s), HO-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-                      水解产物

通过加入 600ml 水骤冷该反应物，减压(150-200 mBr, 50-60 °C) 浓缩至收集到约 2.5L 蒸馏物。加入更多的水(400ml)，在常压下蒸馏该溶液至该批的温度达到约 103 °C(残留约 1L 溶液，去除约 3L 溶剂)。于 10-20 °C 冷却该溶液，通过加入浓盐酸(125ml, 1.5mol)中和。

在酸加入过程中，可能需要外部冷却。终 pH 应大于 2.3，优选约 2。

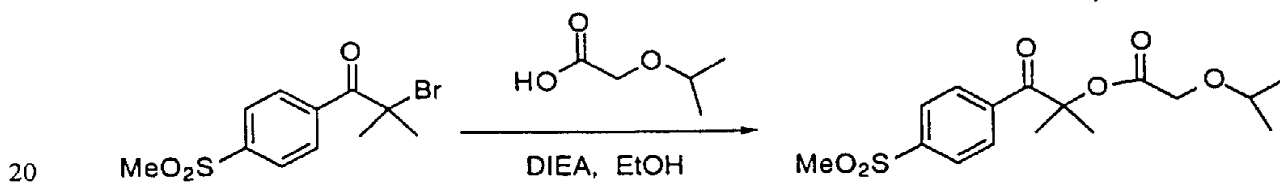
加入 MTBE (800ml)。用氯化钠(约 90g)饱和该水溶液，于 10-15 °C 剧烈搅拌该两相混合物。分离各层，用 2 x 600 ml 的 MTBE 回萃取水层。合并有机层，用 2 x 100ml 饱和的氯化钠水溶液洗涤。

第二次盐水洗涤的 pH 应大于 2.5。

用 4A 分子筛(100g)干燥该溶液 14 小时并过滤。用 3 x 150ml 的 MTBE 洗涤分子筛。减压(约 200 mBar, 40-50 °C)去除 MTBE。得到为微黄色液体的异丙氧基乙酸。

产率: 118g, 残留 MTBE 校正的产率 75%(<sup>1</sup>H NMR)。

酯化作用



| 材料     | 用量     | 摩尔  | 当量   |
|--------|--------|-----|------|
| 溴代砒    | 50.0g  | .16 | 1.00 |
| 异丙氧基乙酸 | 23.2   | .20 | 1.20 |
| 二异丙基乙胺 | 45.8ml | .28 | 1.70 |

乙醇(200 proof) 450ml

产物

酯 56.0g .16 1.00

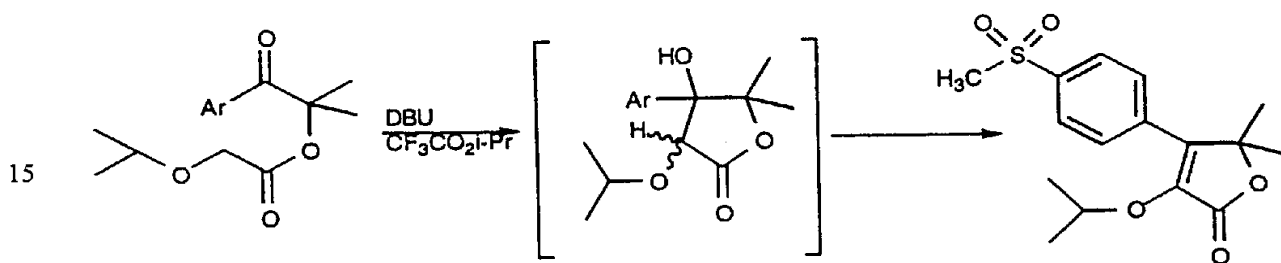
向配备有机械搅拌器、氮气入口和热电偶的 1L-容器中依次加入无水乙醇(K. F. <100 µg/ml)、异丙氧基乙酸(23.2g)、二异丙基乙胺(48.5ml)和溴代砒(50.0g)。将该混合物加热至回流直到检测不出溴代砒(HPLC, 反应时间为 12-14 小时)。

5 当溴代砒与产物的比<0.05 A%时认为该反应完成。

反应完成后, 使该溶液冷却, 于 42 °C 种晶。结晶立即开始, 将该混合物冷却至 1 °C 并老化 1 小时。过滤酯产物, 用乙醇洗涤(0 °C, 50ml 洗涤)。于真空炉中干燥后, 将白色结晶物质用于下一步骤。

10 产率: 41.5g, 74%。纯度: 210nm 处, 99 A%。ML 丢失一般为 4-6%。

酯 6 的结晶



| 酯       | 中间体   | Ia   |      |
|---------|-------|------|------|
| 材料      | 用量    | 摩尔   | 当量   |
| 酯       | 5500g | 16.1 | 1.00 |
| DBU     | 3670g | 24.1 | 1.50 |
| 三氟乙酸异丙酯 | 3010g | 19.3 | 1.20 |
| 乙腈      | 35L   |      |      |
| 水       | 60L   |      |      |
| 产物      |       |      |      |

Ia 5220g 16.1 1.00

向配备有机械搅拌器、氮气入口和热电偶探针的 100L-容器中加入无水乙腈(32.2L, K. F. <100 µg/ml)、三氟乙酸异丙酯(3010g, 19.3 mol)和 DBU (3670g, 24.1mol)。于 20 °C 将该溶液搅拌 15 分钟, 加入酯(5500g, 16.1mol)。于氮气回流下加热该溶液, 用 HPLC 监测该反应的进行。

5 当中间体峰与产物的比<0.2 A%时, 认为该反应完成。

该反应完成后, 于约 40 °C 冷却该溶液并过滤(1µ 的胶囊)。然后于 40-50 °C 减压浓缩该溶液至收集到约 20L 蒸馏物。于约 45 °C 缓慢加入水(35L)。加入约 13L 水后, 该溶液变浑浊(40-45 °C), 加入约 2g 结晶的 Ia 种晶。使该混合物老化 30 分钟, 加入其余的水。于 20 °C 使该混合物老化 6 小时, 然后过滤。用 2 x 6.5L 的 1:4 乙腈/水和 3 x 6.5L 水洗涤滤饼。空气干燥产物并真空干燥(35 °C, 200mBar)。

产率: 约 4800g, 92%。纯度: 在 210 nm 处 > 99.9 LCAP。TG: 0.1%。

实施例 2(化合物 4 的另外的制备方法)

15 4-硫代甲氧基-异丁基苯基酮 2

|                                |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| 苯硫基甲烷 1(MW = 124.2, d = 1.058) | 2.34Kg (18.86mol)  |
| 异丁酰氯 (MW = 106.55, d = 1.017)  | 2.421Kg (22.73mol) |
| 三氯化铝 (98%, MW = 133.34)        | 3.03Kg (22.73mol)  |
| 环己烷                            | 20L                |

于氮气下, 向带有内部冷却/加热线圈和底部排放阀的 100L 反应器中加入三氯化铝和环己烷。将剧烈搅拌的淤浆冷却至 7 °C, 用 30 分钟加热异丁酰氯, 同时保持温度 7-12 °C。

异丁酰氯的加入略微放热并导致澄清溶液的形成。

20 于 10 °C 使三氯化铝/异丁酰氯复合物老化 30 分钟。进行充分的冷却, 用 30 分钟向该反应混合物中加入苯硫基甲烷 1, 同时保持温度 8-12 °C。

苯硫基甲烷的加入过程放热剧烈并导致形成深黄色淤浆。伴随酰

化反应释放 HCl 气体，在排放至大气前用氢氧化钠水溶液吸收流出物气流。在温度低于约 5 °C 时，观察不到该反应的进行。

用 2 小时将该反应物加热至 19 °C，然后于 22 °C 老化 2 小时。

5 该反应混合物为稠状黄色淤浆，此时 HPLC 分析骤冷样品(乙酸乙酯/水)表明反应完成。

将该反应混合物冷却至 10 °C，用 45 分钟加入 8L 水。

该加入过程放热剧烈，特别是在最初加入过程中需要小心监测温度。

10 向该反应容器内加入 32L 乙酸乙酯，将该反应混合物搅拌 30 分钟。去除水相，用 8L 约 1N 的盐酸水溶液将有机相洗涤两次，用 8L 水洗涤一次。经硫酸钠干燥有机溶液用于下一反应。

4-硫代甲氧基- $\alpha$ -溴代丁基苯基酮 3

4-硫代甲氧基-丁基苯基酮 2 的 约 31mol

32L 环己烷和 32L 乙酸乙酯溶液

溴(MW = 159.8, d = 3.102) 5.20Kg (32.5mol)

向带有内部冷却/加热线圈和底部排放阀的 100L 反应器中加入 2 的溶液。用 90 分钟缓慢向该溶液中加入溴。

15 该反应为放热反应，温度升至约 35 °C。在低于 15 °C 时溴化非常缓慢。

从反应物中释放气体 HBr，因此在排放入大气前用氢氧化钠水溶液吸收流出物气流。

20 在溴化前，不必干燥 2 的乙酸乙酯/环己烷溶液。发现在水饱和的体系中 3 的形成进行的同样良好，过量的溴将硫化物氧化为亚砷。

在加入后，HPLC 分析显示反应完成。

用 15L 水、8L 饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤该反应混合物，用 4L 水洗涤两次。

4-甲磺酰基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 4

4-硫代甲氧基- $\alpha$ -溴代丁基苯 约 15.5mol

基酮 3 的 16L 环己烷和 16L 乙酸乙酯溶液

钨酸钠二水合物(MW = 329.86) 51g (0.155mol)

Aliquat 336 (MW = 404) 190g (0.47mol)

过氧化氢, 30%(MW = 34) 4.8L (42.5mol)

于氮气环境下, 向带有内部加热/冷却线圈。双回流冷凝器和底部阀的 100L 反应容器中的 3 的乙酸乙酯溶液中加入 2L 水、钨酸钠和 Aliquat 336。在剧烈搅拌下将不均一的反应混合物加热至 59 °C, 加入约 300ml 过氧化氢。

5 该氧化反应放热剧烈。约 3 分钟后, 温度快速升至 65 °C, 此时开始回流。

用 1 小时, 以维持轻微回流的速率加入其余的过氧化氢。加入完毕后, 于 62 °C 使反应混合物老化 1 小时, HPLC 分析表明反应完成。

10 于 62 °C 去除水相, 于 62 °C 用 4L 水将有机相洗涤两次。在大气压下, 从该溶液中蒸馏去除 5L 溶剂。

在蒸馏过程中, 内部温度升至 75 °C。蒸馏共沸干燥该溶液并因此简化分离的 4 的干燥。

用 3 小时将该溶液冷却至 10 °C。

在没有种晶的情况下, 该产物在约 50 °C 时沉淀。

15 过滤淤浆, 用 8L 乙酸乙酯/环己烷(50/50)和 8L 环己烷洗涤。于氮气下干燥后, 得到为白色粉末的 3.79kg 4。

用相同条件进行同体积的批的反应得到 3.75Kg 4。

实施例 3

4-硫代甲氧基-异丁基苯基酮 2

苯硫基甲烷 1 (MW = 124.2, d = 1.058) 2.34Kg (18.86mol)

异丁酰氯 (MW = 106.55, d = 1.017) 2.421Kg (22.73mol)

三氯化铝 (98%, MW = 133.34) 3.03Kg (22.73mol)

环己烷

20L

于氮气下，向带有内部冷却/加热线圈和底部排放阀的 100L 反应器中加入三氯化铝和环己烷。将剧烈搅拌的淤浆冷却至 7 °C，用 30 分钟加热异丁酰氯，同时保持温度 7-12 °C。

异丁酰氯的加入略微放热并导致澄清溶液的形成。

- 5        于 10 °C 使三氯化铝/异丁酰氯复合物老化 30 分钟。进行充分的冷却，用 30 分钟向该反应混合物中加入苯硫基甲烷 1，同时保持温度 8-12 °C。

- 10       苯硫基甲烷的加入过程放热剧烈并导致形成深黄色淤浆。伴随酰化反应释放 HCl 气体，在排放至环境前用氢氧化钠水溶液吸收流出物气流。在温度低于约 5 °C 时，在适宜的速率下观察不到该反应的进行。

用 2 小时将该反应物加热至 19 °C，然后于 22 °C 老化另外 2 小时。

该反应混合物为稠状黄色淤浆，此时 HPLC 分析骤冷样品(乙酸乙酯/水)表明反应完成。

将该反应混合物冷却至 10 °C，用 45 分钟加入 8L 水。

- 15       该加入过程放热剧烈，特别是在最初加入过程中需要小心监测温度。

向该反应容器内加入 32L 乙酸乙酯，将该反应混合物搅拌 30 分钟。去除水相，用 8L 约 1N 的盐酸水溶液将有机相洗涤两次，用 8L 水洗涤一次。有机溶液经硫酸钠干燥后用于下一反应。

- 20       4-硫代甲氧基- $\alpha$ -溴代丁基苯基酮 3

4-硫代甲氧基-丁基苯基酮 2 约 31mol

的 32L 环己烷和 32L 乙酸乙酯溶液

溴(MW = 159.8, d = 3.102)       5.20Kg (32.5mol)

向带有内部冷却/加热线圈和底部排放阀的 100L 反应器中加入 2 的溶液。用 90 分钟缓慢向该溶液中加入溴。

该反应为放热反应，温度升至约 35 °C。在低于 15 °C 时溴化非常缓慢。

从反应物中释放气体 HBr，因此在排放入大气前用氢氧化钠水溶液吸收流出物气流。

在溴化前，不必干燥 2 的乙酸乙酯/环己烷溶液。发现在水饱和的体系中 3 的形成进行的同样良好，过量的溴将硫化物氧化为亚砷。

5 在加入后，HPLC 分析显示反应完成。

用 15L 水、8L 饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤该反应混合物，用 4L 水洗涤两次。

4-甲磺酰基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 4

4-硫代甲氧基- $\alpha$ -溴代丁基苯基酮 3 约 15.5mol

的 16L 环己烷和 16L 乙酸乙酯溶液

钨酸钠二水合物(MW = 329.86) 51g (0.155mol)

Aliquat 336 (MW = 404) 190g (0.47mol)

过氧化氢, 30%(MW = 34) 4.8L (42.5mol)

10 于氮气环境下，向带有内部加热/冷却线圈、双回流冷凝器和底部阀的 100L 反应容器中的 3 的乙酸乙酯和环己烷溶液中加入 2L 水、钨酸钠和 Aliquat 336。在剧烈搅拌下将不均一的反应混合物加热至 59 °C，加入约 300ml 过氧化氢。

该氧化反应放热剧烈。约 3 分钟后，温度快速升至 65 °C，此时开始回流。

15 用 1 小时，以维持轻微回流的速率加入其余的过氧化氢。加入完毕后，于 62 °C 使该反应混合物老化 1 小时，HPLC 分析表明反应完成。

于 62 °C 去除水相，于 62 °C 用 4L 水将有机相洗涤两次。在大气压下，从该溶液中蒸馏去除 5L 溶剂。

20 在蒸馏过程中，内部温度升至 75 °C。蒸馏共沸干燥该溶液并因此简化分离的 4 的干燥。

用 3 小时将该溶液冷却至 10 °C。

在没有种晶的情况下，该产物在约 50 °C 时沉淀。

过滤淤浆，用 8L 乙酸乙酯/环己烷(50/50)和 8L 环己烷洗涤。于氮气下干燥后，得到为 3.79kg 白色粉末的 4。

用相同条件进行同体积的批的反应得到 3.75Kg 4。

化合物 1a

4-甲磺酰基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 3.63 kg (11.9mol)

4 (MW = 305.2)

3-氟代苯基乙酸(MW = 154.1) 5a 2.02 kg (13.1mol)

二异丙基乙胺(MW = 129.2, 3.52L (20.2mol)  
d=0.742)

乙醇，精密 200 proof 24L

5 于氮气下向 50L 烧瓶中加入 4 和 5a。于 22 °C 加入乙醇和 DIEA，将产生的淤浆加热至 72 °C 16 小时。

在 60 °C 反应物变为均一。在反应过程中化合物 1a 从该反应混合物中沉淀出来。

HPLC 分析上清液表明反应完成。

10 于回流下将该溶液加热 1 小时，用 30 分钟加入 1.2L 水。然后用 6 小时将淤浆冷却至 15 °C，过滤并用 8L 乙醇/水(95/5)、8L 乙醇/水(50/50)和 8L 精密的乙醇洗涤。于氮气流下干燥产生的白色结晶产物得到化合物 1a 3.34Kg (78%产率)。

实施例 4

15 4-硫代甲基-异丁基苯基酮 2

苯硫基甲烷 1 (MW = 124.2, d = 1.058) 312g (2.51mol)

异丁酰氯 (MW = 106.55, d = 1.017) 286ml (2.61mol)

三氯化铝 (98%, MW = 133.34) 345g (2.59mol)

邻-二氯苯 1L

于氮气下，向 5L 烧瓶中加入三氯化铝和 ODCB。将剧烈搅拌的淤浆冷却至 8 °C，用 30 分钟加入异丁酰氯，保持温度 10-15 °C。

异丁酰氯的加入略微放热。

于 7 °C 使三氯化铝/异丁酰氯复合物老化 30 分钟。进行充分的冷却，用 120 分钟向该反应混合物中加入苯硫基甲烷 1，同时保持温度 8-13 °C。

5 苯硫基甲烷的加入过程放热剧烈。加入约一半的 1 后，形成深黄色沉淀。沉淀过程伴有放热。在反应中形成气体 HCl，因此在排放至大气前用氢氧化钠水溶液吸收流出物气流。

用 1 小时将该反应物加热至 16 °C。

该反应混合物为深黄色稠状淤浆，此时 HPLC 分析骤冷样品(乙酸乙酯/水)表明反应完成。

10 将该反应混合物冷却至 10 °C，用 45 分钟加入 1.6L 5% 的 HCl 水溶液。

该加入过程放热剧烈，特别是在最初加入过程中需要小心监测温度。

将该两相混合物剧烈搅拌 60 分钟。取出下层有机相。

15 对有机相的定量分析表明 98% 的产率。

4-硫代甲基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 3

在 ODCB 中的 4-硫代甲基-异丁基 2.46 mol

苯基酮 2

溴(MW = 159.8, d-3.102133ml 2.58mol)

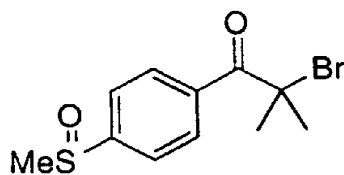
向 5L 烧瓶中加入 2 的溶液。加入约 10% 的溴，45 分钟后搅拌该反应混合物至红色扩散。用 60 分钟加入其余的溴。

该反应为放热反应，温度升至约 32 °C。

20 从反应物中释放气体 HBr，因此在排放入大气前用氢氧化钠水溶液吸收流出物气流。

于 30 °C 使该反应混合物老化 2 小时，此时 HPLC 分析显示反应完成。

略微过量的溴的加入导致部分硫化物氧化为亚砷 8。



8

加入 1.6L 水骤冷该反应物，将产生的 1820ml 有机相直接用于氧化反应(95%分析产率)。

#### 4-甲磺酰基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 4

|                              |                                  |
|------------------------------|----------------------------------|
| 4-硫代甲基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮 3 | 990 ml 溶液, (约 1.27mol 的 ODCB 溶液) |
| 钨酸钠二水合物 (MW = 329.86)        | 4.50g (0.014 mol)                |
| Aliquat 336 (MW = 404)       | 22g (0.054 mol)                  |
| 过氧化氢 30% (MW = 34)           | 390 ml (3.44 mol)                |

于氮气环境下，向带有加热套、回流冷凝器和底部阀的 2L 反应容器中的 3 的 ODCB 溶液中加入钨酸钠和 Aliquat 336 的 30ml 水溶液。在剧烈搅拌下将不均一的反应混合物加热至 35 °C，加入约 30ml 过氧化氢。

该氧化反应放热剧烈。约 3 分钟后，温度快速升至 50-65 °C。

用 1 小时，加入其余的过氧化氢。加入完毕后，HPLC 分析表明反应完成。

将该反应混合物加热至 80 °C，取出下面的有机相，用 1 小时冷却至 6 °C。

在没有种晶的情况下，该产物在约 50 °C 时沉淀。

过滤淤浆，用 250ml ODCB 和 300ml 己烷洗涤，用 200ml 的 60 °C 的水洗涤三次。干燥后，得到为白色粉末的 4，378g (97%的产率，由苯硫基甲烷的总产率约为 91%)。

#### 化合物 1a

4-甲磺酰基- $\alpha$ -溴代异丙基苯基酮 28.37g (0.093mol)

4 (MW = 305.2)

3-氟代苯基乙酸(MW = 154.1) 5a 15.8g (0.102mol)

二异丙基乙胺(MW = 129.2, d = 0.742)  
0.742)

乙醇, 2BAT 160ml

于氮气下向 500ml 烧瓶中加入 4 和 5a。于 22 °C 加入乙醇和 DIEA，将产生的淤浆加热至 76 °C 14 小时。

在 60 °C 反应物变为均一。在老化过程中产物沉淀出来。

用 4 小时将淤浆冷却至 25 °C，过滤并用 150ml 2BAT 乙醇洗涤。  
5 于氮气流下干燥产生的白色结晶产物得到化合物 1a 25.02g (75% 产率)。

实施例 5

化合物 A (R = 乙基)

10 向 4-甲磺酰基- $\alpha$ -溴代异丁基苯基酮(814mg, 2.67mmol)的 13ml 乙醇溶液中加入 2.54g 固体碳酸钾。3 小时后，过滤该反应混合物，蒸发有机滤液得到为澄清油状物的化合物 A 744mg(R = 乙基)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.9 (2H, d), 7.5 (2H, d), 3.9 (1H, dt), 3.2 (1H), 2.5 (3H, s), 1.5 (3H, s), 1.0 (3H, t), 0.8 (3H, s)。