

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/32

C07D207/325 C07D207/333

A61K 31/40



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97113404.9

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1151126C

[22] 申请日 1997.4.5 [21] 申请号 97113404.9

[30] 优先权

[32] 1996. 4. 5 [33] JP [31] 83562/1996

[71] 专利权人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 木村富美夫 野口泰男 中尾彰

铃木启介 中山茂 河原朗博

宫本政章

审查员 冯鋈战

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

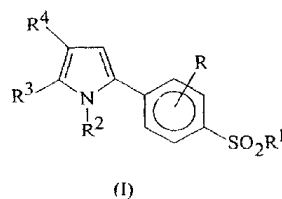
代理人 温宏艳

权利要求书 5 页 说明书 184 页

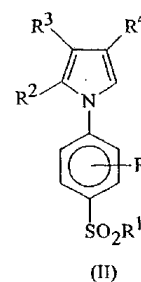
[54] 发明名称 1,2 - 二苯基吡咯衍生物, 它们的制备和它们的药物用途

[57] 摘要

式(I)和(II)化合物: [其中 R 是氢、卤素或烷基; R¹是烷基、氨基或取代氨基, R²是被任选取代的苯基, R³是氢、卤素或被任选取代的烷基, R⁴是氢、被任取代的烷基、环烷基、芳基或芳烷基] 具有重要的止痛、抗炎、退热和抗过敏活性和抑制白介素产生和抑制骨吸收的能力。它们相对地免除了具有这些类型活性的化合物给药通常所导致的副作用。



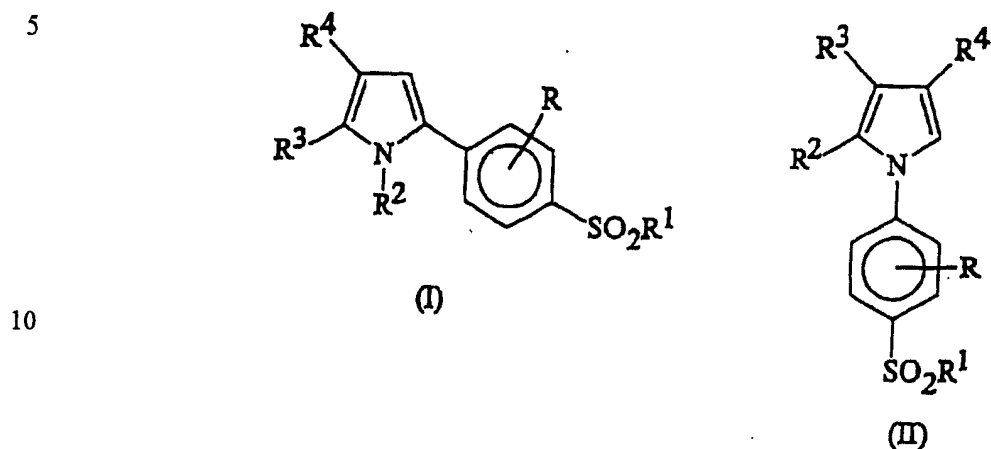
(I)



(II)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、式(I)或(II)化合物或其药用盐



其中:

15 R 代表氢原子;

R¹ 代表有 1 至 6 个碳原子的烷基或氨基;

R² 代表未被取代或被至少一个如下所定义的取代基 α 和/或 β 取代的苯基;

R³ 代表氢原子, 卤素原子或有 1 至 6 个碳原子并且未被取代或被至少一个如下所定义的取代基 α 取代的烷基;

20 R⁴ 代表氢原子, 有 1 至 6 个碳原子并且未被取代或被至少一个如下所定义的取代基 α 取代的烷基, 有 3 至 8 个碳原子的环烷基, 如下所定义的芳基或如下所定义的芳烷基;

所说的芳基在碳环上有 6 至 14 个碳原子并且是未取代的或被至少一个如下所定义的取代基 α 和 / 或取代基 β 取代;

25 所说的芳烷基是被至少一个如上所定义的芳基取代的有 1 至 6 个碳原子的烷基;

所说的取代基 α 选自羟基, 卤素原子, 有 1 至 6 个碳原子的烷氧基和有 1 至 6 个碳原子的烷硫基;

30 所说的取代基 β 选自未取代或被至少一个如上所定义的取代基 α 取代的有 1 至 6 个碳原子的烷基, 有 1 至 6 个碳原子的烷酰氧基, 巯基, 有 1 至 6 个碳

原子的烷酰硫基, 有 1 至 6 个碳原子的烷基亚磺酰基, 有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基, 有 1 至 6 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 6 个碳原子的亚烷基二氧基。

2、按照权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 代表甲基或氨基。

5 3、按照权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 代表氨基。

4、按照权利要求 1 至 3 的任何一项中所述的化合物, 其中 R^2 代表苯基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和 / 或取代基 β^1 取代的苯基;

取代基 α^1 选自卤原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的烷硫基; 和取代基 β^1 选自有 1 至 4 个碳原子的烷基, 被至少一个取代基 α^1 取代的有 1 至 4 个碳原子的烷基, 硫基, 有 1 至 4 个碳原子的烷酰硫基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的亚烷二氧基。

5、按照权利要求 1 至 3 任何一项中所述的化合物, 其中 R^2 代表苯基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和 / 或取代基 β^2 取代的苯基;

取代基 α^1 选自卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子烷硫基; 和取代基 β^2 选自有 1 至 4 个碳原子的烷基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷基, 硫基, 有 1 至 4 个碳原子的烷酰硫基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的亚烷二氧基。

6、按照权利要求 1 至 3 任何一项中所述的化合物, 其中 R^3 代表氢原子, 卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 取代的有 1 至 4 个碳原子的取代烷基;

取代基 α^1 选自卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的烷硫基。

7、按照权利要求 1 至 3 任何一项中所述的化合物, 其中 R^3 代表氢原子, 卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基或有 1 至 4 个碳原子的卤代烷基。

25 8、按照权利要求 1 至 3 任何一项中所述的化合物, 其中 R^4 代表氢原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基, 被至少一个如上所定义的取代基 α 取代的有 1 至 4 个碳原子的被取代的烷基, 有 3 至 6 个碳原子的环烷基, 未取代或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和 / 或取代基 β^3 取代的有 6 至 10 个环碳原子的芳基, 在烷基部分有 1 至 4 个碳原子并至少含一个如上所定义的芳基的芳烷基;

30 取代基 α^1 选自卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原

子的烷硫基；和取代基 β^3 包括有1至6个碳原子的烷基，被至少一个取代基 α 取代的有1至6个碳原子的烷基，和有3至8个碳原子的环烷氧基。

9、按照权利要求1至3任何一项中所述的化合物，其中 R^4 代表氢原子，有1至4个碳原子的烷基，被至少一个如下所定义的取代基 α^2 取代的有1至4个碳原子的取代烷基，有3至6个碳原子的环烷基，有6至10个环碳原子并且是未取代的或被至少一个如下所定义的取代基 α^2 和/或取代基 β^4 取代的芳基，在烷基部分有1至4个碳原子并且至少含有一个如上所定义的芳基的芳烷基；

取代基 α^2 包括羟基，卤素原子和有1至6个碳原子的烷氧基；和取代基 β^4 包括未取代的或被至少一个卤素原子取代的有1至6个碳原子的烷基，和有3至8个碳原子的环烷氧基。

10、按照权利要求1所述的化合物，其中：

R^1 代表甲基或氨基；

R^2 代表苯基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和取代基 β^1 取代的苯基；

R^3 代表氢原子，卤素原子，有1至4个碳原子的烷基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 取代的有1至4个碳原子的取代烷基；

R^4 代表氢原子，有1至4个碳原子的烷基，被至少一个如上所定义的取代基 α 取代的有1至4个碳原子的取代烷基，有3至6个碳原子的环烷基，未取代的或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和/或取代基 β^3 取代的有6至10个环碳原子的芳基，在烷基部分有1至4个碳原子并至少含有一个如上所定义的芳基的芳烷基；

取代基 α^1 选自卤素原子，有1至4个碳原子的烷氧基和有1至4个碳原子的烷硫基；和

取代基 β^1 选自有1至4个碳原子的烷基，被至少一个取代基 α^1 取代的有1至4个碳原子的烷基，巯基，有1至4个碳原子的烷酰巯基，有1至4个碳原子的卤代烷氧基和有1至4个碳原子的亚烷二氧基；和

取代基 β^3 包括有1至6个碳原子的烷基，被至少一个取代基 α 取代的有1至6个碳原子的烷基，和有3至8个碳原子的环烷氧基。

11、按照权利要求1中所述的化合物，其中：

R^1 代表氨基;

R^2 代表苯基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和/或取代基 β^2 取代的苯基;

5 R^3 代表氢原子, 卤素原子, 有1至4个碳原子的烷基或有1至4个碳原子的卤代烷基;

R^4 代表氢原子, 有1至4个碳原子的烷基, 被至少一个如下所定义的取代基 α^2 取代的有1至4个碳原子的取代烷基, 有3至6个碳原子的环烷基, 未取代的或被至少一个如下所定义的取代基 α^2 和/或取代基 β^4 取代的有6至10个环碳原子的芳基, 在烷基部分有1至4个碳原子并至少含有一个如上
10 所定义的芳基的芳烷基;

取代基 α^1 选自卤素原子, 有1至4个碳原子的烷氧基和有1至4个碳原子的烷硫基;

取代基 α^2 包括羟基, 卤素原子和有1至6个碳原子的烷氧基;

取代基 β^2 选自有1至4个碳原子的烷基, 有1至4个碳原子的卤代烷基, 巯基, 有1至4个碳原子的烷酰硫基, 有1至4个碳原子的卤代烷氧基
15 和有1至4个碳原子的亚烷二氧基; 和

取代基 β^4 包括未取代的或被至少一个卤素原子取代的有1至6个碳原子的烷基, 和有3至8个碳原子的环烷氧基。

12、按照权利要求1中所述的化合物, 其中:

20 R^1 代表氨基;

R^2 代表苯基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和/或取代基 β^2 取代的苯基;

R^3 代表氢原子, 卤素原子, 有1至4个碳原子的烷基或有1至4个碳原子的卤代烷基;

25 R^4 代表氢原子, 有1至4个碳原子的烷基, 被至少一个如上所定义的取代基 α^2 取代的有1至4个碳原子的取代烷基, 有3至6个碳原子的环烷基, 未取代的或被至少一个如下所定义的取代基 α^2 和/或取代基 β^4 取代的有6至10个环碳原子的芳基, 在烷基部分有1至4个碳原子并且含有至少一个如上所定义的芳基的芳烷基;

30 取代基 α^1 选自卤素原子, 有1至4个碳原子的烷氧基和有1至4个碳原

子的烷硫基;

取代基 α^2 包括羟基, 卤素原子和有1至6个碳原子的烷氧基;

取代基 β^2 选自有1至4个碳原子的烷基, 有1至4个碳原子的卤代烷基, 巯基, 有1至4个碳原子的烷酰巯基, 有1至4个碳原子的卤代烷氧基
5 和有1至4个碳原子的亚烷二氧基; 和

取代基 β^4 包括未取代的或被至少一个卤素原子取代的有1至6个碳原子的烷基, 和有3至8个碳原子的环烷氧基。

13、按照权利要求1中所述的化合物为:

4—甲基—2—(4—甲苯基)—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯;
10 2—(4—甲氧苯基)—4—甲基—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯;
2—(4—氯苯基)—4—甲基—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯;
4—甲基—2—(4—甲硫苯基)—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯;
2—(4—乙氧苯基)—4—甲基—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯;
2—(4—甲氧基—3—甲苯基)—4—甲基—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯;
15 2—(3—氟—4—甲氧苯基)—4—甲基—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯;
2—(3, 4—二甲苯基)—4—甲基—1—(4—氨磺酰苯基)吡咯; 和
4—甲基—1—(4—甲硫苯基)—2—(4—氨磺酰苯基)吡咯。

14、按照权利要求1至13任何一项中的至少一个式(I)或(II)化合物或其药用盐用于制造治疗或减轻疼痛或炎症的药物的用途。

20 15、按照权利要求1至13任何一项中的至少一个式(I)或(II)化合物或其药用盐用于制造抑制骨吸收的药物的用途。

16、按照权利要求1至13任何一项中的至少一个式(I)或(II)化合物或其药用盐用于制造抑制白介素产生的药物的用途。

25 17、按照权利要求1至13任何一项中的至少一个式(I)或(II)化合物或其药用盐用于制造选择性抑制cox-2活性的药物的用途。

18、药物组合物, 其含有权利要求1至13任何一项中的至少一个式(I)或(II)化合物或其药用盐, 和 药用载体或稀释剂。

1, 2-二苯基吡咯衍生物,
它们的制备和它们的药物用途

5 本发明涉及一系列新的1, 2-二苯基吡咯衍生物, 该衍生物具有重要的止痛、抗炎、退热和抗过敏活性和抑制白介素产生和抑制骨吸收的能力, 并且相对地免除了具有这些类型活性的化合物给药通常导致的副作用。本发明除这些新化合物的制备方法外, 还提供了使用它们的方法和组合物。

非甾族抗炎药 (NSAID) 已广泛地用于临床治疗炎症疾病 (例如发热、疼
10 痛和浮肿), 但是, 这些药的副作用 (例如胃肠紊乱和胃障碍) 既对于年老患者, 也对于持续长期服药的任何患者都存在问题。从花生四烯酸开始的代谢途径主要有两条, 它们是导致前列腺素 (PG) 产生的途径和导致白介素 (LT) 产生的途径。

作为从花生四烯酸产生 PG 的决定性的步骤, NSAID 通过抑制 PG 环氧酶
15 (COX) 的作用来起作用。近来在 COX 中发现了两种同工酶, 称为 COX-1 和 COX-2。

当 COX-2 被炎性细胞因子和内毒素 (例如 IL-1、TNF α 等) 诱发并被特别表达在炎症位置而产生作为发炎反应介质功能的 PG 时, 已经发现 COX-1 一般存在于胃、肠、肾和其它组织并用于产生进行生理活动的 PG。随着这两种
20 同工酶的发现, 我们认为特别抑制 COX-2, 而不抑制 COX-1 的抗炎剂将会避免由常规药物引起的副作用而可以成为新型抗炎剂。

另一方面, 由于各种炎症刺激和影响若干生物过程 (例如 PG 的产生, 细胞粘连分子的表达, 胶原酶—蛋白酶的产生, 破骨细胞的活化, 发热, 急性期蛋白质的产生, 和白介素的趋化性活性) 在单核细胞、巨噬细胞和滑液细
25 胞中产生炎性细胞因子 IL-1、TNF2、IL-6 和 IL-8。

也就是说, 这些细胞因子与各种疾病 (例如慢性炎症疾病, 包括慢性风湿性关节炎) 的进程有关, 因此, 抑制这些细胞因子作用的药用作新型抗炎剂。

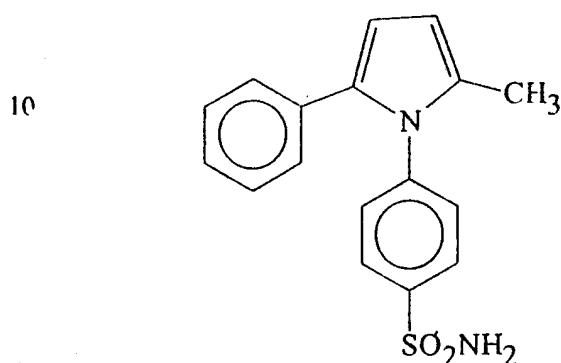
近来, 认为通过 COX-2 的诱导由破骨细胞合成的前列腺素激活破骨细胞
30 并诱发骨吸收。相应地, 期望将 COX-2 抑制剂用于治疗 and 预防伴随或起因于

骨吸收或破坏的疾病（例如骨质疏松、风湿性关节炎和骨关节炎）。

在另一方面，已证实白介素与炎症、变态反应和胃溃疡的形成紧密相关。

因而认为 LT 和 PG 合成的抑制剂是治疗和预防炎症疾病更理想的药物。

在已知的具有止痛和消炎作用的 1, 2-二苯基吡咯衍生物中，德国专利第 1938904 中公开了下式表示的化合物：



该化合物在下文中被称作“化合物 A”。

但是，该化合物并不足够有效，因而需要更有效的化合物。

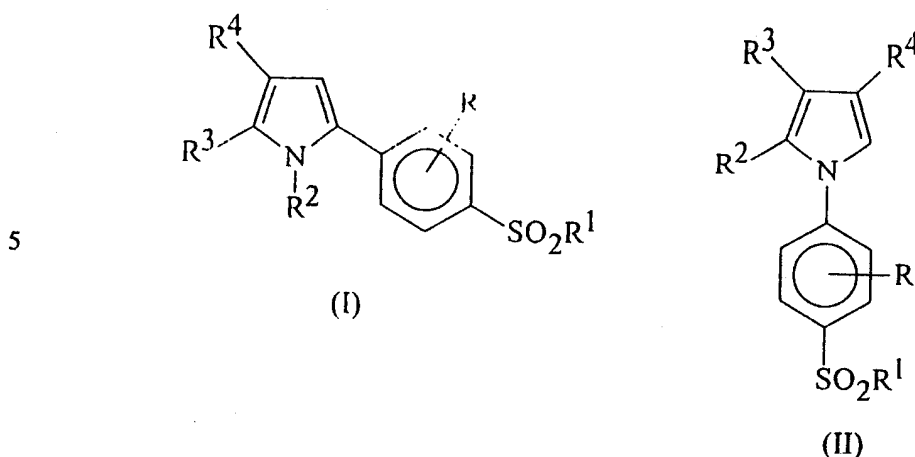
20 现在，我们已发现一系列具有所需活性却并不明显表现出已知化合物的副作用的新化合物。此外，该化合物还令人惊讶地具有治疗和预防价值的抑制白介素产生和抑制骨吸收的能力。

因此，本发明的目的是提供一系列新化合物，该化合物用于治疗、预防和减轻疼痛和炎症并抑制白介素的产生的抑制骨吸收。

25 此外，本发明更特别的目的是提供对于副作用（如胃肠紊乱）一般能避免或相对减敏的化合物。

随着继续的描述，其它目的和优点将更明白。

本发明的化合物为式 (I) 和 (II) 化合物及其药用盐：



10 其中:

R 代表氢原子, 卤素原子或有 1 至 6 个碳原子的烷基;

R¹ 代表有 1 至 6 个碳原子的烷基, 氨基或式—NHR^a基, 其中 R^a代表有 1 至 25 个碳原子的烷酰基, 在烷氧基部分有 1 至 6 个碳原子的烷氧羰基, 芳烷氧羰基, 其中芳烷基部分如下所定义, 在烷酰基部分有 1 至 6 个碳原子的烷酰
 15 氧甲基, 在烷氧基部分有 1 至 6 个碳原子的烷氧羰氧甲基或在 5—二氧杂环戊烯位置未被取代或被有 1 至 6 个碳原子的烷基或如下所定义的芳基取代的 (2—氧代—1,3—二氧杂环戊烯—4—基)甲基;

R² 代表未被取代或被至少选自一个如下所定义的取代基 α 和取代基 β 取代的苯基;

20 R³ 代表氢原子, 卤素原子或有 1 至 6 个碳原子并且未被取代或被至少一个选自如下所定义的取代基 α 取代的烷基;

R⁴ 代表氢原子, 有 1 至 6 个碳原子并且未被取代或被至少一个选自如下所定义的取代基 α 取代的烷基, 有 3 至 8 个碳原子的环烷基, 如下所定义的芳基或如下所定义的芳烷基;

25 所说的芳基在碳环上有 6 至 14 个环碳原子并且是未取代的或被至少一个选自如下所定义的取代基 α 和取代基 β 取代;

所说的芳烷基和所说的芳烷氧羰基的芳烷基部分是被至少一个如上所定义的芳基取代的有 1 至 6 个碳原子的烷基;

所说的取代基 α 选自羟基, 卤素原子, 有 1 至 6 个碳原子的烷氧基和有 1 至 6
 30 个碳原子的烷硫基;

所说的取代基 β 选自未取代或被至少一个选自如上所定义的取代基 α 取代的有 1 至 6 个碳原子的烷基, 有 1 至 6 个碳原子的烷酰氧基, 巯基, 有 1 至 6 个碳原子的烷酰巯基, 有 1 至 6 个碳原子的烷基亚磺酰基, 有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基, 有 1 至 6 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 6 个碳原子的亚烷基二氧基。

本发明还提供了通过给人选自式 (I) 和 (II) 化合物及其药用盐的抗炎和止痛化合物治疗和缓解可以是人的哺乳动物所患的疼痛或炎症的方法。

本发明还提供了通过给人选自式 (I) 和 (II) 化合物及其药用盐的活性化合物抑制可以是人的哺乳动物所患的骨吸收的方法。

10 本发明还提供了通过给人选自式 (I) 和 (II) 化合物及其药用盐的活性化合物抑制可以是人的哺乳动物身上的白介素产生的方法。

在本发明的化合物中, 当 R 代表卤素原子时, 它可以是氟、氯、溴或碘原子, 其中优选氟和氯原子并最优选氟原子。

当 R 代表有 1 至 6 个碳原子的烷基时, 它可是直链或支链基团, 并且其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、2-甲丁基、1-乙丙基、4-甲戊基、3-甲戊基、2-甲戊基、1-甲戊基、3, 3-二甲丁基、2, 2-二甲丁基、1, 1-二甲丁基、1, 2-二甲丁基、1, 3-二甲丁基、2, 3-二甲丁基、2-乙丁基, 己基和异己基。其中, 我们优选有 1 至 4 个碳原子的烷基, 特别是
20 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和异丁基, 并且最优选甲基。

在以上基团和原子中, 我们优选 R 代表氢原子、氟原子、氯原子或甲基, 其中最优选氢原子。

当 R^1 代表有 1 至 6 个碳原子的烷基时, 它可以是直链或支链的基团, 其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、2-甲丁基、1-乙丙基、4-甲戊基、3-甲戊基、2-甲戊基、1-甲戊基、3, 3-二甲丁基、2, 2-二甲丁基、1, 1-二甲丁基、1, 2-二甲丁基、1, 3-二甲丁基、2, 3-二甲丁基、2-乙丁基, 己基和异己基。其中, 我们优选有 1 至 4 个碳原子的烷基, 特别是
25 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和异丁基, 并最优选甲基。

30 当 R^1 代表式 $-NHR^a$ 基, 且 R^a 代表烷酰基时, 它是直链或支链的烷酰氨

基并且有 1 至 25 个碳原子, 优选 1 至 20 个碳原子, 更优选 1 至 6 个碳原子和最优选 1 至 4 个碳原子。这些烷酰氨基的实例包括甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、异丁酰氨基、新戊酰氨基、戊酰氨基、异戊酰氨基、己酰氨基、庚酰氨基、辛酰氨基、壬酰氨基、癸酰氨基、十一酰氨基、月桂酰氨基、十三酰氨基、肉豆蔻酰氨基、棕榈酰氨基、硬脂酰氨基、二十酰氨基、二十二酰氨基和二十五酰氨基, 其中优选有 1 至 12 个碳原子的那些烷酰氨基, 且最优选乙酰氨基。

当 R^1 代表式 $-NHR^a$ 基, 且 R^a 代表在烷氧基部分有 1 至 6 个碳原子的烷氧羰基时, 它是烷氧羰氨基。该烷氧基部分可以是有 1 至 6 个碳原子的直链或支链基团。这些烷氧羰氨基的实例包括甲氧羰氨基、乙氧羰氨基、丙氧羰氨基、异丙氧羰氨基、丁氧羰氨基、异丁氧羰氨基、仲丁氧羰氨基、叔丁氧羰氨基、戊氧羰氨基、异戊氧羰氨基、新戊氧羰氨基、2-甲丁氧羰氨基、1-乙丙氧羰氨基、4-甲戊氧羰氨基、3-甲戊氧羰氨基、2-甲戊氧羰氨基、1-甲戊氧羰氨基、3, 3-二甲丁氧羰氨基、2, 2-二甲丁氧羰氨基、1, 1-二甲丁氧羰氨基、1, 2-二甲丁氧羰氨基、1, 3-二甲丁氧羰氨基、2, 3-二甲丁氧羰氨基、2-乙丁氧羰氨基、己氧羰氨基和异己氧羰氨基。其中, 我们优选在烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子的那些烷氧羰氨基, 特别是甲氧羰氨基、乙氧羰氨基、丙氧羰氨基、异丙氧羰氨基、丁氧羰氨基、异丁氧羰氨基、仲丁氧羰氨基和叔丁氧羰氨基, 且最优选甲氧羰氨基或乙氧羰氨基。

当 R^1 代表式 $-NHR^a$ 基, 且 R^a 代表芳烷氧羰基时, 该基团的芳基可以是优选有 6 至 14 个环碳原子, 更优选有 6 至 10 个环碳原子的取代的或未取代的碳环芳香基团。如果被取代, 取代基特别选自如上定义和列举的取代基 α 和取代基 β , 并且除了例如通过取代位置的数字 (当苯基时为 5 和当萘基时为 7) 和可通过空间限制以外, 对于这些取代基的数量没有特别的限制。这些芳基的实例给出如下, 但是优选未取代的基团, 特别是苯基。该芳烷基可含有 1 至 3 个这种芳基, 优选一个芳基。芳烷基的烷基部分可以是如上关于 R 所列举的任何烷基, 但是, 优选有 1 至 4 个碳原子的基团, 优选甲基、乙基或丙基, 和最优选甲基。最优选的芳烷基是苄基。以 R^1 表示的芳烷氧基羰氨基的具体实例为苄氧羰氨基、1-萘氧羰氨基、2-萘氧羰氨基、邻、间

和对氯苄羰基氨基和邻、间和对甲苄氧羰基氨基,其中最优选苄氧羰基氨基。

当 R^1 代表式 $-NHR^a$ 基,且 R^a 代表烷酰氧甲基时,在该烷酰基部分有 1 至 6 个碳原子。该烷酰基的实例为有 1 至 6 个碳原子并包括在如上所列举的烷酰氨基中的那些烷酰基。烷酰氧基甲氨基的具体实例包括甲酰氧基甲氨基、乙酰氧基甲氨基、丙酰氧基甲氨基、丁酰氧基甲氨基、异丁酰氧基甲氨基、新戊酰氧基甲氨基、戊酰氧基甲氨基、异戊酰氧基甲氨基和己酰氧基甲氨基,其中优选乙酰氧基甲氨基、丙酰氧基甲氨基、丁酰氧基甲氨基和新戊酰氧基甲氨基。

当 R^1 代表式 $-NHR^a$,且 R^a 代表在烷氧基部分有 1 至 6 个碳原子的烷氧羰氧甲基时,该烷氧基部分可是直链或支链基团。这些烷氧羰氧基甲氨基的实例包括甲氧羰氧基甲氨基、乙氧羰氧基甲氨基、丙氧羰氧基甲氨基、异丙氧羰氧基甲氨基、丁氧羰氧基甲氨基、异丁氧羰氧基甲氨基、仲丁氧羰氧基甲氨基、叔丁氧羰氧基甲氨基、戊氧羰氧基甲氨基、异戊氧羰氧基甲氨基、新戊氧羰氧基甲氨基、2-甲基丁氧羰氧基甲氨基、1-乙基丙氧羰氧基甲氨基、4-甲基戊氧羰氧基甲氨基、3-甲基戊氧羰氧基甲氨基、2-甲基戊氧羰氧基甲氨基、1-甲基戊氧羰氧基甲氨基、3,3-二甲基丁氧羰氧基甲氨基、2,2-二甲基丁氧羰氧基甲氨基、1,1-二甲基丁氧羰氧基甲氨基、1,2-二甲基丁氧羰氧基甲氨基、1,3-二甲基丁氧羰氧基甲氨基、2,3-二甲基丁氧羰氧基甲氨基、2-乙基丁氧羰氧基甲氨基、己氧羰氧基甲氨基和异己氧羰氧基甲氨基。其中,我们优选在烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子的那些烷氧羰氧基甲氨基,特别是甲氧羰氧基甲氨基、乙氧羰氧基甲氨基、丙氧羰氧基甲氨基、异丙氧羰氧基甲氨基、丁氧羰氧基甲氨基、异丁氧羰氧基甲氨基、仲丁氧羰氧基甲氨基和叔丁氧羰氧基甲氨基,且最优选甲氧羰氧基甲氨基或乙氧羰氧基甲氨基。

当 R^1 代表式 $-NHR^a$ 基,且 R^a 代表 (2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基时,它是未取代的或在 5-二氧杂环戊烯位置被有 1 至 6 个碳原子的烷基或芳基所取代。这些烷基的实例包括上述关于 R 所列举的那些,优选甲基、乙基或叔丁基。这些芳基的实例包括下述关于 R^4 所列举的那些,优选苯基。这些 (2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基的具体实例包括 (2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基、(5-甲基-2-氧

代—1, 3—二氧杂环戊烯—4—基) 甲基、(5—乙基—2—氧代—1, 3—二氧杂环戊烯—4—基) 甲基、(5—叔丁基—2—氧代—1, 3—二氧杂环戊烯—4—基) 甲基和 (5—苯基—2—氧代—1, 3—二氧杂环戊烯—4—基) 甲基。

- 5 在上述基团和原子中, 我们优选 R^1 代表甲基、氨基或乙酰氨基, 其中最优选氨基和乙酰氨基。

当 R^2 代表被取代的苯基时, 它可有 1 至 5 个取代基, 优选 1 至 3 个取代基, 更优选 1 或 2 个取代基, 且最优选 1 个取代基。当有不只一个取代基时, 它们彼此可一样, 或可不同。该取代基选自如上所定义且如下所列举的取代基 α 和取代基 β , 更优选如下所定义并列举的取代基 α^1 和取代 β^1 , 还更优选如下所定义并列举的取代基 α^1 和取代基 β^2 。

取代基 α^1 选自卤原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的烷硫基;

- 15 取代基 β^1 选自有 1 至 4 个碳原子的烷基, 被至少一个取代基 α^1 取代的有 1 至 4 个碳原子的烷基, 硫基, 有 1 至 4 个碳原子的烷 酰硫基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的亚烷二氧基。

取代基 β^2 选自有 1 至 4 个碳原子的烷基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷基, 硫基, 有 1 至 4 个碳原子的烷酰硫基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的亚烷二氧基。

- 20 当取代基 α 或取代基 α^1 代表卤素原子时, 它可以是氟、氯、溴或碘原子, 其中优选氟、氯和溴原子。

- 当取代基 α 或取代基 α^1 代表有 1 至 6 (或 4) 个碳原子的烷氧基时, 它可是直链或支链基团, 且其实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、2—甲丁氧基、1—乙丙氧基、4—甲戊氧基、3—甲戊氧基、2—甲戊氧基、1—甲戊氧基、3, 3—二甲丁氧基、2, 2—二甲丁氧基、1, 1—二甲丁氧基、1, 2—二甲丁氧基、1, 3—二甲丁氧基、2, 3—二甲丁氧基、2—乙丁氧基、己氧基和异己氧基。其中, 我们优选自 1 至 4 个碳原子的那些烷氧基, 优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基, 且最优选甲氧基和乙氧基。
- 25
- 30

当取代基 α 或取代 α^1 代表有1至6(或4)个碳原子的烷硫基,它可是直链或支链基团,且其实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、2-甲丁硫基、1-乙丙硫基、4-甲戊硫基、3-甲戊硫基、2-甲戊硫基、1-甲戊硫基、3,3-二甲丁硫基、2,2-二甲丁硫基、1,1-二甲丁硫基、1,2-二甲丁硫基、1,3-二甲丁硫基、2,3-二甲丁硫基、2-乙丁硫基、己硫基和异己硫基。其中,我们优选有1至4个碳原子的那些烷硫基,优选甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基和叔丁硫基,且最优选甲硫基和乙硫基。

10 当取代基 β 、取代基 β^1 或取代基 β^2 代表有1至6个(或4)个碳原子的烷基时,它可是直链或支链基团,其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、2-甲丁基、1-乙丙基、4-甲戊基、3-甲戊基、2-甲戊基、1-甲戊基、3,3-二甲丁基、2,2-二甲丁基、1,1-二甲丁基、1,2-二甲丁基、1,3-二甲丁基、2,3-二甲丁基、2-乙丁基、己基和异己基。其中,我们优选有1至4个碳原子的那些烷基,优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,且更优选甲基和乙基。这些基团可以是未取代的或被至少一个如上所定义和例举的取代基 α (或 α^1),特别是卤素原子所取代。这些卤代烷基的具体实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氟丙基、4-氟丁基、氯甲基、三氯甲基、碘甲基和溴甲基,其中优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、4-氟丁基、氯甲基、三氯甲基和溴甲基,且最优选氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

25 通常,当取代基 β 、取代基 β^1 或取代基 β^2 代表被取代的烷基时,除了通过例如被取代位置数或可能的空间限制以外,对于取代基的数量没有特别的限制。但是,一般我们优选1至3个这种取代基。

当取代基 β 代表烷酰氧基时,它可以是有1至6个碳原子的直链或支链基团。烷酰氧基的具体实例包括甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、新戊酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基和己酰氧基,其中优选乙酰氧基和丙酰氧基。

当取代基 β 、取代基 β^1 或取代基 β^2 代表烷酰硫基时，它可以是有1至6个（或4个）个碳原子的直链或支链基团。烷酰硫基的具体实例包括甲酰硫基、乙酰硫基、丙酰硫基、丁酰硫基、异丁酰硫基、新戊酰硫基、戊酰硫基、异戊酰硫基和己酰硫基，其中优选有1至4个碳原子的那些基团，更
5 优选乙酰硫基和丙酰硫基。

当取代基 β 代表有1至6个碳原子的烷基亚磺酰基时，它可是直链或支链基团，其实例包括甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、丙亚磺酰基、异丙亚磺酰基、丁亚磺酰基、异丁亚磺酰基、仲丁亚磺酰基、叔丁亚磺酰基、戊亚磺酰基、异戊亚磺酰基、新戊亚磺酰基、2-甲丁基亚磺酰基、1-乙丙基亚磺酰基、
10 4-甲戊基亚磺酰基、3-甲戊基亚磺酰基、2-甲戊基亚磺酰基、1-甲戊基亚磺酰基、3, 3-二甲丁基亚磺酰基、2, 2-二甲丁基亚磺酰基、1, 1-二甲丁基亚磺酰基、1, 2-二甲丁基亚磺酰基、1, 3-二甲丁基亚磺酰基、2, 3-二甲丁基亚磺酰基、2-乙丁基亚磺酰基、己亚磺酰基和异己亚磺酰基。其中，我们优选有1至4个碳原子的那些烷基亚磺酰基，
15 优选甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、丙亚磺酰基、异丙亚磺酰基、丁亚磺酰基和异丁亚磺酰基，最优选甲亚磺酰基和乙亚磺酰基。

当取代基 β 代表环烷氧基时，它优选在单碳环上有3至8个碳原子，其实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基，其中优选环戊氧基和环己氧基，最优选环戊氧基。

20 当取代基 β 、取代基 β^1 或取代基 β^2 代表有1至6（或4）个碳原子的卤代烷氧基时，它可以是直链或支链基团，其实例包括氟代甲氧基、二氟代甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、2, 2-二氟乙氧基、2, 2, 2-三氟乙氧基、2, 2, 2-三氯乙氧基、3-氟丙氧基、4-氟丁氧基、氯代甲氧基、三氯甲氧基、碘代甲氧基和溴代甲氧基，其中优选有1至4个碳原子的那些基团，更优选氟代甲氧基、二氟甲氧基、
25 三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、3-氟丙氧基、4-氟丁氧基、氯代甲氧基、三氯甲氧基和溴代甲氧基，最优选氟代甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

当取代基 β 、取代基 β^1 或取代基 β^2 代表有1至6个（或4）个碳原子的亚烷二氧基时，它可是直链或支链的，其实例包括亚甲二氧基、亚乙二氧
30

基、1, 3-丙二氧基、1, 4-亚丁二氧基、亚戊二氧基、亚己二氧基和1, 2-亚丙二氧基, 其中优选有1至4个碳原子的那些基团, 更优选亚甲二氧基和亚乙二氧基。

R^2 具体优选的实例包括: 苯基; 有1至3个选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、巯基、 C_1-C_4 烷酰硫基和 C_1-C_4 烷基亚磺酰基的取代基的苯基 (例如4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、对甲苯基、4-乙苯基、4-甲氧苯基、4-乙氧苯基、4-甲硫苯基、4-乙硫苯基、4-巯基苯基、4-乙酰苯基、4-丙酰硫苯基、4-甲亚磺酰苯基、4-乙亚磺酰苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、2, 4-二氯苯基、3, 4-二甲苯基、3, 4-二甲氧苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-4-甲氧苯基、3-氟-4-甲氧苯基、3-甲基-4-甲氧苯基、3, 5-二氯-4-甲氧苯基和4-甲氧基-3, 5-二甲苯基); 三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基取代的苯基 (例如4-三氟甲基苯基、4-二氟甲氧苯基和4-三氟甲氧苯基); 和亚甲二氧基或亚乙二氧基取代的苯基 (例如3, 4-亚甲二氧基苯基和3, 4-亚乙二氧基苯基)。

在式(I)和(II)化合物中, R^3 代表氢原子, 卤素原子, 有1至6个碳原子的烷基或有1至6个碳原子并且被至少一个选自如上所定义和列举的取代基 α 的基团, 优选被至少一个选自如上所定义和列举的取代基 α^1 的基团, 且更优选被至少一个卤原子所取代的烷基。

当 R^3 代表卤素原子时, 它可以是氟、氯、溴或碘原子。

当 R^3 代表有1至6个碳原子的烷基时, 它可以是直链或支链基团, 其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、2-甲丁基、1-乙丙基、4-甲戊基、3-甲戊基、2-甲戊基、1-甲戊基、3, 3-二甲丁基、2, 2-二甲丁基、1, 1-二甲丁基、1, 2-二甲丁基、1, 3-二甲丁基、2, 3-二甲丁基、2-乙丁基、己基和异己基。其中, 我们优选有1至4个碳原子的那些烷基, 即优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基, 最优选甲基和乙基。

当 R^3 代表被取代的有1至6个碳原子的烷基时, 它可以是直链或支链基团, 且该基团被至少一个选自如上所定义和列举的取代基 α (或 α^1)所取代,

特别是卤素原子所取代。该烷基部分的实例与上述关于未取代烷基所给出的一样。该卤代烷基的具体实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氟丙基、4-氟丁基、氯甲基、三氯甲基、碘甲基和溴甲基，其中优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、4-氟丁基、碘甲基、氯甲基、三氯甲基、溴甲基、2-氯乙基和3-氯丙基，最优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基和2-氯乙基。

优选 R^3 代表氢原子；卤素原子（例如氟、氯、溴或碘原子）；甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基或2-氯乙基。

在式 (I) 和 (II) 化合物中， R^4 代表氢原子，有1至6个碳原子的烷基，有1至6个碳原子并被至少一个取代基 α 取代的烷基，有3至8个碳原子的环烷基，有6至14个碳原子的芳基，有6至14个碳原子并被至少一个取代基 α 或取代基 β (优选至少一个如上定义和列举的取代 α^1 或定义如下并包含在关于取代基 β 所列举的基团中的取代基 β^3) 所取代，芳烷基 (在烷基部分有1至6个碳原子，在芳基部分有6至14个碳原子，优选有6至10个碳原子) 或被至少一个取代基 α 或取代基 β (优选至少一个取代基 α^1 或取代基 β^3) 所取代的芳烷基 (在烷基部分有1至6个碳原子，在芳基部分有6至14个碳原子，优选6至10个碳原子)。

取代基 β^3 包括有1至6个碳原子的烷基，有1至6个碳原子并被至少一个取代基 α 所取代的烷基，和有3至8个碳原子的环烷氧基，所有这些被定义和列举如上。

特别是，我们选优 R^4 代表氢原子，有1至4个碳原子的烷基，有1至4个碳原子并被至少一个选自取代基 α^2 (定义如下并包括上述关于取代基 α 所列举的基团中) 所取代的烷基，有3至6个碳原子的环烷基，未取代的或被取代基 α^2 和取代基 β^4 (定义如下并包含在上述关于取代基 β 所列举的基团中) 所取代的芳基，未取代的或被至少一个选自取代基 α^2 和取代基 β^4 的取代基所取代的芳烷基。

取代基 α^2 包括羟基、卤素原子和有1至6个碳原子的烷氧基，所有这些基团如上所定义和列举。

取代基 β^4 包括有1至6个碳原子并未被取代或被至少一个卤原子、有3至8个碳原子的环烷氧基取代的烷基，所有这些被定义和列举如上。

当 R^4 代表烷基时，它可是有1至6个碳原子的直链或支链，优选1至4

个碳原子的基团，其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、2-甲丁基、1-乙丙基、4-甲戊基、3-甲戊基、2-甲戊基、1-甲戊基、3,3-二甲丁基、2,2-二甲丁基、1,1-二甲丁基、1,2-二甲丁基、1,3-二甲丁基、2,3-二甲丁基、2-乙丁基、己基和异己基。其中，我们优选有1至4个碳原子的那些烷基，优选甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基，最优选甲基。

当 R^4 代表被取代的烷基时，它可以是前所例举的任何烷基，特别是甲基、乙基、丙基、异丁基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基。这些基团被一个或多个如前所定义和例举的取代基 α 取代，特别是羟基、有1至4个碳原子的烷氧基和卤素原子（例如氟、氯、溴和碘原子）所取代。除了通过取代位置数和可能的空间限制外，对于这些取代基的数量没有特别的限制。但是，一般优选1至3个取代基。当取代基不是卤素原子时，更优选单个取代基。

当 R^4 代表环烷基时，它有3至8个碳原子，其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，其中优选环丙基、环丁基、环戊基和环己基，且最优选环丙基。

当 R^4 代表芳基时，它是优选有6至10个环碳原子的碳环芳香基。例如苯基或萘基（例如1-或2-萘基）。该基团可以是取代的或未取代的，并且当它是取代的，则取代基选自前所定义和例举的取代基 α 和取代基 β 。

当 R^4 代表芳烷基时，它是被优选1至3个（更优选1个）如前所定义和例举的芳基所取代的优选有1至4个碳原子的烷基（该烷基是与R有关的如上所定义和例举的烷基）。该芳烷基的芳基部分可以是取代的或未取代的，且当它是取代的，取代基选自前所定义和例举的取代基 α 和取代基 β 基团。未取代基团的实例包括苄基、苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、1-萘甲基和2-萘甲基。

当这些芳基和芳烷基是被取代的，除了通过取代的位置数（当是苯基时，为5；当是萘基时，为7）和可能的空间限制外，对于这些取代基的数目没有特别限制。优选的取代基实例包括卤素原子（例如氟、氯、溴和碘原子）；有1至6个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、

仲丁基和叔丁基); 有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基 (例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、三氯甲基、氯二氟甲基、2-氟甲基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、3-氟丙基和 4-氟丙基); 有 1 至 6 个碳原子的烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基); 和有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基 (例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基)。

R^4 所表示的基团的优选实例包括: 氢原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基 (例如甲基、乙基、异丙基、丁基和异丁基), 有 1 至 4 个碳原子的单-、二-或三-卤代烷基 (例如氟甲基、二氟甲基、氯二氟甲基、溴二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基和 2, 2, 2-三氟甲基); 羟甲基, 在烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子的烷氧甲基 (例如甲氧甲基和乙氧甲基), 有 3 至 6 个碳原子的环烷基 (例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基); 苯基; 单-或二-氟苯基 (例如 4-氟苯基和 2, 4-二氟苯基), 单-或二-甲氧苯基 (例如 4-甲氧苯基和 3, 4-二甲氧苯基), 甲基苯基 (例如对甲基苯基和邻甲基苯基); 环戊氧基 (甲氧基) 甲基 (例如 3-环戊氧基-4-甲氧基苯基); 三氟甲基苯基 (例如 4-三氟甲基苯基), 苄基, 取代的苄基 (例如 4-甲氧苄基和 3-环戊氧基-4-甲氧基苄基), 苯乙基, 萘基 (例如 1-萘基和 2-萘基), 和萘甲基 (例如 1-萘甲基和 2-萘甲基)。

本发明化合物的优选组为下述式 (I) 和 (II) 化合物及其盐, 其中:

(A) R 代表氢原子, 卤素原子或有 1 至 4 个碳原子的烷基;

(B) R^1 代表甲基、氨基或乙酰氨基;

(C) R^2 代表苯基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和取代 β^1 取代的苯基;

5 取代基 α^1 选自卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的烷硫基; 和

取代基 β^1 选自有 1 至 4 个碳原子的烷基, 被至少一个选自取代基 α^1 取代的有 1 至 4 个碳原子的烷基, 巯基, 有 1 至 4 个碳原子的烷酰巯基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的亚烷二氧基;

10 (D) R^3 代表氢原子, 卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 取代的有 1 至 4 个碳原子的取代的烷基;

取代基 α^1 选自卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的烷硫基;

(E) R^4 代表氢原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基被至少一个如上所定义的取代基 α 取代的有 1 至 4 个碳原子的被取代的烷基, 有 3 至 6 个碳原子的环烷基, 未取代的或被至少一个如下所定义的取代基 α^1 和 / 或取代基 β^3 取代的有 6 至 10 个环碳原子的芳基, 在烷基部分有 1 至 4 个碳原子并至少含有一个如上所定义的芳基的芳烷基;

取代基 α^1 选自卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的烷硫基和

10 取代基 β^3 包括有 1 至 6 个碳原子的烷基, 被至少一个取代基 α 取代的有 1 至 6 个碳原子的烷基, 和有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基。

本发明特别优选的化合物是其中的 R 如上述(A)所定义, R^1 如上述(B)所定义, R^2 如上述(C)所定义 R^3 如上述(D)所定义和 R^4 如上述(E)所定义的那些式(I)化合物及其盐。

15 本发明化合物的更优选组为下述式 (I) 和 (II) 化合物及其盐, 其中
(F) R 代表氢原子, 氟原子, 氯原子或甲基,
(G) R^1 代表氨基或乙酰氨基;

(H) R^2 代表苯基或被至少一个, 更优选 1 至 3 个选自如下所定义的取代基 α^1 和取代基 β^2 基团所取代的苯基;

20 取代基 α^1 选自卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的烷硫基;

取代基 β^2 选自有 1 至 4 个碳原子的烷基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷基, 巯基, 有 1 至 4 个碳原子的烷酰硫基, 有 1 至 4 个碳原子的卤代烷氧基和有 1 至 4 个碳原子的亚烷二氧基;

25 (I) R^3 代表氢原子, 卤素原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基或有 1 至 4 个碳原子的卤代烷基。

(J) R^4 代表氢原子, 有 1 至 4 个碳原子的烷基被至少一个如上所定义的取代基

30 α^2 取代的有 1 至 4 个碳原子的取代烷基, 有 3 至 6 个碳原子的环烷基, 有 6 至 10 个环碳原子并且是未取代的或被至少一个如下所定义的取代基 α^2 和取

代基 β^4 取代的芳基, 在烷基部分有 1 至 4 个碳原子并且至少含有一个如上所定义的芳基的芳烷基;

取代基 α^2 包括羟基, 卤素原子和有 1 至 6 个碳原子的烷氧基; 和

取代基 β^4 包括未取代的或被至少一个卤素原子取代的有 1 至 6 个碳原子的烷基, 和有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基。

本发明的特别优选的化合物是其中 R 如上述(F)所定义, R^1 如上述(G)所定义, R^2 如上述(H)所定义, R^3 如上述(I)所定义和 R^4 如上述(J)所定义的那些式 (I) 和 (II) 化合物及其盐。

本发明化合物的最优选组为其中
(K) R 代表氢原子

其中, 本发明特别优选的化合物是其中 R 如上述(K)所定义, R^1 如上述(G)所定义, R^2 如上述(H)所定义, R^3 如上述(I)所定义和 R^4 如上述(J)所定义的那些式(I) 和(II) 化合物及其盐。

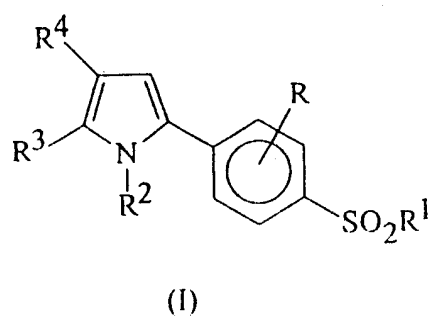
本发明化合物可以根据存在的不对称碳原子 R 和 S 异构体的各种立体异构体形式存在。本发明即涉及单独的异构体, 又涉及包括外消旋混合物在内的混合物。

本发明化合物在暴露在大气中时可吸水或生成水合物, 因而本发明也涉及这些水合物; 此外本发明化合物还可吸收某些其它溶剂而生成溶剂化物, 该溶剂化物也形成本发明的一部分。

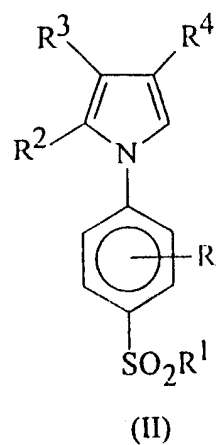
本发明的化合物可成盐, 这些盐的实例包括: 碱金属 (例如钠、钾或锂) · 盐; 碱土金属 (例如钡或钙) 盐; 其它金属 (例如镁或铝) 盐; 铵盐; 有机碱 (例如甲胺、二甲胺、三乙胺、二异丙胺、环己胺或二环己胺) 盐; 和碱性氨基酸 (例如赖氨酸或精氨酸) 盐。

本发明化合物的具体实例为其中的取代基分别如表 1 [式 (I)] 和表 2 [式 (II)] 所定义的那些式(I)和(II)化合物:

5



10



在这些表中，使用以下缩写：

15

Ac	乙酰基
Bu	丁基
Byr	丁酰基
iByr	异丁酰基
Bz	苄基
Et	乙基
For	甲酰基
Me	甲基
Ph	苯基
Piv	新戊酰基
cPn	环戊基
Pr	丙基
cPr	环丙基
iPr	异丙基
Pm	丙酰基
iVal	异戊酰基
Val	戊酰基

25

表 1

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-1	H	Me	Ph	H	H
1-2	H	Me	Ph	H	Me
1-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
1-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
1-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
1-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
1-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
1-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
1-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
1-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
1-11	H	Me	4-F-Ph	Bu	H
1-12	H	Me	4-F-Ph	CH ₂ F	H
1-13	H	Me	4-F-Ph	CHF ₂	H
1-14	H	Me	4-F-Ph	CF ₃	H
1-15	H	Me	4-F-Ph	H	Me
1-16	H	Me	4-F-Ph	F	Me
1-17	H	Me	4-F-Ph	Cl	Me
1-18	H	Me	4-F-Ph	Br	Me
1-19	H	Me	4-F-Ph	I	Me
1-20	H	Me	4-F-Ph	Me	Me
1-21	H	Me	4-F-Ph	Et	Me
1-22	H	Me	4-F-Ph	Pr	Me
1-23	H	Me	4-F-Ph	H	Et
1-24	H	Me	4-F-Ph	H	Pr
1-25	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
1-26	H	Me	4-F-Ph	H	cPr

表 1 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-27	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
1-28	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
1-29	H	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
1-30	H	Me	4-F-Ph	Me	CHF ₂
1-31	H	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
1-32	H	Me	4-F-Ph	Me	CF ₃
1-33	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
1-34	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
1-35	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
1-36	H	Me	4-Cl-Ph	H	Me
1-37	H	Me	4-Me-Ph	H	H
1-38	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
1-39	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-40	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
1-41	H	Me	3,4-亚甲二氧基-Ph	H	H
1-42	H	Me	3,4-亚甲二氧基-Ph	H	Me
1-43	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-44	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-45	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
1-46	H	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
1-47	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-48	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-49	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-50	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-51	H	Me	3,4-diF-Ph	H	H
1-52	H	Me	3,4-diF-Ph	H	Me

表 1 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-53	H	Me	2,4-diF-Ph	H	H
1-54	H	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
1-55	H	Me	3,4-二 Me-Ph	H	H
1-56	H	Me	3,4-二 Me-Ph	H	Me
1-57	H	Me	3,4-二 Cl-Ph	H	H
1-58	H	Me	3,4-二 Cl-Ph	H	Me
1-59	H	Me	3,4-二(MeO)-Ph	H	H
1-60	H	Me	3,4-二(MeO)-Ph	H	Me
1-61	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
1-62	H	Me	4-F-Ph	Me	CH ₂ OH
1-63	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
1-64	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
1-65	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
1-66	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
1-67	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
1-68	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
1-69	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
1-70	H	NH ₂	Ph	H	H
1-71	H	NH ₂	Ph	H	Me
1-72	H	NH ₂	Ph	Me	H
1-73	H	NH ₂	4-F-Ph	H	H
1-74	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-75	H	NH ₂	4-F-Ph	Cl	Me
1-76	H	NH ₂	4-F-Ph	Me	H
1-77	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Et
1-78	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Pr

表 1 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-79	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Bu
1-80	H	NH ₂	4-F-Ph	H	cPr
1-81	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Ph
1-82	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
1-83	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CHF ₂
1-84	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CF ₃
1-85	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	H
1-86	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-87	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Bu
1-88	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	H
1-89	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	H
1-90	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-91	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Me	H
1-92	H	NH ₂	4-PrO-Ph	H	Me
1-93	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	H
1-94	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
1-95	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Me	H
1-96	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	H
1-97	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-98	H	NH ₂	4-Cl-Ph	Me	H
1-99	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	H
1-100	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	Me
1-101	H	NH ₂	4-Me-Ph	Me	H
1-102	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-103	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
1-104	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	Me	H

表 1 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-105	H	NH ₂	3,4-二甲氧基-Ph	H	H
1-106	H	NH ₂	3,4-二甲氧基-Ph	H	Me
1-107	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-108	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-109	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
1-110	H	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	H	H
1-111	H	NH ₂	4-CF ₃ O-Ph	H	H
1-112	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-113	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-114	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
1-115	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-116	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-117	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
1-118	H	NH ₂	3,4-二 F-Ph	H	H
1-119	H	NH ₂	3,4-二 F-Ph	H	Me
1-120	H	NH ₂	3,4-二 F-Ph	Me	H
1-121	H	NH ₂	2,4-二 F-Ph	H	H
1-122	H	NH ₂	2,4-二 F-Ph	H	Me
1-123	H	NH ₂	2,4-二 F-Ph	Me	H
1-124	H	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	H
1-125	H	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	Me
1-126	H	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	Me	H
1-127	H	NH ₂	2,4-二 Cl-Ph	H	H
1-128	H	NH ₂	2,4-二 Cl-Ph	H	Me
1-129	H	NH ₂	2,4-二 Cl-Ph	Me	H
1-130	H	NH ₂	3,4-二 Cl-Ph	H	H
1-131	H	NH ₂	3,4-二 Cl-Ph	H	Me
1-132	H	NH ₂	3,4-二 Cl-Ph	Me	H

表 1 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-133	H	NH ₂	3,4-二(MeO)-Ph	H	H
1-134	H	NH ₂	3,4-二(MeO)-Ph	H	Me
1-135	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
1-136	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
1-137	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	CH ₂ OH
1-138	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
1-139	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
1-140	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
1-141	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
1-142	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
1-143	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	H
1-144	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	Me
1-145	H	NH ₂	4-Et-Ph	Me	H
1-146	H	NH ₂	2,4,6-三 Me-Ph	H	Me
1-147	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	H
1-148	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Br	H
1-149	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	Me
1-150	H	NH ₂	2-F-4-Cl-Ph	H	Me
1-151	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Cl	H
1-152	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Cl	H
1-153	H	NH ₂	4-MeSO-Ph	H	Me
1-154	H	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
1-155	H	NH ₂	2,4-二 Cl-Ph	Cl	H
1-156	H	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
1-157	H	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
1-158	3-F	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me

表 1 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-159	3-F	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-160	3-F	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	Me
1-161	3-F	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-162	3-F	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-163	3-F	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
1-164	3-F	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
1-165	3-F	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
1-166	3-F	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
1-167	3-Me	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-168	3-Me	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-169	3-Me	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	Me
1-170	3-Me	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-171	3-Me	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-172	3-Me	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
1-173	3-F	NHFor	4-MeS-Ph	H	Me
1-174	3-F	NHAc	4-MeS-Ph	H	Me
1-175	3-F	NHPm	4-MeS-Ph	H	Me
1-176	3-F	NHByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-177	3-F	NHiByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-178	3-F	NHVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-179	3-F	NHiVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-180	3-F	NHPiv	4-MeS-Ph	H	Me
1-181	3-F	NH(MeOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-182	3-F	NH(EtOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-183	3-F	NH(BzOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-184	3-F	NH(AcOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me

表 1 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-185	3-F	NH(PmOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-186	3-F	NH(MeOCOOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-187	3-F	NH(EtOCOOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-188	3-F	NH[(5-Me-2-氧代-1,3- 二氧杂环戊烯-4-基)CH ₂]	4-MeS-Ph	H	Me
1-189	3-F	NH[(5-Ph-2-氧代 -1,3-二氧杂环戊烯 -4-基)CH ₂]	4-MeS-Ph	H	Me

表2

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-1	H	Me	Ph	H	H
2-2	H	Me	Ph	H	Me
2-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
2-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
2-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
2-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
2-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
2-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
2-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
2-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
2-11	H	Me	4-F-Ph	H	Me
2-12	H	Me	4-F-Ph	H	Et
2-13	H	Me	4-F-Ph	H	Pr
2-14	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
2-15	H	Me	4-F-Ph	H	cPr
2-16	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
2-17	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
2-18	H	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
2-19	H	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
2-20	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
2-21	H	Me	4-MeO-Ph	Me	H
2-22	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
2-23	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
2-24	H	Me	4-Cl-Ph	Me	H
2-25	H	Me	4-Me-Ph	H	H
2-26	H	Me	4-Me-Ph	Me	H

表2(续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-27	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
2-28	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
2-29	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-30	H	Me	3,4-亚甲二氧基-Ph	H	H
2-31	H	Me	3,4-亚甲二氧基-Ph	H	Me
2-32	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
2-33	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-34	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
2-35	H	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
2-36	H	Me	4-CHF ₂ O-Ph	H	H
2-37	H	Me	4-CHF ₂ O-Ph	Me	H
2-38	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
2-39	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-40	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-41	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
2-42	H	Me	3,4-二 F-Ph	H	H
2-43	H	Me	3,4-二 F-Ph	H	Me
2-44	H	Me	2,4-二 F-Ph	H	H
2-45	H	Me	2,4-二 F-Ph	H	Me
2-46	H	Me	3,4-二 Me-Ph	H	H
2-47	H	Me	3,4-二 Cl-Ph	H	H
2-48	H	Me	3,4-二 Cl-Ph	H	Me
2-49	H	Me	3,4-二(MeO)-Ph	H	H

表 2(续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-50	H	Me	3,4-二(MeO)-Ph	H	Me
2-51	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
2-52	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
2-53	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
2-54	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
2-55	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
2-56	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
2-57	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
2-58	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
2-59	H	NH ₂	Ph	H	H
2-60	H	NH ₂	Ph	H	Me
2-61	H	NH ₂	Ph	Me	H
2-62	H	NH ₂	4-F-Ph	H	H
2-63	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
2-64	H	NH ₂	4-F-Ph	Me	H
2-65	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Et
2-66	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Pr
2-67	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Bu
2-68	H	NH ₂	4-F-Ph	H	cPr
2-69	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Ph
2-70	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
2-71	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CHF ₂
2-72	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CF ₃
2-73	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	H
2-74	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-75	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Et

表 2 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-76	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	H
2-77	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	H
2-78	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-79	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Me	H
2-80	H	NH ₂	4-PrO-Ph	H	Me
2-81	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	H
2-82	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-83	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Me	H
2-84	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	H
2-85	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
2-86	H	NH ₂	4-Cl-Ph	Me	H
2-87	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	H
2-88	H	NH ₂	4-Me-Ph	Me	H
2-89	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	Me
2-90	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	H
2-91	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	Me
2-92	H	NH ₂	4-Et-Ph	Me	H
2-93	H	NH ₂	4-iPr-Ph	H	Me
2-94	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	H
2-95	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-96	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
2-97	H	NH ₂	3,4-亚甲二氧基-Ph	H	H
2-98	H	NH ₂	3,4-亚甲二氧基-Ph	H	Me
2-99	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
2-100	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me

表2(续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-101	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
2-102	H	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	H	Me
2-103	H	NH ₂	4-CHF ₂ O-Ph	H	Me
2-104	H	NH ₂	4-CF ₃ O-Ph	H	Me
2-105	H	NH ₂	2-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-106	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-107	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
2-108	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-109	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
2-110	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
2-111	H	NH ₂	3,4-二 F-Ph	H	H
2-112	H	NH ₂	3,4-二 F-Ph	H	Me
2-113	H	NH ₂	3,4-二 F-Ph	Me	H
2-114	H	NH ₂	2,4-二 F-Ph	H	H
2-115	H	NH ₂	2,4-二 F-Ph	H	Me
2-116	H	NH ₂	2,4-二 F-Ph	Me	H
2-117	H	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	H
2-118	H	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-119	H	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	Me	H
2-120	H	NH ₂	2,4-二 Cl-Ph	H	H
2-121	H	NH ₂	2,4-二 Cl-Ph	H	Me
2-122	H	NH ₂	2,4-二 Cl-Ph	Me	H
2-123	H	NH ₂	3,4-二 Cl-Ph	H	H
2-124	H	NH ₂	3,4-二 Cl-Ph	H	Me
2-125	H	NH ₂	3,4-二 Cl-Ph	Me	H
2-126	H	NH ₂	3,4-二(MeO)-Ph	H	H
2-127	H	NH ₂	3,4-二(MeO)-Ph	H	Me
2-128	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OH

表 2(续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-129	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
2-130	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
2-131	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
2-132	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
2-133	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
2-134	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
2-135	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
2-136	H	NH ₂	3,5-二 Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-137	H	NH ₂	3,5-二 Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-138	H	NH ₂	2,3-二 Cl-Ph	H	Me
2-139	H	NH ₂	3,5-二 Cl-Ph	H	Me
2-140	H	NH ₂	2,4,5-三 Me-Ph	H	Me
2-141	H	NH ₂	3-cPnO-4-MeO-Ph	H	Me
2-142	H	NH ₂	3-CF ₃ -4-Cl-Ph	H	Me
2-143	H	NH ₂	3-F-4-Me-Ph	H	Me
2-144	H	NH ₂	3-Me-4-Cl-Ph	H	Me
2-145	H	NH ₂	2,4-二 Me-Ph	H	Me
2-146	H	NH ₂	4-OH-Ph	H	Me
2-147	H	NH ₂	3,5-二 Me-Ph	H	Me
2-148	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-149	H	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-150	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	3-cPnO-4-MeO-Bz
2-151	H	NH ₂	4-MeSO-Ph	H	Me
2-152	3-F	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me

表2(续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-153	3-F	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-154	3-F	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-155	3-F	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
2-156	3-F	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
2-157	3-F	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
2-158	3-F	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-159	3-F	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
2-160	3-F	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
2-161	3-Me	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-162	3-Me	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-163	3-Me	NH ₂	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-164	3-Me	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-165	H	NHFor	4-MeO-Ph	H	Me
2-166	H	NHPm	4-MeO-Ph	H	Me
2-167	H	NHByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-168	H	NHiByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-169	H	NHVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-170	H	NHiVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-171	H	NHPiv	4-MeO-Ph	H	Me
2-172	H	NH(MeOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-173	H	NH(EtOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-174	H	NH(BzOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-175	H	NH(AcOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-176	H	NH(PmOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-177	H	NH(MeOCOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-178	H	NE(EtOCOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me

表 2 (续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-179	H	NH[(5-Me-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)CH ₂]	4-MeO-Ph	H	Me
2-180	H	NH[(5-Ph-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)CH ₂]	4-MeO-Ph	H	Me
2-181	H	NHFor	4-EtO-Ph	H	Me
2-182	H	NHAc	4-EtO-Ph	H	Me
2-183	H	NHPm	4-EtO-Ph	H	Me
2-184	H	NHByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-185	H	NHiByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-186	H	NHVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-187	H	NHiVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-188	H	NHPiv	4-EtO-Ph	H	Me
2-189	H	NH(MeOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-190	3-Me	NH(EtOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-191	H	NH(BzOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-192	H	NH(AcOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-193	H	NH(PmOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-194	H	NH(MeOCOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-195	H	NH(EtOCOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-196	H	NH[(5-Me-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)CH ₂]	4-EtO-Ph	H	Me
2-197	H	NH[(5-Ph-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)CH ₂]	4-EtO-Ph	H	Me

表 2(续)

化合物 编号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-198	H	NHFor	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-199	H	NHPm	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-200	H	NHByr	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-201	H	NHiByr	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-202	H	NHVal	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-203	H	NHiVal	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-204	H	NHPiv	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-205	H	NH(MeOCO)	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-206	H	NH(EtOCO)	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-207	H	NH(BzOCO)	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-208	H	NH(AcOCH ₂)	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-209	H	NH(PmOCH ₂)	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-210	H	NH(MeOCOCH ₂)	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-211	H	NH(EtOCOCH ₂)	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-212	H	NH[(5-Me-2-氧代- 1,3-二氧杂环戊烯 -4-基)CH ₂]	3,4-二 Me-Ph	H	Me
2-213	H	NH[(5-Ph-2-氧代-1,3- 二氧杂环戊烯 -4-基)CH ₂]	3,4-二 Me-Ph	H	Me

上述所列化合物中, 特别优选的具体化合物是:

- (1) 3 — 甲基 — 2 — (4 — 甲基苯基) — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (2) 4 — 甲基 — 2 — (4 — 甲基苯基) — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (3) 1 — (4 — 氟苯基) — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (4) 1 — (4 — 氟苯基) — 4 — 甲基 — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (5) 5 — 氟 — 1 — (4 — 氟苯基) — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (6) 2 — (4 — 甲氧苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (7) 1 — (4 — 甲氧苯基) — 4 — 甲基 — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (8) 4 — 乙基 — 2 — (4 — 甲氧苯基) — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (9) 2 — (4 — 氯苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (10) 4 — 甲基 — 2 — (4 — 甲硫苯基) — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (11) 2 — (4 — 乙氧苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (12) 2 — (4 — 甲氧基 — 3 — 甲基苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (13) 2 — (3 — 氟 — 4 — 甲氧苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (14) 4 — 甲基 — 2 — 苯基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (15) 2 — (3, 4 — 二甲苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (16) 2 — (3 — 氯 — 4 — 甲氧苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (17) 4 — 甲基 — 1 — (4 — 甲硫苯基) — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (18) 5 — 氯 — 1 — (4 — 甲氧苯基) — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (19) 4 — 甲基 — 1 — (3, 4 — 二甲苯基) — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (20) 5 — 氯 — 1 — (4 — 乙氧苯基) — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;
- (21) 5 — 氯 — 1 — (4 — 甲硫苯基) — 2 — (4 — 氨基酰苯基)吡咯;

(22) 1 — (4 — 乙硫苯基) — 4 — 甲基 — 2 — (4 — 氨磺酰苯基)吡咯;

(23) 2 — (3, 5 — 二甲苯基) — 4 — 甲基 — 1 — (4 — 氨磺酰苯基)吡咯;

(24) 1 — (4 — 巯基苯基) — 4 — 甲基 — 2 — (4 — 氨磺酰苯基)吡咯;

(25) 1 — (4 — 乙酰硫苯基) — 4 — 甲基 — 2 — (4 — 氨磺酰苯基)吡咯;

(26) 1 — (4 — 乙酰氨基磺酰苯基) — 4 — 甲基 — 2 — (4 — 甲氧苯基)吡咯;

(27) 1 — (4 — 乙酰氨基磺酰苯基) — 4 — 甲基 — 2 — (3, 4 — 二甲苯基)吡咯;

其中, 更优选第 (2)、(6)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(15)、(17)、(26) 和 (27) 号化合物, 最优选第 (11)、(15)、(17)、(26) 和 (27) 号化合物。

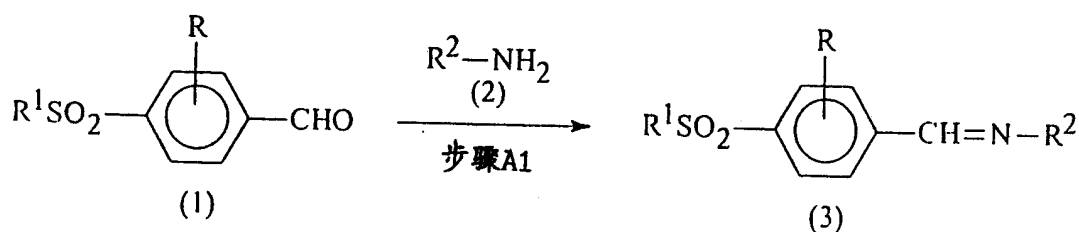
本发明化合物可以通过例如下述方法 A 至 L 所示的多种已知的制备该类化合物的方法来制备。

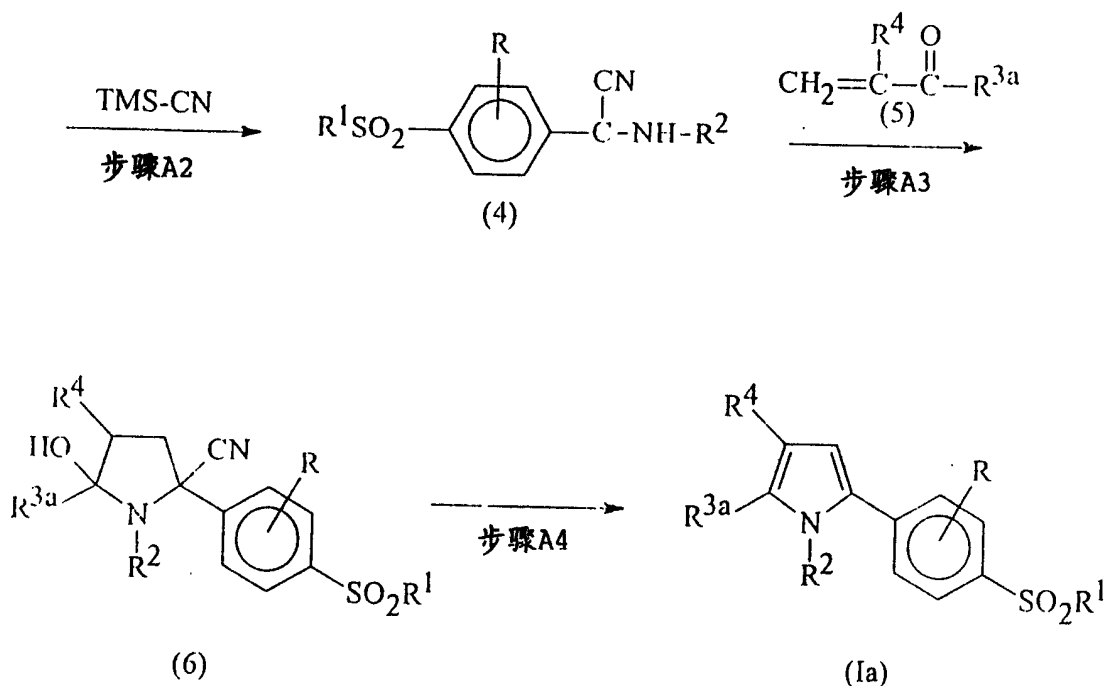
下述方法 A 至 E 和 K 说明式 (I) 化合物的制备。

方法 A

它说明式 (Ia) 化合物的制备, 该化合物中 R^3 是氢原子, 烷基或有至少一个选自取代基 α 组成的基团的取代基的被取代的烷基。

反应流程 A





在上式中, R 、 R^1 、 R^2 和 R^4 如上所定义, 且 R^{3a} 代表氢原子, 有1至6个碳原子的烷基或有至少一个选自如上所定义和例举的取代基 α 的取代基并有1至6个碳原子的烷基。

步骤 A₁

在该步骤中, 在惰性溶剂中, 通过式(1)苯甲醛化合物与式(2)苯胺化合物脱水缩合, 制得式(3)醛亚胺化合物。

在溶剂存在下该反应正常和良好地进行。对于所用溶剂的性质没有特别的限制条件是: 所用溶剂不能对反应和涉及的试剂有副作用并能够, 至少在某种程序上溶解这些试剂。合适的溶剂的实例包括: 脂肪烃(例如己烷、庚烷和石油醚); 芳香烃(例如苯、甲苯和二甲苯); 卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、甲氯化碳和二氯乙烷); 醚(例如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃和二恶烷); 醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇和丁醇); 和有机酸(例如乙酸和丙酸)。其中, 我们优选醇。

本反应可以在宽的温度范围内发生, 对本发明并不苛求精确反应温度。优选的反应温度取决于以下因素, 例如溶剂的性质和所用起始物料或试剂。

但是,一般来说,我们发现便于反应进行的温度为 5 °C 至 200 °C,更优选室温至 150 °C。所需反应时间也可在很范围内变化,它取决于很多因素,特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但是,当在上述优选条件下反应时,通常足够了的时间区间为 10 分钟至 20 小时,更优选 1 小时至 15 小时。

该反应可以在除去反应所产生的的水的情况下进行,但是,没有任何这种步骤,该反应一般也能充分进行。

步骤 A₂

在该步骤中,将氰化氢加入如步骤 A₁ 所述制得的式 (3) 醛亚胺化合物中,制得式 (4) 苯胺腈化合物。

在 Lewis 酸(例如氯化铝、氯化锡或氯化锌)存在下,可以通过式 (3) 醛亚胺化合物与三甲基硅氰 (TMS — CN) 反应进行本反应。

在溶剂存在下该反应正常和更好地进行。条件是:所用溶剂不能对反应和涉及的试剂有副作用并能够,至少在某种程度上溶解这些试剂,对于溶剂的性质没有特别的限制。合适的溶剂的实例包括:芳香烃(例如苯、甲苯和硝基苯),卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和 1,2 — 二氯乙烷),和醚(例如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃和二恶烷)。其中,优选醚。

本反应可以在宽的温度范围内发生,并不苛求精确的反应温度。优选的反应温度取决于以下因素,例如溶剂的性质和所用的起始物料或试剂。但是,一般来说,我们发现便于反应进行的温度为 5 °C 至 200 °C,更优选室温至 150 °C。所需反应时间也可在很宽范围内变化,它取决于很多因素,特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但是,当反应在上述优选条件下作用时,通常足够的时间区间为 30 分钟至 100 小时,更优选 1 小时至 30 小时。

步骤 A₃ 和 A₄

在这些步骤中,将如步骤 A₂ 所述制得的式 (4) 苯胺腈化合物与式 (5) α , β — 不饱和醛或酮化合物反应,得到式 (6) 吡咯烷化合物,然后,将其以 V. A. Treibs 和 R. Derra [Ann. Chem. 589, 176 (1954)] 的改进方法脱水和脱氢氰化,制得所需的式 (Ia) 化合物,即本发明化合物。

步骤 A₃

该步骤在碱存在下进行,对于所用碱的性质没有特殊限制,通常用于该

类反应的任何碱均可在此使用，这样碱的实例包括：碱金属氢氧化物，如氢氧化锂，氢氧化钠和氢氧化钾；碱金属氢化物，如氢化锂，氢化钠和氢化钾；氨基碱金属，如氨基锂，氨基钠，氨基钾和双（三甲基甲硅烷基）氨基锂；和醇基碱金属，如乙醇锂，甲醇钠，乙醇钠和叔丁醇钾，其中，我们优选氨基锂。

在溶剂存在下，反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制，条件是对反应或对于所包含的试剂没有不利的影响，并能够、至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括：脂肪烃，如己烷和庚烷；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；醚，如乙醚，二异丙醚，四氢呋喃和醇，如甲醇，乙醇，丙醇，异丙醇和丁醇，其中，我们优选醚。

反应能够在宽温度范围内进行，并且对于本发明确切的反应温度没有严格的要求，优选的反应温度取决的因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而，一般来说，我们发现 $-78^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ 的温度便于反应的进行，较优选 $-78^{\circ}\text{C} - \text{室温}$ 。反应所需时间也可以有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而，条件是，在上面概述的优选条件下，10分钟 - 30小时期间，更优选1小时 - 20小时进行反应通常就足够了。

步骤 A4

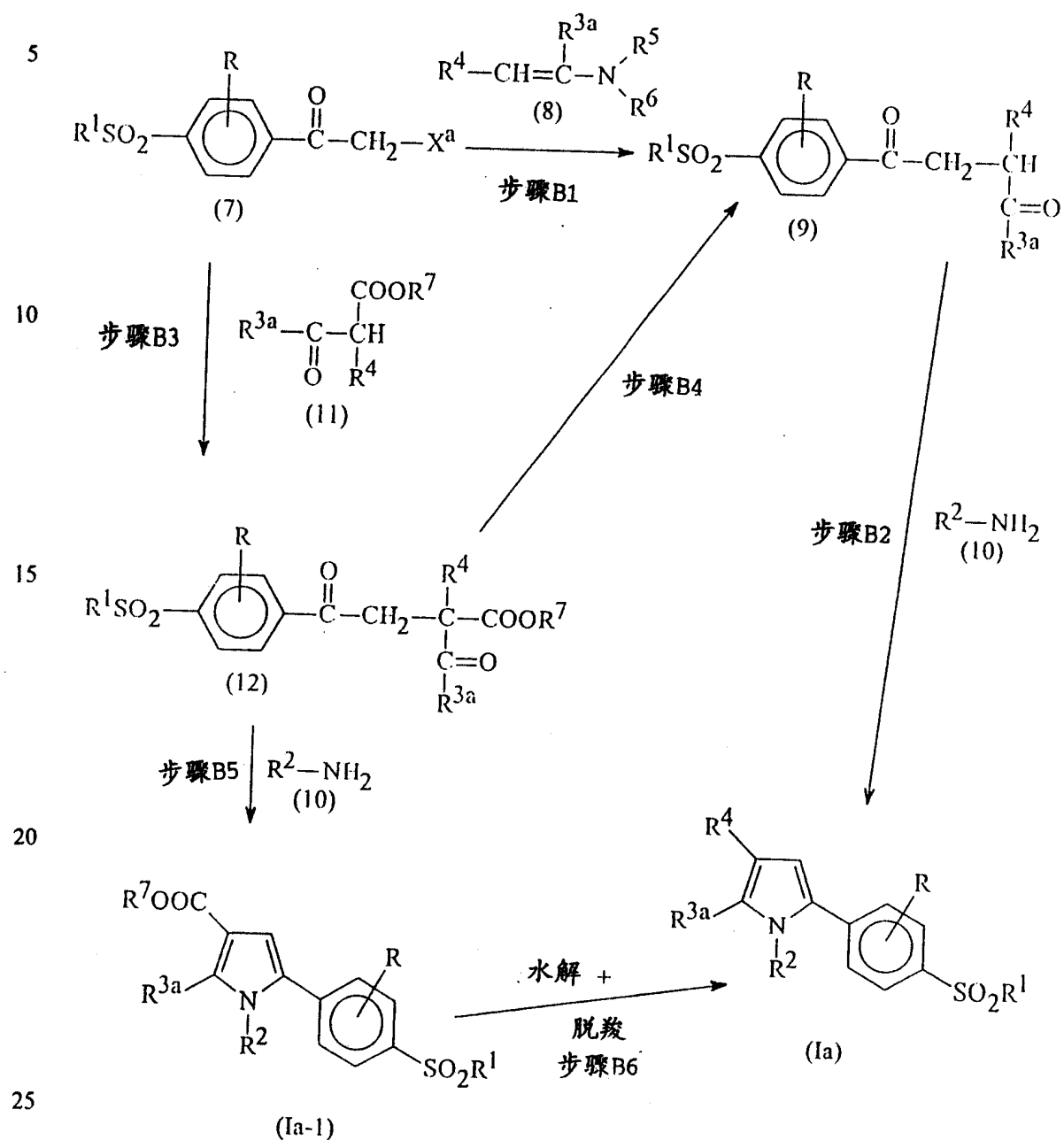
在该步骤中，通过使如步骤 A3 所述制备的式 (6) 化合物脱水和脱氢氰化制备本发明化合物：所需式 (Ia) 化合物。

通过蒸除步骤 A3 产物中的溶剂，加热所得的残渣进行这步反应，或在步骤 A3 反应完成后，在有或无溶剂存在下，通过提取残渣，将其用水洗涤和在不低于 100°C 的温度下，蒸除溶剂，加热所得的原料进行这步反应。反应在无溶剂条件下足以进行，但是，当使用溶剂时，优选惰性和高沸点的溶剂。合适溶剂的实例包括：甲苯，二甲苯，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，二甲基亚砷，二甘醇二甲醚和二苯醚。

方法 B

这是一个制备式 (Ia) 化合物的改进方法，其中， R^3 表示氢原子，具有 1-6 个碳原子的烷基或和具有至少一个选自定义和实例如上的取代基 α 的取代基的具有 1 - 6 个碳原子的取代烷基。

反应流程 B



上式中:

R, R^1, R^2, R^{3a} 和 R^4 的定义如上;

R^5 和 R^6 各自代表具有 1-4 个碳原子的烷基或 R^5 和 R^6 与其所连接的氮原子在一起, 代表含有 5 或 6 个环原子, 其中之一是所说的氮原子的杂环,
5 0 或 1 是选自氮, 氧和硫原子的附加杂原子, 和其余的原子是碳原子;

R^7 代表羧基保护基; 和

X^a 代表氯, 溴或碘原子。

这里所用的术语“羧基保护基”是指能够通过化学手段, 如氢解, 水解, 电解或光解, 裂解的保护基团。

10 这样的羧基保护基的实例包括: 具有 1 - 20 个碳原子的烷基, 更优选 1 - 6 个碳原子, 如在本领域众所周知的与 R 和高级烷基有关的那些例证, 如庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十二烷基, 十三烷基, 十五烷基, 十八烷基, 十九烷基和二十烷基基团, 但是, 更优选甲基, 乙基和叔丁基基团;

具有 1-6 个碳原子的卤代烷基, 优选 1 - 4 个碳原子, 其中, 烷基部分
15 如上述所定义和列举的与烷基有关的实例, 和卤原子是氯, 氟, 溴或碘, 如 2, 2, 2 - 三氯乙基, 2 - 卤代乙基 (例如 2 - 氯代乙基, 2 - 氟代乙基, 2 - 溴代乙基或 2 - 碘代乙基), 2, 2 - 二溴代乙基和 2, 2, 2 - 三溴代乙基基团;

具有 3 - 8 个碳原子的环烷基, 例如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基
20 和环庚基基团;

芳烷基基团, 其中, 烷基部分具有 1 - 3 个碳原子和芳基部分是具有 6 - 14 个碳原子的碳环芳香基团, 该基团可以被取代或未被取代, 和虽然优选未被取代基团, 但如果被取代, 则至少有一个取代基 α 或取代基 β , 定义和列举如上述; 这样的芳烷基基团的实例包括苄基, 苯乙基, 1 - 苯乙基, 3 -
25 苯丙基, 2 - 苯丙基, 1 - 萘基甲基, 2 - 萘基甲基, 2 - (1 - 萘基)乙基, 2 - (2 - 萘基)乙基, 二苯甲基 (如二苯基甲基), 三苯甲基, 双 (邻 - 硝基苄基)甲基, 9 - 蒎基甲基, 2, 4, 6 - 三甲基苄基, 4 - 溴苄基, 2 - 硝基苄基, 4 - 硝基苄基, 3 - 硝基苄基, 4 - 甲氧基苄基和胡椒基基团;

30 具有 2 - 6 个碳原子的链烯基基团, 如乙烯基, 烯丙基, 2 - 甲基烯丙

基, 1-丙烯基, 异丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 1-戊烯基, 2-戊烯基, 3-戊烯基, 4-戊烯基, 1-己烯基, 2-己烯基, 3-己烯基, 4-己烯基, 5-己烯基基团, 其中, 优选乙烯基, 烯丙基, 2-甲基烯丙基, 1-丙烯基, 异丙烯基和丁烯基基团, 最优选烯丙基和2-甲基烯丙基基团。

取代的甲硅烷基烷基基团, 其中, 烷基部分如所定义的和实例如上述, 甲硅烷基基团具有至多3个取代基, 取代基选自具有1-6个碳原子的烷基和未被取代的, 或具有至少一个选自定义和实例如上的取代基 α 和取代基 β 的取代基的苯基, 例如2-三甲基甲硅烷基乙基基团;

具有6-14个碳原子的芳基基团, 该基团可以被一个或更多的定义和实例如上的取代基 α 或取代基 β 取代, 例如, 苯基, α -萘基, β -萘基, 2, 3-二氢化茚基和蒽基基团, 优选苯基或2, 3-二氢化茚基基团和更优选苯基基团; 任何这些芳基基团都可以未被取代或被取代, 如果被取代, 优选具有至少一个1-4个碳原子的烷基基团或酰氨基基团; 取代基的实例包括15 甲基苯基和苯甲酰胺基苯基基团; 苯甲酰甲基基团, 该基团可以未被取代或具有至少一个定义和实例如上的取代基 α 或取代基 β , 例如, 苯甲酰甲基基团本身, 或对-溴苯甲酰甲基基团; 和

环和无环萜烯基基团, 例如香叶基, 橙花基, 里哪基, 植基, 盖基(尤其是间-和对盖基), 葑基, 萆烷基, 蒎烷基, 冰片基, notcaryl, 降蒎基, 降冰片基, 盖烯基, 蒎基和降冰片烯基基团。

步骤 B1

在该步骤中, 通过用式(7)苯甲酰甲基氯化化合物烷基化式(8)烯胺化合物的 β -位制备式(9)1, 4-二氧代化合物。

在溶剂存在下, 反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制, 条件是对反应或对于所包含的试剂没有不利的影响, 并能够、25 至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括: 脂肪烃, 如己烷, 庚烷和石油醚; 芳香烃, 如苯、甲苯和二甲苯; 和醚, 如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃和二恶烷, 其中, 我们优选醚。

反应在有碱或无碱存在下进行, 同样, 对于所用碱的性质没有特殊的限制, 这里, 在这类反应中, 同样可以采用通常所用的任何碱。这样碱的实例30

包括：吡啶，甲基吡啶，4 - (N , N - 二甲基氨基) 吡啶，三乙基胺，三丁基胺，二异丙基乙基胺和 N - 甲基哌啶。

反应能够在宽温度范围内进行，并且对于本发明确切的反应温度没有严格的要求，优选的反应温度取决于因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而，一般来说，我们发现 - 30 °C - 200 °C 的温度便于反应的进行，较
5 优选 0 °C - 100 °C。反应所需时间也可以有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而，条件是，在上面概述的优选条件下，30 分钟 - 30 小时期间，更优选 1 小时 - 20 小时进行反应通常就足够了。

10 该反应结束时，酸化反应混合物以制备式 (9) 1 , 4 - 二氧代化合物。
步骤 B2

在该步骤中，通过使如步骤 B1 所述制备的式 (9) 1 , 4 - 二氧代化合物脱水缩合并使式 (10) 苯胺化合物合环制备本发明所需的式 (Ia) 化合物，该反应可以在与方法 A 中的步骤 A1 所述的同样的条件进行，然而，
15 优选在乙酸中回流下，通过加热进行该反应 1 小时 - 10 小时的时间。

步骤 B3

在该步骤中，通过用式 (7) 苯甲酰甲基卤化合物烷基化式 (11) 氧代酯化合物的 α - 位制备式 (12) 二氧代酯化合物。

反应在碱存在下进行，对于所用碱的性质没有特殊的限制，这里，在这
20 类反应中，同样可以采用通常所用的任何碱。这样碱的实例包括：碱金属，如锂，钠和钾；碱金属氢化物，如氢化锂，氢化钠和氢化钾；氨基碱金属，如氨基锂，氨基钠和氨基钾；和碱金属醇化物，如乙醇锂，甲醇钠，乙醇钠和叔丁醇钾，其中，我们优选碱金属醇化物。

在溶剂存在下，反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特
25 殊的限制，条件是对于反应或对于所包含的试剂没有不利的影响，并能够、至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括：脂肪烃，如己烷和庚烷；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；醚，如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃和二恶烷，酰胺，如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺；和醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和叔丁醇，其中，我们优选醚或醇。

30 反应能够在宽温度范围内进行，并且对于本发明确切的反应温度没有严

格的要求，优选的反应温度取决的因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而，一般来说，我们发现 5 °C – 200 °C 的温度便于反应的进行，较优选室温 – 150 °C。反应所需时间也可以有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而，条件是，在上面概述的
5 优选条件下，10 分钟 – 20 小时期间，更优选 30 分钟 – 15 小时进行反应通常就足够了。

步骤 B4

这是代替步骤 B1 的选择方法，在该步骤中，通过使如步骤 B3 所述制备的式 (12) 二氧代酯化合物进行脱羧反应并在同时水解制备式 (9) 1, 4
10 – 二氧代化合物。采用通常在有机合成化学上用于这类反应的任何酸或碱进行水解反应。

步骤 B5

当式 (12) 二氧代酯化合物中 R^4 是氢原子时进行该步骤，在该步骤中，通过使如步骤 B3 所述制备的式 (12) 二氧代酯化合物与式 (10) 苯胺化
15 合物反应制备式 (Ia-1) 化合物，该反应基本上与步骤 B2 所述的方法相似，并以同样的方式进行该反应。

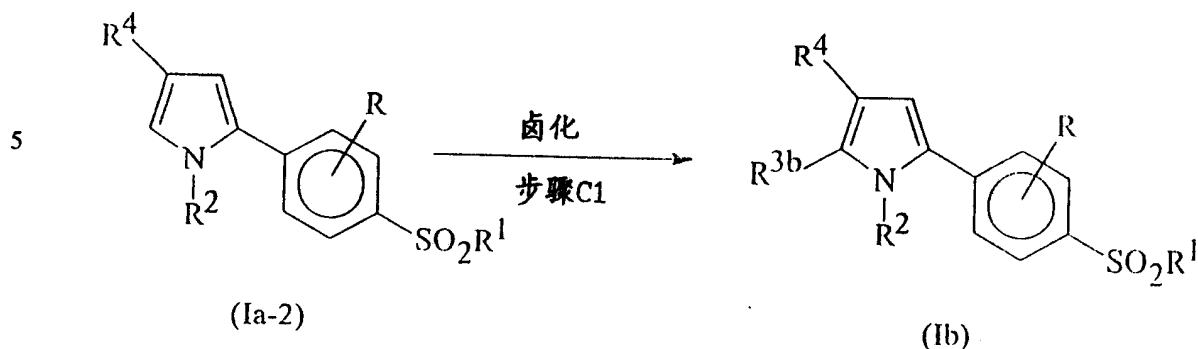
步骤 B6

在该步骤中，通过水解如步骤 B5 所述制备的式 (Ia-1) 化合物的酯部分得到相应的羧酸，然后将其脱羧制备本发明式 (Ia) 化合物，通过如上所
20 述的常规方法进行水解反应，如在有机合成化学领域中众所周知的方法[例如，Yakugaku Zasshi, 93(5), 584-598(1973)所述的方法]，用酸或碱或加热进行脱羧反应。

方法 C

在该方法中，通过卤化其中 R^3 代表氢原子的相应化合物制备其中 R^3 代表
25 卤素原子的式 (Ib) 化合物，如在下列反应流程中所示。

反应流程 C



10

上式中, R, R^1, R^2 和 R^4 的定义如上, 和 R^{3b} 表示卤原子, 例如氟, 氯, 溴或碘原子。

步骤 C1

在该步骤中, 通过卤化如方法 A 或方法 B 所述制备的本发明式 (Ia - 2) 化合物制备本发明所需的式 (Ib) 化合物, 合适的卤化剂实例包括: 氟化剂, 如二氟化氙; 氯化剂, 如氯, 磺酰氯或 N - 氯代琥珀酰亚胺; 溴化剂, 如溴或 N - 溴代琥珀酰亚胺; 和碘化剂, 如碘或 N - 碘代琥珀酰亚胺。根据在 John Wiley 和 Sons 出版的 “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, ” Vol 48, Part 1, p348-395 中详细描述的方法可以进行该反应。

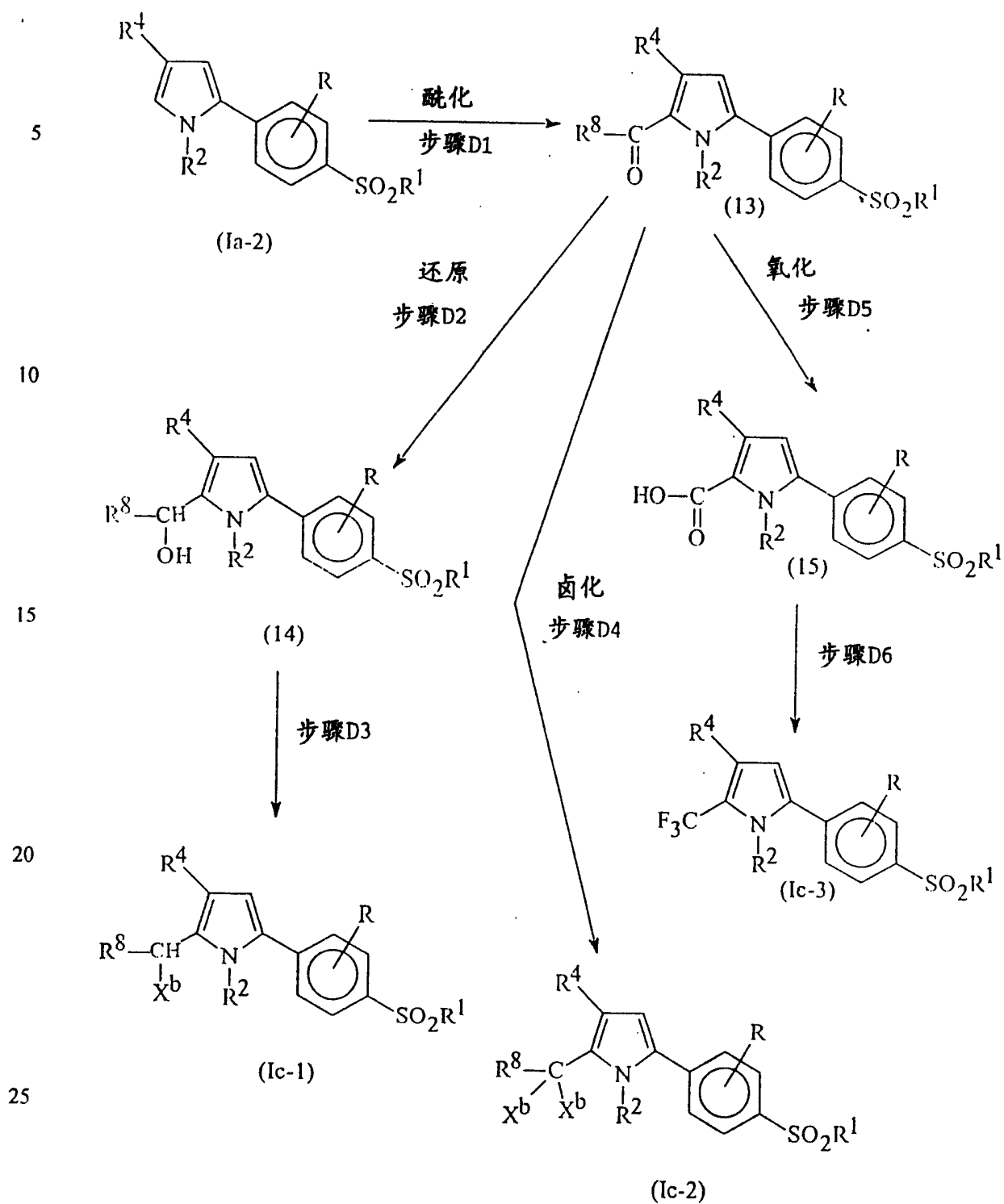
20 方法 D

该方法制备式 (Ic-1), (Ic-2) 或 (Ic-3) 化合物, 其中 R^3 代表具有 1 - 6 个碳原子的卤代烷基。

25

30

反应流程 D



上式中:

R, R^1, R^2 和 R^4 的定义如上;

R^8 表示氢原子或具有 1-6 个碳原子的烷基; 和

X^b 表示卤原子, 例如氟、氯、溴或碘原子。

5 步骤 D1

在该步骤中, 通过酰化本发明式 (Ia-2) 化合物制备式 (13) 酰基吡咯化合物, 其中的式 (Ia-2) 化合物是例如按方法 A 或者按方法 B 所述制备的。

在该步骤中, 通过 Vilsmeier 试剂与式 (Ia-2) 化合物反应制备其中 R^8 表示氢原子的式 (13) 化合物, 其中的 Vilsmeier 试剂如三氯氧化磷 - 二甲基甲酰胺, 三溴氧化磷 - 二甲基甲酰胺, 或草酰氯 - 二甲基甲酰胺。在溶剂存在下, 反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制, 条件是针对反应或对于所包含的试剂没有不利的影响, 并能够、至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括: 卤代烃, 如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和 1, 2 - 二氯乙烷; 和胺, 如二甲基甲酰胺。

反应能够在宽温度范围内进行, 并且对于本发明确切的反应温度没有严格的要求, 优选的反应温度取决于因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而, 一般来说, 我们发现 $-10\text{ }^{\circ}\text{C} - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度便于反应的进行, 较优选 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。反应所需时间也可以有很大变化, 这取决于许多因素, 特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而, 条件是, 在上面概述的优选条件下, 15 分钟 - 20 小时期间, 更优选 30 分钟 - 10 小时进行反应就足够了。

在路易斯酸存在下 (例如, 氯化铝, 氯化锡或氯化锌), 通过使酸酐或式 ($R^{8a}\text{CO}$)₂O 或 $R^{8a}\text{COX}^a$ (其中 X^a 的定义如上, 和 R^{8a} 表示具有 1 - 6 个碳原子的烷基基团, 优选 1 - 3 个碳原子) 的酸酐或酰基卤与式 (Ia-2) 化合物反应可以制备其中 R^8 表示具有 1 - 6 个碳原子, 优选 1 - 3 个碳原子的烷基基团的式 (13) 化合物。在溶剂存在下, 反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制, 条件是针对反应或对于所包含的试剂没有不利的影响, 并能够、至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括: 芳香烃, 如苯、甲苯和硝基苯; 卤代烃, 如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳

和 1, 2 - 二氯乙烷; 和二硫化碳。

反应能够在宽温度范围内进行, 并且, 本发明对于确切的反应温度没有严格的要求, 优选的反应温度取决的因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而, 一般来说, 我们发现 - 10 °C - 150 °C 的温度便于反应的进行, 较优选 0 °C - 100 °C。反应所需时间也可以有很大变化, 这取决于许多因素, 特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而, 条件是, 在上面概述的优选条件下, 10 分钟 - 20 小时期间, 更优选 30 分钟 - 10 小时进行反应就足够了。

步骤 D2

10 在该步骤中, 通过还原如步骤 D1 所述制备的式 (13) 酰基吡咯化合物的酰基基团制备式 (14) 羟基化合物, 用还原剂 (例如, 硼氢化钠, 硼氢化锂, 氢化锂铝, 氢化二异丁基铝或甲硼烷) 或通过用氢催化还原可以使该反应进行。在有机合成化学领域中, 那些反应是众所周知的, 并且, 用众所周知的技术可以使该反应进行, 例如, 下述公开内容作为参考在此引入, 如 15 J.Dale[J.Chem.Soc.,(1961),910]和由 F.G.Bordwell 等[J.Org.Chem.,33,3385(1968)] 所详述的技术。

步骤 D3

在该步骤中, 通过卤化如步骤 D2 所述制备的式 (14) 羟基化合物的羟基来制备所需的式 (Ic-1) 化合物, 该化合物是本发明化合物。合适的卤化剂包括: 氟化剂, 如二乙氨基三氟化硫 (DAST); 氯化剂, 如亚硫酸氯、三氯化磷、五氯化磷、三氯氧化磷或三苯基磷/四氯化碳; 溴化剂, 如氢溴酸、亚硫酸溴三溴化磷、或三苯基磷/四溴化碳; 和碘化剂, 如氢碘酸或三碘化磷。在有机合成化学领域中, 那些反应是众所周知的, 并且, 用众所周知的技术可以使该反应进行, 例如, 将下述公开的内容作为参考在此引入, 如 25 W.J.Middleton [J.Org. Chem., 40,574 (1975),]和由 C. R. Noller 和 R. Dinsmore [Org. Synth., II, 358 (1943)]所详述的技术。

步骤 D4

在该步骤中, 用合适的卤化剂, 通过偕 - 二卤化如步骤 D1 所述制备的式 (13) 酰基吡咯化合物的羰基基团来制备所需的式 (Ic-2) 化合物, 该化合物是本发明化合物。合适的卤化剂包括: 氟化剂, 如四氟化硫和 DAST; 30

氯化剂，如五氯化磷和亚硫酸氯/二甲基甲酰胺；溴化剂，如三溴化硼；和碘化剂，如三甲基甲硅烷基碘。在有机合成化学领域中，那些反应是众所周知的，并且，用众所周知的技术可以使该反应进行，例如，将下述的公开内容作为参考在此引入，如 W. J. Middleton [J. Org. Chem., 40,574 (1975)] 和由
5 M.E.Jung 等[J.Org.Chem.,43 , 3698(1978)]所详述的技术。

步骤 D5

在该步骤中，通过氧化如步骤 D1 所述制备的其中 R^8 是氢原子的式 (13) 酰基吡咯化合物制备式 (15) 羧酸化合物，可以用于该步骤的合适的氧化剂实例包括高锰酸钾，铬酸，过氧化氢，硝酸，氧化银 (I) 和氧化
10 银 (II)，这些反应在有机合成化学领域中是众所周知的，并用已知技术，例如，如 C.D.Hurd 等[J.Am.Chem.Soc.,55,1082(1933)]所详细描述的技术进行该反应。

步骤 D6

在该步骤中，通过将如步骤 D5 所述制备的式 (15) 羧酸化合物的羧基
15 转化成三氟甲基基团来制备所需的式 (Ic-3) 化合物，该化合物是本发明化合物。该步骤可以根据 C.-L.J.Wang[Org.React.,34,319(1985)]所述的方法，采用四氟化硫进行。

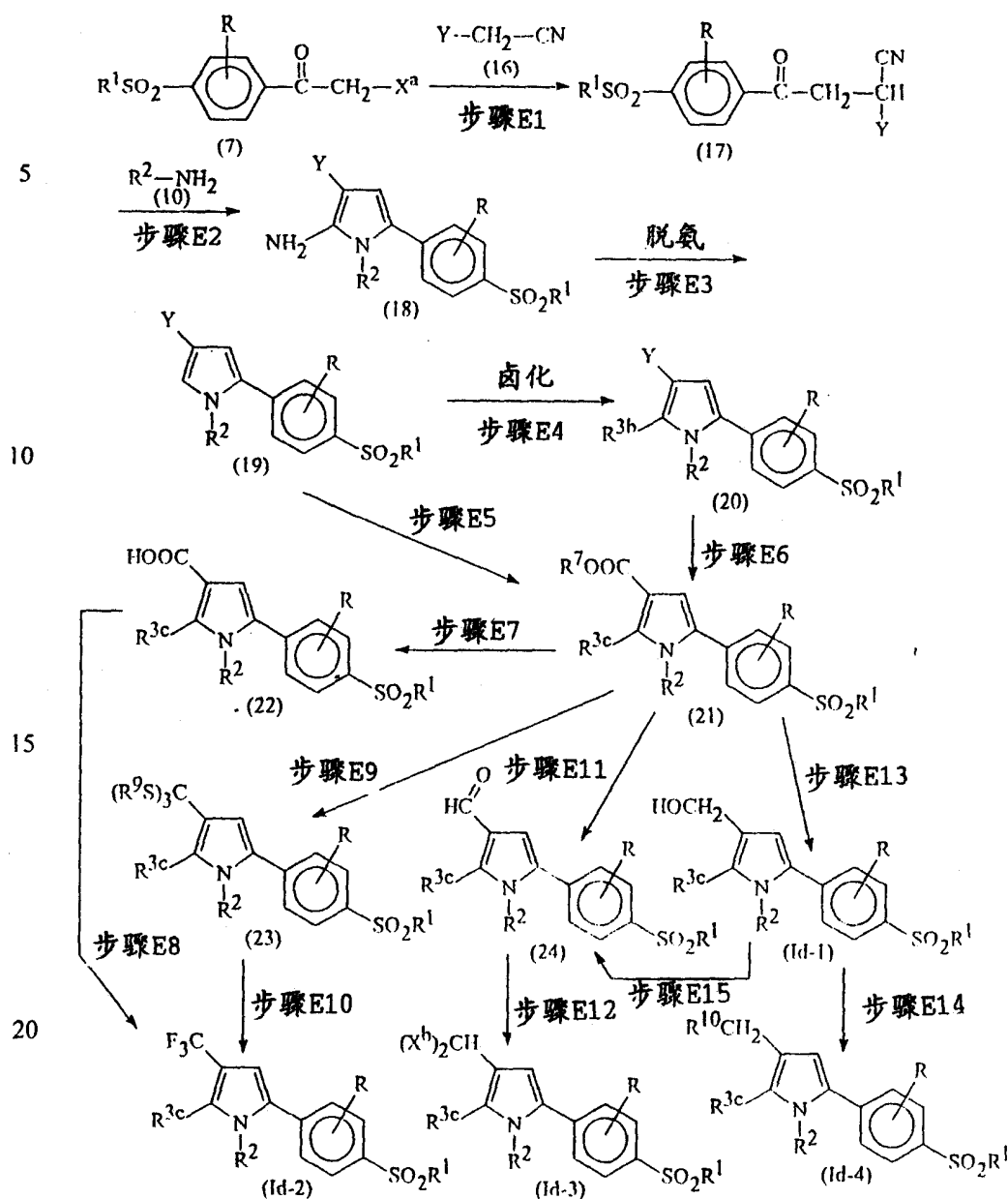
方法 E

下图说明了式 (Id-1),(Id-2),(Id-3)或(Id-4)化合物的制备，其中 R^4 表示取代的烷基和 R^3 表示氢原子或卤原子。
20

25

30

反应流程 E



25 上式中:

$R, R^1, R^2, R^{3b}, R^7, X^a$ 和 X^b 的定义如上;

R^{3c} 表示氢原子或卤原子;

R^9 表示具有 1-6 个碳原子的烷基;

R^{10} 表示卤原子或具有 1-6 个碳原子的烷氧基; 和

30 Y 表示氰基或式 $-CO_2R^7$, 其中 R^7 的定义如上。

步骤 E1

在该步骤中, 通过用式 (7) 苯甲酰甲基卤化合物烷基化式 (16) 氰基化合物来制备式 (17) 苯甲酰甲基乙腈化合物, 该反应基本上与方法 B 中的步骤 B3 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

5 步骤 E2

在该步骤中, 通过使如步骤 E1 所述制备的式 (17) 苯甲酰甲基乙腈化合物与式 (10) 苯胺化合物反应制备式 (18) 氨基吡咯化合物, 根据 K.M.H.Hilmy 和 E.B.Pedersen 在[Liebigs Ann.Chem.(1989),1145-1146]中所述的方法, 该步骤可以在催化量氯化氢存在下进行。

10 步骤 E3

在该步骤中, 通过从如步骤 E2 所述制备的式 (18) 氨基吡咯化合物中除去氨基制备式 (19) 吡咯化合物。

通过使亚硝酸烷酯 (例如, 亚硝酸甲酯、亚硝酸乙酯、亚硝酸丙酯、亚硝酸丁酯、亚硝酸叔丁酯和亚硝酸异戊酯) 与式 (18) 氨基吡咯化合物反应可以实现该反应。在溶剂存在下, 反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制, 条件是对于反应或对于所包含的试剂没有不利的影响, 并能够、至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括: 脂肪烃, 如己烷或庚烷; 芳香烃, 如苯、甲苯或二甲苯; 醚, 如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃或二恶烷; 和酰胺, 如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺。其中, 我们优选醚。

反应能够在宽温度范围内进行, 并且, 本发明对于确切的反应温度没有严格的要求, 优选的反应温度取决于因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而, 一般来说, 我们发现 -10 °C - 200 °C 的温度便于反应的进行, 较优选室温 - 150 °C。反应所需时间也可以有很大变化, 这取决于许多因素, 特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而, 条件是, 在上面概述的优选条件下, 10 分钟 - 20 小时期间, 更优选 30 分钟 - 15 小时进行反应就足够了。

步骤 E4

在该步骤中, 通过卤化如步骤 E3 所述制备的式 (19) 吡咯化合物制备式 (20) 卤代吡咯化合物, 该反应基本上与方法 C 中的步骤 C1 相似, 并以

同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 E5 和步骤 E6

在该步骤中, 通过将其中 Y 代表氰基的如步骤 E3 所述制备的式 (19) 化合物或如步骤 E4 所述制备的式 (20) 化合物的氰基转化成保护的羧基制备式 (21) 酯化合物, 例如, 采用 R.Adams 和 A.F.Thal[Org.Synth.,I,270(1941)] 所述的方法, 通过用式 (19) 或 (20) 化合物、合适的醇和酸, 如盐酸、硫酸或对甲苯磺酸可以进行该步骤。

步骤 E7

在该步骤中, 通过水解如步骤 E5 或 E6 所述制备的式 (21) 酯化合物制备式 (22) 羧酸化合物, 该反应基本上与方法 B 中的步骤 B4 相似、并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 E8

在该步骤中, 通过将如步骤 E7 所述制备的式 (22) 羧酸化合物的羧基转化成三氟甲基基团制备本发明所需的式 (Id-2) 化合物, 该反应基本上与方法 D 中的步骤 D6 相似、并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 E9 和步骤 E10

那些步骤共同提供了从如步骤 E5 或 E6 所述制备的式 (21) 酯化合物制备本发明式 (Id-2) 化合物可供选择的方法, 在步骤 E9 中, 首先, 将式 (21) 酯化合物的保护羧基转化成三(烷硫基)甲基基团, 然后在步骤 E10 中, 通过氧化的氟化脱硫反应将该三(烷硫基)甲基基团转化成三氟甲基基团。该方法由 D.P.Matthews,J.P.Whitten 和 J.R.McCarthy 详细描述在[tetrahedron Letters,27(40),4861-4864,(1986)]中, 其中, 在此引入的该公开内容仅作为参考。

25 步骤 E11

在该步骤中, 通过还原如步骤 E5 或 E6 所述制备的式 (21) 酯化合物的保护的羧基基团制备式 (24) 相应的醛基化合物。根据 L.I.Zakharkin 和 I.M.Khorlina[Tetrahedron Lett.,(1962),619]详细描述的方法, 其中公开的内容作为参考在此引入, 例如, 通过用还原剂如氢化锂铝、氢化钠铝、氢化三乙氧基铝、氢化二异丁基铝, 等等可以进行该步骤。

步骤 E12

在该步骤中,通过偕二卤化如步骤 E11 所述制备的式 (24) 醛基化合物制备所需的式 (Id-3) 化合物,该反应基本上与方法 D 中的步骤 D4 相似,并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

5 步骤 E13

在该步骤中,通过还原如步骤 E5 或 E6 所述制备的式 (21) 酯化合物的保护的羧基基团制备本发明所需的式 (Id - 1) 羟甲基化合物。根据 R.F.Nystrom 等[J.Am.Chem.Soc.,71,3245(1945)]详细描述的方法,其中公开的内容作为参考在此引入,例如,通过用还原剂如氢化锂铝、硼氢化锂或氢化异丁基铝可以进行该步骤。

10 步骤 E14

在该步骤中,通过卤化或醚化如步骤 E13 所述制备的式 (Id - 1) 羟甲基化合物制备本发明化合物: 式 (Id-4) 卤代甲基化合物或烷氧甲基化合物。在该步骤中,卤化反应以与方法 D 中的步骤 D3 相似的方式和用相同的试剂及反应条件进行。

通过使式 (Id - 1) 羟甲基化合物与烷基卤化物反应进行醚化反应,在溶剂存在下,反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制,条件是针对反应或对于所包含的试剂没有不利的影响,并能够、至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括: 脂肪烃,如己烷、庚烷和石油醚; 芳香烃,如苯、甲苯和二甲苯; 醚,如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃和二噁烷; 和酰胺,如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺。其中,我们优选醚和酰胺。

反应在碱存在下进行,同样,对于所用碱的性质没有特殊的限制,这里,在这类反应中,同样可以采用通常所用的任何碱。那些碱的实例包括: 碱金属氢化物,如氢化锂、氢化钠和氢化钾; 碱金属醇化物,如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾; 和叔胺,如三乙胺、三丁基胺、吡啶、甲基吡啶和 4 - (N, N - 二甲基氨基) 吡啶。其中,我们优选氢化钠或叔丁醇钾。

反应能够在宽温度范围内进行,并且对于本发明确切的反应温度没有严格的要求,优选的反应温度取决于因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而,一般来说,我们发现 - 10 °C - 200 °C 的温度便于反应的进行,较
30 优选 0 °C - 150 °C。反应所需时间也可以有很大变化,这取决于许多因素,

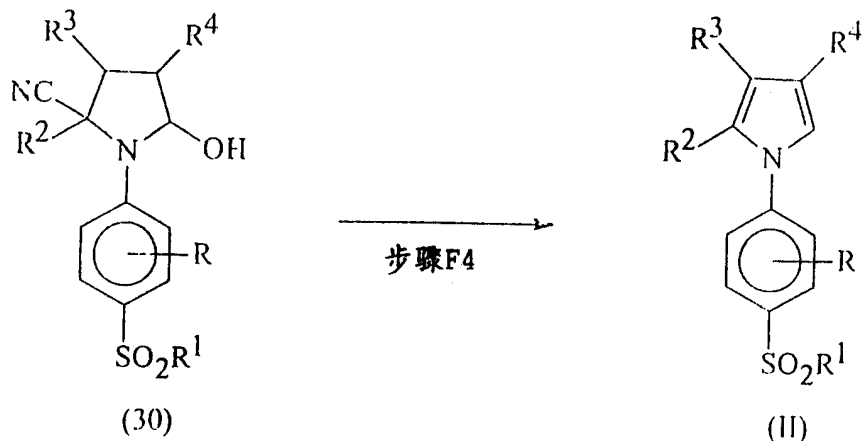
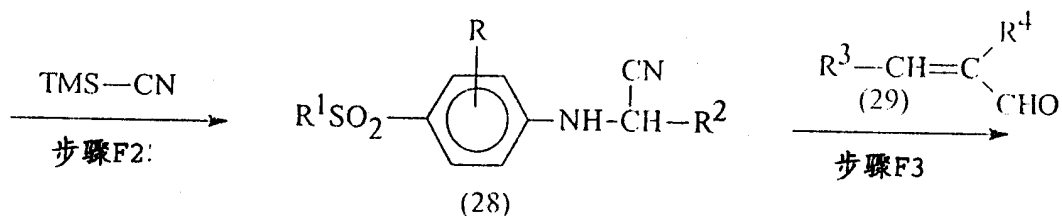
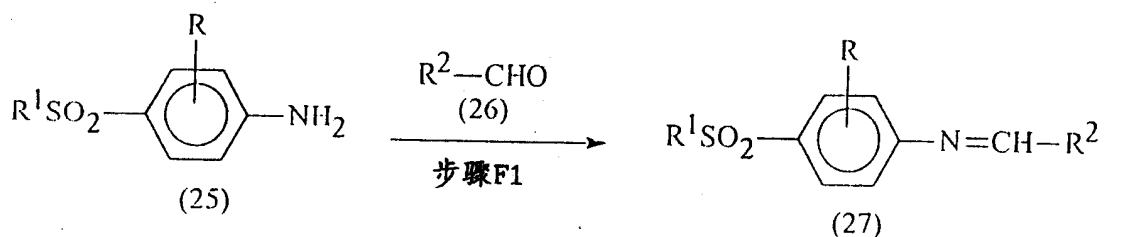
特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而，条件是，在上面所述的优选条件下，30分钟-48小时期间，更优选1小时-24小时进行反应通常就足够了。

步骤 E15

- 5 在该步骤中，将式 (Id - 1) 化合物氧化，得到式 (24) 化合物，根据 S.Bartel 和 F.Bohlmann[Tetrahedron Lett.,(1985),685]所详细描述的方法，例如用氧化剂，如铬酸、二氧化锰或二甲基亚砷可以进行该反应。

下列方法 F - J 和 L 说明了式 (II) 化合物的制备。

10 反应流程 F



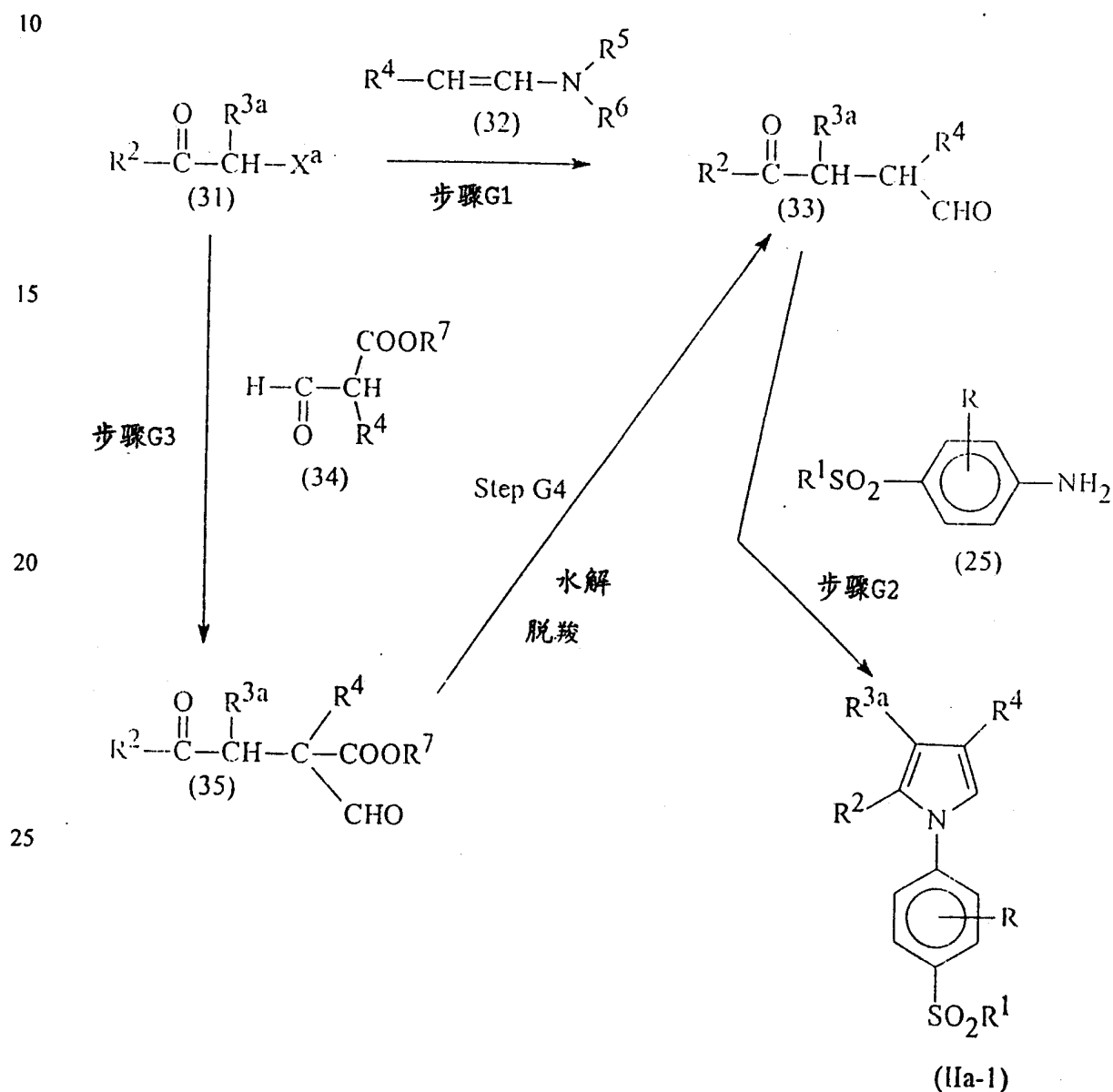
上式中, R, R^1, R^2, R^3 和 R^4 的定义如上;

步骤 F1, 步骤 F2, 步骤 F3 和步骤 F4 的反应基本上分别与步骤 A1, 步骤 A2, 步骤 A3 和步骤 A4 相似, 并且, 用同样的试剂和反应条件进行该反应。

5 方法 G

该方法说明了式 (IIa - 1) 化合物的制备, 其中 R^3 表示氢原子, 具有 1 - 6 个碳原子的烷基或具有 1 - 6 个碳原子和具有至少一个选自定义和实例如上的取代基 α 的取代基的取代烷基。

反应流程 G



上式中, $R, R^1, R^2, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 X^a 的定义如上;

步骤 G1

在该步骤中, 用式 (31) 苯甲酰甲基卤化合物烷基化式 (32) 烯胺化合物的 β -位制备式 (33) 1, 4-二氧代化合物。该反应基本上与方法 B 中的步骤 B1 相似、并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 G2

在该步骤中, 通过如步骤 G1 所述制备的式 (33) 1, 4-二氧代化合物的脱水-缩合和式 (25) 苯胺化合物合环制备本发明化合物的式 (IIa-1) 化合物。该反应基本上与方法 B 中的步骤 B2 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 G3

在该步骤中, 通过用式 (31) 苯甲酰甲基卤化合物烷基化式 (34) 甲酰酯化合物的 α -位制备式 (35) 二氧代酯化合物, 该反应基本上与方法 B 中的步骤 B3 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

15 步骤 G4

在该步骤中, 水解的同时, 通过使如步骤 G3 所述制备的式 (35) 二氧代酯化合物脱羧制备式 (33) 1, 4-二氧代化合物, 该反应基本上与方法 B 中的步骤 B4 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

20 方法 H

该方法说明了式 (IIb) 化合物的制备, 其中, R^3 表示卤原子。

25

30

上式中, R, R^1, R^2, R^{3b} 和 R^4 的定义如上。

步骤 H1

在该步骤中, 通过硝化如方法 G 所述制备的式 (IIa - 2) 化合物[其中 R^3 代表氢原子的式 (IIa - 1) 化合物]制备式 (36) 硝基吡咯化合物。

- 5 根据 John Wiley 和 Sons 公布的 “The Chemistry of Heterocyclic Compounds” 48 期, 1 部, 330 - 345 页中详细描述的方法, 用常规硝化剂, 例如, 硝酸、发烟硝酸或硝酸/乙酸酐进行该步骤。

步骤 H2

- 10 在该步骤中, 通过还原如步骤 H1 所述制备的式 (36) 硝基吡咯化合物的硝基制备式 (37) 氨基吡咯化合物。在有机化学领域里, 将硝基还原成氨基的方法是众所周知的, 并可以采用任何常规方法。

步骤 H3

- 15 在该步骤中, 通过卤化如步骤 H2 所述制备的式 (37) 氨基吡咯化合物制备式 (38) 氨基卤代吡咯化合物, 该反应基本上与方法 C 中的步骤 C1 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

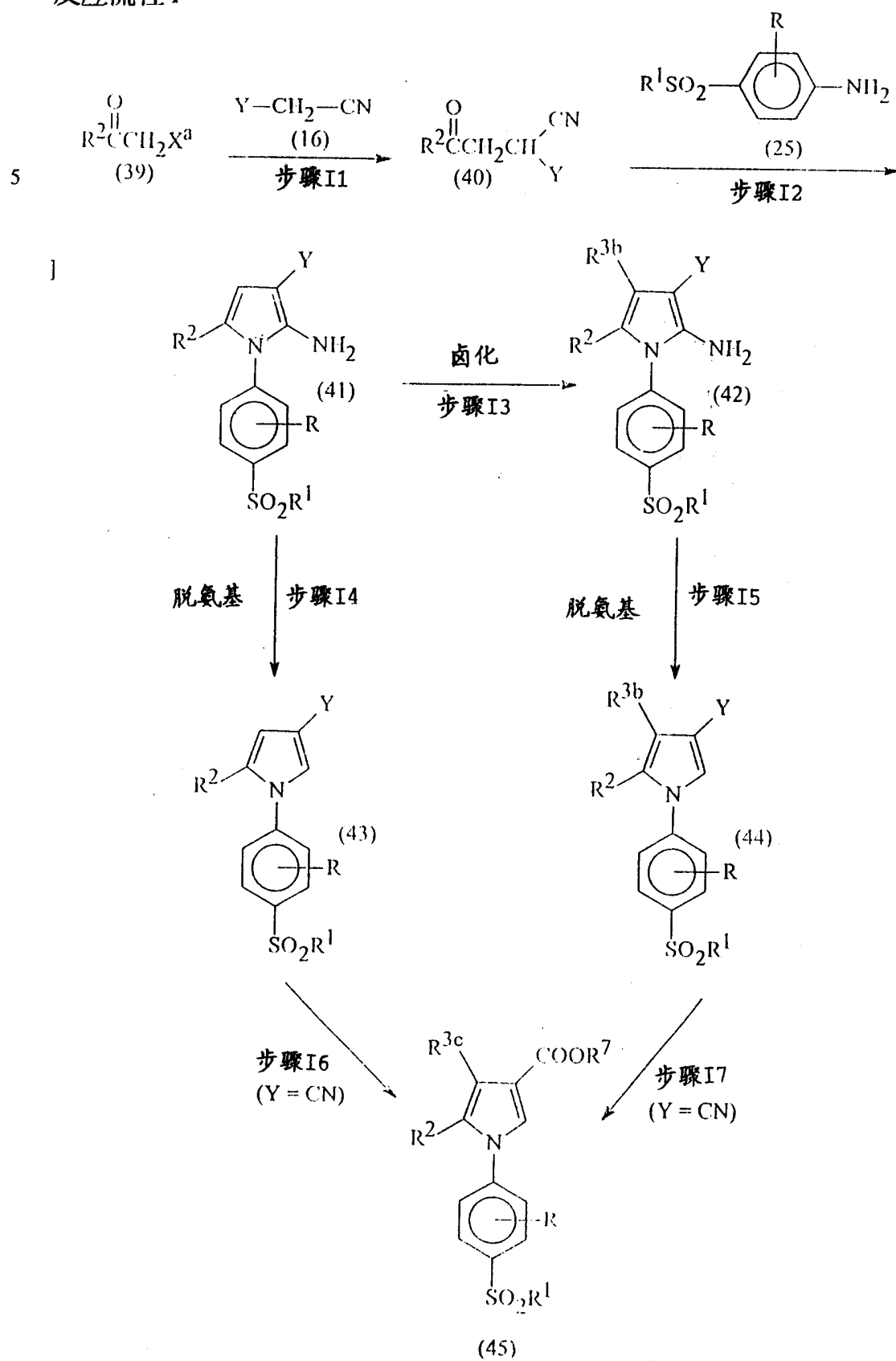
步骤 H4

在该步骤中, 通过从如步骤 H3 所述制备的式 (38) 氨基卤代吡咯化合物中除去氨基制备本发明所需的式 (IIb) 化合物, 该反应基本上与方法 E 中的步骤 E3 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

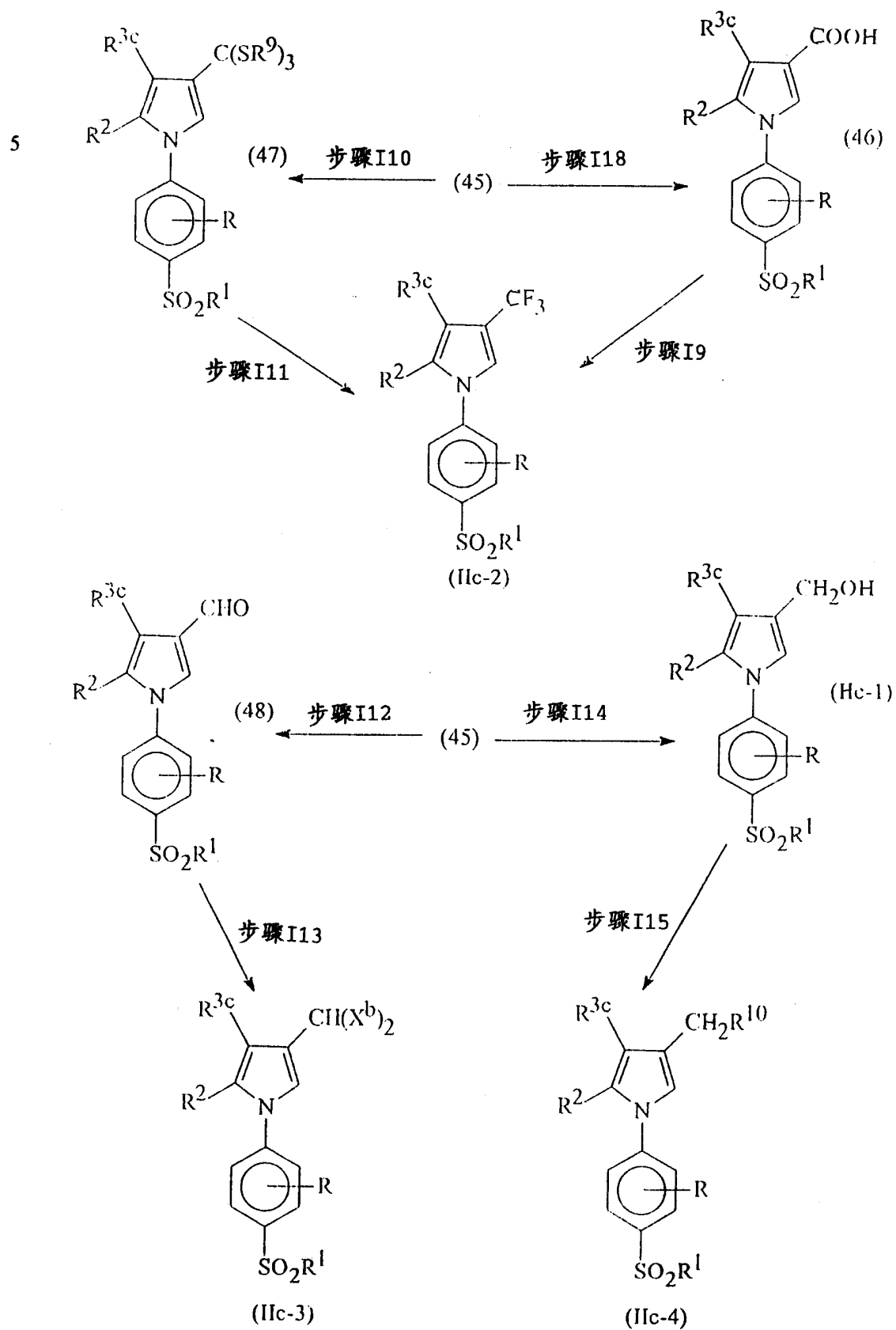
20 方法 I

该方法说明了式(IIc-1),(IIc-2),(IIc-3)或(IIc-4)化合物的 制备, 其中, R^4 表示具有 1 - 6 个碳原子并可被至少一个选自取代基 α 的取代基取代的取代烷基, , R^3 表示氢原子或卤原子。

反应流程 I



反应流程 I (续)



上式中, $R, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^7, R^9, R^{10}, X^a, X^b$ 和 Y 的定义如上。

步骤 I1

- 在该步骤中, 通过用式 (39) 苯甲酰甲基卤化合物烷基化式 (16) 氰基化合物制备式 (40) 苯甲酰甲基乙腈化合物, 该反应基本上与方法 E 中的
- 5 步骤 E1 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 I2

- 在该步骤中, 通过使如步骤 I1 所述制备的式 (40) 苯甲酰甲基乙腈化合物与式 (25) 苯胺化合物反应制备式 (41) 氨基吡咯化合物, 该反应基本上与方法 E 中的步骤 E2 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条
- 10 件进行该反应。

步骤 I3

- 在该步骤中, 通过卤化如步骤 I2 所述制备的式 (41) 氨基吡咯化合物制备式 (42) 氨基卤代化合物, 该反应基本上与方法 H 中的步骤 H3 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

15 步骤 I4 和步骤 I5

在该步骤中, 通过分别消除式 (41) 氨基吡咯化合物和式 (42) 氨基卤代化合物中的氨基分别制备式 (43) 化合物和式 (44) 化合物。该反应基本上与方法 H 中的步骤 H4 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

20 步骤 I6 和步骤 I7

在该步骤中, 通过将其中 Y 代表氰基的式 (43) 和式 (44) 吡咯化合物中的氰基转化成保护的羧基基团制备式 (45) 酯化合物。该反应基本上与方法 E 中的步骤 H5 和 E6 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

25 步骤 I8 和步骤 I9

在该步骤中, 从如步骤 I6 或 I7 所述制备的式 (45) 酯化合物, 经过式 (46) 羧酸化合物制备作为本发明所需化合物的式 (IIc-2) 三氟甲基化合物。该反应基本上与方法 E 中的步骤 E7 和 E8 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

30 步骤 I10 和步骤 I11

该步骤提供了从如步骤 I6 或 I7 所述制备的式 (45) 酯化合物, 经过式 (47) 三(烷硫基)甲基化合物制备式 (IIc-2) 三氟甲基化合物的选择路线。该反应基本上与方法 E 中的步骤 E9 和 E10 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

5 步骤 II2 和步骤 II3

在该步骤中, 从如步骤 I6 或 I7 所述制备的式 (45) 酯化合物, 经过式 (48) 醛化合物制备作为本发明所需化合物的式 (IIc-3) 二卤代甲基化合物。该反应基本上与方法 E 中的步骤 E11 和 E12 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

10 步骤 II4 和步骤 II5

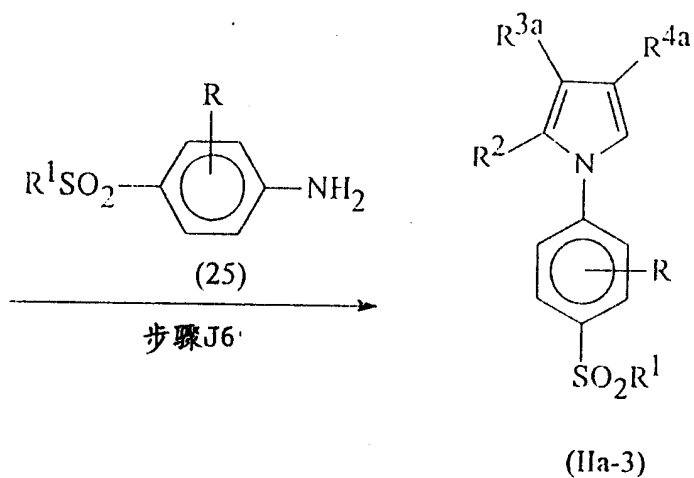
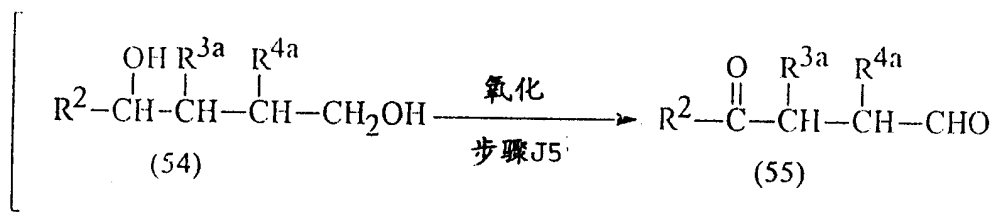
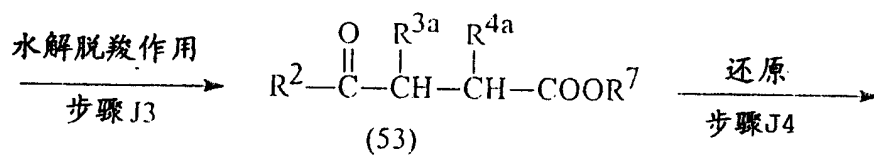
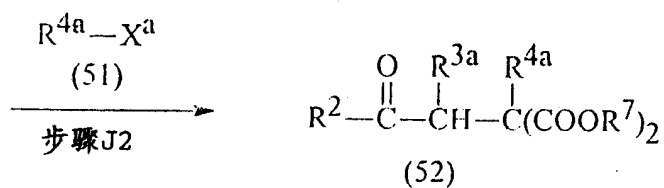
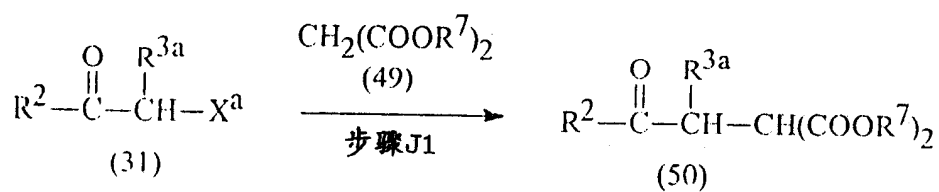
在该步骤中, 从如步骤 I6 或 I7 所述制备的式 (45) 酯化合物, 经过也是本发明化合物的式 (IIc-1) 羟甲基化合物制备也作为本发明化合物的式 (IIc-4) 化合物。该反应基本上与方法 E 中的步骤 E13 和 E14 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

15 通过分别将相应的式 (Id-1) 和 (IIc-1) 羟甲基化合物中的羟甲基基团转化成甲酰基也能够制备方法 E 中的式 (24) 醛化合物和方法 I 中的式 (48) 醛化合物。根据 S.Bartel 和 F.Bohlmann[Tetrahedron Lett.,(1985)685]详细描述的方法, 采用氧化剂, 例如铬酸、二氧化锰或二甲基亚砷可以进行其中将羟甲基基团转化成甲酰基基团的反应。

20 方法 J

该方法是方法 G 的替代方法, 并制备式 (IIa-3) 化合物, 其中 R^3 代表氢原子, 具有 1 - 6 个碳原子的烷基或具有 1 - 6 个碳原子的被至少一个选自取代基 α (定义如上) 的取代基取代的取代烷基和 R^4 代表具有 1 - 6 个碳原子的烷基, 具有 1 - 6 个碳原子并被至少一个选自取代基 α (定义如上) 的取代基取代的取代烷基基团或芳烷基基团。

反应流程 J



上式中, R, R^1, R^2, R^{3a}, R^7 和 X^a 的定义如上; 和

R^{4a} 代表具有 1 - 6 个碳原子的烷基或具有 1 - 6 个碳原子的被至少一个选自取代基 α (定义如上) 的取代基取代的取代烷基或芳烷基基团。

步骤 J1

- 5 在该步骤中, 通过用式 (31) 苯甲酰甲基卤烷基化式 (49) 丙二酸二酯化合物制备式 (50) 苯甲酰甲基丙二酸二酯化合物。该反应基本上与方法 B 中的步骤 B3 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 J2

- 10 在该步骤中, 通过用式 (51) 卤化物烷基化如步骤 J1 所述制备的式 (50) 苯甲酰甲基丙二酸二酯化合物制备式 (52) 化合物。该反应基本上与方法 B 中的步骤 B3 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 J3

- 15 在该步骤中, 通过水解如步骤 J2 所述制备的式 (52) 化合物, 继之, 通过使产物脱羧制备式 (53) β -酮酯化合物。该反应基本上与方法 B 中的步骤 B4 和 B6 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 J4

- 20 在该步骤中, 通过还原如步骤 J3 所述制备的式 (53) β -酮酯化合物中的酮和酯部分制备式 (54) 二醇化合物。该反应基本上与方法 E 中的步骤 E13 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 J5

- 25 在该步骤中, 通过氧化如步骤 J4 所述制备的式 (54) 二醇化合物中的两个羟基基团制备式 (55) 酮醛化合物。可以用氧化剂 (如铬酸、二氧化锰或二甲基亚砷) 通过众所周知的方法进行该反应, 例如, 像 E.J.Corey, G.Schmidt 等 [Tetrahedron Lett., (1979), 399] 所述, 其中公开的内容作为参考在此引入。

步骤 J6

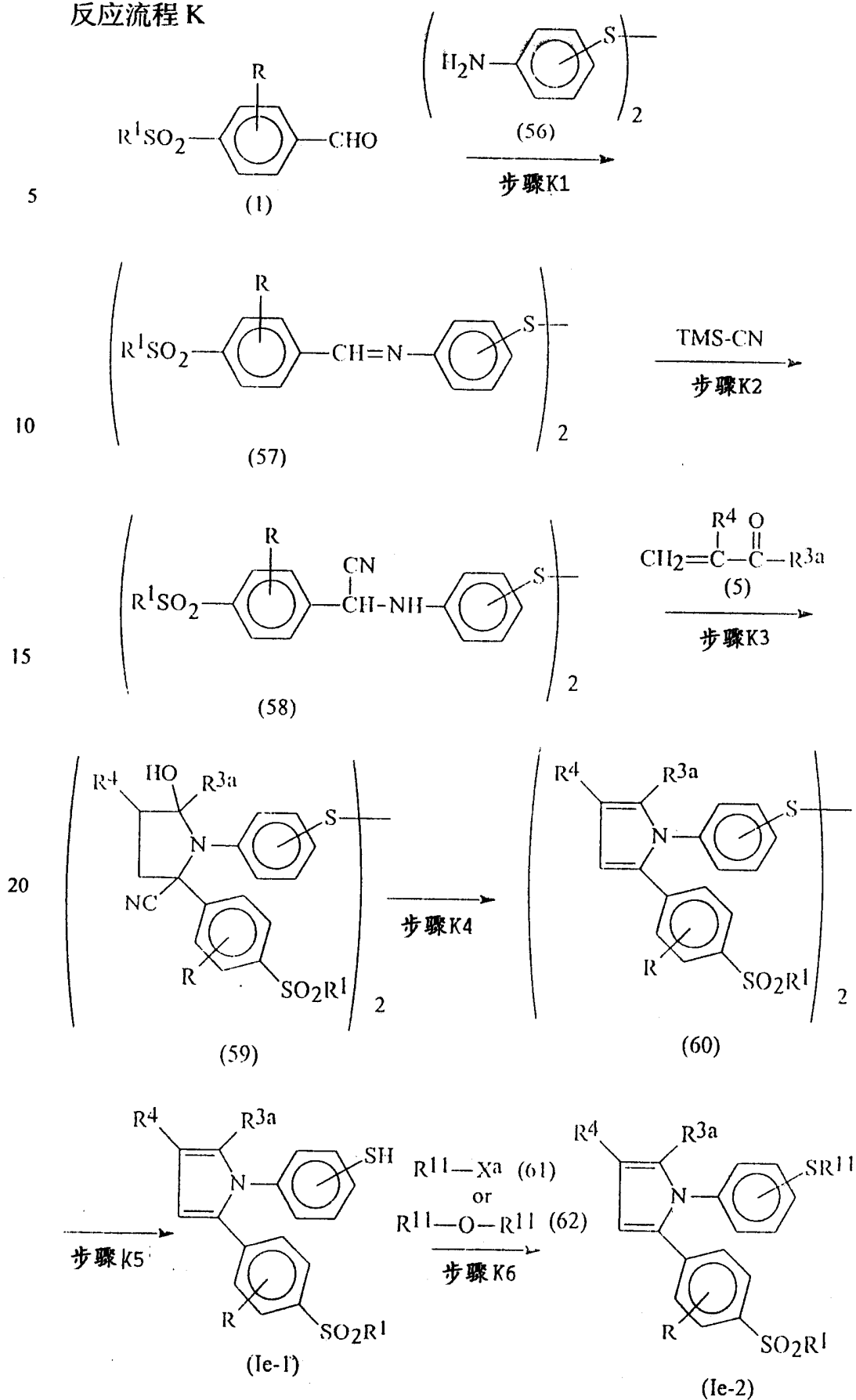
- 30 在该步骤中, 通过在脱水缩合条件下, 环化如步骤 J5 所述制备的式 (55) 酮醛化合物和式 (25) 苯胺化合物制备作为本发明化合物的式

(IIa-3) 化合物。该反应基本上与方法 B 中的步骤 B2 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

方法 K

- 在该方法中, 制备在下列条件下是式 (I) 化合物的式 (Ie-1) 或 (Ie-2) 化合物:
- 5 化合物: (I) 化合物中, R^2 代表被巯基或被烷酰巯基(alkanoylthio)取代的苯基基团和 R^3 代表氢原子, 具有 1 - 6 个碳原子的烷基或具有 1 - 6 个碳原子的被至少一个选自取代基 α (定义如上) 的取代基取代的烷基。

反应流程 K



上式中, R, R^1, R^{3a}, R^4 和 X^a 的定义如上; 和
 R^{11} 代表具有 2 - 5 个碳原子的烷酰基基团。

步骤 K1

在该步骤中, 通过用式 (56) 二硫苯胺化合物使式 (1) 苯甲醛化合物
5 脱水缩合制备式 (57) 化合物。该反应基本上与方法 A 中的步骤 A1 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 K2

在该步骤中, 通过将氢氰化物加到如步骤 K1 所述制备的式 (57) 化合物上制备式 (58) 二硫苯胺基氰化合物。该反应基本上与方法 A 中的步骤
10 A2 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。

步骤 K3 和 K4

在那些步骤中, 通过使如步骤 K2 所述制备的式 (58) 二硫苯胺基氰化合物与式 (5) α, β - 不饱和醛或酮化合物反应, 得到式 (59) 二硫吡咯烷, 然后将其脱水和脱氢氰化 (dehydrogencyanated) 制备式 (60) 二硫吡咯化合物。该反应基本上与方法 A 中的步骤 A3 和 A4 相似, 并以同样的方式和用相同的试剂及反应条件进行该反应。
15

步骤 K5

在该步骤中, 通过还原如步骤 K4 所述制备的式 (60) 二硫吡咯化合物制备作为本发明化合物的式 (Ie - 1) 化合物。可以用还原剂 (如硼氢化钠、
20 硼氢化锂、氢化锂铝、氢化二异丁基铝或甲硼烷) 通过众所周知的方法进行该反应, 例如, 像 J.J.D'Amico[J.Org.Chem.,26,3436(1961)]所述。

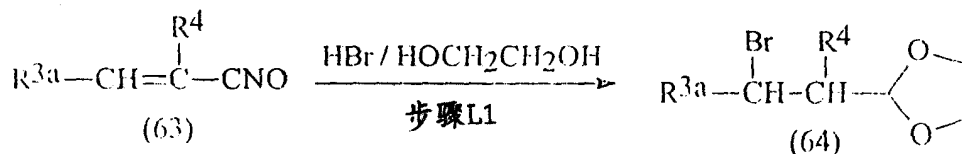
步骤 K6

在该步骤中, 通过如步骤 K5 所述制备的本发明化合物的式 (Ie - 1) 化合物的巯基基团的烷酰基化制备作为本发明化合物的式 (Ie - 2) 化合物。可以用式 (61) 烷酰卤化合物或式 (62) 相应酸酐化合物通过常规方法进行该反应。
25

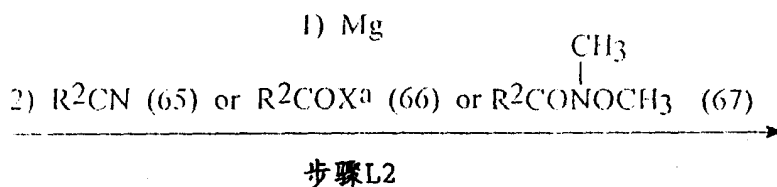
方法 L

该方法提供了方法 G 制备式 (33) 化合物的替代方法。

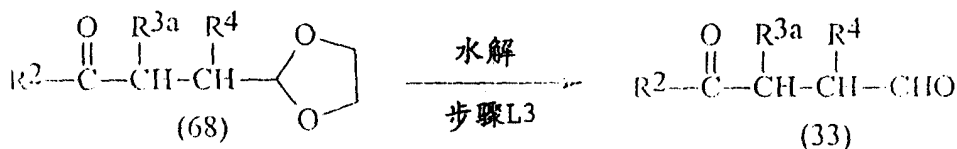
反应流程 L



5



10



上式中, $\text{X}^a, \text{R}^2, \text{R}^{3a}$ 和 R^4 的定义如上。

15 步骤 L1

在该步骤中, 通过在 1, 2 - 亚乙基二醇中, 使式 (63) 未饱和醛化合物与
溴化氢气体反应制备式 (64) 溴乙缩醛化合物。可以采用 Taylor 等
[J.Org.Chem.48,4852-4860(1983)]的方法进行该反应。

20 步骤 L2

在该步骤中, 通过使如步骤 L1 所述制备的式 (64) 溴乙缩醛化合物与
金属镁反应制备格利雅试剂, 然后, 使该格利雅试剂与式 (65) 腈化合物、
式 (66) 酰基卤化合物或式 (67) 酰胺化合物反应制备式 (68) 酮乙缩醛
化合物。可以采用 Kruse 等[Heterocycles,26,3141-3151(1987)]的方法进行该反
应。

25

步骤 L3

在该步骤中, 通过水解如步骤 L2 所述制备的式 (68) 酮乙缩醛化合物
中的乙缩醛部分制备式 (33) 1, 4 - 二氧化物。可以采用常规酸水解的
方法进行该反应。

30 另外, 可以在步骤 G2 中, 用式 (68) 酮乙缩醛化合物代替式 (33)

化合物。

在上述所有反应中，当 R^1 代表具有 1 - 6 个碳原子的烷基时，能够用其中由烷硫基（- S - 烷基）代替烷基磺酰基基团（- SO₂ - 烷基）作为起始原料化合物。在所有这种情况下，均可以如上述方法进行反应，然后，对于

5 反应过程中的任何步骤，均可以通过众所周知的常规方法将烷硫基团氧化成烷基磺酰基团。

例如，烷硫基团到烷基磺酰基团的氧化可以通过使烷硫基化合物与 2 或更高价的氧化剂反应来进行。对于所用氧化剂的性质没有特殊的限制，并且，任何常用于该类反应的氧化剂在此均可以被使用。这样的氧化剂实例包括：

10 过酸，如过乙酸、过苯甲酸或间 - 氯过苯甲酸；过氧化氢；和碱金属过卤化物，如偏高盐酸钠、偏高碘酸钠或偏高碘酸钾。其中，我们优选过酸或过氧化氢，特别是间 - 氯过苯甲酸。

在溶剂存在下，反应可正常和更好地完成。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制，条件是对于反应或对于所包含的试剂没有不利的影响，并能够、

15 至少在某种程度上溶解试剂。合适的溶剂实例包括：脂肪烃，如己烷、庚烷和石油醚；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷；醇，如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇；酯，如乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯或丙酸乙酯；羧酸，如乙酸或丙酸；水；或任何两种或更多那些溶剂的混合物，其中，我们优选卤代烃，（特别是二氯甲烷、氯仿二

20 氯乙烷）或羧酸（特别是乙酸）。

反应能够在宽温度范围内进行，并且对于本发明确切的反应温度没有严格的要求，优选的反应温度取决于因素如溶剂的性质和起始原料或所用的试剂。然而，一般来说，我们发现 - 20 °C - 150 °C 的温度便于反应的进行，较

25 优选 0 °C - 100 °C。反应所需时间也可以有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质以及所用的溶剂。然而，条件是，在上面所述的优选条件下，10 分钟 - 10 小时期间，更优选 30 分钟 - 5 小时进行反应通常就足够了。

此外，在所有上述反应中，能够用其中 R^2 代表由烷硫基取代的苯基基团的化合物，然后，如上所述，在反应过程中的任何步骤中，将其转化成烷基

30 亚磺酰基基团。如上所述进行该反应，但是，氧化剂的量是 0.8 - 1.2

当量/1 当量烷硫基化合物。

生物活性

- 5 本发明1, 2 - 二苯基吡咯衍生物及其药用盐起环氧合酶 - 2 选择性抑制剂和/或炎症细胞因子产生抑制剂的作用, 因此, 对于由环氧合酶 - 2 和/或炎症细胞因子介导的疾病的预防和治疗是有效的。此外, 它们具有抑制白细胞介素产生和抑制骨吸收的能力, 从而, 那些化合物能够作为止痛剂、抗炎剂、抗热剂和/或抗致敏剂。此外, 本发明化合物能够用于治疗 and 预防与骨吸收有关或由此产生的疾病, 如骨质疏松、风湿性关节炎和骨关节炎, 那些疾病类型的止痛剂、抗炎剂和/或抗热剂不仅显示了对于炎症疾病的作用, 如疼痛、发热和水肿, 而且也显示了对于慢性炎症疾病的作用, 如慢性类风湿性关节炎和骨关节炎, 变态炎症疾病, 气喘, 败血症, 牛皮癣, 各种自家免疫病, 全身红斑狼疮, 幼年初期糖尿病, 自家免疫肠道疾病 (如溃疡性结肠炎、节段性结肠炎), 病毒感染, 肿瘤和肾小球性肾炎。

通过下列实施例说明本发明化合物的生物活性。

试验 1

对于公羊精液囊微粒体 (RSVM) 环氧合酶 - 1
和人重组环氧合酶 - 2 的抑制活性 (体外试验)

- 20 通过混合器匀化公羊精液囊来制备环氧合酶 - 1 (COX - 1) 微粒体, 将含有人 COX - 2 的表达媒介物导入 COS 细胞来制备环氧合酶 - 2 (COX - 2) 微粒体。66 小时培养以后, 通过近距离声波定位器将细胞匀化, 然后, 按照常规方法制备微粒体。

如下所述进行酶活性试验。

- 25 试验混合物含有 10 μ l COX - 1 或 COX - 2 微粒体 (5 - 15 μ g), 2 μ l 溶解在二甲基亚砜的样品, 50 μ l 的 200mM Tris(pH7.6), 10 μ l 的 20mM 还原的谷胱甘肽, 10 μ l 的 10mM 肾上腺素和 15.5 μ l 蒸馏水。在 37 $^{\circ}$ C 下, 预先孵育 15 分钟后, 将 2.5 μ l 的 10 μ M 花生四烯酸 (溶解在乙醇中) 加到混合物中 (最终体积为 100 μ l), 在 37 $^{\circ}$ C 下, 使其反应 30 分钟。二甲基亚砜和乙醇的最终浓度分别为 2 % 和 2.5 %。然后, 将 15 μ l 冰冷的 0.2M HCl 加到反应
- 30

混合物中以停止反应, 将混合物冷却至 4 °C 达 5 分钟。然后, 将 15 μ l 的 0.2M 氢氧化钠水溶液加到反应混合物中以中和 pH。用市场上买到的 ELISA 盒 (Cayman) 测定反应混合物中 PGE₂ 的量, 通过 PGE₂ 形成的抑制率和化合物的浓度所测定的回归线来计算 IC₅₀。

5 表 3 显示了结果。

表 3

实施例号	对于 COX-1 的抑制作用 [IC ₅₀ (μ M)]	对于 COX-2 的抑制作用 [IC ₅₀ (μ M)]	选择性 (COX-1/COX-2)
20	85	0.023	3696
38	> 100	0.023	> 4348
52	> 100	0.016	> 6250
56	> 100	0.018	> 5556
58	6.3	0.019	332
62	1.5	0.0097	153
65	13	0.015	867
73	3.0	0.025	120
80	25	0.011	2273
103	3.7	0.01	370
108	6.0	< 0.01	> 600
109	3.8	0.023	165
A	> 100	> 100	

10

化合物 A 是如上所述的申请号为 1938904 的 DE 专利公开的 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 1 - (4 - 氨磺酰苯基) 吡咯。

在该试验中, 本发明化合物对环氧合酶-2 显示了优异的选择性抑制作用。

试验 2

5 对于人类外周单核细胞的细胞因子的抑制作用(体外试验)

(1) 在肝素的存在下, 从健康人自愿者中采集外周血, 用等体积磷酸盐缓冲盐水(PBS, Nissui 药用的)混合后, 混合物以2:1的比率在聚蔗糖 Paque 介质(Pharmacia)上分层, 并在25℃, 520×g下离心20分钟, 离心之后, 除去单核
10 细胞层, 并将其悬浮在含有10%胎牛血清(FCS)的RPMI1640中(Nissui 药用的)。用相同的介质洗涤一次单核细胞, 放于塑料 Petri 碟中, 将其用人血浆预先处理并在5%CO₂存在下孵育2小时, 使其黏附于碟子上。孵育后, 用PBS洗涤两次 Petri 碟以除去未黏附的细胞, 其后, 将含5%FCS的PBS和0.2%EDTA加到 Petri 碟中, 并在4℃静置15分钟, 通过吸液管从碟中回收
15 单核细胞, 最后, 以 1.25×10^5 细胞/ml的浓度, 将细胞悬浮在RPMI1640中。

(2) 人单核细胞的培养

将调节到最终浓度为10μg/ml的40μl的试验化合物和40μl的脂多糖(LPS; E.coil, 0.26:B6, Difco)溶液加到320μl细胞悬浮液中, 然后, 在有5%CO₂存在下,
20 培养得到的混合物20小时, 并在结束对试验IL-1β和TNFα的培养时。除去上清液, 将试验化合物溶解在二甲基亚砷中, 并用FCS稀释到100倍, 达到最终浓度的10倍(二甲基亚砷和FCS的最终浓度分别是0.1%和10%)。

(3) 悬浮介质中细胞因子的测定

用ELISA缓冲液将悬浮介质稀释15或30倍后, 用市场上买到的ELISA
25 盒(Cayman)测定IL-1β的量, 将悬浮液稀释2倍后, 用ELISA盒(Genzyme)测定TNFα的量。

通过试验化合物的抑制率和浓度所测定的回归线来计算IC₅₀。

表4和5中, 总结了结果。

在该试验中, 本发明化合物对炎症细胞因子(IL-1β和TNFα)的产生
30 显示了优异的抑制作用。

表 4

实施例 号	IL-1 β 产物的抑制 (%) 剂量: 10 μ M
7	42.6
41	51.2
90	62.2
A	24.2

5

表 5

实施例 号	TNF α 产物的抑制 (%) 剂量: 10 μ M
49	40.9
54	54.7
68	42.6
81	46.1
105	41.8
123	43.6
A	13.9

试验 3

10 对于酵母刺激大鼠疼痛的止痛作用 (Randall-Selitto 方法) (体内试验)

(1) 试验化合物

将化合物悬浮在 0.5% 的黄蓍胶中, 并以 5ml/kg 的体积口服给药。对照组仅给人作为载体的 0.5% 的黄蓍胶。

(2) 动物

Wistar-Kimura 大鼠（雄性，年龄为 5 周，体重：80 - 100g）用于该试验。

（3）试验方法

根据 Winter 和 Flataker[J.Pharmacol.Exp.Ther.150,165-171,(1965)]的方法
5 进行试验，该方法是 Randall 和 Selitto[Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.111,405-419,(1957)]原始方法的改进方法。用前，使大鼠禁食 16 小时。通过将 0.1ml、20 % 啤酒（beer）酵母悬浮液（Sigma）皮下注射到动物的右后脚掌（footpad）上诱导炎症。4.5 小时以后，用止痛（Analgesy）仪（注册的商标）（Ugo-Basile Co）恒速加压刺激脚掌，测定使动物有尖叫反应时的压力，
10 该压力被认为是疼痛阈（单位：g）。给那些显示疼痛阈小于 200g（是指 60 - 120g）的大鼠迅速口服化合物，给药后，0.5，1 和 2 小时测定疼痛阈值。

首先，在对照组中，计算每个时间点（0.5，1 和 2 小时）的平均疼痛阈值，如果，在相同的时间点，药物处理组动物的疼痛阈甚至一次超过对照平均量的 2 倍，则认为显示效果。通过 Blake [J.Pharm.Pharme.19,367-
15 373,(1967)]的估计方法来估计药物的效率，结果表示在表 6 中。

表 6

对于酵母引起的大鼠发炎疼痛的止痛作用 (Randall-selitto) 方法

5

实施例号	有效率 (其中药物有效的动物号/实验所用动物号) 剂量: 12.5mg/kg
7	5/5
18	5/5
19	5/5
52	5/5
62	5/5
65	5/5
66	5/5
67	5/5
69	5/5
71	5/5
77	5/5
78	5/5
79	5/5

表 6(续)

实施例号	有效率 (其中药物有效的动物号/实验所用动物号) 剂量: 12.5mg/kg
82	5/5
83	5/5
84	5/5
85	5/5
86	5/5
87	5/5
88	5/5
97	5/5
100	5/5
101	5/5
129	5/5
130	5/5
A	1/5

试验 4

5 角叉菜胶引起的脚爪水肿试验（体内试验）

如在试验 3 的 Randall-Selitto 试验的方法，用相同的试验化合物做试验，Wistar-Imamichi 大鼠（雄性，年龄为 6 周，体重：110 - 120g）用于该试验。

10 将 Winter 等[Proc.Soc.Exp.Biol.Med.111,544-547,(1962)]的方法稍加改进以进行试验[Sankyo Annual Research Report 39,77-111,(1989)]。用前，使大鼠禁食 16 小时。通过将 0.05ml 的 1 % 角叉菜胶（Viscarin402）溶液皮下注射到动物的右后脚爪上诱导炎症水肿。注射角叉菜胶以前 30 分钟，口服给入试验化合物，在给入试验化合物以前和注射角叉菜胶以后 3 小时，用器官充满度

测量器（注册的商标）（Ugo-Basile Co）测定右后脚的体积以测定水肿密度
[（3 小时后的右脚体积/注射前的右脚体积） - 1]，计算各剂量时的抑制率
（%）并将其表示在表 7 中。

5

表 7

对于角叉菜胶引起的大鼠脚爪水肿的抑制作用

实施例号	抑制率(%) 剂量: 50mg/kg
7	56
17	67
18	53
19	65
41	60
52	65
62	55
64	60
67	64
69	55
73	72
75	57
76	56
78	66
82	78
83	70
84	66
85	73
86	64
88	61
90	64

表 7(续)

实施 例号	抑制率(%) 剂量: 50mg/kg
96	60
97	63
98	55
99	57
100	57
103	56
104	69
105	68
108	58
109	77
120	62
121	59
129	62
130	73
A	14

试验 5

5

烫伤引起的疼痛试验 (体内试验)

按照 Iizuka 和 Tanaka[Jpn.j.Pharmacol.70,697,(1967)]的方法进行试验, 用与试验 3 相同的方式给人试验化合物, 用禁食 16 小时以后的雄性 Wistar-Imamichi 大鼠 (年龄为 4 - 5 周, 体重: 大约 100g)。将动物的右后脚浸在 57℃ 的热水中 6 秒钟以诱导在醚麻醉下诱导的烫伤, 两小时后, 通过浸在 40℃ 热水中 5 秒钟刺激大鼠烫伤的脚, 将动物重新关到笼子里。

观察动物的表现 30 秒钟, 抬起受伤脚或与金属笼磨擦受伤脚的未受伤部位, 则被认为是疼痛的反应, 在 30 秒钟观察期间, 疼痛反应时间被定为总

疼痛反应时间，仅选择那些诱导烫伤以后表现明显疼痛反应 2 小时的动物，而后，给那些动物口服试验化合物，测定剂量和平均值以后，再次测定疼痛反应时间 1 和 2 小时，用平均值与对照组比较计算抑制率。

通过抑制率和剂量所测定的回归线来计算 IC_{50} 。

5 那些结果显示在表 8 中。

表 8
对于烫伤引起大鼠疼痛的止痛作用

实施例号	ID_{50} (mg/kg)
52	1.1
67	1.6

10

试验 6

对于酵母引起发烧的抗发热作用(体内试验)

按照稍加改进的 Roszkowski 等[J.Pharmacol.Exp.Ther.179,114,(1971)]的方法进行试验，用与试验 3 相同的方式给入试验化合物，将雄性 Wistar-Imamichi 大鼠（年龄为 6 周，体重：大约 120g）用于试验。将酵母（Brewer 酵母，Sigma）悬浮于生理盐水中，至浓度为 25%，在玛瑙研钵中将其碾细，以 2ml/大鼠的体积，将其皮下注射进醚麻醉的大鼠背中，注射酵母以后，使大鼠禁食，第二天（注射酵母后 19 小时），将导管型热敏电阻温度计（日本 Kodan，MGA III）插入直肠大约 5cm 以测定动物温度，选择显示比正常动物发热 1.5℃或更高温度的那些动物，将其组成组，即每组发烧的温度几乎相同，给人试验化合物后，测定 1 和 2 小时的直肠温度，通过减去同时测定的健康动物的正常温度来计算发烧温度，用给药后 1 和 2 小时的平均值计算与对照组比较试验组化合物的抑制率，那些结果显示在表 9 中。

20

表9

对于酵母诱导发热的抗发热作用(体内试验)

实施例号	抑制率(%) 剂量: 0.4mg/kg
52	82
67	78
84	64

5

试验7

对胃粘膜的刺激作用(体内试验)

按照 Jahn 和 Adrian[Arzneim.-Forsch.19,36,(1969)]描述的方法进行试验, 试验以前, 使体重大约为 120g 的雄性 Wistar 大鼠禁食 16 小时, 如试验 3 所述给大鼠口服药物, 给药后的 3.5 小时, 在醚麻醉下, 杀死动物, 并将胃中放入 1 % 福尔马林, 沿着大弯线切开胃, 在显微镜下 (6.3×10) 数损坏的数量和长度, 根据 Hitchens 等[Pharmacologist9,242,(1967)]的方法估计每个动物的溃疡度 (ulcerogenicity), 所测定的发生率为高于 0.5mm 长度的 4 或更高溃疡的大鼠率, 通过 probit (概率单位) 方法, 用发生率和剂量计算 UD_{50} 's (产生 50 % 发生率的剂量), 其结果汇总于表 10 中。

表 10
对胃粘膜的刺激作用

实施例 号	UD ₅₀ (mg/kg)
65	> 100
66	> 100
67	> 100
69	> 100
70	> 100
71	> 100
76	> 100
77	> 100
78	> 100
79	> 100
80	> 100
82	> 100
84	> 100
103	> 100
119	> 100
121	> 100

试验 8

骨吸收试验 (体外试验)

5

根据 Kitamura 等[Bone 14,829-834,(1993)]的方法进行骨吸收试验,用剪刀剪碎 18 - 20 天的ICR 种小鼠,将胫骨和股骨从中去除,在 10ml 培养基(含有 10 % FCS 的 D - MEM)中将其搅拌 30 秒,使细胞悬浮液静置 2 分钟,将得到的上清液在 800rpm 下离心 3 分钟得到与骨折 (osteoclasts)和前骨折有关的未分离的骨细胞沉淀,在 5×10^{-8} MrPTH (1 - 34) 存在下, 37

10 ℃, 于 5 % CO₂ 孵育器中,对介质中重新悬浮的沉淀物进行孵育 6 天,孵育

后,用胰蛋白酶-EDTA 收集细胞,用培养基将其洗涤两次,将密度调节到 5×10^5 细胞/ml,并接种在 96 孔板中的 200 μ l/孔,每孔含有一个象牙片(6mm 直径,0.15mm 厚)。在溶解在二甲基亚砷的试验化合物存在下,37℃,于 5% CO₂ 孵育器中,对象牙片进行孵育达 2 天,刮去细胞后,用酸-苏木精 (hematoxilin) 处理象牙片达 10 分钟以处理到形成的小孔,并用水洗涤,在光学显微镜下,数小孔数,化合物对于小孔形成的抑制活性表达为对照值的百分率,在该试验中,本发明化合物显示了优异的骨吸收抑制活性。

试验 9

对于切除卵巢大鼠骨损失的作用(体内试验)

10 购买 8 周雌性 Sprague-Dawley 大鼠,并在 9 周时进行卵巢切除术。手术后,按 2ml/kg 的体积,给动物每日口服悬浮于 0.5% 西黄蓍胶的试验化合物达两周,继最后一次给药的那天,用安乐死术处死动物并除去两侧的股骨,用 X 射线通过骨无机物分析仪测定骨无机物密度。为了比较,空白操作 (Sham) 和切除卵巢 (OVX) 的大鼠仅用 0.5% 西黄蓍胶,并与处理组进行同样的测定,以平均数 $\pm$ S.E.M (平均标准误差) 表示数据,在该试验中,本发明化合物对于由 OVX 引起的骨无机物密度减少显示了优异的抑制活性。

试验 10

20 对于产生于人类外周单核细胞的 LTB₄ 的抑制作用(体外试验)

(1) 人类外周单核细胞的分离

如试验 2 - (1) 所述进行单核细胞的分离。

(2) 人类单核细胞的培养

如试验 2 - (2) 所述进行细胞培养。

25 (3) 测定单核细胞培养基中 LTB₄ 的含量。

孵育以后,将培养基悬浮液进行 ELISA 试验 (Cayman), 用最小二乘法,通过抑制率和剂量所测定的回归线来计算 IC₅₀ 值。结果表示在表 11 中。

表 11
对于产生于人类外周单核细胞的 LTB₄ 的抑制作用

实施例号	IC ₅₀ (μ M)
78	0.31

如上述实验中所看到的，本发明化合物具有优异的止痛、抗炎和抗发热
5 活性，并减少骨吸收，由此，它们能够用于人类和动物的治疗。

本发明 1，2 - 联苯基吡咯衍生物能够以任何方便的剂型给药，例如，以片剂，胶囊，颗粒，粉末或糖浆，或可以通过肠胃外注射给药，或作为栓剂，软膏等等，那些药用剂型可以用已知方法通过将本发明化合物与常规辅助剂，如常用赋型剂，

10 粘合剂，粉碎剂，润滑剂，稳定剂，矫正剂混合起来进行制备。

本发明化合物的剂量随着病人的病症、年龄和体重而变化，也随着给药途径、疾病类型和其它因素而变化，但是，对于成人，本发明化合物通常能够以日剂量为 0.01-50mg/kg 体重，优选 0.1-10mg/kg 体重给人，且既可以单独剂量，又可以分剂量给人。

15 本发明化合物的制备通过下面的非限制性实施例进一步说明。

实施例 1

1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-33)

1(i)4-甲氧基-N-(4-甲基磺酰基亚苄基)苯胺

20 将 1.00g(5.4mmol)4-甲基磺酰基苯甲醛和 0.67g(5.4mmol)4-甲氧基苯胺溶于 15ml 乙醇中，加热回流混合物 1 小时。之后，将反应溶液冷却到室温，通过过滤收集沉淀的晶体并用乙醇洗涤，得到 1.48g(产率 95%)的标题化合物，为浅黄色棱形晶体。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

25 8.57(1H,单峰);
8.11-8.01(4H,多重峰);
7.33-7.26(2H,多重峰);

6.99-6.93(2H,多重峰);

3.85(3H,单峰);

3.09(3H,单峰)。

1(ii) α -(4-甲氧基苯胺基)- α -(4-甲基磺酰基苯基)乙腈

- 5 在 0 °C 将 1.48g(5.1mmol)4-甲氧基-N-(4-甲基磺酰基亚苄基)苯胺[如上述步骤(i)所述制备]悬浮于 15ml 无水四氢呋喃中,并在搅拌下向所得的悬浮液中加入 0.80ml(6.0mmol)95%三甲基甲硅烷基氰化物和 0.85g(6.0mmol)氯化锌。使反应温度回到室温并搅拌混合物过夜。完成后向反应混合物中加入水并用乙酸乙酯提取。用水洗涤有机提取物和用无水硫酸钠干燥,之后通过减压蒸发浓缩
- 10 并通过过滤收集沉淀的晶体,得到 1.05g(产率 65%)标题化合物,为浅黄色粉末。

核磁共振谱(270MHz,六氘二甲亚砜) δ ppm:

8.04(1H,单峰,J=8Hz);

7.84(2H,双重峰,J=8Hz);

15 6.84(4H,单峰);

6.45(1H,双重峰,J=10Hz)

6.10(1H,双重峰,J=10Hz)

3.67(3H,单峰);

3.25(3H,单峰)。

20 1(iii)1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

将 1.00g(3.2mmol) α -(4-甲氧基苯胺基)- α -(4-甲基磺酰基苯基)乙腈[如上述步骤(ii)所述制备]悬浮于 15ml 无水四氢呋喃中,并向所得的悬浮液中加入

0.24ml(3.5mmol)丙烯醛。在-60 至-65 °C 搅拌下向混合物中滴加入

3.2ml(3.2mmol)1.0M 二(三甲基甲硅烷基)氨基锂的四氢呋喃溶液。在同样的温

25 度下

搅拌混合物 1 小时,然后使混合物回到室温和进一步搅拌混合物 1.5 小时。完成后,向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液并用乙酸乙酯提取混合物。用水洗涤有机提

取物并用无水硫酸钠干燥。然后通过减压蒸馏除去溶剂,在 200 °C 加热残留物

30 1 小时。通过硅胶柱色谱将其纯化,并以体积比 1:9 的己烷和二氯甲烷的混合

物进行洗脱得到 0.32g(产率 31%)标题化合物, 为浅黄色粉末, m.p.148-149 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.74(2H,双重峰,J=8Hz);
- 5 7.27(2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.13-7.07(2H,多重峰);
- 6.95-6.85(3H,多重峰);
- 6.58-6.57(1H,多重峰);
- 6.39-6.36(1H,多重峰);
- 10 3.84(3H,单峰)
- 3.04(3H,单峰)。

实施例 2

1-(4-氯苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

15 (化合物 1-35)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 4-氯苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末, 熔点 184-188 °C。第一步化合物(浅黄色棱形晶体)的产率为 94%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 93%, 和第三步的产率为 42%。

20 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.78(2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.37-7.26(4H,多重峰);
- 7.13-7.09(2H,多重峰);
- 6.97(1H,单峰);
- 25 6.58-6.57(1H,多重峰);
- 6.42-6.39(1H,多重峰);
- 3.05(3H,单峰)。

实施例 3

30 1-(4-三氟甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-45)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 4-三氟甲基苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为白色粉末, 熔点 187-190 °C。第一步化合物(浅黄色棱形晶体)的产率为 64%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 95%, 和第三步的产率为 47%。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.80(2H,双重峰,J=8Hz);
7.64(2H,双重峰,J=8Hz);
7.28(4H,双重峰,J=10Hz);
10 7.02(1H,单峰);
6.61-6.60(1H,多重峰);
6.46-6.43(1H,多重峰);
3.06(3H,单峰)。

15

实施例 4

1-(4-三氟甲氧基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-46)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 4-三氟甲氧基苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为白色粉末, 熔点 150-152 °C。第一步化合物(浅黄色棱形晶体)的产率为 59%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 97%, 和第三步的产率为 52%。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.78(2H,双重峰,J=8Hz);
7.29-7.18(6H,多重峰);
25 6.98(1H,单峰);
6.59-6.58(1H,多重峰);
6.43-6.41(1H,多重峰);
3.05(3H,单峰)。

30

实施例 5

1-(3-氯-4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-39)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 3-氯-4-氟苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末, 熔点 146-149 °C。第一步化合物(白色粉末)的产率为 93%, 第二步化合物
5 白色粉末的产率为 96%, 和第三步的产率为 39%。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.80(2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.33-6.95(6H,多重峰);
- 6.57(1H,双重峰,2=2Hz);
- 10 6.41-6.39(1H,多重峰);
- 3.05(3H,单峰)。

实施例 6

1-(3,4-二氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

15 (化合物 1-51)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 3,4-二氟苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末, 熔点 137-139 °C。第一步化合物(浅黄色棱形晶体)的产率为 66%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 92%, 和第三步的产率为 46%。

20 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.80(2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.28(2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.22-6.87(6H,多重峰);
- 6.58-6.56(1H,多重峰);
- 25 6.42-6.39(1H,多重峰);
- 3.06(3H,单峰)。

实施例 7

1-(2,4-二氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

30 (化合物 1-53)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 2,4-二氟苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为白色粉末, 熔点 122-125 °C。第一步化合物(白色粉末)的产率为 79%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 97%, 和第三步的产率为 10%。

5 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.77(2H,双重峰,J=8Hz);

7.30-7.19(3H,多重峰);

6.95-7.89(3H,多重峰);

6.60-6.59(1H,多重峰);

10 6.45-6.42(1H,多重峰);

3.04(3H,单峰)。

实施例 8

1-(3,4-二甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

15 (化合物 1-55)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 3,4-二甲基苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为白色粉末, 熔点 134-137 °C。第一步化合物(黄色棱形晶体)的产率为 95%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 96%, 和第三步的产率为 23%。

20 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.74(2H,双重峰,J=8Hz);

7.29(2H,双重峰,J=8Hz);

7.10-6.82(4H,多重峰);

6.57-6.55(1H,多重峰);

25 6.38-6.36(1H,多重峰);

3.03(3H,单峰);

2.29(3H,单峰);

2.24(3H,单峰)。

30

实施例 9

1-(4-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯
(化合物 1-37)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 4-甲基苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末, 熔点 112-114 °C。第一步化合物(白色粉末)的产率为 97%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 98%, 和第三步的产率为 19%。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.74(2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.28(2H,双重峰,J=9Hz);
- 10 7.16(2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.05(2H,双重峰,J=8Hz);
- 6.97(1H,多重峰);
- 6.57-6.56(1H,多重峰);
- 6.39-6.37(1H,多重峰);
- 15 3.03(3H,单峰);
- 2.39(3H,单峰)。

实施例 10

1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯
(化合物 1-57)

20

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 3,4-二氯苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为白色粉末, 熔点 139-142 °C。第一步化合物(白色粉末)的产率为 91%, 第二步化合物(白色粉末)的产率为 93%, 和第三步的产率为 41%。

25 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.83 (2H,双重峰,J=8Hz);
- 7.43-7.36(4H,多重峰);
- 6.96-6.91(4H,多重峰);
- 6.58-6.57 (1H,多重峰);
- 30 6.43-6.41(1H,多重峰);

3.06(3H,单峰)。

实施例 11

1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-41)

按与实施例 1 三个步骤 1(i), 1(ii)和 1(iii)所述的类似的方法, 但是采用 3,4-亚甲二氧基苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末, 熔点 172-175 °C。第一步化合物(浅黄色粉末)的产率为 95%, 第二步化合物(灰色粉末)的产率为 91%, 和第三步的产率为 29%。

10 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.77 (2H,双重峰,J=9Hz);

7.31(2H,双重峰,J=9Hz);

6.93(1H,单峰);

6.78(1H,双重峰,J=8Hz);

15 6.66(2H,双重峰,J=8Hz);

6.55(1H,单峰);

6.37-6.35(1H,多重峰);

6.03(2H,单峰);

3.05(3H,单峰)。

20

实施例 12

1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-34)

按与实施例 1(iii)所述类似的方法, 但是采用异丁烯醛代替丙烯醛, 得到
25 标题化合物, 为浅黄色粉末(产率 21%), m.p.154-160 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.72(2H,双重峰,J=8Hz);

7.25(2H,双重峰,J=8Hz);

7.09-7.03(2H,多重峰);

30 6.89-6.84(2H,多重峰);

- 6.73(1H,单峰);
 6.41(1H,双重峰,J=2Hz);
 3.83(3H,单峰);
 3.03(3H,单峰);
 5 2.18(3H,单峰)。

实施例 13

2-(4-氟苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯 (化合物 2-62)

10 13(i)N-(4-氟亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

按与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-氟苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺作为起始原料,得到标题化合物,为白色粉末(产率 63%)。

核磁共振谱(270MHz,六氘丙酮) δ ppm:

- 8.64(1H,单峰);
 15 8.12-8.03(2H,多重峰);
 7.93(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.40-7.28(4H,多重峰);
 6.57(2H,单峰)。

13(ii) α -(4-氟苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

- 20 按与实施例 1(ii)所述类似的方法,但是采用 N-(4-氟亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺[按上面步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物作为起始原料,可以制备标题化合物,为白色粉末(产率 95%)。

核磁共振谱(270MHz,六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.75(2H,双重峰,J=9Hz)
 25 7.66-7.55(2H,多重峰);
 7.20-7.10(2H,多重峰);
 6.81(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.71(1H,双重峰,J=8Hz);
 6.35(2H,单峰);
 30 5.61(1H,双重峰,J=8Hz)。

13(iii)2-(4-氟苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按与实施例 1(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-氟苯基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈[按上面步骤(ii)所述制备]和丙烯醛作为起始原料,可以制备标题化合物,为棕色粉末(产率 11%), m.p.198-199 °C。

5 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.88(2H,双重峰,J=9Hz);

7.26(2H,双重峰,J=9Hz);

7.14-7.04(2H,多重峰);

7.00-6.90(3H,多重峰);

10 6.95-6.87(2H,多重峰);

4.87(2H,单峰)。

质谱(EI)m/z:316[M⁺]

实施例 14

15 2-(4-氟苯基)-3-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 2-64)

按与实施例 13(iii)所述类似的方法,但是采用巴豆醛代替丙烯醛,可以制备标题化合物,为白色粉末(产率 19%), m.p.187-188 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

20 7.81(2H,双重峰,J=9Hz);

7.15(2H,双重峰,J=9Hz);

7.10-6.95(2H,双重峰);

6.90(2H,双重峰,J=3Hz);

6.29(2H,双重峰,J=3Hz);

25 4.78(2H,单峰);

2.14(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:330[M⁺]

实施例 15

2-(4-氟苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

30 (化合物 2-63)

按与实施例 13(iii)所述类似的方法,但是采用异丁烯醛代替丙烯醛,可以制备标题化合物,为浅黄色粉末(产率 24%), m.p.168-170 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.85(2H,双重峰,J=9Hz);
- 5 7.21(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.12-7.03(2H,多重峰);
- 7.00-6.89(2H,多重峰);
- 6.74(1H,单峰);
- 6.27(1H,单峰);
- 10 4.82(2H,单峰);
- 2.18(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:330[M⁺].

实施例 16

- 15 2-(4-甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 2-87)

16(i)N-(4-甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

按与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-甲基苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺作为起始原料,得到标题化合物,为白色粉末(产率 91%)。

- 20 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

8.60(1H,单峰);
7.90-7.81(4H,多重峰);
7.42-7.32(4H,多重峰);
2.40(3H,单峰)。

- 25 16(ii) α-(4-甲基苯基)-α-(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

按与实施例 1(ii)所述类似的方法,但是采用 N-(4-甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺[按上面步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物作为起始原料,制备标题化合物,为白色粉末(产率 94%)。

核磁共振谱(270MHz,六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 30 7.70(2H,双重峰,J=9Hz);

- 7.48(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.26(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.68(1H,双重峰,J=8Hz);
 6.84(2H,双重峰,J=9Hz);
 5 6.72(2H,单峰);
 5.67(1H,双重峰,J=8Hz);
 2.38(3H,单峰)。

16(iii)2-(4-甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

- 按与实施例 1(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-甲基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈[按上面步骤(ii)所述制备]和丙烯醛作为起始原料,制备标题化
 10 合物,为棕色粉末(产率 13%), m.p.183-184 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.87(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.28(2H,双重峰,J=9Hz);
 15 7.09-6.98(4H,多重峰);
 6.96-6.93(1H,多重峰);
 6.44-6.38(2H,多重峰);
 4.81(2H,单峰)
 2.33(3H,单峰)。

- 20 质谱(EI)m/z:313[(M+H)⁺].

实施例 17

3-甲基-2-(4-甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基)吡咯

(化合物 2-88)

- 按与实施例 16(iii)所述类似的方法,但是采用巴豆醛代替丙烯醛,制备标
 25 题化合物,为棕色无定形物(产率 33%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.79(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.16(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.09(2H,双重峰,J=9Hz);
 30 6.97(2H,双重峰,J=9Hz);

6.89(1H,双重峰,J=3Hz);

6.28(1H,双重峰,J=3Hz);

4.83(2H,单峰);

2.34(3H,单峰);

2.15(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:326[M⁺]。

实施例 18

4-甲基-2-(4-甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基)吡咯

(化合物 2-89)

按与实施例 16(iii)所述类似的方法,但是采用异丁烯醛代替丙烯醛,制备标题化合物,为浅棕色粉末(产率 5%), mp.175-176°C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.84(2H,双重峰,J=9Hz);

7.23(2H,双重峰,J=9Hz);

7.08-6.97(4H,多重峰);

6.73(1H,双重峰,J=2Hz);

6.27(1H,双重峰,J=2Hz);

4.79(2H,单峰);

2.32(2H,单峰);

2.18(2H,单峰)。

实施例 19

1-(4-氟苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-73)

19(i)4-氟-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺

按与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-氨磺酰基苯甲醛和 4-氟苯胺作为起始原料,得到标题化合物,为棱形晶体(产率 25%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

8.74(1H,单峰);

8.11(2H,双重峰,J=8Hz);

7.96(2H,双重峰,J=9Hz);

7.50(2H,单峰);

7.43-7.25(4H,多重峰)。

5 19(ii) α -(4-氟苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈

按与实施例 1(ii)所述类似的方法,但是采用 4-氟-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺 [按上面步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物作为起始原料,制备标题化合物,为浅黄色粉末(产率 83%)。

核磁共振谱(270MHz,六氘二甲亚砜) δ ppm:

10 7.93(2H,双重峰,J=9Hz)

7.76(2H,双重峰,J=8Hz);

7.45(2H,单峰);

7.05 (2H,三重峰,J=9Hz);

6.73-6.85(3H,多重峰);

15 6.12(1H,双重峰,J=10Hz)。

质谱(EI)m/z:279[M⁺].

19(iii) 1-(4-氟苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按与实施例 1(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-氟苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈 [按上面步骤(ii)所述制备]和丙烯醛作为起始原料,制备标题化合物,为白色粉末(产率 48%), m.p.160-161 °C。

核磁共振谱(270MHz,六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.67(2H,单峰,J=8Hz);

7.32-7.22(8H,多重峰);

7.14(1H,三重峰,J=2Hz);

25 6.59(1H,双双重峰,J=4 & 2Hz);

6.36(1H,三重峰,J=3Hz)。

质谱(EI)m/z:316[M⁺].

实施例 20

30 1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-74)

按与实施例 19(iii)所述类似的方法,但是采用异丁烯醛代替丙烯醛,制备标题化合物,为白色粉末(产率 62%), m.p.126-127 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 5 7.87(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.39-7.17(6H,多重峰);
 6.86(1H,单峰);
 6.53(1H,单峰);
 4.93(2H,单峰);
 10 2.32(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:330[M⁺].

实施例 212-(4-氟苯基)-3-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯15 (化合物 2-8)21(i)N-(4-氟亚苄基)-4-甲硫基苯胺

按与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-氟苯甲醛和 4-甲硫基苯胺作为起始原料,得到标题化合物,为浅黄色针状晶体(产率 87%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 20 8.43(1H,单峰);
 7.94-7.86 (2H,多重峰);
 7.33-7.27(2H,多重峰);
 7.21-7.12(4H,多重峰);
 2.52(3H,单峰)。

25 21(ii) α-(4-氟苯基)-α-(4-甲硫基苯胺基)乙腈

按与实施例 1(ii)所述类似的方法,但是采用 N-(4-氟亚苄基)-4-甲硫基苯胺[按上面步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物作为起始原料,制备标题化合物,为浅黄色粉末(产率 96%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 30 7.63-7.54(2H,多重峰);

7.27(2H,双重峰,J=9Hz)
 7.21-7.12(2H,多重峰);
 6.73(2H,双重峰,J=9Hz);
 5.40(1H,双重峰,J=9Hz);
 4.01(1H,双重峰,J=9Hz);
 2.45(3H,单峰)。

21(iii)2-(4-氟苯基)-3-甲基-1-(4-甲硫基苯基)吡咯

在氮气气氛中将 2.00g(7.3mmol) α -(4-氟苯基)- α -(4-甲硫基苯胺基)乙腈
 [如上述步骤(ii)所述制备]的 15ml 四氢呋喃溶液冷却到-78 °C,并向所得的溶
 液中加入 0.67ml(8.1mmol)的巴豆醛。然后向混合物中滴加入 8.10ml(8.1mmol)
 的 1.0M 二(三甲基甲硅烷基)氨基锂溶液并在-78 °C搅拌所得的混合物,然后将
 混合物搅拌过夜并使混合物自然升温到室温。通过减压蒸馏除去四氢呋喃并
 向残留物中加入乙酸乙酯。用饱和氯化铵水溶液,水和饱和氯化钠水溶液按顺
 序洗涤所得的混合物。分离有机层,用无水硫酸镁干燥并通过减压蒸馏除去溶
 剂。将所得的残留物溶于 20ml 二氯乙烷中并分几次向得到的溶液中加入
 3.98g(16.2mmol)70%间氯过苯甲酸,同时冰浴冷却。冰浴冷却下搅拌混合物 30
 分钟。搅拌完后用二氯甲烷稀释反应混合物,然后按顺序用 10%w/v 硫代硫酸
 钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液各洗涤两次。之后分离有机层,用无水硫酸镁
 干燥并通过减压蒸馏除去溶剂。在 150 °C加热残留物 2 小时,之后通过硅胶柱
 色谱纯化,采用体积比 2:1 的己烷和乙酸乙酯混合物为洗脱剂洗脱,得到
 0.36g(产率 15%)的标题化合物,为白色粉末, m.p.157-158 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.83(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.20(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.10-6.95(4H,多重峰);
 6.91(1H,双重峰,J=3Hz);
 6.30(1H,双重峰,J=3Hz);
 3.06(3H,单峰);
 2.14(3H,单峰)

质谱(EI)m/z:329[M⁺].

实施例 22

2-(4-氟苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 2-3)

- 5 按与实施例 21(iii)所述类似的方法, 但是采用丙烯醛代替巴豆醛, 制备标题化合物, 为白色粉末(产率 7%), m.p.195-196 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.90(2H,双重峰,J=9Hz);
7.31(2H,双重峰,J=9Hz);
10 7.13-7.05(2H,多重峰);
7.01-6.92(3H,多重峰);
6.46-6.40(2H,多重峰);
3.08(3H,单峰)

质谱(EI)m/z:315[M⁺].

15

实施例 23

2-(4-氟苯基)-4-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 2-11)

- 按与实施例 21(iii)所述类似的方法, 但是采用异丁烯醛代替巴豆醛, 制备
20 标题化合物, 为白色粉末(产率 36%), m.p.151-154 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.87(2H,双重峰,J=9Hz);
7.26(2H,双重峰,J=9Hz);
7.12-7.03(2H,多重峰);
25 7.00-6.92(2H,多重峰);
6.76(1H,双重峰,J=2Hz);
6.28(1H,双重峰,J=2Hz);
3.08(3H,单峰);
2.18(3H,单峰)

- 30 质谱(EI)m/z:329[M⁺].

实施例 24

3-乙基-2-(4-氟苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (化合物 2-9)

5 按与实施例 21(iii)所述类似的方法, 但是采用 2-戊烯醛代替巴豆醛, 制备标题化合物, 为白色粉末(产率 15%), m.p.107-108 °C.

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.82(2H, 双重峰, J=9Hz);

7.21-6.93(7H, 多重峰);

10 6.36(1H, 双重峰, J=3Hz);

3.05(3H, 单峰);

2.50(2H, 四重峰, J=8Hz);

1.19(3H, 三重峰, J=8Hz)。

质谱(EI)m/z:343[M⁺].

15

实施例 25

2-(4-氟苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)-3-丙基吡咯 (化合物 2-10)

按与实施例 21(iii)所述类似的方法, 但是采用 2-己烯醛代替巴豆醛, 制备
20 标题化合物, 为白色棱形晶体(产率 20%), m.p.116-117 °C.

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.82(2H, 双重峰, J=9Hz);

7.19(2H, 双重峰, J=9Hz);

7.06-6.92(5H, 多重峰);

25 6.33(1H, 双重峰, J=3Hz);

3.05(3H, 单峰);

2.44(2H, 三重峰, J=8Hz);

1.63-1.56(2H, 多重峰);

0.92(3H, 三重峰, J=7Hz)。

30 质谱(EI)m/z:357[M⁺].

实施例 26

2-(4-氯苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (化合物 2-23)

5 26(i) N-(4-氯亚苄基)-4-甲硫基苯胺

按与实施例 1(i)所述类似的方法, 但是采用 4-氯苯甲醛和 4-甲硫基苯胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为浅黄色针状晶体(产率 94%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 8.43(1H,单峰);
- 10 7.83(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.45(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.30(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.18(2H,双重峰,J=9Hz);
- 2.51(3H,单峰)。

15 26(ii) α -(4-氯苯基)- α -(4-甲硫基苯胺基)乙腈

按与实施例 1(ii)所述类似的方法, 但是采用 N-(4-氯亚苄基)-4-甲硫基苯胺[按上面步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物作为起始原料, 制备标题化合物, 为浅黄色粉末(产率 84%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 20 7.55(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.44(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.27(2H,双重峰,J=9Hz);
- 6.72(2H,双重峰,J=9Hz);
- 5.40(1H,双重峰,J=9Hz);
- 25 4.02(1H,双重峰,J=9Hz);
- 2.45(3H,单峰)

26(iii) 2-(4-氯苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 按与实施例 21(iii)所述类似的方法, 但是采用 α -(4-氯苯基)- α -(4-甲硫基苯胺基)乙腈[按上面步骤(ii)所述制备]和丙烯醛作为起始原料, 制备标题化合物, 为橙色粉末(产率 32%), m.p.203-205 °C
- 30

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.91(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.32(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.23(2H,双重峰,J=9Hz);
 5 7.05(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.00-6.97(1H,多重峰);
 6.48-6.45(1H,多重峰);
 6.44-6.40(1H,多重峰);
 3.09(3H,单峰)。

10 质谱(EI)m/z:331[M⁺].

实施例 27

2-(4-氯苯基)-3-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 2-24)

- 15 按与实施例 26(iii)所述类似的方法,但是采用巴豆醛代替丙烯醛,制备标题化合物,为浅黄色粉末(产率 21%), m.p.173-174 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.84(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.27(2H,双重峰,J=9Hz);
 20 7.21(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.01(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.92(1H,双重峰,J=9Hz);
 6.30(1H,双重峰,J=3Hz);
 3.07(3H,单峰);
 25 2.15(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:345[M⁺].

实施例 28

2-(4-甲氧基苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 2-20)

30

28(i)N-(4-甲氧基亚苄基)-4-甲硫基苯胺

按与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-甲氧基苯甲醛和 4-甲硫基苯胺作为起始原料,得到标题化合物,为浅黄色粉末(产率 100%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 5 8.39(1H,单峰);
 7.84(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.29(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.16(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.98 (2H,双重峰,J=9Hz);
10 3.88(3H,单峰);
 2.51(3H,单峰)。

28(ii) α -(4-甲氧基苯基)- α -(4-甲硫基苯胺基)乙腈

- 按与实施例 1(ii)所述类似的方法,但是采用 N-(4-甲氧基亚苄基)-4-甲硫基苯胺[按上面步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物作为起始原料,制备标题化合物,为浅棕色粉末(产率 92%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.47 (2H,双重峰,J=9Hz);
 7.27(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.97(2H,双重峰,J=9Hz);
20 6.73(2H,双重峰,J=9Hz);
 5.34(1H,双重峰,J=9Hz);
 3.97(1H,双重峰,J=9Hz);
 3.84(3H,单峰)
 2.45(3H,单峰)。

25 28(iii)2-(4-甲氧基苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

按与实施例 21(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-甲氧基苯基)- α -(4-甲硫基苯胺基)乙腈[按上面步骤(ii)所述制备]和丙烯醛作为起始原料,制备标题化合物,为白色粉末(产率 9%),熔点 183-184 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 30 7.88(2H,双重峰,J=9Hz);

- 7.32(2H,双重峰,J=9Hz);
7.05(2H,双重峰,J=9Hz);
7.98-7.93(1H,多重峰);
6.80(2H,双重峰,J=9Hz);
5 6.43-6.37(2H,多重峰)
3.80(3H,单峰);
3.08(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:327[M⁺].

10

实施例 29

2-(4-甲基苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (化合物 2-25)

29(i)N-(4-甲基亚苄基)-4-甲硫基苯胺

- 按与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-甲基苯甲醛和 4-甲硫基苯胺
15 作为起始原料,得到标题化合物,为浅黄色粉末(产率 96%)。

质谱(EI)m/z:241[M⁺].

29(ii) α-(4-甲基苯基)-α-(4-甲硫基苯胺基)乙腈

- 按与实施例 1(ii)所述类似的方法,但是采用 N-(4-甲基亚苄基)-4-甲硫基苯
胺[按上面步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物作为起始原料,制备标题
20 化合物,为浅黄色粉末(产率 73%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.47 (2H,双重峰,J=9Hz);
7.27(4H,双重峰,J=9Hz);
6.73 (2H,双重峰,J=9Hz);
25 5.36(1H,双重峰,J=8Hz);
3.99(1H,双重峰,J=8Hz);
2.44(3H,单峰)
2.40(3H,单峰)。

29(iii)2-(4-甲基苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 30 按与实施例 21(iii)所述类似的方法,但是采用 α-(4-甲基苯基)-α-(4-甲硫

基苯胺基)乙腈[按上面步骤(ii)所述制备]和丙烯醛作为起始原料, 制备标题化合物, 为黄色粉末(产率 16%), m.p.186-187 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.88(2H,双重峰,J=9Hz);
 5 7.32(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.10-6.94(5H,多重峰);
 6.45-6.39(2H,多重峰);
 3.08(3H,单峰);
 2.33(3H,单峰)。
 10 质谱(EI)m/z:311[M⁺].

实施例 30

2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (化合物 2-21)

15 30(i) α-(4-甲氧基苯基)-α-(4-甲基磺酰基苯胺基)乙腈

- 将 6.41g(20.3mmol) α-(4-甲氧基苯基)-α-(4-甲基磺基苯胺基)乙腈[如上述实施例 28(ii)所述制备] 溶于 160ml 二氯乙烷中, 并在冰浴冷却下向所得的溶液中分几次加入 12.23g (49.8mmol) 70%间氯过苯甲酸。然后搅拌所得的混合物 30 分钟, 之后用二氯甲烷稀释反应混合物并按顺序用 10%w/v 硫代硫酸
 20 钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液各洗涤 1 次; 然后对两次的洗液按同样的顺序重复这一步骤。分离有机层, 用无水硫酸镁干燥并通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化得到的残留物, 采用体积比 1:2 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得到 3.65g 标题化合物(产率 51%), 为浅黄色粉末。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 25 7.83(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.50(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.99(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.83(2H,双重峰,J=9Hz);
 5.43(1H,双重峰,J=8Hz);
 30 4.56(1H,双重峰,J=8Hz);

3.85(3H,单峰);

3.03(3H,单峰)。

30(ii)2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

根据与实施例 1(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-甲氧基苯基)- α -(4-甲基磺酰基苯胺基)乙腈[按前述步骤(i)制备]和巴豆醛作为起始原料,得到标题化合物,为橙色粉末(产率 40%), m.p.131-132 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.81(2H,双重峰,J=9Hz);

7.21(2H,双重峰,J=9Hz);

10 7.01(2H,双重峰,J=9Hz);

6.89(1H,双重峰,J=3Hz);

6.84(1H,双重峰,J=3Hz);

6.29(1H,双重峰,J=3Hz);

3.81(3H,单峰);

15 3.05(3H,单峰);

2.14(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:341[M⁺].

实施例 31

20 3-甲基-2-(4-甲基苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 2-26)

31(i) α -(4-甲基苯基)- α -(4-甲基磺酰基苯胺基)乙腈

根据与实施例 30(i)所述类似的方法,但是采用 α -(4-甲基苯基)- α -(4-甲基磺基苯胺基)乙腈[如实施例 29(ii)所述制备]和间氯过苯甲酸作为起始原料,得到标题化合物,为白色粉末(产率 93%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.83(2H,双重峰, J=9Hz);

7.47(2H,双重峰, J=9Hz);

7.30(2H,双重峰, J=9Hz);

30 6.84(2H,双重峰, J=9Hz);

5.45(1H,双重峰, J=8Hz);

4.55(1H,双重峰, J=8Hz);

3.03(3H,单峰);

2.41(3H,单峰)。

5 31(ii)3-甲基-2-(4-甲基苯基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

根据与实施例 1(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-甲基苯基)- α -(4-甲基磺酰基苯胺基)乙腈[按前述步骤(i)制备]和巴豆醛作为起始原料,得到标题化合物,为浅褐色粉末(产率 46%), m.p.158-160 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

10 7.81(2H,双重峰, J=9Hz);

7.21(2H,双重峰, J=9Hz);

7.10 (2H,双重峰, J=9Hz);

6.97 (2H,双重峰, J=9Hz);

6.90(1H,双重峰, J=3Hz);

15 6.29(1H,双重峰, J=3Hz);

3.05(3H,单峰);

2.35(3H,单峰);

2.15(3H,单峰)。

质谱(FAB)m/z:326[(M+H)⁺]。

20 “FAB”表示“快速原子轰击”。

实施例 32

2-(4-二氟甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 2-37)

25 32(i) α -(4-二氟甲氧基苯基)- α -(4-甲硫基苯胺基)乙腈

根据与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-二氟甲氧基苯甲醛和 4-甲基硫代苯胺作为起始原料,可以得到 N-(4-二氟甲氧基亚苄基)-4-甲硫基苯胺,产率 91%。然后使该苯胺化合物与三甲基甲硅烷基氰化物按实施例(ii)所述类似的方式进行反应,得到标题化合物,为浅黄色粉末(产率 80%)。

30 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.61(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.27(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.22(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.73(2H,双重峰,J=9Hz);
 5 6.56(1H,三重峰,J=73Hz);
 5.41(1H,双重峰,J=9Hz);
 4.01(1H,双重峰,J=9Hz);
 2.45(3H,单峰)。

32(ii) α -(4-二氟甲氧基苯基)- α -(4-甲基磺酰基苯胺基)乙腈

- 10 根据与实施例 30(i)所述类似的方法,但是采用 α -(4-二氟甲氧基苯基)- α -(4-甲基磺酰基苯胺基)乙腈[如前面步骤(i)所述制备]和间氯过苯甲酸作为起始原料,得到标题化合物,为浅黄色粉末(产率 89%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.84(2H,双重峰,J=9Hz);
 15 7.61(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.25(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.84(2H,双重峰,J=9Hz);
 6.57(1H,三重峰,J=73Hz);
 5.51(1H,双重峰,J=8Hz);
 20 4.60(1H,双重峰,J=8Hz);
 3.03(3H,单峰)。

32(iii) 2-(4-二氟甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 根据与实施例 1(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-二氟甲氧基苯基)- α -(4-甲基磺酰基苯胺基)乙腈[按前述步骤(ii)制备]和巴豆醛作为起始原料,得到
 25 标题化合物,为白色粉末(产率 31%), m.p.98-99 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.83(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.21(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.12-7.02(4H,多重峰);
 30 6.91(1H,双重峰,J=3Hz);

6.54(1H,三重峰,J=74Hz);

6.30(1H,双重峰,J=3Hz);

3.06(3H,单峰);

2.15(3H,单峰)。

5 质谱(EI)m/z:377[M⁺].

实施例 33

1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-3)

10 33(i) α -(4-氟苯胺基)- α -(4-甲基磺基苯基)乙腈

根据与实施例 1(i)所述类似的方法,但是采用 4-甲基磺基苯甲醛和 4-氟苯胺作为起始原料,得到 4-氟-N-(4-甲基磺基亚苄基)苯胺,产率 89%。然后使该苯胺化合物与三甲基甲硅烷基氰化物按实施例(ii)所述类似的方式进行反应,得到标题化合物,为浅黄色粉末(产率 47%)。

15 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.50(2H,双重峰,J=9Hz);

7.31(2H,双重峰,J=9Hz);

6.98(2H,三重峰,J=9Hz);

6.73(2H,双双重峰,J=9 & 4Hz);

20 5.33(1H,双重峰,J=9Hz);

3.92(1H,双重峰,J=9Hz);

2.51(3H,单峰)。

33(ii) 1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

根据与实施例 21(iii)所述类似的方法,但是采用 α -(4-氟苯胺基)- α -(4-甲基磺基苯基)乙腈[如前面步骤(i)所述制备]和丙烯醛作为起始原料,制备标题化合物,为黄色粉末(产率 7%), m.p.145-147 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.77(2H,双重峰,J=9Hz);

7.27(2H,双重峰,J=9Hz);

30 7.18-7.04(4H,多重峰);

6.96(1H,双双重峰,J=3 & 2Hz);

6.58(1H,双双重峰,J=4 & 2Hz);

6.40(1H,双双重峰,J=4 & 3Hz);

3.04(3H,单峰)。

5 质谱(EI)m/z:315[M⁺].

实施例 34

1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-15)

10 根据与实施例 33(ii)所述类似的方法,但是采用异丁烯醛代替丙烯醛,得到标题化合物,为白色粉末(产率 4%),m.p.127-130 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.75(2H,双重峰,J=9Hz);

7.24(2H,双重峰,J=9Hz);

15 7.15-7.03(4H,多重峰);

6.74(1H,双重峰,J=2Hz);

6.42(1H,双重峰,J=2Hz);

3.04(3H,单峰);

2.18(3H,单峰)。

20 质谱(EI)m/z:329[M⁺].

实施例 35

5-溴-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-6)

25 将 0.32g (1.0mmol) 1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (如实施例 33 所述制备)溶于 10ml 无水四氢呋喃中并向所得的溶液中加入 0.18g(1.0mmol)N-溴代琥珀酰亚胺,同时冰浴进行冷却。然后在冰浴冷却下搅拌混合物 1 小时和再在室温搅拌 1 小时,完成后,向混合物中加入水并用二氯甲烷提取所得的混合物。用无水硫酸镁干燥有机层,通过减压蒸馏除去溶剂。

30 通过硅胶柱色谱纯化所得的残留物和用体积比 1:3 乙酸乙酯和己烷混合物进

行洗脱, 得到 0.28g 标题化合物, 为白色粉末(产率 70%), m.p.174-176 °C

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.73(2H,双重峰,J=9Hz);

7.23-7.09(6H,多重峰);

5 6.57(1H,双重峰, J=4Hz);

6.44(1H,双重峰,J=4Hz);

3.02(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:393[M⁺].

10

实施例 36

5-溴-1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-18)

根据与实施例 35 所述类似的方法, 但是采用 1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 34 所述制备)和 N-溴代琥珀酰亚胺作为起始原

15 料, 得到标题化合物, 为白色粉末(产率 30%), m.p.158-159 °C

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.71(2H,双重峰,J=9Hz);

7.19-7.11(6H,多重峰);

6.49(1H,单峰);

20 3.02(3H,单峰);

2.15(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:407[M⁺].

实施例 37

25

5-氯-1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-17)

根据与实施例 35 所述类似的方法, 但是采用 N-氯琥珀酰亚胺代替 N-溴琥珀酰亚胺作为起始原料, 得到标题化合物, 为白色粉末(产率 58%), m.p.151-154 °C。

30 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.71(2H,双重峰,J=9Hz);

7.20-7.05(6H,多重峰);

6.44(1H,单峰);

3.02(3H,单峰)。

5 质谱(EI)m/z:363[M⁺]

实施例 38

5-氯-1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-75)

10 按与实施例 37 所述的同样的方式氯化 1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯(如实施例 20 所述制备), 得到标题化合物, 为白色棱形晶体(产率 67%), m.p.119-120 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.63(2H,双重峰,J=9Hz);

15 7.33-7.17(8H,多重峰);

6.55(1H,单峰);

2.10(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:364[M⁺]

20 实施例 39

5-氯-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-5)

按与实施例 37 所述的同样的方式氯化 1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 33 所述制备), 得到标题化合物, 为白色粉末(产率 86%),
25 m.p.180-182 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.73(2H,双重峰,J=9Hz);

7.23-7.09(6H,多重峰);

6.54(1H,双重峰,J=4Hz);

30 6.32(1H,双重峰,J=4Hz)

3.02(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z: 349[M⁺].

实施例 40

1-(4-氟苯基)-5-碘-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-7)

根据与实施例 35 所述类似的方法,但是采用 N-碘代琥珀酰亚胺代替 N-溴代琥珀酰亚胺,得到标题化合物,为黄色粉末(产率 51%), m.p.174-176 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

10 7.73(2H,双重峰,J=9Hz);

7.22-7.12(6H,多重峰);

6.63(1H,双重峰,J=4Hz);

6.59(1H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$)

3.02(3H,单峰)。

15 质谱(EI)m/z: 441[M⁺].

实施例 41

5-氟-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-4)

20 将 0.90g(2.7mmol)1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 33 所述制备)溶于聚乙烯制反应容器中的 10ml 乙腈中, 在 0℃, 搅拌下向所得的溶液中加入 0.46g(2.7mmol)二氟化氙。然后使反应混合物的温度回到室温, 并在室温搅拌混合物 20 小时, 完成后, 向混合物中加入 20ml 饱和碳酸钠水溶液, 然后用乙酸乙酯提取。先用饱和碳酸钠水溶液, 然后用水洗涤有机层, 之后用
25 无水硫酸镁干燥。然后通过减压蒸馏除去溶剂, 通过硅胶色谱纯化得到的残留物并用体积比 3:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物进行洗脱得到 0.32g 标题化合物, 为白色棱形晶体(产率 34%), m.p.140-141℃。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.74(2H,双重峰,J=9Hz);

30 7.26-7.15(6H,多重峰);

6.41(1H,双双重峰,J=6 & 4Hz);

5.76(1H,三重峰, J=4Hz);

3.03(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:333[M⁺].

5

实施例 42

5-氟-1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-16)

按与实施例 41 所述类似的方法,但是采用 1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (如实施例 34 所述制备),得到标题化合物,为白色粉末(产率 10%), m.p.109-110 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.71(2H,双重峰,J=9Hz);

7.19-7.10(6H,多重峰);

15 6.30(1H,双重峰,J=6Hz);

3.02(3H,单峰);

2.08(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:347[M⁺].

20

实施例 43

1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-8)

43(i)2-(4-甲基磺基苯甲酰甲基)乙酰乙酸甲酯

在氮气气氛下将 2.28g(19.7mmol)的乙酰乙酸甲酯溶于 40ml 2-甲基-2-丙醇中,并向所得的溶液中加入 2.21g(19.7mmol)叔丁醇钾。然后在室温搅拌反应混合物 1 小时,向所得的混合物中滴加入 4.82g(19.7mmol)4-甲基磺基苯甲酰甲基溴化物的 30ml 苯溶液,然后在 60 °C 搅拌所得的混合物 3 小时,之后冷却。将其倾入到冰水中并用乙酸乙酯提取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机提取物,然后用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化得到的残留物并用体积比 1:4 的乙酸乙酯和己烷的混合物进行洗脱,得到 4.42g(产率

30

80%)的标题化合物, 为浅黄色粉末。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.89(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.27(2H,双重峰,J=9Hz);
- 5 4.23(1H,双双重峰, J=8 & 6 Hz);
- 3.78(3H,单峰);
- 3.69(1H,双双重峰,J=18 & 8Hz);
- 3.48(1H,双双重峰,J=18 & 6Hz);
- 2.53(3H,单峰);
- 10 2.44(3H,单峰)。

43(ii)2-(4-甲基磺酰基苯甲酰甲基)乙酰乙酸甲酯

- 在冰冷却下将 4.42g(15.8mmol) 2-(4-甲硫基苯甲酰甲基)乙酰乙酸甲酯[如前面步骤(i)制备]溶于 150ml 二氯甲烷中, 并向得到的溶液中加入 7.77g(31.5mmol)70%间氯过苯甲酸, 在室温搅拌混合物 1 小时, 然后向混合物
- 15 中加入 30ml 10%w/v 硫代硫酸钠水溶液, 并剧烈振荡混合物, 之后混合物分成液相。分离有机层并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤按此顺序洗涤, 之后在无水硫酸镁上干燥并通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残留物和用体积比 1:1 的乙酸乙酯和己烷的混合物进行洗脱, 得到 3.65g 标题化合物(产率 74%), 为浅黄色粉末。

- 20 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 8.16(2H,双重峰,J=9Hz);
- 8.07(2H,双重峰,J=9Hz);
- 4.26(1H,双双重峰, J=8 & 6 Hz);
- 3.80(3H,单峰);
- 25 3.75(1H,双双重峰,J=19 & 8Hz);
- 3.52(1H,双双重峰,J=19 & 6Hz);
- 3.09(3H,单峰);
- 2.46(3H,单峰)。

43(iii)1-(4-氟苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 30 将 3.00g(9.6mmol)的 2-(4-甲基磺酰基苯甲酰甲基)乙酰乙酸甲酯[如步骤(ii)

所述制备]溶于 100ml 乙酸中并向所得的溶液中加入 0.97g(8.7mmol)的 4-氟苯胺。然后加热回流得到的混合物 5 小时,之后通过减压蒸馏除去溶剂,向所得的残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并用乙酸乙酯提取混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机提取物,然后用无水硫酸镁干燥。通过减压蒸馏除去溶剂,通过硅胶柱色谱纯化残留物并用体积比 1:2 的乙酸乙酯和己烷的混合物进行洗脱,得到 3.10g 标题化合物,为白色粉末(产率 92%),m.p.154-155 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.73(2H,双重峰,J=9Hz);
7.21-7.12(6H,多重峰);
10 6.94(1H,单峰);
3.87(3H,单峰);
3.02(3H,单峰);
2.41(3H,单峰)。

质谱(EI)m/z:387[M⁺].

15 43(iv)1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

将 1.00g(2.6mmol)的 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如步骤(iii)所述制备]悬浮于 20ml 乙醇中,并向所得的悬浮液中加入 2.5ml 20%氢氧化钾水溶液。然后加热回流混合物 15 小时,完成后冷却混合物并加入二乙醚。振荡混合物并分离液相。向水层中加入 3N 盐酸水溶液使之呈酸性,然后用乙酸乙酯提取该层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机提取物,之后用无水硫酸镁干燥和通过减压蒸馏除去溶剂,得到 0.92g 羧酸,水解产物。

将 0.92g 羧酸悬浮于 12ml 甘油中并在 200 °C 搅拌所得的悬浮液 30 分钟,之后将反应混合物倾入到冰水中并用乙酸乙酯提取得到的混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机提取物,之后用无水硫酸镁干燥和通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得的残留物并用体积比为 1:4 的乙酸乙酯和己烷的混合物进行洗脱得到 0.55g(产率 65%)标题化合物,为白色粉末,m.p.110-112 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

30 7.68(2H,双重峰,J=9Hz);
7.20-7.08(6H,多重峰);

6.51(1H,双重峰,J=4Hz);

6.13(1H,双重峰,J=4Hz);

3.01(3H,单峰);

2.01(3H,单峰)。

5 质谱(EI)m/z:329[M⁺].

实施例 44

5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (化合物 1-14)

10 44(i)4,4,4-三氟-2-(4-甲基磺基苯甲酰甲基)乙酰乙酸乙酯

根据与实施例 43(i)所述类似的方法,但是采用 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯代替乙酰乙酸甲酯,得到标题化合物,为浅黄色粉末(产率 30%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.87(2H,双重峰,J=9Hz);

15 7.28(2H,双重峰,J=9Hz);

4.54(1H,双双重峰,J=10 & 5Hz);

4.26(2H,四重峰,J=7Hz);

3.84(1H,双双重峰,J=18 & 10Hz);

3.68(1H,双双重峰,J=18 & 5Hz);

20 2.53(3H,单峰);

1.29(3H,三峰,J=7Hz)。

44(ii)5,5,5-三氟-1-(4-甲基磺基苯基)戊烷-1,4-二酮

将 1.65g(4.7mmol)的 4,4,4-三氟-2-(4-甲基磺基苯甲酰甲基)乙酰乙酸乙酯[如步骤(i)所述制备]溶于 15ml 二甲基甲酰胺中,并向所得的溶液中加入 85 μl(4.7mmol)水和 0.20g(4.7mmol)氯化锂。然后在 140 °C 搅拌混合物 1 小时,之后倾入到冰水中并用乙酸乙酯提取所得的混合物。用水洗涤有机提取物,然后用无水硫酸镁干燥。通过减压蒸馏除去溶剂,通过硅胶柱色谱纯化残留物并用体积比 3:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物进行洗脱,得到标题化合物 0.26g(产率 20%),为浅黄色粉末。

30 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.89(2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.28(2H,双重峰,J=9Hz);

3.38(2H,三重峰,J=6Hz);

3.14(2H,三重峰,J=6Hz)。

5 44(iii)5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲硫基苯基)吡咯

根据与实施例 43(iii)所述类似的方法,但是采用 5,5,5-三氟-1-(4-甲硫基苯基)戊烷-1,4-二酮[如前面步骤(ii)所述制备]和 4-氟苯胺作为起始原料,得到标题化合物,为浅棕色油状物(产率 42%)。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

10 7.25(8H,多重峰);

6.76(1H,双重峰,J=4Hz);

6.36(1H,双重峰,J=4Hz);

2.44(3H,单峰)。

44(iv)5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

15 按与实施例 43(ii)所述的同样的方式, 氧化 5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如上述步骤(iii)所述制备], 得到标题化合物, 为白色粉末(产率 69%), m.p.136-139 °C

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.87(2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

20 7.30-7.22(4H,多重峰);

7.15-7.06(2H,多重峰);

6.81(1H,双重峰,J=4Hz);

6.52(1H,双重峰,J=4Hz);

3.03(3H,单峰)。

25 质谱(EI)m/z:383[M⁺].

实施例 45

1-(4-氟苯基)-4,5-二甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-20)

30 45(i)2-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯甲酰甲基)乙酰乙酸甲酯

在氮气气氛中冰冷却下, 将 0.65g(2.1mmol)的 2-(4-甲基磺酰基苯甲酰甲基)乙酰乙酸甲酯[如实施例 43(ii)所述制备]溶于 20ml 无水四氢呋喃中, 并向所得的溶液中加入 92mg(2.3mmol)的氢化钠(为 60%w/w 的矿物油分散液)。搅拌混合物 10 分钟, 之后在冰冷却下加入 1.1ml(2.5mmol)的甲基碘并搅拌混合物 2 小时。之后, 向混合物中加入水, 然后用乙酸乙酯提取混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机提取物, 之后用无水硫酸镁干燥和通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得的残留物并用体积比为 2:3 的乙酸乙酯和己烷的混合物进行洗脱得到 0.54g(产率 80%)标题化合物, 为浅黄色粉末。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 10 8.14(2H,双重峰,J=9Hz);
 8.06(2H,双重峰,J=9Hz);
 3.77(3H,单峰);
 3.69(1H,双重峰,J=18Hz)
 3.58(1H,双重峰,J=18Hz)
15 3.08(3H,单峰);
 2.35(3H,单峰);
 1.60(3H,单峰)。

45(ii)1-(4-氟苯基)-4,5-二甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 2-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯甲酰甲基)乙酰乙酸甲酯[如步骤(i)所述制备]的水解和脱羧基反应是按实施例 44(ii)所述的同样的方式进行的, 得到 3-甲基-1-(4-甲基磺酰基苯基)戊烷-1,4-二酮。该二酮化合物和 4-氟苯胺按实施例 43(iii)所述的同样的方式进行反应, 得到标题化合物, 为黄色粉末(产率 11%), m.p.159-162 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 25 7.67(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.18-7.09(6H,多重峰);
 6.41(1H,单峰);
 3.01(3H,单峰);
 2.12(3H,单峰);
30 2.04(3H,单峰)。

质谱(FAB):344[(M+H)⁺].

实施例 46

1-(4-氟苯基)-4-羟甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 1-61)

46(i)2-(4-甲硫基苯甲酰甲基)氰基乙酸甲酯

在冰冷却下将 5.70g(57.6mmol)的氰基乙酸甲酯溶于 150ml 无水四氢呋喃中,并向所得的溶液中加入 7.10g(63.3mmol)的叔丁醇钾,然后搅拌混合物 30 分钟。之后在冰冷却下向混合物中缓慢滴加入 14.11g(57.6mmol)4-甲硫基苯甲酰甲基溴化物的 50ml 四氢呋喃溶液。冰冷却下搅拌混合物 2 小时,然后加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯,滤除不溶物,向滤液中加入水并用乙酸乙酯提取混合物。用无水硫酸镁干燥有机提取物和通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得的残留物并用体积比为 1:2 的乙酸乙酯和己烷的混合物进行洗脱,得到 3.11g(产率 21%)的标题化合物,为浅黄色粉末。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.87(2H,双重峰,J=9Hz);

7.27(2H,双重峰,J=9Hz);

4.16(1H,双重峰,J=7 & 6Hz);

3.83(3H,单峰);

3.74(1H,双重峰,J=18 & 7Hz);

3.53(1H,双重峰,J=18 & 6Hz);

2.54(3H,单峰)。

46(ii)5-氨基-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基羰基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

在冰冷却下将 3.11g(11.8mmol) 2-(4-甲硫基苯甲酰甲基)氰基乙酸甲酯[如步骤(i)所述制备]溶于 150ml 二氯甲烷中,并向混合物中加入 5.83g(23.6mmol)70%间氯过苯甲酸,在室温搅拌所得的混合物 1 小时,之后,向混合物中加入 50ml 10%w/v 硫代硫酸钠水溶液并剧烈振荡混合物,最后分离液相。按顺序用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,之后用无水硫酸镁干燥和通过减压蒸馏除去溶剂,得到 3.15g2-(4-甲基磺酰基苯甲酰甲基)氰基乙酸甲酯,为浅棕色粉末。

将这样得到的 3.15g 粉末溶于 100ml 乙醇中,并向所得的溶液中加入 1.58g(14.2mmol)4-氟苯胺和 12 滴浓盐酸水溶液。然后加热回流混合物 3 天。完成后,通过减压蒸馏浓缩反应混合物,向残留物中加入二氯甲烷,然后滤除不溶物。减压浓缩滤液,使残留物通过硅胶柱色谱纯化,以体积比 1:1 的乙酸乙酯和己烷的混合物进行洗脱得到 2.10g(产率 46%)的标题化合物,为白色粉末。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.68(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.26-7.11(6H,多重峰);
- 10 6.76(1H,单峰);
- 5.15(2H,宽单峰);
- 3.85(3H,单峰);
- 3.01(3H,单峰)。

46(iii)1-(4-氟苯基)-4-甲氧基羰基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

15 在室温氮气气氛下,将 2.00g(5.2mmol) 5-氨基-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基羰基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如步骤(ii)所述制备]溶于 50ml 无水四氢呋喃中并向所得的溶液中加入 6.38g(61.8mmol)叔丁腈。然后在室温搅拌混合物 30 分钟,之后加热回流 2 小时。通过减压蒸馏除去溶剂和通过硅胶柱色谱纯化残留物,以体积比 2:3 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱得到 1.30g 标题化合物(产率 20 68%),为黄色粉末,m.p.144-146 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.95(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.56(1H,双重峰,J=2Hz);
- 7.27(1H,双重峰,J=9Hz);
- 25 7.21-7.06(4H,多重峰);
- 6.96(1H,双重峰,J=2Hz);
- 3.87(3H,单峰);
- 3.05(3H,单峰)

质谱(EI)m/z:373[M⁺].

30 46(iv)1-(4-氟苯基)-4-羟甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

将 0.15g(4.0mmol)氢化铝锂悬浮于 25ml 二乙醚中,并在氮气气氛中加热回流下向所得的悬浮液中滴加入 0.98g(2.6mmol)1-(4-氟苯基)-4-甲氧基羰基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如前面步骤(iii)所述制备]的 20ml 二氯甲烷溶液。搅拌回流混合物 1 小时,然后向混合物中按顺序加入 0.15ml 水,0.15ml 15%w/v 氢氧化钠水溶液和 0.45ml 水。然后在室温搅拌混合物 30 分钟,之后,通过加入无水硫酸镁使混合物脱水,并通过 Celite(商标)漏斗过滤。然后通过减压蒸馏从滤液中除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残留物,以体积比 2:1 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱得到 0.69g(产率 76%)的标题化合物,为白色粉末, m.p.88-89 °C。

10 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.77(2H,双重峰,J=9Hz);

7.26(1H,双重峰,J=9Hz);

7.28-7.05(4H,多重峰);

6.97(1H,双重峰,J=2Hz);

15 6.60(1H,双重峰,J=2Hz);

4.65(2H,双重峰,J=5Hz);

3.04(2H,单峰)。

实施例 47

20 1-(4-氟苯基)-4-羟甲基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯
(化合物 1-62)

按与实施例 46(iv)所述的同样的方式,将 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如实施例 43(iii)所述制备]还原,得到标题化合物,为黄色粉末(产率 84%), m.p.140-142 °C。

25 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

7.69(2H,双重峰,J=9Hz);

7.20-7.12(6H,多重峰);

6.58(1H,单峰);

4.63(2H,双重峰,J=5Hz);

30 3.01(3H,单峰);

2.13(3H,单峰)。

质谱(FAB)m/z:360[(M+H)⁺].

实施例 48

5-二氟甲基-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (化合物 1-13)

48(i)1-(4-氟苯基)-5-甲酰基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

1.67g(5.3mmol)1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 33 所述)溶于 30ml 二甲基甲酰胺中,向所得的溶液中加入 0.50ml(5.3mmol)磷酰氯,然后在 60 °C 搅拌混合物 2 小时。此操作后,将反应混合物逐步加到冰水中,和通过加入碳酸钠将混合物的 PH 值调至 8-9。用乙酸乙酯提取混合物,用水洗涤有机提取物和用无水硫酸镁干燥,之后,通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残留物,以体积比 5:1 己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱得到 0.90g(产率 50%)的标题化合物,为白色粉末, m.p.135-137 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

9.55(1H,单峰);

7.80(2H,双重峰,J=9Hz);

7.32-7.19(5H,多重峰);

7.16-7.08(2H,多重峰);

6.64(1H,双重峰,J=4Hz);

3.04(3H,单峰)。

48(ii)5-二氟甲基-1-(4-氟苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

将 0.50g(1.5mmol)1-(4-氟苯基)-5-甲酰基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如前面步骤(i)所述制备]溶于 3ml 无水二甘醇二甲醚,并向所得的溶液中加入 0.17ml(2.9mmol)的二乙氨基三氟化硫。然后在 100 °C 搅拌混合物 6 小时。之后向反应溶液中加入水和用乙酸乙酯提取混合物。用水洗涤有机提取物和用无水硫酸镁干燥,之后,通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残留物,以体积比 7:3 己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱得到 0.12g(产率 23%)的标题化合物,为浅黄色粉末, m.p.111-112 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.76(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.27-7.21(5H,多重峰);
 7.15-7.08(2H,多重峰);
 6.71-6.69(1H,多重峰);
 5 6.56-6.54(1H,多重峰);
 6.42(1H,三重峰,J=54Hz);
 3.03(3H,单峰)

质谱(EI)m/z:365[M⁺].

10

实施例 49

1-(4-氟苯基)-4-二氟甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯 (化合物 1-29)

49(i)1-(4-氟苯基)-4-甲酰基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 将 0.58g(1.7mmol)1-(4-氟苯基)-4-羟甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯(如实施
 15 例 46 所述制备)溶于 30ml 二氯甲烷中,并向所得的溶液中加入 2.40g 二氧化
 化锰。然后在室温搅拌混合物 3 小时,之后,通过 Celite(商标)漏斗过滤。然后
 通过减压蒸馏从滤液中除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残留物,以体积比 2:3
 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱得到 0.52g(产率 90%)的标题化合物,为白色
 粉末, m.p.169-171 °C。

- 20 核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 9.89(1H,单峰);
 7.82(2H,双重峰,J=9Hz);
 7.56(1H,双重峰,J=2Hz);
 7.29(2H,双重峰,J=9Hz);
 25 7.22-7.08(4H,多重峰);
 6.99(1H,双重峰,J=2Hz);
 3.06(2H,单峰)。

49(ii)1-(4-氟苯基)-4-二氟甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 根据与实施例 48(ii)所述类似的方法,但是采用 1-(4-氟苯基)-4-甲酰基-2-
 30 (4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如步骤(i)所述制备]和二乙氨基三氟化硫作为起始原

料, 得到标题化合物, 为白色粉末(产率 16%), m.p.98-100 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.80(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.28(1H,双重峰,J=9Hz);
- 5 7.18-7.04(5H,多重峰);
- 6.74(1H,三重峰,J=57Hz);
- 6.69(1H,单峰);
- 3.05(3H,单峰)。

实施例 50

- 10 1-(4-氟苯基)-4-二氟甲基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯
(化合物 1-30)

50(i)1-(4-氟苯基)-4-甲酰基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 根据与实施例 49(i)所述类似的方法, 但是采用 1-(4-氟苯基)-4-羟甲基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 47 所述制备)和二氧化锰作为起始原料, 制备标题化合物, 为白色粉末(产率 98%), m.p.167-169 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 9.99(1H,单峰);
- 7.75(2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.24-7.16(6H,多重峰);
- 20 6.94(1H,单峰);
- 3.03(3H,单峰);
- 2.42(3H,单峰)。

质谱(FAB)m/z:385[(M+H)⁺]。

50(ii)1-(4-氟苯基)-4-二氟甲基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯

- 25 根据与实施例 48(ii)所述类似的方法, 但是采用 1-(4-氟苯基)-4-甲酰基-5-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯[如步骤(i)所述制备]和二乙氨基三氟化硫作为起始原料, 得到标题化合物, 为白色粉末(产率 70%), m.p.136-138 °C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 7.72(2H,双重峰,J=9Hz);
- 30 7.22-7.08(6H,多重峰);

6.73(1H,三重峰,J=56Hz);

6.66(1H,单峰);

3.02(3H,单峰);

2.18(3H,单峰)。

5 质谱(EI)m/z:379[M⁺].

实施例 51

2-(4-氟苯基)-4-苯基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯 (化合物 2-69)

10 51(i)3-(4-氟苯甲酰基)-2-苯基丙醛

将含有 25.00g(94mmol)苯乙醛的 45%w/v 苯乙醛的邻苯二甲酸二乙酯溶液溶于 50ml 甲苯中,向所得的溶液中加入 7.96g(94mmol)哌啶,然后加热回流混合物,在同时除去产生的水直到水停止产生(约 1 小时)。之后通过减压蒸馏除去溶剂得到 31.78g β-哌啶子基苯乙烯和邻苯二甲酸二乙酯的混合物,为红色油状物质。

15 将 4.68g β-哌啶子基苯乙烯/邻苯二甲酸二乙酯混合物溶于 70ml 无水四氢呋喃中,并向所得的溶液中加入 1.01g(10mmol)的三乙胺,然后向所得的混合物中加入 2.60g(12mmol)4-氟苯甲酰甲基溴化物,在室温搅拌 3 小时。完成后,向反应混合物中加入 30ml 1N 盐酸水溶液,并在室温继续搅拌混合物 1 小时。

20 然后用二乙醚提取,用水洗涤有机提取物,用无水硫酸镁干燥。然后通过减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残留物,以体积比 95:5 的己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱得到 0.50g 的标题化合物,为浅黄色油状物。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

9.80 (1H,单峰);

25 8.03-7.98 (2H,多重峰);

7.42-7.25 (5H,多重峰);

7.16-7.10 (2H,多重峰)。

质谱(FAB)m/z : 257[(M+H)⁺].

51 (ii) 2- (4-氟苯基) -4-苯基-1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

30 把 0.32ml (1.25mmol) 3-(4-氟苯甲酰基)-2-苯基丙醛[如上述步骤(i)]

所述制备]和 0.26g (1.5mmol) 4-氨基磺酰基苯胺溶于 20ml 乙酸, 得到的溶液加热回流 4 小时, 然后减压蒸馏除去溶剂, 并向残留物中加入水, 然后用乙酸乙酯提取。用水洗涤合并的有机提取物, 并用无水硫酸钠干燥。通过减压蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶色谱柱纯化, 以体积比为 3 : 2 的己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 得到 0.35g (产率 60%) 的淡黄色粉末状标题化合物, 熔点 192-194 °C。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.91 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
- 7.58 (2H, 双重峰, $J=7\text{Hz}$) ;
- 10 7.39-7.22 (6H, 多重峰) ;
- 7.18-7.12 (2H, 多重峰) ;
- 6.99 (2H, 三重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
- 6.73 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$) ;
- 4.84 (2H, 单峰) .

15 质谱(EI) m/z : 392 $[\text{M}^+]$.

实施例 52

2- (4-甲氧基苯基) -4-甲基-1- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.2-74)

20 52 (i) N- (4-甲氧基亚苄基) -4-氨基磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-甲氧基苯甲醛和 4-氨基磺酰基苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 95%) 。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 8.35 (1H, 单峰) ;
- 25 7.94 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
- 7.86 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
- 7.23 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
- 7.00 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
- 5.98 (2H, 单峰) ;
- 30 3.90 (3H, 单峰) .

52 (ii) α -(4-甲氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

按照与实施例1(ii)所述类似的方法,只是用N-(4-甲氧基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺(如上述步骤(i)所述制备)和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物,得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率98%)。

5 核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.74 (2H,双重峰,J=9Hz);

7.51 (2H,双重峰,J=9Hz);

6.97 (2H,双重峰,J=9Hz);

6.82 (2H,双重峰,J=9Hz);

10 6.60 (2H,双重峰,J=8Hz);

6.41 (2H,单峰);

5.54 (1H,双重峰,J=8Hz);

3.84 (3H,单峰)。

52 (iii) 2-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

15 按照与实施例1(iii)所述类似的方法,只是用 α -(4-甲氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈(如上述步骤(ii)所述制备)和异丁烯醛为起始物,得到浅褐色粉末状的标题化合物(产率6%),熔点163-166℃。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.84 (2H,双重峰,J=9Hz);

20 7.23 (2H,双重峰,J=9Hz);

7.03 (2H,双重峰,J=9Hz);

6.79 (2H,双重峰,J=9Hz);

6.73 (1H,单峰);

6.23 (1H,单峰);

25 4.78 (2H,单峰);

3.79 (3H,单峰);

2.18 (3H,单峰)。

质谱(EI)m/z: 342[M⁺].

1- (3 , 4-二甲氧基苯基)-2- (4-甲基氨磺酰基苯基) 吡咯
(化合物 No.1-59)

按照与实施例 1 (i)、1 (ii) 和 1 (iii) 三个步骤所述类似的方法, 只是用 3 , 4-二甲氧基苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始物, 得到白色粉末状
5 的标题化合物, 熔点 124-126 °C。第一步骤化合物(黄色粉末)的产率是 96%, 第二步骤化合物(褐色棱形结晶)的产率是 48%, 第三步骤化合物的产率是 15%。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

7.75 (2H,双重峰,J=7Hz) ;
10 7.30 (2H,双重峰,J=7Hz) ;
6.98 (1H,多重峰) ;
6.84 (1H,双重峰,J=8Hz) ;
6.74-6.70 (2H,多重峰) ;
6.57 (1H,多重峰) ;
15 6.39-6.37 (1H,多重峰) ;
3.92 (3H,单峰) ;
3.74 (3H,单峰) ;
3.03 (3H,单峰) .

质谱(EI)m/z : 357[M⁺].

20

实施例 54

1- (3-氟-4-甲氧基苯基)-2- (4-甲基氨磺酰基苯基) 吡咯
(化合物 No.1-47)

按照与实施例 1 (i)、1 (ii) 和 1 (iii) 三个步骤所述类似的方法,
25 只是用 3-氟-4-甲氧基苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物, 熔点 116-118 °C。第一步骤化合物(浅黄色粉末)的产率是 94%, 第二步骤化合物(白色粉末)的产率是 87%, 第三步骤化合物的产率是 16%。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

30 7.77 (2H,双重峰,J=9Hz) ;

- 7.29 (2H,双重峰,J=9Hz) ;
7.00-6.84 (4H,多重峰) ;
6.56-6.55 (1H,多重峰) ;
6.39-6.37 (1H,多重峰) ;
5 3.92 (3H,单峰) ;
3.05 (3H,单峰) .

质谱(EI)m/z: 345[M⁺].

实施例 55

10 1-苯基-2- (4-甲基磺酰基苯基) 吡咯 (化合物 No.1-1)

按照与实施例 1 (i)、1 (ii) 和 1 (iii) 三个步骤所述类似的方法, 只是用苯胺代替 4-甲氧基苯胺作为起始物, 得到白色棱形结晶的标题化合物, 熔点 140-142 °C。第一步骤化合物 (浅黄色粉末) 的产率是 76%, 第二
15 步骤化合物 (浅黄色粉末) 的产率是 95%, 第三步骤化合物的产率是 16%。
核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

- 7.74 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
7.40-7.33 (3H,多重峰) ;
7.27 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
20 7.18-7.15 (2H,多重峰) ;
7.00 (1H,多重峰) ;
6.59-6.58 (1H,多重峰) ;
6.41-6.39 (1H,多重峰) ;
3.03 (3H,单峰) .

25

实施例 56

4-甲基-1- (3, 4-二甲基苯基) -2- (4-甲基磺酰基苯基) 吡咯 (化合物 No.1-56)

按照与实施例 8 所述类似的方法, 只是在第三步骤用异丁烯醛代替丙烯
30 醛, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率是 58%) , 熔点 126-128 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm :

- 7.72 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.27-6.24 (2H, 多重峰);
- 7.08-7.05 (1H, 多重峰);
- 5 6.96 (1H, 单峰);
- 6.83-6.79 (1H, 多重峰);
- 6.74 (1H, 单峰);
- 6.41 (1H, 单峰);
- 3.03 (3H, 单峰);
- 10 2.27 (3H, 单峰);
- 2.23 (3H, 单峰);
- 2.18 (3H, 单峰).

质谱(EI)m/z: 339[M^+].

15

实施例 57

(4-甲基苯基)-2- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.1-99)

57 (i) N- (4-氨磺酰基亚苄基)-4-甲基苯胺

- 按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-氨磺酰基苯甲醛和 4-
20 甲基苯胺为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 82%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 8.56 (1H, 单峰);
- 8.01 (1H, 单峰);
- 7.27-6.12 (6H, 多重峰);
- 25 2.38 (3H, 单峰).

57 (ii) α - (4-甲基苯胺基)- α - (4-氨磺酰基苯基) 乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N- (4-氨磺酰基亚苄基)
-4-甲基苯胺 (如上述步骤 (i) 所述制备) 和三甲基甲硅烷基氰化物为起始
物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 60%)。

- 30 核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 7.99 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.75 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.03 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.89 (2H, 单峰);
 5 6.69 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 5.70-5.55 (2H, 多重峰);
 2.25 (3H, 单峰).

57 (iii) 1-(4-甲基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

- 按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α -(4-甲基苯胺基)-
 10 α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈(如上述步骤(ii)所述制备)和丙烯醛为起始
 物, 得到浅褐色粉末状的标题化合物(产率 28%), 熔点 131-134 °C.

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 7.73 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.24 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 15 7.16 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.04 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.96 (1H, 三重峰, $J=2\text{Hz}$);
 6.55 (1H, 双重双峰, $J=3\&2\text{Hz}$);
 6.38 (1H, 三重峰, $J=3\text{Hz}$);
 20 4.74 (2H, 单峰);
 2.38 (3H, 单峰).

质谱(EI) m/z : 312 $[M]^+$.

实施例 58

- 25 4-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
 (化合物 No.1-100)

按照与实施例 57 (iii) 所述类似的方法, 只是用异丁烯醛代替丙烯醛,
 得到黄色粉末状的标题化合物(产率是 42%), 熔点 144-147 °C.

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 30 7.71 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

- 7.21 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.14 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.01 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.74 (1H, 单峰);
 5 6.39 (1H, 单峰);
 4.71 (2H, 单峰);
 2.37 (3H, 单峰);
 2.18 (3H, 单峰).

质谱(EI) m/z : 326 $[M^+]$.

10

实施例 59

1-(4-氯苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯 (化合物 No.1-96)

59 (i) 4-氯-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺

- 15 按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-氨磺酰基苯甲醛和 4-氯苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 72%)。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 8.52 (1H, 单峰);
 8.02 (4H, 单峰);
 20 7.38 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.20 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 6.87 (2H, 单峰).

59 (ii) α -(4-氯苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈

- 25 按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 4-氯-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺 (如上述步骤 (i) 所述制备) 和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到白色粉末状的标题化合物 (产率 93%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.99 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.74 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 30 7.14 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

- 7.12 (2H,单峰);
 6.74 (2H,双重峰,J=9Hz);
 6.52 (1H,双重峰,J=9Hz);
 5.69 (1H,双重峰,J=9Hz).

5 59 (iii) 1-(4-氯苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例1(iii)所述类似的方法,只是用 α -(4-氯苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈(如上述步骤(ii)所述制备)和丙烯醛为起始物,得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率38%),熔点179-181℃。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 10 7.77 (2H,双重峰,J=9Hz);
 7.34 (2H,双重峰,J=9Hz);
 7.23 (2H,双重峰,J=9Hz);
 7.10 (2H,双重峰,J=9Hz);
 6.96 (1H,三重峰,J=2Hz);
 15 6.56 (1H,双重双峰,J=3&2Hz);
 6.40 (1H,三重峰,J=3Hz);
 4.78 (2H,单峰).

质谱(EI)m/z: 332[M⁺].

20

实施例 60

1-(4-氯苯基)-4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
 (化合物 No.1-97)

按照与实施例59(iii)所述类似的方法,只是用异丁烯醛代替丙烯醛,得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率是53%),熔点171-173℃。

25 核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 7.75 (2H,双重峰,J=8Hz);
 7.31 (2H,双重峰,J=8Hz);
 7.21 (2H,双重峰,J=8Hz);
 7.06 (2H,双重峰,J=8Hz);
 30 6.74 (1H,单峰);

6.41 (1H,单峰);

4.80 (2H,单峰);

2.18 (3H,单峰).

质谱(EI)m/z: 346[M⁺].

5

实施例 61

1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.1-85)

61 (i) 4-甲氧基-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺

10 按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-氨磺酰基苯甲醛和 4-甲氧基苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 85%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

8.74 (1H,单峰);

8.09 (2H,双重峰,J=8Hz);

15 7.95 (2H,双重峰,J=8Hz);

7.48 (2H,单峰);

7.37 (2H,双重峰,J=9Hz);

7.01 (2H,双重峰,J=9Hz);

3.80 (3H,单峰).

20 61 (ii) α -(4-甲氧基苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 4-甲氧基-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺 (如上述步骤 (i) 所述制备) 和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到白色粉末状的标题化合物 (产率 68%)。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 7.91 (2H,双重峰,J=8Hz);

7.76 (2H,双重峰,J=8Hz);

7.43 (2H,单峰);

6.80 (2H,多重峰);

6.40 (1H,双重峰,J=10Hz);

30 6.03 (1H,双重峰,J=10Hz);

3.67 (3H,单峰) .

61 (iii) 1- (4-甲氧基苯基) -2- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α - (4-甲氧基苯胺基)
- α - (4-氨磺酰基苯基) 乙腈 (如上述步骤 (ii) 所述制备) 和丙烯醛为起始
5 物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 9%), 熔点 112-114 °C。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

7.78-7.68 (2H,多重峰) ;
7.26-6.85 (7H,多重峰) ;
6.53-6.51 (1H,多重峰) ;
10 6.37-6.35 (1H,多重峰) ;
5.07 (2H,单峰) ;
3.81 (3H,单峰) .

质谱(EI)m/z : 328[M⁺].

15

实施例 62

1- (4-甲氧基苯基) -4-甲基-2- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.1-86)

按照与实施例 61 (iii) 所述类似的方法, 只是用异丁烯醛代替丙烯醛,
得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 35%), 熔点 63-64 °C。

20 核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

7.69 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
7.18 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
7.05 (2H,双重峰,J=9Hz) ;
6.85 (2H,双重峰,J=9Hz) ;
25 6.72 (1H,单峰) ;
6.38 (1H,单峰) ;
5.04 (2H,单峰) ;
3.80 (3H,单峰) ;
2.18 (3H,单峰) .

30 质谱(EI)m/z : 342[M⁺].

实施例 634-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯(化合物 No.1-87)

- 5 按照与实施例 61 (iii) 所述类似的方法, 只是用 2-丁基丙烯醛代替丙烯醛, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 85%), 熔点 115-117 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 7.70 (2H, 双重峰, J=8Hz);
 7.26-7.19 (2H, 多重峰);
 10 7.08-7.05 (2H, 多重峰);
 6.88-6.87 (2H, 多重峰);
 6.72 (1H, 单峰);
 6.41-6.40 (1H, 多重峰);
 4.89 (2H, 单峰);
 15 3.82 (3H, 单峰);
 2.53 (2H, 三重峰, J=8Hz)
 1.68-1.57 (2H, 多重峰);
 1.49-1.36 (2H, 多重峰);
 0.95 (3H, 三重峰, J=7Hz) .

- 20 质谱(EI)m/z: 384[M⁺].

实施例 644-乙基-2-(4-甲氧基苯基)-1-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯(化合物 No.2-75)

- 25 64 (i) 1-(N, N-二异丙氨基)-1-丁烯

把 6.25ml (69.3mmol) 丁醛和 19.44ml (139mmol) 二异丙基胺溶于 30ml 苯, 加热回流混合物, 同时除去生成的水, 直到停止生成水 (大约 15 小时)。然后减压蒸馏除去溶剂, 残余物在大气压下蒸馏, 收集馏出液中沸点为 140-160 °C 的馏分, 得到 6.95g 浅黄色油状标题化合物 (产率 65%)。

- 30 核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

5.94 (1H,双重峰,J=14Hz) ;
 4.05 (1H,三重双峰,J=14&7Hz) ;
 3.50-3.34 (2H,多重峰) ;
 2.01-1.88 (2H,多重峰) ;
 1.03 (6H,双重峰,J=7Hz)
 0.91 (3H,三重峰,J=7Hz) .

64 (ii) 2- (4-甲氧基苯甲酰甲基 (phenacyl)) 丁醛

把 1.00g (6.4mmol) 1- (N , N-二异丙氨基) -1-丁烯[如上述步骤
 (i) 所述制备]溶于 10ml 苯,一边搅拌一边在得到的溶液中滴加 0.98g
 (4.3mmol) 4-甲氧基苯甲酰基甲基溴,同时用冰冷却。搅拌反应混合物 15
 分钟,同时冷却,然后在室温搅拌 48 小时。在搅拌结束时,在混合物中加入
 9ml 1N 盐酸,继续搅拌此混合物 15 分钟。然后加入浓氨水进行中和,并用
 乙酸乙酯萃取,有机相用水洗涤和用无水硫酸镁干燥,之后减压蒸馏除去溶
 剂,残余物用硅胶色谱柱纯化,以己烷和乙酸乙酯体积比为 4 : 1 的混合物
 洗脱,得到 0.47g (产率 49%) 的浅黄色油状标题化合物。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

9.83 (1H,单峰) ;
 7.96 (2H,双重峰,J=9Hz) ;
 6.94 (2H,双重峰,J=9Hz) ;
 3.88 (3H,单峰) ;
 3.49-3.33 (1H,多重峰) ;
 3.09-2.93 (1H,多重峰) ;
 1.92-1.74 (1H,多重峰) ;
 1.70-1.54 (1H,多重峰) ;
 1.01 (3H,三重峰,J=7Hz) .

64 (iii) 4-乙基-2- (4-甲氧基苯基) -1- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯

把 0.47g (2.1mmol) 2- (4-甲氧基苯甲酰甲基) 丁醛[如上述步骤
 (ii) 所述制备]和 0.44g (2.5mmol) 4-氨基磺酰基苯胺溶于 5ml 乙酸,把得
 到的溶液加热回流 2 小时,结束时将混合物冷却至室温,加浓氨水调节 pH 值

为 8.0，混合物用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用水洗涤，用无水硫酸镁干燥，然后减压蒸馏浓缩。残余物用硅胶色谱柱纯化，以己烷和乙酸乙酯体积比为 3：2 的混合物洗脱，得到 0.57g（产率 76%）的浅黄色粉末状标题化合物，熔点 154-156 °C。

5 核磁共振谱（270MHz，CDCl₃）δ ppm：

- 7.82（2H,双重峰,J=9Hz）；
- 7.24（2H,双重峰,J=9Hz）；
- 7.04（2H,双重峰,J=9Hz）；
- 6.79（2H,双重峰,J=9Hz）；
- 10 6.74（1H,单峰）；
- 6.27（1H,单峰）；
- 4.78（2H,单峰）；
- 3.79（3H,单峰）；
- 2.57（2H,四重峰,J=8Hz）；
- 15 1.26（3H,三重峰,J=8Hz）。

实施例 65

2-（4-氯苯基）-4-甲基-1-（4-氨磺酰基苯基）吡咯

（化合物 No.2-85）

20 65（i）1-（N，N-二异丁氨基）-1-丙烯

按照与实施例 64（i）所述类似的方法，只是用丙醛和二异丁基胺为起始物，得到无色油状的标题化合物（产率 29%），沸点 63-66 °C/10mmHg。

核磁共振谱（270MHz，CDCl₃）δ ppm：

- 5.89（1H,双重峰,J=14Hz）；
- 25 3.92-3.79（1H,多重峰）；
- 2.66（2H,双重峰,J=7Hz）；
- 1.92-1.74（2H,多重峰）；
- 1.54（3H,双重峰,J=7Hz）
- 0.80（12H,双重峰,J=7Hz）。

30 65（ii）2-（4-氯苯甲酰甲基）丙醛

按照与实施例 64 (ii) 所述类似的方法, 只是用 1- (N, N-二异丁氨基) -1-丙烯[如上述步骤 (i) 所述制备]和 4-氯苯甲酰基甲基溴为起始物, 得到浅褐色油状的标题化合物 (产率 39%) 。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 5 9.79 (1H,单峰) ;
 7.92 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 7.45 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 3.47 (1H,双重双峰, $J=18\&7\text{Hz}$) ;
 3.22-3.04 (1H,多重峰) ;
 10 2.95 (1H,双重双峰, $J=18\&7\text{Hz}$) ;
 1.25 (3H,双重峰, $J=7\text{Hz}$) .

65 (iii) 2- (4-氯苯基) -4-甲基-1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

按照与实施例 64 (iii) 所述类似的方法, 只是用 2- (4-氯苯甲酰甲基) 丙醛 [如上述步骤 (ii) 所述制备]和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到浅褐色粉末状的标题化合物 (产率 35%) , 熔点 196-198 $^{\circ}\text{C}$.

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.85 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 7.36 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 7.22 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 20 7.03 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 6.75 (1H,单峰) ;
 6.30 (1H,单峰) ;
 4.80 (2H,单峰) ;
 2.17 (3H,单峰) ;
 25 质谱(EI) m/z : 342 $[\text{M}^+]$.

实施例 66

4-甲基-2- (4-甲硫基苯基) -1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.2-82)

30 66 (i) N- (4-甲硫基亚苄基) 氨磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-甲硫基苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 88%) 。

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 8.46 (1H, 单峰);
- 5 7.90 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.84 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.33 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.27 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.15 (2H, 宽单峰);
- 10 2.55 (3H, 单峰) .

66 (ii) α - (4-甲硫基苯基) - α - (4-氨磺酰基苯胺基) 乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N- (4-甲硫基亚苄基) -4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 100%) 。

15 核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 7.66 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.52 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.31 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.25-7.13 (1H, 多重峰);
- 20 6.90 (2H, 宽单峰);
- 6.86 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 5.89-5.83 (1H, 多重峰);
- 2.50 (3H, 单峰) .

66 (iii) 4-甲基-2- (4-甲硫基苯基) -1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

25 按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α - (4-甲硫基苯基) - α - (4-氨磺酰基苯胺基) 乙腈[如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的浅褐色鳞状结晶 (产率 31%), 熔点 172-173 $^{\circ}\text{C}$ 。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.85 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 30 7.24 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

- 7.12 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.02 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.74 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 6.29 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 5 4.82 (2H, 宽单峰);
 2.47 (3H, 单峰).

质谱(EI) m/z : 358 $[M^+]$.

实施例 67

- 10 2-(4-乙氧基苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
 (化合物 No.2-78)

67 (i) N-(4-乙氧基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-乙氧基苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 76%)。

- 15 核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 8.38 (1H, 单峰);
 7.88 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.85 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.24 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 20 6.98 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 4.12 (2H, 四重峰, $J=7\text{Hz}$);
 1.45 (3H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$).

67 (ii) α -(4-乙氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

- 按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N-(4-乙氧基亚苄基)
 25 -4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (产率 88%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.65 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.48 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 30 7.20-7.03 (1H, 多重峰);

6.99-6.80 (6H,多重峰);

5.88-5.76 (1H,多重峰);

4.04 (2H,四重峰, $J=7\text{Hz}$);

1.38 (3H,三重峰, $J=7\text{Hz}$).

5 67 (iii) 2- (4-乙氧基苯基) -4-甲基-1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α - (4-乙氧基苯基) - α - (4-氨磺酰基苯胺基) 乙腈[如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的褐色粉末 (产率 3%), 熔点 135-139 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm :

10 7.83 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.22 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.02 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.77 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.72 (1H,宽单峰);

15 6.23 (1H,双重峰, $J=2\text{Hz}$);

4.79 (2H,宽单峰);

4.03 (2H,四重峰, $J=7\text{Hz}$);

2.17 (3H,单峰);

1.41 (3H,三重峰, $J=7\text{Hz}$).

20 质谱(EI) m/z : 356[M^+].

实施例 68

4-甲基-2- (4-丙氧基苯基) -1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.2-80)

25 68 (i) N- (4-丙氧基亚苄基) -4-氨磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-丙氧基苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 84%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm :

8.38 (1H,单峰);

30 7.92 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

- 7.85 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.23 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.99 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.81 (2H, 宽单峰);
 5 4.01 (2H, 三重峰, $J=6\text{Hz}$);
 1.91-1.78 (2H, 多重峰);
 1.07 (3H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$).

68 (ii) α -(4-丙氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

- 按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N-(4-丙氧基亚苄基)
 10 -4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 80%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.68 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.51 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 15 7.20-7.14 (1H, 宽双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.98 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 6.92 (2H, 宽单峰);
 6.88 (2H, 宽双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 5.83-5.80 (1H, 宽双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 20 3.96 (2H, 三重峰, $J=6\text{Hz}$);
 1.87-1.74 (2H, 多重峰);
 1.04 (3H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$).

68 (iii) 4-甲基-2-(4-丙氧基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

- 按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α -(4-丙氧基苯基)-
 25 α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈[如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的浅褐色粉末 (产率 5%), 熔点 142-145 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 7.83 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.23 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 30 7.02 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

- 6.78 (2H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 6.72 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 6.23 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 5.86 (2H, 宽单峰);
 5 3.90 (2H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$);
 1.89-1.84 (2H, 多重峰);
 1.03 (3H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$).

质谱(EI)m/z: 370[M^+].

10

实施例 69

4-甲基-2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
 (化合物 No.2-109)

69 (i) N-(4-甲氧基-3-甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

- 按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-甲氧基-3-甲基苯甲醛
 15 和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 92%).

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 8.85&8.31 (总: 1H, 各自为单峰);
 7.93 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.77-7.65 (2H, 多重峰);
 20 7.26-7.23 (2H, 多重峰);
 6.91-6.86 (1H, 多重峰);
 6.71-6.88 (1H, 多重峰);
 4.77&4.14 (总: 1H, 各自为单峰);
 3.92 (3H, 单峰);
 25 2.28&2.21 (总: 3H, 各自为单峰).

69 (ii) α -(4-甲氧基-3-甲基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N-(4-甲氧基-3-甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺 [如上述步骤 (i) 所述制备] 和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到白色粉末状的标题化合物 (产率 63 %).

- 30 核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.62 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

7.39-7.34 (2H, 多重峰);

7.26 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.04-7.02 (3H, 多重峰);

5 6.90 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

5.97 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

3.81 (3H, 单峰);

3.33 (3H, 单峰).

69 (iii) 4-甲基-2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

10 按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α -(4-甲氧基-3-甲基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈[如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的浅黄色粉末 (产率 39%), 熔点 149-151 °C.

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.82 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

15 7.26-7.20 (2H, 多重峰);

6.99 (1H, 单峰);

6.81-6.65 (3H, 多重峰);

6.22 (1H, 单峰);

4.90 (2H, 单峰);

20 3.79 (3H, 单峰);

2.17 (3H, 单峰);

2.14 (3H, 单峰).

质谱(EI) m/z : 332[M^+].

25 实施例 70

2-(3, 4-二氯苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.2-124)

70 (i) N-(3, 4-二氯亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

30 按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 3, 4-二氯苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到白色粉末状的标题化合物 (产率 52%).

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 8.49 (1H,单峰);
- 8.09 (1H,双重峰, $J=2\text{Hz}$);
- 7.94 (1H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 5 7.82 (1H,双重双峰, $J=2\&8\text{Hz}$);
- 7.63 (1H,双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.30 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.10 (2H,宽单峰) .

70 (ii) α - (3 , 4-二氯苯基) - α - (4-氨基磺酰基苯胺基) 乙腈

- 10 按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N- (3 , 4-二氯亚苄基)
-4-氨基磺酰基苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始
物, 得到白色粉末状的标题化合物 (产率 91%) 。

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 7.76 (1H,双重峰, $J=2\text{Hz}$);
- 15 7.70 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.60 (1H,双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.53 (1H,双重双峰, $J=2\&8\text{Hz}$);
- 7.24 (1H,宽双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.84 (2H,宽单峰);
- 20 6.83 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 5.92 (1H,宽双重峰, $J=9\text{Hz}$) .

70 (iii) 2- (3 , 4-二氯苯基) -4-甲基-1- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯

- 25 按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α - (3 , 4-二氯苯基)
- α - (4-氨基磺酰基苯胺基) 乙腈[如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起
始物, 得到标题化合物的浅褐色粉末 (产率 33%) , 熔点 136-138 $^{\circ}\text{C}$ 。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.89 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.30 (1H,双重峰, $J=3\text{Hz}$);
- 7.29 (1H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 30 7.24 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

- 6.79 (1H, 双重双峰, $J=2\&9\text{Hz}$);
 6.76 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 6.34 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 4.83 (2H, 宽单峰);
 5 2.17 (3H, 单峰).
 质谱(EI)m/z: 380[M⁺].

实施例 71

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

10 (化合物 No.2-106)

71 (i) N-(3-氟-4-甲氧基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 3-氟-4-甲氧基苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (产率 57%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 15 8.40 (1H, 单峰);
 7.92 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.74 (1H, 双重双峰, $J=2\&9\text{Hz}$);
 7.62 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.25 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 20 7.12 (1H, 三重峰, $J=8\text{Hz}$);
 7.02 (2H, 宽单峰);
 3.97 (3H, 单峰).

71 (ii) α -(3-氟-4-甲氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

- 按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N-(3-氟-4-甲氧基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (产率 98%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.69 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.37-7.33 (2H, 多重峰);
 30 7.13-7.05 (2H, 宽单峰);

- 7.12 (1H,三重峰,J=9Hz);
 6.83 (2H,双重峰,J=9Hz);
 6.79 (2H,宽单峰);
 5.77-5.73 (1H,多重峰);
 5 3.91 (3H,单峰).
- 71 (iii) 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
 按照与实施例1(iii)所述类似的方法,只是用 α -(3-氟-4-甲氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈[如上述步骤(ii)所述制备]和异丁烯醛为起始物,得到标题化合物的白色粉末(产率28%),熔点170-173℃.
- 10 核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:
 7.86 (2H,双重峰,J=9Hz);
 7.23 (2H,双重峰,J=9Hz);
 6.90-6.81 (3H,多重峰);
 6.79 (1H,双重峰,J=2Hz);
 15 6.74 (1H,双重峰,J=2Hz);
 4.82 (2H,宽单峰);
 3.87 (3H,单峰);
 2.17 (3H,单峰).
- 质谱(EI)m/z: 360[M⁺].

20

实施例 72

2-(2, 4-二氟苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.2-115)

72 (i) N-(2, 4-二氟亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

- 25 按照与实施例1(i)所述类似的方法,只是用2, 4-二氟苯甲醛和4-氨磺酰基苯胺为起始物,得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率52%).
- 核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:
 8.67 (1H,单峰);
 8.20 (1H, 三重双峰,J=7&9Hz);
 30 7.97 (2H,双重双峰,J=2&7Hz);

7.28 (2H, 双重双峰, $J=2\&7\text{Hz}$);

7.05-6.98 (1H, 多重峰);

6.95-6.87 (1H, 多重峰);

4.88 (2H, 宽单峰)。

5 72 (ii) α -(2, 4-二氟苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

按照与实施例1(ii)所述类似的方法, 只是用N-(2, 4-二氟亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物(产率88%)。

核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

10 7.76 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.71-7.65 (1H, 多重峰);

7.05-6.92 (2H, 多重峰);

6.82 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.79 (1H, 多重峰);

15 6.37 (2H, 宽单峰);

5.73 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$)。

72 (iii) 2-(2, 4-二氟苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例1(iii)所述类似的方法, 只是用 α -(2, 4-二氟苯基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈[如上述步骤(ii)所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的浅褐色粉末(产率32%), 熔点170-172 °C。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.84 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.20 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.21-7.13 (1H, 多重峰);

25 6.87-6.67 (2H, 多重峰);

6.80 (1H, 宽单峰);

6.31 (1H, 宽单峰);

4.85 (2H, 宽单峰);

2.19 (3H, 单峰)。

30 质谱(EI) m/z : 348 $[\text{M}^+]$.

实施例 73

2- (4-甲氧基苯基) -3-甲基-1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.2-76)

- 5 按照与实施例 52 (iii) 所述类似的方法, 只是用巴豆醛代替异丁烯醛, 得到标题化合物, 为棕色无定形粉末 (产率 21%) 。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.79 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
7.16 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
10 7.01 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
6.88 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
6.83 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
6.28 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$) ;
4.86 (2H, 单峰) ;
15 3.80 (3H, 单峰) ;
2.14 (3H, 单峰) .

质谱(EI)m/z : 342[M^+].

实施例 74

20 2- (3 , 4-二氟苯基) -4-甲基-1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.2-112)

74 (i) N- (3 , 4-二氟亚苄基) -4-氨磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 3 , 4-二氟苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (产率 67%) 。

- 25 核磁共振谱 (270MHz , 六氟二甲亚砜) δ ppm :

- 8.40 (1H, 单峰) ;
7.96 (2H, 双重双峰, $J=7\&2\text{Hz}$) ;
7.89-7.81 (1H, 多重峰) ;
7.67-7.62 (1H, 多重峰) ;
30 7.37-7.24 (1H, 多重峰) ;

7.25 (2H, 双重双峰, $J=7\&2\text{Hz}$);

6.71 (2H, 宽单峰)。

74 (ii) α -(3, 4-二氟苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

按照与实施例1(ii)所述类似的方法, 只是用N-(3, 4-二氟亚苄基)
5 -4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物(产率92%)。

核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.76 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.52-7.24 (3H, 多重峰);

10 6.82-6.79 (3H, 多重峰);

6.28 (2H, 宽单峰);

5.64 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$)。

74 (iii) 2-(3, 4-二氟苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例1(iii)所述类似的方法, 只是用 α -(3, 4-二氟苯基)
15 - α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈[如上述步骤(ii)所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的浅黄色粉末(产率51%), 熔点177-179℃。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.88 (2H, 双重双峰, $J=2\&7\text{Hz}$);

7.23 (2H, 双重双峰, $J=2\&7\text{Hz}$);

20 7.08-6.89 (2H, 多重峰);

6.81-6.76 (1H, 多重峰);

6.74 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);

6.29 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);

4.99 (2H, 宽单峰);

25 2.17 (3H, 单峰)。

质谱(EI) m/z : 348 $[M]^+$ 。

实施例 75

1-(2, 4-二氟苯基)-4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

30

(化合物 No.1-122)

75 (i) 2 , 4-二氟-N- (-4-氨磺酰基亚苄基) 苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-氨磺酰基苯甲醛和 2 , 4-二氟苯胺为起始物, 得到白色粉末状的标题化合物 (产率 47%) 。

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 5 8.79 (1H,单峰) ;
- 8.12 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
- 7.97 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
- 7.58-7.34 (4H,多重峰) ;
- 7.21-7.13 (1H,多重峰) .

10 75 (ii) α - (2 , 4-二氟苯胺基) - α - (4-氨磺酰基苯基) 乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 2 , 4-二氟-N- (-4-氨磺酰基亚苄基) 苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到白色粉末状的标题化合物 (产率 100%) 。

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 15 7.91 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
- 7.76 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
- 7.44 (2H,单峰) ;
- 7.25-7.17 (1H,多重峰) ;
- 6.97-6.94 (2H,多重峰) ;
- 20 6.73 (1H,双重峰,J=10Hz) ;
- 6.17 (1H,双重峰,J=10Hz) .

75 (iii) 1- (2 , 4-二氟苯基) -4-甲基-2- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α - (2 , 4-二氟苯胺基) - α - (4-氨磺酰基苯基) 乙腈[如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的白色粉末 (产率 63%) , 熔点 140-141 $^{\circ}\text{C}$ 。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.75 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
- 7.23-7.16 (3H,多重峰) ;
- 6.94-6.88 (2H,多重峰) ;
- 30 6.69 (1H,单峰) ;

6.43 (1H,单峰);

4.99 (2H,单峰);

2.20 (3H,单峰).

质谱(EI)m/z: 348[M⁺].

5

实施例 76

2-(4-甲氧基苯基)-1-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.2-73)

按照与实施例 52 (iii) 所述类似的方法, 只是用丙烯醛代替异丁烯醛,
10 得到标题化合物的浅褐色粉末 (产率 10%), 熔点 183-184 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.92-7.84 (2H,多重峰);

7.39-7.23 (2H,多重峰);

7.11-7.04 (2H,多重峰);

15 6.95-6.93 (1H,多重峰);

6.82-6.78 (2H,多重峰);

6.39 (2H,多重峰);

4.84 (2H,单峰);

3.80 (3H,单峰).

20 质谱(EI)m/z: 342[M⁺].

实施例 77

4-甲基-2-苯基-1-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.2-60)

25 77 (i) N-亚苄基-4-氨基磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用苯甲醛和 4-氨基磺酰基苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 91%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

8.45 (1H,单峰);

30 7.97-7.90 (2H,多重峰);

7.95 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.57-7.47 (3H, 多重峰);

7.25 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.74 (2H, 宽单峰)。

5 77 (ii) α -苯基- α -(4-氨基磺酰基苯胺基)乙腈

按照与实施例1(ii)所述类似的方法, 只是用N-亚苄基-4-氨基磺酰基苯胺[如上述步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物(产率96%)。

核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

10 7.78 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.64-7.61 (2H, 多重峰);

7.55-7.47 (3H, 多重峰);

6.85 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.52 (2H, 双重双峰, $J=8\text{Hz}$);

15 6.24 (2H, 宽单峰);

5.66 (1H, 宽双重峰, $J=8\text{Hz}$)。

77 (iii) 4-甲基-2-苯基-1-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例1(iii)所述类似的方法, 只是用 α -苯基- α -(4-氨基磺酰基苯基)乙腈(如上述步骤(ii)所述制备)和异丁烯醛为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率47%), 熔点165-168℃。

20 核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.84 (2H, 双重双峰, $J=2\&7\text{Hz}$);

7.23 (2H, 双重双峰, $J=2\&7\text{Hz}$);

7.28-7.20 (3H, 多重峰);

25 7.12-7.09 (2H, 多重峰);

6.75 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);

6.31 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);

4.88 (2H, 宽单峰);

2.81 (3H, 单峰)。

30 质谱(EI)m/z: 312[M^+].

实施例 78**4-甲基-2-(3, 4-二甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯**

(化合物 No.2-118)

5 78 (i) N-(3, 4-二甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 3, 4-二甲基苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 45%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 8.36 (1H, 单峰);
- 10 7.92 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.69 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
- 7.59 (1H, 双重峰, $J=1\&7\text{Hz}$);
- 7.26-7.08 (1H, 多重峰);
- 7.22 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 15 6.46 (2H, 宽单峰);
- 2.34 (6H, 单峰).

78 (ii) α -(3, 4-二甲基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N-(3, 4-二甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为

20 起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (产率 91%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.72 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.34 (1H, 单峰);
- 7.30 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 25 7.20 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 6.82 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.74-6.70 (1H, 宽多重峰);
- 6.56 (1H, 宽多重峰);
- 5.54 (1H, 宽双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 30 2.30 (3H, 单峰);

2.29 (3H,单峰)。

78 (iii) 4-甲基-2-(3, 4-二甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例1 (iii)所述类似的方法,只是用 α -(3, 4-二甲基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈(如上述步骤(ii)所述制备)和异丁烯醛为起始物,得到标题化合物的淡褐色无定型粉末(产率69%)。

核磁共振谱(270MHz, C 双重峰 Cl_3) δ ppm:

- 7.83 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.22 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.98-6.95 (2H,多重峰);
- 10 6.75 (1H,多重峰);
- 6.72 (1H,宽多重峰);
- 6.25 (1H,双重峰, $J=2\text{Hz}$);
- 4.84 (2H,宽单峰);
- 2.23 (3H,单峰);
- 15 2.19 (3H,单峰);
- 2.17 (3H,单峰)。

质谱(EI) m/z : 340 $[\text{M}^+]$ 。

实施例 79

20 2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 No.2-100)

79 (i) N-(3-氯-4-甲氧基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

按照与实施例1 (i)所述类似的方法,只是用3-氯-4-甲氧基苯甲醛和4-氨磺酰基苯胺为起始物,得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率72%)。

25 核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 8.37 (1H,单峰);
- 8.00 (1H,双重峰, $J=2\text{Hz}$);
- 7.93 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.77 (1H,双重双峰, $J=2\&9\text{Hz}$);
- 30 7.24 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.09 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.90 (2H, 宽双重峰, $J=5\text{Hz}$);

3.99 (3H, 单峰).

79 (ii) α -(3-氯-4-甲氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

- 5 按照与实施例1(ii)所述类似的方法, 只是用N-(3-氯-4-甲氧基苄基)-4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物(产率64%)。

核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.76-7.46 (4H, 多重峰);

10 7.02 (1H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.80 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.71-6.58 (1H, 宽多重峰);

6.44-6.27 (2H, 宽多重峰);

5.57 (1H, 宽双重峰, $J=8\text{Hz}$);

15 3.94 (3H, 单峰).

79 (iii) 2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例1(iii)所述类似的方法, 只是用 α -(3-氯-4-甲氧基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈[如上述步骤(ii)所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的淡黄色粉末(产率37%), 熔点160-163 °C。

- 20 核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.86 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.23 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);

7.23 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.84 (1H, 双重双峰, $J=2\&9\text{Hz}$);

25 6.78 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.73 (1H, 宽多重峰);

6.25 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);

4.83 (2H, 宽单峰);

3.88 (3H, 单峰);

30 2.17 (3H, 单峰).

质谱(EI)m/z: 376[M⁺].

实施例 80

2-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

5 (化合物 No.2-22)

按照与实施例 28 (iii) 所述类似的方法, 只是用异丁烯醛代替丙烯醛, 得到标题化合物的白色粉末 (产率 36%), 熔点 159-161 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 7.85 (2H, 双重峰, J=9Hz);
- 10 7.27 (2H, 双重峰, J=9Hz);
- 7.03 (2H, 双重峰, J=9Hz);
- 6.79 (2H, 双重峰, J=9Hz);
- 6.74 (1H, 单峰);
- 6.24 (1H, 单峰);
- 15 3.80 (3H, 单峰);
- 3.07 (3H, 单峰);
- 2.18 (3H, 单峰).

质谱(EI)m/z: 341[M⁺].

20

实施例 81

4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-1-(4-氨基磺酰基苯基)

吡咯 (化合物 No.2-150)

81 (i) α-(4-甲氧基苯甲酰甲基)丙二酸二乙酯

- 把 3.50g (21.8mmol) 丙二酸二乙酯溶于 60ml 无水四氢呋喃, 在得到
- 25 的溶液中加入 2.70 g (24.0mmol) 叔丁醇钾, 同时用冰冷却, 然后将混合物搅拌 1 小时。搅拌结束时在混合物中缓慢滴加 5.00 g (21.8mmol) 4-甲氧基苯甲酰基甲基溴的 40ml 无水四氢呋喃溶液, 同时用冰冷却。搅拌混合物的同时用冰冷却 1 小时, 然后加入氯化铵饱和水溶液, 用乙酸乙酯萃取混合物。有机萃取液用水洗涤和用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残余
- 30 物用硅胶色谱柱纯化, 以体积比 1: 4 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得

到 4.78g 标题化合物，为淡黄色油状物质（产率 73%）。

核磁共振谱（270MHz，CDCl₃） δ ppm：

- 7.97（2H, 双重峰, J=9Hz）；
- 6.94（2H, 双重峰, J=9Hz）；
- 5 4.25（4H, 双重四重峰, J=7&2Hz）；
- 4.04（1H, 三重峰, J=7Hz）；
- 3.88（3H, 单峰）；
- 3.58（2H, 双重峰, J=7Hz）；
- 1.29（6H, 三重峰, J=7Hz）。

10 81（ii） α -（3-环戊氧基-4-甲氧基苄基）- α -（4-甲氧基苯甲酰甲基）丙二酸二乙酯

- 把 0.29g（7.1mmol）氢化钠（60%w/w 矿物油分散液）加入 50ml 无水四氢呋喃，同时用冰冷却，然后把混合物搅拌 10 分钟。搅拌结束时在混合物中缓慢滴加 2.00 g（6.5mmol） α -（4-甲氧基苯甲酰甲基）丙二酸二乙酯[如
- 15 上述步骤（i）所述制备]的 20ml 无水四氢呋喃溶液，同时用冰冷却，然后把混合物搅拌 30 分钟。在混合物中加入 1.72 g（7.1mmol）3-环戊氧基-4-甲氧基苄基氯的 20ml 无水四氢呋喃溶液和 0.97 g（6.5mmol）碘化钠，并将得到的混合物加热回流 2 小时。在此之后把混合物冷却至室温，用 3N 盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用水洗涤和用无水硫酸镁干燥，减
- 20 压蒸馏除去溶剂，得到的残余物用硅胶色谱柱纯化，以体积比 1：4 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱，得到 2.45g 标题化合物，为浅黄色油状物质。

核磁共振谱（270MHz，CDCl₃） δ ppm：

- 7.91（2H, 双重峰, J=9Hz）；
- 6.91（2H, 双重峰, J=9Hz）；
- 25 6.68（1H, 双重峰, J=8Hz）；
- 6.45（1H, 双重双峰, J=8&2Hz）；
- 6.36（1H, 双重峰, J=2Hz）；
- 4.31-4.22（1H, 多重峰）；
- 4.24（4H, 四重峰, J=7Hz）；
- 30 3.86（3H, 单峰）；

- 3.77 (3H,单峰);
 3.49 (2H,单峰);
 3.44 (2H,单峰);
 1.72-1.45 (8H,多重峰);
 5 1.27 (6H,三重峰, $J=7\text{Hz}$) .

81 (iii) α - (3-环戊氧基-4-甲氧基苄基) - α - (4-甲氧基苯甲酰甲基) 乙酸乙酯

- 把 2.43g (4.7mmol) α - (3-环戊氧基-4-甲氧基苄基) - α - (4-甲氧基苯甲酰甲基) 丙二酸二乙酯[如上述步骤 (ii) 所述制备]和 1.26g (4.7mmol)
 10 的 18-冠醚-6 溶于 50ml 苯, 在得到的溶液中加入 4.70ml (4.7mmol) 氢氧化钾的 1.1M 乙醇溶液, 搅拌混合物 30 分钟, 之后减压蒸馏除去反应混合物中的乙醇。将留下的反应溶液加热回流 14 小时, 然后把反应混合物冷却至室温, 用 3N 盐酸水溶液酸化, 得到的混合物用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用水洗涤和用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残余物用硅胶色谱柱
 15 纯化, 以体积比 1 : 4 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得到 1.68g 标题化合物淡黄色结晶 (产率 81%) 。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.92 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 6.90 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 20 6.78 (1H,双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 6.74-6.67 (2H,多重峰);
 4.76-4.67 (1H,多重峰);
 4.12 (2H,四重峰, $J=7\text{Hz}$);
 3.86 (3H,单峰);
 25 3.82 (3H,单峰);
 3.39-3.22 (2H,多重峰);
 3.07-2.92 (2H,多重峰);
 2.83-2.72 (1H,多重峰);
 1.97-1.53 (8H,多重峰);
 30 1.19 (3H,三重峰, $J=7\text{Hz}$) .

81 (iv) 4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-1-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

- 把 200mg (0.46mmol) α -(3-环戊氧基-4-甲氧基苄基)- α -(4-甲氧基苯甲酰甲基)乙酸乙酯[如上述步骤 (iii) 所述制备]溶于 10ml 无水乙醚, 在得到的溶液中加入 20mg (0.68mmol) 氢化铝锂, 同时用冰冷却。将混合物搅拌 1 小时, 同时用冰冷却。在此之后, 依次向混合物中加入 30 μ l 水、30 μ l 15 % w/v 氢氧化钠水溶液和 80 μ l 水, 把得到的混合物在室温搅拌 10 分钟。在反应混合物中加入无水硫酸镁使之脱水然后用 Celite (商标) 过滤塞过滤, 减压蒸发滤液得到 140mg 残余物。
- 把所有的残余物溶于 20ml 二氯甲烷, 在得到的溶液中加入 1.70g (4.59mmol) 重铬酸吡啶鎓, 再在室温搅拌过夜。反应混合物用 Celite (商标) 过滤塞过滤, 减压蒸发浓缩滤液得到残余物。得到的残余物用硅胶色谱柱纯化, 以体积比 4 : 6 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得到 60mg 粗制的 α -(3-环戊氧基-4-甲氧基苄基)- α -(4-甲氧基苯甲酰甲基)乙醛, 为浅褐色油。把所有得到的产品溶于 3ml 乙酸, 在得到的溶液中加入 26mg (0.15mmol) 4-氨基磺酰基苯胺, 将混合物回流 1 小时, 然后减压蒸馏除去乙酸。在残余物中加入水, 混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用水洗涤和用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残余物用硅胶色谱柱纯化, 以体积比 1 : 2 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得到 20mg 标题化合物的黄色粉末 (产率 9%), 熔点 81-84 $^{\circ}$ C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm :

- 7.82 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 7.20 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 25 7.02 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
 6.87-6.72 (5H, 多重峰);
 6.63 (1H, 宽单峰);
 6.24 (2H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
 4.48 (2H, 宽单峰);
 30 4.80-4.70 (1H, 多重峰);

3.83 (3H,单峰);
 3.80 (2H,单峰);
 3.78 (3H,单峰);
 1.95-1.53 (8H,多重峰)。

5

实施例 82

1-(4-乙酰氨基磺酰基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-甲基吡咯 (化合物 No.2-148)

82 (i) 3-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-甲基丙醛

10 在氮气流中把 4.36g (75mmol) 丙醛滴加到 6.46g (50mmol) 二异丙基胺、39g 4Å 分子筛和 10mg 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚的 50ml 无水四氢呋喃溶液中,使混合物静置 3 小时。在此之后,在混合物中加入 5.73g (25mmol) 4'-甲氧基-2-溴代乙酰苯,使混合物在室温静置过夜。过滤反应混合物,在滤液中加入 55ml 1N 盐酸水溶液使其分离到液相中。分离出
 15 水层并用乙酸乙酯萃取二次。合并有机萃取液,依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,然后把得到的溶液用无水硫酸镁干燥和减压蒸发浓缩,得到的残余物用硅胶色谱柱纯化,以体积比 2:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱,得到 2.82g (产率 26%) 标题化合物,为淡黄色油状物质。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 9.80 (1H, 单峰)
 7.96 (2H,双重峰,J=9Hz);
 6.94 (2H,双重峰,J=9Hz);
 3.88 (3H,单峰);
 3.44 (1H,双重双峰,J=6&17Hz);
 25 3.17-3.03 (1H,多重峰);
 2.97 (1H, 双重双峰,J=6&17Hz);
 1.23 (3H,双重峰,J=7Hz)。

82 (ii) 1-(4-乙酰氨基磺酰基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-甲基吡咯

把 2.82g (12.8mmol) 3-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-甲基丙醛[如上述步骤 (i) 所述制备]和 2.74g (12.8mmol) 4-乙酰氨基磺酰基苯胺于 30ml 乙

30

酸中的溶液加热回流 3 小时，在此之后减压蒸馏除去乙酸。将得到的残余物溶于氯仿，在得到的溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液以将其分离到液相中，有机萃取液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，然后减压蒸发浓缩，得到的残余物用硅胶色谱柱纯化，以体积比 2 : 3 的己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱，然后用乙醇重结晶得到 0.79g (产率 16%) 标题化合物的白色粉末，熔点 215-217 °C。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

8.07-7.91 (1H , 宽单峰)
 7.95 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 10 7.24 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 7.03 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 6.79 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$) ;
 6.73 (1H,单峰) ;
 6.23 (1H,单峰) ;
 15 3.80 (3H,单峰) ;
 2.17 (3H,单峰) ;
 2.09 (3H,单峰) .

质谱(EI) m/z : 384 $[\text{M}^+]$.

20

· 实施例 83

1- (4-乙酰氨基磺酰基苯基) -2- (3 , 4-二甲基苯基) -4-甲基吡咯
 (化合物 No.2-149)

83 (i) 3-溴-2-甲基丙醛缩乙二醇

把 16.03ml (0.12 mol) 1 , 2 , 3 , 4-四氢化萘加入到烧瓶中，向其
 25 中滴加 24.27ml (0.47 mol) 溴，同时用冰冷却。将所产生的溴化氢气体通过一个管子通入 55.21ml (0.99 mol) 乙二醇，同时用冰冷却。4 小时后在混合物中滴加 25ml (0.30 mol) 异丁烯醛，然后在室温搅拌 1 小时。然后反应溶液用戊烷萃取二次，有机萃取液依次用 5%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用无水硫酸镁干燥和减压蒸发浓缩，减压蒸馏所得到的
 30 残余物得到 29.81g (产率 51%) 标题化合物，为无色油状物质，熔点 65-68

°C/2mmHg。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm :

- 4.83 (2H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
- 4.03-3.84 (4H, 多重峰);
- 5 3.53 (1H, 双重双峰, $J=5\&10\text{Hz}$);
- 3.37 (1H, 双重双峰, $J=7\&10\text{Hz}$);
- 2.18-2.01 (1H, 多重峰);
- 1.11 (3H, 双重峰, $J=7\text{Hz}$) .

83 (ii) 3- (3, 4-二甲基苯甲酰基) -2-甲基丙醛缩乙二醇

- 10 在氮气流中把 0.29ml (3.4mmol) 1, 2-二溴乙烷加入到 1.66g (68.1mmol) 镁的 5ml 无水四氢呋喃悬浮液中。将 9.96g (51.1mmol) 3-溴-2-甲基丙醛缩乙二醇[如上述步骤 (i) 所述制备]滴加到上述得到的混合物中, 同时用冰冷却, 然后把混合物搅拌 1 小时。然后在得到的混合物中滴加 6.58g (34.1mmol) N-甲氧基-N-甲基-3, 4-二甲基苯甲酰胺的 30ml 四氢呋喃溶液,
- 15 搅拌该混合物, 同时用冰冷却 1 小时。在混合物中加入饱和氯化钠水溶液, 得到的混合物用乙酸乙酯萃取二次。合并有机萃取液并用饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥和减压蒸发浓缩, 得到的残余物用硅胶色谱柱纯化, 以体积比 6 : 1 的己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 得到 3.26g (产率 39%) 标题化合物, 为无色油状物质。

- 20 核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm :

- 7.55 (1H, 单峰)
- 7.71 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.20 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 4.82 (1H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$);
- 25 4.01-3.83 (4H, 多重峰);
- 3.18 (1H, 双重双峰, $J=5\&16\text{Hz}$);
- 2.76 (1H, 双重双峰, $J=9\&16\text{Hz}$);
- 2.62-2.47 (1H, 多重峰);
- 2.31 (6H, 单峰);
- 30 1.02 (3H, 双重峰, $J=7\text{Hz}$) .

83 (iii) 1-(4-乙酰氨基磺酰基苯基)-2-(3,4-二甲基苯基)-4-甲基吡咯

把 3.26g (13.1mmol) 3-(3,4-二甲基苯甲酰基)-2-甲基丙醛缩乙二醇[如上述步骤(ii)所述制备]和 2.81g (13.1mmol) 4-乙酰氨基磺酰基苯胺溶于 52ml (52mmol) 1N 盐酸水溶液和 16ml 无水四氢呋喃的混合物, 5 将该混合物于 70 °C 加热 1 小时。之后将混合物静置使其冷却。然后混合物用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机萃取液并用饱和氯化钠水溶液洗涤, 得到的溶液用无水硫酸镁干燥和减压蒸发浓缩, 得到的残余物用硅胶色谱柱纯化, 以体积比 3:2 的己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 并用二异丙醚结晶得到 1.27g (产率 25%) 标题化合物白色粉末, 熔点 192-193 °C。

10 核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.95 (2H, 双重峰, J=9Hz);

8.05-7.93 (1H, 宽单峰);

7.25 (2H, 双重峰, J=9Hz);

6.98 (1H, 双重峰, J=8Hz);

15 6.93 (1H, 单峰);

6.76 (1H, 双重峰, J=8Hz);

6.74 (1H, 单峰);

6.26 (1H, 单峰);

2.23 (3H, 单峰);

20 2.17 (6H, 单峰);

2.08 (3H, 单峰)。

质谱(EI)m/z: 382[M⁺].

实施例 84

25 4-甲基-1-(4-甲硫基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.1-164)

84 (i) 4-甲硫基-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-氨磺酰基苯甲醛和 4-甲硫基苯胺为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 95%)。

30 核磁共振谱 (270MHz, 六氟二甲亚砜) δ ppm:

- 8.76 (1H,单峰);
 8.10 (2H,双重峰,J=8Hz);
 7.95 (2H,双重峰,J=8Hz);
 7.50 (2H,单峰);
 5 7.33 (4H,多重峰);
 2.50 (3H,单峰).

84 (ii) α -(4-甲硫基苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈

按照与实施例1(ii)所述类似的方法,只是用4-甲硫基-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺[如上述步骤(i)所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始
 10 物,得到黄色粉末状的标题化合物(产率100%)。

核磁共振谱(270MHz,六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.92 (2H,双重峰,J=8Hz);
 7.75 (2H,双重峰,J=8Hz);
 7.45 (2H,单峰);
 15 7.18 (2H,双重峰,J=9Hz);
 6.92-6.78 (3H,多重峰);
 6.15 (1H,双重峰,J=9Hz);
 2.38 (3H,单峰).

84 (iii) 4-甲基-1-(4-甲硫基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

20 按照与实施例1(iii)所述类似的方法,只是用 α -(4-甲硫基苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈[如上述步骤(ii)所述制备]和异丁烯醛为起始物,得到标题化合物的淡黄色粉末(产率33%),熔点194-196℃。

核磁共振谱(270MHz,六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.54 (2H,双重峰,J=8Hz);
 25 7.29-7.20 (6H,多重峰);
 7.10 (2H,双重峰,J=9Hz);
 6.88 (1H,单峰).
 6.41 (1H,多重峰);
 2.48 (3H,单峰);
 30 2.10 (3H,单峰).

质谱(EI)m/z : 358[M⁺].

实施例 85

1- (4-乙硫基苯基) -4-甲基-2- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

5 (化合物 No.1-165)

85 (i) 4-乙硫基-N- (4-氨磺酰基亚苄基) 苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-氨磺酰基苯甲醛和 4-乙硫基苯胺为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 56%)。

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 10 8.76 (1H,单峰);
8.10 (2H,双重峰,J=8Hz);
7.95 (2H,双重峰,J=8Hz);
7.50 (2H,单峰);
7.40-7.30 (4H,多重峰);
15 3.10 (2H,四重峰,J=7Hz);
1.27-1.22 (3H,多重峰) .

85 (ii) α - (4-乙硫基苯胺基) - α - (4-氨磺酰基苯基) 乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 4-乙硫基-N- (4-氨磺酰基亚苄基) 苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 100%)。

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 7.91 (2H,双重峰,J=8Hz);
7.54 (2H,双重峰,J=8Hz);
7.44 (2H,单峰);
25 7.23 (2H,双重峰,J=8Hz);
6.93 (1H,双重峰,J=9Hz);
6.80 (2H,双重峰,J=8Hz);
6.14 (1H,双重峰,J=9Hz);
2.79 (2H,四重峰,J=7Hz);
30 1.14 (3H,三重峰,J=7Hz) .

85 (iii) 1-(4-乙硫基苯基)-4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α -(4-乙硫基苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈 [如上述步骤 (ii) 所述制备] 和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的淡黄色粉末 (产率 69%), 熔点 139-141 °C。

5 核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.65 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

7.34-7.31 (4H, 多重峰);

7.21 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.10 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

10 6.90 (1H, 单峰);

6.42-6.41 (1H, 多重峰);

2.99 (2H, 四重峰, $J=7\text{Hz}$);

2.10 (3H, 单峰);

1.24 (3H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$).

15 质谱(EI) m/z : 372 $[M^+]$.

实施例 86**4-甲基-1-(3, 4-二甲基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯**

(化合物 No.1-160)

20 86 (i) 3, 4-二甲基-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 4-氨磺酰基苯甲醛和 3, 4-二甲基苯胺为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 60%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

8.94 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

25 8.72 (1H, 单峰);

7.94 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

7.48 (2H, 单峰);

7.21-7.06 (3H, 多重峰);

2.27 (3H, 单峰);

30 2.24 (3H, 单峰).

86 (ii) α -(3, 4-二甲基苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 3, 4-二甲基-N-(4-氨磺酰基亚苄基)苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 100%)。

5 核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.92 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.53 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.44 (2H, 单峰);
- 6.93 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 10 6.66 (1H, 多重峰);
- 6.57-6.49 (3H, 多重峰);
- 6.07 (1H, 双重峰, $J=10\text{Hz}$);
- 2.14 (3H, 单峰);
- 2.10 (3H, 单峰)。

15 86 (iii) 4-甲基-1-(3, 4-二甲基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α -(3, 4-二甲基苯胺基)- α -(4-氨磺酰基苯基)乙腈 [如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起始物, 得到标题化合物的淡黄色粉末 (产率 43%), 熔点 118-120 $^{\circ}\text{C}$ 。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 20 7.82 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.19 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.05 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 6.97 (1H, 单峰);
- 6.79 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 25 6.73 (1H, 单峰);
- 6.38 (1H, 单峰);
- 5.02 (2H, 单峰);
- 2.25 (3H, 单峰);
- 2.22 (3H, 单峰);
- 30 2.17 (3H, 单峰)。

质谱(EI)m/z: 340[M⁺].

实施例 87

4-甲基-2-(3, 5-二甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

5 (化合物 No.1-147)

87 (i) N-(3, 5-二甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用 3, 5-二甲基苯甲醛和 4-氨磺酰基苯胺为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 59%)。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 10 8.55 (1H, 单峰);
7.85 (2H, 双重峰, J=8Hz);
7.57 (2H, 单峰);
7.37 (4H, 双重峰, J=8Hz);
7.22 (1H, 单峰);
15 2.35 (6H, 单峰).

87 (ii) α -(3, 5-二甲基苯基)- α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用 N-(3, 5-二甲基亚苄基)-4-氨磺酰基苯胺[如上述步骤 (i) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 90%)。

20 核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.61 (2H, 双重峰, J=8Hz);
7.29 (1H, 双重峰, J=8Hz);
7.16 (2H, 单峰);
7.04 (3H, 单峰);
25 6.89 (2H, 双重峰, J=8Hz);
6.00 (1H, 双重峰, J=8Hz);
2.30 (6H, 单峰).

87 (iii) 4-甲基-2-(3, 5-二甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用 α -(3, 5-二甲基苯基)
30 - α -(4-氨磺酰基苯胺基)乙腈 [如上述步骤 (ii) 所述制备]和异丁烯醛为起

始物, 得到标题化合物的淡褐色粉末 (产率 28%), 熔点 163-166 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm :

- 7.83 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.23 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 5 6.85 (1H, 单峰);
- 6.73 (3H, 单峰);
- 6.27 (1H, 双重峰, $J=2\text{Hz}$);
- 4.85 (2H, 单峰);
- 2.21 (6H, 单峰);
- 10 2.17 (3H, 单峰).

质谱(EI)m/z: 340[M^+].

实施例 88

3-甲基-2- (4-甲硫基苯基) -1- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯

15 (化合物 No.2-83)

按照与实施例 66 (iii) 所述类似的方法, 只是用巴豆醛代替异丁烯醛, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 24%) 熔点 132-134 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm :

- 7.81 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 20 7.18 (2H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$);
- 7.15 (2H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$);
- 7.00 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.89 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$);
- 6.26 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$);
- 25 4.78 (2H, 单峰);
- 2.48 (3H, 单峰);
- 2.15 (3H, 单峰).

质谱(EI)m/z: 358[M^+].

30

实施例 89

1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 No.1-88)

按照与实施例 61 (iii) 所述类似的方法, 只是用甲基乙烯基酮代替丙烯醛, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 39%) 熔点 196-197 °C。

5 核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.56 (2H, 双重峰, $J=7\text{Hz}$);

7.22 (2H, 单峰);

7.16-7.13 (4H, 多重峰);

6.99 (2H, 双重峰, $J=7\text{Hz}$);

10 6.46-6.44 (1H, 多重峰);

6.07 (1H, 多重峰);

3.33 (3H, 单峰);

2.03 (3H, 单峰)。

质谱(EI) m/z : 342 $[M^+]$.

15

实施例 90

5-甲基-1-(4-甲硫基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 No.1-95)

按照与实施例 84(iii)所述类似的方法, 只是用甲基乙烯基酮代替异丁烯醛, 得到黄色粉末状的标题化合物 (产率 65%) 熔点 139-141 °C。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.59 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

7.34-7.15 (8H, 多重峰, 3Hz);

6.48 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$);

25 6.10 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$);

2.50 (3H, 单峰);

2.07 (3H, 单峰)。

质谱(EI) m/z : 358

30

实施例 91

1-(4-氯苯基)-5-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 No.1-98)

按照与实施例 59 (iii) 所述类似的方法, 只是用甲基乙烯基酮代替丙烯醛, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 44%) 熔点 152-154 °C。

5 核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

7.61 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

7.53 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

7.28-7.20 (4H, 多重峰);

7.15 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

10 6.49 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$);

6.12 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$);

2.08 (3H, 单峰).

质谱(EI) m/z : 346 $[M^+]$.

15

实施例 92

1-(4-甲硫基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 No.1-93)

按照与实施例 84 (iii) 所述类似的方法, 只是用丙烯醛代替异丁烯醛, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 15%) 熔点 159-161 °C。

20 核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

7.75 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.26-7.21 (4H, 多重峰);

7.10-7.07 (2H, 多重峰);

6.97-6.95 (1H, 多重峰);

25 6.55 (1H, 双重双峰, $J=4\&2\text{Hz}$);

6.39 (1H, 三重峰, $J=4\text{Hz}$);

4.82 (2H, 单峰);

2.50 (3H, 单峰).

质谱(EI) m/z : 344 $[M^+]$.

30

实施例 931- (2 , 4-二氯苯基) -2- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯(化合物 No.1-127)

按照与实施例 19 (i)、19 (ii) 和 19 (iii) 三个步骤所述类似的方法, 只是用 2 , 4-二氯苯胺代替 4-氟苯胺作起始物, 得到白色粉末状的标题化合物, 熔点 147-149 °C, 三个步骤的总产率 15%。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl₃) δ ppm :

- 7.79 (2H, 双重峰, J=9Hz) ;
- 7.42-7.36 (2H, 多重峰) ;
- 10 7.26-7.23 (2H, 多重峰) ;
- 6.96-6.90 (2H, 多重峰) ;
- 6.50 (1H, 双重双峰, J=3&1Hz) ;
- 6.40 (1H, 三重峰, J=3Hz) ;
- 4.87 (2H, 单峰) .

15 质谱(EI)m/z : 366[M⁺].

实施例 941- (4-乙氧基苯基) -2- (4-氨磺酰基苯基) 吡咯(化合物 No.1-89)

20 按照与实施例 19 (i)、19 (ii) 和 19 (iii) 三个步骤所述类似的方法, 只是用 4-乙氧基苯胺代替 4-氟苯胺作起始物, 得到白色粉末状的标题化合物, 熔点 126-128 °C, 三个步骤的总产率 16%。

核磁共振谱 (270MHz , 六氘二甲亚砜) δ ppm :

- 7.65 (2H, 双重峰, J=8Hz) ;
- 25 7.30-7.22 (4H, 多重峰) ;
- 7.14-7.06 (3H, 多重峰) ;
- 6.96 (2H, 双重峰, J=9Hz) ;
- 6.56 (1H, 双双重峰, J=3&1Hz) ;
- 6.32 (1H, 三重峰, J=3Hz) ;
- 30 4.04 (2H, 四重峰, J=7Hz) ;

1.33 (3H,三重峰,J=7Hz) .

实施例 95

4-甲基-2- (4-甲基亚磺酰基苯基) -1- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯 (化合物 No.2-151)

5 把 0.35g (1.0mmol) 4-甲基-2- (4-甲硫基苯基) -1- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯(如实施例 66 所述制备)溶于 50ml 氯仿,在得到的溶液中分批加入 0.27g (1.1mmol) 70%间氯过苯甲酸,同时冰冷却,之后将混合物搅拌 1 小时,同时用冰冷却。然后混合物用氯仿稀释,和依次用 10%硫代硫酸钠水溶液和
10 饱和的碳酸氢钠水溶液各洗涤二次。有机层用无水硫酸镁干燥和减压蒸馏除去溶剂。得到的残余物用硅胶色谱柱纯化,以体积比 95 : 5 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱,得到 0.23g (产率 63%) 标题化合物浅橙色粉末,熔点 222-226 °C。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

15 7.88 (2H,双重峰,J=9Hz) ;
7.52 (2H,双重峰,J=8Hz) ;
7.26 (2H,双重峰,J=3Hz) ;
7.25 (2H,双重峰,J=3Hz) ;
6.79 (1H,单峰) ;
20 6.39 (1H,双重峰,J=2Hz) ;
4.90 (2H,单峰) ;
2.74 (3H,单峰) ;
2.22 (3H,单峰) .

质谱(EI)m/z : 374[M^+].

25

实施例 96

4-甲基-1- (4-甲基亚磺酰基苯基) -2- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯 (化合物 No.1-153)

将 4-甲基-1- (4-甲硫基苯基) -2- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯 (如实施例 84
30 所制备) 按照与实施例 95 相同的方法进行氧化,得到白色粉末状的标题化合

物 (产率 84%)，熔点 249-251 °C。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.73-7.66 (4H, 多重峰);
- 7.37-7.31 (4H, 多重峰);
- 5 7.23 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.00 (1H, 多重峰);
- 6.46 (1H, 多重峰);
- 2.78 (3H, 单峰);
- 2.12 (3H, 单峰).

10 质谱(EI) m/z : 374 $[M]^+$.

实施例 97

5-氯-1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.1-147)

- 15 将 1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯 (如实施例 61 所制备) 按照与实施例 37 相同的方法进行氯化, 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (产率 80%), 熔点 119-120 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 7.69 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 20 7.17 (2H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 7.11 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.92 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.50 (1H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$);
- 6.29 (1H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$);
- 25 4.82 (2H, 单峰);
- 3.58 (3H, 单峰).

质谱(EI) m/z : 362 $[M]^+$.

实施例 98

30 5-溴-1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.1-148)

将 1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 61 所制备)按照与实施例 35 相同的方法进行溴化,得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率 76%),熔点 121-123 °C。

5 核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

7.62 (2H,双重峰, $J=8\text{Hz}$);

7.28-7.17 (6H,多重峰);

7.02 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.63 (1H,双重峰, $J=4\text{Hz}$);

10 6.48 (1H,双重峰, $J=4\text{Hz}$);

3.80 (3H,单峰)。

质谱(EI) m/z : 406 $[M^+]$ 。

实施例 99

15 5-氯-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯

(化合物 No.1-149)

将 1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 62 所制备)按照与实施例 37 相同的方法进行氯化,得到浅黄色粉末状的标题化合物(产率 80%),熔点 155-156 °C。

20 核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.67 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

7.16-7.06 (4H,多重峰);

6.90 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);

6.40 (1H,单峰);

25 4.94 (2H,单峰);

3.84 (3H,单峰);

2.14 (3H,单峰)。

质谱(EI) m/z : 376 $[M^+]$ 。

30

实施例 100

5-氯-1-(4-乙氧基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 No.1-151)

将 1-(4-乙氧基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯(如实施例 94 所制备)按照与实施例 37 相同的方法进行氯化,得到白色粉末状的标题化合物(产率 93%),熔点 124-125 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 7.70 (2H,双重峰,J=9Hz);
- 7.11-7.07 (4H,多重峰);
- 6.90 (2H,双重峰,J=9Hz);
- 10 6.50 (1H,双重峰,J=4Hz);
- 6.29 (1H,双重峰,J=4Hz);
- 4.75 (2H,单峰);
- 4.06 (2H,四重峰,J=7Hz);
- 1.45 (3H,三重峰,J=7Hz).

15 质谱(EI)m/z: 376[M⁺].

实施例 101

5-氯-1-(4-甲硫基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯
(化合物 No.1-152)

20 将 1-(4-甲硫基苯基)-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯(如实施例 92 所制备)按照与实施例 37 相同的方法进行氯化,得到白色粉末状的标题化合物(产率 68%),熔点 141-142 °C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 7.71 (2H,双重峰,J=9Hz);
- 25 7.26-7.07 (6H,多重峰);
- 6.50 (1H,双重峰,J=4Hz);
- 6.31 (1H,双重峰,J=4Hz);
- 4.78 (2H,单峰);
- 2.52 (3H,单峰).

30 质谱(EI)m/z: 378[M⁺].

实施例 1025-氯-1-(2, 4-二氯苯基)-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯(化合物 No.1-155)

- 5 将 1-(2, 4-二氯苯基)-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯(如实施例 93 所制备)按照与实施例 37 相同的方法进行氯化, 得到白色粉末状的标题化合物(产率 73%), 熔点 186-187 °C。

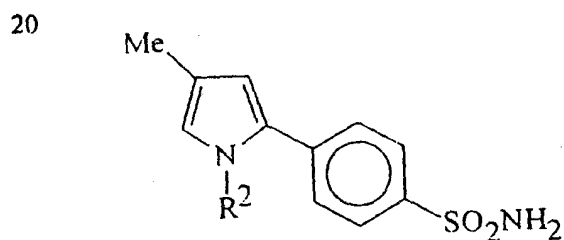
核磁共振谱(270MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 7.78-7.67 (4H, 多重峰);
 10 7.32-7.25 (5H, 多重峰);
 6.63 (1H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$);
 6.48 (1H, 双重峰, $J=4\text{Hz}$).

质谱(EI)m/z: 400[M⁺].

15 实施例 103-111

重复与实施例 19 步骤(i)和(ii)类似的方法, 只是用 4-氨基磺酰基苯甲醛和各种苯胺为起始物, 得到相应的 α -苯胺基- α -(4-氨基磺酰基苯基)乙腈, 然后用和实施例 18 相同的方法进行反应得到下式化合物:



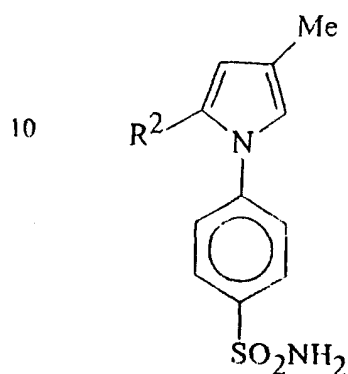
其中 R² 具有表 12 所列的各种定义, 表 12 和 13 中取代基的缩写如上文表 1 和 2 中所述, 以及缩写“m.p.”是熔点。

表 12

实施例	化合物编号	R ²	外观	m.p. (°C)
103	1-131	3, 4-diCl-Ph	白色粉末	127-129
104	1-159	4-EtO-Ph	浅黄色粉末	122-123
105	1-113	3-F-4-MeO-Ph	浅黄色粉末	116-117
106	1-109	3-Cl-4-MeO-Ph	浅黄色粉末	132-134
107	1-71	Ph	白色粉末	91-93
108	1-103	3-Cl-4-F-Ph	白色粉末	142-144
109	1-106	3, 4-亚甲基二氧基-Ph	淡褐色粉末	147-149
110	1-146	2, 4, 6-triMe-Ph	浅黄色粉末	125-126
111	1-150	4-Cl-2-F-Ph	白色粉末	161-162

实施例 112-128

- 5 重复与实施例 13 步骤 (i) 和 (ii) 类似的方法, 只是用 4-氨基磺酰基苯胺和各种苯甲醛为起始物, 得到相应的 α -苯基- α -(4-氨基磺酰基苯胺基)乙腈, 然后用和实施例 15 相同的方法进行反应得到下式化合物:



其中 R² 具有表 13 所列的各种定义。

表 13

实施例	化合物编号	R ²	外观	m.p.(°C)
112	2-91	4-Et-Ph	淡褐色粉末	121-126
113	2-93	4-iPr-Ph	淡褐色粉末	135-139
114	2-102	4-CF ₃ -Ph	浅黄色粉末	180-185
115	2-95	3-Cl-4-F-Ph	浅黄色粉末	155-157
116	2-103	4-CHF ₂ O-Ph	灰白色粉末	137-140
117	2-104	4-CF ₃ O-Ph	白色粉末	188-189
118	2-121	2,4-diCl-Ph	淡褐色粉末	197-199
119	2-138	2,3-diCl-Ph	淡褐色粉末	167-170
120	2-137	4-MeO-3,5-diMe-Ph	淡绿色无定型粉末	-
121	2-139	3,5-diCl-Ph	淡褐色粉末	157-159
122	2-140	2,4,5-triMe-Ph	橙色粉末	114-115
123	2-141	3-cPnO-4-MeO-Ph	淡褐色粉末	147-149
124	2-142	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	淡褐色无定型粉末	-
125	2-143	3-F-4-Me-Ph	浅黄色粉末	171-178
126	2-144	4-Cl-3-Me-Ph	浅黄色粉末	166-168
127	2-145	2,4-diMe-Ph	黄色粉末	178-182
128	2-146	4-OH-Ph	浅褐色粉末	-

5

实施例 129

1- (4-巯基苯基) -4-甲基-2- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯
(化合物 No.1-156)

129 (i) 双- (4-氨基苯基) 二硫化物

把 7.42g (40mmol) 4-乙酰氨基苯硫酚溶于 100ml 二氯甲烷, 在得到的

溶液中加入 40ml (40mmol) 10% w/v 的碳酸氢钾水溶液, 然后在混合物中缓慢滴加 3.20 g (20mmol) 溴, 一边搅拌一边用冰冷却。混合物于室温搅拌 15 分钟, 然后过滤收集白色的沉淀物并用水洗涤, 得到双-(4-乙酰氨基苯基) 二硫化物白色粉末。

- 5 把所有的产品溶于 100ml 乙醇, 在得到溶液中加入 50ml 浓盐酸, 混合物于 80 °C 搅拌 6 小时, 在此之后将反应溶液减压蒸发浓缩, 残余物溶于 200ml 水。加入 1N w/v 氢氧化钠水溶液混合物的 pH 值调节到至少为 9。过滤收集得到的黄色沉淀和用水洗涤, 得到 3.92g (产率 39%) 标题化合物黄色粉末, 熔点 75-77 °C。

10 质谱(EI)m/z: 248[M⁺].

129 (ii) 双[4-(4-氨基磺酰基亚苄基氨基) 苯基]二硫化物

按照与实施例 1 (i) 所述类似的方法, 只是用双-(4-氨基苯基) 二硫化物[如上述步骤 (i) 所述制备]和 4-氨基磺酰基苯甲醛为起始物, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (产率 58%), 熔点 200-230 °C。

15 129 (iii) 双[4-(α -氰基-4-氨基磺酰基苄基氨基) 苯基]二硫化物

按照与实施例 1 (ii) 所述类似的方法, 只是用双[4-(4-氨基磺酰基亚苄基氨基) 苯基]二硫化物[如上述步骤 (ii) 所述制备]和三甲基甲硅烷基氰化物为起始物, 得到黄色无定型粉末状的标题化合物 (产率 92%)。

核磁共振谱 (400MHz, 六氘二甲亚砜) δ ppm:

- 20 7.95-7.91 (2H, 多重峰);
7.75 (2H, 双重峰, J=8Hz);
7.45 (2H, 单峰);
7.31 (2H, 双重峰, J=8Hz);
7.19 (1H, 双重峰, J=9Hz);
25 6.82-6.79 (2H, 多重峰);
6.19 (1H, 双重峰, J=9Hz)。

质谱(FAB)m/z: 636[M⁺].

129 (iv) 双{4-[4-甲基-2-(4-氨基磺酰基苯基)吡咯基-1-]苯基}二硫化物

- 按照与实施例 1 (iii) 所述类似的方法, 只是用双[4-(α -氰基-4-氨基磺酰基苄基氨基) 苯基]二硫化物[如上述步骤 (iii) 所述制备]和异丁烯醛为起始
- 30

物,得到标题化合物的淡黄色粉末(产率42%),熔点251-255℃。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 7.73 (4H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.46 (4H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 5 7.18 (4H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.10 (4H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.75 (2H,单峰);
- 6.46 (4H,单峰);
- 6.35 (2H,单峰);
- 10 2.16 (6H,单峰)。

质谱(FAB) m/z : 686 $[\text{M}^+]$ 。

129 (v) 1-(4-巯基苯基)-4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯

- 把1.00g (1.5mmol) 双{4-[4-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)吡咯-1-基]苯基}二硫化物[如上述步骤(iv)所述制备]溶于40ml 四氢呋喃和10ml 甲醇的
- 15 混合物。在得到的溶液中加入55mg (1.5mmol) 硼氢化钠,然后在室温搅拌混合物15分钟,之后加入5% w/v 硫酸水溶液酸化混合物,再加入25ml 水。然后得到的混合物用乙酸乙酯萃取,有机萃取液用水洗涤和用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶剂,得到1.07g (产率100%) 标题化合物的浅黄色无定形粉末。

- 20 核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 7.74 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.24 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.21 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.98 (2H,双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 25 6.73 (1H,单峰);
- 6.40 (1H,单峰);
- 4.76 (2H,单峰);
- 3.50 (1H,单峰);
- 2.17 (3H,单峰)。

- 30 质谱(EI) m/z : 344 $[\text{M}^+]$ 。

实施例 130

1- (4-乙酰基硫基苯基) -4-甲基-2- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯

(化合物 No.1-157)

- 5 把 0.90g (2.6mmol) 1- (4-巯基苯基) -4-甲基-2- (4-氨基磺酰基苯基) 吡咯 (如实施例 129 所述制备) 溶于 15ml 四氢呋喃, 在得到的溶液中加入 0.27ml (2.9mmol) 乙酸酐。在混合物中加入 0.53ml (6.5mmol) 吡啶, 然后在室温搅拌过夜减压蒸发该反应混合物进行浓缩, 在残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液。得到的混合物用乙酸乙酯萃取, 有机萃取液用水洗涤和用无
- 10 水硫酸镁干燥, 之后减压蒸发浓缩。得到的残余物用硅胶色谱柱纯化, 以 3 : 2 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 得到 0.44g (产率 43%) 标题化合物白色粉末, 熔点 149-152 °C。

核磁共振谱 (270MHz , CDCl_3) δ ppm :

- 7.75 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 15 7.38 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.22 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 7.16 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
- 6.80 (1H, 单峰);
- 6.41 (1H, 单峰);
- 20 4.78 (2H, 单峰);
- 2.44 (3H, 单峰);
- 2.18 (3H, 单峰) .

质谱(FAB) m/z : 386 $[\text{M}^+]$.