



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105524046 B

(45)授权公告日 2019.03.29

(21)申请号 201610008203.4

C07D 207/34(2006.01)

(22)申请日 2010.02.24

C07D 207/36(2006.01)

C07D 207/48(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105524046 A

(43)申请公布日 2016.04.27

(30)优先权数据

2009-042975 2009.02.25 JP

(62)分案原申请数据

201080018114.9 2010.02.24

(73)专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 池本朋己 水船秀哉 长田敏明

瀬良美佐代 福田直弘 山崎健

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张平元

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

C07D 207/333(2006.01)

(56)对比文件

CN 101300229 A,2008.11.05,

US 5101042 A,1992.03.31,

US 5101042 A,1992.03.31,

WO 2006036024 A1,2006.04.06,

US 5480902 A,1996.01.02,

GRAHAM H . BARNETT,等.Pyrrole

chemistry. XXI. Synthetic approaches to cyanopyrroles.《Canadian Journal of Chemistry》.1980,第58卷(第4期),第411页左栏第3段.

GRAHAM H . BARNETT,等.Pyrrole

chemistry. XXI. Synthetic approaches to cyanopyrroles.《Canadian Journal of Chemistry》.1980,第58卷(第4期),第411页左栏第3段.

审查员 李占成

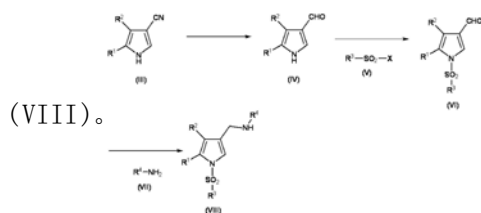
权利要求书3页 说明书68页

(54)发明名称

制备吡咯化合物的方法

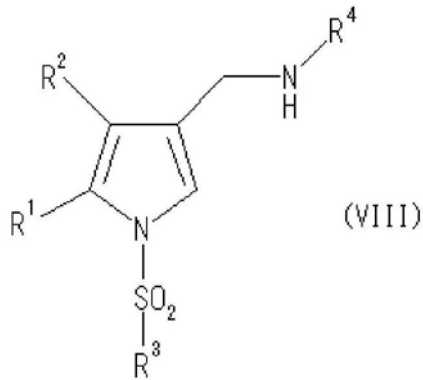
(57)摘要

本发明提供可用作药品的磺酰基吡咯化合物的制备方法,用于该方法的中间体的制备方法以及新中间体.本发明涉及制备磺酰基吡咯化合物(VIII)的方法,其包括还原化合物(III)以及水解所还原的产物从而得到化合物(IV),将化合物(IV)进行磺酰化反应从而得到化合物(VI),以及将化合物(VI)进行胺化反应因此得到化合物



CN 105524046 B

1. 一种制备下式所示化合物或其盐的方法



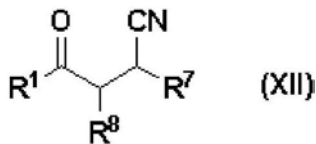
其中R¹为任选被1到5个选自以下的取代基取代的C₆₋₁₄芳基：(i) 卤原子，(ii) 任选被1到5个卤素取代的C₁₋₆烷基，(iii) 任选被1到5个卤素取代的C₁₋₆烷氧基，

R²为氢原子、C₁₋₆烷基、氯原子或氟原子，

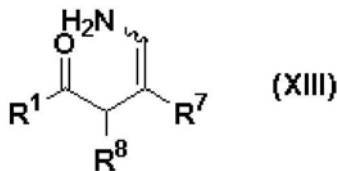
R³为任选被1到3个选自以下的取代基取代的吡啶基：(i) 任选被1到3个卤素取代的C₁₋₆烷基，以及(ii) 任选被1到3个卤素取代的C₁₋₆烷氧基，以及

R⁴为C₁₋₄烷基，该方法包括：

(I) 将下式所示化合物或其盐在氢源和金属催化剂的存在下进行还原反应，

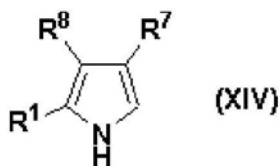


其中R¹如上所定义，R⁷为氰基，以及R⁸与R²相同，
将所得到的下式所示化合物或其盐



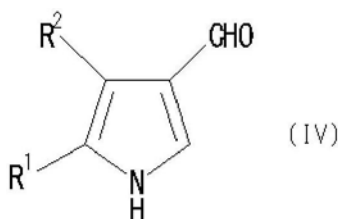
其中各符号如上所定义，

不进行分离而在酸性条件下进行环化反应，从而得到下式所示化合物或其盐



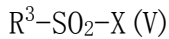
其中各符号如上所定义，

(II) 在金属氢化物的存在下或者在氢源和金属催化剂的存在下将所得化合物进行还原，并在酸或碱的存在下将还原产物进行水解，从而得到下式所示化合物或其盐



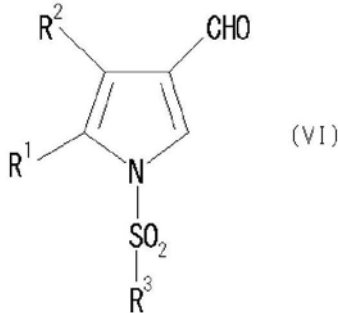
其中,各符号如上所定义,

(III) 将所得化合物与下式所示化合物或其盐进行反应



其中, R^3 如上所定义, X 为选自下列的离去基团:卤原子、羟基、甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、对硝基苯磺酰基氧基、以及邻硝基苯磺酰基氧基,

从而得到下式所示化合物或其盐,



其中,各符号如上所定义,以及

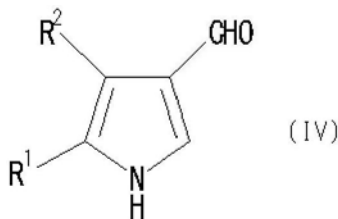
(IV) 在还原剂的存在下,将所得化合物与下式所示化合物或其盐反应,所述还原剂选自 (i) 硼氢化钠 (ii) 氰基硼氢化钠 (iii) 三乙酰氧基硼氢化钠和 (iv) 氢源和金属催化剂,



其中, R^4 如上所定义。

2. 根据权利要求1的制备方法,其中,式 (VIII) 所示化合物是1-[5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺或其盐。

3. 制备下式所示化合物或其盐的方法,

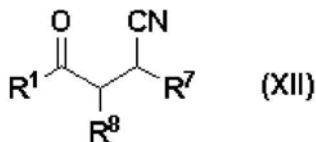


其中, R^1 是任选被1到5个选自以下的取代基取代的 C_{6-14} 芳基:(i) 卤原子,(ii) 任选被1到5个卤素取代的 C_{1-6} 烷基,(iii) 任选被1到5个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基,

R^2 是氢原子、 C_{1-6} 烷基、氯原子或氟原子,

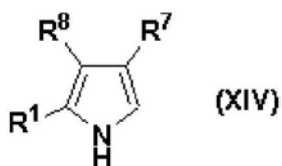
该方法包括:

(I) 在氢源和金属催化剂的存在下还原下式所示化合物或其盐,



其中, R^1 如上所定义, R^7 是氰基, R^8 与 R^2 相同,

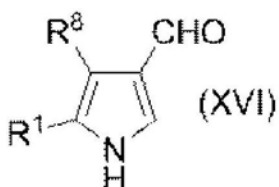
在酸性条件下将还原产物进行环化从而得到下式所示化合物或其盐



其中,各符号如上所定义,以及

(II) 在金属氢化物的存在下或者在氢源和金属催化剂的存在下还原所得到的化合物,并在酸或碱的存在下将还原产物进行水解。

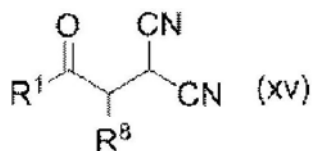
4. 一种制备下式所示化合物或其盐的方法,



其中R¹为任选被1到5个选自以下的取代基取代的C₆₋₁₄芳基: (i) 卤原子, (ii) 任选被1到5个卤素取代的C₁₋₆烷基, (iii) 任选被1到5个卤素取代的C₁₋₆烷氧基, 以及

R⁸为氢原子、C₁₋₆烷基、氯原子或氟原子,

该方法包括在存在还原剂的情况下, 环化下式所示化合物或其盐,



其中每个符号如上所定义,

所述还原剂为氢源和金属催化剂。

制备吡咯化合物的方法

[0001] 本申请是申请日为2010年2月24日的申请号为201410373855.9的中国发明专利申请“制备吡咯化合物的方法”的分案申请。

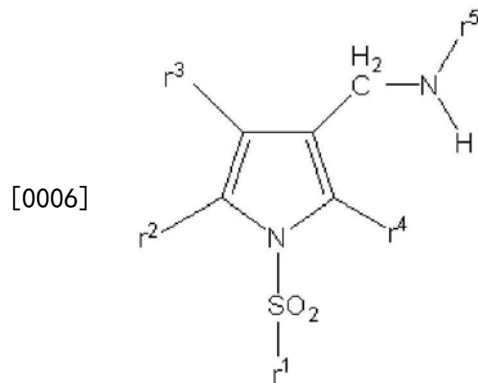
技术领域

[0002] 本发明涉及可用作药品,尤其是酸分泌抑制剂的吡咯化合物的制备方法,用于该方法的中间体的制备方法,新中间体等等。

[0003] 发明背景

[0004] 在1-位具有取代磺酰基的吡咯化合物(以下称为磺酰基吡咯化合物)可用作酸分泌抑制剂(质子泵抑制剂),肿瘤病或自身免疫性疾病的治疗药物(专利文件1-3)。

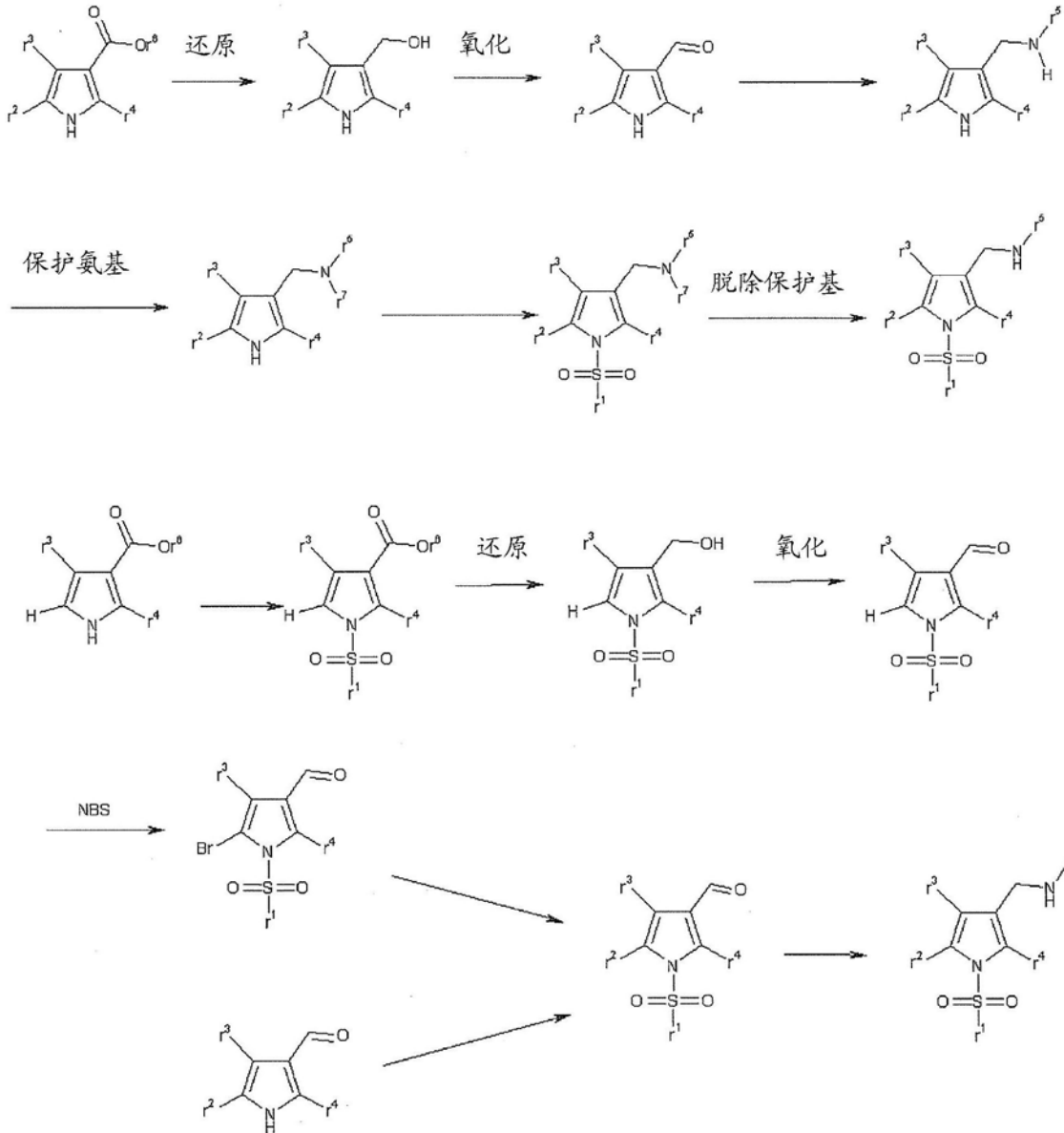
[0005] 例如,专利文件2描述了一种具有酸分泌抑制活性的化合物或其盐,该化合物由下式表示:



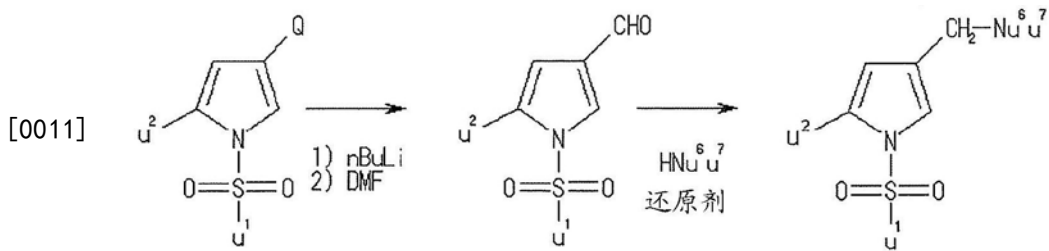
[0007] 其中,r¹是任选与苯环或杂环稠合的单环含氮杂环基团,其中所述任选与苯环或杂环稠合的单环含氮杂环基团任选地具有取代基,r²是任选取代的C₆₋₁₄芳基、任选取代的噻吩基或任选取代的吡啶基,r³和r⁴各自是氢原子,或者r³和r⁴一个是氢原子,另一个是任选取代的低级烷基、酰基、卤原子、氰基或硝基,以及r⁵是烷基。

[0008] 专利文件2描述了一种磺酰基吡咯化合物的制备方法,以下方法使用吡咯-3-羧酸酯:

[0009]



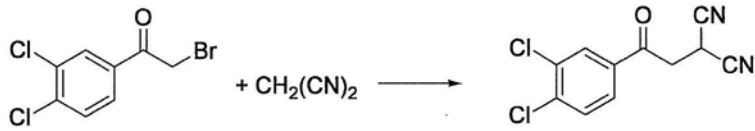
[0010] 专利文件3描述了以下的磺酰基吡咯化合物的制备方法：



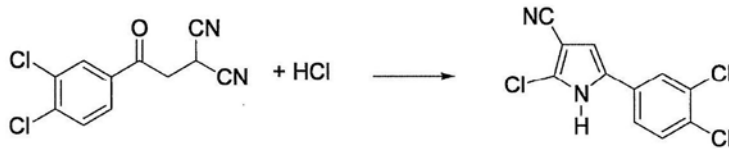
[0012] 其中Q是氯、溴或碘。

[0013] 另一方面，以下方法已知是2-卤代-3-氰基吡咯化合物的制备方法。

[0014] 专利文件4

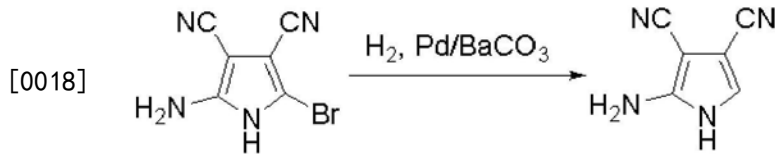


[0015]



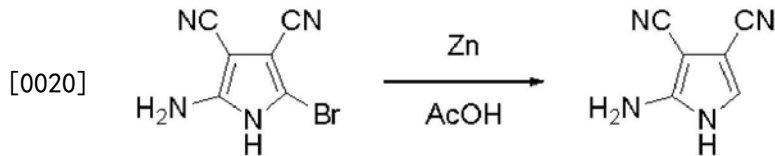
[0016] 作为从2-卤代-3-氰基吡咯化合物制备3-氰基吡咯化合物的方法,以下方法是已知的。

[0017] 非专利文件1,非专利文件2



[0018]

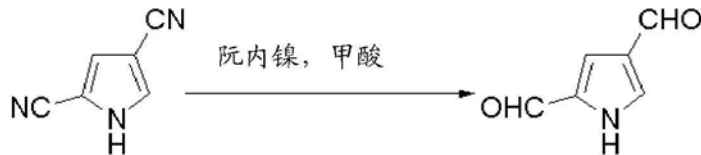
[0019] 非专利文件3



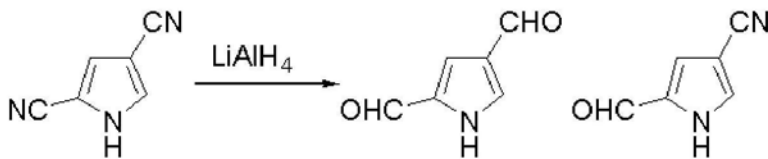
[0020]

[0021] 作为从3-氰基吡咯化合物制备3-甲酰基吡咯化合物的方法,以下方法是已知的。

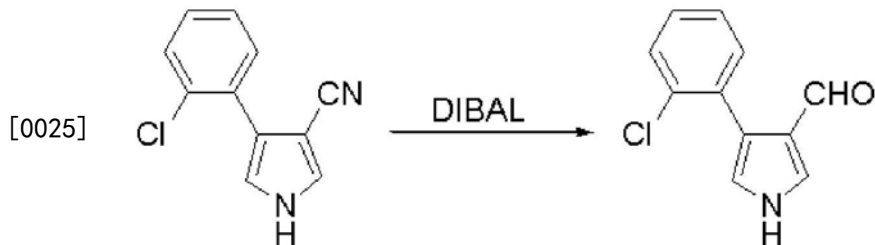
[0022] 非专利文件4



[0023]



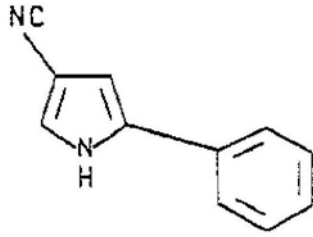
[0024] 专利文件5



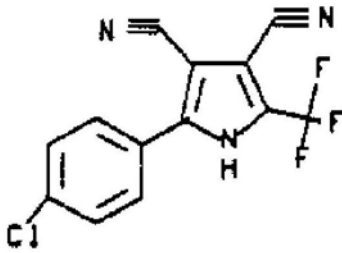
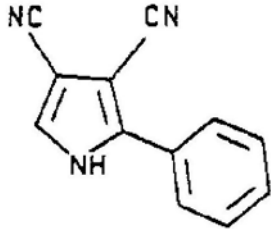
[0025]

[0026] 另外,作为3-氰基吡咯化合物,以下化合物是已知的。

[0027] 专利文件6

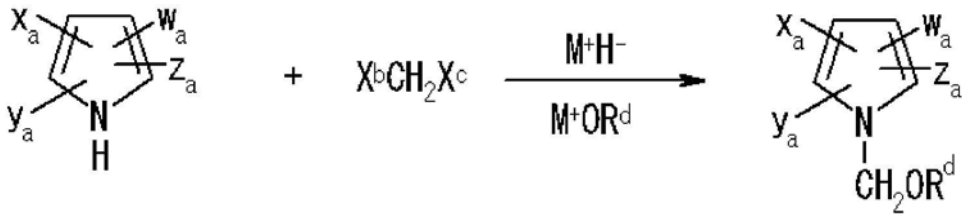


[0028]



[0029] 专利文件7

[0030]



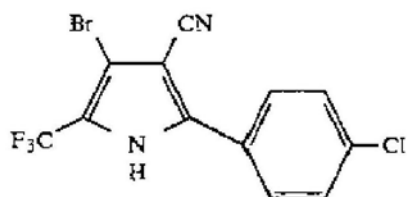
[0031] 表1

[0032]

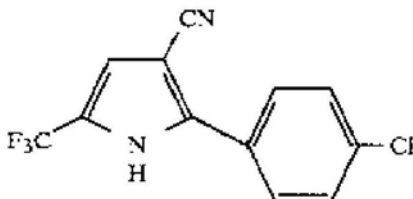
Wa	Xa	Ya	Za	R ^d
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-CF ₃ O-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Br	3-Br	5-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Cl	3-Cl	5-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Cl	3-Cl	5-(p-Br-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-CF ₃ -C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Br	5-Br	2-Br	C ₂ H ₅
3-CN	4-Br	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	3-(p-Cl-C ₆ H ₅)	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-NO ₂	4-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	3-(m-CN-C ₆ H ₅)	2-CF ₃	5-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅

3-CN	4-Br	5-Br	2-(p-CF ₃ -C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	2-Cl	4-Cl	5-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	2-Cl	4-Br	5-(p-Br-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅

[0033] 专利文件8

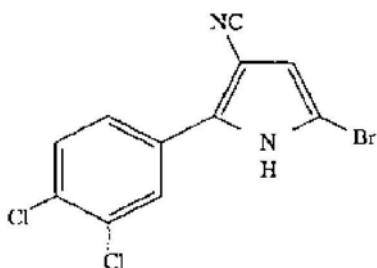


[0034]



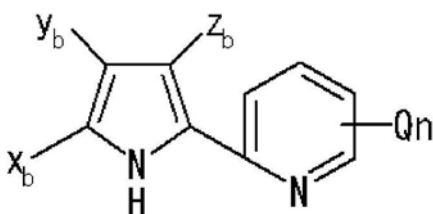
[0035] 专利文件9

[0036]



[0037] 专利文件10

[0038]



[0039] 表2

[0040]

化合物号	Qn	x _b	y _b	z _b
2-5	3-Cl	H	CN	H
2-6	3-Cl	CH ₃	CN	H
2-7	3-Cl	Cl	CN	H
2-8	3-Cl	Br	CN	H
2-31	3-Cl	H	CN	CH ₃
2-32	3-Cl	H	CN	CHO
2-57	3-Me	H	CN	H
2-58	3-Me	CH ₃	CN	H
2-59	3-Me	Cl	CN	H
2-60	3-Me	Br	CN	H

2-72	3-Me	H	CN	CH ₃
2-73	3-Me	H	CN	CHO
2-92	3-环丙基	H	CN	H
2-93	3-环丙基	CH ₃	CN	H
2-94	3-环丙基	Cl	CN	H
2-95	3-环丙基	Br	CN	H
2-108	3-环丙基	H	CN	CH ₃
2-109	3-环丙基	H	CN	CHO

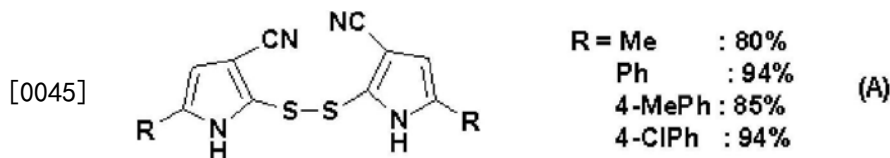
[0041] 表3

[0042]

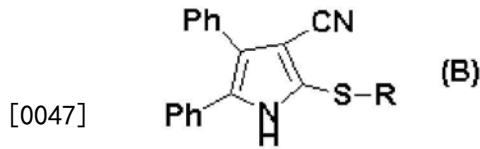
化合物号	Qn	x _b	y _b	z _b
2-128	5-环丙基	H	CN	H
2-129	5-环丙基	CH ₃	CN	H
2-130	5-环丙基	Cl	CN	H
2-131	5-环丙基	Br	CN	H
2-145	5-环丙基	H	CN	CH ₃
2-146	5-环丙基	H	CN	CHO
2-157	5-Et	H	CN	H
2-158	5-Et	CH ₃	CN	H
2-159	5-Et	Cl	CN	H
2-160	5-Et	Br	CN	H
2-175	5-Et	H	CN	CH ₃
2-176	5-Et	H	CN	CHO
2-195	3-C≡CH	H	CN	H
2-196	3-C≡CH	CH ₃	CN	H
2-197	3-C≡CH	Cl	CN	H
2-198	3-C≡CH	Br	CN	H
2-212	3-C≡CH	H	CN	CH ₃
2-213	3-C≡CH	H	CN	CHO

[0043] 另外,作为2-巯基吡咯衍生物,以下化合物是已知的。

[0044] 例如,非专利文件5描述了在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物(A):

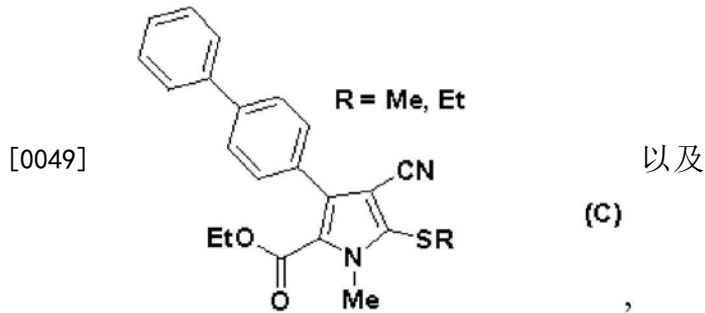


[0046] 非专利文件6描述了在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物(B):

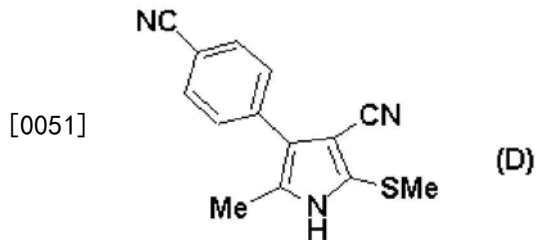


R = Me, CH₂COOEt ,

[0048] 专利文件11描述了在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物 (c) :

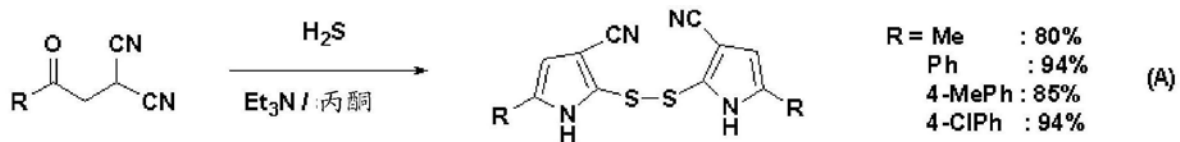


[0050] 专利文件12描述了在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物 (D) :



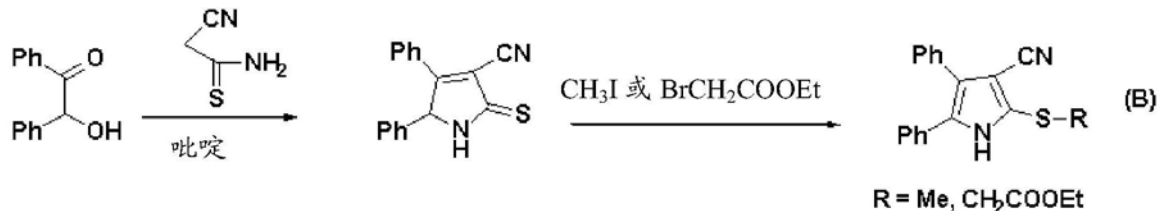
[0052] 作为这些在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物的合成方法,非专利文件5描述了如以下反应方案所示的通过(2-氧代乙基)丙二腈衍生物与硫化氢的反应合成巯基吡咯衍生物(A)的方法;然而,没有描述脱硫反应。

[0053]



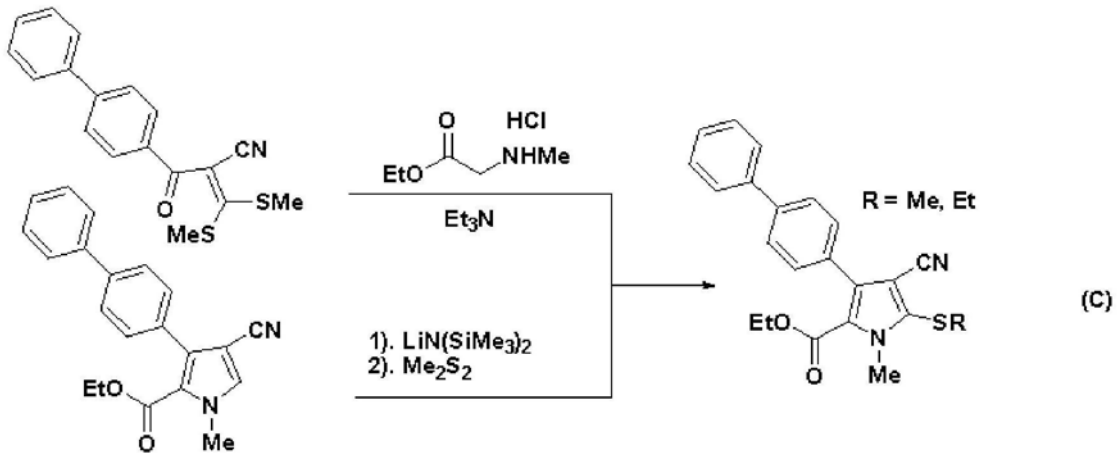
[0054] 另外,非专利文件6描述了如以下反应方案所示的在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物(B)的合成方法;然而,其不是通过(2-氧代乙基)丙二腈衍生物与硫化合物的闭环反应。而且,没有描述所得到的2-巯基吡咯衍生物的脱硫反应。

[0055]



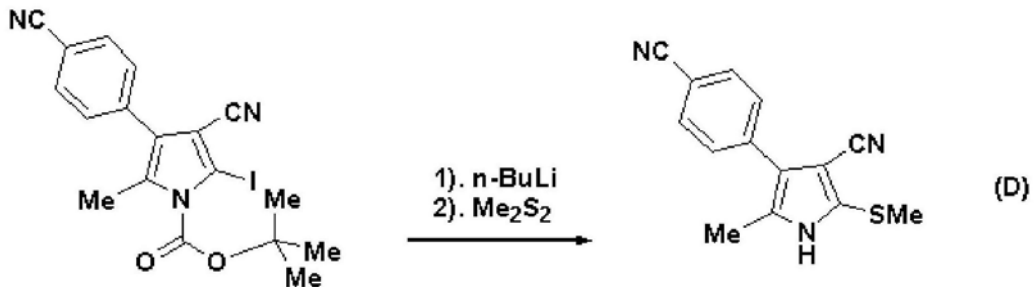
[0056] 而且,专利文件11描述了如以下反应方案所示的在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物(C)的合成方法;然而,其不是通过(2-氧代乙基)丙二腈衍生物与硫化合物的闭环反应。而且,没有描述所得到的2-巯基吡咯衍生物的脱硫反应。

[0057]



[0058] 而且,非专利文件12描述了如以下反应方案所示的在3-位具有氰基的2-巯基吡咯衍生物(D)的合成方法;然而,其不是通过(2-氧代乙基)丙二腈衍生物与硫化化合物的闭环反应。另外,没有描述所得到的2-巯基吡咯衍生物的脱硫反应。

[0059]



[0060] [文件列表]

[0061] [专利文件]

[0062] 专利文件1:W02006/036024

[0063] 专利文件2:W02007/026916

[0064] 专利文件3:W02004/103968

[0065] 专利文件4:JP-A-6-9554

[0066] 专利文件5:US专利号4,904,687

[0067] 专利文件6:EP-A-358047

[0068] 专利文件7:EP-A-491136

[0069] 专利文件8:US专利号5,359,090

[0070] 专利文件9:US专利号5,563,279

[0071] 专利文件10:JP-A-10-324687

[0072] 专利文件11:W02005/040110

[0073] 专利文件12:W02006/064944

[0074] [非专利文件]

[0075] 非专利文件1:J.Med.Chem.,1995,38(12),2158-2165

[0076] 非专利文件2:Nucleosides Nucleotides,1997,16(7-9),941-944

[0077] 非专利文件3:J.Med.Chem.,1995,38(20),4106-4144

[0078] 非专利文件4:Can.J.Chem.,1980,58,409-411

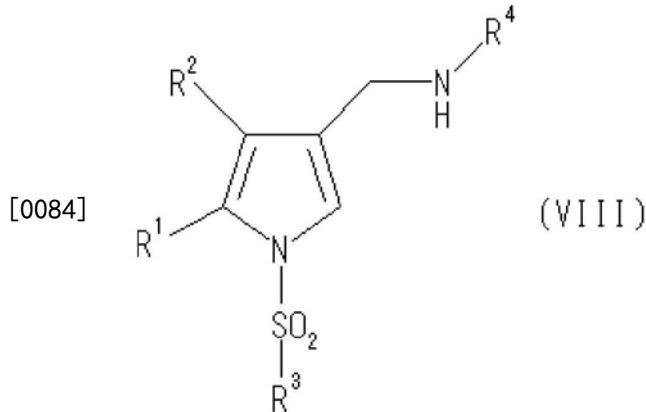
[0079] 非专利文件5:Chemistry Heterocyclic Compound,1992,vol.2,page 277

[0080] 非专利文件6:Tetrahedron,1991,vol.47,page 8243

[0081] 发明概述

[0082] 需要一种更高效制备可用作药品的磺酰基吡咯化合物的方法。此外,还需要提供用于该方法的中间体。

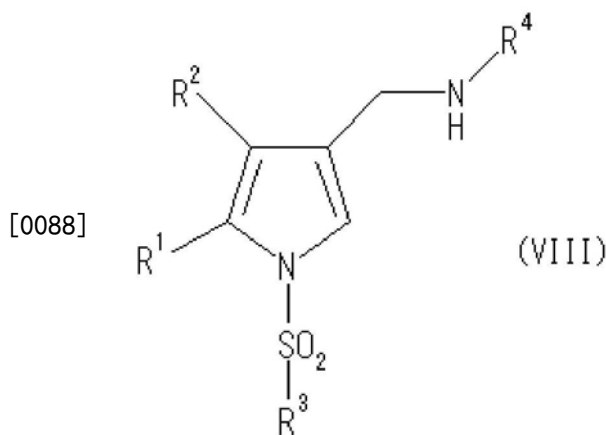
[0083] 本发明人已经深入研究了可用作酸分泌抑制剂的磺酰基吡咯化合物,尤其是式(VIII)所示化合物或其盐的制备方法:



[0085] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R²为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,R³为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及R⁴为烷基。因此,本发明人已经找到了新的磺酰基吡咯化合物的制备方法,其使用3-氰基吡咯化合物。此外,本发明人还找到了新的中间体3-氰基吡咯化合物的制备方法,以及新的中间体,从而完成了本发明。

[0086] 因此,本发明涉及以下发明。

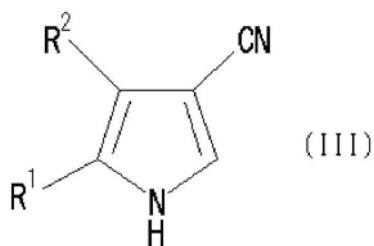
[0087] (1) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法



[0089] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R²为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,R³为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及R⁴为烷基,该方法包括

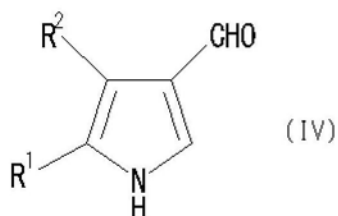
[0090] (I) 还原下式所示化合物或其盐

[0091]



[0092] 其中每个符号如上所定义,以及水解所还原的产物从而得到下式所示化合物或其盐

[0093]



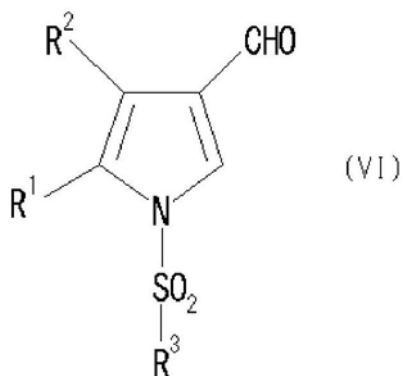
[0094] 其中每个符号如上所定义,

[0095] (II) 将所得到的化合物与下式所示化合物或其盐反应

[0096] R^3-SO_2-X (V)

[0097] 其中 R^3 如上所定义以及X为离去基团,从而得到下式所示化合物或其盐

[0098]



[0099] 其中每个符号如上所定义,以及

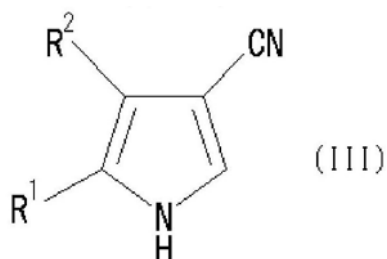
[0100] (III) 在存在还原剂的情况下,将所得到的化合物与下式所示化合物或其盐反应

[0101] R^4-NH_2 (VII)

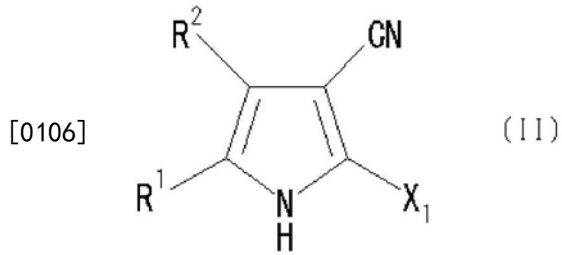
[0102] 其中 R^4 如上所定义;

[0103] (2) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法

[0104]



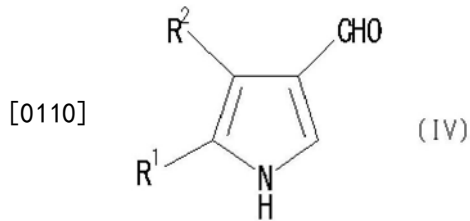
[0105] 其中 R^1 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及 R^2 为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,包括将下式所示化合物或其盐进行脱卤化反应



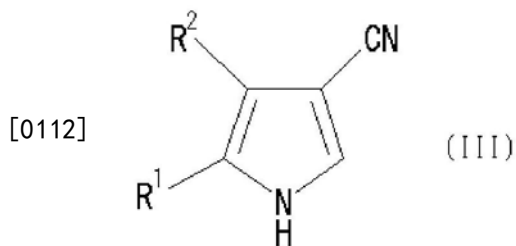
[0107] 其中X₁为卤原子以及其他符号如上所定义；

[0108] (3) 上述(2)的制备方法,其中所述进行脱卤化反应在存在碱的情况下进行；

[0109] (4) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法

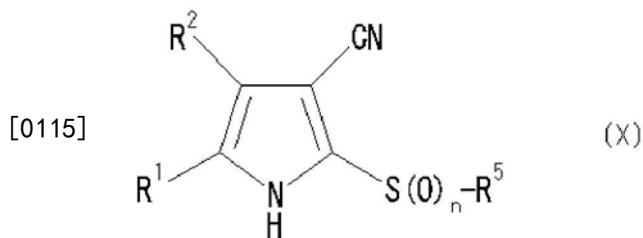


[0111] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及R²为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,包括还原下式所示化合物或其盐,

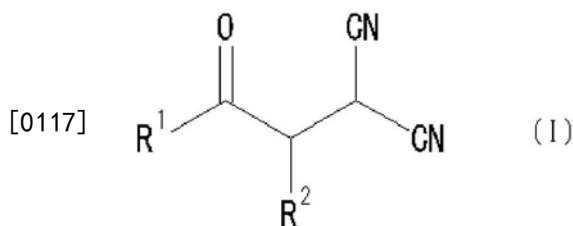


[0113] 其中每个符号如上所定义,以及水解所还原的产物；

[0114] (5) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法,



[0116] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R²为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,R⁵为任选取代的烃基、任选取代的杂环基、酰基、或式-S-R⁶所示的基团(R⁶为任选取代的烃基或任选取代的杂环基),以及n为0、1或2,包括将下式所示化合物或其盐,

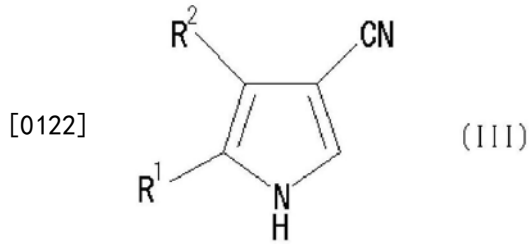


[0118] 其中每个符号如上所定义,与下式所示化合物或其盐反应,

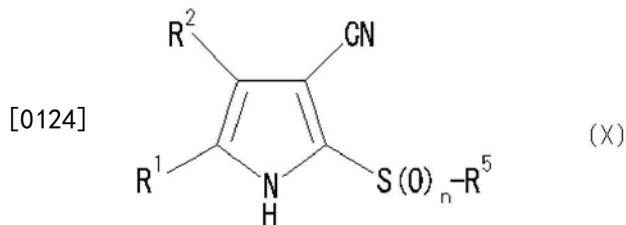
[0119] $R^5S(O)_nH$

[0120] 其中 R^5 及 n 如上所定义;

[0121] (6) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法

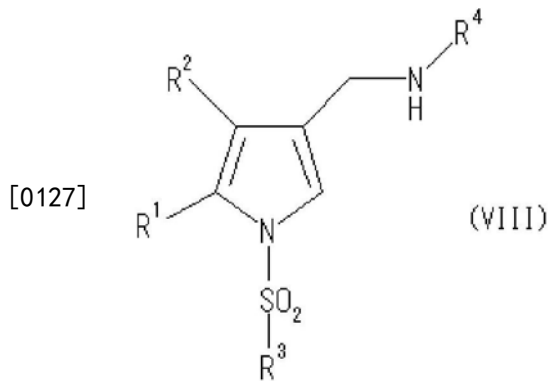


[0123] 其中 R^1 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及 R^2 为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,包括将下式所示化合物或其盐进行脱硫反应



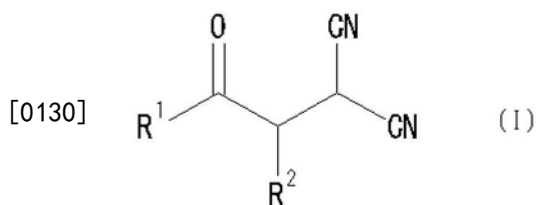
[0125] 其中 R^1 及 R^2 如上所定义, R^5 为任选取代的烃基、任选取代的杂环基、酰基或式 $-SR^6$ 所示的基团(R^6 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基),以及 n 为0、1或2;

[0126] (7) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法,



[0128] 其中 R^1 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基, R^2 为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子, R^3 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及 R^4 为烷基,包括

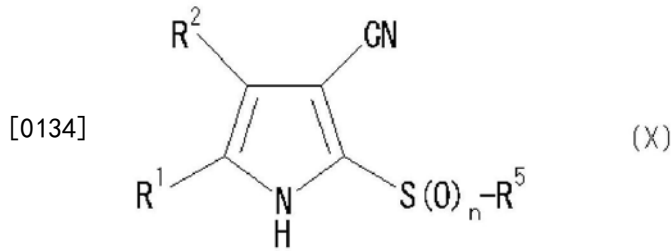
[0129] (I) 将下式所示化合物或其盐,



[0131] 其中每个符号如上所定义,与下式所示化合物或其盐反应,

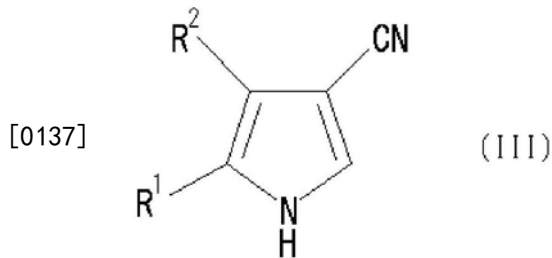
[0132] $R^5S(O)_nH$

[0133] 其中 R^5 为任选取代的烃基、任选取代的杂环基、酰基或式 $-S-R^6$ 所示的基团(R^6 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基),以及 n 为0、1或2,从而得到下式所示化合物或其盐



[0135] 其中每个符号如上所定义,

[0136] (II) 将所得到的化合物进行脱硫反应从而得到下式所示化合物或其盐

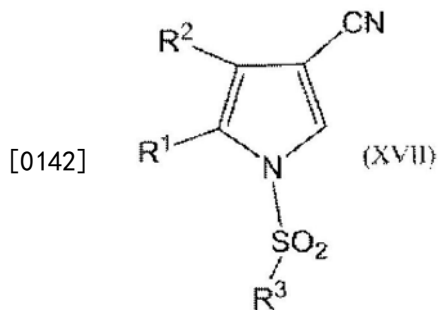


[0138] 其中每个符号如上所定义,

[0139] (III) 将所得到的化合物与下式所示化合物或其盐反应

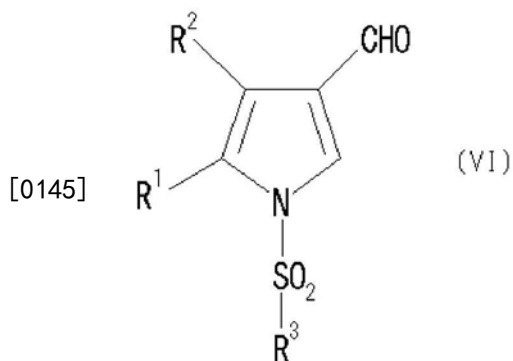
[0140] R^3-SO_2-X (V)

[0141] 其中 R^3 如上所定义,以及 X 为离去基团,从而得到下式所示化合物或其盐



[0143] 其中每个符号如上所定义,

[0144] (IV) 还原所得到的化合物以及水解所还原的产物从而得到下式所示化合物或其盐



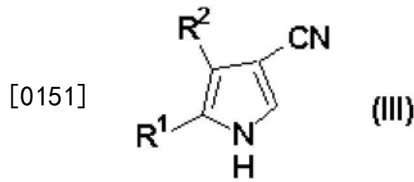
[0146] 其中每个符号如上所定义,以及

[0147] (V) 将所得到的化合物与下式所示化合物或其盐反应

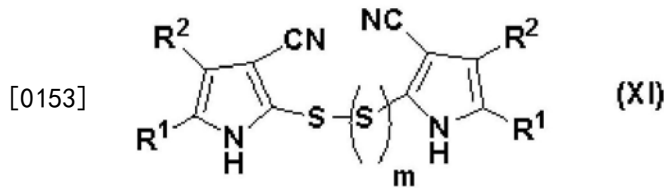
[0148] R^4-NH_2 (VII)

[0149] 其中 R^4 如上所定义;

[0150] (8) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法

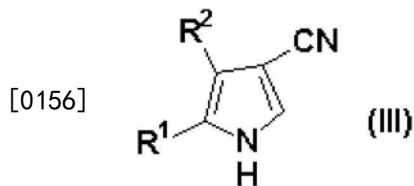


[0152] 其中 R^1 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及 R^2 为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,包括将下式所示化合物或其盐进行脱硫反应

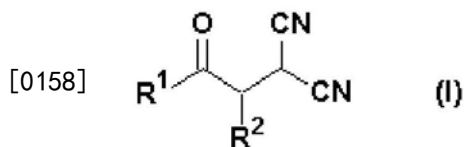


[0154] 其中 m 为0或1以及其他符号如上所定义;

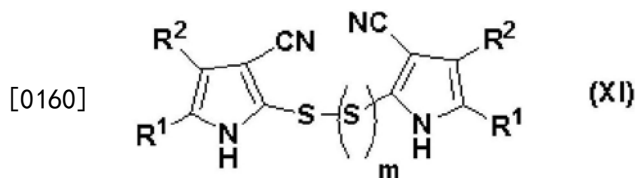
[0155] (9) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法



[0157] 其中 R^1 为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及 R^2 为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子,包括将下式所示化合物或其盐,

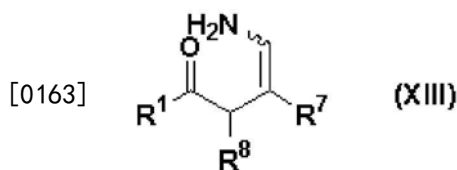


[0159] 其中每个符号如上所定义,与硫试剂反应从而得到下式所示化合物或其盐,

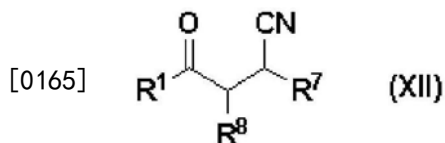


[0161] 其中 m 为0或1,以及其他符号如上所定义,以及将所得到的化合物进行脱硫反应;

[0162] (10) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法,

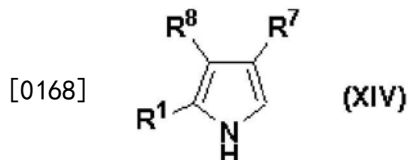


[0164] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R⁷为氰基或取代的羧基,以及R⁸为氢原子、任选取代的烃基、任选取代的杂环基、氯原子或氟原子,包括将下式所示化合物或其盐进行还原反应,

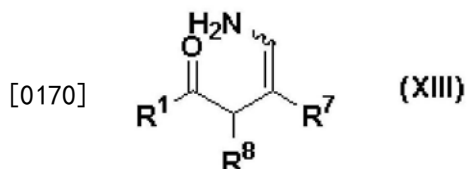


[0166] 其中每个符号如上所定义;

[0167] (11) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法,

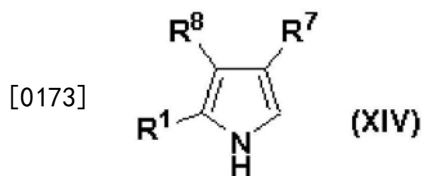


[0169] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R⁷为氰基或取代的羧基,以及R⁸为氢原子、任选取代的烃基、任选取代的杂环基、氯原子或氟原子,包括环化下式所示化合物或其盐,

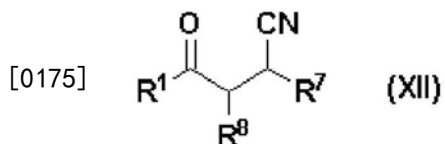


[0171] 其中每个符号如上所定义;

[0172] (12) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法,

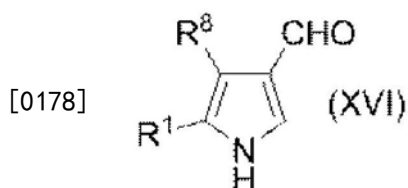


[0174] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R⁷为氰基或取代的羧基,以及R⁸为氢原子、任选取代的烃基、任选取代的杂环基、氯原子或氟原子,包括还原下式所示化合物或其盐



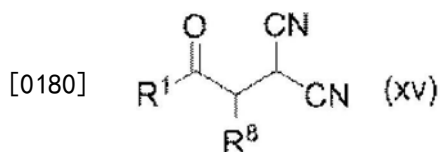
[0176] 其中每个符号如上所定义,以及环化所还原的产物;

[0177] (13) 一种制备下式所示化合物或其盐的方法,



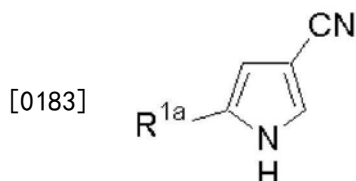
[0179] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,以及R⁸为氢原子、任选取代的烃

基、任选取代的杂环基、氯原子或氟原子,包括在存在还原剂的情况下,环化下式所示化合物或其盐,



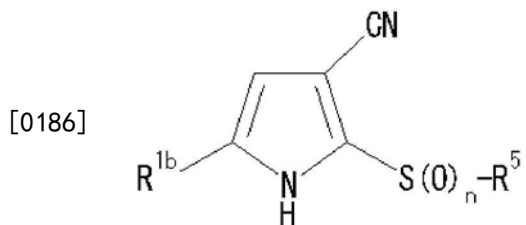
[0181] 其中每个符号如上所定义;

[0182] (14) 下式所示化合物或其盐,



[0184] 其中R^{1a}为具有取代基的芳基;

[0185] (15) 下式所示化合物或其盐,



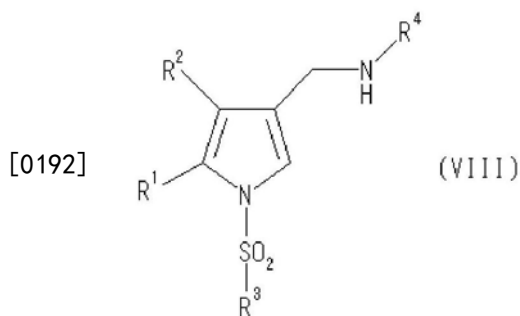
[0187] 其中R^{1b}为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R⁵为任选取代的烃基、任选取代的杂环基、酰基或式-S-R⁶所示的基团(R⁶为任选取代的烃基或任选取代的杂环基),以及n为0、1或2(排除2,2'-二硫基双(5-甲基-1H-吡咯-3-腈)、2,2'-二硫基双(5-苯基-1H-吡咯-3-腈)、2,2'-二硫基双[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-腈]、2,2'-二硫基双[5-(4-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈]以及2,2'-二硫基双[5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-3-腈])。

[0188] 发明效果

[0189] 根据本发明的方法,由于与常规方法相比磺酰基吡咯化合物以短的步骤获得,因此所述磺酰基吡咯化合物可以以低成本制备。

[0190] 此外,作为上述中间体3-氰基吡咯化合物的合成方法,将(2-氧代乙基)丙二腈化合物与硫化物反应从而得到2-巯基-3-氰基吡咯化合物,然后将其进行脱硫反应从而以高收率得到目标化合物。此外,2-巯基-3-氰基吡咯可以用作制备3-氰基吡咯化合物的新中间体。

[0191] 本发明涉及一种用作酸分泌抑制剂的磺酰基吡咯化合物,尤其是式(VIII)所示的化合物(在下文中有时简写为化合物(VIII))或其盐的制备方法:



[0193] 其中R¹为任选取代的烃基或任选取代的杂环基, R²为氢原子、任选取代的烷基、酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基、氯原子或氟原子, R³为任选取代的烃基或任选取代的杂环基, 以及R⁴为烷基; 一种用于其中间体的制备方法等等。化合物(VIII)或其盐显示出非常强的质子泵抑制作用。由于化合物(VIII)或其盐可逆地且以K⁺拮抗剂抑制方式抑制所述质子泵(H⁺/K⁺-ATP酶)活性, 因此抑制酸分泌, 其有时被称为钾竞争性酸阻断剂(P-CAB)或酸泵拮抗剂(APA)。化合物(VIII)或其盐快速发挥作用, 并且自初始给药便显示出最大效力。而且, 其特征在于小的代谢多态性(患者中的离散度)影响, 低的细胞毒性, 弱的细胞色素P450(CYP)抑制活性以及hERG抑制活性, 以及长效作用。因此, 根据本发明的制备方法获得的化合物(VIII)或其盐可在临床上用作药剂, 可用于预防和/或治疗消化性溃疡(例如, 胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合处溃疡(anastomotic ulcer)、由非甾体消炎药所引起的溃疡、归因于手术后应激的溃疡等等)、佐林格-埃利森综合征(zollinger-Ellison syndrome)、胃炎、糜烂性食管炎、症状性胃食管反流病(症状性GERD)、巴雷特食管(Barrett esophagus)、机能性消化不良、胃癌、胃MALT淋巴瘤、胃酸增高; 或者归因于消化性溃疡、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激的上胃肠道出血或归因于非甾体消炎药的溃疡复发等等的抑制剂。由于化合物(VIII)或其盐显示出低毒性并且在水溶性、体内动力学以及效力表达方面表现优越, 其可用作药物组合物。而且, 由于化合物(VIII)或其盐即使在酸性条件下也是稳定的, 因此其可以以常规片剂等等口服给药, 不必将其配制成肠衣制剂。这导致所述片剂等等可以做得更小, 这有助于吞咽困难的患者, 特别是老年人和儿童容易地吞咽。此外, 由于缺少由肠衣制剂提供的缓释作用, 胃酸分泌抑制作用的显效迅速, 并且诸如疼痛等等症状的缓解迅速。

[0194] 发明详述

[0195] 以下详细解释了在所述式中的每个符号的定义。

[0196] 对于X₁的卤原子的例子包括氯、溴等等。

[0197] 对于R¹的“任选取代的烃基”的“烃基”的例子包括链或环烃基(例如, 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基等)。这些中优选具有1至16碳数的链或环烃基等等。

[0198] “烷基”的例子包括C₁₋₆烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)等等。

[0199] “烯基”的例子包括C₂₋₆烯基(例如, 乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基等)等等。

[0200] “炔基”的例子包括C₂₋₆炔基(例如, 乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-己炔基等)等等。

[0201] “环烷基”的例子包括C₃₋₇环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基

等)等等。

[0202] “芳基”的例子包括 C_{6-14} 芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等)等等。

[0203] “芳烷基”的例子包括 C_{7-16} 芳烷基(例如,苯基- C_{1-6} 烷基,如苄基、苯乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基等等,萘基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-4} 烷基等)等等。

[0204] 当以上提及的烃基是烷基、烯基或炔基时,其任选地被1至3个选自以下的取代基取代:(1)卤原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等),(2)硝基,(3)氰基,(4)羟基,(5)任选具有1至3个卤原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基、氟甲氧基等),(6) C_{6-14} 芳基氧基(例如,苯基氧基、萘基氧基等),(7) C_{7-16} 芳烷基氧基(例如,苄基氧基、苯乙基氧基、二苯基甲基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基、2,2-二苯基乙基氧基、3-苯基丙基氧基、4-苯基丁基氧基、5-苯基戊基氧基等),(8)巯基,(9)任选具有1至3个卤原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)的 C_{1-6} 烷基硫基(alkylthio)(例如,甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等),(10) C_{6-14} 芳基硫基(arylthio)(例如,苯硫基、萘硫基等),(11) C_{7-16} 芳烷基硫基(aralkylthio)(例如,苄硫基、苯乙硫基、二苯基甲硫基、1-萘基甲硫基、2-萘基甲硫基、2,2-二苯基乙硫基、3-苯基丙硫基、4-苯基丁硫基、5-苯基戊硫基等),(12)氨基,(13)单- C_{1-6} 烷基氨基(例如,甲基氨基、乙基氨基等),(14)单- C_{6-14} 芳基氨基(例如,苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等),(15)单- C_{7-16} 芳烷基氨基(例如,苄基氨基等),(16)二- C_{1-6} 烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基等),(17)二- C_{6-14} 芳基氨基(例如,二苯基氨基等),(18)二- C_{7-16} 芳烷基氨基(例如,二苄基氨基等),(19)甲酰基,(20) C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基等),(21) C_{6-14} 芳基-羰基(例如,苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基等),(22)羧基,(23) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等),(24) C_{6-14} 芳基氧基-羰基(例如,苯氧基羰基等),(25)氨基甲酰基,(26)硫代氨基甲酰基,(27)单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基(例如,甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等),(28)二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基(例如,二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、乙基甲基氨基甲酰基等),(29) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如,苯基氨基甲酰基、1-萘基氨基甲酰基、2-萘基氨基甲酰基等),(30) C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲基磺酰基、乙基磺酰基等),(31) C_{6-14} 芳基磺酰基(例如,苯基磺酰基、1-萘基磺酰基、2-萘基磺酰基等),(32) C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等),(33) C_{6-14} 芳基亚磺酰基(例如,苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基等),(34)甲酰基氨基,(35) C_{1-6} 烷基-羰基氨基(例如,乙酰基氨基等),(36) C_{6-14} 芳基-羰基氨基(例如,苯甲酰基氨基、萘甲酰基氨基等),(37) C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基(例如,甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基等),(38) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基(例如,甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基等),(39) C_{6-14} 芳基磺酰基氨基(例如,苯基磺酰基氨基、2-萘基磺酰基氨基、1-萘基磺酰基氨基等),(40) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰基氧基等),(41) C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰基氧基、萘基羰基氧基等),(42) C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基(例如,甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等),(43)单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基氧基(例如,甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基

基等), (44) 二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基(例如, 二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基等), (45) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基氧基(例如, 苯基氨基甲酰基氧基、萘基氨基甲酰基氧基等), (46) 5-至7-元饱和环氨基(例如, 吡咯烷-1-基、哌啶子基(piperidino)、哌嗪-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、六氢氮杂~~草~~-1-基等), 除了一个氮原子和碳原子之外, 其任选含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (47) 5-至10-元芳香杂环基(例如, 2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]咪唑基、3-苯并[b]咪唑基等), 除了碳原子之外, 其含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (48) C₁₋₃亚烷基二氧基(例如, 亚甲基二氧基、亚乙基二氧基等), (49) C₃₋₇环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等), 等等。

[0205] 另外, 当以上提及的烃基是环烷基、芳基或芳烷基时, 其任选地被1至5个(优选1至3个)选自以下的取代基取代: (1) 卤原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等), (2) 硝基, (3) 氰基, (4) 羟基, (5) 任选具有1至3个卤原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)的C₁₋₆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、戊基氧基、己基氧基、氟甲氧基等), (6) C₆₋₁₄芳氧基(例如, 苯基氧基、萘基氧基等), (7) C₇₋₁₆芳烷基氧基(例如, 苄基氧基、苄乙基氧基、二苄基甲基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基、2,2-二苄基乙基氧基、3-苄基丙基氧基、4-苄基丁基氧基、5-苄基戊基氧基等), (8) 巯基, (9) 任选具有1至3个卤原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)的C₁₋₆烷硫基(例如, 甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等), (10) C₆₋₁₄芳硫基(例如, 苯硫基、萘硫基等), (11) C₇₋₁₆芳烷基硫基(例如, 苄硫基、苄乙硫基、二苄基甲硫基、1-萘基甲硫基、2-萘基甲硫基、2,2-二苄基乙硫基、3-苄基丙硫基、4-苄基丁硫基、5-苄基戊硫基等), (12) 氨基, (13) 单-C₁₋₆烷基氨基(例如, 甲基氨基、乙基氨基等), (14) 单-C₆₋₁₄芳基氨基(例如, 苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等), (15) 单-C₇₋₁₆芳烷基氨基(例如, 苄基氨基等), (16) 二-C₁₋₆烷基氨基(例如, 二甲基氨基、二乙基氨基等), (17) 二-C₆₋₁₄芳基氨基(例如, 二苯基氨基等), (18) 二-C₇₋₁₆芳烷基氨基(例如, 二苄基氨基等), (19) 甲酰基, (20) C₁₋₆烷基-羰基(例如, 乙酰基、丙酰基等), (21) C₆₋₁₄芳基-羰基(例如, 苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基等), (22) 羧基, (23) C₁₋₆烷氧基-羰基(例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等), (24) C₆₋₁₄芳基氧基-羰基(例如, 苯氧基羰基等), (25) 氨基甲酰基, (26) 硫代氨基甲酰基, (27) 单-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基(例如, 甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等), (28) 二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基(例如, 二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、乙基甲基氨基甲酰基等), (29) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基(例如, 苯基氨基甲酰基、1-萘基氨基甲酰基、2-萘基氨基甲酰基等), (30) 任选具有1至3个卤原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)的C₁₋₆烷基磺酰基(例如, 甲基磺酰基、乙基磺酰基、三氟甲基磺酰基等), (31) C₆₋₁₄芳基磺酰基(例如, 苯基磺酰基、1-萘基磺酰基、2-萘基磺酰基等), (32) C₁₋₆烷基亚磺酰基(例如, 甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等), (33) C₆₋₁₄芳基亚磺酰基(例如, 苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基等), (34) 甲酰基氨基, (35) C₁₋₆烷基-羰基氨基(例如, 乙酰基氨基等), (36) C₆₋₁₄芳基-羰基氨基(例如, 苯甲酰基氨基、萘甲酰基氨基等), (37) C₁₋₆烷氧基-羰基氨基(例如, 甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基)

氨基、丁氧基羰基氨基等), (38) C₁₋₆烷基磺酰基氨基(例如, 甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基等), (39) C₆₋₁₄芳基磺酰基氨基(例如, 苯基磺酰基氨基、2-萘基磺酰基氨基、1-萘基磺酰基氨基等), (40) C₁₋₆烷基-羰基氧基(例如, 乙酰氧基、丙酰基氧基等), (41) C₆₋₁₄芳基-羰基氧基(例如, 苯甲酰基氧基、萘基羰基氧基等), (42) C₁₋₆烷氧基-羰基氧基(例如, 甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等), (43) 单-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基(例如, 甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基等), (44) 二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基(例如, 二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基等), (45) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基氧基(例如, 苯基氨基甲酰基氧基、萘基氨基甲酰基氧基等), (46) 5-至7-元饱和环氨基(例如, 吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、六氢氮杂~~葑~~-1-基等), 除了一个氮原子和碳原子之外, 其任选含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (47) 5-至10-元芳香杂环基(例如, 2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]咪唑基、3-苯并[b]咪唑基等), 除了碳原子之外, 其含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (48) C₁₋₃亚烷基二氧基(例如, 亚甲基二氧基、亚乙基二氧基等), (49) C₃₋₇环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等), (50) 任选具有1至3个卤原子(例如, 氟、氯、溴、碘)的C₁₋₆烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基等), (51) 任选具有1至3个卤原子(例如, 氟、氯、溴、碘)的C₂₋₆烯基(例如, 烯丙基、异丙烯基、异丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等), (52) C₂₋₆炔基(例如, 炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基等), (53) 单-C₃₋₇环烷基-氨基甲酰基(例如, 环丙基氨基甲酰基、环丁基氨基甲酰基等), 以及(54) 5-至10-元杂环-羰基, 除碳原子之外, 其含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子(例如, 4-吗啉代羰基等)等等。

[0206] 对于R¹的“任选取代的杂环基”的“杂环基”的例子包括含有1至4个杂原子, 例如氮原子(任选被氧化)、氧原子、硫原子(任选被单-或双氧化)等等的3-至8-元杂环基(优选5-或6-元杂环基), 或者含有1至4个杂原子, 例如氮原子(任选被氧化)、氧原子、硫原子(任选被单-或双氧化)等等的3-至8-元杂环基(优选5-或6-元杂环基), 其具有苯环, 或者通过稠合含有1至4个杂原子, 例如氮原子(任选被氧化)、氧原子、硫原子(任选被单-或双氧化)等等的3-至8-元杂环基(优选5-或6-元杂环基)形成的基团, 优选通过稠合5-或6-元杂环基与含有1至4个杂原子, 例如氮原子(任选被氧化)、氧原子、硫原子(任选被单-或双氧化)等等的5-或6-元环形成的基团。

[0207] 具体地, 使用氮杂环丙烷基(aziridinyl)(例如, 1-或2-氮杂环丙烷基)、氮杂环丙烯基(azirinylyl)(例如, 1-或2-氮杂环丙烯基)、氮杂环丁烯基(azetylyl)(例如, 2-、3-或4-氮杂环丁烯基)、氮杂环丁烷基(azetidinylyl)(例如, 1-、2-或3-氮杂环丁烷基)、全氢氮杂环庚三烯基(perhydroazepinylyl)(例如, 1-、2-、3-或4-全氢氮杂环庚三烯基)、全氢氮杂环辛四烯基(perhydroazocinylyl)(例如, 1-、2-、3-、4-或5-全氢氮杂环辛四烯基)、吡咯基(例如, 1-、2-或3-吡咯基)、吡唑基(例如, 1-、3-、4-或5-吡唑基)、咪唑基(例如, 1-、2-、4-或5-咪唑基)、三唑基(例如, 1, 2, 3-三唑-1-、4-或5-基、1, 2, 4-三唑-1-、3-、4-或5-基)、四唑基(例如, 四唑-1-、2-或5-基)、呋喃基(例如, 2-或3-呋喃基)、噻吩基(例如, 2-或3-噻吩基)、硫原

子被氧化的噻吩基(例如,2-或3-噻吩基-1,1-二氧化物)、噁唑基(例如,2-、4-或5-噁唑基)、异噁唑基(例如,3-、4-或5-异噁唑基)、噁二唑基(例如,1,2,3-噁二唑-4-或5-基、1,2,4-噁二唑-3-或5-基、1,2,5-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基)、噻唑基(例如,2-、4-或5-噻唑基)、异噻唑基(例如,3-、4-或5-异噻唑基)、噻二唑基(例如,1,2,3-噻二唑-4-或5-基、1,2,4-噻二唑-3-或5-基、1,2,5-噻二唑-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基)、吡咯烷基(例如,1-、2-或3-吡咯烷基)、吡啶基(例如,2-、3-或4-吡啶基)、氮原子被氧化的吡啶基(例如,2-、3-或4-吡啶基-N-氧化物)、哒嗪基(例如,3-或4-哒嗪基)、一个或两个氮原子被氧化的哒嗪基(例如,3-、4-、5-或6-哒嗪基-N-氧化物)、嘧啶基(例如,2-、4-或5-嘧啶基)、一个或两个氮原子被氧化的嘧啶基(例如,2-、4-、5-或6-嘧啶基-N-氧化物)、吡嗪基、哌啶基(例如,1-、2-、3-或4-哌啶基)、哌嗪基(例如,1-或2-哌嗪基)、吡啶基(例如,3H-吡啶-2-、3-、4-、5-、6-或7-基)、吡喃基(例如,2-、3-或4-吡喃基)、噻喃基(例如,2-、3-或4-噻喃基)、硫原子被氧化的噻喃基(例如,2-、3-或4-噻喃基-1,1-二氧化物)、吗啉基(例如,2-、3-或4-吗啉基)、硫代吗啉基、喹啉基(例如,2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基)、异喹啉基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基(例如,吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)、萘啶基,例如1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,6-或2,7-萘啶基等等(例如,1,5-萘啶-2-或3-基)、噻吩并[2,3-d]吡啶基(例如,噻吩并[2,3-d]吡啶-3-基)、吡嗪并喹啉基(例如,吡嗪并[2,3-d]喹啉-2-基)、色烯基(例如,2H-色烯-2-或3-基)、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、2,3-二氢-1-苯并呋喃基、2,1,3-苯并噻二唑基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯(benzodioxin)-5-或-6-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,1-二氧化-2,3-二氢-1-苯并噻吩-6-基、1-苯并噻吩基等等。

[0208] 杂环基的“取代基”的例子包括类似于当对于上述R¹的“烃基”是环烷基、芳基或芳烷基时所选存在的取代基的那些基团。所述取代基的数目为1到5个,优选1到3个。

[0209] 对于R²的“任选取代的烷基”的“烷基”的例子包括C₁₋₆烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等等。

[0210] 作为“烷基”任选具有的取代基,可以提及(1)卤原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等),(2)硝基,(3)氰基,(4)羟基,(5)任选具有1至3个卤原子(例如,氟、氯、溴、碘)的C₁₋₆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、戊基氧基、己基氧基、氟甲氧基等),(6)C₆₋₁₄芳基氧基(例如,苯基氧基、萘基氧基等),(7)C₇₋₁₆芳烷基氧基(例如,苄基氧基、苯乙基氧基、二苯基甲基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基、2,2-二苯基乙基氧基、3-苯基丙基氧基、4-苯基丁基氧基、5-苯基戊基氧基等),(8)巯基,(9)任选具有1至3个卤原子(例如,氟、氯、溴、碘)的C₁₋₆烷硫基(例如,甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等),(10)C₆₋₁₄芳硫基(例如,苯硫基、萘硫基等),(11)C₇₋₁₆芳烷基硫基(例如,苄硫基、苯乙硫基、二苯基甲硫基、1-萘基甲硫基、2-萘基甲硫基、2,2-二苯基乙硫基、3-苯基丙硫基、4-苯基丁硫基、5-苯基戊硫基等),(12)氨基,(13)单-C₁₋₆烷基氨基(例如,甲基氨基、乙基氨基等),(14)单-C₆₋₁₄芳基氨基(例如,苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等),(15)单-C₇₋₁₆芳烷基氨基(例如,苄基氨基等),(16)二-C₁₋₆烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基等),(17)二-C₆₋₁₄芳基氨基(例如,二苯基氨基等),(18)二-C₇₋₁₆芳烷基氨基(例如,二苄基氨基等),

(19) 甲酰基, (20) C₁₋₆烷基-羰基 (例如, 乙酰基、丙酰基等), (21) C₆₋₁₄芳基-羰基 (例如, 苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基等), (22) 羧基, (23) C₁₋₆烷氧基-羰基 (例如, 甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基等), (24) C₆₋₁₄芳基氧基-羰基 (例如, 苯氧羰基等), (25) 氨基甲酰基, (26) 硫代氨基甲酰基, (27) 单-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基 (例如, 甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等), (28) 二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基 (例如, 二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、乙基甲基氨基甲酰基等), (29) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基 (例如, 苯基氨基甲酰基、1-萘基氨基甲酰基、2-萘基氨基甲酰基等), (30) C₁₋₆烷基磺酰基 (例如, 甲基磺酰基、乙基磺酰基等), (31) C₆₋₁₄芳基磺酰基 (例如, 苯基磺酰基、1-萘基磺酰基、2-萘基磺酰基等), (32) C₁₋₆烷基亚磺酰基 (例如, 甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等), (33) C₆₋₁₄芳基亚磺酰基 (例如, 苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基等), (34) 甲酰基氨基, (35) C₁₋₆烷基-羰基氨基 (例如, 乙酰氨基等), (36) C₆₋₁₄芳基-羰基氨基 (例如, 苯甲酰基氨基、萘甲酰基氨基等), (37) C₁₋₆烷氧基-羰基氨基 (例如, 甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基等), (38) C₁₋₆烷基磺酰基氨基 (例如, 甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基等), (39) C₆₋₁₄芳基磺酰基氨基 (例如, 苯基磺酰基氨基、2-萘基磺酰基氨基、1-萘基磺酰基氨基等), (40) C₁₋₆烷基-羰基氧基 (例如, 乙酰氧基、丙酰基氧基等), (41) C₆₋₁₄芳基-羰基氧基 (例如, 苯甲酰氧基、萘基羰基氧基等), (42) C₁₋₆烷氧基-羰基氧基 (例如, 甲氧羰基氧基、乙氧羰基氧基、丙氧羰基氧基、丁氧羰基氧基等), (43) 单-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基 (例如, 甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基等), (44) 二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基 (例如, 二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基等), (45) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基氧基 (例如, 苯基氨基甲酰基氧基、萘基氨基甲酰基氧基等), (46) 5-至7-元饱和环氨基, 除了一个氮原子和碳原子之外, 其任选含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子 (例如, 吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、六氢氮杂~~草~~-1-基等), (47) 5-至10-元芳香杂环基, 除了碳原子之外, 其含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子 (例如, 2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噁唑基、2-苯并[b]噁吩基、3-苯并[b]噁吩基、2-苯并[b]咪唑基、3-苯并[b]咪唑基等), (48) C₁₋₃亚烷基二氧基 (例如, 亚甲基二氧基、亚乙基二氧基等), 以及 (49) C₃₋₇环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等) 等等。

[0211] 所述取代基的数目为1至3。

[0212] 作为对于R²的“酰基”, 可以提及具有1到20个碳原子的酰基, 其衍生自有机羧酸。例如, 可以使用C₁₋₇烷酰基 (例如, 甲酰基, C₁₋₆烷基-羰基, 如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等等), C₆₋₁₄芳基-羰基 (例如, 苯甲酰基、萘羰基等), C₁₋₆烷氧基-羰基 (例如, 甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基等), C₆₋₁₄芳基氧基-羰基 (例如, 苯氧羰基), C₇₋₁₉芳烷基-羰基 (例如, 苯基-C₁₋₄烷基羰基, 如苄基羰基、苯乙基羰基、苯基丙基羰基等等, 二苯甲基羰基, 萘基-C₁₋₄烷基羰基, 如萘基乙基羰基等等), C₇₋₁₉芳烷氧基-羰基 (例如, 苯基-C₁₋₄烷氧基羰基, 如苄氧羰基等等), 5-或6-元杂环基-羰基或者其稠合杂环基-羰基 (例如, 含有1到4个如氮原子 (任选被氧化)、氧原子、硫原子 (任选单或双氧化) 的杂原子的5-或6-元杂环基-羰基, 例如, 吡咯基羰基, 如2-或3-吡咯基羰基等等; 吡唑基羰基, 如3-、4-或5-吡唑基羰基等等; 咪唑基羰基,

如2-、4-或5-咪唑基羰基等等；三唑基羰基，如1,2,3-三唑-4-基羰基、1,2,4-三唑-3-基羰基等等；四唑基羰基，如1H-或2H-四唑-5-基羰基等等；呋喃基羰基，如2-或3-呋喃基羰基等等；噻吩基羰基，如2-或3-噻吩基羰基等等；噁唑基羰基，如2-、4-或5-噁唑基羰基等等；异噁唑基羰基，如3-、4-或5-异噁唑基羰基等等；噁二唑基羰基，如1,2,3-噁二唑-4-或5-基羰基、1,2,4-噁二唑-3-或5-基羰基、1,2,5-噁二唑-3-或4-基羰基、1,3,4-噁二唑-2-基羰基等等；噻唑基羰基，如2-、4-或5-噻唑基羰基等等；异噻唑基羰基，如3-、4-或5-异噻唑基羰基等等；噻二唑基羰基，如1,2,3-噻二唑-4-或5-基羰基、1,2,4-噻二唑-3-或5-基羰基、1,2,5-噻二唑-3-或4-基羰基、1,3,4-噻二唑-2-基羰基等等；吡咯烷基羰基，如2-或3-吡咯烷基羰基等等；吡啶基羰基，如2-、3-或4-吡啶基羰基等等；其中氮原子被氧化的吡啶基羰基，如2-、3-或4-吡啶基-N-氧化羰基(oxidocarbonyl)等等；哒嗪基羰基，如3-或4-哒嗪基羰基等等；其中一个或两个氮原子被氧化的哒嗪基羰基，如3-、4-、5-或6-哒嗪基-N-氧化羰基等等；嘧啶基羰基，如2-、4-或5-嘧啶基羰基等等；其中一个或两个氮原子被氧化的嘧啶基羰基，如2-、4-、5-或6-嘧啶基-N-氧化羰基等等；吡嗪基羰基；哌啶基羰基，如2-、3-或4-哌啶基羰基等等；哌嗪基羰基；吡啶并[2,3-d]嘧啶基羰基(例如，吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基羰基)；萘啶基羰基，如1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,6-或2,7-萘啶基羰基等等(例如，1,5-萘啶-2-或3-基羰基)；噻吩并[2,3-d]吡啶基羰基(例如，噻吩并[2,3-d]吡啶-3-基羰基)；吡嗪并噻啶基羰基(例如，吡嗪并[2,3-b]噻啶-2-基羰基)；色烯基羰基(例如，2H-色烯-2-或3-基羰基等等)，5-或6-元杂环基-乙酰基(例如，含有1到4个杂原子如氮原子(任选被氧化)、氧原子、硫原子(任选被单或双氧化)等的5-或6-元杂环基-乙酰基)，如2-吡咯基乙酰基、3-咪唑基乙酰基、5-异噁唑基乙酰基等等。

[0213] 至于酰基的取代基，例如，当上述酰基为烷酰基或烷氧基-羰基时，所述酰基任选被1到3个以下基团取代：烷硫基(例如，C₁₋₄烷硫基，如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基等)、卤素(例如，氟、氯、溴、碘)、烷氧基(例如，C₁₋₆烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、正己基氧基等)、硝基、烷氧基-羰基(例如，C₁₋₆烷氧基-羰基，如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基等)、烷基氨基(例如，单-或二-C₁₋₆烷基氨基，如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、正丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、正己基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、二-(正丙基)氨基、二-(正丁基)氨基等)、烷氧基亚氨基(例如，C₁₋₆烷氧基亚氨基，如甲氧基亚氨基、乙氧基亚氨基、正丙氧基亚氨基、叔丁氧基亚氨基、正己基氧基-亚氨基等)或肟基。

[0214] 当上述酰基为芳基羰基、芳基氧基-羰基、芳烷基-羰基、芳烷基氧基羰基、5-或6-元杂环基-羰基或者5-或6-元杂环基-乙酰基时，其任选被1到5个(优选1到3个)以下基团取代：烷基(例如，C₁₋₆烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基等，C₃₋₆环烷基，如环己基等)、烯基(例如，C₂₋₆烯基，如烯丙基、异丙烯基、异丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等)、炔基(例如，C₂₋₆炔基，如炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基等)、烷氧基(例如，C₁₋₆烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、正己基氧基等)、酰基[例如，C₁₋₇烷酰基，如甲

酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等；C₆₋₁₄芳基-羰基，如苯甲酰基、萘羰基等；C₁₋₆烷氧基-羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等；C₆₋₁₄芳基氧基-羰基，如苯氧基羰基等；C₇₋₁₉芳烷基-羰基，如苯基-C₁₋₄烷基-羰基（例如，苄基羰基、苯乙基羰基、苯基丙基羰基等）等等；C₇₋₁₉芳烷氧基-羰基，如苯基-C₁₋₄烷氧基-羰基（例如，苄氧基羰基等）等等]、硝基、氨基、羟基、氰基、氨基磺酰基、巯基、卤素（例如，氟、氯、溴、碘）或烷硫基（C₁₋₄烷硫基，如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丁硫基等）。

[0215] 对于R²的“任选取代的羟基”的例子包括羟基，任选具有1到3个卤原子（例如，氟、氯、溴、碘）的C₁₋₆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、戊基氧基、己基氧基、三氟甲氧基等），C₆₋₁₄芳基氧基（例如，苯基氧基、萘基氧基等），C₇₋₁₆芳烷基氧基（例如，苄基氧基、苯乙基氧基、二苯基甲基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基、2,2-二苯基乙基氧基、3-苯基丙基氧基、4-苯基丁基氧基、5-苯基戊基氧基等），C₁₋₆烷基-羰基氧基（例如，乙酰氧基、丙酰基氧基等），C₆₋₁₄芳基-羰基氧基（例如，苯甲酰基氧基、萘基羰基氧基等），C₁₋₆烷氧基-羰基氧基（例如，甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等），单-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基（例如，甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基等），二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基（例如，二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基等），C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基氧基（例如，苯基氨基甲酰基氧基、萘基氨基甲酰基氧基等），等等。

[0216] 对于R²的“任选取代的氨基”的例子包括氨基，单-C₁₋₆烷基氨基（例如，甲基氨基、乙基氨基等），单-C₆₋₁₄芳基氨基（例如，苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等），单-C₇₋₁₆芳烷基氨基（例如，苄基氨基等），二-C₁₋₆烷基氨基（例如，二甲基氨基、二乙基氨基等），二-C₆₋₁₄芳基氨基（例如，二苯基氨基等），二-C₇₋₁₆芳烷基氨基（例如，二苄基氨基等），甲酰基氨基，C₁₋₆烷基-羰基氨基（例如，乙酰基氨基等），C₆₋₁₄芳基-羰基氨基（例如，苯甲酰基氨基、萘甲酰基氨基等）；C₁₋₆烷氧基-羰基氨基（例如，甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基等），C₇₋₁₆芳烷基氧基羰基氨基（例如，苄氧基羰基氨基等），C₁₋₆烷基磺酰基氨基（例如，甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基等），C₆₋₁₄芳基磺酰基氨基（例如，苯基磺酰基氨基、2-萘基磺酰基氨基、1-萘基磺酰基氨基等），等等。

[0217] 对于R³的“任选取代的烃基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的烃基”的基团。

[0218] 对于R³的“任选取代的杂环基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的杂环基”的基团。

[0219] 对于X的“离去基团”的例子包括卤原子如氯、溴等、羟基、甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、对硝基苯磺酰基氧基、邻硝基苯磺酰基氧基，等等。

[0220] 对于R⁴的“烷基”的例子包括C₁₋₄烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0221] 对于R⁵的“任选取代的烃基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的烃基”的基团。

[0222] 对于R⁵的“任选取代的杂环基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的杂环

基”的基团。

[0223] 对于R⁵的“酰基”的例子包括类似于对于上述R²的“酰基”的基团。

[0224] 对于R⁶的“任选取代的烃基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的烃基”的基团。

[0225] 对于R⁶的“任选取代的杂环基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的杂环基”的基团。

[0226] 对于R⁷的“取代羧基”的例子包括C₁₋₄烷氧基-羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基,异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基)。

[0227] 对于R⁸的“任选取代的烃基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的烃基”的基团。

[0228] 对于R⁸的“任选取代的杂环基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的杂环基”的基团。

[0229] 对于R^{1a}的“具有取代基的芳基”的“芳基”的例子包括C₆₋₁₄芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等)等等。

[0230] 所述芳基的“取代基”的例子包括类似于当对于上述R¹的“烃基”是环烷基、芳基或芳烷基时任选存在的取代基的取代基。所述取代基的数目为1到5个,优选1到3个。

[0231] 对于R^{1b}的“任选取代的烃基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的烃基”的基团。

[0232] 对于R^{1b}的“任选取代的杂环基”的例子包括类似于对于上述R¹的“任选取代的杂环基”的基团。

[0233] 作为R³,优选任选被1到3个选自以下的取代基取代的“任选与苯环或杂环(作为所述杂环基,可以提及类似于对于上述R¹的“任选取代的杂环基”的杂环基的基团)耦合的含氮单环杂环基”(例如,5-或6-元芳香含氮单环杂环基,如噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基等):(i)卤素(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)羟基,(iii)氰基,(iv)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等),(v)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的C₁₋₆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、戊基氧基、己基氧基等),(vi)任选被C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)取代的氨基,(vii)氧代以及(viii)C₁₋₆烷氧基-羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等)。

[0234] 作为R³,具体地,优选任选被1到3个选自以下的取代基取代的6-元含氮芳香杂环基(例如,吡啶基(例如,2-、3-或4-吡啶基等)、嘧啶基(例如,2-、4-或5-嘧啶基等)、哒嗪基(例如,3-或4-哒嗪基等)等等):(i)卤素(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)羟基,(iii)氰基,(iv)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等),(v)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的C₁₋₆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、戊基氧基、己基氧基等)以及(vi)任选被C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)取代的氨基,以及特别优选

任选被1到3个选自以下的取代基取代的吡啶基：(i) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等) 以及(ii) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等)。作为 R^3 ，特别优选吡啶基。

[0235] 作为 R^1 ，优选[1] 任选被1到5个(优选1到3个) 选自以下的取代基取代的 C_{6-14} 芳基(例如，苯基)：(i) 卤原子(例如，氟、氯、溴、碘)，(ii) 氰基，(iii) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)，(iv) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等)，(v) 乙酰基，(vi) C_{3-7} 环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等)，(vii) C_{1-6} 烷基磺酰基(例如，甲基磺酰基、乙基磺酰基等)，(viii) 被1到3个羟基取代的 C_{1-6} 烷基(例如，羟基甲基、羟基乙基等)，(ix) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷硫基(例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、戊硫基、己硫基等) 以及(x) C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如，甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等)，

[0236] [2] 任选被1到3个选自以下的取代基取代的噻吩基：(i) 卤原子(例如，氟、氯、溴、碘)，(ii) 氰基，(iii) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)，(iv) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等) 以及(v) 乙酰基，或者

[0237] [3] 任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基：(i) 卤原子(例如，氟、氯、溴、碘)，(ii) 氰基，(iii) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的低级(具体地 C_{1-6}) 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)，(iv) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等)，(v) 酰基(例如，乙酰基)，(vi) 硝基以及(vii) 氨基。

[0238] 其中，作为 R^1 ，优选[1] 任选被1到5个(优选1到3个) 选自以下的取代基取代的 C_{6-14} 芳基(例如，苯基)：(i) 卤原子(例如，氟、氯、溴、碘)，(ii) 氰基，(iii) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)，(iv) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等) 以及(v) 乙酰基，

[0239] [2] 任选被1到3个选自以下的取代基取代的噻吩基：(i) 卤原子(例如，氟、氯、溴、碘)，(ii) 氰基，(iii) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)，(iv) 任选被1到5个(优选1到3个) 卤素(例如，氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等) 以及(v) 乙酰基，或者

[0240] [3] 任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基：(i) 卤原子(例如，氟、氯、溴、

碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的低级 (具体地 C_{1-6}) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), (iv) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等), (v) 酰基 (例如, 乙酰基), (vi) 硝基以及 (vii) 氨基。

[0241] 特别地, 优选[1]任选被1到5个 (优选1到3个) 选自以下的取代基取代的苯基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘) 以及 (ii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等),

[0242] [2]任选被1到3个选自以下的取代基取代的噻吩基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘) 以及 (ii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), 或者

[0243] [3]任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘) 以及 (ii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的低级 (具体地 C_{1-6}) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)。

[0244] 上述那些中, R^1 的优选实施方案包括[1]任选被1到5个选自以下的取代基取代的苯基: (i) 卤原子以及 (ii) 任选被1到5个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基, [2]任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基: 低级 (C_{1-6}) 烷基、卤原子、烷氧基 (C_{1-6} 烷氧基)、氰基、酰基 (例如, 乙酰基)、硝基以及氨基, 等等。

[0245] 作为 R^1 , 特别优选苯基、2-氟苯基、2-甲基苯基、2-氟吡啶-3-基、3-氟吡啶-4-基、2-氯吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-3-基、3-甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-3-基以及6'-氯-2,3'-联吡啶-5-基。

[0246] 优选地, R^2 为氢原子、 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基、异丁基等)、 C_{1-6} 烷基-羰基 (例如, 乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等)、氟原子或氯原子, 以及特别优选氢原子。

[0247] 作为 R^4 , 优选甲基或乙基, 以及特别优选甲基。

[0248] 对于 R^1 到 R^4 的取代基的上述优选实施方案可以任选地组合从而获得一个优选实施方案。

[0249] 在一个优选实施方案中, 例如, 优选

[0250] R^3 为5-或6-元芳香含氮单环杂环基 (例如, 噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基等) 或咪唑并[1,2-a]嘧啶基, 其任选被1到3个选自以下的取代基取代: (i) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘), (ii) 羟基, (iii) 氰基, (iv) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), (v) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等), (vi) 任选被 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等) 取代的氨基以及 (vii) C_{1-6} 烷氧基-羰基 (例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等);

[0251] R^1 为[1]任选被1到5个 (优选1到3个) 选自以下的取代基取代的 C_{6-14} 芳基 (例如, 苯

基): (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), (iv) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等), (v) 乙酰基, (vi) C_{3-7} 环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等), (vii) C_{1-6} 烷基磺酰基 (例如, 甲基磺酰基、乙基磺酰基等), (viii) 被1到3个羟基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 羟基甲基、羟基乙基等), (ix) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷硫基 (例如, 甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、戊硫基、己硫基等) 以及 (x) C_{1-6} 烷基亚磺酰基 (例如, 甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等),

[0252] [2] 任选被1到3个选自以下的取代基取代的噻吩基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), (iv) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等) 以及 (v) 乙酰基,

[0253] [3] 任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的低级 (具体地 C_{1-6}) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), (iv) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等), (v) 酰基 (例如, 乙酰基), (vi) 硝基以及 (vii) 氨基, 或者

[0254] [4] 任选被1到3个卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的联吡啶基;

[0255] R^2 为氢原子、 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基、异丁基等)、 C_{1-6} 烷基-羰基 (例如, 乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等)、氟原子或氯原子, 以及

[0256] R^4 为甲基或乙基,

[0257] 在一个特别优选的实施方案中,

[0258] R^3 为任选被1到3个选自以下的取代基取代的吡啶基: (i) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等) 以及 (ii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 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、戊基氧基、己基氧基等),

[0259] R^1 为[1] 任选被1到5个 (优选1到3个) 选自以下的取代基取代的苯基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘) 以及 (ii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等),

[0260] [2] 任选被1到3个选自以下的取代基取代的噻吩基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘) 以及 (ii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), 或者

[0261] [3] 任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基: (i) 卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘) 以及 (ii) 任选被1到5个 (优选1到3个) 卤素 (例如, 氟、氯、溴、碘) 取代的低级 (具体地

C₁₋₆) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等), 以及

[0262] R²为氢原子, 以及R⁴为甲基。

[0263] 作为对于X₁的卤原子, 优选氯或溴, 以及更优选氯。

[0264] 作为对于X的离去基团, 优选卤原子如氯、溴等等或者羟基, 以及更优选卤原子。

[0265] 作为对于R⁵的“任选取代的烃基”以及“任选取代的杂环基”, 使用类似于对于上述R¹的“任选取代的烃基”以及“任选取代的杂环基”的取代基。在这些中, 优选使用

[0266] [1]任选取代的C₁₋₆烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等),

[0267] [2]任选取代的C₆₋₁₄芳基 (例如, 苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等), 或者

[0268] [3]任选取代的5-到10-元芳香杂环基, 除了碳原子之外, 其含有1或2种的1至4个选自氮原子、硫原子或氧原子的杂原子 (例如, 2-咪喃基、3-咪喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并[b]咪喃基、3-苯并[b]咪喃基等)。

[0269] 作为对于R⁵的“酰基”, 使用类似于对于上述R²的“酰基”的取代基。这些中, 优选

[0270] [1]任选取代的C₁₋₆烷氧基-羰基 (例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等),

[0271] [2]任选取代的C₆₋₁₄芳基-羰基 (例如, 苯甲酰基、萘基羰基等等),

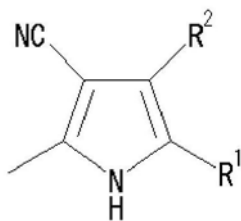
[0272] [3]任选取代的5-或6-元杂环基-羰基或其稠合杂环基-羰基 (例如, 吡唑基羰基如3-、4-或5-吡唑基羰基等, 咪唑基羰基如2-、4-或5-咪唑基羰基等, 三唑基羰基如1, 2, 3-三唑-4-基羰基、1, 2, 4-三唑-3-基羰基等, 四唑基羰基如1H-或2H-四唑-5-基羰基等, 咪喃基羰基如2-或3-咪喃基羰基等, 噻吩基羰基如2-或3-噻吩基羰基等, 噁唑基羰基如2-、4-或5-噁唑基羰基等, 异噁唑基羰基如3-、4-或5-异噁唑基羰基等, 噁二唑基羰基如1, 2, 3-噁二唑-4-或5-基羰基、1, 2, 4-噁二唑-3-或5-基羰基、1, 2, 5-噁二唑-3-或4-基羰基、1, 3, 4-噁二唑-2-基羰基等, 噻唑基羰基如2-、4-或5-噻唑基羰基等, 异噻唑基羰基如3-、4-或5-异噻唑基羰基等, 噻二唑基羰基如1, 2, 3-噻二唑-4-或5-基羰基、1, 2, 4-噻二唑-3-或5-基羰基、1, 2, 5-噻二唑-3-或4-基羰基、1, 3, 4-噻二唑-2-基羰基等, 吡咯烷基羰基如2-或3-吡咯烷基羰基等, 吡啶基羰基如2-、3-或4-吡啶基羰基等, 其中氮原子被氧化的吡啶基羰基如2-、3-或4-吡啶基-N-氧化羰基等, 或者

[0273] [4]优选任选取代的C₁₋₇烷酰基 (例如, 甲酰基, C₁₋₆烷基-羰基乙酰基如丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等)。

[0274] 特别地, 作为对于R⁵的“酰基”, 优选上述[1]、[2]或[3]。

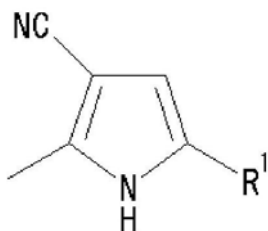
[0275] 此外, 作为R⁵, 可以提及式-S-R⁶所示的基团, 其中R⁶如上所定义。作为R⁶, 优选

[0276]



[0277] 其中式中的符号如上所定义,以及更优选

[0278]



[0279] 其中式中的符号如上所定义。

[0280] 作为R⁵,特别优选C₆₋₁₄芳基-羰基(例如,苯甲酰基)。

[0281] 作为n,优选0。

[0282] 作为m,优选1。

[0283] 作为R⁷,优选氰基或C₁₋₄烷氧基-羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基),以及更优选氰基。[0284] 作为R⁸,优选氢原子、C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丁基等)、C₁₋₆烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等)、氟原子或氯原子。[0285] 作为R^{1a},优选具有1到5个(优选1到3个)选自以下的取代基的苯基:(i)卤原子(例如,氟、氯、溴、碘)或(ii)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)。[0286] 作为R^{1b},可以提及对于上述R¹所用的“任选取代的烃基”以及“任选取代的杂环基”。在这些中,优选任选取代的C₆₋₁₄芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基)、任选取代的3-到8-元杂环基(例如,噻吩基、吡啶基)或任选取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基)。[0287] R^{1b}的更优选例子包括,优选[0288] [1]任选被1到5个(优选1到3个)选自以下的取代基取代的苯基:(i)卤原子(例如,氟、氯、溴、碘)以及(ii)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等),[0289] [2]任选被1到3个选自以下的取代基取代的噻吩基:(i)卤原子(例如,氟、氯、溴、碘)以及(ii)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等),[0290] [3]任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基:(i)卤原子(例如,氟、氯、溴、碘)以及(ii)任选被1到5个(优选1到3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的低级(具体地C₁₋₆)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)。

[0291] 化合物(VIII)的优选例子,其为目标化合物,包括

[0292] 1-{5-(2-氟苯基)-1-[(6-甲基吡啶-3-基)磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-甲基甲胺(methanamine)或其盐,

- [0293] 1-[4-氟-5-苯基-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺或其盐，
 [0294] N-甲基-1-[5-(4-甲基-3-噻吩基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]甲胺或其盐，
 [0295] 1-[5-(2-氟吡啶-3-基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺或其盐，
 [0296] 1-[5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺或其盐，
 [0297] N-甲基-1-[5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]甲胺或其盐，
 等等。

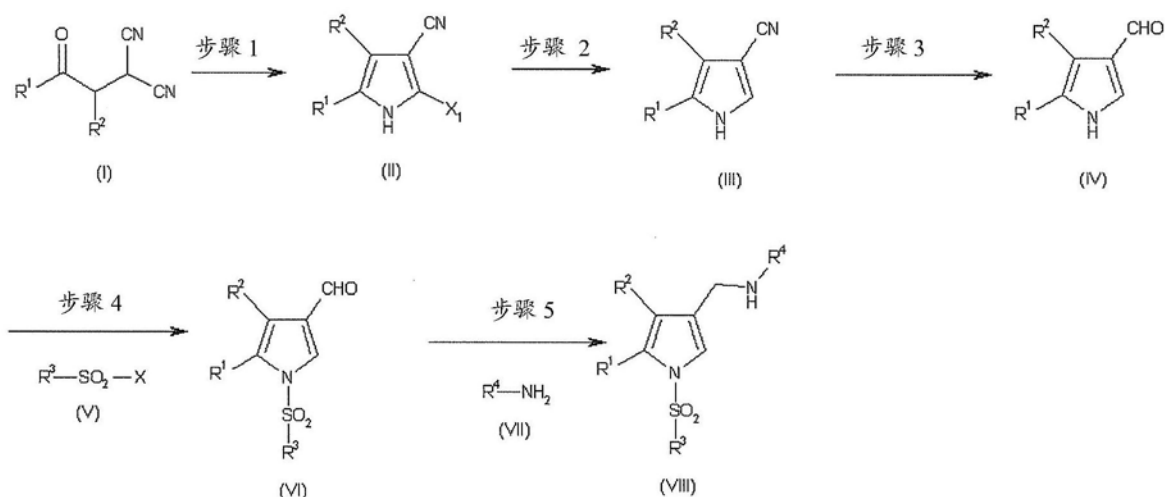
[0298] 本发明的制备方法在下文中详细说明。

[0299] 作为反应中的化合物(I)-(XVII)的盐，其中可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机碱形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐等等。优选的金属盐例子包括碱金属盐如钠盐、钾盐等，碱土金属盐如钙盐、镁盐、钡盐等，铝盐等等。优选的与有机碱形成的盐的例子包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺等等形成的盐。优选的与无机酸形成的盐的例子包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等形成的盐。优选的与有机酸形成的盐的例子包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等等形成的盐。优选的与碱性氨基酸形成的盐的例子包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等等形成的盐。优选的与酸性氨基酸形成的盐的例子包括与天门冬氨酸、谷氨酸等等形成的盐。

[0300] 尽管在各个步骤中所获得的化合物可以以反应混合物或粗产物的形式用于下一反应，它们也可以通过已知的分离及纯化手段如重结晶、蒸馏、色谱法等等容易地从所述反应混合物中分离及纯化。

[0301] (方法1)

[0302]



[0303] 其中每个符号如以上所定义。

[0304] 步骤1

[0305] 化合物(II)或其盐可以在存在卤化氢的情况下通过环化化合物(I)或其盐来制备。

[0306] 该反应根据JP-A-6-9554等中所描述的方法或类似于此的方法进行。

[0307] 化合物(I)或其盐可以根据例如JP-A-6-9554等中所描述的方法或类似于此的方法来制备。

[0308] 步骤2

[0309] 化合物(III)或其盐可以通过将化合物(II)或其盐进行进行脱卤化反应来制备。

[0310] 作为所述进行脱卤化反应,可以提及催化氢化的方法。

[0311] 所述催化氢化可以在存在氢源和金属催化剂的情况下进行。所述金属催化剂的例子包括钯催化剂(例如,钯碳、氢氧化钯碳、氧化钯等)、镍催化剂(例如,阮内镍(Raney-nickel)等)、铂催化剂(例如,氧化铂、铂碳等)、铑催化剂(例如,铑碳等)、钴催化剂(例如,阮内钴(Raney-Cobalt)等)等等。在这些中,优选钯碳或阮内镍。每1mol化合物(II),所使用的金属催化剂的量大约为0.001到大约10mol,优选大约0.001到大约5mol。

[0312] 所述氢源的例子包括氢气、甲酸、甲酸铵、三乙铵甲酸盐(triethylammonium formate)、次磷酸钠、肼等等。当使用不同于氢气的氢源时,每1mol化合物(II)使用大约1到大约10mol,优选大约1到大约5mol的氢源化合物。

[0313] 所述进行脱卤化反应优选在存在碱的情况下进行。作为所述碱,例如,可以提及有无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾等,碱式盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠等,金属碱如乙醇钾、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠等,芳香胺如吡啶、二甲基吡啶等,叔胺如二异丙基乙胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、环己基二甲胺(cyclohexyldimethylamine)、4-N,N-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等。优选叔胺如二异丙基乙胺等。每1mol化合物(II),所使用的碱的量大约为1到大约10mol,优选大约1到大约5mol。

[0314] 所述进行脱卤化反应通常在对所述反应惰性的溶剂中进行。这种溶剂的例子包括醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、烃(例如,苯、甲苯、二甲苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、羧酸(例如,乙酸等)、水及其混合物。每1g化合物(II),所使用的溶剂的量通常为大约1到大约100ml,优选大约1到大约50ml。

[0315] 所述反应进行所处的氢气压力通常为大约0到大约10atm,优选大约0到大约5atm。所述反应温度通常为大约-50°C到大约100°C,优选大约-20°C到大约50°C。所述反应时间通常为大约0.5到大约24小时,优选大约0.5到大约10小时。

[0316] 步骤3

[0317] 化合物(IV)或其盐可以通过还原化合物(III)或其盐以及水解所还原的产物来制备。

[0318] 作为所述还原,可以提及使用金属氢化物的方法以及使用催化氢化的方法。

[0319] 所述金属氢化物的例子包括硼试剂(例如,硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化锌、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化锂等)、铝试剂(例如,二异丁基氢化铝、氢化铝、氢化铝锂等)、甲硼烷复合物(例如,甲硼烷-THF复合物、甲硼烷-二甲基硫醚、甲硼烷-吡啶等)、儿茶酚硼烷等等。每1mol化合物(III),所使用的金属氢化物的量例如为大约0.2到大约10mol,优选大约0.2到大约5mol。

[0320] 通过金属氢化物的还原反应通常在对所述反应惰性的溶剂中进行。这种溶剂的例

子包括芳香烃(例如,甲苯、二甲苯、氯苯等)、脂肪族烃(例如,庚烷、己烷等)、卤代烃(例如,氯仿、二氯甲烷等)、醚(例如,乙醚、四氢呋喃、二噁烷等)及其混合物。每1g化合物(III),所使用的溶剂的量通常为大约1到大约100ml,优选大约1到大约50ml。

[0321] 所述反应温度通常为大约-100℃到大约100℃,优选大约-70℃到大约50℃。所述反应时间通常为大约0.5到大约24小时,优选大约0.5到大约5小时。

[0322] 所述催化氢化可以在存在氢源和金属催化剂的情况下进行。所述金属催化剂的例子包括钯催化剂(例如,钯碳、氢氧化钯碳、氧化钯等)、镍催化剂(例如,阮内镍等)、铂催化剂(例如,氧化铂、铂碳等)、铑催化剂(例如,铑碳等)等等。在这些中,优选钯碳或阮内镍。所使用的金属催化剂的量为,每1mol化合物(III)大约0.0001到大约10mol,优选大约0.001到大约5mol,或者每1g化合物(III)大约0.1g到大约10g,优选大约0.3g到大约5g。

[0323] 所述氢源的例子包括氢气、甲酸、甲酸铵、三乙铵甲酸盐、次磷酸钠、肼等等。当使用不同于氢气的氢源时,每1mol化合物(III)使用大约1到大约100mol,优选大约1到大约50mol,更优选大约1到大约10mol,例如大约1到大约5mol的氢源化合物。

[0324] 所述催化氢化通常在对所述反应惰性的溶剂中进行。这种溶剂的例子包括醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、羧酸(例如,乙酸等)、水及其混合物。每1g化合物(III),所使用的溶剂的量通常为大约1到大约1000ml,优选大约1到大约100ml。

[0325] 所述反应进行所处的氢气压力通常为大约0到大约10atm,优选大约0到大约5atm。所述反应温度通常为大约-50℃到大约100℃,优选大约-20℃到大约50℃。所述反应时间通常为大约1到大约100小时,优选大约1到大约24小时,例如,大约1到大约10小时。

[0326] 所述水解可以在存在酸或碱的情况下进行。所述酸的例子包括无机酸(盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸等)、有机羧酸(甲酸、乙酸、丙酸等)、有机磺酸(甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸等)等等。每1mol化合物(III),所使用的酸的量为大约0.1到大约10mol,优选大约0.1到大约5mol。所述碱的例子包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾等,碱式盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠等。每1mol化合物(III),所使用的碱的量为大约0.1到大约10mol,优选大约0.1到大约5mol。

[0327] 有利地,所述水解使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应能进行,这种溶剂是没有特别限制的,可以提及醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、羧酸(例如,乙酸等)、水及其混合物。每1g化合物(III),所使用的溶剂的量通常为大约1到大约100ml,优选大约1到大约50ml。

[0328] 所述反应温度通常为大约-20℃到大约100℃,优选大约0℃到大约50℃。所述反应时间通常为大约1到大约48小时,优选大约1到大约24小时。

[0329] 步骤4

[0330] 化合物(VI)或其盐可以通过将化合物(IV)或其盐与化合物(V)或其盐反应来制备。

[0331] 每1mol化合物(IV),所使用的化合物(V)的量优选为大约1到大约10mol,更优选大约1到大约5mol。

[0332] 有利地,该反应使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应能进行,这种溶剂是没有特别限制的,可以提及醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、腈(例如,乙腈、丙腈等)、水及其混合物。每1g化合物(IV),所使用的溶剂的量通常为1到100ml,优选1到50ml。

[0333] 该反应优选在存在碱的情况下进行。所述碱的例子包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化铷等,碱式盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠等,金属碱如乙醇钾、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠等,芳香胺如吡啶、二甲基吡啶等,叔胺如二异丙基乙胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、环己基二甲胺、4-N,N-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等,及其混合物等等。每1mol化合物(IV),所使用的碱的量为大约0.01到大约10mol,优选大约0.1到大约5mol。

[0334] 所述反应还可以在有冠醚共同存在的情况下进行。作为所述冠醚,例如,可以提及15-冠-5-醚、18-冠-6-醚等等。每1mol化合物(IV),所使用的冠醚的量为大约1到大约10mol,优选大约1到大约5mol。

[0335] 所述反应时间通常为大约30分钟到大约24小时,优选大约30分钟到大约8小时。所述反应温度通常为大约0℃到大约100℃,优选大约10℃到大约50℃。

[0336] 步骤5

[0337] 化合物(VIII)或其盐可以通过将化合物(VI)或其盐与化合物(VII)或其盐反应,并还原所形成的亚胺来制备。可选地,化合物(VIII)或其盐可以通过将化合物(VI)或其盐与化合物(VII)或其盐在存在还原剂的情况下反应且分离所形成的亚胺来制备。

[0338] 该反应可以根据已知为还原胺化反应的常规反应条件来进行。例如,所述反应可以根据Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry),第14-III卷,第1380-1385页(Maruzen Co.,Ltd.)中所描述的方法进行。

[0339] 每1mol化合物(VI),所使用的化合物(VII)的量优选为大约1到大约10mol,更优选大约1到大约5mol。

[0340] 有利地,该反应使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应进行,所述溶剂是没有特别限制的,以及可以提及醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、水及其混合物。每1g化合物(VI),所使用的溶剂的量通常为1到100ml,优选1到50ml。

[0341] 所述反应时间通常为大约0.5到大约24小时,优选大约0.5到大约10小时。所述反应温度通常为大约-50℃到大约100℃,优选大约-10℃到大约50℃。

[0342] 作为还原剂,可以使用硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等等。每1mol化合物(VI),所使用的还原剂的量优选为大约0.2到大约10mol,更优选大约0.2到大约5mol。

[0343] 所述还原还可以通过催化氢化进行。

[0344] 所述催化氢化可以在存在氢源和金属催化剂的情况下进行。所述金属催化剂的例子包括钯催化剂(例如,钯碳、氢氧化钯碳、氧化钯等)、镍催化剂(例如,阮内镍等)、铂催化剂(例如,氧化铂、铂碳等)、铑催化剂(例如,铑碳等)、钴催化剂(例如,阮内钴等)等等。在这些中,优选钯碳或阮内镍。每1mol化合物(VI),所使用的金属催化剂的量为大约0.01到大约10mol,优选大约0.01到大约5mol。

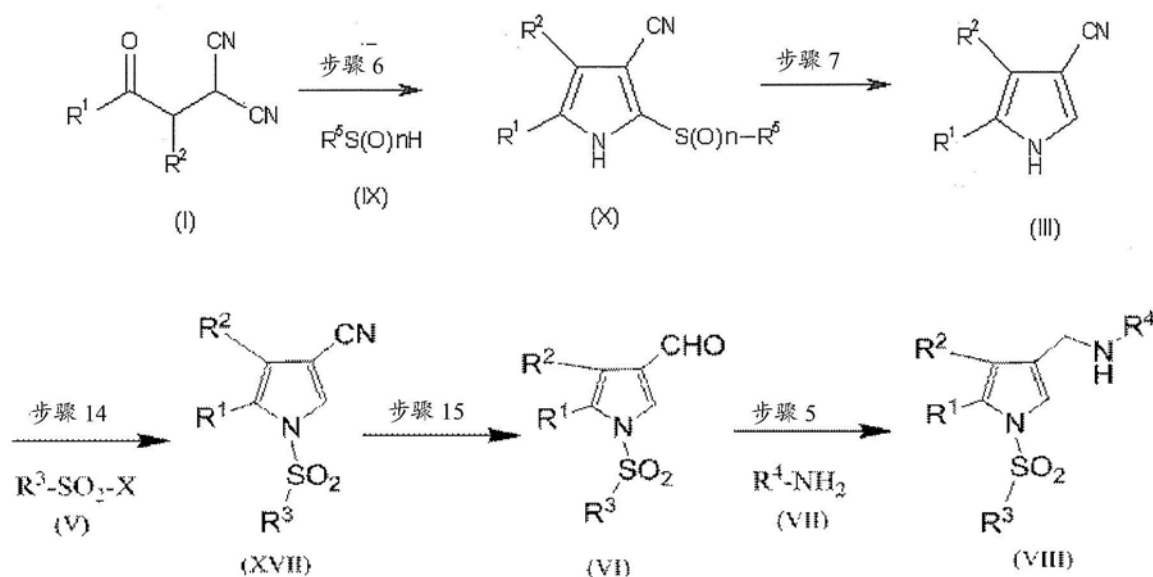
[0345] 作为氢源,可以提及氢气、甲酸、甲酸铵、三乙铵甲酸盐、次磷酸钠、肼等等。当使用不同于氢气的氢源时,每1mol化合物(VI),使用大约1到大约100mol,优选大约1到大约50mol,更优选大约1到大约10mol,例如大约1到大约5mol的氢源化合物。

[0346] 有利地,所述还原使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应能进行,这种溶剂是没有特别限制的,以及可以提及醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、水及其混合物。每1g化合物(VI),所使用的溶剂的量通常为1到100ml,优选1到50ml。

[0347] 所述反应时间通常为大约0.5到大约24小时,优选大约0.5到大约10小时。所述反应温度通常为大约-50℃到大约100℃,优选大约-20℃到大约50℃。

[0348] (方法2)

[0349]



[0350] 其中每个符号如以上所定义。

[0351] 步骤6

[0352] 化合物(X)或其盐可以通过将化合物(I)或其盐与化合物(IX)或其盐反应来制备。

[0353] 作为化合物(IX)或其盐,可以使用硫代羧酸(例如,硫代苯甲酸)、甲硫醇钠、式 R^5SH (R^5 如上所定义)所示的硫醇化合物等等。每1mol化合物(I),所使用的化合物(IX)的量优选为大约1到大约10mol,更优选大约1到大约5mol。

[0354] 当甲硫醇钠用作化合物(IX)或其盐时,所述反应优选在存在酸的情况下进行。作为所述酸,可以提及羧酸如乙酸等。优选乙酸。每1mol化合物(I),所使用的酸的量为大约0.1到大约10mol,优选大约1到大约5mol。

[0355] 当硫代羧酸或硫醇化合物用作化合物 (IX) 或其盐时,所述反应优选在存在碱的情况下进行。所述碱的例子包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾等,碱式盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠等,金属碱如乙醇钾、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠等,芳香胺如吡啶、二甲基吡啶等,叔胺如二异丙基乙胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、环己基二甲胺、4-N,N-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等。优选叔胺如三乙胺、二异丙基乙胺等等。每1mol化合物(I),所使用的碱的量为大约0.05到大约10mol,优选大约0.1到大约5mol。

[0356] 有利地,该反应使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应进行,所述溶剂是没有特别限制的,优选溶剂例如醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿、氯苯等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、酮(例如,丙酮、甲基乙基酮等)等等及其混合物等等。每1g化合物(I),所使用的溶剂的量通常为1到50ml,优选1到20ml。

[0357] 所述反应时间通常为大约1到大约50小时,优选大约1到大约20小时。所述反应温度通常为大约0°C到大约150°C,优选大约15°C到大约100°C。

[0358] 步骤7

[0359] 化合物(III)或其盐可以通过将化合物(X)或其盐进行脱硫反应来制备。

[0360] 所述脱硫反应可以通过与金属(例如,阮内镍)的反应或与硼氢化钠与金属盐(例如,氯化镍)的组的反应进行。

[0361] 所述脱硫反应通常在对所述反应惰性的溶剂中进行。这种溶剂的例子包括醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、羧酸(例如,乙酸等)、水及其混合物。每1g化合物(X),所使用的溶剂的量通常为大约1到大约50ml,优选大约1到大约20ml。

[0362] 所述使用阮内镍的脱硫反应优选在存在碱的情况下进行。作为所述碱,可以提及仲胺如吗啉等等。每1mol化合物(X),所使用的碱的量为大约0.1到大约10mol,优选大约0.5到大约5mol。

[0363] 所述反应时间通常为大约1到大约50小时,优选大约1到大约20小时。所述反应温度通常为大约0°C到大约200°C,优选大约20°C到大约150°C。

[0364] 步骤14

[0365] 化合物(XVII)或其盐可以通过将化合物(III)或其盐与化合物(V)或其盐反应来制备,按照步骤4。

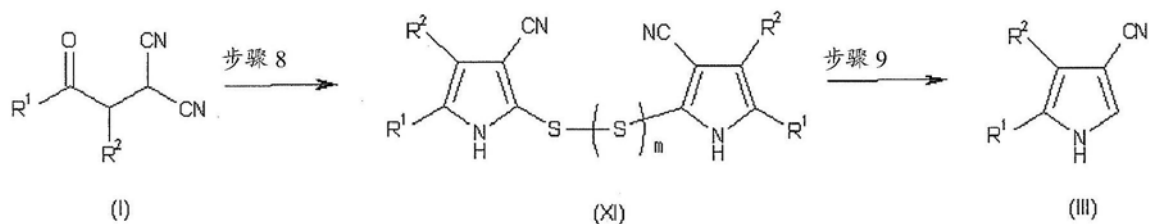
[0366] 步骤15

[0367] 化合物(VI)或其盐可以通过还原化合物(XVII)或其盐,接着水解来制备,按照步骤3。

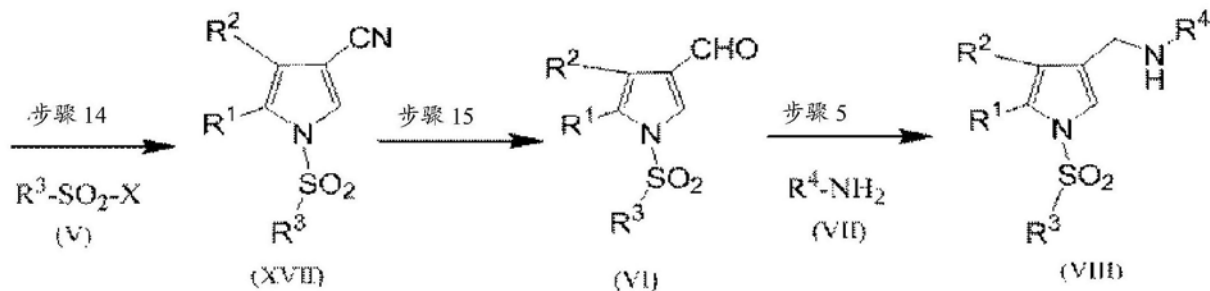
[0368] 然后,以与上述步骤5中一样的方式,将所得到的化合物(VI)或其盐与化合物(VII)或其盐反应,由此可以制备化合物(VIII)或其盐。

[0369] (方法3)

[0370]



[0371]



[0372] 其中每个符号如以上所定义。

[0373] 步骤8

[0374] 化合物 (XI) 或其盐可以通过将化合物 (I) 或其盐与硫试剂反应来制备。

[0375] 所述硫试剂的例子包括硫化氢、硫代乙酸、硫尿酸、硫代乙酰胺等等。每1mol化合物 (I), 所使用的硫试剂的量为大约1到大约10mol, 优选大约1到大约5mol。

[0376] 有利地, 该反应使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应能进行, 这种溶剂是没有特别限制的, 以及优选溶剂例如醇 (例如, 甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃 (例如, 苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃 (例如, 二氯甲烷、氯仿等)、醚 (例如, 乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯 (例如, 乙酸乙酯等)、酰胺 (例如, N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、酮 (例如, 丙酮、甲基乙基酮等) 等等及其混合溶剂等等。每1g化合物 (I), 所使用的溶剂的量通常为1到50ml, 优选1到20ml。

[0377] 该反应优选在存在碱的情况下进行。所述碱的例子包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾等, 碱式盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠等, 金属碱如乙醇钾、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠等, 芳香胺如吡啶、二甲基吡啶等, 叔胺如二异丙基乙胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、环己基二甲胺、4-N,N-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等。优选叔胺如三乙胺、二异丙基乙胺等等。每1mol化合物 (I), 所使用的碱的量为大约0.1到大约10mol, 优选大约0.1到大约5mol。

[0378] 所述反应时间通常为大约1到大约50小时, 优选大约1到大约20小时。所述反应温度通常为大约0°C到大约150°C, 优选大约0°C到大约100°C。

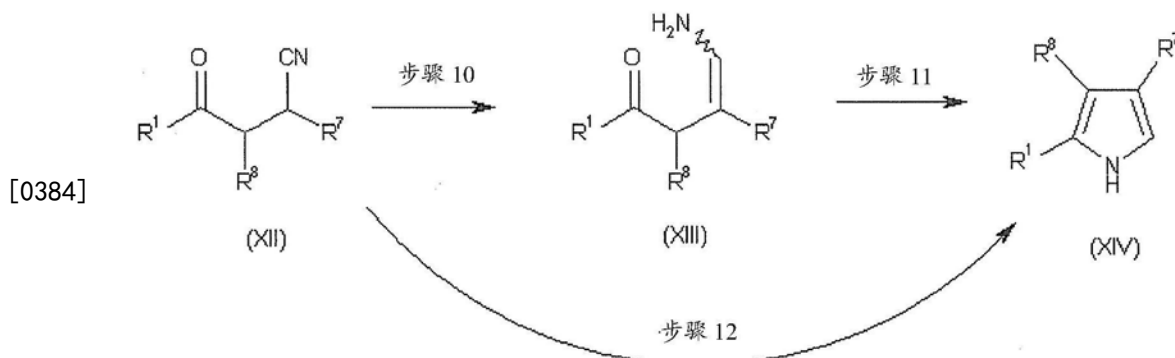
[0379] 步骤9

[0380] 化合物 (III) 或其盐可以通过将化合物 (XI) 或其盐进行脱硫反应来制备。

[0381] 所述脱硫反应可以通过类似于方法2, 步骤7的方法进行。

[0382] 化合物 (VIII) 或其盐可以通过类似于上述步骤14、步骤15及步骤5的方法从化合物 (III) 或其盐来制备。

[0383] (方法4)



[0385] 其中每个符号如以上所定义。

[0386] 步骤10

[0387] 化合物 (XIII) 或其盐可以通过将化合物 (XII) 或其盐进行还原反应来制备。

[0388] 所述还原反应可以通过催化氢化等等进行。

[0389] 所述催化氢化可以在存在氢源和金属催化剂的情况下进行。所述金属催化剂的例子包括钯催化剂(例如,钯碳、氢氧化钯碳、氧化钯、由载体如陶瓷、纤维素、树脂等负载的钯等)、镍催化剂(例如,阮内镍等)、铂催化剂(例如,氧化铂、铂碳等)、铑催化剂(例如,铑碳等)、钴催化剂(例如,阮内钴等)等等。在这些中,优选钯碳或阮内镍。每1mol化合物 (XII),所使用的金属催化剂的量为大约0.001到大约10mol,优选大约0.01到大约5mol。

[0390] 作为所述氢源,可以提及氢气、甲酸、甲酸铵、三乙铵甲酸盐、次磷酸钠、肼等等。当使用不同于氢气的氢源时,每1mol化合物 (XII),使用大约0.1到大约100mol,优选大约0.1到大约50mol,更优选大约1到大约50mol,尤其优选大约1到大约5mol的氢源化合物。

[0391] 所述催化氢化通常在对所述反应惰性的溶剂中进行。这种溶剂的例子包括醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、羧酸(例如,乙酸等)、水及其混合物。每1g化合物 (XII),所使用的溶剂的量为大约1到大约1000ml,优选大约3到大约100ml。

[0392] 所述反应进行所处的氢气压力通常为大约0到大约10atm,优选大约0到大约5atm。所述反应温度通常为大约-10℃到大约200℃,优选大约5℃到大约80℃。所述反应时间通常为大约0.5到大约48小时,优选大约1到大约12小时。

[0393] 化合物 (XII) 或其盐可以根据例如JP-A-6-9554等等中所描述的方法或类似于此的方法来制备。

[0394] 步骤11

[0395] 化合物 (XIV) 或其盐可以通过环化化合物 (XIII) 或其盐来制备。

[0396] 所述环化反应优选在酸性条件下进行。作为所使用的酸,可以提及有机羧酸(甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸等)、有机磺酸(甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸等)、无机酸(盐酸、硫酸、硝酸等)等等。每1mol化合物 (XIII),所使用的酸的量为大约0.01到大约100mol,优选大约0.1到大约50mol。

[0397] 有利地,该反应使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应进行,所述溶剂是没有特别限制的,以及可以提及醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃

等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、羧酸(例如,乙酸等)、水及其混合物。每1g化合物(XIII),所使用的溶剂的量通常为大约1到大约1000ml,优选大约3到大约100ml。

[0398] 所述反应时间通常为大约0.1到大约48小时,优选大约0.5到大约6小时。所述反应温度通常为大约-10℃到大约100℃,优选大约25℃到大约60℃。

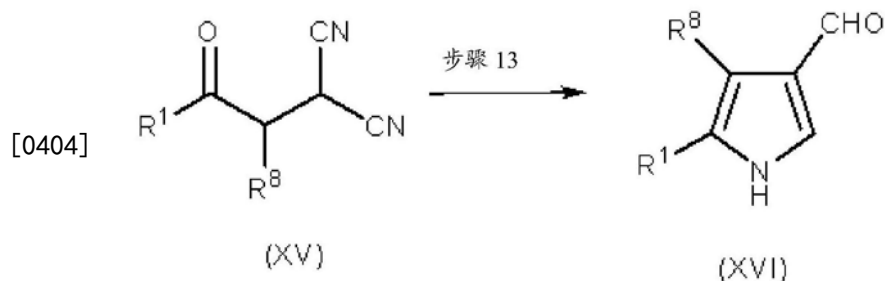
[0399] 步骤12

[0400] 化合物(XIV)或其盐还可以通过将在上述步骤10中得到的化合物(XIII)或其盐在不经分离的情况下在下一步骤11中进行环化反应来获得。

[0401] 例如,将所述催化剂从在步骤10中得到的反应混合物中滤出,根据需要,浓缩所述滤液,并加入酸引起反应,由此可以得到化合物(XIV)或其盐。所述反应溶剂及试剂的种类和量、反应时间及反应温度类似于步骤10及步骤11中的那些。

[0402] 化合物(VIII)或其盐可以通过上述将化合物(III)转变为化合物(VIII)的方法或本身已知的方法从化合物(XIV)或其盐来制备。

[0403] (方法5)



[0405] 其中每个符号如以上所定义。

[0406] 步骤13

[0407] 化合物(XVI)或其盐可以通过在存在还原剂的情况下环化化合物(XV)或其盐来制备。

[0408] 作为还原剂,可以使用氢源及金属催化剂。所述金属催化剂的例子包括钯催化剂(例如,钯碳、氢氧化钯碳、氧化钯、由载体如陶瓷、纤维素、树脂等负载的钯等)、镍催化剂(例如,阮内镍等)、铂催化剂(例如,氧化铂、铂碳等)、铑催化剂(例如,铑碳等)、钴催化剂(例如,阮内钴等)等等。在这些中,优选钯碳或阮内镍。每1mol化合物(XV),所使用的金属催化剂的量为大约0.001到大约100mol,优选大约0.01到大约10mol。

[0409] 作为氢源,可以提及氢气、甲酸、甲酸铵、三乙铵甲酸盐、次磷酸钠、肼等等。当使用不同于氢气的氢源时,每1mol化合物(XV),使用大约1到大约1000mol,优选大约3到大约30mol氢源化合物。

[0410] 有利地,该反应使用对所述反应惰性的溶剂来进行。只要所述反应进行,所述溶剂是没有特别限制的,以及可以提及醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯(例如,乙酸乙酯等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、羧酸(例如,乙酸等)、水及其混合物。每1g化合物(XV),所使用的溶剂的量通常为大约1到大约1000ml,优选大约3到大约100ml。

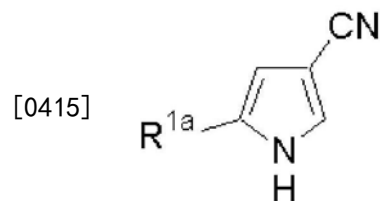
[0411] 所述环化反应优选在存在酸的情况下进行。所述酸的例子包括有机羧酸(甲酸、乙

酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸等)、有机磺酸(甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸等)、无机酸(盐酸、硫酸、硝酸等)等等。每1mol化合物(XV),所使用的酸的量为大约0.01到大约100mol,优选大约0.1到大约50mol。

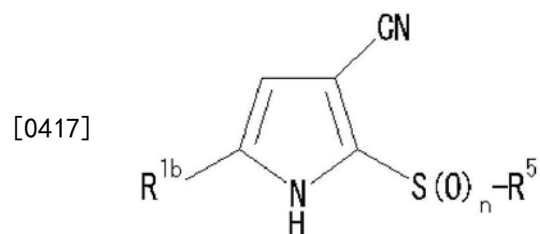
[0412] 所述反应时间通常为大约0.5到大约48小时,优选大约1到大约12小时。所述反应温度通常为大约-10℃到大约100℃,优选大约10℃到大约50℃。

[0413] 化合物(VIII)或其盐可以通过上述将化合物(IV)转变为化合物(VIII)的方法或本身已知的方法从化合物(XVI)或其盐来制备。

[0414] 在用于本发明的制备方法的3-氰基吡咯化合物中,下式所示化合物或其盐为新化合物,

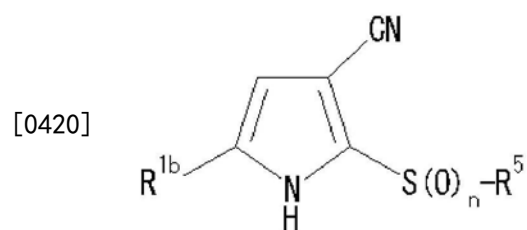


[0416] 其中R^{1a}为具有取代基的芳基,以及下式所示化合物或其盐为新化合物,

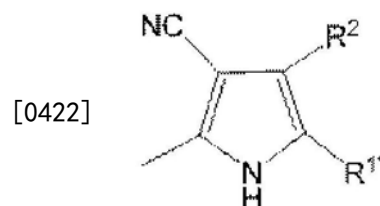


[0418] 其中R^{1b}为任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R⁵为任选取代的烃基、任选取代的杂环基、酰基或式-S-R⁶所示的基团(R⁶为任选取代的烃基或任选取代的杂环基),以及n为0、1或2(排除2,2'-二硫基双(5-甲基-1H-吡咯-3-腈)、2,2'-二硫基双(5-苯基-1H-吡咯-3-腈)、2,2'-二硫基双[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-腈]、2,2'-二硫基双[5-(4-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈]以及2,2'-二硫基双[5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-3-腈])。

[0419] 在下式所示化合物中

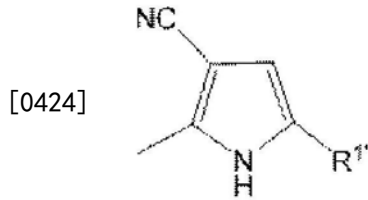


[0421] 其中每个符号如上所定义,当R⁵为-S-R⁶(R⁶如上所定义)时,R⁶的优选实施方案为



[0423] (其中R^{1'}如对于上述R¹所定义,优选其为R¹的优选例子:[1]任选被1到5个选自以下的取代基取代的苯基:(i)卤素子及(ii)任选被1到5个卤原子取代的C₁₋₆烷基,或[2]任选

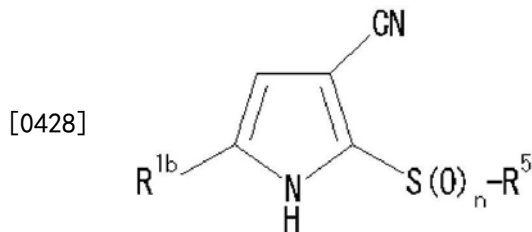
被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基：低级 (C₁₋₆) 烷基、卤原子、烷氧基 (C₁₋₆烷氧基)、氰基、酰基 (例如, 乙酰基)、硝基及氨基, 以及进一步优选[1]在2-位具有一个选自以下的取代基的苯基：(i) 卤原子及 (ii) 任选被1到5个卤原子取代的C₁₋₆烷基, 或[2]任选被1到4个选自以下的取代基取代的吡啶基：低级 (C₁₋₆) 烷基、卤原子、烷氧基 (C₁₋₆烷氧基)、氰基、酰基 (例如, 乙酰基)、硝基及氨基, 以及R²如上所定义), 以及更优选



[0425] 其中所述式中的符号如上所定义。

[0426] 作为R^{1'}, 特别优选2-位取代的苯基 (例如, 2-氟苯基、2-甲基苯基等)。

[0427] 下式中的R⁵



[0429] 其中每个符号如上所定义, 为上述R⁵的优选实施方案。特别地, R⁵又选为

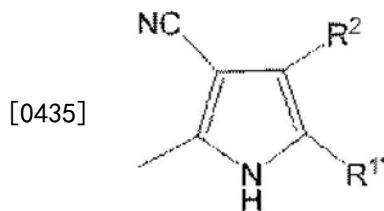
[0430] [1] 任选被1到3个选自以下的取代基取代的C₁₋₆烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)：(i) 卤原子 (例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、(ii) 硝基、(iii) 氨基及 (iv) 羧基,

[0431] [2] 任选被1到3个选自以下的取代基取代的C₆₋₁₄芳基 (例如, 苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等)：(i) 卤原子 (例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、(ii) 硝基、(iii) 氨基及 (iv) 羧基,

[0432] [3] 杂环基 (例如, 吡啶基 (例如, 2-、3-或4-吡啶基) 等等),

[0433] [4] 任选取代的C₆₋₁₄芳基-羰基 (例如, 苯甲酰基、萘羰基等), 或

[0434] [5] 下式所示的基团



[0436] 其中所述式中的符号如上所定义。

实施例

[0437] 在下文中通过参考参考实施例以及实施例来详细说明本发明, 这不被理解为限制性的。

[0438] 在以下参考实施例以及实施例中, “室温”通常指大约10°C到大约35°C, 但这并非

特别严格地限制。液体的混合比例表示为体积比。除非另作说明，“%”指重量%。所述收率是以mol/mol%计。硅胶柱色谱法使用由MERCK制备的硅胶60(0.063-0.200mm)或Fuji Silysia Chemical Ltd.的Chromatorex(商标名)NH进行(描述为基础硅胶柱色谱法)。熔点使用Yanagimoto微量熔点测量仪器或

[0439] Büchi

[0440] 微量熔点测量仪器(B-545)测量,且未校正。对于¹H-NMR谱,使用四甲基硅烷作为内标,以及使用Bruker DPX-300(300MHz)或Bruker AVANCEIII500(500MHz)来测量。

[0441] 实施例以及参考实施例中的以下缩写的含义如下。

[0442] s:单峰,d:双重峰,dd:两组双重峰,dt:两组三重峰,t:三重峰,q:四重峰,m:多重峰,br:宽峰,brs:宽单峰,J:偶合常数,Hz:赫兹,THF:四氢呋喃,HPLC:高效液相色谱法。

[0443] 参考实施例1

[0444] 2-氯-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0445] 将[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(135.0g,667.7mmol)及乙酸乙酯(540ml)加入四颈烧瓶中,加入4N盐酸-乙酸乙酯(417ml,1.67mol),并将所述混合物在40-50℃的内部温度搅拌2.5小时。加入乙酸乙酯(270ml),并将所述混合物在70-80℃的内部温度搅拌2小时。将所述内部温度冷却到50℃,并加入标题化合物的种晶(68mg)。将所述混合物连续在20-30℃的内部温度搅拌0.5小时并在0-10℃的内部温度搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,用冷的乙酸乙酯(270ml)洗涤,并在减压、50℃干燥直到达到恒重从而得到标题化合物(73.9g,收率50.2%)。

[0446] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):6.91(d,J=2.0Hz,1H),7.27-7.42(m,3H),7.70-7.75(m,1H),13.05(brs,1H)。

[0447] 元素分析(C₁₁H₆N₂ClF)

[0448] 计算值:C:59.88,H:2.74,N:12.70,Cl:16.06,F:8.61。

[0449] 测量值:C:59.74,H:2.75,N:12.75,Cl:16.02,F:8.51。

[0450] 熔点 218-220℃

[0451] 参考实施例2

[0452] 2-氯-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0453] 将[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(5.0g,24.7mmol)及THF(50ml)加至四颈烧瓶中,然后加入氯化氢气体(5g,137mmol)。将所述混合物在55-65℃的内部温度搅拌3小时。加入乙腈(20ml),并将所述混合物浓缩到大约17.5g。加入乙腈(20ml),并再次将所述混合物浓缩到大约17.5g。加入乙腈(17.5ml),并在55-65℃的内部温度逐滴加入水(15ml)。将所述混合物在55-65℃的内部温度连续搅拌1小时以及在20-30℃的内部温度搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,用冷的乙腈与水的混合溶液(1:1,10ml)洗涤,并在减压、50℃干燥直到达到恒重从而得到标题化合物(4.59g,收率84.2%)。

[0454] ¹H-NMR(500MHz,CDCl₃)δ(ppm):6.77-6.78(m,1H),7.14-7.23(m,2H),7.28-7.31(m,1H),7.51-7.55(m,1H),9.21(brs,1H)。

[0455] 参考实施例3

[0456] [2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈

[0457] 将2-甲基苯乙酮(466mmol,62.5g)及乙酸乙酯(375ml)加入四颈烧瓶中。将所述内

部温度维持在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，并缓慢逐滴加入溴(489mmol, 78.1g)在乙酸乙酯(180ml)中的溶液。逐滴加入完成后，将所述混合物在相同温度搅拌1小时。在不超过 35°C 的内部温度逐滴加入自来水(375ml)，加入亚硫酸钠(89.4mmol, 11.3g)，并将所述混合物在室温搅拌1小时。将有机层分离，并依次用3%碳酸氢钠水溶液(375ml)及10%盐水(375ml)洗涤从而得到2-溴-1-(2-甲基苯基)乙酮在乙酸乙酯中的溶液。

[0458] 将以上得到的2-溴-1-(2-甲基苯基)乙酮在乙酸乙酯中的溶液冷却，在 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度加入丙二腈(466mmol, 30.8g)，并将滴液漏斗用乙酸乙酯(40ml)洗涤以及加入所述洗涤剂。在 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度逐滴加入二异丙基乙胺(513mmol, 87.8ml)。逐滴加入后，将所述混合物在 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度搅拌2小时。加入自来水(375ml)，并在室温分配所述混合物。将所述水层进一步用乙酸乙酯(188ml)萃取。将所述有机层合并，并用1N盐酸(18.8ml)与10%盐水(188ml)的混合物以及10%盐水(188ml)依此顺序洗涤。将所述有机层在减压下浓缩到大约一半的量。将甲醇(375ml)加至所述浓缩物中，并将所述混合物浓缩到大约239g。该操作总计进行3次。加入水(27.7ml)同时搅拌所述浓缩物且加热到 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ ，然后将所述混合物在相同温度搅拌1小时。将所述反应混合物逐渐冷却到不超过 30°C ，进一步冷却到 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度，并搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体，并用甲醇(24ml)与水(3.6ml)的混合物洗涤。在减压、 50°C 将所述湿晶体干燥从而得到标题化合物(70.3g, 收率76%)。

[0459] 熔点 $92.0\text{--}93.0^\circ\text{C}$ 。

[0460] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.47 (s, 3H), 4.01 (d, $J=6.04\text{Hz}$, 2H), 5.08 (t, $J=6.04\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.90 (d, $J=7.84\text{Hz}$, 1H)。

[0461] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)

[0462] 计算值: C: 72.71, H: 5.08, N: 14.13, O: 8.07。

[0463] 测量值: C: 72.87, H: 5.06, N: 13.95。

[0464] 参考实施例4

[0465] [2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈

[0466] 将2-甲基苯乙酮(466mmol, 62.5g)及乙酸乙酯(375ml)加入四颈烧瓶中。在保持 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度的同时，缓慢逐滴加入溴(489mmol, 78.1g)在乙酸乙酯(180ml)中的溶液。逐滴加入完成后，将所述混合物在相同温度搅拌1小时。在不超过 35°C 的内部温度逐滴加入自来水(375ml)，加入亚硫酸钠(89.4mmol, 11.3g)，并将所述混合物在室温搅拌1小时。将有机层分离，并依次用3%碳酸氢钠水溶液(375ml)及10%盐水(375ml)洗涤从而得到2-溴-1-(2-甲基苯基)乙酮在乙酸乙酯中的溶液。

[0467] 将以上得到的2-溴-1-(2-甲基苯基)乙酮在乙酸乙酯中的溶液冷却，在 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度加入丙二腈(466mmol, 30.8g)，并将滴液漏斗用乙酸乙酯洗涤(40ml)洗涤并加入所述洗涤剂。在 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度逐滴加入二异丙基乙胺(513mmol, 87.8ml)。逐滴加入后，将所述混合物在 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度搅拌2小时。加入自来水(375ml)，并在室温分配所述混合物。将所述水层进一步用乙酸乙酯(188ml)萃取。将所述有机层合并，并用1N盐酸(18.8ml)与10%盐水(188ml)的混合物以及10%盐水(188ml)依此顺序洗涤。将所述有机层在减压下浓缩到大约一半的量。将甲醇(375ml)加至所述浓缩物中，并将所述混合物浓缩到大约388g。该操作总计进行3次从而得到标题化合物与甲醇的糊状物。

[0468] 参考实施例5

[0469] [2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈

[0470] 将2-甲基苯乙酮(30g, 223.5mmol)与乙酸乙酯(180ml)混合,并在室温经历大约3小时逐滴加入溴(39g)与乙酸乙酯(90ml)的混合物。然后,逐滴加入水(180ml),然后将所述混合物在室温搅拌大约1小时。将亚硫酸钠水溶液(186ml)经历大约1小时逐滴加至所述反应混合物中,分配所述混合物,并将所述有机层用3%碳酸氢钠水溶液(186ml)及10%氯化钠水溶液(198ml)洗涤从而得到2-溴-1-(2-甲基苯基)乙酮在乙酸乙酯中的溶液。

[0471] 加入丙二腈(14.8g),并加入乙酸乙酯(20ml)。在大约10°C逐滴加入二异丙基乙胺(42.1ml),然后将所述混合物搅拌大约3小时。加入水(180ml),并将所述有机层分离,以及用1N盐酸(9ml)与水(90ml)的混合物洗涤,然后用10%氯化钠水溶液(198ml)洗涤。将所述有机层在减压下浓缩,加入甲醇(180ml),以及将所述混合物再次在减压下浓缩到大约187g。在大约55°C加入水(13ml),然后将所述混合物在大约10°C搅拌大约1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用甲醇(23.1ml)与水(3.5ml)的混合物洗涤。在减压下将所述湿晶体干燥从而得到标题化合物(32.1g,收率72.5%)。

[0472] 实施例1

[0473] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0474] 将2-氯-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈(5.0g, 22.7mmol)、甲醇(150ml)及二异丙基乙胺(3.8g, 29.5mmol)加入高压釜中,并将所述高压釜用氮气吹扫。加入5%钨碳(N.E.CHEMCAT, Standard, 0.5g)。然后,在氢气气氛(0.1MPa)下,将所述混合物在15-25°C的内部温度强力搅拌大约4小时。在用氮气吹扫之后,将所述催化剂滤出,并用甲醇(15ml)洗涤。将所述有机层在减压下浓缩到大约13g。用乙醇将所述内容物的量调整到大约28g。在15-25°C的内部温度逐滴加入水(40ml),并将所述混合物在相同温度搅拌1小时。将所述混合物冷却到0-10°C的内部温度并搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,用冷的乙醇与水的混合溶液(1:2, 15ml)洗涤,并在减压、50°C干燥直到达到恒重从而得到标题化合物(3.8g,收率88%)。

[0475] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.86 (d, $J=1.67\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 2H), 12.18 (brs, 1H) .

[0476] 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{F}$)

[0477] 计算值:C:70.96, H:3.79, N:15.05, F:10.20。

[0478] 测量值:C:70.77, H:3.86, N:15.04。

[0479] 熔点 158.5-160.5°C

[0480] 实施例2

[0481] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0482] 将2-氯-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈(25.0g, 113mmol)、乙醇(350ml)及二异丙基乙胺(19.0g, 147mmol)加入高压釜中,将所述高压釜用氮气吹扫。加入5%钨碳(N.E.CHEMCAT, Standard, 2.5g)在乙醇(25ml)中的混悬液。在氢气气氛下,将所述混合物在15-25°C的内部温度强力搅拌大约7小时。在用氮气吹扫之后,将所述催化剂滤出,并用乙醇(75ml)洗涤。将所述滤液合并且在减压下浓缩到大约140g。在20-30°C的内部温度逐滴加入水(200ml),并将所述混合物在相同温度搅拌0.5小时。将所述混合物冷却到0-10°C的内部

温度并搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,用冷的乙醇与水的混合溶液(1:2,75ml)洗涤,并在减压、50℃干燥直到达到恒重从而得到标题化合物(19.1g,收率90.7%)。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84–6.85 (m, 1H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.38–7.39 (m, 1H), 7.56–7.60 (m, 1H), 9.36 (brs, 1H) .

[0484] 实施例3

[0485] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0486] 将5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈(5.0g, 26.9mmol)及THF(33ml)加入四颈烧瓶中,并将所述混合物在15–25℃的内部温度溶解。加入乙酸(55ml)及水(11ml)。在用氮气吹扫之后,加入阮内镍(Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90, 2.5ml, 湿重4g)。在氢气气氛下,将所述混合物在15–25℃的内部温度强力搅拌大约3小时。在用氮气吹扫之后,将阮内镍滤出,并用乙酸乙酯(50ml)洗涤。在10–35℃的内部温度将5N氢氧化钠水溶液(大约180ml)加至所述滤液中从而将所述混合物pH值调整到7–8,然后分配所述混合物。将所述有机层用5%碳酸氢钠水溶液(25ml)及5%盐水(25ml)洗涤。将水(25ml)加至所述有机层中,并在15–25℃的内部温度用6N盐酸将所述混合物pH值调整到3.0–3.5。在搅拌过夜之后,分配所述混合物。将所述有机层用5%盐水(25ml)洗涤,在减压下浓缩到大约18g。在将内部温度升高到65–70℃之后,将所述混合物冷却到内部温度为45–55℃,并进一步搅拌1小时。在冷却到内部温度为15–25℃之后,逐滴加入正庚烷(25ml),并将所述混合物在相同温度搅拌1小时。而且,将所述混合物在0–10℃的内部温度搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,用乙酸乙酯:正庚烷(1:2, 15ml)洗涤,并在减压、50℃干燥直到达到恒重从而得到标题化合物(23.9g, 收率78%)。

[0487] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.21–7.31 (m, 3H), 7.75–7.80 (m, 2H), 9.76 (s, 1H), 12.17 (brs, 1H) .

[0488] 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NOF}$)

[0489] 计算值:C:69.83, H:4.26, N:7.40, O:8.46, F:10.04。

[0490] 测量值:C:69.91, H:4.27, N:7.33。

[0491] 熔点 123.0–126.0℃分解。

[0492] 实施例4

[0493] 5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0494] 将5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛(5.00g, 26.43mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.65g, 5.29mmol)、二异丙基乙胺(4.78g, 37.00mmol)及乙腈(18.5ml)加入四颈烧瓶中,而后加入吡啶-3-磺酰氯(5.63g, 31.71mmol)在乙腈(5ml)中的溶液。进一步加入乙腈(1.5ml),并将所述混合物在内部温度40–50℃搅拌1.5小时。将内部温度冷却到30℃,并逐滴加入水(15ml)。用0.5N盐酸将所述混合物pH值调整到4–5。加入标题化合物的种晶(2.5mg),然后逐滴加入水(大约30ml)。在20–30℃的内部温度搅拌0.5小时之后,将内部温度冷却到0–10℃,然后将所述混合物搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,用冷的乙腈与水的混合溶液(1:2, 7.5ml)及水(7.5ml × 2)洗涤,并在减压、50℃干燥直到达到恒重从而得到标题化合物(7.57g, 收率86.7%)。

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.68 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.01–7.05 (m, 1H), 7.16–7.18 (m, 2H), 7.37–7.40 (m, 1H), 7.45–7.51 (m, 1H), 7.69–7.72 (m, 1H), 8.15 (d, $J=1.8\text{Hz}$,

1H), 8.58 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.82 (dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 9.90 (s, 1H) .

[0496] 元素分析 (C₁₆H₁₁N₂O₃SF)

[0497] 计算值:C:58.17,H:3.36,N:8.48,O:14.53,S:9.71,F:5.75。

[0498] 测量值:C:58.32,H:3.46,N:8.54,S:9.76,F:5.62。

[0499] 熔点 106-108℃

[0500] 实施例5

[0501] 1-[5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺富马酸盐

[0502] 向经氮气吹扫的烧瓶中加入N,N-二甲基乙酰胺(108ml)及硼氢化钠(3.06g, 81.74mmol),并将所述混合物溶解(溶液A)。向另一个经氮气吹扫的烧瓶中加入5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛(60.00g,181.64mmol)及甲醇(300ml),然后在室温逐滴加入40%甲胺在甲醇中的溶液(18.34g,236.13mmol)。将所述混合物在内部温度20-30℃进一步搅拌30分钟。将内部温度冷却到-10℃,然后在内部温度不超过0℃逐滴加入先前制备的溶液A。加入N,N-二甲基乙酰胺(12ml),然后将所述混合物在内部温度-10-0℃搅拌1小时。在内部温度不超过20℃逐滴加入1N HCl(360ml),并将所述混合物在内部温度10-20℃搅拌30分钟。加入12.5%氨水(240ml)、乙酸乙酯(600ml)及水(180ml),然后分配所述混合物。将水(240ml)及乙酸乙酯(360ml)加至所述水层并再次萃取所述混合物。合并所述有机层并用5%盐水(360ml)洗涤两次。将所述有机层浓缩到大约253g,并加入N,N-二甲基乙酰胺(480ml)。将所述混合物加热到内部温度50℃,并加入富马酸(21.08g, 181.64mmol)。将所述混合物在内部温度50℃搅拌30分钟,冷却,然后在室温搅拌1小时。将所沉淀的晶体过滤,先用乙酸乙酯与N,N-二甲基乙酰胺的混合溶液(1:2,90ml)洗涤,然后用乙酸乙酯(120ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到粗产物(62.73g)。

[0503] 将以上得到的粗产物(55.00g)悬浮在甲醇与水的混合溶液(7:3,550ml)中,并在内部温度60-65℃溶解。加入活性碳SHIRASAGI A(注册商标,2.75g),并将所述混合物搅拌10分钟,过滤,然后用甲醇与水的混合溶液(7:3,110ml)洗涤。将所合并的滤液加热到内部温度大约55℃,冷却到室温,并在内部温度0-10℃进一步搅拌1小时。将所沉淀的晶体过滤,用甲醇与水的混合溶液(1:1,110ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(47.50g,收率64.6%)。

[0504] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm):2.46(s,3H),3.92(s,2H),6.49(s,2H),6.51(d,J=1.7Hz,1H),7.08-7.13(m,1H),7.20-7.26(m,2H),7.49-7.54(m,1H),7.60-7.64(m,1H),7.78(s,1H),7.89(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),8.57(d,J=2.2Hz,1H),8.89(d,J=4.7Hz,1H),10.81(brs,2H),1H未检出。

[0505] 元素分析 (C₂₁H₂₀N₃O₆SF)

[0506] 计算值:C:54.66,H:4.37,N:9.11,O:20.80,S:6.95,F:4.12。

[0507] 测量值:C:54.68,H:4.31,N:9.07,S:7.00,F:4.15。

[0508] 熔点 203-205℃

[0509] 实施例6

[0510] 1-[5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺富马酸盐

[0511] 将N,N-二甲基乙酰胺(18ml)及硼氢化钠(0.52g,13.6mmol)加入经氮气吹扫的烧瓶中,并将所述混合物溶解(溶液A)。在另一个经氮气吹扫的烧瓶中加入5-(2-氟苯基)-1-

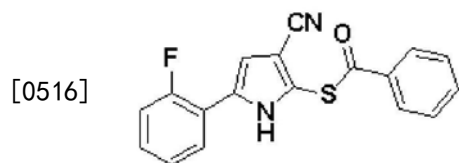
(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛 (10.0g, 30.3mmol) 及甲醇 (50ml), 然后在室温逐滴加入 40% 甲胺在甲醇中的溶液 (3.06g, 39.4mmol), 并将所述混合物在内部温度 20-30°C 进一步搅拌 30 分钟。将内部温度降低到 5°C, 并在内部温度不超过 0-10°C 逐滴加入先前制备的溶液 A。加入 N,N-二甲基乙酰胺 (2ml), 并将所述混合物在内部温度 0-10°C 搅拌 1 小时。在内部温度不超过 20°C 逐滴加入 1N HCl (70ml), 并将所述混合物在内部温度 15-25°C 搅拌 30 分钟。加入 12.5% 氨水 (60ml) 及乙酸乙酯 (100ml) 从而分配所述混合物。将 5% 盐水 (50ml) 及乙酸乙酯 (50ml) 加至所述水层中并再次萃取所述混合物。合并所述有机层并用 5% 盐水 (60ml) 洗涤两次。将所述有机层浓缩到大约 25ml, 加入乙酸乙酯 (70ml), 并将所述混合物再次浓缩到大约 38.0ml。加入 N,N-二甲基乙酰胺 (60ml), 将所述混合物加热到内部温度 45°C, 并加入富马酸 (3.51g, 30.3mmol)。在内部温度 40-50°C 搅拌 30 分钟之后, 逐滴加入乙酸乙酯 (30ml), 并将所述混合物在内部温度 40-50°C 搅拌 30 分钟。将所述反应混合物冷却, 并在室温搅拌 1 小时。通过过滤收集所沉淀的晶体, 并用乙酸乙酯与 N,N-二甲基乙酰胺的混合溶液 (1:1, 15ml) 洗涤, 然后用乙酸乙酯 (30ml) 洗涤从而得到粗产物 (湿产物)。

[0512] 将以上得到的粗产物 (湿产物) 悬浮在甲醇与水的混合溶液 (1:1, 100ml) 中, 并在内部温度 60-70°C 溶解。加入活性碳 SHIRASAGI A (注册商标, 0.30g), 并将所述混合物搅拌 10 分钟, 过滤, 然后用甲醇与水的混合溶液 (1:1, 20ml) 洗涤。将所合并的滤液在内部温度大约 55-65°C 再次溶解, 冷却到室温, 并在内部温度 0-10°C 进一步搅拌 1 小时。通过过滤收集所沉淀的晶体, 用甲醇与水的混合溶液 (1:1, 20ml) 洗涤, 并在减压、50°C 干燥从而得到标题化合物 (10.07g, 收率 72.1%)。

[0513] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.44 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.48-6.49 (m, 3H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H), 8.87-8.89 (m, 1H), 3H 未检出。

[0514] 实施例 7

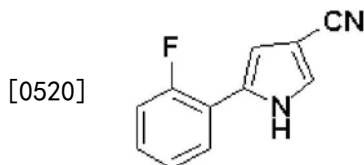
[0515] (1) S - { 3 - 氟基 - 5 - (2 - 氟苯基) - 1H - 吡咯 - 2 - 基 } 硫代苯甲酸酯 (benzenecarbothioate)



[0517] 向 [2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基] 丙二腈 (30.1g, 149mmol) 在甲醇 (200ml) 中的溶液加入硫代苯甲酸 (28.2ml, 238mmol) 及三乙胺 (2.08ml, 14.9mmol), 并在 60-70°C 将所述混合物搅拌 2 小时。让所述混合物冷却, 并在大约 50°C 加入甲醇 (300ml) 及水 (50ml)。在室温搅拌 1 小时且在 0-10°C 搅拌 1 小时后, 通过过滤收集所述晶体, 用经冰冷却的水/甲醇 (4:1) 的混合溶液 (120ml) 洗涤并在减压、50°C 干燥从而得到标题化合物 (38.6g, 收率 80%)。

[0518] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm) : 12.9 (brs, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.69-7.64 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.09 (s, 1H)。

[0519] (2) 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈

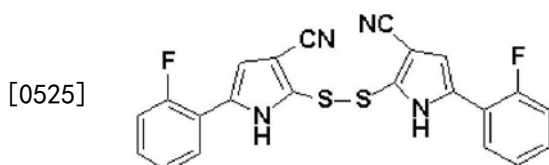


[0521] 在氮气气流下,将阮内镍催化剂(76g)、N,N-二甲基乙酰胺(206ml)及吗啉(15.6ml,0.18mol)置于反应器中,并将所述混合物在室温搅拌。在保持内部温度不超过40℃的同时,缓慢逐滴加入S-{3-氰基-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-2-基}硫代苯甲酸酯(38.6g,0.12mol)在N,N-二甲基乙酰胺(180ml)中的溶液。在内部温度100-110℃、回流下将所述混合物加热1小时。在使所述混合物冷却到室温之后,将所述阮内镍催化剂滤出,并用乙酸乙酯(120ml)洗涤。将乙酸乙酯(280ml)及10%盐水(600ml)加至所述滤液中,并将所述混合物萃取及分配。将所述水层用乙酸乙酯(200ml,100ml,100ml)萃取3次,将有机层合并,并用水(1L)洗涤。将乙醇(120ml)加至所述浓缩物中,在60-65℃加热且搅拌的同时加入水(240ml),然后将所述混合物在相同温度进一步搅拌1小时。让所述混合物冷却到30℃或以下,并在0-10℃搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,并用经冰冷却的水/乙醇(1:2)的混合溶液(40ml)洗涤,以及在减压、50℃干燥直达到恒重从而得到标题化合物(17.6g,收率79%)。

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 300MHz) δ (ppm) : 9.3 (br, 1H) , 7.6-7.5 (m, 1H) , 7.4-7.3 (m, 1H) , 7.3-7.1 (m, 3H) , 6.84 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H) 。

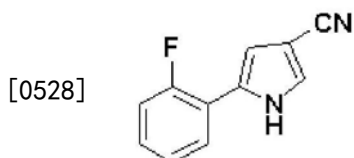
[0523] 实施例8

[0524] (1) 2,2'-二硫二基双[5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈]



[0526] 将[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(5.05g,25mmol)、甲醇(50.5ml)、硫代乙酸(1.79ml,25mmol)及三乙胺(0.7ml,5mmol)装入100ml四颈烧瓶中,并将所述混合物在回流下加热10小时。加入水(10.2ml),并将所述混合物回流1小时。让所述混合物冷却并用冰冷却,通过过滤收集所沉淀的晶体,并通过喷淋经冰冷却的水/甲醇(1:10)的混合溶液(20.2ml)来洗涤,以及在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(4.64g,收率85%)。

[0527] (2) 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈



[0529] 在氮气气流下,将阮内镍(12.6g)、N,N-二甲基乙酰胺(30ml)、吗啉(1.36ml,15.6mmol)以及2,2'-二硫基双[5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈](4.50g,10.4mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(15ml)中的溶液装入100ml四颈烧瓶中,并在105℃、回流下将所述混合物加热5.5小时。将所述反应混合物冷却,并将所述催化剂滤出,以及用N,N-二甲基乙酰胺和乙酸乙酯依此顺序洗涤。将5%盐水加至所述滤液及洗涤物中,分配所述混合物,并用乙酸乙酯

萃取所述水层3次。将所述有机层合并,用5%盐水洗涤,并在减压下浓缩至干。将乙醇(22.5ml)加至所述残余物中,并通过加热使所述混合物溶解。加入水(45ml)引起结晶。将所述浆状物在回流下加热1小时,然后使其冷却并用冰冷却,通过过滤收集所述晶体。通过喷淋经冰冷却的水/乙醇(1:2)的混合溶液(10ml)洗涤所述晶体,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(3.45g,收率85%)。

[0530] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 300MHz) δ (ppm) : 9.3 (br, 1H) , 7.6-7.5 (m, 1H) , 7.4-7.3 (m, 1H) , 7.3-7.1 (m, 3H) , 6.84 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H) 。

[0531] 质谱(EI, m/z) (相对强度) : 186 (M^+ , 100) , 158 (20) , 132 (11) 。

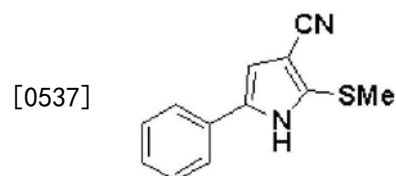
[0532] 元素分析($C_{11}H_7N_2F$)

[0533] 计算值:C, 70.96; H, 3.79; N, 15.05。

[0534] 测量值:C, 70.69; H, 3.89; N, 14.86。

[0535] 实施例9

[0536] 2-(甲基硫基)-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

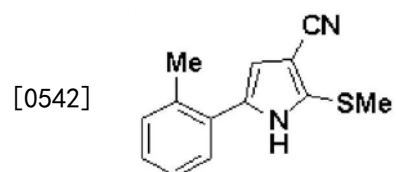


[0538] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(2.0g, 10.9mmol)、乙酸(3.26g, 54.3mmol)及甲醇(20ml)装入反应器中,逐滴加入15%甲硫醇钠水溶液(7.6g),并所述混合物在回流下将加热6小时。将所述反应混合物冷却到室温,并在室温搅拌1小时以及在0-10℃搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(2ml)洗涤并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(2.1g,收率90%)。

[0539] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm) : 12.5 (brs, 1H) , 7.72-7.69 (m, 2H) , 7.43-7.38 (m, 2H) , 7.30-7.28 (m, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 2.52 (s, 3H) 。

[0540] 实施例10

[0541] 5-(2-甲基苯基)-2-(甲基硫基)-1H-吡咯-3-腈



[0543] 将[2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(2.0g, 10.9mmol)、乙酸(3.26g, 54.3mmol)及甲醇(20ml)装入反应器中,逐滴加入15%甲硫醇钠水溶液(7.6g),并所述混合物在回流下将加热6小时。将所述反应混合物冷却到室温,并在室温搅拌1小时以及在0-10℃搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,并用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(2ml)洗涤。在减压、50℃将所述晶体干燥从而得到标题化合物(1.8g,收率78%)。

[0544] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm) : 8.5-8.7 (brs, 1H) , 7.2-7.3 (m, 4H) , 6.51 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H) , 2.50 (s, 3H) , 2.4 (s, 3H) 。

[0545] 质谱(EI, m/z) 228 [M^+] 。

[0546] 元素分析($C_{13}H_{12}N_2S$)

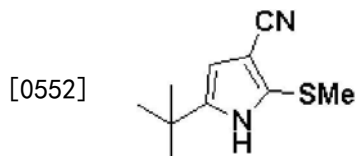
[0547] 计算值:C,68.39;H,5.30;N,12.27;S,14.04。

[0548] 测量值:C,68.30;H,5.26;N,12.30;S,14.11。

[0549] 熔点 148-149℃

[0550] 实施例11

[0551] 5-叔丁基-2-(甲基硫基)-1H-吡咯-3-腈



[0553] 将[2-(叔丁基)-2-氧代乙基]丙二腈(1.0g,6.1mmol)、乙酸(1.1g,18.3mmol)及甲醇(10ml)装入反应器中,逐滴加入15%甲硫醇钠水溶液(5.7ml,12.2mmol),并将所述混合物在回流下加热1小时。将水和乙酸乙酯加至所述反应混合物中,分配所述混合物,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤所述有机层。将所述有机层浓缩,将甲醇与水的混合物加至所述浓缩的残余物中,并将所述混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(1.1g,收率84%)。

[0554] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm) : 8.3 (brs, 1H) , 6.18 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H) , 2.47 (s, 3H) , 1.29 (s, 9H) 。

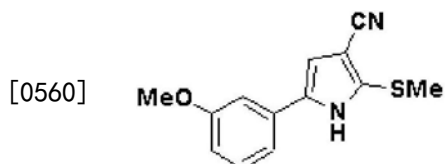
[0555] 高分辨质谱(EI, m/z) ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$)

[0556] 计算值 194.0878

[0557] 测量值 194.0877

[0558] 实施例12

[0559] 5-(3-甲氧基苯基)-2-(甲基硫基)-1H-吡咯-3-腈



[0561] 将[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(1.0g,4.67mmol)、乙酸(0.84g,14.0mmol)及甲醇(10ml)装入反应器中,逐滴加入15%甲硫醇钠水溶液(4.35ml,9.33mmol),并将所述混合物在回流下加热6小时。将所述反应混合物冷却到室温,加入水(5ml),并将所述混合物在室温搅拌1小时以及在0-10℃搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(2ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(0.74g,收率70%)。

[0562] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm) : 8.90 (brs, 1H) , 7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.03 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) , 6.96-6.97 (m, 1H) , 6.86 (dd, $J=5.4$ and 2.4Hz , 1H) , 6.68 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H) , 3.83 (s, 3H) , 2.52 (s, 3H) 。

[0563] 高分辨质谱(EI, m/z) ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$)

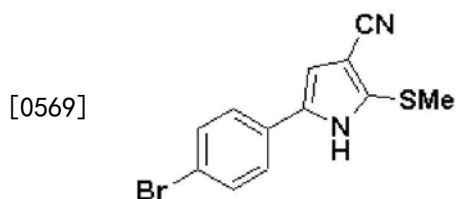
[0564] 计算值 244.0670

[0565] 测量值 244.0664

[0566] 熔点 112-113℃

[0567] 实施例13

[0568] 5-(4-溴苯基)-2-(甲基硫基)-1H-吡咯-3-腈



[0570] 将[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(1.5g, 5.70mmol)、乙酸(1.7g, 28.5mmol)及甲醇(15ml)装入反应器中,逐滴加入15%甲硫醇钠水溶液(10.7ml, 22.8mmol),并将所述混合物在回流下加热5小时。将所述反应混合物冷却到室温,并将所述混合物在室温搅拌1小时及在0-10℃搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(2ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(1.14g, 收率68%)。

[0571] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm) : 8.7 (brs, 1H) , 7.54 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) , 7.30 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H) , 6.69 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 2.54 (s, 3H) 。

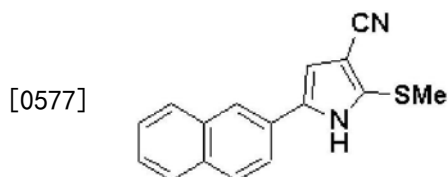
[0572] 高分辨质谱(EI, m/z) ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{S}$)

[0573] 计算值 291.9670

[0574] 测量值 291.9684

[0575] 实施例14

[0576] 2-(甲基硫基)-5-萘-2-基-1H-吡咯-3-腈



[0578] 将(2-萘-2-基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g, 4.25mmol)、乙酸(1.27g, 21.3mmol)及甲醇(20ml)装入反应器中,逐滴加入15%甲硫醇钠水溶液(9.8ml, 21.3mmol),并将所述混合物在回流下加热5小时。将所述反应混合物冷却到室温,并在室温搅拌1小时以及在0-10℃搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(2ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(0.97g, 收率86%)。

[0579] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm) : 8.86 (brs, 1H) , 7.83-7.90 (m, 4H) , 7.47-7.59 (m, 3H) , 6.82 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H) , 2.56 (s, 3H) 。

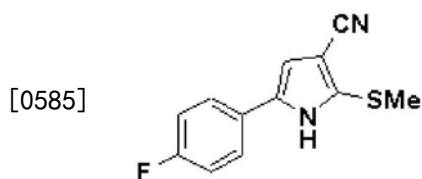
[0580] 高分辨质谱(EI, m/z) ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$)

[0581] 计算值 264.0721

[0582] 测量值 264.0715

[0583] 实施例15

[0584] (1) 5-(4-氟苯基)-2-(甲基硫基)-1H-吡咯-3-腈



[0586] 将[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(4.0g,19.8mmol)、乙酸(6.0g,99.0mmol)及甲醇(40ml)装入反应器中,逐滴加入15%甲硫醇钠水溶液(14.0ml,29.7mmol),并将所述混合物在回流下加热6小时。将所述反应混合物冷却到室温,并在室温搅拌1小时以及在0-10℃搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(2ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(3.6g,收率78%)。

[0587] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.5 (brs, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.26 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.96 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)。

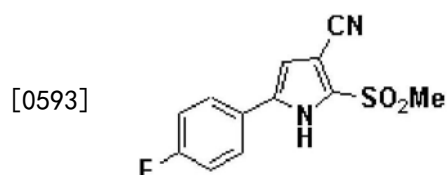
[0588] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{S}$)

[0589] 计算值: C, 62.05; H, 3.91; N, 12.06; S, 13.80; F, 8.18。

[0590] 测量值: C, 61.90; H, 3.75; N, 12.30; S, 13.79; F, 8.17。

[0591] 熔点 187-188℃

[0592] (2)-5-(4-氟苯基)-2-(甲基磺酰基)-1H-吡咯-3-腈

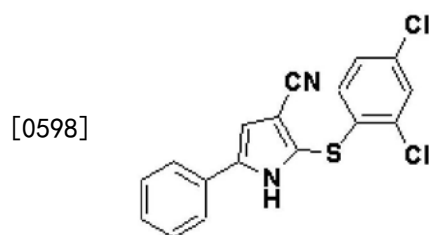


[0594] 在冰冷却下,向5-(4-氟苯基)-2-(甲基磺基)-1H-吡咯-3-腈(2g,8.61mmol)在乙酸乙酯(20ml)中的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(3.26g,19mmol),并将所述混合物在室温搅拌4小时。将所述反应混合物依次用亚硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及水洗涤。将所述有机层浓缩从而得到标题化合物(2.0g,收率88%)。

[0595] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.90-7.85 (m, 2H), 7.32 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.34 (s, 3H)。

[0596] 实施例16

[0597] 2-[(2,4-二氯苯基)磺基]-5-苯基-1H-吡咯-3-腈



[0599] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g,5.43mmol)、三乙胺(0.08ml,0.543mmol)、甲醇(10ml)及2,4-二氯苯磺酰(1.46g,8.15mmol)装入反应器中,并将所述混合物在40℃搅拌4小时。让所述混合物冷却并在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,并用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤。在减压、50℃将所述晶体干燥从而得到标题化合物(1.46g,收率78%)。

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9.0 (brs, 1H), 7.48-7.42 (m, 6H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。

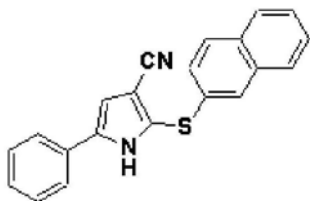
[0601] 质谱(EI, m/z) 344 [M^+]。

[0602] 高分辨质谱 ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$)

[0603] 计算值 343.9942

- [0604] 测量值 343.9944
 [0605] 熔点 169.0-170.0°C
 [0606] 实施例17
 [0607] 2-(萘-2-基硫烷基)-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0608]



[0609] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g, 5.43mmol)、三乙胺(0.08ml, 0.543mmol)、甲醇(10ml)及2-萘硫酚(1.3g, 8.15mmol)装入反应器中,并将所述混合物在40°C搅拌0.5小时。加入水(2ml),并将所述混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤,并在减压、50°C干燥从而得到标题化合物(0.63g, 收率35%)。

[0610] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9.0 (brs, 1H), 7.8-7.3 (m, 12H), 6.80 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。

[0611] 高分辨质谱(EI, m/z) ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$)

[0612] 计算值 326.0878

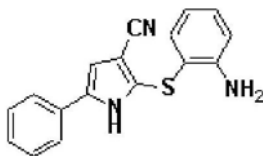
[0613] 测量值 326.0883

[0614] 熔点 93.0-94.4°C

[0615] 实施例18

[0616] 2-[(2-氨基苯基)硫基]-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0617]



[0618] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(5.0g, 27.1mmol)、三乙胺(0.4ml, 2.71mmol)、甲醇(50ml)及邻氨基苯硫酚(5.0ml, 40.7mmol)装入反应器中,并将所述混合物在40°C搅拌1小时。将所述反应混合物浓缩,并通过硅胶柱色谱法将所述浓缩物纯化从而得到标题化合物(2.3g, 收率29%)。

[0619] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9.60 (brs, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.85-6.60 (m, 2H), 6.60 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 4.5-3.50 (br, 2H)。

[0620] 高分辨质谱(EI, m/z) ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$)

[0621] 计算值 291.0830

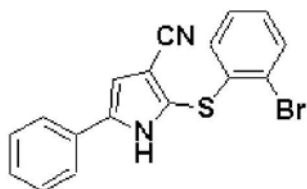
[0622] 测量值 291.0826

[0623] 熔点 159.0-160.0°C

[0624] 实施例19

[0625] 2-[(2-溴苯基)硫基]-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0626]



[0627] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(5.0g,27.1mmol)、三乙胺(0.4ml,2.71mmol)、甲醇(50ml)及邻溴苯硫酚(5.0ml,40.7mmol)装入反应器中,并将所述混合物在40℃搅拌1小时。让所述混合物冷却,并在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(5ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(6.9g,收率72%)。

[0628] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm) : 9.2 (brs, 1H) , 7.55-7.40 (m, 6H) , 7.19-7.06 (m, 2H) , 6.90-6.86 (m, 1H) , 6.81 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H) 。

[0629] 质谱(EI, m/z) 354 [M^+]

[0630] 高分辨质谱($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$)

[0631] 计算值 353.9826

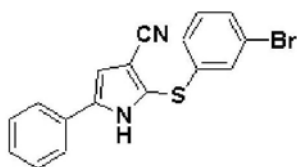
[0632] 测量值 353.9816

[0633] 熔点 126.0-127.0℃

[0634] 实施例20

[0635] 2-[(3-溴苯基)硫基]-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0636]



[0637] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g,5.43mmol)、三乙胺(0.08ml,0.543mmol)、甲醇(10ml)及间溴苯硫酚(1.46g,8.15mmol)装入反应器中,并将所述混合物在40℃搅拌4小时。让所述混合物冷却,并在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(1.6g,收率80%)。

[0638] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm) : 9.0 (brs, 1H) , 7.49-7.42 (m, 4H) , 7.35-7.33 (m, 3H) , 7.15-7.14 (m, 2H) , 6.80 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H) 。

[0639] 质谱(EI, m/z) 354 [M^+]

[0640] 高分辨质谱($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$)

[0641] 计算值 353.9826

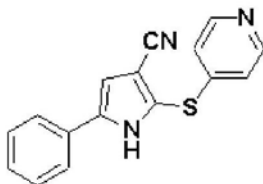
[0642] 测量值 353.9824

[0643] 熔点 141.0-142.0℃

[0644] 实施例21

[0645] 5-苯基-2-(吡啶-4-基硫烷基)-1H-吡咯-3-腈

[0646]



[0647] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g, 5.43mmol)、甲醇(10ml)及4-巯基吡啶(1.2g, 8.15mmol)装入反应器中,并将所述混合物在回流下加热7小时。让所述混合物冷却并在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(1.2g, 收率80%)。

[0648] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm): 13.0 (brs, 1H), 8.43 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.29 (m, 4H), 7.05 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)。

[0649] 高分辨质谱(EI, m/z) ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$)

[0650] 计算值 277.0674

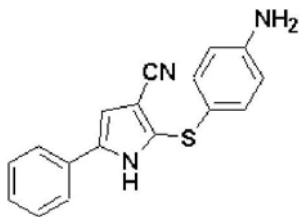
[0651] 测量值 277.0678

[0652] 熔点 172-174℃

[0653] 实施例22

[0654] 2-[(4-氨基苯基) 硫基]-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0655]



[0656] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g, 5.43mmol)、甲醇(10ml)及对氨基苯硫酚(1.26g, 8.15mmol)装入反应器中,并将所述混合物在回流下加热4小时。让所述混合物冷却,加入水(5ml),并将所述混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(1.05g, 收率66%)。

[0657] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.76 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.44 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.32 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.40 (s, 2H)。

[0658] 元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$)

[0659] 计算值:C, 70.08; H, 4.50; N, 14.42; S, 11.00。

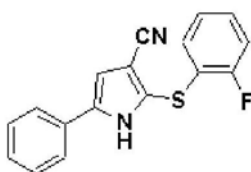
[0660] 测量值:C, 69.93; H, 4.43; N, 14.49; S, 11.05。

[0661] 熔点146-147℃

[0662] 实施例23

[0663] 2-[(2-氟苯基) 硫基]-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0664]



[0665] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g, 5.43mmol)、三乙胺(0.08ml, 0.543mmol)、甲醇(10ml)及2-氟苯硫酚(1.04g, 8.15mmol)装入反应器中,并将所述混合物在40℃搅拌4小时。让所述混合物冷却,并在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(1.1g, 收率69%)。

[0666] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm) : 12.9 (brs, 1H) , 7.77 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 7.43 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 7.34-7.29 (m, 3H) , 7.21-7.17 (m, 2H) , 6.93 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 。

[0667] 质谱(EI, m/z) 294 [M^+]。

[0668] 高分辨质谱法($C_{17}H_{11}FN_2S$)

[0669] 计算值 294.0627

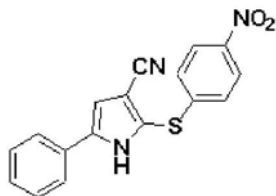
[0670] 测量值 294.0620

[0671] 熔点 152-153℃

[0672] 实施例24

[0673] 2-[(4-硝基苯基) 硫基]-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0674]



[0675] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g, 5.43mmol)、三乙胺(0.08ml, 0.543mmol)、甲醇(10ml)及4-硝基苯硫酚(1.46g, 8.15mmol)装入反应器中,并将所述混合物在40℃搅拌4小时。让所述混合物冷却并在室温搅拌1小时。通过过滤收集所述晶体,用经冰冷却的水/甲醇(1:1)的混合溶液(1ml)洗涤,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(1.7g, 收率80%)。

[0676] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm) : 13.1 (brs, 1H) , 8.20 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H) , 7.78 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 7.45 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H) , 7.33-7.30 (m, 4H) 。

[0677] 高分辨质谱(EI, m/z) ($C_{17}H_{11}N_3O_2S$)

[0678] 计算值 321.0572

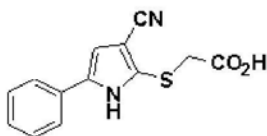
[0679] 测量值 321.0566

[0680] 熔点 230-231℃

[0681] 实施例25

[0682] [(3-氰基-5-苯基-1H-吡咯-2-基) 硫基] 乙酸

[0683]



[0684] 将(2-苯基-2-氧代乙基)丙二腈(1.0g, 5.43mmol)、甲醇(150ml)及巯基乙酸(6.0g, 52.6mmol)装入反应器中,并将所述混合物在回流下加热0.5小时。让所述混合物冷却并在室温搅拌0.5小时以及在冰冷却下搅拌0.5小时。通过过滤收集所述晶体。用乙酸乙酯(60ml)洗涤所述湿晶体,并在减压、50℃干燥从而得到标题化合物(8.8g, 收率60%)。

[0685] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.51 (s, 2H)。

[0686] 高分辨质谱 (FAB) ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$)

[0687] 计算值 257.0835 [M-H] $^-$

[0688] 测量值 257.0390 [M-H] $^-$

[0689] 实施例26

[0690] 4-(2-氟苯基)-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈

[0691] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (3.00g, 14.8mmol) 及THF (30ml), 置于50ml烧瓶中并溶解。将所述混合物用惰性气体吹扫, 加入5%Pd-C (1.20g, 基于Pd, 相当于2mol%), 并用THF (5ml) 洗涤。然后, 向所述混合物中充入氢气, 并在室温反应4小时 (催化还原进行直到所述起始原料小于2%)。将所述催化剂滤出, 并用THF (15ml) 洗涤, 以及在减压下浓缩至干从而得到标题化合物的粗产物 (3.32g)。将由此得到的2.44g产物悬浮在乙酸乙酯 (5ml) / 正己烷 (5ml) 中, 并将所述混悬液搅拌0.5小时。将所述混悬液抽滤, 用乙酸乙酯 (2ml) / 正己烷 (2ml) 洗涤, 以及在减压、50 $^\circ\text{C}$ 干燥从而得到标题化合物 (1.47g, 收率65.9%)。

[0692] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.66 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 6.37 (m, 2H), 6.79 (t, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H)。

[0693] 元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{OF}$

[0694] 计算值:C:64.70, H:4.44, N:13.72, O:7.84, F:9.30。

[0695] 测量值:C:64.78, H:4.43, N:13.66。

[0696] 熔点119.5-122.5 $^\circ\text{C}$

[0697] 实施例27

[0698] 4-萘-2-基-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈

[0699] 所述反应按照类似于实施例26中的操作且使用(2-萘-2-基-2-氧代乙基)丙二腈 (700mg) 进行, 并在减压下浓缩。将乙酸乙酯 (10ml) 加至所述浓缩物中, 并将所述混合物搅拌15分钟。通过抽滤收集所述晶体, 用乙酸乙酯 (2ml) 洗涤, 以及在减压、50 $^\circ\text{C}$ 干燥2小时从而得到标题化合物 (617mg, 收率61.2%)。

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.91 (s, 14/10H), 3.98 (s, 6/10H), 6.40 (brd, $J=11.0\text{Hz}$, 14/10H), 6.55 (brd, $J=11.2\text{Hz}$, 6/10H), 6.91 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 7/10H), 7.03 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 3/10H), 7.57-7.67 (m, 20/10H), 7.91-8.00 (m, 30/10H), 8.09 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 10/10H), 8.68 (brs, 10/10H)。

[0701] 元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$)

[0702] 计算值:C:76.25, H:5.12, N:11.86, O:6.77。

[0703] 测量值:C:76.13, H:5.19, N:11.77。

[0704] 熔点154.0-157.0 $^\circ\text{C}$

[0705] 实施例28

[0706] 4-(4-甲氧基苯基)-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈

[0707] 所述反应按照类似于实施例26中的操作且使用[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (5.00g) 进行从而得到标题化合物 (6.14g)。将乙酸乙酯 (3ml) 加至0.95g中, 并将所

述混合物在室温搅拌0.5小时。通过抽滤收集所述晶体,用乙酸乙酯(2ml)洗涤,以及在减压、50℃干燥2小时从而得到进一步纯化的标题化合物(0.24g)。

[0708] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.67 (s, 12/7H), 3.73 (s, 2/7H), 3.82 (s, 21/7H), 6.36 (brd, $J=11.0\text{Hz}$, 12/7H), 6.45 (brd, $J=11.0\text{Hz}$, 2/7H), 6.80 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 6/7H), 6.94 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 1/7H), 7.00-7.05 (m, 14/7H), 7.93 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 14/7H)。

[0709] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)

[0710] 计算值:C:66.65,H:5.59,N:12.96,O:14.79。

[0711] 测量值:C:66.61,H:5.44,N:13.09。

[0712] 熔点 133.5-134.5℃

[0713] 实施例29

[0714] 4-(4-甲基苯基)-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈

[0715] 所述反应按照类似于实施例26中的操作以及使用[2-(4-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(980mg)进行从而得到标题化合物(867mg, 收率87.6%)。向其中加入乙酸乙酯(4ml),并将所述混合物在室温搅拌1小时。通过抽滤收集所述晶体,用乙酸乙酯(2ml)洗涤,以及在减压、室温干燥2小时从而得到进一步纯化的标题化合物(345mg)。

[0716] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.35 (s, 12/4H), 3.70 (s, 6/4H), 3.76 (s, 2/4H), 6.31 (brd, $J=11.1\text{Hz}$, 6/4H), 6.45 (brd, $J=11.1\text{Hz}$, 2/4H), 6.81 (t, $J=11.1\text{Hz}$, 3/4H), 6.94 (t, $J=11.1\text{Hz}$, 1/4H), 7.30 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 8/4H), 7.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 8/4H)。

[0717] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$)

[0718] 计算值:C:71.98,H:6.04,N:13.99,O:7.99。

[0719] 测量值:C:71.94,H:6.08,N:13.95。

[0720] 熔点 158.0-160.0℃

[0721] 实施例30

[0722] 4-(2-甲基苯基)-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈

[0723] 所述反应按照类似于实施例26中的操作且使用[2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(1.00g)进行。将所述THF溶液在减压下浓缩至干。向其中加入乙酸乙酯(2ml),并将所述混合物在室温搅拌0.5小时。通过抽滤收集所述晶体,用乙酸乙酯(1ml)洗涤,以及在减压、50℃干燥2小时从而得到进一步纯化的标题化合物(498mg, 收率49.3%)。

[0724] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (s, 15/6H), 2.41 (s, 3/6H), 3.66 (s, 10/6H), 3.73 (s, 2/6H), 6.37 (brd, $J=11.0\text{Hz}$, 10/6H), 6.50 (brd, $J=11.0\text{Hz}$, 2/6H), 6.82 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 5/6H), 6.96 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 1/6H), 7.27-7.34 (m, 12/6H), 7.39-7.44 (m, 6/6H), 7.75 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 5/6H), 7.82 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1/6H)。

[0725] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$)

[0726] 计算值:C:71.98,H:6.04,N:13.99,O:7.99。

[0727] 测量值:C:72.06,H:6.05,N:14.00。

[0728] 熔点 111.0-114.0℃

[0729] 实施例31

[0730] 2-(亚氨基甲基)-4-氧代-苯基丁腈

[0731] 所述反应按照类似于实施例29中的操作且使用(2-氧代-2-苯乙基)丙二腈

(1.82g) 进行从而得到标题化合物 (804mg, 收率43.7%)。

[0732] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.75 (s, 10/8H) , 3.81 (s, 6/8) , 6.34 (brd, J=11.0Hz, 10/8H) , 6.47 (d, J=11.0Hz, 6/8H) , 6.82 (t, J=11.0Hz, 5/8H) , 6.96 (t, J=11.0Hz, 3/8H) , 7.48-7.56 (m, 16/8H) , 7.59-7.65 (m, 8/8H) , 7.94-7.98 (m, 16/8H) 。

[0733] 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)

[0734] 计算值:C:70.95, H:5.41, N:15.04, O:8.59。

[0735] 测量值:C:70.97, H:5.34, N:15.14。

[0736] 熔点 89.0-90.0 $^\circ\text{C}$

[0737] 实施例32

[0738] 5-(4-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0739] 向4-(4-甲基苯基)-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈 (217mg) 中加入THF (1ml) 及乙酸 (0.44ml) , 并使所述混合物在外部温度50 $^\circ\text{C}$ 反应。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物, 依次用碳酸氢钠水溶液和水洗涤。将乙酸乙酯在减压下浓缩。所述残余物从乙酸乙酯 (1ml) / 正己烷 (7ml) 中结晶。通过抽滤收集所述晶体, 用乙酸乙酯 (0.2ml) / 正己烷 (1.6ml) 洗涤, 并在减压、45 $^\circ\text{C}$ 干燥3小时从而得到标题化合物 (110mg, 收率55.7%) 。

[0740] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H) , 6.84 (dd, J=1.6, 2.9Hz, 1H) , 7.18 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.54 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.65 (dd, J=1.6, 2.3Hz, 1H) , 12.13 (brs, 1H) 。

[0741] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$)

[0742] 计算值:C:79.10, H:5.53, N:15.37。

[0743] 测量值:C:79.00, H:5.47, N:15.50。

[0744] 熔点 169.0-171.0 $^\circ\text{C}$

[0745] 实施例33

[0746] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0747] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (10.0g, 49.46mmol) 及THF (95ml) , 置于200ml烧瓶中并溶解。将所述混合物用惰性气体吹扫, 加入5%Pd-C (4.0g, 基于Pd, 相当于2mol%) , 并用THF (5ml) 洗涤。然后, 将所述混合物充入氢气并在室温反应。催化还原进行直到所述起始原料变得小于2%。将所述催化剂滤出, 并用THF (20ml) 洗涤两次。将所述THF溶液在减压下浓缩至大约28g。向其中加入乙酸 (20ml) , 并将所述混合物在外部温度50 $^\circ\text{C}$ 反应4小时。向该反应混合物中逐滴加入水 (100ml) 中。所述晶体在室温陈化, 通过抽滤收集, 用冷的乙醇水溶液 (乙醇:水=1:4, 20ml) 洗涤, 以及在减压、50 $^\circ\text{C}$ 干燥从而得到5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈 (7.38g) 。

[0748] 将7.00g所得到的5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈悬浮在乙酸 (14ml) 中, 并将所述混悬液在室温搅拌1小时。通过抽滤收集所述固体, 用冷的乙醇水溶液 (乙醇:水=1:4, 10ml) 洗涤, 以及在减压、50 $^\circ\text{C}$ 干燥从而得到5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈 (5.96g, 收率68.2%) 。

[0749] 实施例34

[0750] 5-萘-2-基-1H-吡咯-3-腈

[0751] 将(2-萘-2-基-2-氧代乙基)丙二腈 (2.00g) 溶解于THF (50ml) 中。将所述混合物用惰性气体吹扫, 加入5%Pd-C (1.2g) , 并用惰性气体吹扫所述混合物。然后, 将所述混合物充入氢气, 并在室温反应4.5小时。催化还原进行直到所述起始原料变得小于2%。将所述催化

剂滤出并用THF洗涤。将所述滤液在减压下浓缩。向其中加入乙酸(30ml),并将所述混合物在外部温度50℃反应4小时。加入乙酸乙酯,并分配所述混合物。将所述有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液以及饱和盐水依此顺序洗涤。将所述有机层在减压下浓缩从而得到残余物(1.66g)。将其通过HPLC定量从而得到标题化合物(1.20g,收率65.8%)。将其通过柱色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化从而得到标题化合物(858mg,收率46.1%)。

[0752] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.08 (s, 1H) , 7.42-7.52 (m, 2H) , 7.76-7.93 (m, 5H) , 8.20 (s, 1H) , 12.40 (brs, 1H) 。

[0753] 熔点 200.5-206.5℃

[0754] 实施例35

[0755] 5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0756] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用[2-(2,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(700mg)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(493mg,收率75.4%)。通过柱色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化得到标题化合物(410mg,收率62.7%)。

[0757] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.77 (s, 3H) , 3.85 (s, 3H) , 6.57 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.62 (s, 1H) , 6.75 (s, 1H) , 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 11.68 (brs, 1H) 。

[0758] 元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)

[0759] 计算值:C:68.41,H:5.30,N:12.27,O:14.02。

[0760] 测量值:C:68.44,H:5.31,N:12.43。

[0761] 熔点 129.0-130.0℃

[0762] 实施例36

[0763] 5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0764] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(5.0g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(3.4g,收率87.3%)。将其从乙酸乙酯/正己烷(1:2)中重结晶从而得到标题化合物(3.1g,收率80.4%)。

[0765] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.75 (s, 3H) , 6.77 (s, 1H) , 6.95 (d, J=8.7Hz, 2H) , 7.58 (d, J=8.7Hz, 2H) , 7.62 (d, J=0.6Hz, 1H) , 12.07 (brs, 1H) 。

[0766] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)

[0767] 计算值:C:72.71,H:5.08,N:14.13,O:8.07。

[0768] 测量值:C:72.48,H:5.06,N:14.11。

[0769] 熔点 185.0-186.0℃

[0770] 实施例37

[0771] 5-(4-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0772] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用[2-(4-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(5.0g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(3.4g,收率73.8%)。

[0773] 实施例38

[0774] 5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0775] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用[2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(1.00g)进行从而得到标题化合物(535mg,收率63.1%)。

[0776] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.37 (s, 3H) , 6.63 (d, J=1.4Hz, 1H) , 7.23-7.31

(m, 3H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.71 (d, J=1.4Hz, 1H), 11.98 (brs, 1H)。

[0777] 元素分析 (C₁₂H₁₀N₂)

[0778] 计算值:C:79.10,H:5.53,N:15.37。

[0779] 测量值:C:78.94,H:5.55,N:15.26。

[0780] 熔点 151.0-152.5℃

[0781] 实施例39

[0782] 5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0783] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用(2-氧代-2-苯乙基)丙二腈(4.5g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(2.4g, 收率58.3%)。

[0784] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.92 (dd, J=1.6, 2.3Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 12.21 (brs, 1H)。

[0785] 元素分析 (C₁₁H₈N₂)

[0786] 计算值:C:78.55,H:4.79,N:16.66。

[0787] 测量值:C:78.50,H:4.78,N:16.69。

[0788] 熔点 150.0-151.0℃

[0789] 实施例40

[0790] 5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0791] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(2.00g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(1.43g, 收率77.8%)。

[0792] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.88 (dd, J=1.7, 2.2Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 3H), 12.20 (brs, 1H)。

[0793] 元素分析 (C₁₁H₇N₂F)

[0794] 计算值:C:70.96,H:3.78,N:15.04,F:10.20。

[0795] 测量值:C:70.99,H:3.74,N:15.16。

[0796] 熔点 158.4-159.3℃

[0797] 实施例41

[0798] 5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0799] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(5.0g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(2.2g, 收率48.8%)。

[0800] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.96 (dd, J=1.6, 2.5Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.7Hz, 2H), 12.26 (brs, 1H)。

[0801] 元素分析 (C₁₁H₇N₂Cl)

[0802] 计算值:C:65.20,H:3.47,N:13.82,Cl:17.50。

[0803] 测量值:65.45,H:3.49,N:13.81。

[0804] 熔点 174.2-175.1℃

[0805] 实施例42

[0806] 4-甲基-5-苯基-1H-吡咯-3-腈

[0807] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用(1-甲基-2-氧代-2-苯乙基)丙二腈(1.00g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(624mg, 收率71.1%)。

- [0808] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.23 (s, 3H) , 7.27-7.30 (m, 1H) , 7.39-7.50 (m, 4H) , 7.59 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 11.88 (brs, 1H) 。
- [0809] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$)
- [0810] 计算值:C:79.10,H:5.53,N:15.37。
- [0811] 测量值:C:79.02,H:5.50,N:15.42。
- [0812] 熔点 130.0-134.5 $^{\circ}\text{C}$ 。
- [0813] 实施例43
- [0814] 4,5-二苯基-1H-吡咯-3-腈
- [0815] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用(2,2-二苯基乙基-2-氧代)丙二腈(1.00g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(556mg,收率45.2%)。
- [0816] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.10-7.38 (m, 10H) , 7.80 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H) , 12.21 (brs, 1H) 。
- [0817] 元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$)
- [0818] 计算值:C:83.58,H:4.94,N:11.47。
- [0819] 测量值:C:83.30,H:5.08,N:11.33。
- [0820] 熔点 163.0-166.0 $^{\circ}\text{C}$
- [0821] 实施例44
- [0822] 5-叔丁基-1H-吡咯-3-腈
- [0823] 所述反应按照类似于实施例34中的操作且使用(3,3-二甲基-2-氧代丁基)丙二腈(1.00g)进行。通过HPLC定量得到标题化合物(682mg,收率75.5%)。将其通过柱色谱法(乙酸乙酯/正己烷)进一步纯化从而得到标题化合物(0.54g,收率59.4%)。
- [0824] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.20 (s, 9H) , 6.07 (dd, $J=2.3, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 7.42 (dd, $J=2.9, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 11.46 (brs, 1H) 。
- [0825] 元素分析 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2$)
- [0826] 计算值:C:72.94,H:8.16,N:18.90。
- [0827] 测量值:C:72.68,H:8.24,N:19.03。
- [0828] 熔点 101.5-103.0 $^{\circ}\text{C}$
- [0829] 实施例45
- [0830] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈
- [0831] 将N,N-二甲基乙酰胺(4ml)、[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(500mg, 2.47mmol)及三乙胺(5.51g, 54.41mmol)加入烧瓶中,并用冰冷却。在注意热量产生的同时逐滴加入甲酸(2.28g, 49.46mmol)。将所述混合物温热至室温,并用惰性气体吹扫。加入5% Pd-C (N.E.CHEMCAT, 500mg),并将所述混合物在室温反应2.5小时。向所述反应混合物中加入乙酸(2ml),并将所述混合物在外部温度50 $^{\circ}\text{C}$ 反应1小时10分钟。将所述催化剂滤出,并用THF(大约5ml)洗涤。通过HPLC定量分析所述滤液得到标题化合物(189mg,收率41.0%)。
- [0832] 实施例46
- [0833] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯
- [0834] 将2-氟基-4-(2-氟苯基)-4-氧代丁酸甲酯(500mg, 2.13mmol)溶解于THF(5ml)中,并加入5%Pd/C(50%湿的, 200mg)。在氢气气氛下,将所述混合物在室温搅拌4小时。将所述

催化剂滤出,并用THF洗涤。在减压下将所述滤液浓缩,加入THF (10ml) 及乙酸 (10ml),并将所述混合物在室温搅拌1小时。通过HPLC定量分析所述反应混合物确定标题化合物 (249mg, 收率53.5%) 的生成。

[0835] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 7.01-7.27 (4H, m), 7.49-7.65 (2H, m), 9.30 (1H, brs)。

[0836] 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}$)

[0837] 计算值:C:65.75,H:4.60,N:6.39,O:14.59,F:8.66。

[0838] 测量值:C:65.46,H:4.62,N:6.36。

[0839] 熔点 152.3-152.7 $^{\circ}\text{C}$

[0840] 实施例47

[0841] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (2.00g, 9.89mmol)、乙酸 (30ml) 及THF (15ml) 并溶解 (在氩气气氛下)。然后称量并加入阮内镍 (0.5ml) 及水 (4.5ml), 并向所述混合物充入氢气。将其在室温反应大约8小时。通过HPLC定量分析所述滤液得到5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈 (654mg, 收率35.6%)。

[0842] 实施例48

[0843] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (2.00g, 9.89mmol)、乙酸 (22ml) 及THF (22ml) 并溶解 (在氩气气氛下)。然后称量并加入阮内镍 (0.5ml) 及水 (4.5ml), 并向所述混合物充入氢气。将其在室温反应大约9小时。通过HPLC定量分析所述滤液得到5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈 (831mg, 收率45.2%)。

[0844] 实施例49

[0845] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (2.00g, 9.89mmol)、乙酸 (6ml) 及THF (22ml) 并溶解 (在氩气气氛下)。然后称量并加入阮内镍 (0.5ml) 及水 (4.5ml), 并向所述混合物充入氢气。将其在室温反应大约9小时。通过HPLC定量分析所述滤液得到5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈 (682mg, 收率37.1%)。

[0846] 实施例50

[0847] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (2.00g, 9.89mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 及甲酸铵 (3.2g) 并溶解 (在氩气气氛下)。然后加入5%Pd-C (600mg), 并将所述混合物在室温反应1小时, 以及在外温度50 $^{\circ}\text{C}$ 反应大约2小时。将所述催化剂滤出, 并将所述滤液通过HPLC定量分析从而得到5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈 (0.089g, 收率9.70%)。

[0848] 实施例51

[0849] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (2.00g, 9.89mmol) 及甲酸 (6ml) 并溶解 (在氩气气氛下)。然后称量并加入阮内镍 (0.5ml) 及水 (4.5ml), 并向所述混合物充入氢气。加入5%Pd-C (600mg), 并将所述混合物在外温度50 $^{\circ}\text{C}$ 反应大约5小时 (反应期间加入三乙胺 (0.2ml)、甲酸 (3ml) 及5%Pd-C (600mg))。将所述催化剂滤出, 并将所述滤液通过HPLC定量分析从而得到5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-腈 (230mg, 收率24.9%)。

[0850] 实施例52

[0851] 称量[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈 (2.00g, 9.89mmol)、乙酸 (22ml) 及THF (22ml) 并溶解 (在氩气气氛下)。然后称量并加入阮内镍 (1ml) 及水 (2ml), 并向所述混合物充入氢气。将其在45-50 $^{\circ}\text{C}$ 反应大约5小时。通过HPLC定量分析所述滤液得到5-(2-氟苯基)-

1H-吡咯-3-腈 (718mg, 收率38.6%) 及5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛 (277mg, 收率14.8%)。

[0852] 实施例53

[0853] 2,2'-二硫二基双[5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈]

[0854] 向在参考实施例4中得到的[2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈与甲醇的浆状物中加入硫代乙酸(66.6ml, 932mmol)、三乙胺(13.0ml, 93.2mmol)及二甲亚砜(8.59ml, 121mmol), 并将所述混合物在内部温度大约60℃、回流下加热13小时。将所述反应混合物逐渐冷却到30℃或以下, 进一步冷却到内部温度5±5℃并搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体, 并用冷的乙醇(62.5ml)洗涤。将所述湿晶体在减压、50℃干燥从而得到黄色晶体状的标题化合物(56.4g, 收率57%)。

[0855] 熔点248.0-249.0℃。

[0856] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.7 (s, 2H), 7.41 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 6H), 6.78 (d, J=2.4Hz, 2H), 2.40 (s, 6H)。

[0857] 元素分析 (C₂₄H₁₈N₄S₂)

[0858] 计算值: C, 67.58; H, 4.25; N, 13.13; S, 15.03。

[0859] 测量值: C, 67.40; H, 4.20; N, 13.04; S, 14.92。

[0860] LC-MS: 426 (M⁺)。

[0861] 实施例54

[0862] 5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0863] 将阮内镍(139g)、N,N-二甲基甲酰胺(300ml)及吗啉(15.5ml, 178mmol)加入四颈烧瓶中, 并在氮气气流、室温搅拌所述混合物。在保持内部温度40℃或以下的同时, 缓慢逐滴加入2,2'-二硫二基双[5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈](50g, 117mol)在N,N-二甲基甲酰胺(150ml)中的溶液。用N,N-二甲基甲酰胺(50ml)洗涤滴液漏斗。将所述混合物在内部温度100-110℃、回流下加热1.5小时。冷却到室温后, 将阮内镍滤出, 并用乙酸乙酯(150ml)洗涤所述残余物。将乙酸乙酯(350ml)及5%盐水(750ml)加入到所述滤液中用于萃取和分配。将所述水层用乙酸乙酯(250ml, 125ml, 125ml)萃取。将所述有机层合并, 用水(1L)洗涤并在减压下浓缩到大约一半的量。将乙醇(250ml)加入到所述浓缩物中, 并将所述混合物浓缩到大约241g。该操作重复3次。加入水(250ml)同时搅拌所述浓缩物并在75-85℃加热, 以及在相同温度将所述混合物进一步搅拌1小时。在搅拌所述浓缩物且在75-85℃加热的同时加入水(250ml), 并将所述混合物在相同温度进一步搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体, 并用冷的乙醇(37.5ml)与水(37.5ml)的混合物洗涤。在减压、50℃干燥所述湿晶体直到达到恒重从而得到标题化合物(35.5g, 收率83%)。

[0864] 熔点151-152℃。

[0865] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.37 (s, 3H), 6.61 (d, J=1.36Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.71 (d, J=1.36Hz, 1H), 11.98 (brs, 1H)。

[0866] 元素分析 (C₁₂H₁₀N₂)

[0867] 计算值: C, 79.09; H, 5.52; N, 15.37。

[0868] 测量值: C, 78.94; H, 5.55; N, 15.26。

[0869] 实施例55

[0870] S-[3-氰基-5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯甲腈

[0871] 将[2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(10g, 50.4mmol)、硫代苯甲酸(11.2g, 81.0mmol)、三乙胺(508mg, 5.04mmol)及甲醇(100ml)混合,并将所述混合物在大约60℃搅拌大约3小时。在大约35℃加入水(10ml),然后将所述混合物在室温搅拌1小时,以及在大约10℃搅拌大约1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用甲醇(24ml)与水(6ml)的混合物洗涤。将所述湿晶体在减压下干燥从而得到标题化合物(14.4g, 收率90%)。

[0872] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.40 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 12.6 (brs, 1H)。

[0873] 实施例56

[0874] 5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0875] 将阮内镍(73g)、N,N-二甲基甲酰胺(150ml)及吗啉(13.0ml, 149mmol)加入四颈烧瓶中,并在氮气气流、室温搅拌所述混合物。在保持内部温度在40℃或以下的同时,缓慢逐滴加入S-[3-氰基-5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯甲腈(31.6g, 99.2mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(130ml)中的溶液。用N,N-二甲基甲酰胺(30ml)洗涤滴液漏斗。将所述混合物在内部温度100-110℃、回流下加热1.5小时。冷却到室温后,将阮内镍滤出,并用乙酸乙酯(210ml)洗涤所述残余物。将乙酸乙酯(210ml)及10%盐水(750ml)加入到所述滤液中用于萃取和分配。将所述水层用乙酸乙酯(150ml, 75ml, 75ml)萃取。将所述有机层合并,用水(210ml)洗涤并在减压下浓缩。将乙醇(212ml)加入到所述浓缩物中,并将所述混合物浓缩到大约204g。该操作重复3次。在搅拌所述浓缩物且在75-85℃加热的同时加入水(210ml),并将所述混合物在相同温度进一步搅拌1小时。将所述混合物逐渐冷却到不超过30℃,进一步冷却到内部温度 $5 \pm 5^\circ\text{C}$,并搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用冷的乙醇(4.5ml)与水(10.5ml)的混合物洗涤。在减压、50℃干燥所述湿晶体直到达到恒量从而得到标题化合物(14.1g, 收率78%)。

[0876] 实施例57

[0877] 5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-腈

[0878] 将5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈(35.0g, 192mmol)、乙腈(131ml)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(4.69g, 38.4mmol)及二异丙基乙胺(269mmol, 46.1ml)加入四颈烧瓶中,并在室温搅拌所述混合物。在保持内部温度在40℃或以下的同时,缓慢逐滴加入3-吡啶磺酰氯(40.9g, 230mmol)在乙腈(37ml)中的溶液,用乙腈(7ml)洗涤滴液漏斗。将所述混合物在室温反应1小时,并将自来水(87.5ml)加入到所述反应混合物中。逐滴加入0.5N HCl从而将pH值调整到4.5,并将所述混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用乙腈(21.2ml)与水(21.2ml)的混合物洗涤。在减压、50℃将所述湿晶体干燥从而得到标题化合物(54.8g, 收率90%)。

[0879] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.81 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.56 (br, 1H), 7.38-7.18 (m, 4H), 6.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 1.82 (s, 3H)。

[0880] 实施例58

[0881] 5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛盐酸盐

[0882] 将5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-腈(123.6mmol, 40.0g)、四氢呋喃(160ml)、乙酸(240ml)、水(240ml)及阮内镍(32.0g)加入四颈烧瓶中,并在微微加压的氢气下在17-25℃将所述混合物反应9小时。所述反应完成后,将所述催化剂滤出,并用四氢呋喃(15ml)、乙酸(22.5ml)及水(22.5ml)的混合物洗涤。将所述滤液用乙酸乙酯(400ml)及自来水(400ml)萃取。将所述有机层用自来水(200ml)洗涤两次,并分配。将所述有机层在减压下浓缩到大约60g,向所述浓缩物中加入乙酸乙酯(200ml),并将所述混合物在减压下再次浓缩到大约60g。该操作总计进行两次。加入乙酸乙酯(300ml)将所述液体的量调整到大约330g。在25-35℃向所述乙酸乙酯溶液中缓慢逐滴加入4N盐酸/乙酸乙酯溶液(62ml, 247mmol)。所述逐滴加入完成后,将所述混合物在内部温度的50-55℃搅拌1小时。将所述混悬液冷却到20-30℃,并在相同温度搅拌1小时,以及在0-10℃进一步搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用乙酸乙酯(80ml)洗涤。在减压、50℃干燥所述湿晶体直到达到恒重从而得到标题化合物(38g,收率85%)。

[0883] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.74 (s, 3H) , 6.58 (d, J=1.58Hz, 1H) , 6.83-6.91 (m, 1H) , 7.11-7.25 (m, 2H) , 7.38 (td, J=7.57, 1.26Hz, 1H) , 7.62 (dd, J=8.20, 4.73Hz, 1H) , 7.85-7.94 (m, 1H) , 8.47 (d, J=1.89Hz, 1H) , 8.56 (d, J=1.58Hz, 1H) , 8.91 (dd, J=4.73, 1.58Hz, 1H) , 9.90 (s, 1H) , 1H未检出。

[0884] 实施例59

[0885] N-甲基-1-[5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]甲胺富马酸盐

[0886] 在氮气气流下,将40%甲胺甲醇溶液(21.2ml, 207mmol)及甲醇(60ml)加入四颈烧瓶中,并在30℃或以下逐滴加入5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛盐酸盐(30g, 82.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(90ml)中的溶液。将所述混合物在大约25℃搅拌1小时,加入 Na_2CO_3 (8.76g, 82.7mmol),并将所述混合物进一步搅拌1小时。将所述混合物用冰冷却到0-5℃,在10℃或以下缓慢逐滴加入硼氢化钠(1.56g, 41.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30ml)中的溶液。将所述混合物在0-5℃搅拌1小时,在15℃或以下逐滴加入2N盐酸(200ml)将pH值调整到2,并将所述混合物在室温搅拌1小时。加入乙酸乙酯(300ml)及12.5%氨水(180ml),并将所述混合物在室温搅拌30分钟并分配。用乙酸乙酯(180ml)萃取所述水层。将所述有机层合并,用大约5%盐水(180ml)洗涤并分配。将所述有机层浓缩到40g,加入乙酸乙酯(300ml)并将所述混合物再次浓缩。该操作进行两次,并将所述混合物浓缩到总量165g。将N,N-二甲基甲酰胺(150ml)加入到所浓缩的残余物中,并将所述混合物加热到内部温度50-60℃。加入富马酸(9.6g, 82.7mmol)。将所述混合物在50-60℃的内部温度搅拌30分钟,让其冷却并在20-30℃搅拌1小时,以及在0-10℃进一步搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用冷的N,N-二甲基甲酰胺(30ml)与乙酸乙酯(30ml)的混合物洗涤。将所述湿晶体在减压、50℃干燥直到达到恒重从而得到作为粗产物的标题化合物(24.5g,收率65%)。

[0887] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.88-8.86 (m, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 7.81-7.78 (m, 1H) , 7.67 (s, 1H) , 7.61-7.56 (m, 1H) , 7.34 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.21-7.12 (m, 2H) , 6.84 (d, J=6.7Hz, 1H) , 6.47 (s, 2H) , 6.32 (s, 1H) , 3.85 (s, 2H) , 2.43 (s, 3H) , 1.81 (s, 3H) , 1H未检出。

[0888] 元素分析($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$)

[0889] 计算值:C,57.76;H,5.07;N,9.18;S,7.01;O,20.98。

[0890] 测量值:C,57.87;H,5.03;N,9.24;S,7.00。

[0891] 将N-甲基-1-[5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]甲胺富马酸盐的粗产物(100g)及10%甲醇水溶液(900ml)加入四颈烧瓶中,通过加热将所述混合物溶解。将不溶性物质滤出,并用10%甲醇水溶液(100ml)洗涤。将所述滤液再次加热到回流温度,并搅拌30分钟。在冷却到40-45℃后,将所述混合物在相同温度搅拌1小时,在室温搅拌16小时,以及在10℃或以下进一步搅拌1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用冷的50%甲醇水溶液(100ml)洗涤。将所述湿晶体在减压、50℃干燥直到达到恒重从而得到标题化合物(72g,收率72%)。

[0892] 实施例60

[0893] S-[3-氰基-5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯甲腈

[0894] 将[2-(2-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(30g,151.3mmol)、硫代苯甲酸(28.5g,243mmol)、三乙胺(2.1ml,15.1mmol)及甲醇(300ml)混合,并在大约60℃搅拌大约4小时。在大约36℃加入水(30ml),然后将所述混合物在大约10℃搅拌大约2小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用甲醇(72ml)与水(18ml)的混合物洗涤。将所述湿晶体在减压下干燥从而得到标题化合物(44.2g,收率91.7%)。

[0895] 实施例61

[0896] 5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈

[0897] 将阮内镍(92g)、水(100ml)、N,N-二甲基乙酰胺(200ml)及吗啉(16.4ml,187.1mmol)混合。将S-[3-氰基-5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯甲腈(40.0g,125.6mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(200ml)中的溶液在室温逐滴加至所述混合物中。在大约100℃搅拌大约3小时后,将所述混合物在氮气气流下冷却至30℃。将阮内镍滤出并向所述滤液中加入乙酸乙酯(400ml)。用10%氯化钠水溶液(646ml)及水(580ml)洗涤所述混合物。将所述有机层在减压下浓缩到大约五分之一的量,加入乙醇(141ml),并将所述混合物浓缩到大约134ml。在大约80℃逐滴加入水(188ml),然后将所述混合物在大约5℃搅拌大约2小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用乙醇(35ml)与水(47ml)的混合物洗涤。将所述湿晶体在减压下干燥从而得到标题化合物(20.9g,收率87.1%)。

[0898] 实施例62

[0899] 5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-腈

[0900] 将5-(2-甲基苯基)-1H-吡咯-3-腈(18.0g,98.8mmol)、乙腈(67ml)、二异丙基乙胺(23.7ml,138mmol)及4-N,N-二甲基氨基吡啶(2.41g,19.7mmol)混合。在大约30℃逐滴加入3-吡啶磺酰氯(21.3g,118mmol)在乙腈(23ml)中的溶液。将所述混合物在室温搅拌大约3小时,逐滴加入水(50ml),以及逐滴加入0.5N盐酸将pH值调整到4。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用乙腈(11ml)与水(11ml)的混合物洗涤。将所述湿晶体在减压下干燥从而得到标题化合物(25.8g,收率80.7%)。

[0901] 实施例63

[0902] 5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛盐酸盐

[0903] 在氮气气流下,将水(60ml)、乙酸(60ml)、四氢呋喃(40ml)、5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-腈(10.0g)及阮内镍(8g)混合。将所述混合物在大约25℃

及内部氢气压力0.001-0.008MPa下搅拌大约10小时。所述反应完成后,将阮内镍滤出,并用四氢呋喃(3.8ml)、乙酸(5.6ml)及水(5.6ml)的混合物洗涤。向所述滤液及洗涤物中加入乙酸乙酯(100ml)及水(100ml)用于分配,并将所述有机层在减压下浓缩。加入乙酸乙酯(50ml),并将所述混合物在减压下浓缩到大约83g。在室温逐滴加入4N盐酸/乙酸乙酯溶液(15ml),然后将所述混合物在大约50℃搅拌1小时以及在大约10℃搅拌大约1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用乙酸乙酯(20ml)洗涤。将所述湿晶体在减压下干燥从而得到标题化合物(9.5g,收率85%)。

[0904] 实施例64

[0905] N-甲基-1-[5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]甲胺富马酸盐

[0906] 将5-(2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛盐酸盐(20.0g, 55.1mmol)、乙酸乙酯(200ml)及水(60ml)混合并分配。将所述有机层在减压下浓缩。加入N,N-二甲基乙酰胺(60ml),并在大约10℃逐滴加入40%甲胺甲醇溶液(14.3ml)及甲醇(120ml)的混合物。在大约-2℃逐滴加入硼氢化钠(834mg)及N,N-二甲基乙酰胺(20ml)的混合物。在大约3℃逐滴加入4N盐酸将pH值调整到大约2。加入乙酸乙酯(240ml)、水(190ml)及25%氨水(80ml)用于分配,并用5%盐水(110ml)及水(104ml)洗涤所述有机层。将所述有机层在减压下浓缩,加入N,N-二甲基甲酰胺(40ml)及富马酸(6.40g),并将所述混合物在大约60℃搅拌大约3小时。在室温加入乙酸乙酯(80ml),然后将所述混合物在大约5℃搅拌大约3小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用乙酸乙酯(120ml)洗涤。将所述湿晶体在减压下干燥从而得到作为粗产物的标题化合物(16.7g,收率65.7%)。

[0907] 向标题化合物的粗产物(15.0g)中加入20%甲醇水溶液(120ml),并通过加热将所述混合物溶解。加入活性炭,并将所述混合物在大约60℃搅拌大约10分钟。将所述活性炭滤出,并在大约30℃加入纯净水(200ml)。在搅拌大约2小时之后,将所述混合物在大约10℃搅拌大约1小时。通过过滤收集所沉淀的晶体,并用50%甲醇水溶液(60ml)洗涤。将所述湿晶体在减压下干燥,并研磨经干燥的晶体从而得到标题化合物(13.0g,收率86.7%)。

[0908] 工业实用性

[0909] 通过本发明的方法得到的磺酰基吡咯化合物(VIII)可用作酸分泌抑制剂(质子泵抑制剂)。此外,通过本发明的方法得到的3-氰基吡咯化合物(III)可用作制备磺酰基吡咯化合物(VIII)的中间体。

[0910] 本申请基于在日本提出的专利申请No.2009-042975,其内容以整体方式包括在本申请中。