



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:

HR P20000564A A2



HR P20000564A A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 309/08**

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

30.08.2000.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.12.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/151,615

(32) Datum podnošenja prve prijave: 31.08.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

(72) Izumitelji:

Timothy Norris, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

John Francis Lambert, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

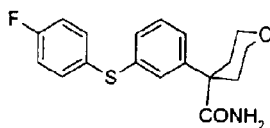
Megan Elizabeth Hnatow, 424 Medford Street, Charlestown, 02129 MA, US

(74) Punomoćnik:

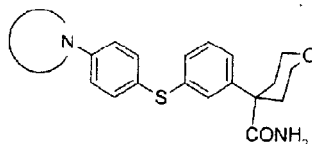
Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **POSTUPAK ZA IZRADU INHIBITORA 5-LIPOKSIGENAZE KOJI IMAJU RAZLIČITE SUSTAVE HETEROCIKLIČNIH PRSTENOVA**

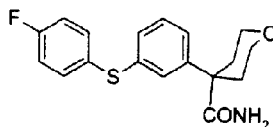
(57) Sažetak: Opisana je nov procesni međuprodukt, tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid, formule:



kao i njegova primjena u postupku za pripremanje inhibitora 5-lipoksigenaze formule:

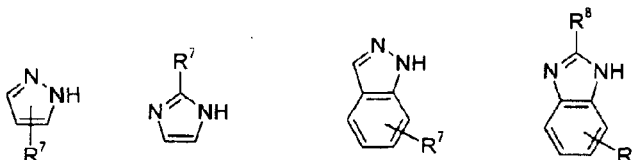


koji obuhvaća formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od:



i

monociklične ili benzo-fuzijske biciklične N-heterociklične grupe kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formula:



u aprotičnom otapalu, u prisutnosti karbonata formule: $(M)_2CO_3$, gdje M je alkalni metal, element grupe 1/1a, biran iz grupe koju sačinjavaju litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij Rb; i cesij Cs; a zatim zagrijavanje spomenute reakcijske smjese u dušičnoj atmosferi, tako da se dobije željeni spoj naprijed navedene formule.

HR P20000564A A2

OPIS IZUMA

Pozivanje na pridružene patentne prijave

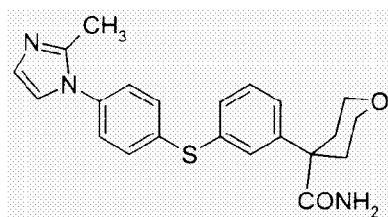
Poziva se na prijavu, koja je sada u fazi ispitivanja, br. 09/207,342, podnesenu 08. prosinca 1998. godine (referenca zastupnika br. PC8708C), koja je izdvojena iz prijave br. 09/020,014, podnesene 06. veljače 1998. godine (referenca zastupnika br. PC8708B), sada US patentna prijava br. 5,883,106, a koja je nastavak prijave br. 08/809,901, podnesene 29. svibnja 1995. godine (referenca zastupnika br. PC8708A), od koje se odustalo, pri čemu se traži prioritet od prijave br. PCT/JP94/01747, podnesene 18. listopada 1994. godine (referenca zastupnika br. PC8708), od koje se odustalo, i jedne prijave na bazi § 371 br. PCT/IB95/00408 podnesene 29. svibnja 1995. godine (referenca zastupnika br. PC8708A), koja je istekla, a objavljena je kao WO 96/11911 25. travnja 1996. godine, koja opisuje inhibitore 5-lipoksigenaze korisne kod liječenja upalnih stanja i alergije. Opisano je nekoliko postupaka za pripremanje spomenutih inhibitora 5-lipoksigenaze, ali prikazano nije ništa što bi prosječnom ukazalo stručnjaku na poboljšani postupak prema ovom izumu.

Nadalje, poziva se na prijavu, koja je sada u fazi ispitivanja, br. 60/113,221, podnesenu 22. prosinca 1998. godine (referenca zastupnika br. PC10097), koja opisuje novi proces za dobivanje 4-{3-[4-(2-metilimidazol-1-il)-fenil sulfanil]-fenil}-tetrahidro-piran-4-karboksilne kiseline amid metil sulfonat. No, spomenuti proces različit je od procesa opisanog u ovom izumu.

Dalje se poziva na prijave, koje su sada u fazi ispitivanja, podnesene istog dana sa ovom prijavom, reference zastupnika br. PC10682 i PC10683, koji se također bave postupcima za izradu inhibitora 5-lipoksigenaze, ali koji imaju različite sustave heterocikličnih prstenova i koji imaju neke elemente postupka zajedničke sa postupkom prema ovom izumu.

Poznato stanje tehnike

U WO 96/11911 opisana je klasa novih spojeva koji djeluju kao inhibitori djelovanja enzima 5-lipoksigenaze, karakterističnih po slijedećoj strukturnoj formuli (1.1.0):



(1.1.0)

u kojoj:

Ar¹ je heterociklična grupa birana iz grupe koju sačinjavaju imidazolil, pirolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, indolil, indazolil i benzimidazolil, vezana na X¹ preko atoma dušika iz prstena; i supstituirana sa 0 do 2 supstituenta birana iz grupe koju sačinjavaju halo, hidroksi, ciano, amino, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi, (C₁-C₄)alkiltio, (C₁-C₄)halo-supstituiran alkil; (C₁-C₄)halo-supstituiran alkoksi, (C₁-C₄)alkilamino i di(C₁-C₄) alkilamino;

X¹ je neposredna veza ili (C₁-C₄)alkilen;

Ar² je fenilen supstituiran sa 0 do 2 supstituenta birana iz grupe koju sačinjavaju halo, hidroksi, ciano, amino, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi, (C₁-C₄)alkiltio, (C₁-C₄)halo-supstituiran alkil; i (C₁-C₄)halo-supstituiran alkoksi;

X² je -A-X- ili -X-A- gdje A je jedna neposredna veza ili (C₁-C₄)alkilen, a X je okso, tio, sulfinil ili sulfonil;

Ar³ je član biran iz grupe koju sačinjavaju fenilen, piridilen, tienilen, furilen, oksazolilen i tiazolilen; supstituiran sa 0 do 2 supstituenta birana iz grupe koju sačinjavaju halo, hidroksi, ciano, amino, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi, (C₁-C₄)alkiltio, (C₁-C₄)halo-supstituiran alkil; (C₁-C₄)halo-supstituiran alkoksi, (C₁-C₄)alkilamino i di(C₁-C₄)alkilamino;

R¹ i R² su oba (C₁-C₄)alkil; ili zajedno formiraju grupu formule -D¹-Z-D²- koja zajedno sa atomom ugljika na koji je vezana formira prsten koji ima 3 do 8 atoma, pri čemu D¹ i D² su (C₁-C₄)alkilen, a Z je neposredna veza ili okso, tio, sulfinil, sulfonil ili vinilen; a D¹ i D² mogu biti supstituirani sa (C₁-C₄)alkilom, i

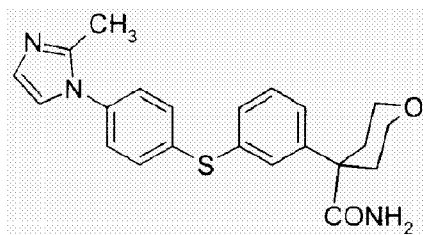
Y je CONR^3R^4 , CN, $\text{C}(\text{R}^3)=\text{N}-\text{OR}^4$, COOR^3 , COR^3 ili CSNR^3R^4 , pri čemu

R^3 i R^4 su oba H ili (C_1-C_4) alkil.

- 5 U vezi sa naprijed navedenim spojevima, preporučljivo značenje za (C_1-C_4) halo-supstituiran alkil jest trifluorometil, a preporučljivo značenje za (C_1-C_4) halo-supstituiran alkoksi je trifluorometoksi. Jednu preporučljivu grupu naprijed navedenih spojeva čine oni spojevi kod kojih Ar^2 je 1,4-fenilen, a Ar^3 je 1,3-fenilen ili 5-fluoro-1,3-fenilen. Unutar ove preporučljive grupe posebno su preporučljivi spojevi kod kojih Ar^1 je 2-alkilimidazolil, X^1 je neposredna veza, a Y je CONH^2 , kao i oni kod kojih Ar^1 je pirolil, X^1 je CH_2 , a Y je CONH^2 .

10

Posebno preporučljivo izvođenje naprijed opisane klase inhibitorskih spojeva jest slijedeći spoj formule (1.0.0):



(1.1.0).

15

Spojevi koji suzbijaju djelovanje enzima lipoksigenaze korisni su kod liječenja ili ublažavanja upalnih stanja, alergija i kardiovaskularnih bolesti kod sisavaca, uključujući i ljude. Aktivnost enzima lipoksigenaze javlja se kao dio kaskade arašidonske kiseline. Arašidonska kiselina je biološki prekursor nekoliko grupa biološki aktivnih endogenih metabolita. Arašidonska kiselina prvo se oslobađa iz membranskih fosfolipida pod djelovanjem fosfolipaze A2. Arašidonska kiselina se potom metabolizira (i) ciklooksigenazom da bi dala prostaglandine, uključujući prostaciklin, i tromboksane; ili (ii) lipoksigenazom da bi dala hidroperoksi masne kiseline koje se mogu potom prevesti u leukotriene.

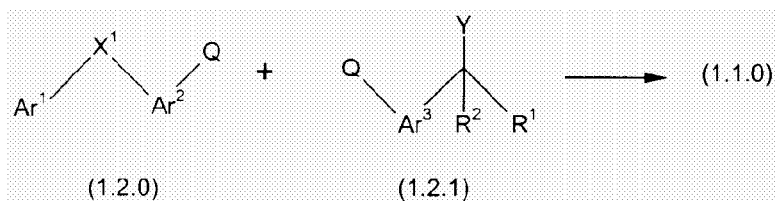
20

Leukotrieni su, sa svoje strane, izvanredno moćni, i izazivaju široku lepezu bioloških djelovanja, na primjer peptidoleukotrieni, LTC_4 , LTD_4 i LTE_4 su važna sredstva za sužavanje bronhija i sredstva za sužavanje krvnih žila, i izazivaju izljev plazme povećanjem propustljivosti kapilara. LTB_4 je moćno hemotaktično sredstvo koje pojačava leukocitnu infiltraciju i degranulaciju na mjestu upale. Leukotrieni su umiješani u veći broj humanih bolesnih stanja uključujući astmu, kroničnu pulmonarnu (plućnu) bolest, alergijski rinitis, reumatoidni artritis, giht, psorijazu, atopijski dermatitis, sindrom bolova u dišnom traktu kod odraslih (ARDS) i upalno stanje crijeva uključujući Crohn-ovu bolest. Neko sredstvo koje bi aktivno suzbijalo lipoksigenaze, a time i proizvodnju leukotriena, bilo bi od značajne terapijske vrijednosti kod liječenja akutnih i kroničnih upalnih stanja. Vidjeti: Masamune i Melvin: "Annual Reports in Medicinal Chemistry", 24, 71-80, (1989.). Posebni inhibitori lipoksigenaze opisani su u EP 0 462 830, EP 0 505 122 i EP 0 540 165.

25

Nekoliko postupaka pripremanja inhibitora lipoksigenaze opisano je u naprijed spomenutoj objavljenoj patentnoj prijavi WO 96/39408 i ovdje prikazano. Primjer takvog postupka pripremanja je spajanje spoja formule (1.2.0) i spoja formule (1.2.1) koji se može prikazati slijedećom shemom reakcije:

35



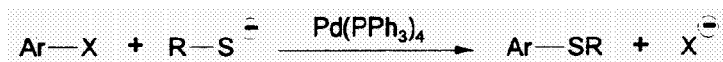
- 40 u kojoj X^1 je tio, a Q je zamjenjiva grupa u prisutnosti tioureje i nekog prikladnog katalizatora, na primjer tetrakis(trifenilfosfin)-paladija. Vidjeti "Chem. Lett.", 1379-1380, (1986.). Prikladne zamjenjive grupe Q uključuju halo ili sulfoniloksi grupu.

Poznato stanje tehnike

45

Ovaj izum spada u područje postupaka koji se koriste za sintetičko pripremanje spojeva formule (1.0.0), od kojih su neki poznati spojevi, neki su novi spojevi, a neki nisu poznati javnosti budući da se ne mogu dobiti koristeći do sada poznate postupke za pripremanje. Međutim, svi ti spojevi imaju biološko djelovanje kao inhibitori 5-lipoksigenaze.

Kao što je naprijed već rečeno, poznato je da se spojevi tipa formule (1.0.0) mogu pripremati postupkom koji na početku koristi paladijski kataliziranu nukleofilnu supstituciju aril halida sa tiolatskim anionima. Drugi detalji spomenutog početnog stupnja jednog takvog postupka mogu se naći u Migita i suradnici: "Bull. Chem. Soc.", Japan, 53, 1385-1389, (1980.). Ovaj početni stupanj može se prikazati slijedećom shemom reakcije:



u kojoj X je I ili Br; a R je fenil ili (C₁-C₄)alkil.

Tehnička literatura sadrži više prikaza koji se odnose na sintezu kataliziranu paladijem. Vidjeti, na primjer, Brocato i suradnici: "Tetrahedron Lett.", 33, 7433, (1992.), gdje je opisano formiranje prstena na bazi paladija, posebno Pd(PPh₃)₄, katalizirane reakcije bifunkcionalnih aromatičnih spojeva sa završnim alkinima i ugljičnim monoksidom, koji zahtjeva i paladij(0) i paladij(II) katalizatore.

Arcadi i suradnici u "Tetrahedron Lett.", 34, 2813, (1993.), opisuju sintezu 2,3,5-trisupstituiranih furana od aril halida i 2-propargil-1,3-dikarbonil spojeva u prisutnosti tetrakis(trifenilfosfin)-paladija(0) i K₂CO₃. Primijećeno je da priroda baze jako utječe na tok reakcije.

McClure i Danishefsky u "J. Am. Chem. Soc.", 115, 6094-6100, (1993.), opisuju sintezu 1,5-epoksibenzazocin kongenera sa prinosom od 90 % koristeći katalitički tetrakis(trifenilfosfine)-paladij(0) u acetonitrilu koji sadrži trietilamin.

Nuss i suradnici u "J. Am. Chem. Soc.", 115, 6991-6992, (1993.), opisuju sintezu neokarzinostatin kromofor analoga koristeći katalitički tetrakis(trifenilfosfin)-paladij(0) u THF i alkil stanar resredstva.

Paquette i Astles u "J. Org. Chem." 58, 165-169 (1993.) prikazuju sintezu furanocembranolida sa bočnim produženim nizovima posredstvom paladij(0) kataliziranog spajanja sa vinilstananom izvršenog u refluksirajućem benzenu ili dimetoksietanu. Zapaženo je da reakcija ovisi od otapala, pri čemu posebno prikladna promjena na kloroform.

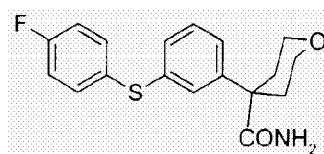
Tehnička literatura također sadrži više prikaza koji se odnose na primjenu drugih prijelaznih metala za kataliziranje reakcija, pored paladija,. Vidjeti, na primjer, Takagi: "Chemistry Letters", 2221-2224, (1987.), gdje je opisana primjena nikal(0) i paladij(0) kompleksa kao katalizatora kod sinteze diaril sulfida od aril halida i aromatičkih tiola.

Međutim, niti jedan od naprijed opisanih radova ne opisuje niti nagovještava posebne postupke za pripremanje prema ovom izumu, a koji su i laki i efikasni, pri čemu istovremeno osiguravaju prihvatljive prinose koji se do sada nisu mogli postići.

Kratki opis izuma

Ovaj izum se odnosi na nekoliko blisko povezanih postupaka za pripremanje i na nove međuprodukte koji se kod njih koriste, pri čemu izvjestan broj krajnjih produkta tih postupaka su poznati spojevi dokazane primjenjivosti kao inhibitori 5-lipoksigenaze. Ovaj se izum pored toga odnosi na izvjestan broj drugih krajnjih produkta koji su bili sintetički nedostupni prije nego što su postupci i međuprodukti prema ovom izumu postali dostupnim. Ovi novi krajnji produkti također su korisni kao inhibitori 5-lipoksigenaze, što će kasnije biti detaljnije opisano. Svi od spomenutih postupaka i novih međuprodukta prema ovom izumu navedeni su u vidu pregleda u slijedećem opisu.

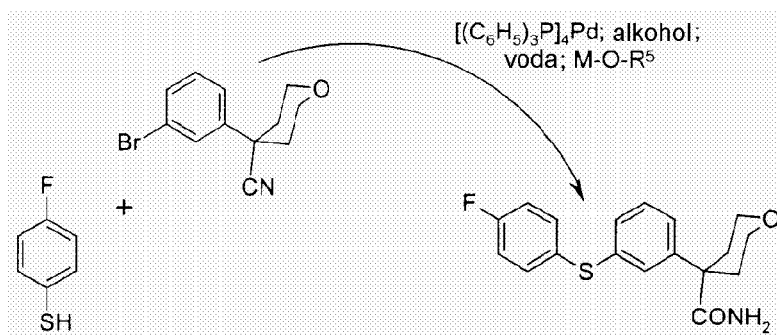
Ovaj se izum odnosi na spoj koji sadrži novi međuprodukt tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid formule (2.0.0):



(2.0.0).

Ovaj se izum dalje odnosi na postupak za pripremanje spoja formule (2.0.0) koji se može prikazati slijedećom shemom sinteze (10.0.0):

Shema sinteze (10.0.0)

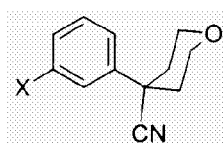


5 koja obuhvaća:

(a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

(1) tetrahidro-4-(3-bromo- ili jodo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.0.0):

10

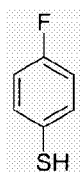


(3.0.0)

gdje X je bromo ili jodo;

15 i

(2) 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(4.0.0);

20

(3) u otapalu koje se sastoji od jednog alifatičkog alkohola linijskog ili razgranatog niza koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika, eventualno kao njihova vodena smjesa, a najbolje je da je taj alkohol sekundarni alkohol, biran iz grupe koju sačinjavaju izo-propil alkohol, sec-butil alkohol, izo-pentil alkohol, ili 2-heptanol, eventualno kao vodena mješavina tog sekundarnog alkohola;

25

(4) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



gdje

30

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koja sadrži litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij, Rb; i cezij, Cs; i

35

R^5 je vodik, H; ili (C_1-C_4) alkil, linearnog ili razgranatog niza, preporučljivo biran iz grupe koja sadrži: litij hidroksid, LiOH; natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; rubidij hidroksid, RbOH; cezij hidroksid, CsOH; litij metoksid, LiOCH₃; natrij metoksid, NaOCH₃; kalij metoksid, KOCH₃; rubidij metoksid, RbOCH₃; cezij metoksid, CsOCH₃; litij etoksid, LiOCH₂CH₃; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; kalij etoksid, KOCH₂CH₃; rubidij etoksid, RbOCH₂CH₃; cezij etoksid, CsOCH₂CH₃; litij terc-butoksid, LiOC(CH₃)₃; natrij terc-butoksid, NaOC(CH₃)₃; kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃; rubidij terc-butoksid, RbOC(CH₃)₃; i cezij terc-butoksid, CsOC(CH₃)₃; uključujući njihove mješavine; i zatim

40

(5) u prisutnosti katalizatora od prijelaznog metala koji sadrži kompleks metalnog paladija, u kojem je najbolje jedan član biran iz grupe koja sadrži:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;

tetrakis(metildifenilfosfin)paladij(0), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripremanja;

diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

tris(dibenzilidenaceton)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripremanja,
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

bis(dibenzilidenaceton)paladij(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklormetanom,

bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(0); i

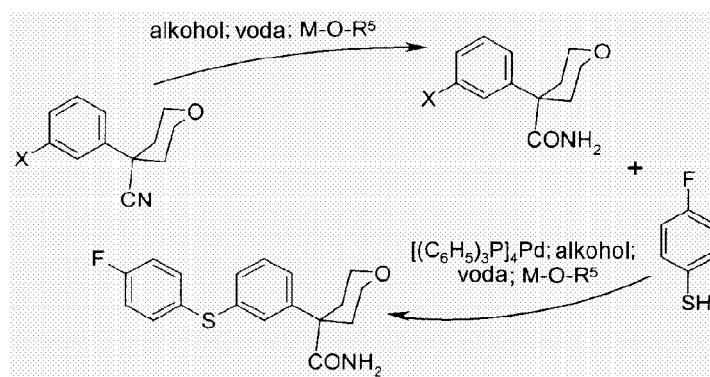
(π -alil)paladij(II) klorid dimer;

i zatim

- (b) grijanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 12 do 36 sati, najbolje od 18 do 24 sata, pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (2.0.0) koji se po želji izdvaja koristeći uobičajene tehnike izdvajanja.

Naprijed opisani postupak pripremanja kod kojeg se 4-karboksamidni dio piranske grupe formira tijekom stupnja dodavanja tio, preporučljiv je način izvođenja ovog dijela postupka prema izumu. Jedno prikladno alternativno izvođenje obuhvaća formiranje 4-karboksamidnog dijela piranske grupe prije izvođenja stupnja dodavanja tio. Ovo alternativno izvođenje dijela postupka prema ovom izumu obuhvaća postupak pripremanja spoja formule (2.0.0) koji se može prikazati slijedećom shemom sinteze (10.1.0):

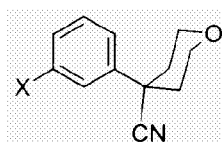
Shema sinteze (10.1.0)



koja obuhvaća:

- (a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

- (1) tetrahidro-4-(3-bromo- ili jodo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.0.0):



(3.0.0)

gdje X je bromo ili jodo;

(2) u otapalu koje se sastoji od alkohola kako je naprijed definirano, eventualno u njegovoj mješavini sa vodom, poželjno sekundarni alkohol kako je naprijed definirano, najbolje izo-propil alkohol, eventualno u mješavini sa vodom tog sekundarnog alkohola;

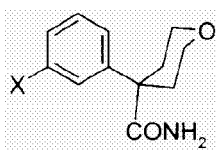
(3) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



gdje M i R⁵ su kako su naprijed definirani, pri čemu je poželjno da je ta jaka baza natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; ili kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃;

i zatim

(b) zagrijavanje te reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 3 do 8 sati, najbolje od 5 do 6 sati, pri čemu se dobiva spoj formule (3.1.0):

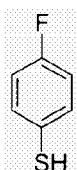


(3.1.0)

gdje X je bromo ili jodo;

poslije čega se

(c) formira reakcijska smjesa koja se sastoji od spomenutog spoja formule (3.1.0) i 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(4.0.0.)

(1) u otapalu koji se sastoji od alkohola kako je naprijed definirano, eventualno u njegovoj mješavini sa vodom, poželjno sekundarni alkohol kako je naprijed definirano, najbolje izo-propil alkohol, eventualno u mješavini sa vodom tog sekundarnog alkohola;

(2) u prisutnosti jedne jake baze formule (5.0.0):



gdje M i R⁵ su kako su naprijed definirani, pri čemu je poželjno da je ta jaka baza natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; ili kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃; i zatim

(3) u prisutnosti jednog katalizatora od prijelaznog metala koji sadrži kompleks metalnog paladija koji je najbolje jedan član biran iz grupe koja sadrži:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₃P]₄Pd(0);

tetrakis(metildifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₂PCH₃]₄Pd(0);

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), [(C₆H₅)₂PCH₃]₂PdCl₂;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripajanja;

diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂;

tris(dibenzilidenaceton)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripremanja,
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

bis(dibenzilidenaceton)paladij(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklormetanom;

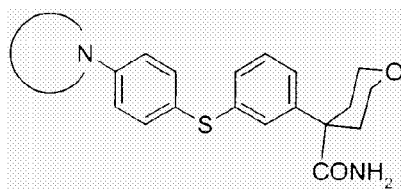
bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(0); i

$(\pi$ -alil)paladij(II) klorid dimer;

i zatim,

(d) grijanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 5 do 15 sati, najbolje od 8 do 10 sati, pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (2.0.0).

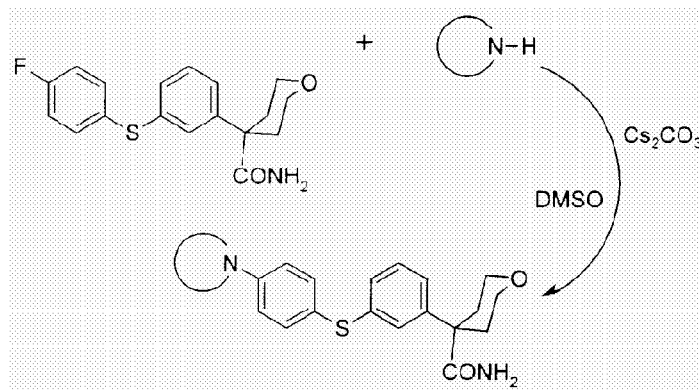
Ovaj se izum isto tako odnosi na postupak za pripremanje spoja formule (1.3.0):



(1.3.0),

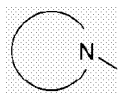
koji se može ilustrirati slijedećom shemom sinteze (10.2.0):

Shema sinteze (10.2.0)



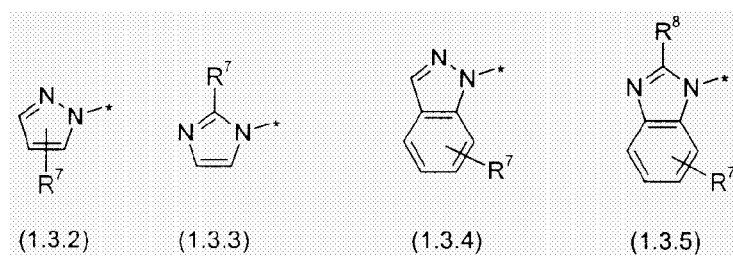
u kojoj

grupa slijedeće formule (1.3.1):



(1.3.1)

je monociklična ili benzo-stopljena biciklična N-heterociklična grupa kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formula (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4) ili (1.3.5):



u kojima

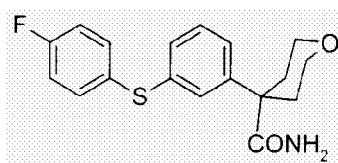
"*" je simbol koji predstavlja točku vezivanja grupe formule (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4) ili (1.3.5.);

R^7 i R^8 se nezavisno biraju iz grupe koju sačinjavaju H, (C₁-C₄)alkil sa lineranim ili razgranatim nizom, i (C₆-C₁₀) aril, pri čemu su spomenute alkil i aril grupe supstituirane sa 0 do 2 supstituenta birana iz grupe koju sačinjavaju halo, hidroksi, ciano, amino, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi, (C₁-C₄) alkiltio, (C₁-C₄)halo-supstituiran alkil; (C₁-C₄)halo-supstituiran alkoksi, (C₁-C₄)alkilamino i di(C₁-C₄) alkilamino;

a koja obuhvaća

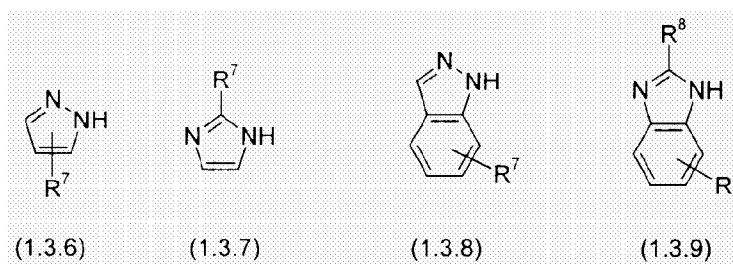
(a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

(1) tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida formule (2.0.0):



(2.0.0)

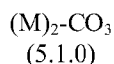
(2) monociklične ili benzo-fuzijske biciklične N-heterociklične grupe kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formula (1.3.6), (1.3.7), (1.3.8) ili (1.3.9):



u kojima R^7 i R^8 imaju isto značenje kako je naprijed rečeno;

(3) aprotičnog otapala, najbolje dimetilsulfoksida (DMSO);

(4) u prisutnosti jednog karbonata formule (5.1.0):



gdje M ima isto značenje kako je ranije definirano, a koji je najbolje cesij karbonat, Cs₂CO₃;

i zatim

(b) zagrijavanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, u dušičnoj atmosferi, tako da se dobije spoj formule (1.3.0).

Ovaj se izum dalje odnosi na naprijed navedeni postupak za pripremanje spoja formule (1.3.0) pri čemu je spomenuti spoj formule (1.3.0) biran iz grupe koju sačinjavaju:

tetrahidro-4-{3-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid;

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid;

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-benzoimidazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid;

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid; i

tetrahidro-4-{3-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid.

Ovaj se izum dalje odnosi na naprijed spomenute krajnje produkte koji do sada nisu bili poznati, budući da su bili nedostupni za sintezu prije no što su postupci i međuprodukti iz ovog produkta postali dostupnim. Ovi novi krajnji produkti također su korisni kao inhibitori 5-lipoksigenaze, a sastoje od jednog spoja biranog iz grupe koju sačinjavaju:

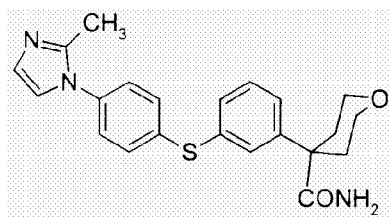
tetrahidro-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid;

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-benzoimidazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid;

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid; i

tetrahidro-4-{3-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]tio}fenil-2H-piran-4-karboksamid.

Ovaj izum nadalje se odnosi na postupak za pripremanje spoja formule (1.0.0):

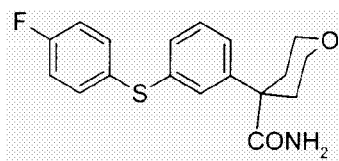


(1.0.0)

koji obuhvaća:

(a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

(1) tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida formule (2.0.0):



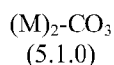
(2.0.0)

i

(2) 2-metilimidazola;

(3) u jednom aprotičnom otapalu, najbolje dimetilsulfoksidu (DMSO);

(4) u prisutnosti jednog karbonata formule (5.1.0):



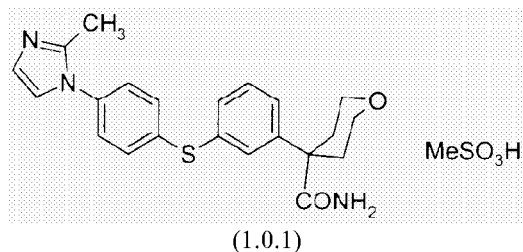
gdje

M je alkalni metal, element grupe 1/IIa, biran iz grupe koju sačinjavaju litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij Rb; i cezij Cs; a koji je najbolje cezij karbonat, Cs_2CO_3 ;

i zatim

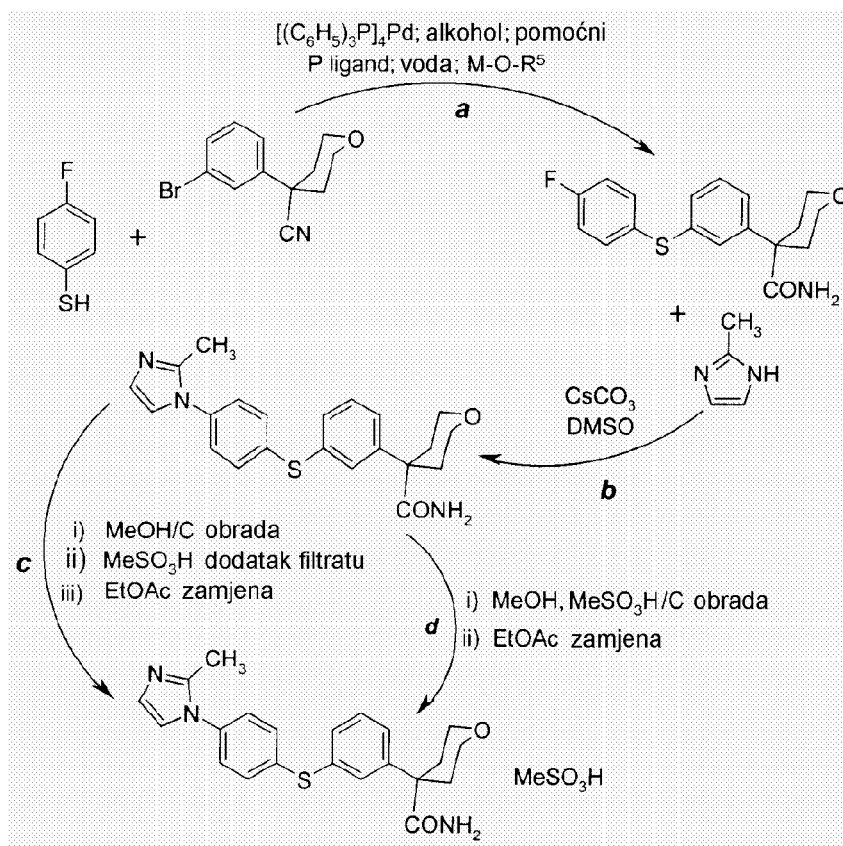
(b) zagrijavanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno od 115 ° do 145 °C, još poželjnije od 125 ° do 130 °C, u dušičnoj atmosferi, poželjno u trajanju od 12 do 30 sati, poželjnije od 17 do 24 sata; tako da se dobije spomenuti spoj formule (1.3.0).

Ovaj se izum dalje odnosi na postupak za pripremanje u biti čiste soli mesilata formule (1.0.1):



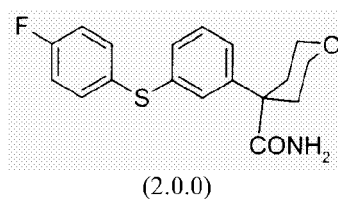
koji se može prikazati slijedećom shemom sinteze (10.3.0):

Shema sinteze (10.3.0)



koja obuhvaća:

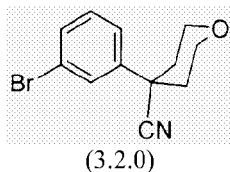
(a) pripremanje spoja formule (2.0.0):



koji obuhvaća:

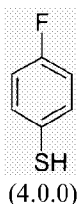
(1) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

(i) tetrahidro-4-(3-bromo-fenil)-2H-piran-nitrila formule (3.2.0):



i

(ii) 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(iii) u otapalu biranom iz grupe koja obuhvaća izo-propil alkohol, sec-butil alkohol, izo-pentil alkohol i 2-heptanol, najbolje izo-propil alkohol, eventualno u mješavini sa vodom tog sekundarnog alkohola;

(iv) u prisutnosti jedne jake baze birane iz grupe koju sačinjavaju natrij hidroksid, NaOH; i kalij hidroksid, KOH; i zatim

(v) u prisutnosti jednog katalizatora od prijelaznog metala koji sadrži član biran iz grupe koja se sastoji od kompleksa metalnog paladija, pri čemu je spomenuti kompleks metalnog paladija najbolje jedan član biran iz grupe koja sadrži:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;

tetrakis (metildifenilfosfin)paladij(0), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripajanja;

diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

tris(dibenzilidenacetone)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripajanja, $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

bis(dibenzilidenacetone)paladij(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklormetanom,

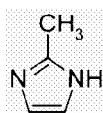
bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(II); i

$(\pi\text{-alil})$ paladij(II) klorid dimer;

i zatim

(2) grijanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, od 80 ° do 84 °C u trajanju od 18 do 30 sati, najbolje 24 sata, pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (2.0.0);

(b) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od spoja formule (2.0.0) i jednog spoja formule (1.3.10):



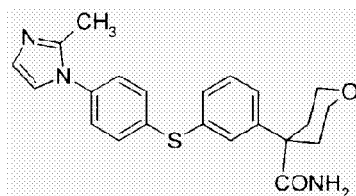
(1.3.10)

(1) u jednom aprotičnom razrjeđivaču koji je poželjno dimetilsulfoksid (DMSO);

(2) u prisutnosti cezij karbonata, Cs_2CO_3 ;

i zatim

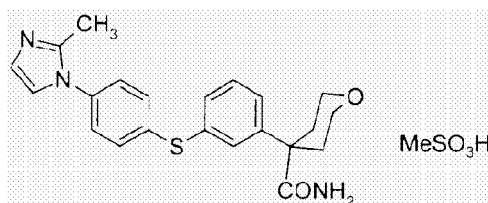
(c) zagrijavanje ove reakcijske smjese na temperaturi refluksiranja u dušičnoj atmosferi, pri čemu se dobiva spoj formule (1.0.0):



(1.0.0)

i zatim,

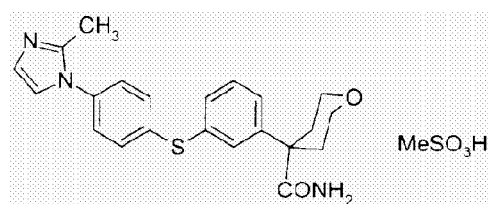
(d) formiranje koncentrirane metanolske otopine spoja formule (1.0.0) koji se potom filtrira, najbolje kroz aktivni ugljik, poslije čega se filtratu dodaje metansulfonska kiselina, MeSO_3H , poslije čega se ponovo vrši koncentriranje i dodavanje etilacetata sve dok se ne izdvoji kristalni produkt koji sadrži u biti čistu sol mesilata formule (1.0.1)



(1.0.1)

ili, alternativno

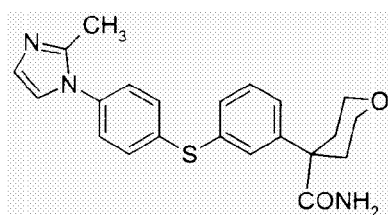
(e) formiranje koncentrirane metanolske otopine spoja formule (1.0.0) kojem se potom dodaje metansulfonska kiselina, MeSO_3H , poslije čega se smjesa filtrira, najbolje kroz aktivni ugljik, poslije čega se ponovo vrši koncentriranje i dodavanje etilacetata sve dok se ne izdvoji kristalni produkt koji sadrži u biti čistu sol mesilata formule (1.0.1)



(1.0.1)

Detaljan opis izuma

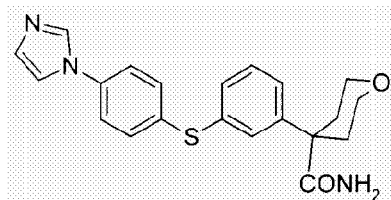
Ovaj se izum odnosi na poboljšani postupak za pripremanje poznatih spojeva dokazanog djelovanja kao inhibitora 5-lipoksigenaze, a posebno spoja formule (1.0.0):



(1.0.0).

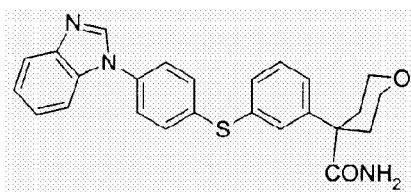
Nadalje, ovaj izum se odnosi na više drugih spojeva koji do sada nisu bili poznati, budući da su bili nepristupačni za sintezu prije nego što je poboljšani postupak prema ovom izumu postao dostupan. Ti novi su spojevi korisni kao inhibitori 5-lipoksigenaze, a obuhvaćaju, između ostalih, slijedeće spojeve formula (1.1.1), (1.1.2), (1.1.3) i (1.1.4):

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid:



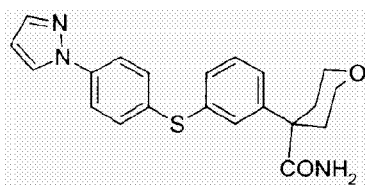
(1.1.1),

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-benzoimidazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid:



(1.1.2),

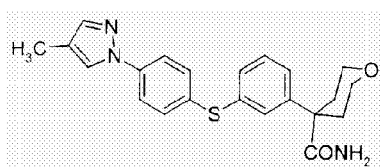
tetrahidro-4-{3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid:



(1.1.3),

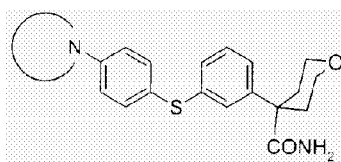
i

tetrahidro-4-{3-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid:



(1.1.4).

Da bi se pripremili naprijed spomenuti spojevi formula (1.1.1) - (1.1.4) i slični spojevi ovog tipa, prikladno je koristiti slijedeći postupak prema ovom izumu za pripremanje spoja formule (1.3.0):



(1.3.0)

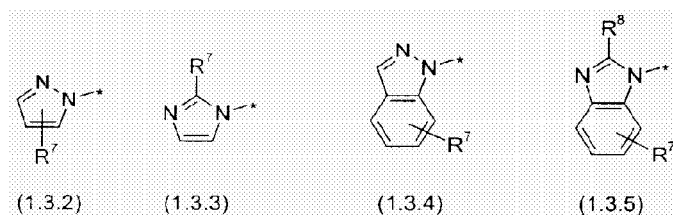
u kojem

grupa formule (1.3.1):



(1.3.1)

je jedna monociklična ili benzo-stopljena biciklična N-heterociklična grupa kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formule (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4) ili (1.3.5):



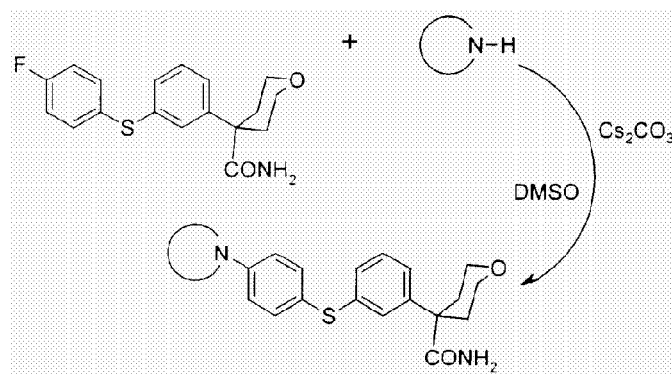
u kojima

"*" je simbol koji predstavlja točku vezivanja grupe formule (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4) ili (1.3.5);

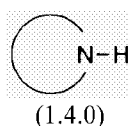
R^7 i R^8 se nezavisno biraju iz grupe koju sačinjavaju H, (C₁-C₄)alkil sa lineranim ili razgranatim nizom i (C₆-C₁₀)aril, pri čemu su spomenute alkil i aril grupe supstituirane sa 0 do 2 supstituenta birana iz grupe koju sačinjavaju halo, hidroksi, ciano, amino, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi, (C₁-C₄)alkiltio, (C₁-C₄)halo-supstituiran alkil; (C₁-C₄)halo-supstituiran alkoksi, (C₁-C₄) alkilamino i di(C₁-C₄) alkilamino.

Naprijed spomenuto izvođenje procesa pripremanja prema ovom izumu može se ilustrirati slijedećom shemom sinteze (10.2.0):

Shema sinteze (10.2.0)



**+ gdje resredstvo formule (1.4.0):

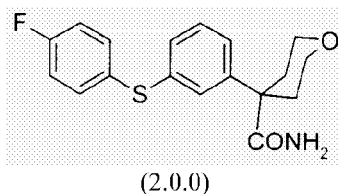


je monociklična ili benzo-stopljena biciklična N-heterociklična grupa kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formule (1.3.6), (1.3.7), (1.3.8) ili (1.3.9), kako je ranije definirano.

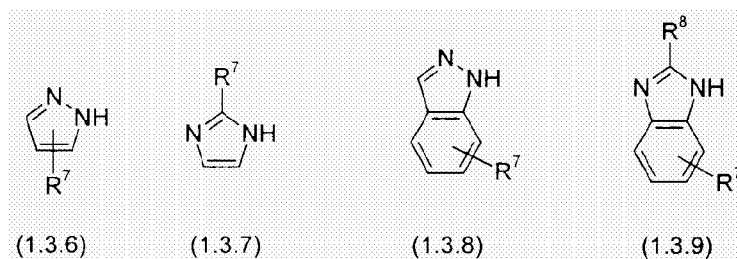
Prema tome, naprijed spomenuti postupak prema ovom izumu, prikazan na shemi sinteze (10.2.0), može se izvesti:

(a) uspostavljanjem reakcijske smjese koja se sastoji od

(1) tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida formule (2.0.0):



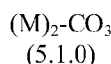
(2) monociklične ili benzo-fuzijske biciklične N-heterociklične grupe kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formula (1.3.6), (1.3.7), (1.3.8) ili (1.3.9):



u kojima R^7 i R^8 imaju isto značenje kako je naprijed rečeno;

(3) u jednom aprotičnom otapalu preporučljivo biranom iz grupe koju u biti sačinjavaju heksan, 1,4-dioksan, ugljen tetraklorid, benzen, toluen, ksileni, dietil eter, kloroform, etil acetat, tetrahidrofuran (THF), metilen klorid, heksametilfosforni triamid (HPMT), nitrometan, N,N-dimetilformamid (DMF), acetonitril, sulfolan i dimetilsulfoksid (DMSO), najbolje u dimetilsulfoksidu (DMSO);

(4) u prisutnosti jednog karbonata formule (5.1.0):



u kojoj

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koju sačinjavaju litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij Rb, i cezij Cs, a koji je najbolje cezij, Cs;

i zatim

(b) zagrijavanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, u dušičnoj atmosferi, tako da se dobije spomenuti spoj formule (1.3.0).

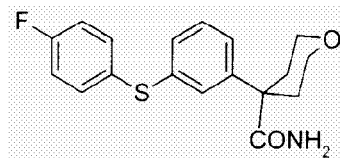
Kao što će prosječan stručnjak iz područje pripremanja organskih spojeva na koje se odnosi ovaj izum shvatiti, zamjena aril fluorida u prisutnosti baze jednim dušičnim heterociklusom je jedan relativno nepoznat postupak formiranja veza ugljik-dušik, pa je jasno da do sada nije bio predlagan kao koristan kod pripremanja spojeva o kojima je riječ. Normalno je potrebna jedna jaka grupa koja povlači elektrone, na primjer nitro, u položaju para ili orto u odnosu na atom fluora, da bi se postigao jedan prihvatljiv nivo zamjenjivanja sa jednim dušičnim nukleofilom u prisutnosti baze. Takve reakcije zamjene tipično daju male prinose i zahtijevaju povišene temperature reakcija. Vidjeti, na primjer, Morgan i suradnici: "J. Med Chem.", 33, 1091-1097, (1990.), koji opisuju postupak pripremanja kod kojeg se metil ester ili etil ester 4-fluoro-benzojeve kiseline reagira sa odgovarajućim imidazolom u DMSO koristeći bazu kao što je K_2CO_3 , NaOH ili NaH. Spoj etil ester 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-benzojeve kiseline dobiven je sa prinosom od svega 33 % nekristaliziranog produkta. Nasuprot tome, postupci pripremanja prema ovom izumu daju visoke prinose i izvode se na temperaturama reakcije od 130 °C i nižim. Rezultat je potpuno neočekivan jer aril fluoridno resredstvo u postupcima prema ovom izumu nema supstituenata koji povlače elektrone vezane za arilni prsten.

Najpreporučljivije otapalo za korištenje u naprijed opisanom procesu ovog izuma je dimetilsulfoksid (DMSO), iako je svako aprotično otapalo prikladno, a ona ranije spomenuta su poželjna. Kod jednog preporučljivog izvođenja procesa, cezij karbonat, Cs_2CO_3 , koristi se u reakcijskoj smjesi kod koje otapalo je DMSO. Nakon što je formirana, reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturu refluksiranja u dušičnoj atmosferi. Pod većinom uvjeta okolne sredine, temperatura reakcijske smjese biti će od 120 ° do 140 °C, obično od 125 ° do 135 °C, najčešće 130 °C.

Jedno preporučljivo izvođenje procesa pripremanja prema ovom izumu koristi cezij karbonat, Cs_2CO_3 , iako je svaki od drugih, naprijed opisanih karbonata metala prikladan. Cezij karbonat je poželjniji uglavnom zbog toga što njegova veća reaktivnost osigurava odgovarajuće više prinose te time i manje proizvodne troškove za resredstvo formule (2.0.0). Cezij karbonat je preporučljiv usprkos ograničenih mogućnosti za nabavku zbog relativnog manjka cezij karbonata na svjetskom tržištu. Cezij karbonat daje izvanredne krajnje rezultate u postupcima izrade prema ovom izumu, tako da se smatra da će se neizbježno morati naći novi izvori snabdijevanja s obzirom na veliku potražnju koja će se pojaviti. Svakako da će obazriv stručnjak shvatiti opasnost za održavanje neprekidne proizvodnje spojeva pripremanih postupkom prema ovom izumu, ili barem opasnost od gubitka pogodne ekonomičnosti koju ovaj postupak sada posjeduje.

Potrebno je da se reakcijska smjesa zagrijava na tim temperaturama prilično dugo, od 12 do 30 sati, poželjno od 16 do 24 sata, najbolje od 18 do 20 sati. Izbor prikladne temperature i vremena za izvođenje reakcije do kraja u opsegu su znanja stručnjaka upoznatog sa postupcima organske sinteze. Izdvajanje produkta naprijed opisanog postupka, na primjer vakuumskim filtriranjem, ispiranjem vodom i sušenjem u vakuumskoj peći, ostvaruje se koristeći uobičajene procedure koje su također predmet prosječne stručnosti.

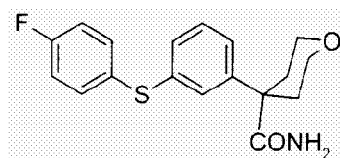
Treba napomenuti da je u naprijed spomenutom procesu prema ovom izumu jedan od ključnih resredstva spoj formule (2.0.0):



(2.0.0).

Ovaj spoj isto tako predstavlja jedan novi međuprodukt iz ovog izuma, tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid. Da bi se izveo navedeni postupak prema ovom izumu, neophodno je osigurati postupak kojim će se ovo novo resredstvo/međuprodukt moći pripremati. Zbog toga slijedi opis drugog postupka prema ovom izumu kojim se proizvodi spoj formule (2.0.0).

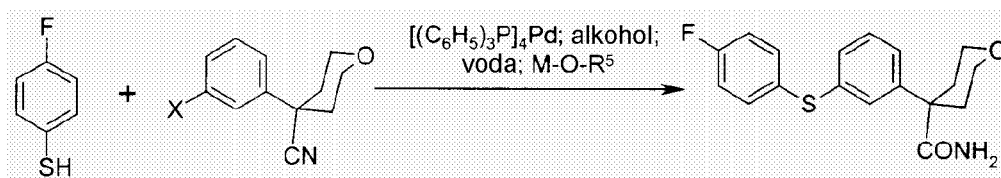
Ovaj se izum dalje odnosi na postupak za pripremanje jednog spoja formule (2.0.0):



(2.0.0).

Jedan od preporučljivih procesa prema opisanom izumu za pripremanje novog poluprodukta formule (2.0.0) može se ilustrirati slijedećom shemom sinteze (10.0.1):

Shema sinteze (10.0.1)

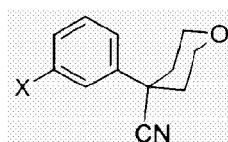


u kojoj X, M i R⁵ imaju ista značenja kao što je naprijed definirano.

Prema tome, naprijed spomenuti postupak prema ovom izumu prikazan na shemi sinteze (10.0.1) može se izvesti:

(a) formiranjem reakcijske smjese koja se sastoji od:

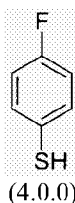
(1) tetrahidro-4-(3-bromo- ili jodo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.0.0):



(3.0.0)

gdje X je bromo ili jodo;

(2) 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(3) u otapalu koje se sastoji od jednog alifatičkog alkohola linijskog ili razgranatog niza koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika, eventualno kao njihova vodena smjesa, a najbolje je da je taj alkohol sekundarni alkohol, biran iz grupe koju sačinjavaju izo-propil alkohol, sec-butil alkohol, izo-pentil alkohol, i 2-heptanol, eventualno kao vodena mješavina tog sekundarnog alkohola;

(4) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



u kojoj

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koja sadrži litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij, Rb; i cezij, Cs; i

R⁵ je vodik, H; ili (C₁-C₄)alkil, linearnog ili razgranatog niza, preporučljivo biran iz grupe koja sadrži: litij hidroksid, LiOH; natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; rubidij hidroksid, RbOH; cezij hidroksid, CsOH; litij metoksid, LiOCH₃; natrij metoksid NaOCH₃; kalij metoksid, KOCH₃; rubidij metoksid RbOCH₃; cezij metoksid CsOCH₃; litij etoksid, LiOCH₂CH₃; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; kalij etoksid, KOCH₂CH₃; rubidij etoksid, RbOCH₂CH₃; cezij etoksid, CsOCH₂CH₃; litij terc-butoksid LiOC(CH₃)₃; natrij terc-butoksid, NaOC(CH₃)₃; kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃; rubidij terc-butoksid, RbOC(CH₃)₃; i cezij terc-butoksid, CsOC(CH₃)₃, uključujući njihove mješavine; a zatim

(5) u prisutnosti katalizatora od prijelaznog metala koji sadrži kompleks metalnog paladija, koji je najbolje član biran iz grupe koja sadrži:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₃P]₄Pd(0);

tetrakis(metildifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₂PCH₃]₄Pd(0);

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), [(C₆H₅)₂PCH₃]₂PdCl₂;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripajanja;

diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂;

tris(dibenzilidenaceton)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripajanja, (C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₃Pd₂•CHCl₃;

bis(dibenzilidenaceton)paladij(0), (C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₂Pd;

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklormetanom;

bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(0); i

(π-alil)paladij(II) klorid dimer;

i zatim,

(b) grijanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 12 do 36 sati, najbolje od 18 do 24 sata, pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (2.0.0) koji se po želji izdvaja koristeći uobičajene tehnike izdvajanja.

Naprijed opisani postupak je postupak koji priprema jedan asimetrično supstituiran diarileter. Istovremeno, reakcija koja se također odvija dovodi do hidrolize nitril supstituenta do odgovarajućeg karboksamidnog supstituenta. Utvrđeno je da je nekoliko činilaca važno za osiguravanje dovršavanja naprijed opisanog postupka sa prihvatljivim prinosima novog međuprodukta formule (2.0.0).

Jedan od tih činilaca je otapalo u kojem se izvodi reakcija o kojoj je riječ. Otapalo se sastoji od alifatičkog alkohola, linijskog ili razgranatog niza, koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika. Alkoholno otapalo može se koristiti u mješavini sa vodom, tj. kao vodena mješavina alkohola u prikladnim odnosima. Iako se alkoholno otapalo i voda mogu miješati u skoro svim odnosima, pokazalo se kao poželjno da se volumenski odnos alkohol/voda održava u odnosu od 25 prema 1 do 3 prema 1, poželjnije u opsegu od 10 prema 1 do 5 prema 1.

Također se pokazalo da je najprikladniji alifatički alkohol linijskog ili razgranatog niza koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika, za primjenu kao otapalo u postupku prema ovom izumu je sekundarni alkohol, biran iz grupe koju sačinjavaju izo-propil alkohol, sec-butil alkohol, izo-pentil alkohol, i 2-heptanol. Od ovih preporučljivih sekundarnih alkohola, izo-propil alkohol je najprikladniji. Naprijed spomenuti sekundarni alkoholi koriste se eventualno kao vodena mješavina, kako je naprijed detaljnije opisano.

Bilo bi poželjno kada bi se temperatura reakcije korištena u naprijed opisanom postupku prema ovom izumu mogla regulirati biranjem alkoholnog otapala, a u ovisnosti od stupnja reaktivnosti podloge. Tako, na primjer, za resredstvo formule (3.0.0) kod kojeg X ima značenje jod, utvrđeno je da se reakcija može izvesti glatko u izo-propil alkoholu na njegovoj temperaturi refluksiranja. Također treba primijetiti da se reakcija koja se odnosi na aril jodid u naprijed opisanom postupku prema izumu, tj. gdje X ima značenje jod u resredstvu formule (3.0.0), odvija brzo i može biti završena u roku od nekoliko sati. S druge strane, reakcija koja se odnosi na aril bromid, tj. gdje X ima značenje brom u resredstvu formule (3.0.0), protječe sporije nego reakcija koja se odnosi na aril jodid, i zahtjeva zagrijavanje reakcijske smjese znatno duže vremena, preko 10 sati, radi završetka reakcije. Međutim duže zagrijavanje reakcijske smjese u obje reakcije ne utječe negativno na prinos dobivenog diaril tioetra, tj. diaril sulfida.

Slijedeći je činitelj korištenje jake baze formule (5.0.0):



u kojoj M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koja sadrži litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij, Rb; i cezij, Cs; a R⁵ je vodik, H, ili (C₁-C₄)alkil, linearnog ili razgranatog niza. Preporučljive jake baze obuhvaćaju jedan član biran iz grupe koja sadrži: litij hidroksid, LiOH; natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; rubidij hidroksid, RbOH; cezij hidroksid, CsOH; litij metoksid, LiOCH₃; natrij metoksid NaOCH₃; kalij metoksid, KOCH₃; rubidij metoksid RbOCH₃; cezij metoksid CsOCH₃; litij etoksid, LiOCH₂CH₃; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; kalij etoksid, KOCH₂CH₃; rubidij etoksid, RbOCH₂CH₃; cezij etoksid, CsOCH₂CH₃; litij terc-butoksid LiOC(CH₃)₃; natrij terc-butoksid, NaOC(CH₃)₃; kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃; rubidij terc-butoksid, RbOC(CH₃)₃; i cezij terc-butoksid, CsOC(CH₃)₃.

Naprijed spomenute jake baze mogu se koristiti u vidu njihovih mješavina, ali je poželjnije da se koristi samo jedna jedina jaka baza. Najpreporučljivije od naprijed navedenih jakih baza su natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; i kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃.

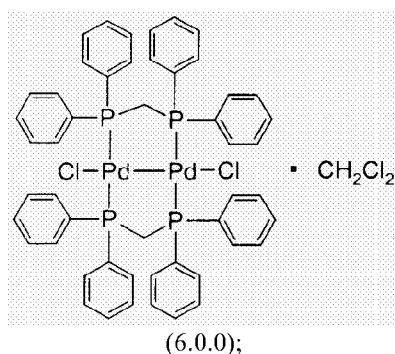
Slijedeći činitelj za ostvarivanje zadovoljavajućeg završavanja naprijed opisanog postupka prema ovom izumu je korištenje katalizatora od prijelaznih metala koji obuhvaćaju komplekse metalnog paladija. U grupu kompleksa metalnog paladija koji su preporučljivi za primjenu u postupku prema ovom primjerku spadaju više preporučljive vrste takvih katalizatora koji se koriste u naprijed opisanom postupku. Spomenute više preporučljive vrste biraju se iz grupe koju sačinjavaju:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₃P]₄Pd(0);

tetrakis(metildifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₂PCH₃]₄Pd(0);

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), [(C₆H₅)₂PCH₃]₂PdCl₂;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripajanja formule (6.0.0):

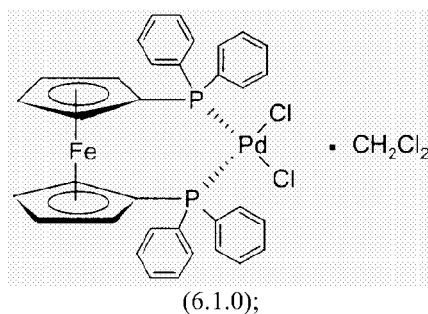


diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

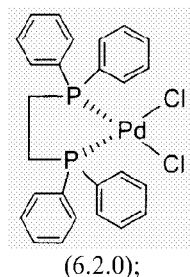
tris(dibenzilidenaceton)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripajanja,
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

bis(dibenzilidenaceton)paladij(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

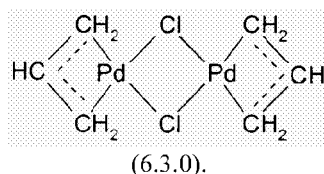
[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklormetanom, formule (6.1.0):



bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(II) formule (6.2.0):



(π -alil)paladij(II) klorid dimer formule (6.3.0):



Od kompleksa metalnog paladija koji su naprijed opisani, najprikladniji je tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$. Ovaj se preporučeni katalizator može koristiti sa nekim ligandim ili bez njega. Kada se koristiti neki ligand sa $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$, preporučljivi ligandi su trifenilfosfin (TPP), etilenbis(difenilfosfin) i tri-(2-tolil)fosfin. Preporučljiv odnos katalizator-ligand približno je 1:2 molarna ekvivalenta, ali stručnjaku će biti jasno da korištenje pretjerane količine liganda može dovesti do smanjenja ukupnog prinosa reakcije u kojoj je korišten takav ligand. Ostali kompleksi metalnog paladija korišteni kao katalizatori u postupcima prema ovom izumu koriste se i sa ligandima i bez liganda. Korištenje nekog liganda može imati značajan utjecaj na prinos krajnjeg produkta, tj. spoja formule (2.0.0),

kako je prikazano tablici vrijednosti koja slijedi, a u kojoj su prikazani prinosi naprijed opisanog postupka prema ovom izumu gdje su različiti kompleksi metalnog paladija korišteni sa raznim ligandima i bez liganda.

Tablica 1

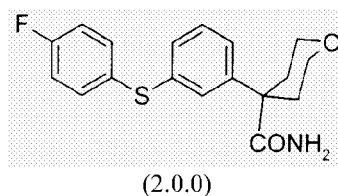
Poz. br.	Kompleks metalnog paladija	Ligand	Prinos spoja formule (2.0.0)	
			<i>in situ</i>	izdvojen
1	trans-dikloro-bis(trifenil-fosfin) paladij (II)	nema	57,2 %	43,4 %
2	" "	etilenbis(difenil-fosfin)	72,2 %	71,3 %
3	" "	trifenilfosfin	64,2 %	60,9 %
4	" "	tri-(2-toli)fosfin	53,6 %	38,8 %
5	tris(dibenzilidenacetone)-dipaladij(0) kloroform adukt	nema	7,6 %	5,7 %
6	" "	etilenbis(difenil fosfin)	34,0 %	18,3 %
7	" "	trifenilfosfin	75,1 %	69,8 %
8	dikloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferocen] paladij(II) diklormetan adukt	nema	46,0 %	40,7 %
9	" "	etilenbis(difenil fosfin)	64,4 %	53,8 %
10	" "	trifenilfosfin	64,4 %	55,0 %
11	bis(dibenzilidenacetone) paladij (0)	nema	17,5 %	12,4 %
12	" "	etilenbis(difenil fosfin)	35,0 %	33,0 %
13	" "	trifenilfosfin	55,9 %	39,0 %
14	(π -alil) paladij (II) klorid dimer	nema	14,2 %	8,3 %
15	" "	etilenbis(difenil fosfin)	43,8 %	33,3 %
16	" "	trifenilfosfin	62,4 %	53,7 %
17	tetrakis(trifenilfosfin) paladij (0) KONTROLA	nema	71,7 %	71,6 %

Naprijed opisani ligandi, kao i drugi ligandi poznati u struci, mogu se koristiti sa kompleksima metalnog paladija koji se koriste kao katalizatori u postupcima prema ovom izumu.

Kao što je ranije spomenuto, posebna prednost naprijed opisanog postupka je u tome što je tijekom odvijanja reakcije pod propisanim uvjetima prikladna i preporučljiva nitrilna grupa na spoju formule (3.0.0) hidrolizirana u odgovarajuću karboksamidnu grupu koja se javlja na konačnom produktu, jednom spoju formule (1.0.0). Međutim, ovaj se izum također odnosi na jedan alternativan postupak za pripremanje novog međuprodukta, spoja formule (2.0.0), po kojem se nitrilna grupa prvo hidrolizira u odgovarajući karboksamid, čime se dobiva spoj formule (3.1.0). Nakon što je ovaj stupanj sinteze izveden, karboksamid formule (3.1.0) reagira sa fluorotiofenolom formule (4.0.0) da bi se dobio novi međuprodukt formule (2.0.0).

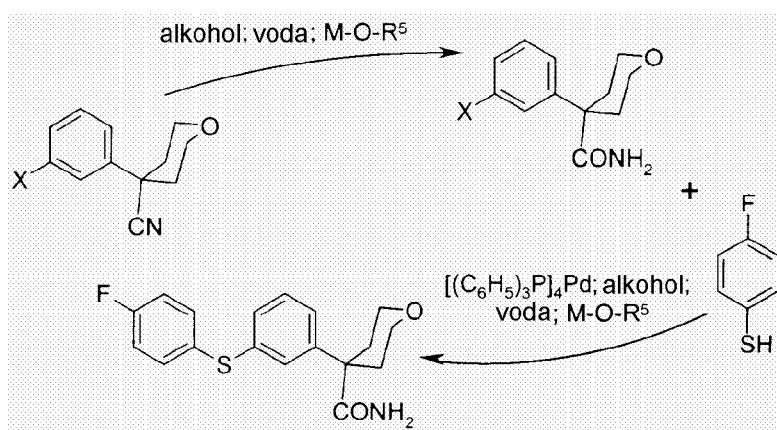
Nadalje, treba napomenuti da se drugi stupanj naprijed spomenutog alternativnog postupka odvija na način koji je u biti isti kao onaj prikazan na prethodnoj shemi 2.

Prema tome, ovaj se izum također odnosi na jedan alternativni postupak za pripremanje spoja formule (2.0.0):



koji može biti ilustriran slijedećom shemom sinteze (10.1.0):

Sheme sinteze (10.1.0)



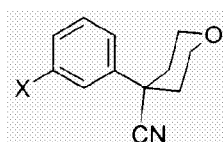
u kojoj X, M i R⁵ imaju ista značenja kao što je definirano ranije.

5 Alternativni postupak prema ovom izumu prikazan u shemi sinteze (10.1.0) može se izvesti:

(a) formiranjem reakcijske smjese koja se sastoji od:

(1) tetrahidro-4-(3-bromo- ili jodo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.0.0):

10



(3.0.0)

u kojoj X je bromo ili jodo;

15

(2) u otapalu koje se sastoji od alifatičkog alkohola linijskog ili razgranatog niza koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika, eventualno kao njihova vodena smjesa, a najbolje je da je taj alkohol sekundarni alkohol, biran iz grupe koju sačinjavaju izo-propil alkohol, sec-butil alkohol, izo-pentil alkohol, i 2-heptanol, eventualno kao vodena mješavina tog sekundarnog alkohola;

20

(3) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



u kojoj

25

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koja sadrži litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij, Rb; i cezij, Cs; i

30

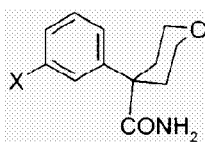
R⁵ je vodik, H; ili (C₁-C₄)alkil, linearnog ili razgranatog niza, preporučljivo biran iz grupe koja sadrži: litij hidroksid, LiOH; natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; rubidij hidroksid, RbOH; cezij hidroksid, CsOH; litij metoksid, LiOCH₃; natrij metoksid, NaOCH₃; kalij metoksid, KOCH₃; rubidij metoksid, RbOCH₃; cezij metoksid, CsOCH₃; litij etoksid, LiOCH₂CH₃; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; kalij etoksid, KOCH₂CH₃; rubidij etoksid, RbOCH₂CH₃; cezij etoksid, CsOCH₂CH₃; litij terc-butoksid, LiOC(CH₃)₃; natrij terc-butoksid, NaOC(CH₃)₃; kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃; rubidij terc-butoksid, RbOC(CH₃)₃; i cezij terc-butoksid, CsOC(CH₃)₃; uključujući njihove mješavine,

35

i zatim

(b) grijanjem spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 3 do 8 sati, najbolje od 5 do 6 sati, pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (3.1.0):

40



(3.1.0)

u kojoj X je bromo ili jodo;

i zatim

- (c) formiranjem reakcijske smjese koja se sastoji od spomenutog spoja formule (4.0.0) i 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



- (1) u otapalu koje se sastoji od jednog alifatičkog alkohola linijskog ili razgranatog niza koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika, eventualno kao njihova vodena smjesa, a najbolje je da je taj alkohol sekundarni alkohol, biran iz grupe koju sačinjavaju izo-propil alkohol, sec-butil alkohol, izo-pentil alkohol, i 2-heptanol, eventualno kao vodena mješavina tog sekundarnog alkohola;

- (2) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



u kojoj

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koja sadrži litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij, Rb; i cezij, Cs; i

R⁵ je vodik, H; ili (C₁-C₄)alkil, linearnog ili razgranatog niza, preporučljivo biran iz grupe koja sadrži: litij hidroksid, LiOH; natrij hidroksid, NaOH; kalij hidroksid, KOH; rubidij hidroksid, RbOH; cezij hidroksid, CsOH; litij metoksid, LiOCH₃; natrij metoksid NaOCH₃; kalij metoksid, KOCH₃; rubidij metoksid OCH₃; cezij metoksid CsOCH₃; litij etoksid, LiOCH₂CH₃; natrij etoksid, NaOCH₂CH₃; kalij etoksid, KOCH₂CH₃; rubidij etoksid, RbOCH₂CH₃; cezij etoksid, CsOCH₂CH₃; litij terc-butoksid LiOC(CH₃)₃; natrij terc-butoksid, NaOC(CH₃)₃; kalij terc-butoksid, KOC(CH₃)₃; rubidij terc-butoksid, RbOC(CH₃)₃; i cezij terc-butoksid, CsOC(CH₃)₃; uključujući njihove mješavine; a zatim

- (3) u prisutnosti katalizatora od prijelaznog metala koji sadrži kompleks metalnog paladija koji je najbolje jedan član biran iz grupe koja sadrži:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₃P]₄Pd(0);

tetrakis(metildifenilfosfin)paladij(0), [(C₆H₅)₂PCH₃]₄Pd(0);

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), [(C₆H₅)₂PCH₃]₂PdCl₂;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripajanja;

diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂;

tris(dibenzilidenacetone)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripajanja, (C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₃Pd₂•CHCl₃;

bis(dibenzilidenacetone)paladij(0), (C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₂Pd;

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklormetanom,

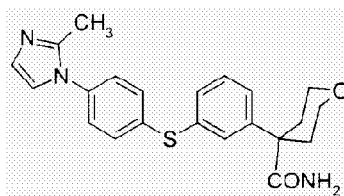
bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(0); i

(π-alil)paladij(II) klorid dimer;

i zatim

- (d) grijanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 5 do 15 sati, najbolje od 8 do 10 sati, pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (2.0.0).

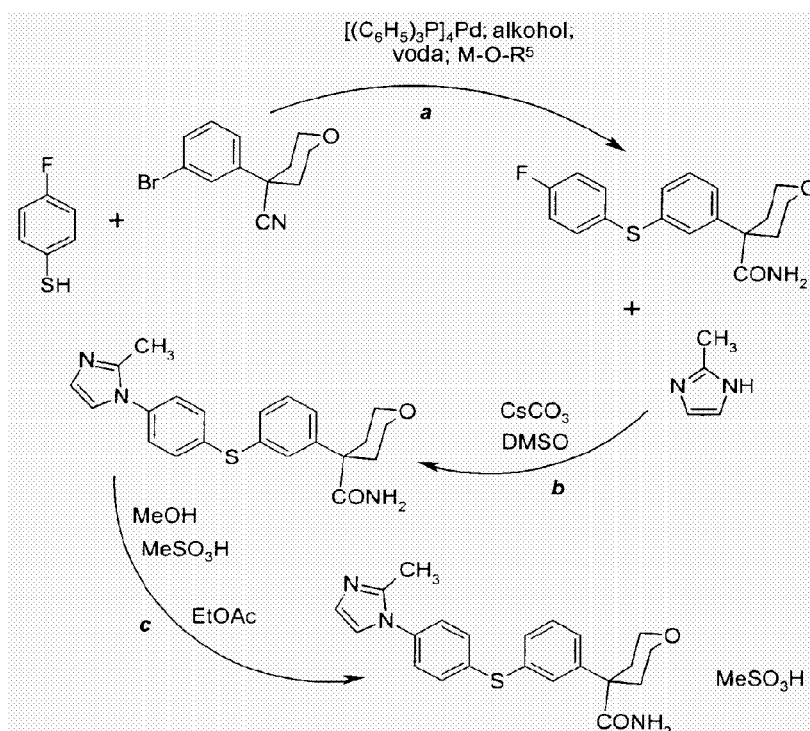
Jedan od ključnih aspekata procesa pripremanja prema ovom izumu jest poboljšani način za proizvodnju poznatog inhibitora 5-lipoksigenaze izraženog formulom (1.0.0):



(1.0.0).

Poboljšani postupak obuhvaća većinu od naprijed opisanih preporučljivih izvođenja ovog izuma, a može se prikazati sljedećom shemom sinteze (10.3.1):

Shema sinteze (10.3.1)

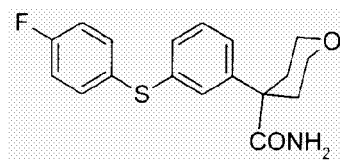


Poboljšani postupak prema ovom izumu prikazan na shemi sinteze (10.3.1) predviđen je da sadrži ukupno šest izvođenja ovog izuma. Prvo izvođenje je Stupanj *a*, koji je prvi stupanj prikazan na shemi sinteze (10.3.1), a predstavlja postupak za pripremanje novog međuprodukta prema prikazanom izumu koji ima formulu (2.0.0). Drugo je izvođenje Stupanj *b*, koji je drugi ili srednji stupanj prikazan na shemi sinteze (10.3.1), a predstavlja postupak za pripremanje poznatog inhibitora 5-lipoksigenaze - spoja formule (1.0.0), kao spoja po sebi. Treće izvođenje je Stupanj *c* koji je posljednji stupanj u shemi sinteze (10.3.1), a koji je postupak za pripremanje soli mesilata tog poznatog spoja formule (1.0.0). Četvrto izvođenje je Stupanj *b* + Stupanj *c*. Peto izvođenje je Stupanj *a* + Stupanj *b*. Šesto izvođenje je Stupanj *a* + Stupanj *b* + Stupanj *c*.

U cilju skraćivanja, samo su detaljnije prikazani drugo i šesto izvođenje. Prema tome, drugo naprijed spomenuto izvođenje, Stupanj *b* u shemi sinteze (10.3.1) izvodi se na sljedeći način:

(a) formiranjem reakcijske smjese koja se sastoji od

(1) tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida formule (2.0.0):



(2.0.0)

i

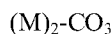
(2) 2- metilimidazola;

5

(3) u aprotičnom otapalu preporučljivo biranom iz grupe koju u biti sačinjavaju heksan, 1,4-dioksan, ugljen tetraglorid, benzen, toluen, ksileni, dietil eter, kloroform, etil acetat, tetrahidrofuran (THF), metilen klorid, heksametilfosforni triamid (HPMT), nitrometan, N,N-dimetilformamid (DMF), acetonitril, sulfolan i dimetil sulfoksid (DMSO), najbolje u dimetilsulfoksidu (DMSO);

10

(4) u prisutnosti karbonata formule (5.1.0):



(5.1.0)

u kojoj

15

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koju sačinjavaju litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij Rb; i cezij Cs; najbolje cezij karbonat, Cs_2CO_3 ;

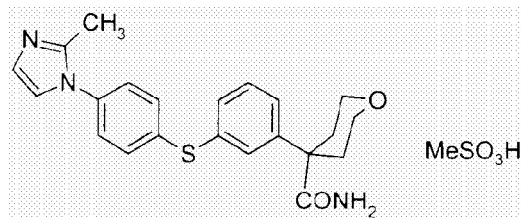
i zatim

20

(b) zagrijavanjem spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno od 115 ° do 145 °C, najbolje od 125 ° do 130 °C, u dušičnoj atmosferi, u trajanju od 12 do 30 sati, najbolje od 17 do 24 sata, tako da se dobije spomenuti spoj formule (1.3.0).

25

Naprijed spomenuto šesto izvođenje, Stupanj *a* + Stupanj *b* - Stupanj *c* sheme sinteze (10.3.1) prema opisanom izumu, je postupak za pripremanje u biti čiste soli mesilata formule (1.0.1):

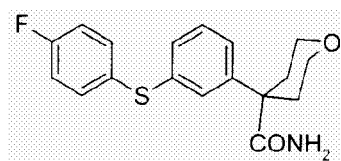


(1.0.1)

koji obuhvaća

30

(a) pripremanje spoja formule (2.0.0):



(2.0.0)

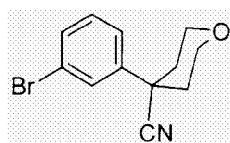
35

koje obuhvaća:

(1) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

(i) tetrahidro-4-(3-bromo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.2.0):

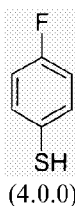
40



(3.2.0)

i

(ii) 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(iii) u otapalu biranom iz grupe koju sačinjavaju izo-propil alkohol, sek-butil alkohol, izo-pentil alkohol i 2 heptanol, eventualno u nekoj njegovoj vodenoj mješavini;

(iv) u prisutnosti jedne jake baze birane iz grupe koja se sastoji od natrij hidroksida, NaOH; i kalij hidroksida, KOH; i

(v) u prisutnosti katalizatora koji je jedan član biran iz grupe koja sadrži:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;

tetrakis(metildifenilfosfin)paladij(0), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripremanja;

diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

tris(dibenzilidenacetone)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripremanja, $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

bis(dibenzilidenacetone)paladij(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklorometanom;

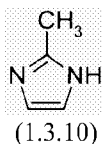
bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(0); i

(π -alil)paladij(II) klorid dimer;

i zatim

(2) zagrijavanje te reakcijske smjese na temperaturu refluksiranja od 80 ° do 84 °C tijekom 18 do 30 sati, najbolje 24 sata, čime se dobiva spoj formule (2.0.0);

(b) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od spomenutog spoja formule (2.0.0) i spoja formule (1.3.10):

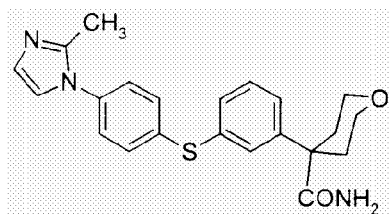


(1) u jednom aprotičnom otapalu preporučljivo biranom iz grupe koju u biti sačinjavaju tetrahidrofuran (THF), metilen klorid, N,N-dimetilformamid (DMF) i dimetil sulfoksid (DMSO), najbolje u dimetilsulfoksidu (DMSO);

(2) u prisutnosti cezij karbonata, Cs_2CO_3 ;

i zatim

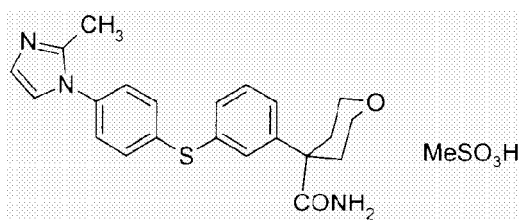
(c) zagrijavanje te reakcijske smjese na temperaturi refluksiranja, u atmosferi dušika, pri čemu se dobiva spoj formule (1.0.0):



(1.0.0)

poslije čega se vrši

- 5 (d) formiranje koncentrirane metanolske otopine spomenutog spoja formule (1.0.0) kojem se nakon toga dodaje metansulfonska kiselina, MeSO_3H ; zatim slijedeće koncentriranje i dodavanje etil acetata sve dok se ne izdvoji kristalni produkt koji sadrži u biti čistu sol mesilata formule (1.0.1)



(1.0.1)

10 ili, alternativno, poslije čega se vrši

- 15 (e) formiranje koncentrirane metanolske otopine spomenutog spoja formule (1.0.0) kojem nakon toga dodaje metansulfonska kiselina, MeSO_3H , poslije čega se ova smjesa filtrira, poželjno kroz aktivni ugljik, zatim slijedeće koncentriranje i dodavanje etil acetata sve dok se ne izdvoji kristalni produkt koji sadrži u biti čistu sol mesilata formule (1.0.1).

20 Podrazumijeva se da se naprijed opisan postupak za pripremanje soli mesilata spoja formule (1.0.0) može lako adaptirati koristeći raspoložive vještine i znanja, za pripremanje drugih, analognih sulfonatnih soli spoja formule (1.0.0), posebno soli tosilata.

PRIMJERI PREPORUČLJIVIH IZVOĐENJA

25 Postupci, novi međuprodukti i novi konačni produkti prema ovom izumu biti će bolje shvaćeni njihovim prikazom u radnim primjerima koji prikazuju detalje za njihovo izvođenje. Međutim, primjeri preporučljivih izvođenja prema ovom izumu namijenjeni su samo u svrhu prikazivanja, i ne trebaju se shvatiti da na bilo koji način ograničavaju opseg ovog izuma, u kojem su cilju iznijeti priloženi patentni zahtjevi.

Primjer 1

Sinteza tetrahidro-4-(3-bromofenil)-2H-piran-4-nitrila

35 3-bromofenilacetonitril (20,0 g, 102 mmol, 1 ekv.), tetrahidrofuran (120 ml), 40 % vodena otopina natrij hidroksida (180 ml, mmol, ekv.), tetrabutilamonij vodikosulfat (3,46 g, mmol, 0,1 ekv.) miješani su u reakcijskoj boci prilagođenoj za zagrijavanje na temperaturu refluksiranja. Potom je dodan 2,2'-diklordietileter (13,75 ml, 117,3 mmol, 0,1 ekv.) uz miješanje na sobnoj temperaturi, 20-25 °C. Dobivena je reakcijska smjesa grijana na temperaturi refluksiranja tijekom 5 do 8 sati na oko 64 °C. Reakcijska je smjesa ohlađena na temperaturu okolne sredine pa je dodan etil acetat (154 ml). Donji je vodeni sloj izdvojen, a organski sloj isparen do crvenog ulja. Ulju je dodan izo-propanol (100 ml) i voda (10 ml) pa je miješano preko noći na 0 °C da bi se dobila kristalna suspenzija. Kristalna je suspenzija filtrirana u vakuumu, isprana izopropanolom (2 × 20 ml). Bijeli kristalasti čvrsti produkt je sušen u vakuumu na 40-45 °C. Prinos 18,57 g (68,4 %).

T.t. 82-85 °C.

m/z 267 (m+1).

45 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,75 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,44 (t, 1H); 4,02 (m, 2H); 3,66 (m, 2H); 2,14 (m, 4H).

Primjer 2

Sinteza tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida

Propan-2-ol (311 ml), tetrahydro-4-(3-bromofenil)-2H-piran-4-nitril (51,91 g, 0,195 mol, 1 ekv.), kalij hidroksid (25,16 g, 0,39 mol, 2 ekv.), voda (4 ml, 0,39 mol, 2 ekv.), tetrakis (trifenilfosfin)paladij(0) (2,26 g, 0,00195 mol, 0,01 ekv.) i 4-fluorotiofenol (25 g, 0,195 mol, 1 ekv.) sipano je u reakcijsku bocu prilagođenu za zagrijavanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika. Dobivena je reakcijska smjesa grijana na temperaturi refluksiranja 20 do 24 h, na oko 82 °C. Reakcijska je smjesa ohlađena na temperaturu okolne sredine, 20 do 24 °C pa je dodana voda (315 ml) da bi se dobila suspenzija. Sirov je produkt izdvojen filtriranjem i ispran sa 1:1 vodom:propan-2-olom (125 ml) i osušen u vakuumu. Suh sirov produkt je otopljen u metanolu (1900 ml), obrađen aktiviranim ugljenom, Darco KB-B (2,5 g) i Celite filtarskim pomoćnim sredstvom (10 g) na temperaturi refluksiranja, približno 60 °C, tijekom 20 minuta, potom isfiltriran iz ugljena i filtarskog pomoćnog sredstva. Filtarski je kolač ispran vrelim metanolom (200 ml) i tekućina od ispiranja je kombinirana sa glavnim filtratom. Produkt koji je sadržao kombiniran filtrat i tekućina od ispiranja koncentriran je destiliranjem do volumena od oko 700 ml. Koncentrat je ohlađen na 10-0 °C, granuliran u ovom temperaturnom opsegu tijekom 1 do 3 sata da bi se uspostavilo formiranje kristala. Dobiveni kristali su izdvojeni filtriranjem, isprani hladnim metanolom (125 ml) i sušeni pod vakuumom na 40 do 45 °C. Prinos 40,2 g (62,2 %).

T.t. 175-178 °C.

m/z 332 (m+1).

¹H NMR (300 MHz, 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 (pomaci) $\nu_{\max}$ 3394, 3198, 3078, 3014, 2970, 2931, 2880, 2824, 1681, 1664, 1664, 1623, 1588, 1569.

Primjer 3

Sinteza tetrahydro-4-[3-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida

Tetrahydro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid (25,0 g, 75,4 mmol, 1 ekv.), dimetilsulfoksid (250 ml, 10 vol), 2-metilimidazol (12,39 g, 150,9 mmol, 2,0 ekv.) i cezij karbonat (49,16 g, 150,9 mmol, 2,0 ekv.) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika, pa je reakcijska smjesa grijana na 125 do 130 °C tijekom 17 do 24 sati pod dušikom. Nakon što je reakcija dovršena smjesa je ohlađena (<30 °C) i gašena vodom (250 ml, 10 vol), što je dovelo do formiranja taloga. Tijekom dodavanja vode zapaženo je egzotermno zagrijavanje od 10 do 15 °C. Ovako formirana suspenzija reakcijske smjese ohlađena je na sobnu temperaturu (15 do 25 °C) i potom granulirana 1 sat. Produkt je izdvojen vakuumskim filtriranjem i ispran vodom (175 ml, 7 vol). Produkt je sušen preko noći u vakuumskoj peći na 40 do 45 °C. Prinos 27,85 g (94 %).

T.t. 198-200 °C.

m/z 396 (m+1).

¹H NMR (300 MHz, 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 (pomaci) $\nu_{\max}$ 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528.

Primjer 4

Formiranje soli mesilata

Metanol (640 ml, 40 vol), tetrahydro-4-[3-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid pripremljen postupkom iz primjera 3 (16,0 g, 40,7 mmol, 1,0 ekv.), aktivni ugljen, Darco KB-B (0,80 g), Celit (2,4 g) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja. Smjesa je grijana na temperaturi refluksiranja, približno na 66 °C, da bi se otopila organska podloga. Sadržaj reakcijske boce ohlađen je na temperaturni opseg od 55 do 60 °C, pa su ugljik i pomoćno filtarsko sredstvo uklonjeni filtriranjem u temperaturnom opsegu od 55 do 60 °C. Ostatak je ispran metanolom (50 ml), a tekućina od ispiranja je kombinirana sa prvobitnim filtratom. Dobiveni bistri kombiniran filtrat i tekućina od ispiranja koncentrirani su destiliranjem na atmosferskom tlaku do volumena od oko 700 ml. Koncentriranoj metanolskoj otopini dodana je metansulfonska kiselina (4,1 g, 42,7 mmol, 1,05 ekv.) Dobivena je otopina dalje koncentrirana destiliranjem na atmosferskom tlaku do volumena od oko 250 ml pa je dodan etil acetat (500 ml) u dva alikvota, pri čemu je volumen smanjen destiliranjem na 250 ml poslije svakog dodavanja etil acetata. Dobivena kristalna suspenzija je ohlađena na sobnu temperaturu, 15 do 25 °C i granulirana 4-16 sati u temperaturnom opsegu 15 do 25 °C. Bijeli kristalni produkt izdvojen je filtriranjem i ispran etil acetatom (135 ml) i sušen pod vakuumom na 45 do 50 °C. Prinos 18,39 g, 92,3 %. Tako dobivena sol karakteristična je po jednoj slici renegeenske difrakcije na prašku, pri čemu su glavni maksimumi prikazani u slijedećoj tablici 2:

Tablica 2

Broj maksimuma	2θ (Gk. theta) °	prostor d (Å)	Broj maksimuma	2θ (Gk. theta) °	prostor d (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			

Primjer 5Rekristaliziranje tetrahidro-4-[3-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]tio]denil-2H-piran-4-karboksamida

Metanol (3200 ml, 40 Vol), tetrahidro-4-[3-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid pripremljen postupkom iz primjera 3 (80,2 g), aktivni ugljen, Darco KB-B (4,0 g), pomoćno filterarsko sredstvo, Celit (10 g) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja. Smjesa je grijana na temperaturi refluksiranja, približno na 66 °C, da bi se otopila organska podloga. Sadržaj reakcijske boce ohlađen je na temperaturni opseg od 55 do 60 °C, pa su ugljik i pomoćno filterarsko sredstvo uklonjeni filtriranjem u temperaturnom opsegu od 55 do 60 °C. Ostatak je ispran metanolom (300 ml), a tekućina od ispiranja je kombinirana sa prvobitnim filtratom. Dobiveni bistri kombinirani filtrat i tekućina od ispiranja koncentrirani su destiliranjem na atmosferskom tlaku do volumena od oko 1000 ml. Ovako dobiven metanolski koncentrat ohlađen je do temperaturnog opsega od 3 do 7 °C da bi se uspostavilo kristaliziranje i granuliranje tijekom 6 do 24 sati u tom temperaturnom opsegu. Bijeli kristalni produkt izdvojen je filtriranjem i sušen pod vakuumom na 45 do 50 °C. Prinos 70,3 g, 87,7 %.

T.t. 198-200 °C.

m/z 396 (m+1).

Podaci o spektru kao u primjeru 3.

Primjer 6Sinteza tetrahidro-4-[3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida

Tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid (2,0 g, 6,02 mmol, 1 ekv.), dimetilsulfoksid (20 ml, 10 vol), imidazol (0,822 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) i cezij karbonat (3,93 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika, pa je reakcijska smjesa grijana uz miješanje na 139 do 142 °C tijekom 5 sati pod dušikom. Nakon što je reakcija dovršena smjesa je ohlađena (<30 °C) i gašena vodom (20 ml, 10 vol). To je dovelo do formiranja taloga. Tijekom dodavanja vode zapaženo je egzotermno zagrijavanje od 10 do 15 °C. Ovako formirana suspenzija reakcijske smjese ohlađena je na sobnu temperaturu (15 do 25 °C) i potom granulirana 1 sat. Produkt je izdvojen vakuumskim filtriranjem i ispran vodom (20 ml, 10 vol) da bi se dobio sirov produkt koji je sušen preko noći u vakuumskoj peći na 40 °C. Osušena čvrsta materija otopljena je u vodi (200 ml) koja je prilagođena na pH 2 koristeći 6N razrijeđenu klorovodičnu kiselinu, a potom ekstrahiran diklormetanom (3 × 50 ml). Produkt koji je sadržao vodeni sloj prilagođen je na pH 14 sa 50 % vodenim natrij hidroksidom da bi se produkt istaložio. Dobivena je suspenzija granulirana 5 sati, potom filtrirana u vakuumu i sušena da bi se dobila bijela čvrsta materija (1,76 g, 77 %).

T.t. 176-178 °C.

m/z 380 (m+1).

Nadeno: C, 65,94; H, 5,45; N, 10,76; S, 8,56.

C₂₁H₂₁N₃O₂S zahtjeva C, 66,47; H, 5,58; N, 11,07; S, 8,45.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,32 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,44 (m, 3H); 7,26 (d, 3H); 7,22 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,13 (d, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,49 (t, 2H); 2,44 (d, 2H); 1,81 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 175,9, 147,15, 137,25, 136,80, 135,62, 134,39, 133,09, 131,30, 130,95, 130,25, 129,54, 126,41, 122,52, 119,15, 65,93, 49,06, 35,21.

IR (pomaci) ν_{max} 3381, 3177, 1684, 1667, 1508.

Primjer 7

Sinteza tetrahidro-4-[3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida

Tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid (2,0 g, 6,02 mmol, 1 ekv.), dimetilsulfoksid (20 ml, 10 vol), imidazol (0,822 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) i cezij karbonat (3,93 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika, pa je reakcijska smjesa grijana uz miješanje na 139 do 142 °C tijekom 5 sati pod dušikom. Nakon što je reakcija dovršena smjesa je ohlađena (<30 °C) i gašena vodom (20 ml, 10 vol). To je dovelo do formiranja taloga. Tijekom dodavanja vode zapaženo je egzotermno zagrijavanje od 10 do 15 °C. Ovako formirana suspenzija reakcijske smjese ohlađena je na sobnu temperaturu (15 do 25 °C) i potom granulirana 1 sat. Produkt je izdvojen vakuumskim filtriranjem i ispran vodom (20 ml, 10 vol) da bi se dobio sirov produkt koji je sušen preko noći u vakuumskoj peći na 40 °C. Sirov produkt je otopljen u metanolu (290 ml) da bi se formirala otopina koja je filtrirana, a zatim koncentrirana da bi započelo kristaliziranje. Poslije perioda granuliranja na sobnoj temperaturi, produkt je izdvojen filtriranjem i sušen da bi se dobila bijela čvrsta materija (1,5 g, 65 %).

T.t. 196-198 °C.

m/z 380 (m+1).

Nadeno: C, 66,09; H, 5,6; N, 10,87; S, 9,06.

C₂₁H₂₁N₃O₂S zahtjeva C, 66,47; H, 5,58; N, 11,07; S, 8,45.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1H); 7,89 (d, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,38 (m, 6H); 7,18 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,58 (t, 1H); 3,75 (d, 2H); 3,47 (t, 2H); 2,42 (d, 2H); 1,76 (m, 2H).

IR (pomaci) ν_{max} 3374, 3180, 1681, 1520, 1498.

Primjer 8

Sinteza tetrahidro-4-[3-[4-(1H-benzoimidazol-1-il)fenil]tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida

Tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid (2,0 g, 6,02 mmol, 1 ekv.), dimetilsulfoksid (20 ml, 10 vol), benzoimidazol (1,43 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) i cezij karbonat (3,93 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika, pa je reakcijska smjesa grijana uz miješanje na 139 do 142 °C tijekom 5 sati pod dušikom. Nakon što je reakcija dovršena smjesa je ohlađena (<30 °C) i gašena vodom (20 ml, 10 vol). To je dovelo do formiranja taloga. Tijekom dodavanja vode zapaženo je egzotermno zagrijavanje od 10 do 15 °C. Ovako formirana suspenzija reakcijske smjese ohlađena je na sobnu temperaturu (15 do 25 °C) i potom granulirana 1 sat. Produkt je izdvojen vakuumskim filtriranjem i ispran vodom (20 ml, 10 vol) da bi se dobio sirov produkt koji je sušen preko noći u vakuumskoj peći na 40 °C. Sirov produkt je otopljen u acetonitrilu (130 ml) da bi se formirala otopina koja je filtrirana, a zatim ohlađena da bi započelo kristaliziranje. Poslije perioda granuliranja na sobnoj temperaturi, produkt je izdvojen filtriranjem, ispran acetonitriлом (36 ml) i sušen da bi se dobila bijela čvrsta materija (1,9 g, 74 %).

T.t. 166-168 °C.

m/z 430 (m+1).

Nadeno: C, 68,59; H, 5,27; N, 9,65; S, 7,64.

C₂₅H₂₃N₃O₂S zahtjeva C, 69,91; H, 5,40; N, 9,78; S, 7,47.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,72 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,49-7,34 (m, 9H); 7,13 (s, 1H); 3,76 (d, 2H); 3,49 (t, 2H); 2,45 (d, 2H); 1,82 (m, 2H).

IR (pomaci) ν_{max} 3370, 3188, 1683, 1669, 1501.

Primjer 9

Sinteza tetrahidro-4-[3-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida

Tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid (2,0 g, 6,02 mmol, 1 ekv.), dimetilsulfoksid (20 ml, 10 vol), 4-metilpirazol (0,991 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) i cezij karbonat (3,93 g, 12,07 mmol, 2,0 ekv.) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika, pa je reakcijska smjesa grijana uz miješanje na 139 do 142 °C tijekom 5 sati pod dušikom. Nakon što je reakcija dovršena smjesa je ohlađena (<30 °C) i gašena vodom (20 ml, 10 vol). To je dovelo do formiranja taloga. Tijekom dodavanja vode zapaženo je egzotermno zagrijavanje od 10 do 15 °C. Ovako formirana suspenzija reakcijske smjese ohlađena je na sobnu temperaturu (15 do 25 °C) i potom granulirana 1 sat. Produkt je izdvojen vakuumskim filtriranjem i ispran vodom (20 ml, 10 vol) da bi se dobio sirov produkt koji je sušen preko noći u vakuumskoj peći na 40 °C. Sirov produkt je otopljen u acetonitrilu (70 ml) i propan-2-olu (115 ml) da bi se formirala otopina koja je filtrirana, a zatim koncentrirana sve dok otopina nije postala zamućena. Kristaliziranje je počelo poslije perioda granuliranja na opsegu temperatura od 3 do 7 °C, produkt je izdvojen filtriranjem, ispran hladnim propan-2-olom (20 ml) i sušen da bi se dobila bijela čvrsta materija (2,034 g, 86 %).

T.t. 202-204 °C.

m/z 394 (m+1).

Nađeno: C, 66,69; H, 6,05; N, 10,47; S, 8,21.

C₂₂H₂₃N₃O₂S zahtjeva C, 67,15; H, 6,05; N, 10,47; S, 8,21.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (s, 1H); 7,82 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,39 (m, 6H); 7,16 (dt, 1H); 7,10 (s, 1H); 3,73 (d, 2H); 3,46 (t, 2H); 2,47 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,78 (m, 2H).

IR (pomaci) ν_{max} 3370, 3181, 1682, 1506.

Primjer 10

Sinteza tetrahidro-4-(3-bromofenil)-2H-piran-4-karboksamida

Propan-2-ol (100 ml), tetrahidro-4-(3-bromofenil)-2H-piran-4-nitril (20,0 g, 0,075 mol, 1 ekv.), kalij hidroksid (13,74 g, 0,245 mol, 3,26 ekv.) sipani su u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika, pa je reakcijska smjesa grijana uz miješanje na temperaturi refluksiranja, oko 82 °C, tijekom 5 do 6 sati pod dušikom. Nakon što je reakcija dovršena smjesa je ohlađena (<30 °C) i gašena vodom (100 ml). Ovako formirana suspenzija reakcijske smjese je filtrirana, a ostatak produkta je ispran vodom (30 ml) i sušen pod vakuumom na 45 do 50 °C da bi se dobila bijela čvrsta materija. Prinos 19,05 g, 89,2 %.

T.t. 245-247 °C.

m/z 285 (m+1).

¹H NMR (300 MHz, 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 (pomaci) ν_{max} 3363, 3174, 3062, 2973, 2935, 2879, 2828, 1685, 1631, 1588.

Primjer 11

Sinteza tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida

Butan-1-ol (8 ml), tetrahidro-4-(3-bromofenil)-2H-piran-4-karboksamid (2,97 g, 10,45 mmol, 1 ekv.), kalij terc-butoksid (2,34 g, 20,9 mmol, 2 ekv.), voda (4 ml, 0,39 mol, 2 ekv.), tetrakis (trifenilfosfin)paladij(0) (0,242 g, 0,209 mmol, 0,02 ekv.) i 4-fluorotiofenol (1,34 g, 10,45 mmol, 1 ekv.) sipano je u reakcijsku bocu prilagođenu za grijanje na temperaturi refluksiranja u atmosferi dušika. Dobivena reakcijska smjesa grijana je na približno 100 °C tijekom 8 do 10 sati dok reakcija nije završena. Reakcijska je smjesa ohlađena na temperaturu okolne sredine, 20 do 25 °C pa je dodan butan-1-ol (10 ml) da bi se dobila suspenzija. Sirov je produkt izdvojen filtriranjem i ispran butan-1-olom (3 ml) i osušen pod vakuumom. Suh sirovi produkt je miješan u metanolu (15 ml), dobivena suspenzija je filtrirana, a dobiveni filtrat ispran je metanolom (5 ml) i sušen pod vakuumom na 40 do 45 °C. Djelomično pročišćen produkt zagrijan je na refluksu u propan-2-olu (45 ml) tijekom 30 minuta, ohlađen i rezultirajuća gusta otopina filtrirana je te je produkt ispran sa propan-2-olom (5 ml) i osušen pod vakuumom na 40 do 45 °C. Dobiveni čvrst produkt (3,22 g) dalje je pročišćen miješanjem u tetrahidrofuranu (240 ml) na 20 do 25 °C. Netopljiva čvrsta nečistoća uklonjena je filtriranjem, a produkt koji je sadržavao filtrat koncentriran je na 20 ml i obrađen heptanom (20 ml). Dobivena je suspenzija produkta filtrirana, filtrat produkta ispran heptanom (8 ml) i sušen pod vakuumom na 40-45 °C. Prinos 1,62 g (46,8 %).

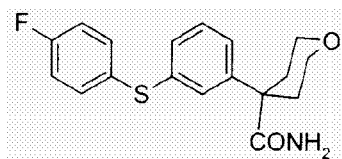
t.t. 175-178 °C.

m/z 332 (m+1).

Podaci za spektar kao u primjeru 2.

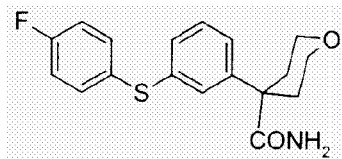
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid, **naznačena tim** da je predstavljen formulom (2.0.0):



(2.0.0).

2. Postupak za pripremanje spoja formule (2.0.):

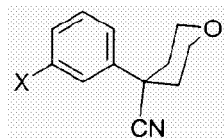


(2.0.0).

naznačen time što obuhvaća:

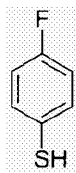
- (a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

- (1) tetrahidro-4-(3-bromo- ili jodo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.0.0):



gdje X je bromo ili jodo;

- (2) 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(4.0.0)

- (3) u jednom otapalu koji se sastoji od jednog alifatičkog alkohola linijskog ili razgranatog niza koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika, eventualno kao njihova vodena smjesa;

- (4) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



u kojoj

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koja sadrži litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij, Rb; i cezij, Cs; a

R⁵ je vodik, H; ili (C₁-C₄)alkil, linearnog ili razgranatog niza;

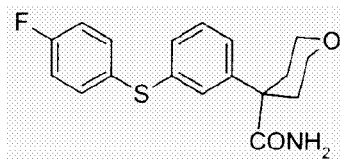
i zatim

- (5) u prisutnosti jednog katalizatora od prijelaznog metala koji sadrži kompleks metalnog paladija;

i zatim

(b) grijanje spomenute reakcijske smjese, pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (2.0.0) koji se po želji izdvaja koristeći uobičajene tehnike izdvajanja.

3. Postupak za pripremanje spoja formule (2.0.0):

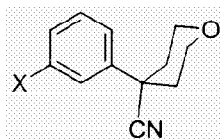


(2.0.0)

naznačen time što obuhvaća:

(a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

(1) tetrahidro-4-(3-bromo- ili jodo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.0.0):



gdje X je bromo ili jodo;

(2) u jednom otapalu koje se sastoji od jednog alifatičkog alkohola linijskog ili razgranatog niza koji ima ukupno od 2 do 7 atoma ugljika, eventualno kao njihova vodena smjesa;

(3) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



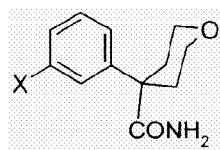
u kojoj

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koja sadrži litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij, Rb; i cezij, Cs; a

R⁵ je vodik, H; ili (C₁-C₄)alkil, linearnog ili razgranatog niza;

i zatim

(b) grijanjem spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 3 do 8 sati, najbolje od 5 do 6 sati; pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (3.1.0):

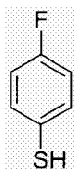


(3.1.0)

u kojoj X je bromo ili jodo;

i zatim

(c) formiranjem reakcijske smjese koja se sastoji od spomenutog spoja formule (3.1.0) i 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(4.0.0)

(1) u jednom otapalu koje se sastoji od jednog alkohola, eventualno kao vodena mješavina tog alkohola;

(2) u prisutnosti jake baze formule (5.0.0):



gdje M i R^5 su kako su naprijed definirani;

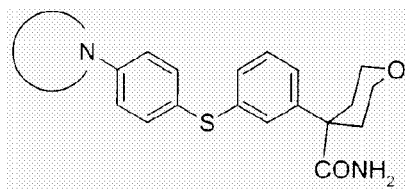
i dalje,

(3) u prisutnosti jednog katalizatora od prijelaznog metala koji sadrži kompleks metalnog paladija;

i zatim

(d) grijanje spomenute reakcijske smjese, poželjno na temperaturi refluksiranja, poželjno u trajanju od 5 do 15 sati, najbolje od 8 do 10 sati; pri čemu se dobiva spomenuti spoj formule (2.0.0).

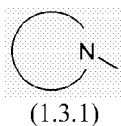
4. Postupak za pripremanje spoja formule (1.3.0):



(1.3.0)

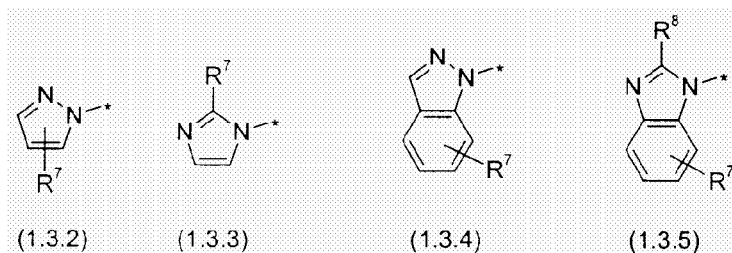
naznačen time što

grupa formule (1.3.1):



(1.3.1)

je monociklična ili benzo-stopljena biciklična N-heterociklična grupa kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formula (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4) ili (1.3.5):



(1.3.2)

(1.3.3)

(1.3.4)

(1.3.5)

u kojima

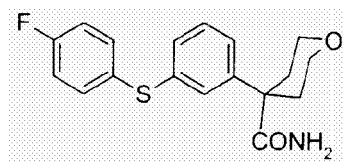
"*" je simbol koji predstavlja točku vezivanja grupe formule (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4) ili (1.3.5);

R^7 i R^8 se nezavisno biraju iz grupe koju sačinjavaju H, (C_1 - C_4) alkil sa lineranim ili razgranatim nizom, i (C_6 - C_{10}) aril, pri čemu su spomenute alkil i aril grupe supstituirane sa 0 do 2 supstituenta birana iz grupe koju sačinjavaju halo, hidroksi, ciano, amino, (C_1 - C_4) alkil, (C_1 - C_4) alkoksi, (C_1 - C_4) alkiltio, (C_1 - C_4) halo-supstituiran alkil; (C_1 - C_4) halo-supstituiran alkoksi, (C_1 - C_4) alkilamino i di(C_1 - C_4) alkilamino;

koja obuhvaća

(a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

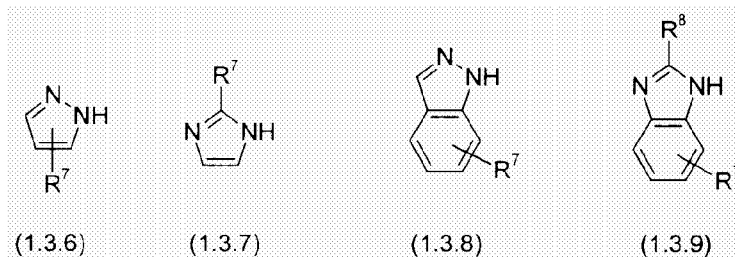
(1) tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida formule (2.0.0):



(2.0.0)

i

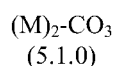
(2) monociklične ili benzo-fuzijske biciklične N-heterociklične grupe kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formula (1.3.6), (1.3.7), (1.3.8) ili (1.3.9):



gdje R^7 i R^8 imaju isto značenje kako je naprijed rečeno;

(3) u jednom aprotičnom otapalu;

(4) u prisutnosti jednog karbonata formule (5.1.0):



u kojoj

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koju sačinjavaju litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij Rb; i cezij Cs; a koji je najbolje cezij, Cs;

i zatim

(b) zagrijavanje spomenute reakcijske smjese u dušičnoj atmosferi, tako da se dobije spomenuti spoj formule (1.3.0).

5. Postupak prema zahtjevu 4 za pripremanje spoja formule (1.3.0), pri čemu je spomenuti spoj formule (1.3.0) **naznačen time** što je jedan član biran iz grupe koju sačinjavaju:

tetrahidro-4-{3-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid;

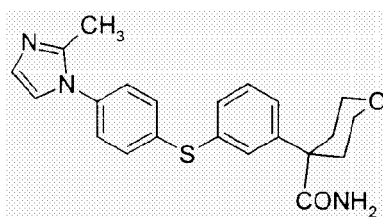
tetrahidro-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid;

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-benzoimidazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid;

tetrahidro-4-{3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid; i

tetrahidro-4-{3-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]tio} fenil-2H-piran-4-karboksamid.

6. Postupak za pripremanje spoja formule (1.0.0):

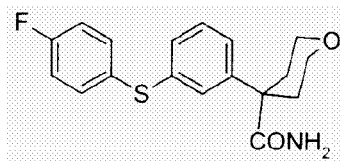


(1.0.0)

naznačen time što obuhvaća

(a) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

(1) tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamida formule (2.0.0):



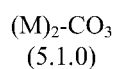
(2.0.0)

i

(2) 2-metilimidazola;

(3) u aprotičnom otapalu;

(4) u prisutnosti karbonata formule (5.1.0):



u kojoj

M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koju sačinjavaju litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij Rb; i cezij, Cs;

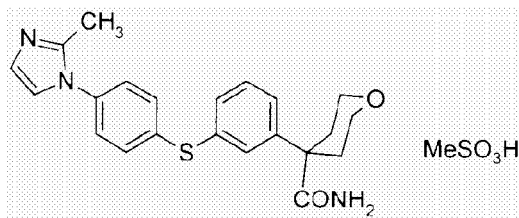
i zatim

(b) zagrijavanjem spomenute reakcijske smjese tako da se dobije spomenuti spoj formule (1.3.0).

7. Postupak prema zahtjevu 6, **naznačen time** što spomenuto aprotično otapalo je dimetilsulfoksid (DMSO).

8. Postupak prema zahtjevu 6, **naznačen time** što spomenuti karbonat je cezij karbonat, CS_2CO_3 .

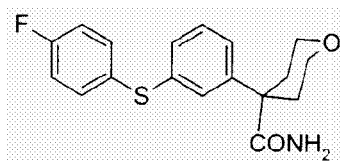
9. Postupak za pripremanje u biti čiste soli mesilata formule (1.0.1):



(1.0.1)

naznačen time što obuhvaća

(a) pripremanje spoja formule (2.0.0):

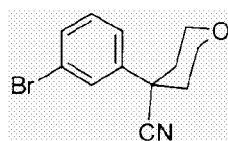


(2.0.0)

koje obuhvaća:

(1) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od

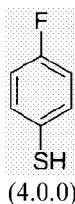
(i) tetrahidro-4-(3-bromo-fenil)-2H-piran-4-nitrila formule (3.2.0):



(3.2.0)

i

(ii) 4-fluorotiofenola formule (4.0.0):



(iii) u otapalu biranom iz grupe koju sačinjavaju izo-propil alkohol, sek-butil alkohol, izo-pentil alkohol i 2 heptanol, eventualno u nekoj njegovoj vodenoj mješavini;

(iv) u prisutnosti jake baze birane iz grupe koja se sastoji od natrij hidroksida, NaOH, i kalij hidroksida, KOH;

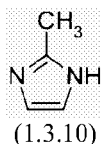
i

(v) u prisutnosti katalizatora čiji je član biran iz grupe koja sadrži član nezavisno biran iz grupe koja se sastoji od kompleksa metalnog paladija;

i zatim

(2) zagrijavanje te reakcijske smjese, čime se dobiva spoj formule (2.0.0),

(b) formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od spomenutog spoja formule (2.0.0) i spoja formule (1.3.10):

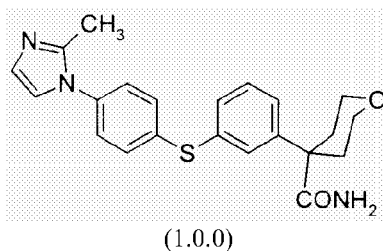


(1) u aprotičnom koji je najbolje dimetilsulfoksid (DMSO);

(2) u prisutnosti cezij karbonata, Cs₂CO₃;

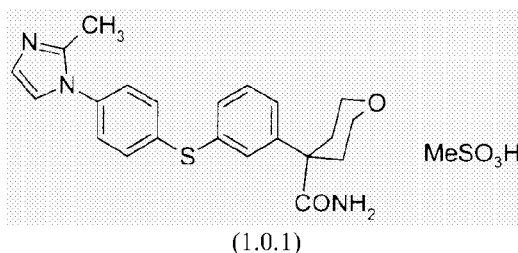
i potom

(c) zagrijavanje te reakcijske smjese na temperaturi refluksiranja, u atmosferi dušika, pri čemu se dobiva spoj formule (1.0.0):



poslije čega se vrši

(d) formiranje koncentrirane metanolske otopine spomenutog spoja formule (1.0.0) kojem se potom dodaje metansulfonska kiselina, MeSO₃H, zatim slijedeće koncentriranje i dodavanje etil acetata sve dok se ne izdvoji kristalni produkt koji sadrži u biti čistu sol mesilata formule (1.0.1)



ili, alternativno, poslije čega se vrši

(e) formiranje koncentrirane metanolske otopine spomenutog spoja formule (1.0.0) kojem se potom dodaje metansulfonska kiselina, MeSO_3H , poslije čega se ova smjesa filtrira, poželjno kroz aktivni ugljik, poslije čega se vrši dalje koncentriranje i dodavanje etil acetata sve dok se ne izdvoji kristalni produkt koji sadrži u biti čistu sol mesilata formule (1.0.1).

10. Postupak prema zahtjevu 9, **naznačen time** da je spomenuti kompleks metalnog paladija jedan član biran iz grupe koju sačinjavaju:

tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}(0)$;

tetrakis(metildifenilfosfin)paladij(0), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_4\text{Pd}(0)$;

trans-diklorobis(metildifenilfosfin)paladij(II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_3]_2\text{PdCl}_2$;

diklorobis[metilenbis(difenilfosfin)]dipaladij-diklorometanski produkt pripremanja;

diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II), $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$;

tris(dibenzilidenaceton)dipaladij(0)-kloroformski produkt pripremanja, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$;

bis(dibenzilidenaceton)paladij(0), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_2\text{Pd}$;

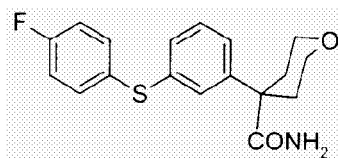
[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dikloropaladij(II), kompleks sa diklormetanom;

bis[1,2-bis(difenilfosfino)etan]paladij(II); i

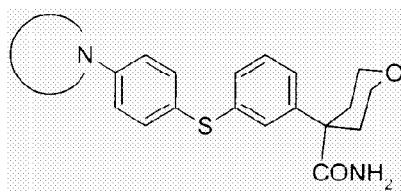
$(\pi\text{-alil})\text{paladij(II)}$ klorid dimer.

SAŽETAK

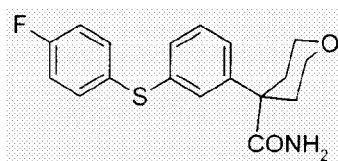
Opisan je nov procesni međuprodukt, tetrahidro-4-[3-(4-fluorofenil)tio]fenil-2H-piran-4-karboksamid, formule:



kao i njegova primjena u postupku za pripremanje inhibitora 5-lipoksigenaze formule:

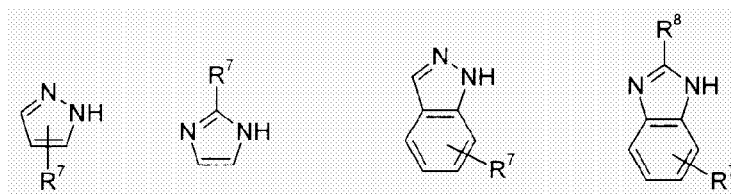


koji obuhvaća formiranje reakcijske smjese koja se sastoji od:



i

monociklične ili benzo-fuzijske biciklične N-heterociklične grupe kojoj nedostaje jedan elektron, a koja sadrži dva dušična atoma, formula:



5 u aprotičnom otapalu, u prisutnosti karbonata formule: $(M)_2CO_3$, gdje M je alkalni metal, element grupe 1/Ia, biran iz grupe koju sačinjavaju litij, Li; natrij, Na; kalij, K; rubidij Rb; i cezij Cs; a zatim zagrijavanje spomenute reakcijske smjese u dušičnoj atmosferi, tako da se dobije željeni spoj naprijed navedene formule.