



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113149883 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 02

(21) 申请号 202110287806.3

(22) 申请日 2016.06.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113149883 A

(43) 申请公布日 2021.07.23

(30) 优先权数据
2015-131610 2015.06.30 JP

(62) 分案原申请数据
201680048676.5 2016.06.29

(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 大内卓 高基豪 金善美 崔镇洵
朴宪秀

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理人 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 207/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/42 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102421753 A, 2012.04.18
CN 104211618 A, 2014.12.17

王志英. 苯甲腈选择性催化加氢制苄胺催化
剂研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库(电
子期刊)》.2015,(第3期),B016-95页.

审查员 闵丽君

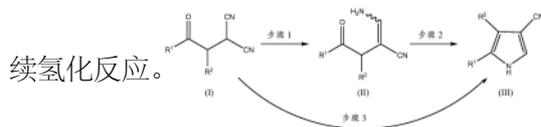
权利要求书3页 说明书30页 附图1页

(54) 发明名称

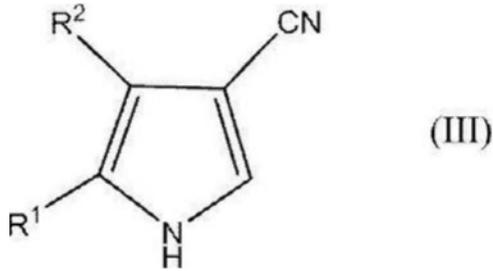
制备吡咯化合物的方法

(57) 摘要

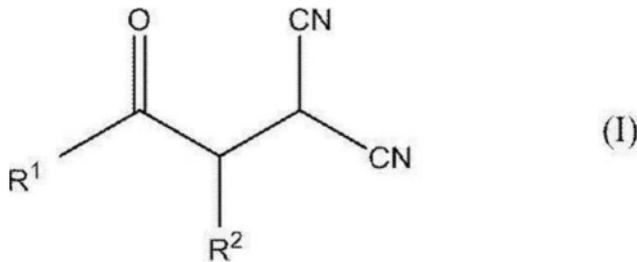
本发明提供了可以用作药物的中间体的3-
氰基吡咯化合物的制备方法。化合物(II)的制备
方法包括:使化合物(I)进行还原反应,其中,上
述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定
床反应器中进行的连续氢化反应。化合物(III)
的制备方法包括:使化合物(I)进行还原反应,而
后进行环化反应,其中,上述还原反应是在填充
了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连



1. 制备下式所代表的化合物或其盐的方法,



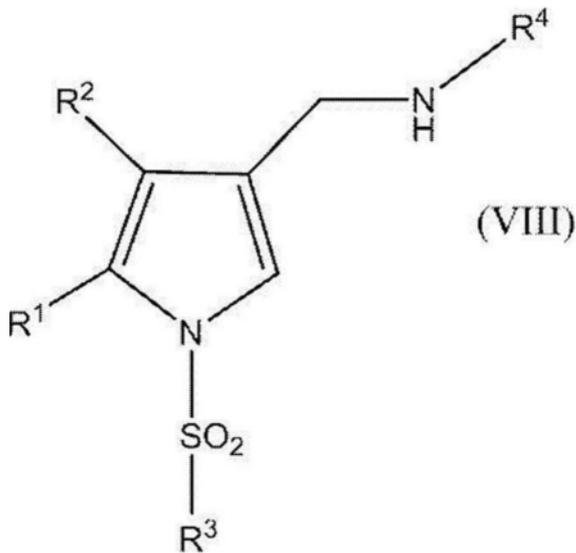
其中, R^1 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^2 是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子, 所述方法包括: 使下式所代表的化合物,



其中, 每个符号如上所述, 或其盐, 进行还原反应, 而后进行环化反应, 其中, 所述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连续氢化反应, 且

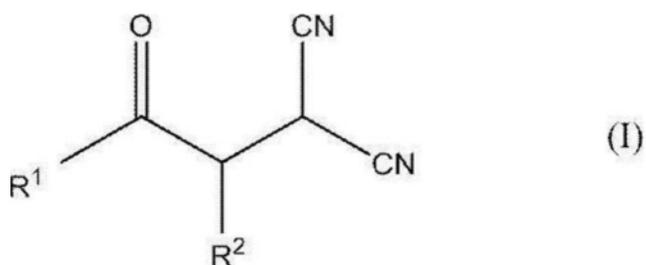
所述金属担载催化剂为钨-氧化铝催化剂。

2. 制备下式所代表的化合物或其盐的方法,

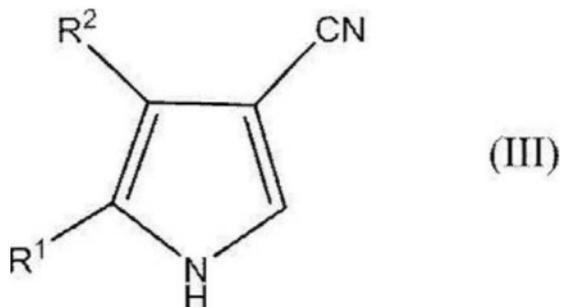


其中, R^1 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^2 是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子, R^3 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^4 是烷基, 所述方法包括:

(1) 使下式所代表的化合物,



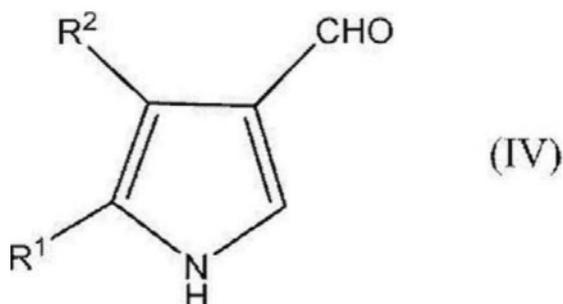
其中,每个符号如上所述,或其盐,进行还原反应,而后进行环化反应,得到下式所代表的化合物,



其中,每个符号如上所述,或其盐,其中,所述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连续氢化反应,且

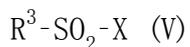
所述金属担载催化剂为钨-氧化铝催化剂,

(2) 使所获得的化合物进行还原反应,而后进行水解反应,得到下式所代表的化合物,

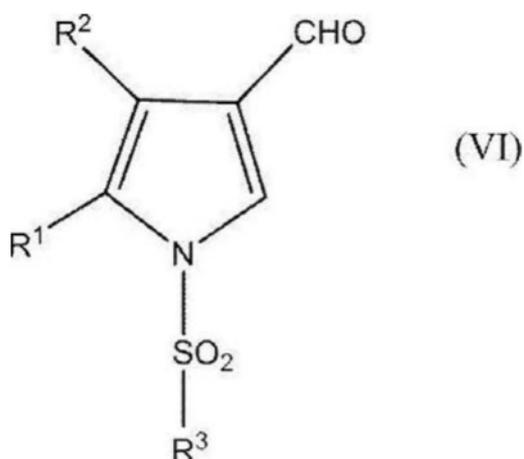


其中,每个符号如上所述,或其盐,

(3) 使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,

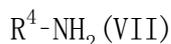


其中, R^3 如上所述,X是离去基团,得到下式所代表的化合物,



其中,每个符号如上所述,或其盐,

(4) 使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,



其中, R^4 如上所述。

3. 根据权利要求1或2的制备方法,其中,相对于所述金属担载催化剂的全部重量,所述金属担载催化剂的金属含量为0.1-15wt%。

4. 根据权利要求1或2的制备方法,其中,在含有酸的溶剂中进行所述氢化。

5. 根据权利要求4的制备方法,其中,所述酸是乙酸。

6. 根据权利要求4的制备方法,其中,相对于式(I)所代表的化合物或其盐,酸的混合比例为0.1-50摩尔当量。

7. 根据权利要求4的制备方法,其中,所述溶剂选自四氢呋喃和乙腈。

8. 根据权利要求1或2的制备方法,其中,在40-100°C进行所述氢化。

9. 根据权利要求1或2的制备方法,其中,在0.01-1MPa的压力下进行所述氢化。

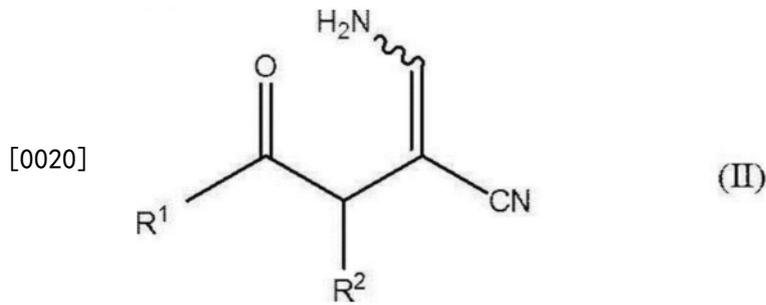
10. 按照权利要求1或2的制备方法,其中,将式(I)所代表的化合物或其盐以0.01-1h⁻¹的WHSV(重量时空速度),提供到固定床反应器。

11. 根据权利要求1或2的制备方法,其中,将式(I)所代表的化合物或其盐以在溶液中为1-20wt%的浓度,提供到固定床反应器。

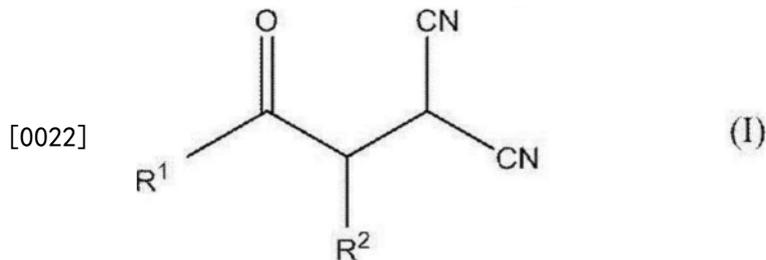
12. 根据权利要求1或2的制备方法,其中,所述固定床反应器是滴流床反应器。

[0018] 简而言之,本发明涉及下列内容。

[0019] [1]制备下式所代表的化合物或其盐的方法,

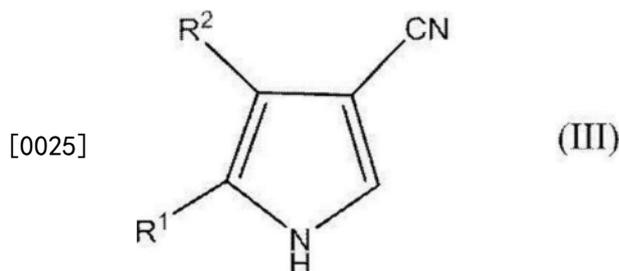


[0021] 其中, R^1 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^2 是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子,所述方法包括:使下式所代表的化合物,

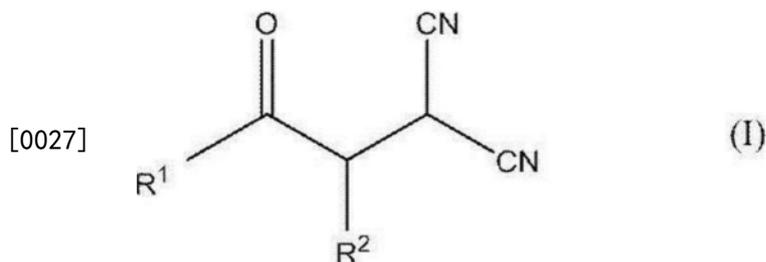


[0023] 其中,每个符号如上所述,或其盐,进行还原反应,其中,所述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连续氢化反应。

[0024] [2]制备下式所代表的化合物或其盐的方法,

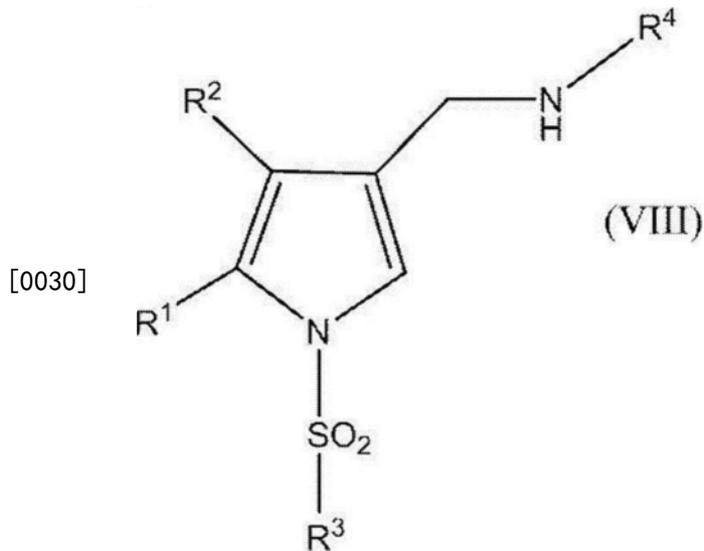


[0026] 其中, R^1 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^2 是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子,所述方法包括:使下式所代表的化合物,



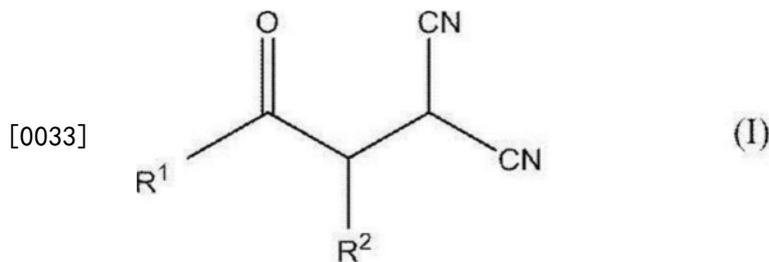
[0028] 其中,每个符号如上所述,或其盐,进行还原反应,而后进行环化反应,其中,所述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连续氢化反应。

[0029] [3]制备下式所代表的化合物或其盐的方法,

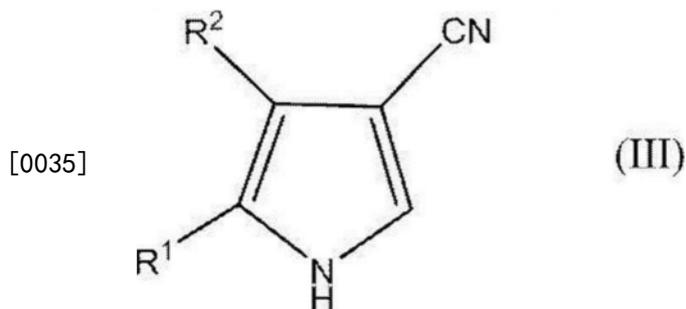


[0031] 其中, R^1 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^2 是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子, R^3 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^4 是烷基, 所述方法包括:

[0032] (1) 使下式所代表的化合物,

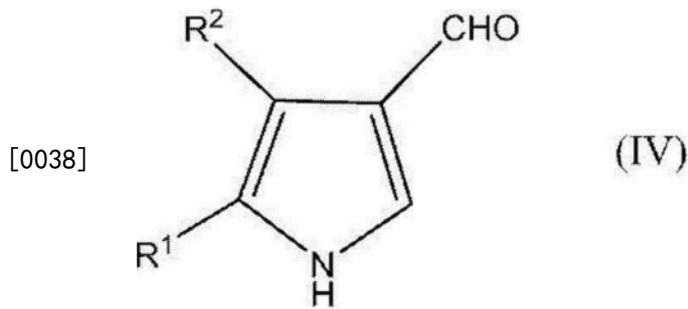


[0034] 其中, 每个符号如上所述, 或其盐, 进行还原反应, 而后进行环化反应, 得到下式所代表的化合物,



[0036] 其中, 每个符号如上所述, 或其盐, 其中, 所述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连续氢化反应,

[0037] (2) 使所获得的化合物进行还原反应, 而后进行水解反应, 得到下式所代表的化合物,

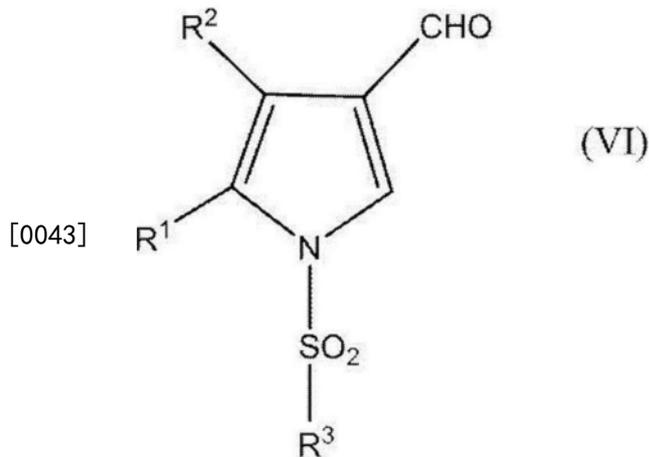


[0039] 其中,每个符号如上所述,或其盐,

[0040] (3) 使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,

[0041] R^3-SO_2-X (V)

[0042] 其中, R^3 如上所述, X 是离去基团,得到下式所代表的化合物,



[0044] 其中,每个符号如上所述,或其盐,和

[0045] (4) 使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,

[0046] R^4-NH_2 (VII)

[0047] 其中, R^4 如上所述。

[0048] [4] 上述[1]至[3]的任一项的制备方法,其中,金属担载催化剂的金属选自:铁(Fe)、镍(Ni)、钯(Pd)、铂(Pt)、铑(Rh)、铱(Ir)、钌(Ru)、钴(Co)和其组合。

[0049] [5] 上述[1]至[3]的任一项的制备方法,其中,所述金属担载催化剂的金属为钯(Pd)。

[0050] [6] 上述[1]至[5]的任一项的制备方法,其中,相对于金属担载催化剂的全部重量,所述金属担载催化剂的金属含量为0.1-15wt%。

[0051] [7] 上述[1]至[6]的任一项的制备方法,其中,担载所述金属担载催化剂的金属的载体选自:碳、氧化铝、二氧化硅、二氧化硅-氧化铝、氧化锆、二氧化钛、沸石、碳酸钙、碳酸钙-铅、分子筛和聚合物。

[0052] [8] 上述[1]至[7]的任一项的制备方法,其中,担载所述金属担载催化剂的金属的载体是氧化铝。

[0053] [9] 上述[1]至[8]的任一项的制备方法,其中,在含有酸的溶剂中进行所述氢化。

[0054] [10] 上述[9]的制备方法,其中,所述酸是乙酸。

[0055] [11] 上述[9]或[10]的制备方法,其中,相对于式(I)所代表的化合物或其盐,所述

酸的混合比例为0.1-50摩尔当量。

[0056] [12]上述[9]至[11]的任一项的制备方法,其中,所述溶剂选自四氢呋喃和乙腈。

[0057] [13]上述[1]至[12]的任一项的制备方法,其中,在40-100℃进行所述氢化。

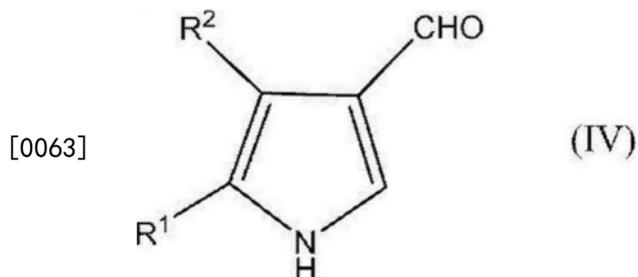
[0058] [14]上述[1]至[13]的任一项的制备方法,其中,在0.01-1MPa的压力下进行所述氢化。

[0059] [15]上述[1]至[14]的任一项的制备方法,其中,将式(I)所代表的化合物或其盐以0.01-1h⁻¹的WHSV(weight hourly space velocity,重量时空速度),提供到固定床反应器。

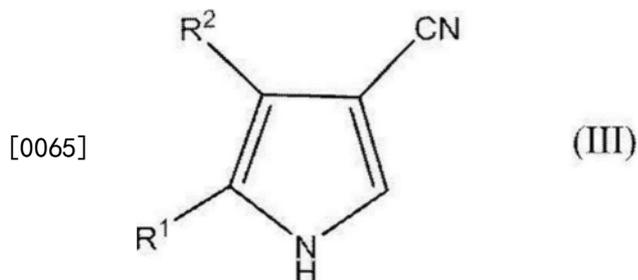
[0060] [16]上述[1]至[15]的任一项的制备方法,其中,将式(I)所代表的化合物或其盐以在溶液中为1-20wt%的浓度,提供到固定床反应器。

[0061] [17]上述[1]至[16]的任一项的制备方法,其中,所述固定床反应器是滴流床反应器(trickle bed reactor)。

[0062] [18]制备下式所代表的化合物或其盐的方法,

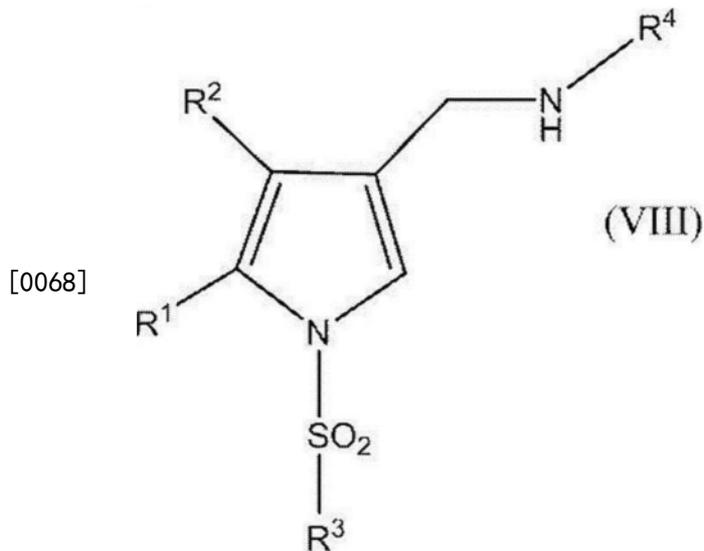


[0064] 其中,R¹是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团,R²是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子,所述方法包括:使下式所代表的化合物,



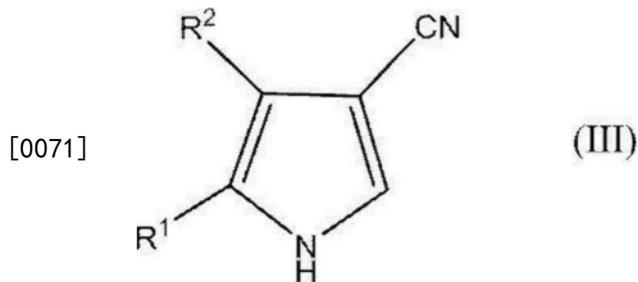
[0066] 其中,每个符号如上所述,或其盐,进行还原反应,而后进行水解反应,其中,所述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连续氢化反应。

[0067] [19]制备下式所代表的化合物或其盐的方法,

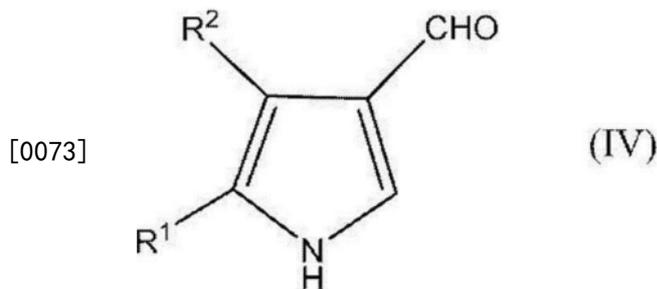


[0069] 其中, R^1 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^2 是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子, R^3 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^4 是烷基, 所述方法包括:

[0070] (1) 使下式所代表的化合物,



[0072] 其中, 每个符号如上所述, 或其盐, 进行还原反应, 而后进行水解反应, 得到下式所代表的化合物,

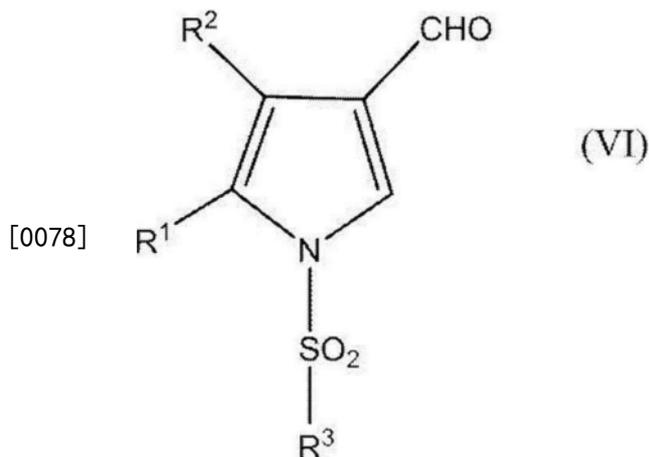


[0074] 其中, 每个符号如上所述, 或其盐, 其中, 所述还原反应是在填充了金属担载催化剂的固定床反应器中进行的连续氢化反应,

[0075] (2) 使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,

[0076] R^3-SO_2-X (V)

[0077] 其中, R^3 如上所述, X 是离去基团, 得到下式所代表的化合物,



[0079] 其中,每个符号如上所述,或其盐,和

[0080] (3) 使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,

[0081] R^4-NH_2 (VII)

[0082] 其中, R^4 如上所述。

[0083] [20] 上述[18]或[19]的制备方法,其中,所述金属担载催化剂的金属选自:钼(Mo)、镍(Ni)、钯(Pd)、铂(Pt)、铬(Cr)、钨(W)和它们的组合。

[0084] [21] 上述[18]至[20]的任一项的制备方法,其中,相对于金属担载催化剂的全部重量,所述金属担载催化剂的金属含量为0.1-15wt%。

[0085] [22] 上述[18]至[21]的任一项的制备方法,其中,担载所述金属担载催化剂的金属的载体是沸石。

[0086] [23] 上述[22]的制备方法,其中,所述沸石是HY沸石。

[0087] [24] 上述[18]至[23]的任一项的制备方法,其中,在含有酸的溶剂中进行所述氢化。

[0088] [25] 上述[24]的制备方法,其中,所述酸是丙酸。

[0089] [26] 上述[24]或[25]的制备方法,其中,相对于式(III)所代表的化合物或其盐,所述酸的混合比例为0.1-50摩尔当量。

[0090] [27] 上述[24]至[26]的任一项的制备方法,其中,所述溶剂是水和四氢呋喃的混合溶剂。

[0091] [28] 上述[18]至[27]的任一项的制备方法,其中,在40-100℃下进行所述氢化。

[0092] [29] 上述[18]至[28]的任一项的制备方法,其中,在0.01-1MPa的压力下进行所述氢化。

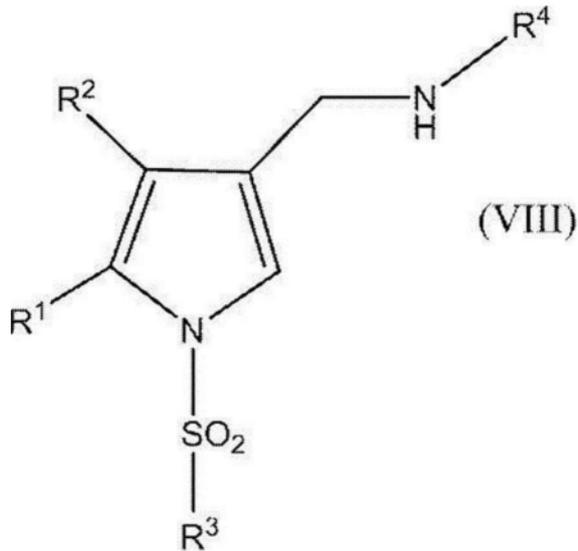
[0093] [30] 上述[18]至[29]的任一项的制备方法,其中,在1-15vol%的氢气浓度下进行所述氢化。

[0094] [31] 上述[18]至[30]的任一项的制备方法,其中,将式(III)所代表的化合物或其盐以0.01-1h⁻¹的WHSV(重量时空速度),提供到固定床反应器。

[0095] [32] 上述[18]至[31]的任一项的制备方法,其中,将式(III)所代表的化合物或其盐以在溶液中为1-20wt%的浓度,提供到固定床反应器。

[0096] [33] 上述[18]至[32]的任一项的制备方法,其中,所述固定床反应器是滴流床反应器。

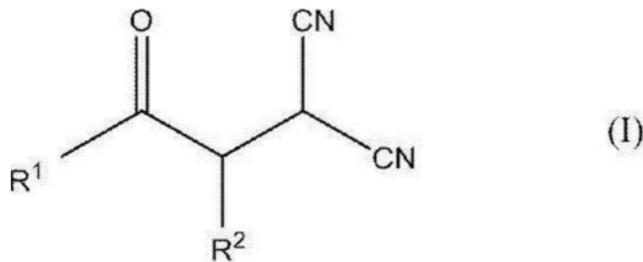
[0097] [34]制备下式所代表的化合物或其盐的方法，



[0098]

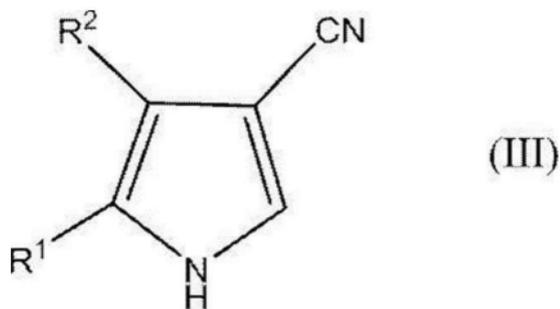
[0099] 其中, R^1 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^2 是氢原子、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、氯原子或氟原子, R^3 是任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团, R^4 是烷基, 所述方法包括:

[0100] (1) 使下式所代表的化合物,



[0101]

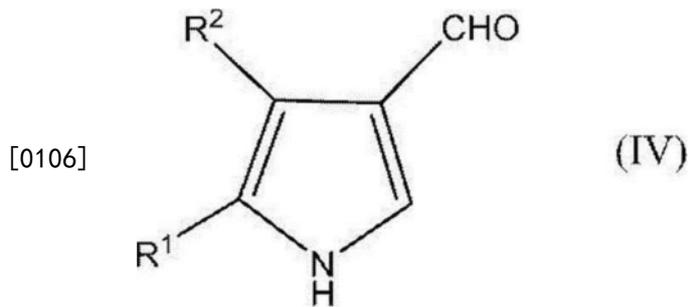
[0102] 其中, 每个符号如上所述, 或其盐, 进行还原反应, 而后进行环化反应, 得到下式所代表的化合物,



[0103]

[0104] 其中, 每个符号如上所述, 或其盐, 其中, 所述还原反应是在填充了金属担载催化剂(A)的固定床反应器中进行的连续氢化反应,

[0105] (2) 使所获得的化合物进行还原反应, 而后进行水解反应, 得到下式所代表的化合物,

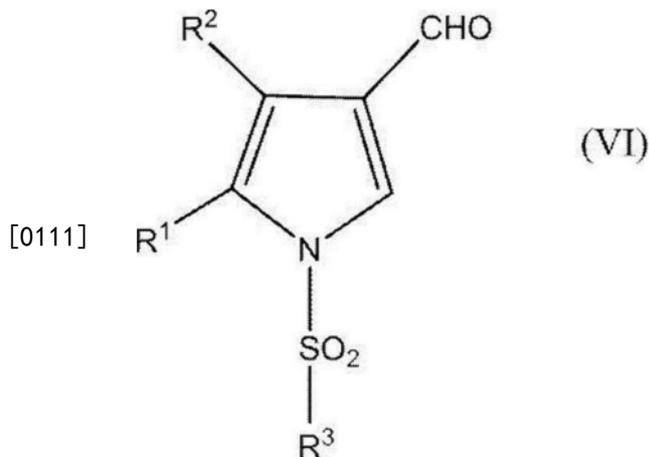


[0107] 其中,每个符号如上所述,或其盐,其中,所述还原反应是在填充了金属担载催化剂(B)的固定床反应器中进行的连续氢化反应,

[0108] (3)使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,

[0109] R^3-SO_2-X (V)

[0110] 其中, R^3 如上所述,X是离去基团,得到下式所代表的化合物,



[0112] 其中,每个符号如上所述,或其盐,和

[0113] (4)使所获得的化合物与下式所代表的化合物或其盐反应,

[0114] R^4-NH_2 (VII)

[0115] 其中, R^4 如上所述。

[0116] 本发明的效果

[0117] 与常规的间歇方法相比较,按照本发明的方法可以提高产率。另外,可以降低催化剂的量,并且该方法具有优越性,由于不需要过滤操作来去除催化剂,所以,可以提高安全性和操作性。

[0118] 此外,按照本发明的方法,由于金属担载催化剂的连续使用所造成的催化剂活性的降低可以更小,所以,催化剂可以连续地长期使用。可以抑制副反应的出现到最少,并且还可以有利地精确控制制备步骤。由于不需要过滤和洗涤操作,所以,可以降低所使用的催化剂的量,可以降低所使用的溶剂的量,并且可以得到环境载荷更小的、经济上有利的、适合于工业生产的制备方法。

[0119] 附图的简要说明

[0120] 图1是在本发明的制备方法中所使用的反应装置的一个实施方案的示意图。

[0121] 图2是在本发明的制备方法中所使用的反应装置的一个实施方案的示意图。

[0122] 图3是在本发明的制备方法中所使用的反应装置的一个实施方案的示意图。

[0123] (本发明的详细说明)

[0124] 在本说明书中,式(I)所代表的化合物有时缩写为“化合物(I)”。上述方式也适用于其它通式所代表的化合物。

[0125] 下面详细说明式中的每个符号的定义。

[0126] R^1 的“任选取代的烃基团”的“烃基团”的例子包括链烃基团或环烃基团(例如,烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基,等等)。这些当中,优选1至16个碳数的链烃或环烃基团,等等。

[0127] “烷基”的例子包括 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,等等),等等。

[0128] “烯基”的例子包括 C_{2-6} 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),等等。

[0129] “炔基”的例子包括 C_{2-6} 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),等等。

[0130] “环烷基”的例子包括 C_{3-7} 环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基,等等),等等。

[0131] “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),等等。

[0132] “芳烷基”的例子包括 C_{7-16} 芳烷基(例如,苯基- C_{1-6} 烷基、萘基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-4} 烷基,等等,例如,苄基、苄乙基、二苯甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基,等等),等等。

[0133] 当上述烃基团是烷基、烯基或炔基时,它任选被1至3个选自下列的取代基取代:

(1) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,等等)、(2) 硝基,(3) 氰基,(4) 羟基,(5) 任选具有1至3个卤素原子(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、戊氧基、己氧基、氟甲氧基,等等),(6) C_{6-14} 芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基,等等),(7) C_{7-16} 芳烷基氧基(例如,苄氧基、苄乙氧基、二苯基甲氧基、1-萘基甲氧基、2-萘基甲氧基、2,2-二苯基乙氧基、3-苯基丙氧基、4-苯基丁氧基、5-苯基戊氧基等等),(8) 巯基,(9) 任选具有1至3个卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)的 C_{1-6} 烷硫基(例如,甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲基硫基、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,等等),(10) C_{6-14} 芳硫基(例如,苯硫基、萘硫基,等等),(11) C_{7-16} 芳烷基硫基(例如,苯甲硫基、苄乙基硫基、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,等等),(12) 氨基,(13) 单 C_{1-6} 烷基氨基(例如,甲基氨基、乙氨基,等等),(14) 单 C_{6-14} 芳氨基(例如,苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基,等等),(15) 单 C_{7-16} 芳烷基氨基(例如,苄基氨基,等等),(16) 二- C_{1-6} 烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基,等等),(17) 二- C_{6-14} 芳氨基(例如,二苯基氨基,等等),(18) 二- C_{7-16} 芳烷基氨基(例如,二苄基氨基,等等),(19) 甲酰基、(20) C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基,等等),(21) C_{6-14} 芳基-羰基(例如,苯甲酰基、1-萘酰基、2-萘酰基,等等),(22) 羧基,(23) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如,甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基,等等),(24) C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基,等等),(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,等等), (29) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基甲酰基、1-萘基氨基甲酰基、2-萘基氨基甲酰基,等等), (30) C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲磺酰基、乙磺酰基,等等), (31) C_{6-14} 芳基磺酰基(例如,苯磺酰基、1-萘磺酰基、2-萘磺酰基,等等), (32) C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基,等等), (33) C_{6-14} 芳基亚磺酰基(例如,苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基、2-萘亚磺酰基,等等), (34) 甲酰基氨基, (35) C_{1-6} 烷基-羰基氨基(例如,乙酰氨基等等), (36) C_{6-14} 芳基-羰基氨基(例如,苯甲酰氨基、萘酰氨基,等等), (37) C_{1-6} 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,等等), (38) C_{1-6} 烷基磺酰氨基(例如,甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基,等等), (39) C_{6-14} 芳基磺酰氨基(例如,苯磺酰氨基、2-萘磺酰氨基、1-萘磺酰氨基,等等), (40) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰氧基,等等), (41) C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基、萘基羰基氧基,等等), (42) C_{1-6} 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,等等), (43) 单 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基,等等), (44) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基,等等),

[0134] (45) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基(例如,苯基氨基甲酰氧基、萘基氨基甲酰氧基,等等), (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、硫吗啉代、六氢杂环庚三烯-1-基,等等), 除了一个氮原子和碳原子之外, 任选含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子中的1或2种杂原子, (47) 5至10元芳香杂环基团(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]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等等), 除了碳原子之外, 还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子中的1或2种杂原子, (48) C_{1-3} 亚烷基二氧基(例如, 亚甲基二氧基, 亚乙基二氧基, 等等), (49) C_{3-7} 环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基, 等等), 等等。

[0135] 另外, 当上述烃基团是环烷基、芳基或芳烷基时, 它任选被1至5个(优选1至3个)选自下列的取代基取代: (1) 卤素原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子, 等等)、(2) 硝基, (3) 氰基, (4) 羟基, (5) 任选具有1至3个卤素原子(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、戊氧基、己氧基、氟甲氧基, 等等), (6) C_{6-14} 芳氧基(例如, 苯氧基、萘氧基, 等等), (7) C_{7-16} 芳烷氧基(例如, 苄氧基、苯乙基氧基、二苯基甲氧基、1-萘基甲氧基、2-萘基甲氧基、2,2-二苯基乙氧基、3-苯基丙氧基、4-苯基丁氧基、5-苯基戊氧基等等), (8) 巯基, (9) 任选具有1至3个卤素原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)的 C_{1-6} 烷基硫基(例如, 甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲基硫基、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, 等等), (10) C_{6-14} 芳硫基(例如, 苯硫基、萘硫基, 等等), (11) C_{7-16} 芳烷基硫基(例如, 苯甲硫基、苯乙基硫基、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, 等等), (12) 氨基, (13) 单 C_{1-6} 烷基氨基(例如, 甲基氨基、乙氨基, 等等), (14) 单 C_{6-14} 芳氨基(例如, 苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基, 等等), (15) 单 C_{7-16} 芳烷基氨基(例如, 苄基氨基, 等等), (16) 二- C_{1-6} 烷基氨基(例如, 二甲基氨基、二乙

基氨基,等等), (17) 二- C_{6-14} 芳氨基(例如,二苯基氨基,等等), (18) 二- C_{7-16} 芳烷基氨基(例如,二苄基氨基,等等), (19) 甲酰基、(20) C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基,等等), (21) C_{6-14} 芳基-羰基(例如,苯甲酰基、1-萘酰基、2-萘酰基,等等), (22) 羧基, (23) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如,甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基,等等), (24) C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基,等等), (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,等等), (29) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基甲酰基、1-萘基氨基甲酰基、2-萘基氨基甲酰基,等等), (30) C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲基磺酰基等等), 任选具有1至3个卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子), (31) C_{6-14} 芳基磺酰基(例如,苯磺酰基、1-萘磺酰基、2-萘磺酰基,等等), (32) C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基,等等), (33) C_{6-14} 芳基亚磺酰基(例如,苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基、2-萘亚磺酰基,等等), (34) 甲酰氨基, (35) C_{1-6} 烷基-羰基氨基(例如,乙酰氨基,等等), (36) C_{6-14} 芳基-羰基氨基(例如,苯甲酰氨基、萘酰氨基,等等), (37) C_{1-6} 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,等等), (38) C_{1-6} 烷基磺酰氨基(例如,甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基,等等), (39) C_{6-14} 芳基磺酰氨基(例如,苯磺酰氨基、2-萘磺酰氨基、1-萘磺酰氨基,等等), (40) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰氧基,等等), (41) C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基、萘基羰基氧基,等等), (42) C_{1-6} 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,等等), (43) 单 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基,等等), (44) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基,等等), (45) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基(例如,苯基氨基甲酰氧基、萘基氨基甲酰氧基,等等), (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、硫吗啉代、六氢氮杂环庚三烯-1-基,等等), 除了一个氮原子和碳原子之外, 任选含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子中的1或2种杂原子, (47) 5至10元芳香杂环基团(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]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基,等等), 除了碳原子之外, 含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子中的1或2种杂原子, (48) C_{1-3} 亚烷基二氧基(例如,亚甲基二氧基、亚乙基二氧基,等等), (49) C_{3-7} 环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基,等等), (50) C_{1-6} 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,等等), 任选具有1至3个卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)或羟基, (51) C_{2-6} 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,等等), 任选具有1至3个卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子), (52) C_{2-6} 炔基(例如,炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基,等等), (53) 单 C_{3-7} 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,等等), (54) 5至10元杂环基-羰基, 除了之外碳原子, 还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子中的1或2种杂原子(例如,4-吗啉代羰基,等等), 等等。

[0136] R^1 的“任选取代的杂环基团”的“杂环基团”的例子包括: 含有1至4个杂原子(例如,

氮原子(任选氧化)、氧原子、硫原子(任选单或二氧化),等等)的3至8元杂环基团(优选,5或6元杂环基团),或含有1至4个杂原子(例如,氮原子(任选氧化)、氧原子、硫原子(任选单或二氧化),等等)的3至8元杂环基团(优选5或6元杂环基团)与苯环或含有1至4个杂原子(例如,氮原子(任选氧化)、氧原子、硫原子(任选单或二氧化),等等)的3至8元杂环基团(优选5或6元杂环基团)稠合形成的基团,优选,5或6元杂环基团与含有1至4个杂原子(例如,氮原子(任选氧化)、氧原子、硫原子(任选单或二氧化),等等)的5或6元环稠合形成的基团。

[0137] 具体地说,使用氮杂环丙烷基(例如,1-或2-氮杂环丙烷基),氮杂环丙烯基(aziriny1)(例如,1-或2-氮杂环丙烯基),氮杂环丁烯基(azety1)(例如,2-、3-或4-氮杂环丁烯基),氮杂环丁烷基(例如,1-、2-或3-氮杂环丁烷基),全氢氮杂环庚三烯基(例如,1-、2-、3-或4-全氢氮杂环庚三烯基),全氢吡辛因基(例如,1-、2-、3-、4-或5-全氢吡辛因基),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),其中的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),其中的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),其中的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),其中的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),硫吡喃基(例如,2-、3-或4-硫吡喃基),其中的硫原子被氧化的硫吡喃基(例如,2-、3-或4-硫吡喃基-1,1-二氧化物),吗啉基(例如,2-、3-或4-吗啉基),硫吗啉基,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-苯并二噁英-5-或-6-基,1,3-苯并噻唑-6-基,1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并噻吩-6-基,1-苯并噻吩基,等等。

[0138] 杂环基团的“取代基”的例子包括:与上述 R^1 的“烃基团”是环烷基、芳基或芳烷基时所选存在的取代基相似的那些取代基。取代基的数目是1至5个,优选1至3个。

[0139] R^2 的“任选取代的烃基团”的例子包括与上述 R^1 的“任选取代的烃基团”相似的基团。

[0140] R^2 的“任选取代的杂环基团”的例子包括与上述 R^1 的“任选取代的杂环基团”相似的基团。

[0141] R^3 的“任选取代的烃基团”的例子包括与上述 R^1 的“任选取代的烃基团”相似的基团。

[0142] R^3 的“任选取代的杂环基团”的例子包括与上述 R^1 的“任选取代的杂环基团”相似的基团。

[0143] “离去基团”X的例子包括:卤素原子,例如,氯、溴,等等,羟基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰基氧基、苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、对硝基苯磺酰氧基、邻硝基苯磺酰氧基,等等。

[0144] R^4 的“烷基”的例子包括: C_{1-4} 烷基,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基,等等。

[0145] 对于 R^3 ,优选,任选被1至3个选自下列的取代基取代的“任选与苯环或杂环(对于该杂环基团,可以是与上述 R^1 的“任选取代的杂环基团”的杂环基团相似的基团)”稠合的含氮单环杂环基团(例如,5或6元芳香含氮单环杂环基团,例如,噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基,等等):(i)卤素(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)羟基,(iii)氰基,(iv)任选被1至5个(优选1至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,等等),(v)任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等),(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,等等)取代的氨基,(vii)氧代,(viii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如,甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基,等等)。

[0146] 对于 R^3 ,优选,任选被1至3个选自下列的取代基取代的6元含氮芳香杂环基团(例如,吡啶基(例如,2-、3-或4-吡啶基,等等)、嘧啶基(例如,2-、4-或5-嘧啶基,等等)、哒嗪基(例如,3-或4-哒嗪基,等等),等等):(i)卤素(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)羟基,(iii)氰基,(iv)任选被1至5个(优选1至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,等等),(v)任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等),(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,等等)取代的氨基,进一步优选,任选被1至3个选自下列的取代基取代的吡啶基:(i)任选被1至5个(优选1至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,等等),(ii)任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等)。对于 R^3 ,尤其优选吡啶基。

[0147] 对于 R^1 ,优选,[1]任选被1至5个(优选1至3个)选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基):(i)卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)氰基,(iii)任选被1至5个(优选1至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,等等),(iv)任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等),(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,等等),(vii) C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲磺酰基、乙磺酰基,等等),(viii)被1至3个羟基取代的 C_{1-6} 烷基(例如,羟甲基、羟乙基,等等),(ix)任选被1至5个(优选1至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,等等), (x) C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基,等等),

[0148] [2]任选被1至3个选自下列的取代基取代的噻吩基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1至5个(优选1至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,等等), (iv) 任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等), (v) 乙酰基,或

[0149] [3]任选被1至4个选自下列的取代基取代的吡啶基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1至5个(优选1至3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的低级(具体地说, 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,等等), (iv) 任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等), (v) 酰基(例如,乙酰基), (vi) 硝基, (vii) 氨基。

[0150] 这些当中,对于 R^1 ,优选,[1]任选被1至5个(优选1至3个)选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基): (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1至5个(优选1至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,等等), (iv) 任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等), (v) 乙酰基,

[0151] [2]任选被1至3个选自下列的取代基取代的噻吩基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1至5个(优选1至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,等等), (iv) 任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等), (v) 乙酰基,或

[0152] [3]任选被1至4个选自下列的取代基取代的吡啶基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 氰基, (iii) 任选被1至5个(优选1至3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的低级(具体地说, 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,等等), (iv) 任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等), (v) 酰基(例如,乙酰基), (vi) 硝基, (vii) 氨基。

[0153] 尤其优选,[1]任选被1至5个(优选1至3个)选自下列的取代基取代的苯基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 任选被1至5个(优选1至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,等等),

[0154] [2]任选被1至3个选自下列的取代基取代的噻吩基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 任选被1至5个(优选1至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,等等),或

[0155] [3]任选被1至4个选自下列的取代基取代的吡啶基:(i)卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)任选被1至5个(优选1至3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的低级(具体地说, 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,等等)。

[0156] 上述那些当中, R^1 的优选实施方案包括:[1]任选被1至5个选自下列的取代基取代的苯基:(i)卤素原子和(ii)任选被1至5个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基,[2]任选被1至4个选自低级(C_{1-6})烷基、卤素原子、烷氧基(C_{1-6} 烷氧基)、氰基、酰基(例如,乙酰基)、硝基和氨基的取代基取代的吡啶基,等等。

[0157] 对于 R^1 ,尤其优选,苯基、2-氟苯基、2-甲基苯基、2-氟吡啶-3-基、3-氟吡啶-4-基、2-氯代吡啶-3-基、6-氯代吡啶-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-基和6'-氯-2,3'-联吡啶-5-基。

[0158] 优选, R^2 是氢原子、 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丁基,等等)、 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,等等)、氟原子或氯原子,尤其优选氢原子。

[0159] 对于 R^4 ,优选甲基或乙基,尤其优选甲基。

[0160] 为了获得优选实施方案, R^1 至 R^4 的取代基的上述优选实施方案可以任选组合。

[0161] 在一个优选实施方案中,例如,

[0162] R^1 是,[1]任选被1至5个(优选1至3个)选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基):(i)卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)氰基,(iii)任选被1至5个(优选1至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,等等),(iv)任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等),(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,等等),(vii) C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲磺酰基、乙磺酰基,等等),(viii)被1至3个羟基取代的 C_{1-6} 烷基(例如,羟甲基、羟乙基,等等),(ix)任选被1至5个(优选1至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,等等),(x) C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基,等等),

[0163] [2]任选被1至3个选自下列的取代基取代的噻吩基:(i)卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)氰基,(iii)任选被1至5个(优选1至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,等等),(iv)任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等),(v)乙酰基,

[0164] [3]任选被1至4个选自下列的取代基取代的吡啶基:(i)卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘),(ii)氰基,(iii)任选被1至5个(优选1至3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的低级(具体地说, 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,等等),(iv)任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等), (v) 酰基(例如,乙酰基), (vi) 硝基, (vii) 氨基, 或

[0165] [4] 任选被1至3个卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘)取代的联吡啶;

[0166] R^2 是氢原子、 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丁基,等等)、 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,等等)、氟原子或氯原子,

[0167] R^3 是5或6元芳香含氮单环杂环基团(例如,噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基等等)或咪唑并[1,2-a]嘧啶基,其任选被1至3个选自下列的取代基取代: (i) 卤素(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 羟基, (iii) 氰基, (iv) 任选被1至5个(优选1至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,等等), (v) 任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等), (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,等等)取代的氨基, (vii) C_{1-6} 烷基-羰基(例如,甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基,等等);

[0168] R^4 是甲基或乙基。

[0169] 在式(I)、(II)、(III)和(IV)中,优选,上述 R^1 和 R^2 进行组合。在式(VI)中,优选,上述 R^1 、 R^2 和 R^3 进行组合。

[0170] 在更优选的实施方案中,

[0171] R^1 是, [1] 任选被1至5个(优选1至3个)选自下列的取代基取代的苯基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 任选被1至5个(优选1至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,等等),

[0172] [2] 任选被1至3个选自下列的取代基取代的噻吩基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 任选被1至5个(优选1至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,等等), 或

[0173] [3] 任选被1至4个选自下列的取代基取代的吡啶基: (i) 卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘), (ii) 任选被1至5个(优选1至3个)卤素(例如,氟、氯、溴、碘)取代的低级(具体地说, 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,等等),

[0174] R^2 是氢原子或氟原子,

[0175] R^3 是任选被1至3个选自下列的取代基取代的吡啶基: (i) 任选被1至5个(优选1至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,等等), (ii) 任选被1至5个(优选1至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、戊氧基、己氧基,等等),

[0176] R^4 是甲基。

[0177] 在式(I)、(II)、(III)和(IV)中,更优选,上述 R^1 和 R^2 进行组合。在式(VI)中,更优选,上述 R^1 、 R^2 和 R^3 进行组合。

[0178] 在尤其优选的实施方案中,

[0179] R^1 是任选被1至5个(优选1至3个)选自下列的取代基取代的苯基: (i) 卤素原子,

(ii) 任选被1至5个(优选1至3个)卤素取代的C₁₋₆烷基,

[0180] R²是氢原子或氟原子,

[0181] R³是任选被1至3个选自下列的取代基取代的吡啶基: (i) 任选被1至5个(优选1至3个)卤素取代的C₁₋₆烷基, (ii) 任选被1至5个(优选1至3个)卤素取代的C₁₋₆烷氧基,

[0182] R⁴是甲基。

[0183] 在式(I)、(II)、(III)和(IV)中,尤其优选,上述R¹和R²进行组合。在式(VI)中,尤其优选,上述R¹、R²和R³进行组合。

[0184] 对于离去基团X,优选卤素原子,例如,氯、溴,等等,或羟基,更优选卤素原子。

[0185] 优选的化合物(II)的例子包括:4-(2-氟苯基)-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈或其盐,等等。

[0186] 优选的化合物(III)的例子包括:5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈或其盐,等等。

[0187] 优选的化合物(IV)的例子包括:5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛或其盐,等等。

[0188] 优选的化合物(VI)的例子包括:5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛或其盐,等等。

[0189] 作为目标化合物的化合物(VIII)的优选例子包括:

[0190] 1-{5-(2-氟苯基)-1-[(6-甲基吡啶-3-基)磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-甲基甲胺或其盐,

[0191] 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,

[0192] 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,

[0193] 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,

[0194] 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,

[0195] 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,

[0196] 1-{4-氟-5-(2-氟吡啶-3-基)-1-[(4-甲基吡啶-2-基)磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-甲基甲胺或其盐,等等。

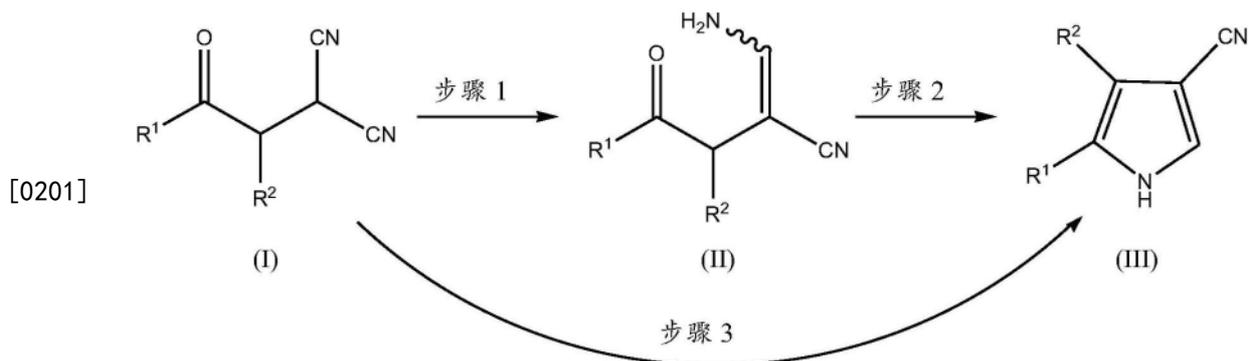
[0197] 作为目标化合物,式(VIII)所代表的化合物或其盐,可以具有高度强烈的质子泵抑制作用,并且可以用作酸分泌的抑制剂(质子泵抑制剂);临床上可用于预防或治疗消化性溃疡(例如,胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合处溃疡、非甾体抗炎药所引起的溃疡、手术后应激反应造成的溃疡,等等)、卓-艾氏综合征、胃炎、糜烂性食管炎、反流性食管炎、症状性胃食管反流病(症状性GERD)、Barrett食道、机能性消化不良、胃癌、胃MALT淋巴瘤或胃酸增高的药物;或由于消化性溃疡造成的上胃肠道出血、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激反应的抑制剂,或由于非甾体抗炎药造成的溃疡复发的抑制剂,等等。

[0198] 下面详细说明本发明的制备方法。

[0199] 在反应路线中,对于化合物(I)-(VIII)的盐,可以是金属盐、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。金属盐的优选例子包括:碱金属盐,例如钠盐,钾盐等等;碱土金属盐,例如钙盐,镁盐,钡盐等等;铝盐等等。与有机碱形成的盐的优选例子包括与下列有机碱形成的盐: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、二环己基胺、N,N'-二

苄基乙二胺,等等。与无机酸形成的盐的优选例子包括:与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等形成的盐。与有机酸形成的盐的优选例子包括与下列有机酸形成的盐:甲酸、乙酸、三氟乙酸、苯二酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、枸橼酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸,等等。与碱性氨基酸形成的盐的优选例子包括与下列碱性氨基酸形成的盐:精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸,等等。与酸性氨基酸形成的盐的优选例子包括与下列酸性氨基酸形成的盐:天冬氨酸、谷氨酸,等等。

[0200] 尽管相应的步骤所获得的化合物可以以反应混合物或粗品形式用于下一个反应,但还可以利用常规方法,从反应混合物中分离出它们,并且容易通过分离方法纯化,例如,重结晶、蒸馏、色谱,等等。



[0202] 步骤1

[0203] 化合物(II)或其盐,可以通过溶于溶剂中的化合物(I)或其盐在填充了金属担载催化剂(在下文中,步骤1或3中使用的金属担载催化剂称为金属担载催化剂(A))的固定床反应器中的连续氢化来制备。

[0204] 金属担载催化剂是指催化剂金属被载体担载的催化剂。

[0205] 金属担载催化剂(A)的金属选自:铁(Fe)、镍(Ni)、钯(Pd)、铂(Pt)、铑(Rh)、铱(Ir)、钌(Ru)、钴(Co)以及其组合,担载这些金属的载体选自:碳、氧化铝、二氧化硅,二氧化硅-氧化铝、氧化锆、二氧化钛、沸石、碳酸钙、碳酸钙-铅、分子筛和聚合物(例如,聚硅烷;尿素树脂;聚苯乙烯;酚醛树脂;聚丙烯;纤维素;聚氨酯;聚酰胺;聚酯;聚乙烯;聚甲基戊烯;聚丁烯;聚丁二烯;聚异丁烯;氟树脂,例如,聚四氟乙烯,等等;天然橡胶;丁苯橡胶;丁基橡胶,等等)。这些当中,优选钯-氧化铝催化剂。金属在金属担载催化剂(A)中的含量是金属担载催化剂(A)的全部重量的0.1至15wt%,优选0.5至5wt%。

[0206] 对于连续氢化所使用的溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,例如,醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯,等等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿,等等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃,等等)、酯(例如,乙酸乙酯,等等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,等等)、腈(例如,乙腈,等等)、羧酸(例如,乙酸,等等)、水或其混合物,优选四氢呋喃或乙腈。

[0207] 酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、盐酸、硫酸、硝酸,等等)可以与溶剂混合。作为酸,优选乙酸或丙酸,更有选乙酸。相对于化合物(I)或其盐,一般可以混合0.1至50摩尔当量的酸,优选0.5至15摩尔当量。

[0208] 溶于溶剂中的化合物(I)或其盐的浓度一般为1至20wt%,优选3至10wt%。

[0209] 反应温度通常是40至100℃,优选50至70℃。

[0210] 相对于化合物(I)或其盐的量,提供给固定床反应器的氢气量通常是1至10摩尔当量。进行反应的氢气压力通常是0.01至1MPa,优选0.01至0.3MPa。

[0211] 作为提供给固定床反应器的化合物(I)或其盐的溶液的进料速率,由化合物(I)或其盐的每小时提供量(kg/hr)和固定床反应器所填充的金属担载催化剂(A)的重量(kg)计算的重量时空速度(WHSV)通常是0.01至 1h^{-1} ,优选0.03至 0.1h^{-1} 。

[0212] 作为固定床反应器,从抑制由于催化剂的震动所造成的催化剂的磨耗方面来说,优选,从固定床反应器的上部引入化合物(I)或其盐的溶液和氢气并且向下流动的滴流床反应器。

[0213] 例如,可以按照JP-A-6-9554等等所描述的方法或与其类似的方法,制备化合物(I)或其盐。

[0214] 步骤1(连续氢化)所使用的反应装置的一个实施方案的示意图示于图1中。在图1中,1是进料溶液,2是进料泵,3是气体液体混合区,4是热反应器的夹套,5是滴流床反应器(填充有催化剂),6是质量流量控制器,7是室(chamber),8是调压阀,9是反应混合物回收容器,10是氢气排出装置,13是氢气罐。

[0215] 从填充了金属担载催化剂(A)的滴流床反应器5的上部,连续提供含有化合物(I)或其盐的溶液(进料溶液)和氢气,向下流过反应器,并且在反应器内部,在催化剂的存在下,化合物(I)或其盐与氢气反应。从滴流床反应器5的下部,连续地获取含有所得到的化合物(II)或其盐的反应混合物,并且回收在反应混合物回收容器9中。从氢气排出装置10,将分离的氢气排出。

[0216] 步骤2

[0217] 化合物(III)或其盐可以通过化合物(II)或其盐的环化来制备。

[0218] 优选,在酸性条件下进行环化反应。作为所使用的酸,可以使用有机羧酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸,等等)、有机磺酸(例如,甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸,等等)、无机酸(例如,盐酸、硫酸、硝酸,等等),等等。每1摩尔化合物(II),所使用的酸的量大约为0.01至100摩尔当量,优选0.5至20摩尔当量。

[0219] 对于该反应中的溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,例如,可以使用醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯,等等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿,等等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃,等等)、酯(例如,乙酸乙酯,等等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,等等)、腈(例如,乙腈,等等)、羧酸(例如,乙酸,等等)、水或其混合物,优选四氢呋喃或乙腈。每1g化合物(II),所使用的溶剂的量通常是大约1至大约1000ml,优选3至100ml。

[0220] 反应温度通常是大约 -10°C 至大约 100°C ,优选 30°C 至 70°C 。反应压力通常是0至0.7MPa。反应时间通常是大约0.1至大约48小时,优选0.5至6小时。

[0221] 步骤3

[0222] 化合物(III)或其盐可以通过上述步骤1所获得的化合物(II)或其盐(不用分离)进行连续环化反应来制备。

[0223] 化合物(III)或其盐可以如下制备:从步骤1所获得的反应混合物中分离出氢气,并在连续式反应器(例如,管式反应器、固定床反应器、连续搅拌釜反应器,等等)中进行连续热反应。当在步骤1中时在含有酸的溶剂中进行连续氢化时,环化反应可以在没有加入酸

的条件下进行。

[0224] 反应温度通常是40至100℃,优选50至70℃。反应压力通常是0至0.7MPa。反应时间(在反应器中的停留时间)通常是大约0.1至大约48小时,优选0.5至6小时。

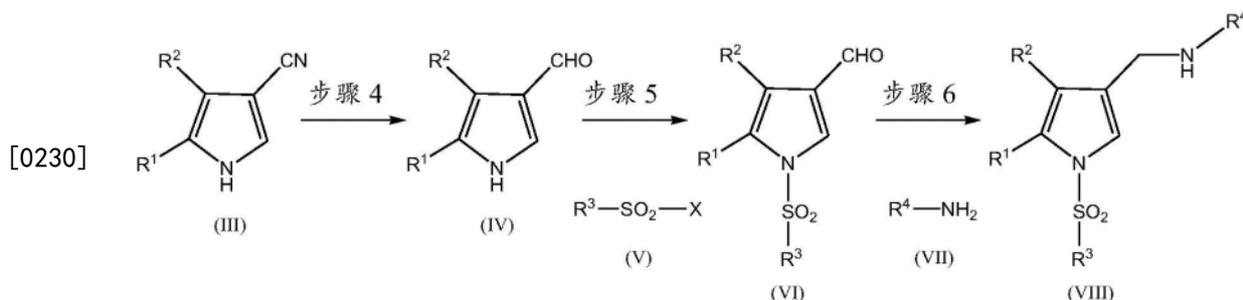
[0225] 步骤3使用的反应装置的一个实施方案的示意图示于图2中。在图2中,1是进料溶液,2是进料泵,3是气体-液体混合区,4是热反应器的夹套,5是滴流床反应器(填充有催化剂),6是质量流量控制器,7是室,8是调压阀,9是反应混合物回收容器,10是氢气排出装置,11是热水浴(调节反应器温度),12是管式反应器,13是氢气罐,14是气-液分离器。

[0226] 从填充了金属担载催化剂(A)的滴流床反应器5的上部,连续提供含有化合物(I)或其盐的溶液(进料溶液)和氢气,向下流过反应器,并且在催化剂的存在下,在反应器内部,化合物(I)或其盐与氢气反应。从滴流床反应器5的下部,连续地获取含有所得到的化合物(II)或其盐的反应混合物,并且通过气-液分离器14,分离成为氢气和反应混合物。从氢气排出装置10,将分离的氢气排出。将反应混合物注入在热水浴11中加热的管式反应器12中,并在反应混合物回收容器9中,回收含有所得到的化合物(III)或其盐的反应混合物。

[0227] 步骤3使用的反应装置的另一个实施方案的示意图示于图3中。在图3中,1是进料溶液,2是进料泵,3是气体-液体混合区,4是热反应器的夹套,5是滴流床反应器(填充有催化剂),6是质量流量控制器,7是室,8是调压阀,9是反应混合物回收容器,10是氢气排出装置,13是氢气罐,14是气-液分离器,15是连续搅拌釜反应器。

[0228] 从填充了金属担载催化剂(A)的滴流床反应器5的上部,连续提供含有化合物(I)或其盐的溶液(进料溶液)和氢气,向下流过反应器,并且在催化剂的存在下,在反应器内部,化合物(I)或其盐与氢气反应。从滴流床反应器5的下部,连续地获取含有所得到的化合物(II)或其盐的反应混合物,并且通过气-液分离器14,分离成为氢气和反应混合物。从氢气排出装置10,将分离的氢气排出。将含有所得到的化合物(II)或其盐的反应混合物和含有酸的溶液(例如,乙酸和四氢呋喃的混合物),连续地提供给连续搅拌釜反应器15(两个反应器),在搅拌下进行反应,并在反应混合物回收容器9中,回收含有所得到的化合物(III)或其盐的反应混合物。

[0229] 优选,钯-氧化铝催化剂在步骤1或步骤3的氢化中用作金属担载催化剂(A),这是由于,在步骤1和步骤2的两个步骤或步骤3中,可以提高转化率(从化合物(I)转化为化合物(III))和选择性(化合物(III)在所得产物中的比例)。优选,钯在钯-氧化铝催化剂中的含量是钯-氧化铝催化剂的全部重量的0.5至5wt%,特别优选0.5至2.0wt%。



[0231] 步骤4

[0232] 化合物(IV)或其盐可以通过将化合物(III)或其盐还原和将还原产物水解来制备。

[0233] 作为还原反应,可以提及使用金属氢化物的方法和使用催化氢化的方法。

[0234] 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,等等)、铝试剂(例如,二异丁基氢化铝、氢化铝、氢化铝锂,等等)、硼烷复合物(例如,硼烷-THF复合物、硼烷-二甲硫醚、硼烷-吡啶,等等)、儿茶酚硼烷,等等。每1摩尔化合物(III),金属氢化物的使用量是,例如,大约0.2至大约10摩尔,优选大约0.2至大约5摩尔。

[0235] 通过金属氢化物的还原反应,通常在对于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,等等)、脂肪族烃(例如,庚烷、己烷,等等)、卤代烃(例如,氯仿、二氯甲烷,等等)、醚(例如,乙醚、四氢呋喃、二噁烷,等等),以及其混合物。每1g化合物(III),所使用的溶剂的量通常是大约1至大约100ml,优选大约1至大约50ml。

[0236] 反应温度通常是大约-100℃至大约100℃,优选大约-70℃至大约50℃。反应时间通常是大约0.5至大约24小时,优选大约0.5小时至大约5小时。

[0237] 催化氢化可以在氢源和金属催化剂的存在下进行。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,等等)、镍催化剂(例如,Raney镍,等等)、铂催化剂(例如,氧化铂、铂/碳,等等)、铑催化剂(例如,铑/碳,等等),等等。这些当中,优选钯/碳或Raney镍。每1摩尔化合物(III),金属催化剂的使用量是大约0.0001至大约10摩尔,优选大约0.001至大约5摩尔,或1g化合物(III),金属催化剂的使用量是大约0.1g至大约10g,优选大约0.3g至大约5g。

[0238] 氢源的例子包括氢气、甲酸、甲酸铵、三乙基甲酸胺、次磷酸钠、肼,等等。当使用不同于氢气的氢源时,每1摩尔化合物(III),使用大约1至大约100摩尔的氢源化合物,优选大约1至大约50摩尔,更优选大约1至大约10摩尔,例如,大约1至大约5摩尔。

[0239] 催化氢化通常在对于该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,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯,等等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿,等等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃,等等)、酯(例如,乙酸乙酯,等等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,等等)、羧酸(例如,乙酸,等等)、水和其混合物。每1g化合物(III),所使用的溶剂的量通常是大约1000ml,优选大约1至大约100ml。

[0240] 进行反应的氢气压力通常是大约0至大约10atm,优选大约0至大约5atm。反应温度通常是大约-50℃至大约100℃,优选大约-20℃至大约50℃。反应时间通常是大约1至大约100小时,优选大约1至大约24小时,例如,大约1至大约10小时。

[0241] 优选,步骤4的还原反应是在填充了金属担载催化剂(在下文中,步骤4使用的金属担载催化剂被称为金属担载催化剂(B))的固定床反应器中进行的连续氢化反应。

[0242] 化合物(IV)或其盐可以通过溶于溶剂中的化合物(III)或其盐在填充了金属担载催化剂(B)的固定床反应器中的连续氢化来制备。

[0243] 金属担载催化剂(B)的金属选自:钼(Mo)、镍(Ni)、钯(Pd)、铂(Pt)、铬(Cr)、钨(W)以及其组合,担载这些金属的载体选自:碳、氧化铝、二氧化硅,二氧化硅-氧化铝、氧化锆、二氧化钛、沸石(例如,HY型沸石)、碳酸钙、碳酸钙-铅、分子筛和聚合物(例如,聚硅烷;尿素树脂;聚苯乙烯;酚醛树脂;聚丙烯;纤维素;聚氨酯;聚酰胺;聚酯;聚乙烯;聚甲基戊烯;聚

丁烯;聚丁二烯;聚异丁烯;氟树脂,例如,聚四氟乙烯,等等;天然橡胶;丁苯橡胶;丁基橡胶,等等)。这些当中,优选,HY沸石担载的镍-钼催化剂。金属在金属担载催化剂(B)中的含量是金属担载催化剂(B)的全部重量的0.1至15wt%,优选0.5至5wt%。

[0244] 对于连续氢化所使用的溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,例如,醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯,等等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿,等等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃,等等)、酯(例如,乙酸乙酯,等等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,等等)、腈(例如,乙腈,等等)、羧酸(例如,乙酸,等等)、水或其混合物,优选水和四氢呋喃的混合溶剂。

[0245] 酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、盐酸、硫酸、硝酸,等等)可以与溶剂混合。对于酸,优选丙酸。相对于化合物(III)或其盐,一般可以混合0.1至50摩尔当量的酸,优选0.5至15摩尔当量。

[0246] 溶于溶剂中的化合物(III)或其盐的浓度通常是1至20wt%,优选3至10wt%。

[0247] 反应温度通常是40至100°C,优选50至70°C。

[0248] 相对于化合物(III)或其盐的提供量,提供给固定床反应器的氢气量通常是1至10摩尔当量。通常,可以在0.01至1MPa、优选0.01至0.3MPa的压力进行氢化。可以向固定床反应器中连续地提供氢气和氮气的混合气体,进行氢化。氢气浓度是1至15vol%,尤其优选3至7vol%。

[0249] 作为提供给固定床反应器的化合物(III)或其盐的溶液的进料速率,由化合物(III)或其盐的每小时提供量(kg/hr)和固定床反应器所填充的金属担载催化剂(B)的重量(kg)计算的重量时空速度(WHSV)通常是0.01至 1h^{-1} ,优选0.03至 0.1h^{-1} 。

[0250] 作为固定床反应器,从抑制由于催化剂的震动所造成的催化剂的磨耗方面来说,优选,从固定床反应器的上部引入化合物(III)或其盐的溶液以及氢气和氮气的混合气体并且向下流动的滴流床反应器。

[0251] 对于步骤4中的连续氢化,可以使用与图1所示的反应装置相似的反应装置。

[0252] 可以在酸或碱的存在下进行水解。酸的例子包括:无机酸(盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸,等等)、有机羧酸(甲酸、乙酸、丙酸,等等)、有机磺酸(甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸,等等),等等。每1摩尔化合物(III),酸的使用量是大约0.1至大约10摩尔,优选大约0.1至大约5摩尔。碱的例子包括:无机碱,例如,氢氧化钠、氢氧化钾,等等,碱式盐,例如,碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠,等等,等等。每1摩尔化合物(III),碱的使用量是大约0.1至大约10摩尔,优选大约0.1至大约5摩尔。

[0253] 可以有利地使用对反应惰性的溶剂来进行水解反应。对于这种溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,可以使用醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯,等等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿,等等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃,等等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,等等)、羧酸(例如,乙酸,等等)、水和其混合物。每1g化合物(III),所使用的溶剂的量通常是大约1至大约100ml,优选大约1至大约50ml。

[0254] 反应温度通常是大约-20°C至大约100°C,优选大约0°C至大约50°C。反应时间通常是大约1至大约48小时,优选大约1至大约24小时。

[0255] 步骤5

[0256] 化合物(VI)或其盐可以通过化合物(IV)或其盐与化合物(V)或其盐反应来制备。

[0257] 每1mol化合物(IV),所使用的化合物(V)的量通常是大约1至大约10摩尔,更优选大约1至大约5摩尔。

[0258] 该反应可以有利地使用对该反应惰性的溶剂来进行。对于这种溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,可以使用醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯,等等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿,等等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃,等等)、酯(例如,乙酸乙酯,等等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,等等)、腈(例如,乙腈、丙腈,等等)、水和其混合物。每1g化合物(IV),所使用的溶剂的量通常是1至100ml,优选1至50ml。

[0259] 优选,在碱的存在下进行该反应。碱的例子包括:无机碱,例如,氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾,等等,碱式盐,例如,碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠,等等,金属碱,例如,乙醇钾、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠,等等,芳香族胺,例如,吡啶、二甲基吡啶,等等,叔胺,例如,二异丙基乙胺、三乙胺、三丙胺、三丁基胺、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,等等,以及其混合物,等等。每1摩尔化合物(IV),碱的使用量是大约0.01至大约10摩尔,优选大约0.1至大约5摩尔。

[0260] 该反应还可以在共同存在冠醚的条件下进行。作为冠醚,例如,可以使用15-冠-5-醚、18-冠-6-醚,等等。每1摩尔化合物(IV),冠醚的使用量是大约1至大约10摩尔,优选大约1至大约5摩尔。

[0261] 反应时间通常是大约30分钟至大约24小时,优选大约30分钟至大约8小时。反应温度通常是大约0°C至大约100°C,优选大约10°C至大约50°C。

[0262] 步骤6

[0263] 化合物(VIII)或其盐,可以通过化合物(VI)或其盐与化合物(VII)或其盐反应,而后将所形成的亚胺还原来制备。或者,化合物(VIII)或其盐可以如下制备:在还原剂的存在下,不用分离化合物(VI)或其盐与化合物(VII)或其盐反应所形成的亚胺。

[0264] 可以按照还原胺化反应已知的常规反应条件,进行该反应。例如,可以按照Jikken Kagaku Koza((Courses in Experimental Chemistry),vol.14-III,1380-1385页(Maruzen Co.,Ltd.))所描述的方法,进行该反应。

[0265] 优选,每1mol化合物(VI),化合物(VII)的使用量是大约1至大约10摩尔,更优选大约1至大约5摩尔。

[0266] 该反应可以有利地使用对于该反应惰性的溶剂进行。对于溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,可以使用醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、丁醇,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯、二甲苯、氯苯,等等)、卤代烃(例如,二氯甲烷、氯仿,等等)、醚(例如,乙醚、二噁烷、四氢呋喃,等等)、酯(例如,乙酸乙酯,等等)、酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,等等)、水和其混合物。每1g化合物(VI),溶剂的使用量通常是1至100ml,优选1至50ml。

[0267] 反应时间通常是大约0.5至大约24小时,优选大约0.5至大约10小时。反应温度通常是大约-50°C至大约100°C,优选大约-10°C至大约50°C。

[0268] 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。优选,每1mol化合物(VI),还原剂的使用量是大约0.2至大约10摩尔,更优选大约0.2至大约5摩尔。

[0269] 还可以通过催化氢化来进行还原。

[0270] 催化氢化可以在氢源和金属催化剂的存在下进行。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，等等）、镍催化剂（例如，Raney镍，等等）、铂催化剂（例如，氧化铂、铂/碳，等等）、铑催化剂（例如，铑/碳，等等）、钴催化剂（例如，Raney钴，等等），等等。这些当中，优选钯/碳或Raney镍。每1摩尔化合物(VI)，金属催化剂的使用量是大约0.01至大约10摩尔，优选大约0.01至大约5摩尔。

[0271] 作为氢源，可以使用氢气、甲酸、甲酰胺、三乙基甲酰胺、次膦酸钠、肼，等等。当使用不同于氢气的氢源时，每1摩尔化合物(VI)，使用大约1至大约100摩尔的氢源化合物，优选大约1至大约50摩尔，更优选大约1至大约10摩尔，例如，大约1至大约5摩尔。

[0272] 可以有利地使用对反应惰性的溶剂来进行还原。对于这种溶剂没有特别限制，只要反应进行即可，可以使用醇（例如，甲醇、乙醇、丙醇、丁醇，等等）、烃（例如，苯、甲苯、二甲苯、氯苯，等等）、卤代烃（例如，二氯甲烷、氯仿，等等）、醚（例如，乙醚、二噁烷、四氢呋喃，等等）、酯（例如，乙酸乙酯，等等）、酰胺（例如，N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺，等等）、水和其混合物。每1g化合物(VI)，溶剂的使用量通常是1至100ml，优选1至50ml。

[0273] 反应时间通常是大约0.5至大约24小时，优选大约0.5至大约10小时。反应温度通常是大约-50℃至大约100℃，优选大约-20℃至大约50℃。

实施例

[0274] 下面参照参考实施例和实施例，详细地解释本发明，但不应该将其理解为限制性的。

[0275] 在下面的参考实施例和实施例中，“室温”通常是指大约10℃至大约35℃，但没有特别严格地限制。除非另作说明，否则，“%”是指重量%。用mol/mol%来表示产率。对于¹H-NMR光谱，四甲基硅烷(TMS)用作内标，Bruker AVANCEIII500(500MHz)用于测定。

[0276] 在实施例中，缩写如下所示。

[0277] s:单峰,d:双峰,dd:双二重峰,ddd:双(二重峰),t:三重峰,m:多重峰,brs:宽单峰,J:偶合常数,HZ:赫兹,THF:四氢呋喃,WHSV:重量时空速度。

[0278] 实施例1

[0279] 4-(2-氟苯基)-2-(亚氨基甲基)-4-氧代丁腈

[0280] 用15g的1%钯-氧化铝催化剂填充不锈钢SUS316高压反应器(滴流床反应器,内径:12mm,长度:213mm)。在另外准备的200mL玻璃容器中,将[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(10.0g,46.1mmol)溶于THF(190.0g)中,制备浓度5%的反应溶液。以50mL/min的流速供给氢气,并以1.0mL/min的流速(WHSV:0.19h⁻¹)将反应溶液输送到填充了所述催化剂的高压反应器中,在反应器内部温度为65℃、内部压力为8.0-9.0bar(0.8-0.9MPa)的条件下进行连续氢化,回收反应混合物,总计回收3.5小时。将反应混合物在减压下浓缩干燥,得到标题化合物的粗品。将所获得的粗品悬浮在乙酸乙酯(30mL)/正己烷(60mL)混合溶液中,并将该悬浮液搅拌0.5小时。抽滤收集固体,并用乙酸乙酯/正己烷混合溶液(1/2(v/v),30mL)洗涤。在室温下减压干燥,得到标题化合物(6.8g,产率72.4%)。

[0281] 实施例2

[0282] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈

[0283] 用12g的1%钨-氧化铝催化剂填充不锈钢SUS316高压反应器(滴流床反应器,内径:9mm,长度:490mm)。在另外准备的1500mL玻璃容器中,将[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(60.0g,296.8mmol)溶于THF(1122.2g)和乙酸(17.8g,296.8mmol)的混合物中,制备浓度5%的反应溶液。以25mL/min的流速供给氢气,并以0.24mL/min的流速(WHSV:0.05h⁻¹)将反应溶液输送到填充了催化剂的高压反应器中,在反应器内部温度为57-65℃、内部压力为0.5bar(0.05MPa)的条件下进行连续氢化。从反应混合物中分离出连续排出的氢气,并以0.24mL/min的流速将反应混合物连续地输入到外部温度为60℃的不锈钢SUS316管式反应器(内径4.1mm,长度417mm)中,并回收从反应器出口排出的反应混合物,总计回收100小时。在减压下,在不超45℃的温度下,将反应混合物的体积浓缩至120mL,在不超30℃的内部温度下,逐滴加入乙酸(75mL)/0.5N盐酸(225mL),并将该混合物在室温下搅拌3小时。将内部温度冷却至0-10℃,并将该混合物在相同温度下搅拌1小时。过滤收集沉淀的晶体,并用冷却至5℃的THF(36mL)/水(144mL)洗涤。在40℃,在减压下,将晶体干燥,直到达到恒重为止,得到标题化合物(50.5g,产率91.5%)。

[0284] ¹H-NMR(DMSO-d₆,TMS,500MHz)δ(ppm):6.84(d,J=1.7Hz,1H),7.1-7.3(m,3H),7.3-7.4(m,1H),7.5-7.6(m,1H),9.3(br,1H)。

[0285] 实施例3

[0286] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈

[0287] 用100g的1%钨-氧化铝催化剂填充不锈钢SUS316高压反应器(滴流床反应器,内径:25mm,长度:1200mm)。在另外准备的2000mL玻璃容器中,将[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]丙二腈(14.56g,72.0mmol)溶于THF(189.12g)和乙酸(4.32g,72.0mmol)的混合物中,制备浓度7%的反应溶液。以300mL/min的流速供给氢气,并以1.59mL/min的流速(WHSV:0.06h⁻¹)将反应溶液输送到填充了催化剂的高压反应器中,在反应器内部温度为85℃、内部压力为3.0bar(0.3MPa)的条件下进行连续氢化。从反应混合物中分离出连续排出的氢气,以1.59mL/min的流速将反应混合物连续地与乙酸/THF混合物(重量比8:2,流速0.112mL/min)混合,将该混合物连续地输入到连续搅拌釜反应器(内部体积:400mL,反应器数目:2个)中,在60℃的内部温度下进行反应,并回收从反应器出口排出的反应混合物(总计200g)。在减压下,在不超45℃的温度下,将反应混合物的体积浓缩至44mL,在室温下,用1小时逐滴加入乙酸(18.2mL)/0.5N盐酸(54.6mL),并将该混合物在室温下搅拌3小时。将内部温度冷却至0-5℃,并将该混合物在相同温度下搅拌1小时。过滤收集沉淀的晶体,并用冷却至5℃的THF(8.7mL)/水(34.9mL)洗涤。在40℃,在减压下,将晶体干燥,直到达到恒重为止,得到标题化合物(11.5g,产率85.8%)。

[0288] 实施例4

[0289] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0290] 在四颈烧瓶中,加入5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈(10.0g,53.71mmol)和THF(30mL),溶解,并加入乙酸(50mL)和水(10mL)。用氮气置换之后,加入Raney镍(Kawaken Fine Chemicals Co.,Ltd.,NDHT-90,5mL)。然后,在氢气氛围中、在15-25℃的内部温度下,将该混合物剧烈搅拌大约4小时。用氮气置换之后,滤出Raney镍,并将残余物用乙酸乙酯(64mL)洗涤。加入乙酸乙酯(36mL),在10-40℃的内部温度下,将8N氢氧化钠水溶液(87mL)加入到滤液中,将pH值调节至6.5-7.5,并分配该混合物。将有机层用5%碳酸氢钠水溶液

(50mL)和5%盐水(50mL)洗涤。向有机层中加入5%盐水(50mL),并在室温下,加入6N盐酸,将该混合物调节至pH3.0-3.5,在室温下搅拌10小时,并分配。用5%盐水(50mL)洗涤有机层,并在不超过45°C的条件下,将该反应混合物减压浓缩至大约35g。此外,将乙酸乙酯(50mL)加入到浓缩液中,并在不超过45°C的条件下,将该反应混合物减压浓缩至大约35g。在室温下搅拌1小时之后,逐滴加入正庚烷(50mL),并将该混合物在相同温度下搅拌1小时。而后,将该混合物在0-10°C的内部温度下搅拌1小时。过滤收集沉淀的晶体,并用冷却至5°C的正庚烷(20mL)/乙酸乙酯(10mL)洗涤。在50°C,在减压下,将晶体干燥,直到达到恒重为止,得到标题化合物(8.6g,产率84.4%)。

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 500MHz) 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)。

[0292] 实施例5

[0293] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0294] 用8.5g的15%镍-0.5%钼HY型沸石催化剂填充不锈钢SUS316高压反应器(滴流床反应器,内径:12.7mm,长度:450mm)。在另外准备的2000mL玻璃容器中,将5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈(28.10g, 150.9mmol)溶于THF(472.25g)、丙酸(33.50g, 452.2mmol)和水(28.10g, 452.2mmol)的混合物中,制备浓度5%的反应溶液。以5mL/min的流速供给氢气,以95mL/min的流速输送氮气,并以0.17mL/min的流速(WHSV:0.054h⁻¹)将反应溶液输送到填充了催化剂的高压反应器中,在反应器内部温度为50-60°C、内部压力为1.0bar(0.1MPa)的条件下进行连续氢化,回收从反应器出口排出的反应混合物,总计回收60小时。在减压下,在不超过45°C的温度下,将该反应混合物浓缩至281.0g,将乙酸乙酯(300mL)和水(275mL)加入到浓缩液中,在20°C的内部温度下,加入8N氢氧化钠水溶液,将该混合物调节至pH6.8,并分配。将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(150mL)和饱和盐水(150mL)洗涤。向有机层中加入水(150mL),并在20°C,加入6N盐酸,将该混合物调节至pH3.4,在20°C下搅拌2小时,并分配。用饱和盐水(150mL)洗涤有机层,并在40°C,将反应混合物减压浓缩至大约102.4g。此外,将乙酸乙酯(150mL)加入到浓缩液中,并在40°C下,将该反应混合物减压浓缩至99.7g。在20°C下搅拌1小时之后,在20°C,用40分钟逐滴加入正庚烷(150mL),并将该混合物在20°C下搅拌1小时。而后,将该混合物在0-10°C的内部温度下搅拌1小时。过滤收集沉淀的晶体,用冷却至大约5°C的正庚烷(60mL)/乙酸乙酯(30mL)洗涤,在45°C下减压干燥,直到达到恒重为止,得到标题化合物(22.45g,产率78.6%)。

[0295] 实施例6

[0296] 5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0297] 将5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛(7.0g, 37.00mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.902g, 7.38mmol)、二异丙基乙胺(6.69g, 51.80mmol)和乙腈(28mL)加入到四颈烧瓶中,然后逐滴加入吡啶-3-磺酰氯(7.89g, 44.42mmol),并将该混合物用乙腈(3.5mL)充分洗涤。将该混合物在40-50°C的内部温度下搅拌大约1小时,冷却至25-35°C的内部温度下,并在相同温度下,逐滴加入水(21mL)。然后,在室温下,用0.5N盐酸(8mL)将该混合物调节至pH4-5,并在室温下逐滴加入水(41mL)。在室温下搅拌30分钟之后,将内部温度冷却至0-10°C,并将该混合物搅拌1小时。过滤收集沉淀的晶体,用冷却至5°C的乙腈(14mL)/水(28mL)洗涤,在50°C下减压干燥,直到达到恒重为止,得到标题化合物(10.6g,产率87.0%)。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 500MHz) δ (ppm) : 6.68 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=8.2$, 8.2Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=8.2$, 4.9Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.72 (ddd, $J=8.2$, 2.5, 1.6Hz, 1H), 8.17 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.82 (dd, $J=4.7$, 1.6Hz, 1H), 9.90 (s, 1H)。

[0299] 实施例7

[0300] 1-[5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲胺富马酸盐

[0301] 向氮气置换的四颈烧瓶中加入N,N-二甲基乙酰胺 (10mL) 和硼氢化钠 (0.275g, 7.27mmol), 并溶解于其中 (溶液A)。向另一个氮气置换的四颈烧瓶中加入5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲醛 (5.0g, 15.14mmol) 和甲醇 (22.5mL), 然后, 在室温下, 逐滴加入40%的甲胺的甲醇溶液 (1.59g, 21.04mmol), 并将该混合物在室温下搅拌大约1小时。冷却至0-10°C的内部温度后, 在相同温度下, 逐滴加入先前制备的溶液A, 并将该混合物在0-10°C的内部温度下搅拌1小时。在不超过20°C的内部温度下, 逐滴加入1N盐酸水溶液 (35mL), 并将该混合物在 $20\pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度下搅拌2小时。加入12.5%氨水 (30mL) 和乙酸乙酯 (50mL), 并将该混合物分配。用5%盐水 (25mL) 和乙酸乙酯 (25mL) 提取水层。用5%盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层两次。将有机层浓缩至大约12.5mL, 加入乙酸乙酯 (35mL), 并将该混合物再次浓缩至大约19mL。加入N,N-二甲基乙酰胺 (29mL), 将该混合物加热至40°C的内部温度, 并加入富马酸 (0.878g, 7.56mmol)。在40-50°C的内部温度下搅拌30分钟之后, 再次加入富马酸 (0.878g, 7.56mmol), 并将该混合物用N,N-二甲基乙酰胺 (1mL) 充分洗涤。在40-50°C的内部温度下搅拌30分钟之后, 逐滴加入乙酸乙酯 (15mL), 并将该混合物在 $45\pm 5^\circ\text{C}$ 的内部温度下搅拌30分钟。冷却后, 将该混合物在室温下搅拌大约1小时。过滤收集沉淀的晶体, 用乙酸乙酯 (3.75mL) / N,N-二甲基乙酰胺 (3.75mL) 洗涤, 而后用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤, 得到粗品 (湿料)。

[0302] 在室温下, 将上面所获得的粗品 (湿料, 总量) 悬浮在甲醇和水的混合溶液 (2:3, 75mL) 中, 并在60-70°C的内部温度下溶解。加入活性炭SHIRASAGI A (注册商标) (0.15g), 并将该混合物用甲醇和水的混合溶剂 (2:3, 2mL) 充分洗涤。搅拌大约1小时之后, 过滤该混合物, 并用甲醇和水的混合溶剂 (2:3, 8mL) 洗涤。将合并的滤液在60-70°C的内部温度下再次溶解, 冷却至0-10°C的内部温度下, 并在相同温度下搅拌1小时。过滤收集沉淀的晶体, 并用甲醇和水的混合溶液 (2:3, 10mL) 洗涤。在50°C的外部温度下, 在减压下, 将晶体干燥, 得到标题化合物 (4.63g, 分离产率72.7%)。

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS, 500MHz) δ (ppm) : 2.48 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.53 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (ddd, $J=7.6$, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.62 (dd, $J=8.2$, 5.0Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.90 (ddd, $J=8.2$, 2.5, 1.6Hz, 1H), 8.57 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.89 (dd, $J=4.7$, 1.6Hz, 1H), 10.53 (brs, 3H)。

[0304] 实施例8

[0305] 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈的长时间连续反应合成

[0306] 使用实施例2中所示的条件, 进行5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈的长时间连续反应合成, 并进行1%钨-氧化铝催化剂的催化剂寿命确定试验。催化剂的活性在总计720小时的反应时间之后也没有降低。结果示于表1中。

[0307] 表1

[0308]	反应时间	240小时	480小时	720小时
	反应转化率 ¹⁾ (%)	98.9	99.5	99.8
	反应选择性 ²⁾ (%)	97.1	97.7	97.8

[0309] 1) 反应转化率 = 100 - [2- (2-氟苯基) -2-氧代乙基]丙二腈的残存率 (%)

[0310] 2) 反应选择性 = 5- (2-氟苯基) -1H-吡咯-3-甲腈的生成率 (%) / 反应转化率 (%) × 100

[0311] 参考实施例

[0312] 5- (2-氟苯基) -1H-吡咯-3-甲腈

[0313] 在四颈烧瓶中,加入[2- (2-氟苯基) -2-氧代乙基]丙二腈(45.0g,222.6mmol)和THF(392.1g),并溶解于其中。用氮气置换之后,加入含有50%水的10%钨/碳催化剂(3.542g,干基重:1.575g),并将该混合物用THF(8.0g)洗涤。连续用氢气置换之后,使该混合物在0.00-0.02MPa的氢气压力下、在35-45℃的内部温度下反应,直到起始原料变成3%或低于3%为止(反应时间:13小时)。滤出催化剂,并用THF(120.0g)洗涤。在减压下,在不超过45℃的条件下,将该反应混合物浓缩至90g,并加入乙酸(90.0mL)。将该混合物在50-65℃的内部温度下搅拌1.5小时。在15-25℃的内部温度下,向该反应混合物中逐滴加入0.5N盐酸(405.0mL),并将该混合物在相同温度下搅拌30分钟。而后,将内部温度冷却至0-10℃,并将该混合物在相同温度下搅拌1小时。过滤收集沉淀的晶体,用冷却至5℃的THF(27mL)/水(108mL)洗涤,在40℃下减压干燥,直到达到恒重为止,得到标题化合物(32.4g,产率78.2%)。

[0314] 工业实用性

[0315] 与常规的间歇方法相比较,按照本发明的方法,可以有效地、高产率地制备3-氰基吡咯化合物。通过本发明方法获得的化合物(II)、3-氰基吡咯化合物(III)和化合物(IV)可以用作制备磺酰基吡咯化合物(VIII)的中间体。

[0316] 通过本发明方法获得的磺酰基吡咯化合物(VIII),可以用作酸分泌抑制剂(质子泵抑制剂)。

[0317] 本申请基于专利申请2015-131610(在日本申请),本文以引证的方式结合其全部内容。

[0318] 符号的解释

[0319] 1:进料溶液

[0320] 2:进料泵

[0321] 3:气体-液体混合区

[0322] 4:热反应器的夹套

[0323] 5:滴流床反应器(填充有催化剂)

[0324] 6:质量流量控制器

[0325] 7:室

[0326] 8:调压阀

[0327] 9:反应混合物回收容器

[0328] 10:氢气排出装置

[0329] 11:热水浴(用于调节反应器温度)

- [0330] 12:管式反应器
- [0331] 13:氢气罐
- [0332] 14:气-液分离器
- [0333] 15:连续搅拌釜反应器。

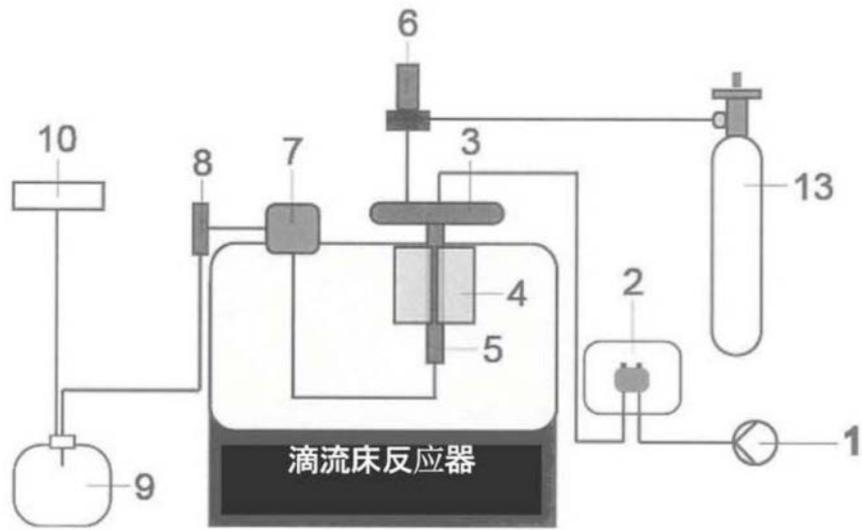


图1

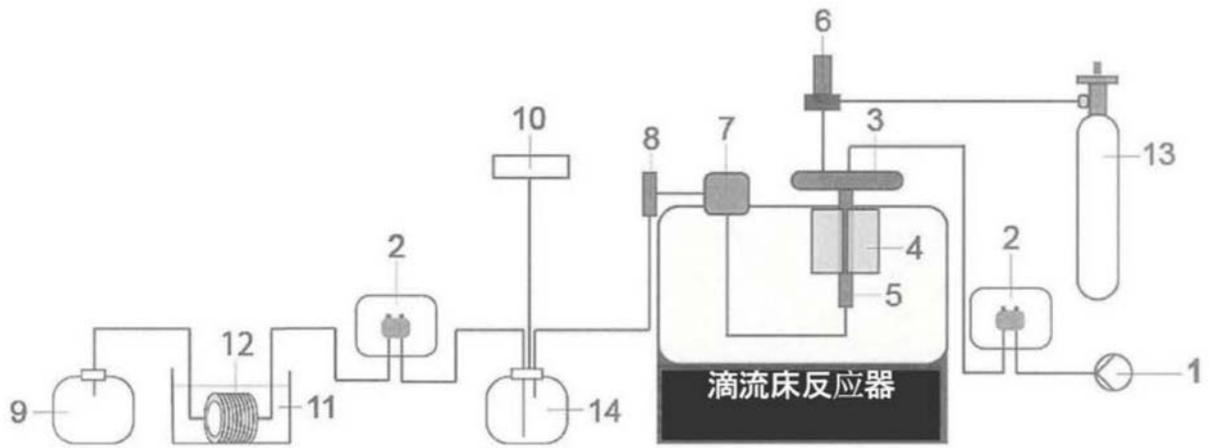


图2

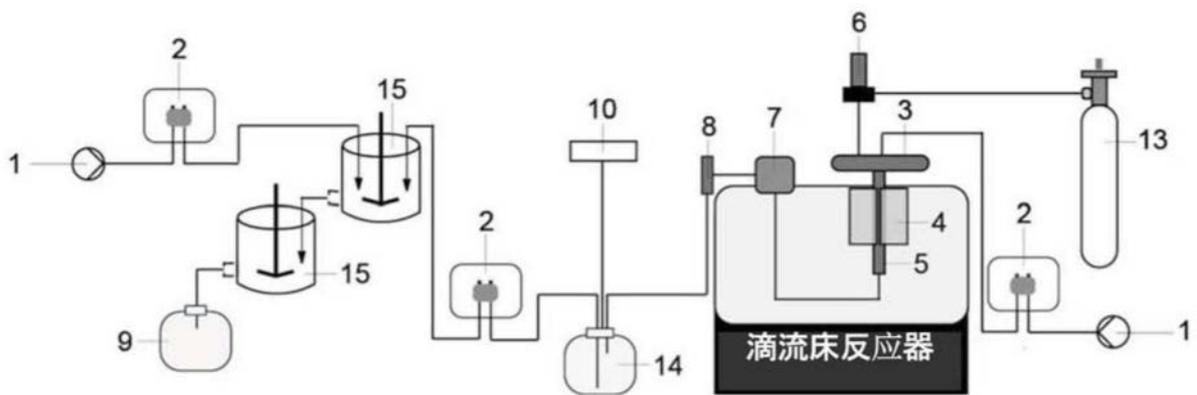


图3