(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2014 年 5 月 22 日 (22.05.2014)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2014/075575 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/48 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/086628

(22) 国际申请日: 2013 年 11 月 6 日 (06.11.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210468283.3 2012 年 11 月 19 日 (19.11.2012) CN

(71) 申请人: **江苏豪森药业股份有限公司 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: **兰炯 (LAN, Jiong)**; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。 **孙飘扬 (SUN, Piaoyang)**; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。 **陈磊 (CHEN, Lei)**; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。 **彭伟 (PENG, Wei)**; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。 **刘星 (LIU, Xing)**; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。 **董庆 (DONG, Qing)**; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: **北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.)**; 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

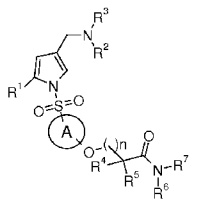
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) **Title**: PYRROLE SULFONAMIDE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD FOR SAME, AND MEDICAL APPLICATION THEREOF

(54) **发明名称** : 吡咯磺酰类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(I)

(57) **Abstract**: The present invention relates to a pyrrole sulfonamide derivative, a preparation method for same, and a medical application thereof. Specifically, the present invention relates to a novel pyrrole sulfonamide derivative as represented by formula (I), a preparation method for the derivative, a pharmaceutical composition comprising the derivative, and uses of same as therapeutic agents, and particularly as a gastric acid secretion inhibitor and potassium-competitive acid blockers (P-CABs), where each substituent of formula (I) is as defined in the description.

(57) **摘要**: 本发明涉及吡咯磺酰类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本发明涉及一种通式（I）所示的新的吡咯磺酰类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是作为胃酸分泌抑制剂和钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CABs）的用途，其中通式（I）的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2014/075575 A1

吡咯磺酰类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一类新的吡咯磺酰类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为胃酸分泌抑制剂和钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs)的中用途。

背景技术

消化性溃疡是一种常见病，不同时期、不同地区的发病率会有所不同，通常发病率约占人口总数的 10~20%。随着社会发展，人们生活方式的变化，因吸烟、饮酒、情绪紧张及药物刺激等引起的消化性溃疡发病率正逐渐增高，正在严重影响人们的工作和生活。现在医学界对其确切的发病机制还不清楚，但是抑制胃酸分泌已成为治疗此类疾病公认的首选方法。

自 1988 年第一个质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitors，PPIs)上市以来，至今全球已有数个 PPIs 产品上市。经过多年的临床应用，PPIs 已经成为治疗胃酸相关性疾病的首选药物。质子泵(Proton Pump)又称胃酸泵，其实质为 H^+/K^+-腺苷三磷酸酶（H^+/K^+-ATPase），是胃分泌 H^+的最终共同途径，它存在于胃壁细胞分泌小管的细胞膜上，借助 ATP 降解供能进行 H^+、K^+交换，特异性地将 H^+泵入胃腔，形成胃内强酸状态。质子泵是一种异质二聚体，由跨膜的 α 和 β 两个亚单位组成。α 亚基有 10 个螺旋跨膜片段(M1~M10)，主要负责酶的催化活性及提供 ATP 结合位点，同时也是阳离子的结合位点，亦称为催化亚基；酶的功能性表达则需要单次跨膜的 β 亚基参与。PPIs 均为弱碱、亲脂性化合物，能迅速穿过胃壁细胞膜，聚集在强酸性分泌小管中，在 H^+催化作用下转化为次磺酰胺类化合物，与 H^+/K^+-ATPase 跨膜区半胱氨酸残基上的巯基共价结合形成二硫键，使质子泵失活，从而抑制中枢或外周介导的胃酸分泌。

第一代 PPIs 对基础、夜间胃酸和五肽胃泌素、试餐等刺激的胃酸分泌有明显的抑制作用。但因在药动学及药效学方面的局限性，包括生物利用度、给药时间对药效的影响、夜间酸突破起效慢、酸性条件下不稳定(经常需配制成肠制剂，这种情况下需要数小时才能表现出效果)、对 CYP450 酶的依赖性(不同患者之间的 PPIs 血药浓度存在巨大差异，可能导致不同患者间抑酸效果的巨大差异)等因素，影响了治疗效果与临床应用。与第一代 PPIs 相比，新一代 PPIs 在治疗胃食管返流病(Gastroesophageal Reflux Disease，GERD)及其他酸相关性疾病时具有明显优势。

钾竞争性酸阻滞剂(Potassium-Competitive Acid Blockers, P-CABs) 作为一类新型抑酸剂，通过竞争性地结合 H^+而抑制 H^+/K^+-ATPase 的活性，其作用机制明显不

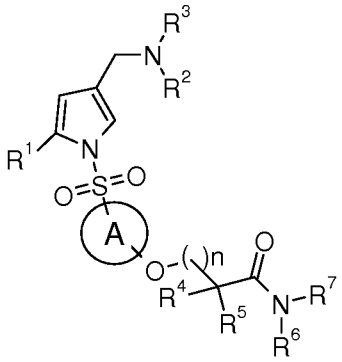
同于上述 PPIs，因此可称为酸泵阻滞剂。P-CABs 具有亲脂性、弱碱性、解离常数高和在低 pH 值时稳定的特点。在酸性环境下，P-CABs 立刻离子化，离子化形式通过离子型结合抑制 H^+/K^+-ATPase，阻止 H^+运送以及酸分泌到胃腔中，不需要集中于胃壁细胞的微囊和微管及酸的激活，能迅速升高胃内 pH 值，离解后酶活性恢复。人和动物口服后能吸收迅速，达到血浆浓度的峰值。临床和动物实验也表明，P-CABs 比 PPIs 或 H2 受体阻滞剂起效更快，升高 pH 的作用更强，其中部分 P-CABs 制剂已进入 II 期和 III 期临床研究。P-CABs 具备以下潜在优势：起效迅速，在 1 小时内就能达到最大效果；血药浓度与口服给药剂量线性相关，提示该类药物可以比较容易地达到最佳抑酸状态。

目前公开了一系列的钾竞争性酸阻滞剂(P-CABs)的专利申请，其中包括 WO2005041961、WO2006134460、WO2009041447 或 WO2010021149 等。

尽管目前已公开了一系列的钾竞争性酸阻滞剂(P-CABs)抑制剂，但仍需要开发新的具有更好的药效的化合物，经过不断努力，本发明设计具有通式(Ⅰ)所示的结构的化合物，并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(Ⅰ)

其中：

R^1 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子或烷基；

环 A 选自芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选

自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个环烷基或杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2。

优选的，R^1 选自 C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子或 C_1-C_{20} 烷基；

环 A 选自 6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_1-C_{20} 卤代烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_{20} 环烷基或含 3-20 个环原子的杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2。

进一步优选的，R^1选自C_3-C_6环烷基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基或5-6元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2选自氢原子、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基或5-6元杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^3选自氢原子或C_1-C_{20}烷基；

环A选自6-10元芳基或5-6元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

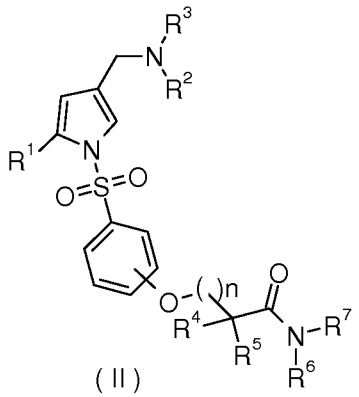
R^4或R^5各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_{20}烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基或5-6元杂芳基；

或者R^4和R^5形成一个C_3-C_6环烷基或含5-6个环原子的杂环基；

R^6或R^7各自独立地选自氢原子、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基或5-6元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基、含5-6个环原子的杂环基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n为0、1或2。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(Ⅱ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(II)

其中：

R^1 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自烷基；

R^3 选自氢原子或烷基；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个环烷基或杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2。

优选的，其中：R^1 选自 C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自 C_1-C_{20} 烷基；

R^3 选自氢原子或 C_1-C_{20} 烷基；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_1-C_{20} 卤代烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_{20} 环烷基或含 3-20 个环原子的杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、

氧代基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2。

进一步优选的，R^1 选自 C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 羟烷基、C_3-C_6 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基、5-6 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自 C_1-C_6 烷基；

R^3 选自氢原子或 C_1-C_6 烷基；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 卤代烷氧基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_6 环烷基或含 5-6 个环原子的杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 羟烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基、5-6 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为 6-14 元芳基或 C_3-C_{20} 环烷基，其中所述芳基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为苯基或环己烯基，其中所述苯基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其

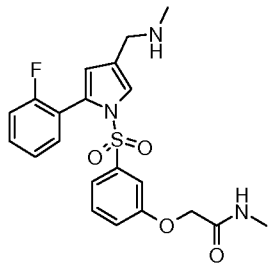
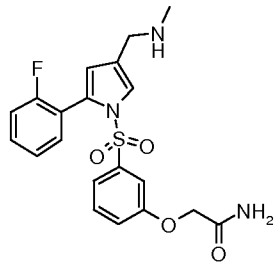
可药用的盐，其中 R^4 为氢原子。

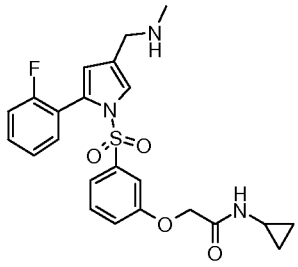
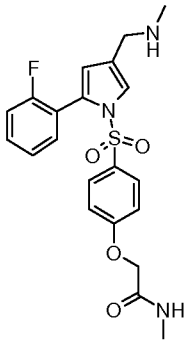
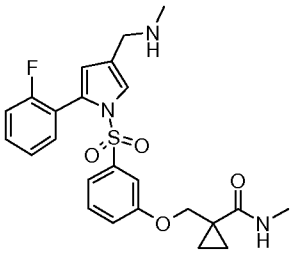
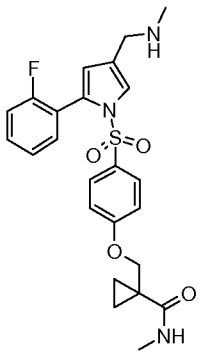
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^5 为氢原子。

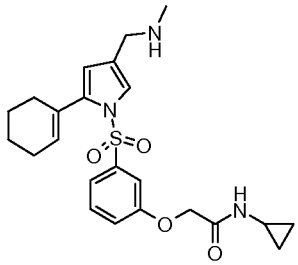
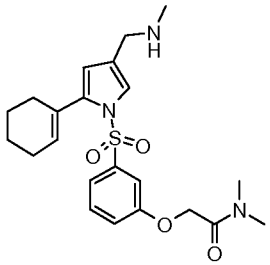
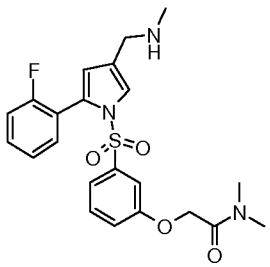
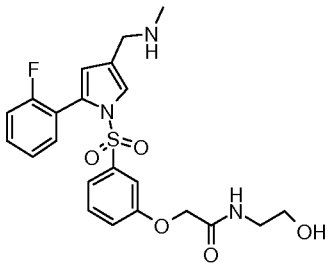
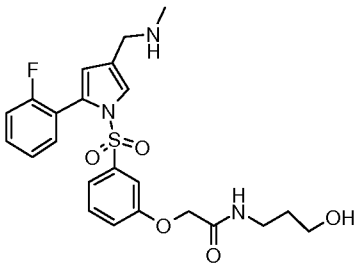
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_{20} 环烷基，优选为环丙基。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基或 C_3-C_{20} 环烷基，其中所述的烷基或环烷基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代。

本发明的典型化合物包括，但不限于：

实施例编号	化合物结构与命名
1	
	2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺
2	
	2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺

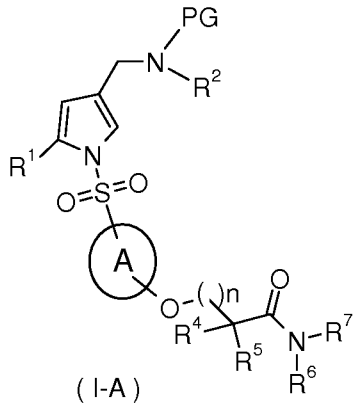
3	
	N-环丙基-2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺
4	
	2-(4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺
5	
	1-((3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲基环丙甲酰胺
6	
	1-((4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲基环丙甲酰胺

7	
	2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰)苯氧基)-*N*-环丙乙酰胺
8	
	2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N,N*-二甲基乙酰胺
9	
	2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1H 吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-N,N-二甲乙酰胺
10	
	2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1H-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-N-(2-羟乙基)乙酰胺
11	

	2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1H-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-N-(3-羟丙基)乙酰胺

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐。

本发明涉及一种通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(I-A)

其中：

R^1 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；优选地，R^2 为烷基；

环 A 选自芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；环 A 优选为芳基，更优选为苯基；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个环烷基或杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2；且

PG 为氨基保护基，优选叔丁氧羰基。

优选的，其中：R^1 选自 C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳

基或 5-14 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；优选地，R^2 为 C_1-C_{20} 烷基；

环 A 选自 6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；环 A 优选为 6-14 元芳基，更优选为苯基；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_1-C_{20} 卤代烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_{20} 环烷基或含 3-20 个环原子的杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2；且

PG 为氨基保护基，优选叔丁氧羰基。

进一步优选的，优选的，其中：R^1 选自 C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 羟烷基、C_3-C_6 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基、5-6 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 羟烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基、5-6 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；优选地，R^2 为 C_1-C_6 烷基；

环 A 选自 6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 羟烷基、C_3-C_6 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基、5-6 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；环 A 优选为 6-10 元芳基，更优选为苯基；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 卤代烷氧基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基；

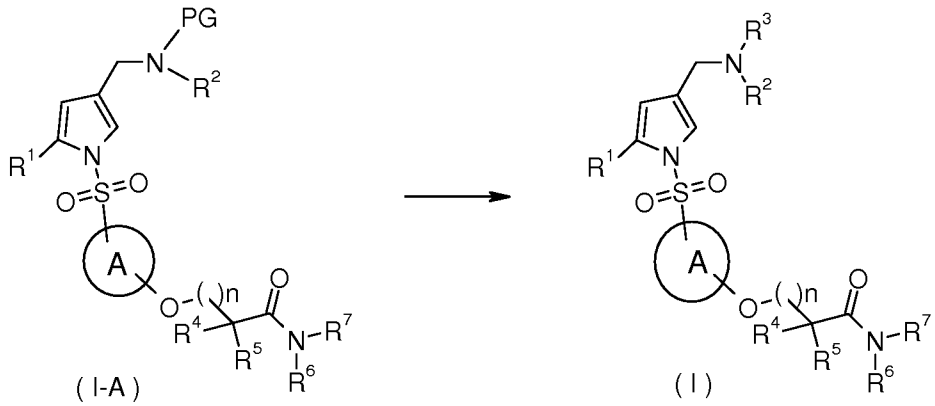
或者 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_6 环烷基或含 5-6 个环原子的杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 羟烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、含 5-6 个环原子的杂环基、6-10 元芳基、5-6 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2；且

PG 为氨基保护基，优选叔丁氧羰基。

本发明的另一方面涉及一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物在溶剂中，酸性条件下脱保护得到通式(I)化合物；

其中：PG 为氨基保护基，优选叔丁氧羰基；R^1～R^7 的定义如通式(I)中所定义，其中 R^3 优选为氢原子。

进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的如通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐及药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

本发明的另一方面涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备胃酸分泌抑制剂中的用途。

本发明的另一方面涉及一种抑制胃酸分泌的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为胃酸分泌抑制剂。

本发明的另一方面涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备 H^+/K^+-腺苷三磷酸酶(H^+/K^+-ATPase)抑制剂中的用途。

本发明的另一方面涉及一种抑制 H^+/K^+-腺苷三磷酸酶(H^+/K^+-ATPase)的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为 H^+/K^+-腺苷三磷酸酶(H^+/K^+-ATPase)抑制剂。

本发明的另一方面涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs)中的用途。

本发明的另一方面涉及一种竞争性酸阻滞钾离子的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合

物，其作为钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs)。

本发明还涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗或预防消化性溃疡，卓-艾(Zollinger-Ellison)综合征，胃炎，糜烂性食管炎，反流性食管炎，症状性胃食管反流疾病(症状性 GERD)，巴雷特(Barrett)食管炎，功能性消化不良，幽门螺旋杆菌感染，胃癌，胃 MALT 淋巴瘤，非甾体抗炎药(NSAIDs)引起的溃疡或手术后应激导致的胃酸过多或溃疡的药物中的用途；或者在制备抑制由于消化性溃疡、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激造成的上消化道出血的药物中的用途。其中消化性溃疡包括但不限于胃溃疡，十二指肠溃疡或吻合口溃疡；症状性胃食管反流疾病(症状性 GERD)包括但不限于非糜烂性的反流性疾病或无食管炎的胃食管反流疾病。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防消化性溃疡，卓-艾(Zollinger-Ellison)综合征，胃炎，糜烂性食管炎，反流性食管炎，症状性胃食管反流疾病(症状性 GERD)，巴雷特(Barrett)食管炎，功能性消化不良，幽门螺旋杆菌感染，胃癌，胃 MALT 淋巴瘤，非甾体抗炎药(NSAIDs)引起的溃疡或手术后应激导致的胃酸过多或溃疡的方法；或者抑制由于消化性溃疡、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激造成的上消化道出血的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。其中消化性溃疡包括但不限于胃溃疡，十二指肠溃疡或吻合口溃疡；症状性胃食管反流疾病(症状性 GERD)包括但不限于非糜烂性的反流性疾病或无食管炎的胃食管反流疾病。

本发明的另一方面涉及通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为治疗或预防消化性溃疡，卓-艾(Zollinger-Ellison)综合征，胃炎，糜烂性食管炎，反流性食管炎，症状性胃食管反流疾病(症状性 GERD)，巴雷特(Barrett)食管炎，功能性消化不良，幽门螺旋杆菌感染，胃癌，胃 MALT 淋巴瘤，非甾体抗炎药(NSAIDs)引起的溃疡或手术后应激导致的胃酸过多或溃疡的药物；或者作为抑制由于消化性溃疡、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激造成的上消化道出血的药物。其中消化性溃疡包括但不限于胃溃疡，十二指肠溃疡或吻合口溃疡；症状性胃食管反流疾病(症状性 GERD)包括但不限于非糜烂性的反流性疾病或无食管炎的胃食管反流疾病。

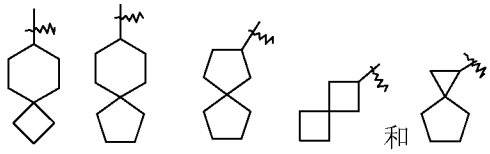
发明的详细说明

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

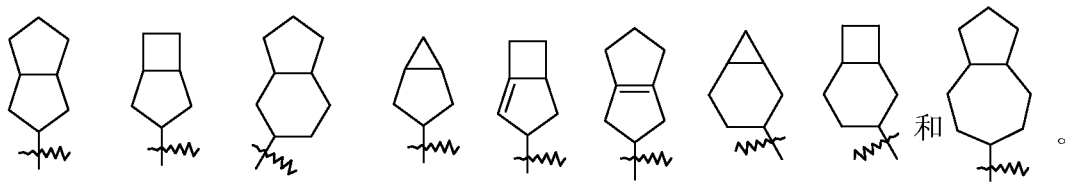
“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子，最优选环烷基环包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环己烯基。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

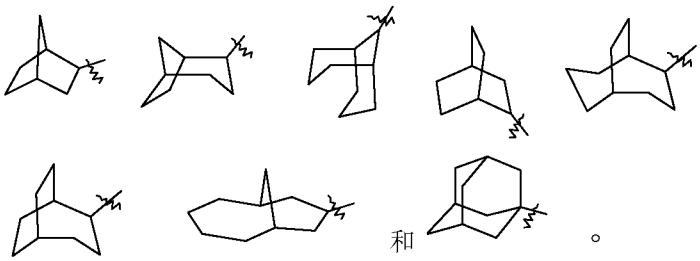
“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含


和 。

“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含


和 。

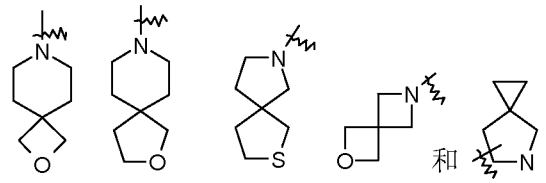
“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含


和 。

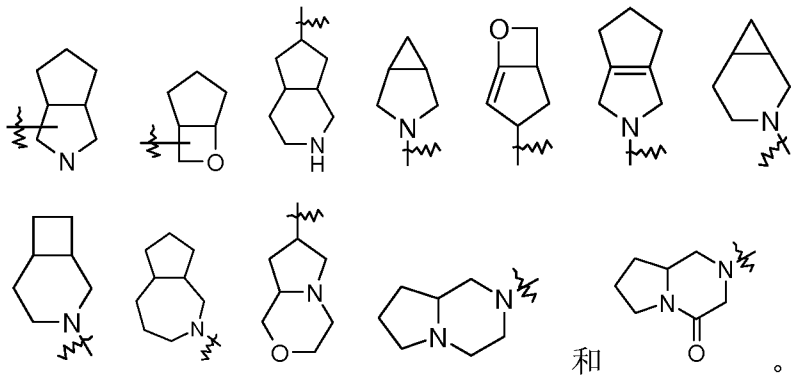
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1～4 个是杂原子，更优选杂环基环包含 3 至 10 个环原子，更优选杂环基环包含 5 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢呋喃基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

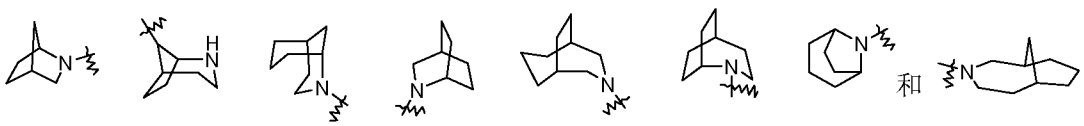
“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实施例包含


和

“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含

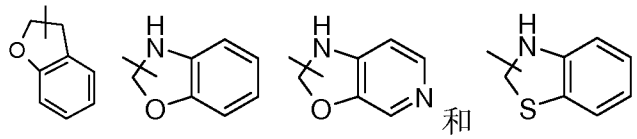

和

“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实施例包含：


和

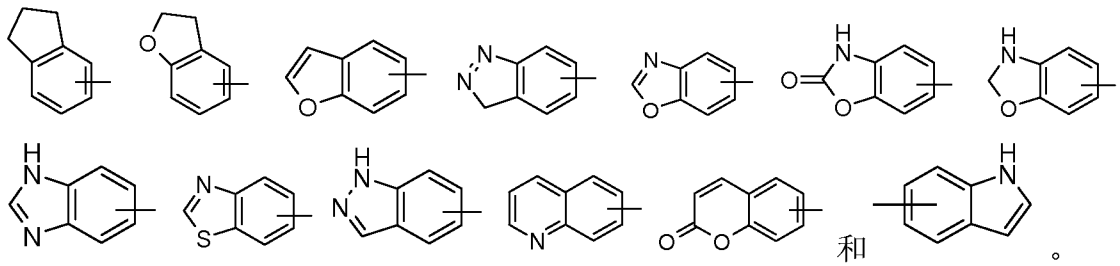
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一

起的环为杂环基，非限制性实施例包含：


和

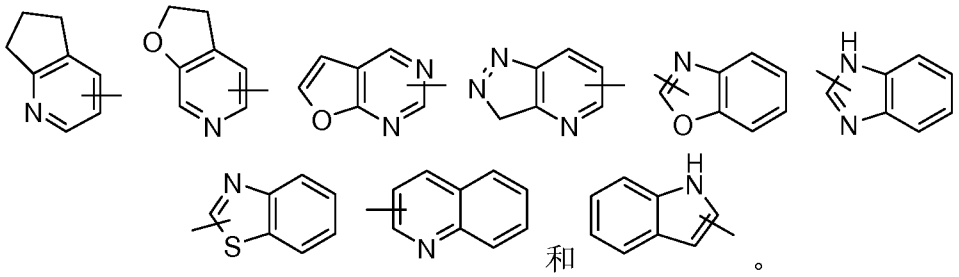
等。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，更优选苯基和萘基，最优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含：


和 。

芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“杂芳基”指具有1至4个杂原子作为环原子，其余的环原子为碳的5至14元芳基，其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为5至10元。杂芳基优选为是5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含：


和 。

杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧

基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“烷氧基” 指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基的定义如上所述。

“羟基”指-OH 基团。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH_2。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO_2。

“苄基”指-CH_2-苯基。

“氧代基”指=O。

“羧基”指-C(O)OH。

“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或(环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯甲酰基、芳烷基羰基、芳烷氧基羰基、三苯甲基、邻苯二甲酰基、N,N-二甲基氨基亚甲基、取代的甲硅烷基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。氨基保护基优选为叔丁氧羰基。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发

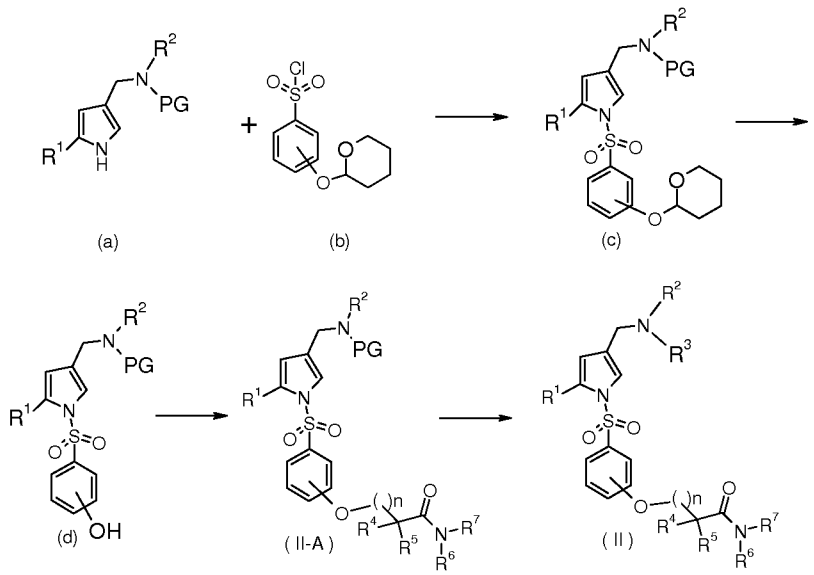
挥生物活性。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的合成目的，本发明采用如下合成技术方案：

本发明通式(Ⅱ)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

方案一：

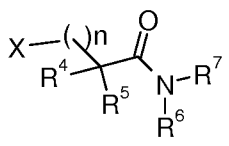


吡咯类化合物(a)与苯磺酰氯(b)在碱性条件下溶剂中发生亲和取代反应，得到苯磺酰基取代的吡咯类化合物(c)；化合物(c)在酸性条件下溶剂中脱保护得到化合物(d)；

化合物（d）与卤代酰胺化合物在碱性条件下溶剂中发生亲和反应，得到苯磺酰基取代的吡咯类化合物(Π-A)；或者化合物（d）与羟基取代的酰胺化合物于溶剂中经催化剂催化进行缩合反应得到苯磺酰基取代的吡咯类化合物(Π-A)；

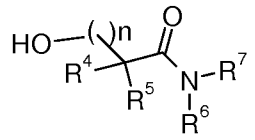
苯磺酰基取代的吡咯类化合物(Π-A)在酸性条件下溶剂中脱保护得到通式(Ⅱ)化合物。其中 n，R^1～R^7 的定义如通式(Π)化合物中所述，其中 R^3 优选为氢原子；PG 为氨基保护基，优选为叔丁氧羰基。

卤代酰胺化合物结构如下：



，其中 X 为卤素，n，R^4～R^7 的定义如通式(Π)化合物中所述；

羟基取代的酰胺化合物结构如下：



，其中 n，R^4～R^7的定义如通式(Π)化合物中所述。

提供酸性条件的试剂包括但不限于三氟醋酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯。

还原剂包括但不限于硼氢化钠，三乙酰氧基硼氢化钠，腈基硼氢化钠或氢化铝锂。

所用溶剂包括但不限于：四氢呋喃、二氯甲烷、1,4-二氧六环、水、甲醇、乙醇、二甲基亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(*DMSO-d6*)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)，化学位移是以 10^{-6}(ppm)作为单位给出。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商：Thermo, 型号：Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm～0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm 硅胶板。

柱层析一般使用烟台黄海 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co.KG，Acros Organnics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中如无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温。

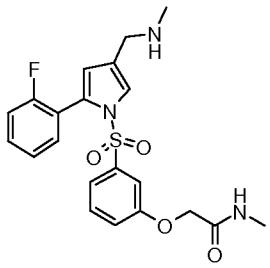
室温为最适宜的反应温度，温度范围是 20℃～30℃。

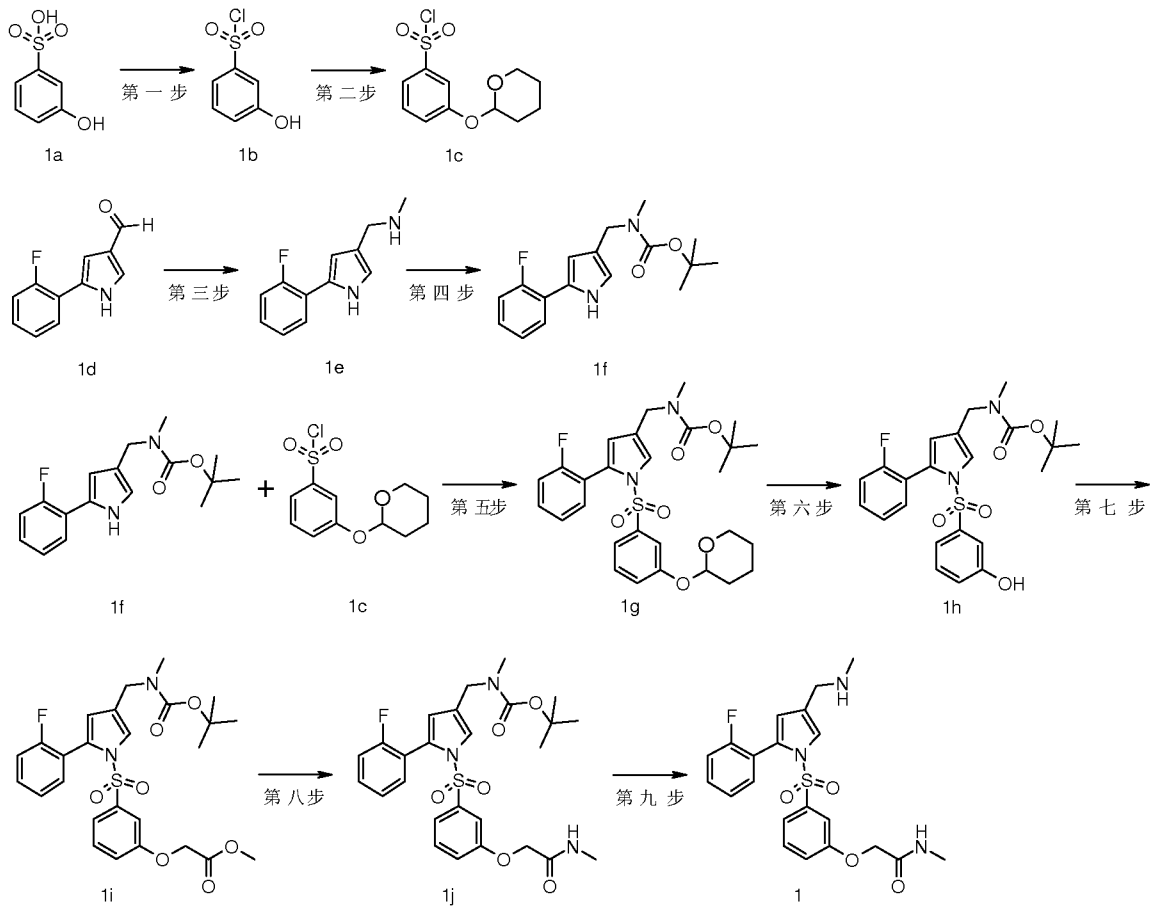
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：石油醚和乙酸乙酯体系，D：丙酮，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：正己烷和丙酮体系，D：正己烷，E：乙酸乙酯，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

实施例 1

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺





第一步

3-羟基苯基-1-磺酰氯

将3-羟基苯磺酸 1a (5.6 g，0.03 mol，采用公知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 1984, 49(25), 4917-4923”制备而得)溶解于60 mL亚硫酰氯中，加入0.25 mL的*N,N*-二甲基甲酰胺，搅拌均匀，加热至60℃搅拌反应5小时。反应液减压浓缩，向所得残余物中加入100 mL水，用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残余物，得到标题产物3-羟基苯基-1-磺酰氯 1b (1.6 g，浅红色油状物)，产率：76%。

第二步

3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基-1-磺酰氯

将3-羟基苯基-1-磺酰氯 1b (1.0 g，5.2 mmol)、3,4-二氢-2*H*-吡喃(0.87 g，10 mmol)和4-甲基苯磺酸吡啶(100 mg，0.4 mmol)溶解于100 mL二氯甲烷中，搅拌反应1小时。反应液减压浓缩，向所得残余物中加入100 mL水，用二氯甲烷萃取(100 mL×3)，合并有机相，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(100 mL)，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残余物，得到标题产物3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基-1-磺酰氯 1c (1.18 g，无色油状物)，产率：83%。MS m/z (ESI): 193.1 [M-83]

第三步

1-(5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

将 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛 1d (1.89 g，10 mmol，采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry,* 2012, 55(9), 4446-4456 制备而得)溶解于 20 mL 甲胺中，搅拌反应 1 小时，加入硼氢化钠(1.14 g，30 mmol)，继续搅拌 1 小时。向反应液中加入 10 mL 水，反应液减压浓缩，得到标题产物 1-(5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 1e (2.0 g，黄色油状物)，直接用于下步反应。

第四步

((5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将 1-(5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 1e (4.2 g，20.6 mmol)、二碳酸二叔丁酯(9 g，41.2 mmol)和 11 mL 三乙胺溶解于 50 mL 二氯甲烷中，搅拌反应 2 小时。向反应液中加入 40 mL 饱和氯化铵溶液，用二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1f (4.92 g，红色固体)，产率：94%。

MS m/z (ESI): 249.2 [M-55]

第五步

((5-(2-氟苯基)-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1f (0.45 g，1.5 mmol)溶解于 10 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，冰浴冷却反应液温度至 0℃，加入氢化钠(180 mg，60%)，搅拌反应 1 小时，再加入 3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基-1-磺酰氯 1c (0.82 g，3.0 mmol)，继续搅拌 15 分钟。撤去冰浴，用饱和氯化铵溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1g (0.45 g，红色油状物)，产率：56%。

第六步

((5-(2-氟苯基)-1-((3-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1g (0.45 g，0.83 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中，加入对甲苯磺酸(16 mg，0.08 mmol)，加毕，搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((3-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1h (0.35 g，红色油状物)，产率：92%。

MS m/z (ESI): 405.1 [M-55]

第七步

2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸甲酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1h (100 mg，0.22 mmol)、溴乙酸甲酯(40 mg，0.26 mmol)和碳酸钾(45 mg，0.33 mmol)加入到 5 mL 乙腈中，加毕，加热至 50℃搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸甲酯 1i (110 mg，黄色油状物)，直接用于下步反应。

第八步

((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-(甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸甲酯 1i (110 mg，0.20 mmol)加入到 10 mL 甲胺甲醇溶液(33%)中，加热至 40℃搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-(甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1j (60 mg，黄色油状物)，直接用于下步反应。

第九步

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺

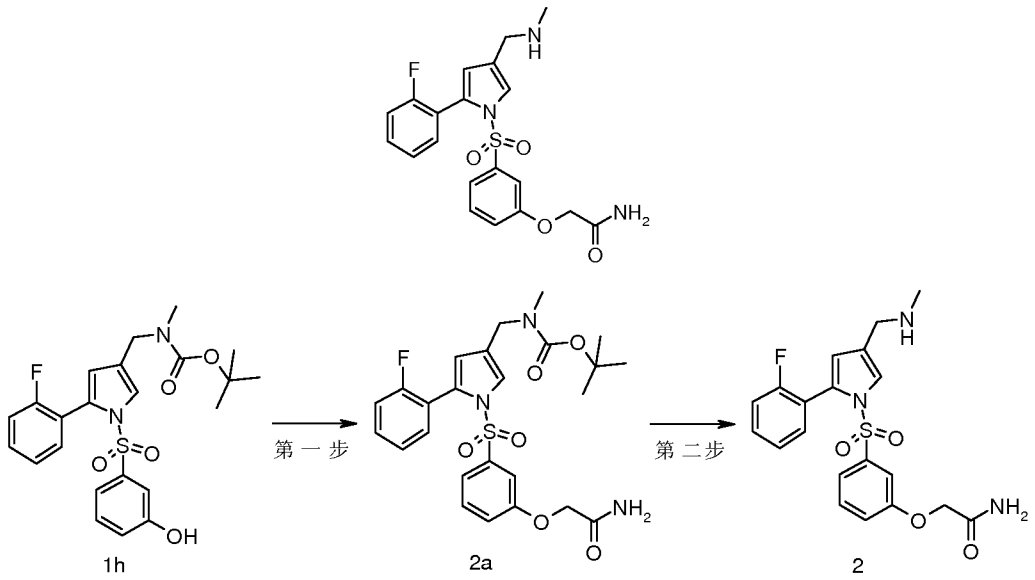
将((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-(甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1j (60 mg，0.11 mmol)溶解于 8 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，加毕，搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取(30 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺 1 (15 mg，黄色油状物)，三步产率：16%。

MS m/z (ESI): 432.4 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.61 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 6.93-6.94 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

实施例 2

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺



第一步

((1-((3-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1h (100 mg，0.22 mmol)溶解于 10 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯(215 mg，0.66 mmol)和 2-溴乙酰胺(61 mg，0.44 mmol)，加毕，搅拌反应 16 小时。反应液中加入 50 mL 水，用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物((1-((3-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2a (100 mg，黄色油状物)，产率：90%。

MS m/z (ESI): 462.2 [M+1]

第二步

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺

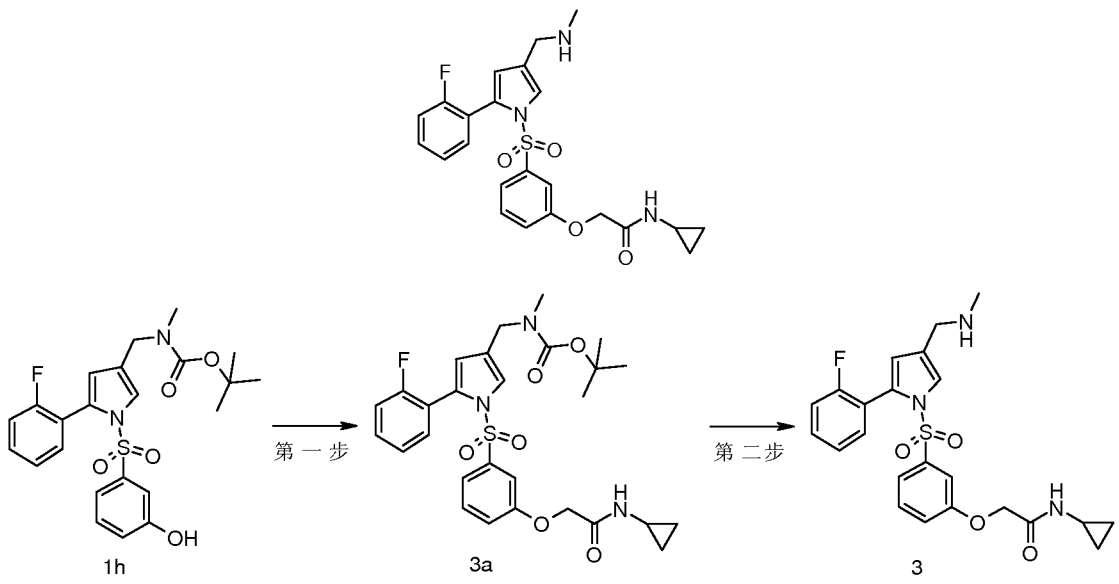
将((1-((3-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2a (100 mg，0.19 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，冰浴冷却，滴加 5 mL 三氟乙酸，加毕，搅拌反应 2 小时。向反应液中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺 2 (60 mg，黄色油状物)，产率：75%。

MS m/z (ESI): 418.2 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.33 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.52 (br, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.84 (br, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)

实施例 3

N-环丙基-2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺



第一步

((1-((3-(2-(环丙基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1h (100 mg，0.22 mmol)溶解于 20 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯(215 mg，0.66 mmol)和 2-溴-*N*-环丙基-乙酰胺(61 mg，0.34 mmol，采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 1987, 30(1), 20-24”制备而得)，加毕，搅拌反应 16 小时。反应液中加入 50 mL 水，用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物((1-((3-(2-(环丙基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3a (100 mg，黄色油状物)，直接用于下步反应。

第二步

N-环丙基-2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺

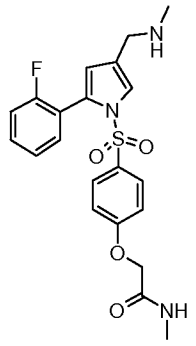
将((1-((3-(2-(环丙基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3a (122 mg，0.22 mmol)溶解于 8 mL 二氯甲烷中，冰浴冷却，滴加 2 mL 三氟乙酸，加毕，撤去冰浴，室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 *N*-环丙基-2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酰胺 3 (80 mg，无色油状物)，产率：80%。

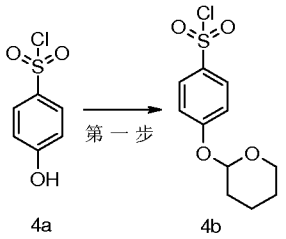
MS m/z (ESI): 458.2 [M+1]

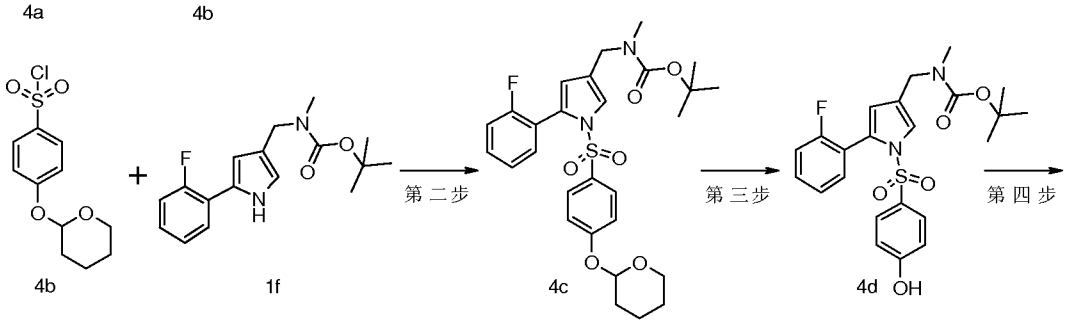
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.42 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 4H), 6.98-6.99 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.72-2.75 (m, 1H), 0.76-0.78 (m, 2H), 0.57-0.58 (m, 2H)

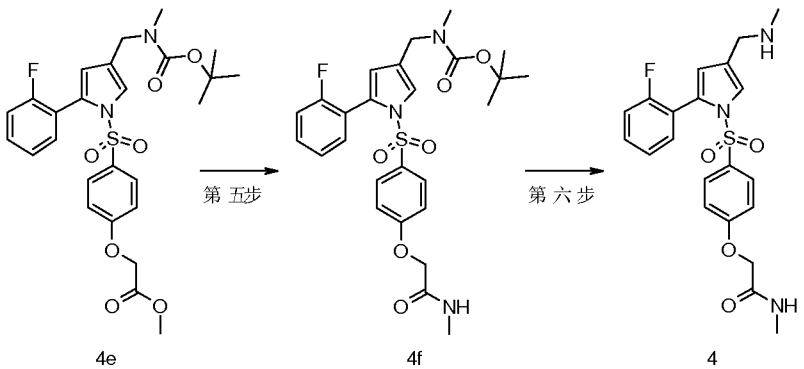
实施例 4

2-(4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺









第一步

4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧代)苯-1-磺酰氯

将4-羟基苯基-1-磺酰氯 4a (4.0 g，20.8 mmol，采用公知的方法“*Przemysl Chemiczny,* 1980, 59(9), 495-498”制备而得)溶解于150 mL二氯甲烷中，加入3,4-二氢-2*H*-吡喃(3.5 g，41.5 mmol)和4-甲基苯磺酸吡啶(400 mg，1.6 mmol)，搅拌

反应1小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物，得到标题产物4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧代)苯-1-磺酰氯 4b (3.5g，无色油状物)，产率：60%。

第二步

((5-(2-氟苯基)-1-((4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧代)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1f (100 mg，0.33 mmol)溶解于 3 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，冰浴冷却反应液温度至 0℃，加入氢化钠(66 mg，60%)和 4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧代)苯-1-磺酰氯 4b (182 mg，0.66 mmol)，撤去冰浴，搅拌反应 1 小时。用饱和氯化铵溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧代)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4c (115 mg，无色油状物)，产率：65%。

MS m/z (ESI): 445.2 [M-99]

第三步

((5-(2-氟苯基)-1-((4-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧代)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4c (2.3 g，4.28 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中，加入对甲苯磺酸(148 mg，0.86 mmol)，加毕，搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((4-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4d (2.0 g，无色油状物)，产率：80%。

MS m/z (ESI): 405.1 [M-55]

第四步

2-(4-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸甲酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((4-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4d (100 mg，0.22 mmol)溶解于 3 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入溴乙酸甲酯(40 mg，0.26 mmol)和碳酸钾(45 mg，0.33 mmol)，加毕，加热至 60℃搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(4-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸甲酯 4e (100 mg，黄色油状物)，直接用于下步反应。

第五步

((5-(2-氟苯基)-1-((4-(2-(甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲

基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将2-(4-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸甲酯 4e (100 mg，0.19 mmol)加入到 5 mL 甲胺甲醇溶液(33%)中，加热至 40℃搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((4-(2-(甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4f (100 mg，黄色油状物)，直接用于下步反应。

第六步

2-(4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺

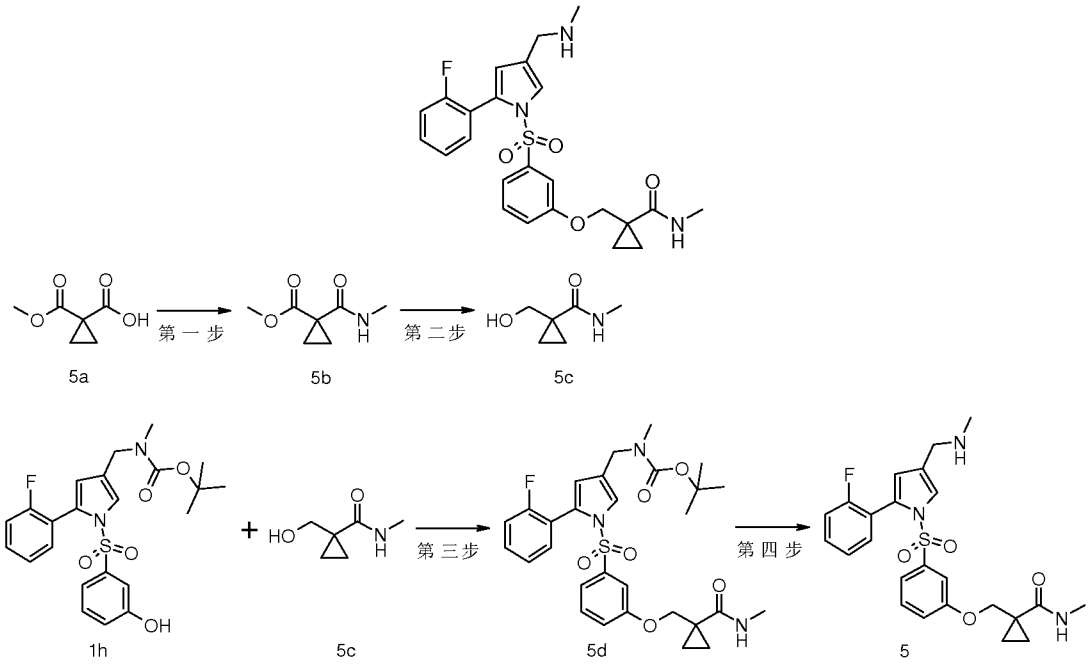
将((5-(2-氟苯基)-1-((4-(2-(甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4f (100 mg，0.19 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入 1 mL 三氟乙酸，加毕，搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取(20 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物2-(4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺 4 (15 mg，无色油状物)，三步产率：16%。

MS m/z (ESI): 432.3 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (s,1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.00-7.17 (m,5H), 6.32 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

实施例 5

1-((3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲基环丙甲酰胺



第一步

1-(甲基氨基甲酰基)环丙羧酸甲酯

将 1-(甲氧羰基)环丙羧酸 5a (2.5 g，13.9 mmol，采用公知的方法“*Tetrahedron Letters,* 1987, 28(36), 4225-4228”制备而得)溶解于 20 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入盐酸甲胺(1.4 g，20.8 mmol)、 *N,N*-二异丙基乙胺(5.4 g，41.7 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(7.9 g，20.8 mmol)，加毕，搅拌反应 3 小时。向反应液中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取(40 mL×3)，合并有机相，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(甲基氨基甲酰基)环丙羧酸甲酯 5b (700 mg，无色油状物)，产率：32%。

第二步

1-(羟甲基)-*N*-甲基环丙羧酸甲酯

干冰丙酮浴下，将 1-(甲基氨基甲酰基)环丙羧酸甲酯 5b (942 mg，6 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中，加入二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液(1 M，18 mL)，加毕，搅拌反应 1 小时，加入 3 mL 水，撤去干冰丙酮浴，反应液于室温下继续搅拌 1 小时。过滤反应液，滤液减压浓缩得到标题产物 1-(羟甲基)-*N*-甲基环丙羧酸甲酯 5c (800 mg，黄色固体)，直接用于下步反应。

第三步

((5-(2-氟苯基)-1-((3-((1-(甲基氨基甲酰基)环丙基)甲氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1h (100 mg，0.22 mmol)、1-(羟甲基)-*N*-甲基环丙羧酸甲酯 5c (47 mg，0.33 mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(150 mg，0.65 mmol)和三苯基膦(171 mg，0.65 mmol)加入到 3 mL 二氯甲烷中，加毕，搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((3-((1-(甲基氨基甲酰基)环丙基)甲氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 5d (100 mg，黄色油状物)，产率：81%。

MS m/z (ESI): 472.3 [M-99]

第四步

1-((3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲基环丙甲酰胺

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-((1-(甲基氨基甲酰基)环丙基)甲氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 5d (100 mg，0.18 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入 1 mL 三氟乙酸，加毕，搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取(20 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-((3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲

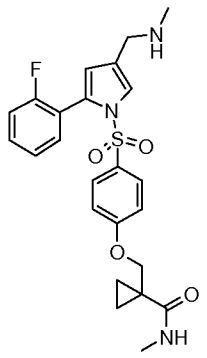
基环丙甲酰胺 5 (20 mg，黄色油状物)，产率：24%。

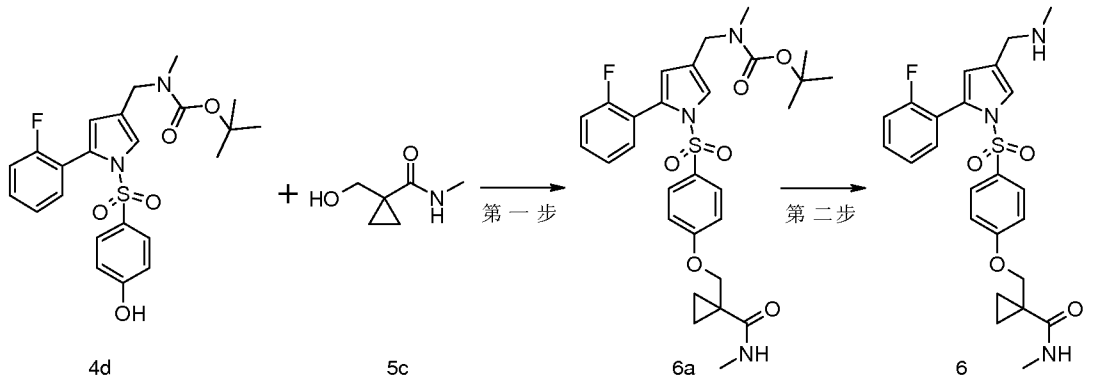
MS m/z (ESI): 472.2 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (s,1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.34-7.38 (dd, 1H), 7.05-7.21 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.31-6.33 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.49 (m, 3H), 1.21-1.25 (m, 2H), 0.88-0.90 (m, 2H)

实施例 6

1-((4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲基环丙甲酰胺





第一步

((5-(2-氟苯基)-1-((4-((1-(甲基氨基甲酰基)环丙基)甲氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((4-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4d (100 mg，0.22 mmol)、1-(羟甲基)-*N*-甲基环丙羧酸甲酯 5c (47 mg，0.33 mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(150 mg，0.65 mmol)和三苯基膦(171 mg，0.65 mmol)加入到 3 mL 二氯甲烷中，加毕，搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((4-((1-(甲基氨基甲酰基)环丙基)甲氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 6a (100 mg，黄色油状物)，产率：81%。

MS m/z (ESI): 472.2 [M-99]

第二步

1-((4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲

基环丙甲酰胺

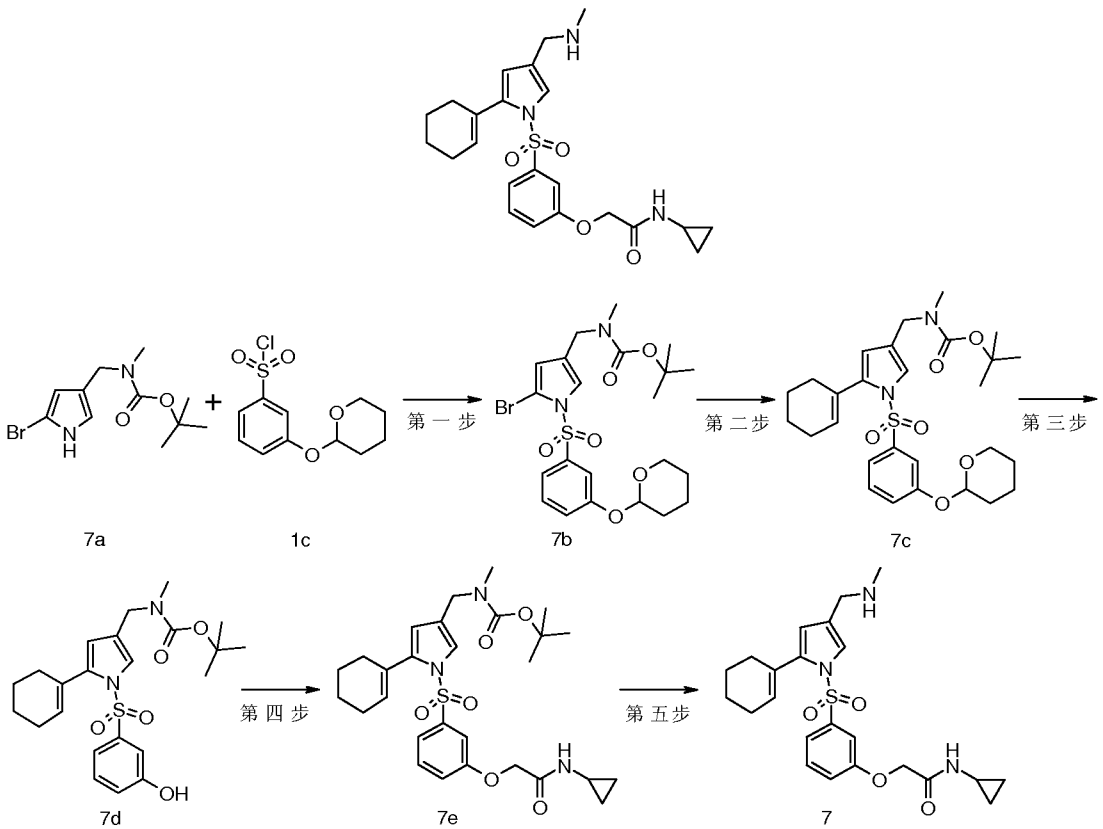
将((5-(2-氟苯基)-1-((4-((1-(甲基氨基甲酰基)环丙基)甲氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 6a (100 mg，0.18 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入 1 mL 三氟乙酸，加毕，搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取(20 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-((4-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-*N*-甲基环丙甲酰胺 6 (30 mg，黄色油状物)，产率：37%。

MS m/z (ESI): 472.3 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.10-7.14 (dd, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.29-6.31 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (m, 3H), 1.17-1.20 (m, 2H), 0.85-0.88 (m, 2H)

实施例 7

2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰)苯氧基)-*N*-环丙乙酰胺



第一步

((5-溴-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-溴-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7a (632 mg，2.2 mmol，采

用公知的方法“专利 WO2007026916”制备而得)溶解于 25 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，冰浴冷却反应液温度至 0℃，加入氢化钠(218 mg，60%)，搅拌反应 1 小时，再加入 3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基-1-磺酰氯 1c (500 mg，1.8 mmol)，继续搅拌 20 分钟。撤去冰浴，用饱和氯化铵溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(50 mL×4)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-溴-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7b (770 mg，无色油状物)，产率：80%。

MS m/z (ESI): 388.0 [M-141]

第二步

((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-溴-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7b (770 mg，1.5 mmol)、2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷 (394 mg，1.4 mmol，采用公知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124(27), 8001-8006”制备而得)、[1,1’-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(53 mg，0.07 mmol)和碳酸钾 (401 mg，2.9 mmol)依次加入到 15 mL 的乙二醇二甲醚和水(V/V=3:1)混合溶剂中，加毕，加热至 100℃，搅拌反应 10 小时。向反应液中加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×4)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7c (554 mg，浅黄色油状物)，产率：72%。

MS m/z (ESI): 389.0 [M-141]

第三步

((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-羟苯基)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7c (600 mg，1.1 mol)溶解于 50 mL 二氯甲烷中，加入对甲苯磺酸(195 mg，1.1 mmol)，加毕，搅拌反应 3 小时。向反应液中加入 50 mL 饱和氯化钠溶液，分液，水相用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-羟苯基)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7d (384 mg，无色油状物)，产率：76%。

MS m/z (ESI): 389.0 [M-140]

第四步

((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-(2-(环丙基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-羟苯基)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7d (100 mg，0.22 mmol)溶解于 20 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯 (146 mg，0.45 mmol)和 2-溴-*N*-环丙基-乙酰胺 (79 mg，0.45 mmol，采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 1987, 30(1), 20-24”制备而得)，加毕，搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-(2-(环丙基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7e (117 mg，浅黄色油状物)，产率：98%。

MS m/z (ESI): 486.3 [M-55]

第五步

2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰)苯氧基)-*N*-环丙乙酰胺

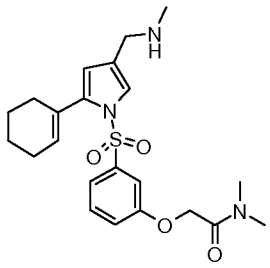
将((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-(2-(环丙基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7e (97 mg，0.22 mmol)溶解于 8 mL 二氯甲烷中，冰浴冷却，滴加 2 mL 三氟乙酸，加毕，撤去冰浴，室温搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7~8，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰)苯氧基)-*N*-环丙乙酰胺 7 (67 mg，浅黄色油状物)，产率：85%。

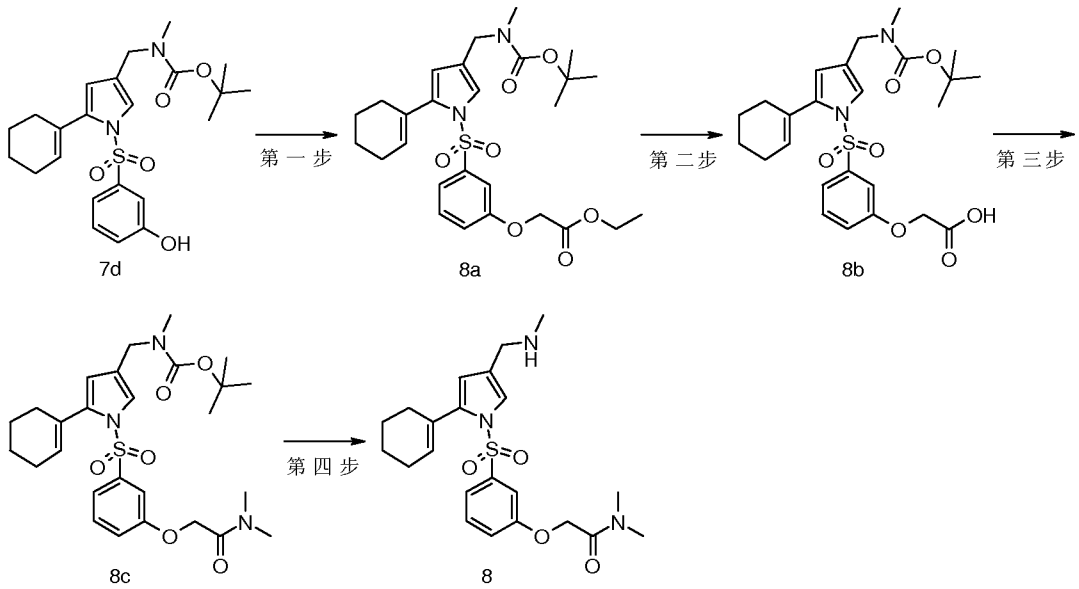
MS m/z (ESI): 444.4 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 0.74 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)

实施例 8

2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N,N*-二甲基乙酰胺





第一步

2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(环己-1-烯-1-基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸乙酯

将((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-羟苯基)磺酰)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7d (100 mg，0.22 mmol)溶解于 20 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯 (146 mg，0.45 mmol)和溴乙酸乙酯(102 mg，0.67 mmol)，加毕，搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(环己-1-烯-1-基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸乙酯 8a (99 mg，浅黄色油状物)，产率：81%。

MS m/z (ESI): 477.2 [M-55]

第二步

2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(环己-1-烯-1-基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸

将 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(环己-1-烯-1-基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)醋酸乙酯 8a (97 mg，0.18 mmol)和氢氧化锂 (100 mg，4.2 mmol)加入到 25 mL 四氢呋喃和水的混合溶剂中(V:V=1:1)，加毕，搅拌反应 1 小时。反应液用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(环己-1-烯-1-基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸 8b (69 mg，无色油状物)，产率：75%。

MS m/z (ESI): 449.0 [M-55]

第三步

((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(环己-1-烯-1-基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸 8b (69 mg，0.14 mmol)溶解于 15 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入乙醇胺 (16.7 mg，0.27 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (104 mg，0.27 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺 (53 mg，0.41 mmol)，加毕，搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 8c (55 mg，无色油状物)，产率：76%。

MS m/z (ESI): 476.3 [M-55]

第四步

2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N,N*-二甲基乙酰胺

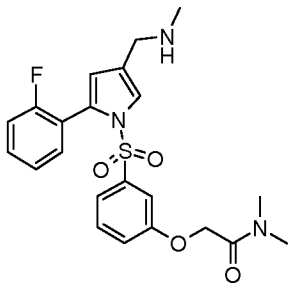
将((5-(环己-1-烯-1-基)-1-((3-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 8c (69 mg，0.13 mmol)溶解于 8 mL 二氯甲烷中，冰浴冷却，滴加 2 mL 三氟乙酸，加毕，撤去冰浴，室温搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7~8，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-(3-((2-(环己-1-烯-1-基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N,N*-二甲基乙酰胺 8 (39 mg，无色油状物)，产率：69%。

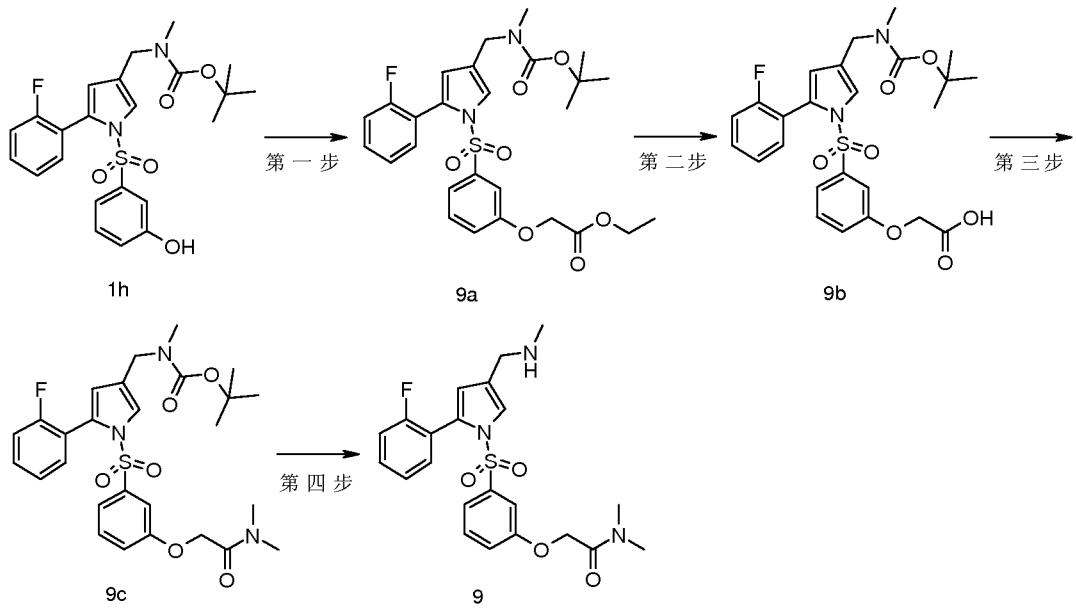
MS m/z (ESI): 432.5 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.68 (m, 4H)

实施例 9

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H* 吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N,N*-二甲乙酰胺





第一步

2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸乙酯

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-羟苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1h (100 mg，0.22 mmol)溶解于 20 mL 的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯(146 mg，0.45 mmol)和溴乙酸乙酯(102 mg，0.67 mmol)，加毕，搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸乙酯 9a (84 mg，褐色油状物)，产率：70%。

MS m/z (ESI): 491.3 [M-55]

第二步

2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸

将 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸乙酯 9a (170 mg，0.31 mmol)和氢氧化锂 (71 mg，3.0 mmol)加入到 20 mL 四氢呋喃和水的混合溶剂中(V:V=1:1)，加毕，搅拌反应 3 小时。滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 5，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸 9b (160 mg，黄色油状物)，直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 517.1 [M-1]

第三步

((1-((3-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲

基)(甲基) 氨基甲酸叔丁酯

将2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸 9b (170 mg，0.33 mmol)加入到甲胺的四氢呋喃溶液(2 N，5 mL)中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (104 mg，0.91 mmol)，加毕，搅拌反应 3 小时。反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯，分液，水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×1)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((1-((3-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基) 氨基甲酸叔丁酯 9c (50 mg，白色固体)，产率：28%。

MS m/z (ESI): 446.3 [M-99]

第四步

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H* 吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*,*N*-二甲乙酰胺

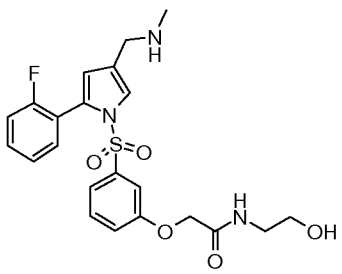
将((1-((3-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基) 氨基甲酸叔丁酯 9c (54 mg，0.10 mmol)溶解于 4 mL 二氯甲烷中，冰浴冷却，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N，4 mL)，加毕，撤去冰浴，室温搅拌反应 3 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7~8，加入 5 mL 水，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H* 吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*,*N*-二甲乙酰胺 9 (20 mg，黄色固体)，产率：45%。

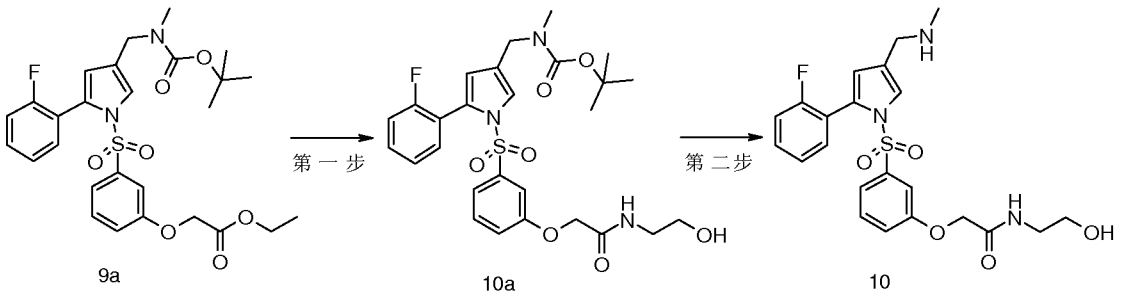
MS m/z (ESI): 446.2 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.43 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.97-7.14 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.69 (s, 1H)

实施例 10

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-(2-羟乙基)乙酰胺





第一步

((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-((2-羟乙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸乙酯 9a (100 mg，0.18 mmol)溶解于 10 mL 异丙醇中，加入 1 滴乙醇胺，加毕，加热至 50℃搅拌反应 24 小时。反应液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-((2-羟乙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 10a (85 mg，黄色固体)，产率：84%。

MS m/z (ESI): 462.3 [M-99]

第二步

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-(2-羟乙基)乙酰胺

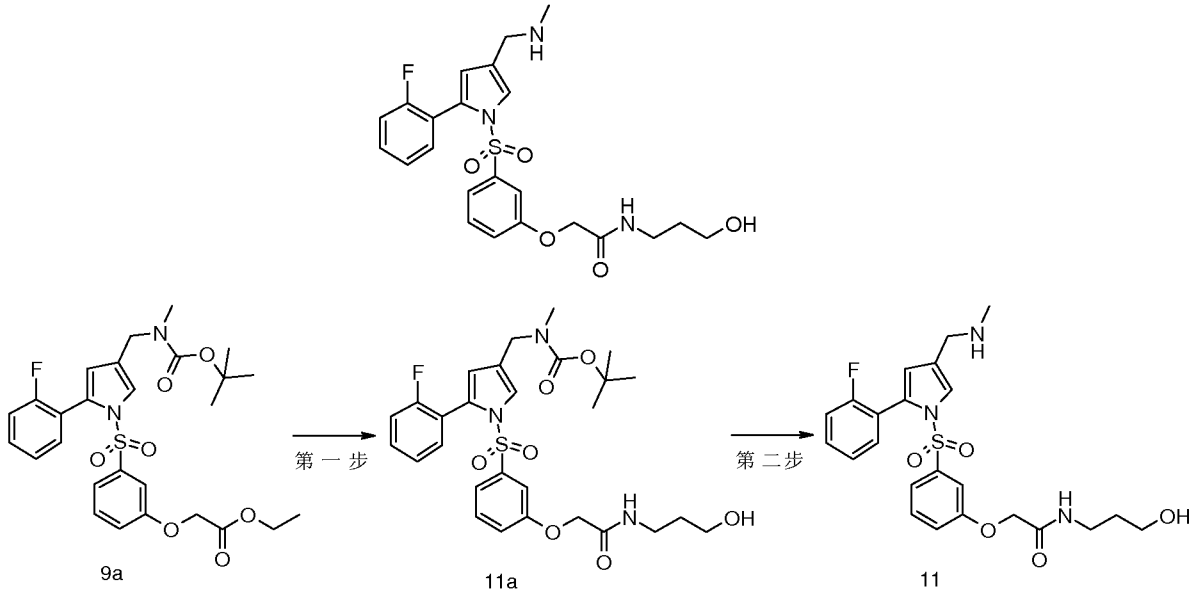
将((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-((2-羟乙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 10a (83 mg，0.15 mmol)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液中(4 N，20 mL)，加毕，搅拌反应 2 小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液 pH 为 7~8，用二氯甲烷萃取(50 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-(2-羟乙基)乙酰胺 10 (34 mg，黄色油状物)，产率：50%。

MS m/z (ESI): 462.3 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.43 (s, 3H), 3.06-3.31 (m, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.86 (br, 2H), 4.49 (br, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.94-7.13 (m, 3H), 7.13-7.37 (m, 3H), 7.39-7.60 (m, 2H), 7.67 (br, 1H), 8.18 (br, 1H)

实施例 11

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-(3-羟丙基)乙酰胺



第一步

((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-((3-羟丙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基) 氨基甲酸叔丁酯

将2-(3-((4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)-2-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)乙酸乙酯 9a (100 mg，0.18 mmol)溶解于 10 mL 异丙醇中，加入 2 滴丙醇胺，加毕，加热至 50℃搅拌反应 24 小时。反应液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-((3-羟丙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基) 氨基甲酸叔丁酯 11a (99 mg，浅黄色固体)，产率：96%。

MS m/z (ESI): 476.4 [M-99]

第二步

2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-(3-羟丙基)乙酰胺

将((5-(2-氟苯基)-1-((3-(2-((3-羟丙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)磺酰基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基) 氨基甲酸叔丁酯 11a (99 mg，0.17 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，冰浴冷却，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N，2 mL)，加毕，搅拌反应 3 小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液 pH 为 7~8，用二氯甲烷萃取(50 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-(3-((2-(2-氟苯基)-4-((甲氨基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)磺酰基)苯氧基)-*N*-(3-羟丙基)乙酰胺 11 (80 mg，浅黄色油状物)，产率：97%。

MS m/z (ESI): 476.1 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58 (br, 2H), 1.99 (br, 1H), 2.42 (br, 3H), 3.18 (br, 3H), 3.41 (br, 3H), 3.85 (br, 2H), 4.04 (br, 1H), 4.49 (br, 2H), 6.34 (m, 1 H), 6.99 (br, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.03 Hz, 2H), 7.30 (br, 1H), 7.50 (br, 2H), 7.66 (br, 1H), 8.22 (br, 1H)

测试例 1：

H^+/K^+-ATPase 生物学评价

下面的体外筛选试验是用来测定本发明化合物对于 H^+/K^+-ATPase 酶活性的抑制作用。

实验材料及仪器：

1、猪胃粘膜微粒体（富含 H^+/K^+-ATPase ）（自提）

2、ATP (sigma-aldrich, A1852-1VL)

3、孔雀石绿 (Malachite green) (sigma-aldrich，213020-25G)

4、钼酸铵 (Ammonium molybdate) (sigma-aldrich, 277908-5G)。

实验步骤简述如下：

一、试剂准备

1、化合物用 100%DMSO 配制成合适的浓度：10000，1000，100，10，1，0.1nM；

2、缓冲液 1：50 mmol/L HEPEs-Tris ,5 mmol/L 氯化镁, pH6.5；

3、缓冲液 2：50 mmol/L HEPEs-Tris ,5 mmol/L 氯化镁, pH6.5, 10 mmol/L 氯化钾, pH=6.5；

4、ATP:用缓冲液 1 稀释 ATP 至 2 mM；

5、孔雀石绿溶液：0.12% 孔雀石绿溶于 2.5 摩尔硫酸, 7.5%钼酸铵和 11%的 Tween 20 使用时按 100:25:2 比例混合；

6、猪胃粘膜微粒体（富含 H^+/K^+-ATPase），提取方法为蔗糖梯度离心：把猪胃用自来水清洗，浸入 3 mol/L 浓盐水 1-2 分钟，然后擦干。将胃粘膜分离，剁碎，然后悬于 0.25 mol/L 蔗糖，1 mmol/LEDTA，10 mmol/Ltris-HCl 溶液；匀浆处理(比例 100 g：330 mL，充分均匀完成后再加 300 mL)，将获得的匀浆在 20000G 离心 30 分钟，去除沉淀；取上清液在 100000G 离心 90 分钟，取沉淀；把沉淀悬于 0.25 mol/L 蔗糖溶液并在底部加入 0.25 mol/L 蔗糖加入 7.5%聚蔗糖，100000G 离心 5 小时。收集处于两液面层之间的物质，用 0.25 mol/L 蔗糖溶液边摇晃边清洗，获得的微粒体酶放置于-80℃保存备用。

二、实验过程：

向 79 μL 缓冲液 2 中加入 10 μL 的胃粘膜微粒体（H^+/K^+-ATPase ），再加入 1 μL 不同浓度的化合物溶液，然后加入 10 μL 2 mM 的 ATP 启动反应。在 37℃ 反应 30 分钟。加入 30 μL 孔雀石绿溶液终止反应，室温平衡 20 分钟，在 Victor3 酶标仪上 620 nm 处读 OD 值，计算化合物在不同浓度对 H^+/K^+-ATPase 的抑制率。

同时，以不加氯化钾的反应作为背景，在计算酶活性时减去。

化合物的 IC_{50} 值可通过不同浓度下的抑制率计算得出。

三、实验结果：化合物的 IC_{50} 值

化合物编号	IC_{50}(H^+/K^+-ATPase)/(nM)
实施例 1	21
实施例 4	63
实施例 5	81
实施例 6	106
实施例 7	95
实施例 10	49
实施例 11	61

结论：本发明化合物对 H^+/K^+-ATPase 具有明显的抑制活性。

测试例 2：

本发明化合物对幽门结扎型溃疡大鼠胃酸分泌的抑制效果测试

下面实验通过幽门结扎加以组胺盐酸促进大鼠胃酸分泌建立大鼠胃溃疡模型，评价受试化合物抑制胃酸分泌的作用。

2.1 实验动物和饲养条件：

SD雄性大鼠16只购自西普尔-必凯（批号：2008001621913），7周龄，体重250 g左右。4只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度23±1℃恒温，湿度50～60 %，自由进食进水。

2.2 实验药品和试剂：

实施例 1 化合物，以 0.5 % CMC-Na 配置为溶液/混悬液。

组胺二盐酸盐（规格：5 g，批号：F20100823，纯度 ≥99 %）、乌拉坦（规格：500 g，批号：F20110214，纯度 ≥98.0 %）与 NaOH 滴定标准液（规格：0.1025 mol/L，500 ml，批号：20120208，保质期至：20120407）均购自国药集团化学试剂有限公司。

2.3 实验方法：

大鼠禁食 4 小时左右，灌胃（i.g）给予 2 mg/kg 实施例 1 化合物或 0.5 %的 CMC-Na 后 1 小时内于腹腔注射 1.2 g/kg 乌拉坦，将大鼠麻醉后结扎幽门与十二指肠连接处，随后缝合肌肉皮肤，注射组胺二盐酸盐（30 mg /kg /10 ml），非模型组注射生理盐水，并于注射 3 小时后处死动物，取胃，收集胃容物。离心 4000 rpm ×5 分钟，吸取上清并准确计量每个样本体积，将一定量的胃酸样品稀释到检测体积后，用自动滴定仪采用 NaOH 标准液进行电位滴定，测定其含酸量，并根据该样品总体积计算组胺刺激后 3 小时的总酸值，与模型组减去非模型组基础胃酸值后，对比不同浓度各化合物抑制胃酸分泌的效果。

2.4．实验仪器

自动滴定仪：由上海雷磁公司提供，型号ZDJ-5，编号：640411120019。

冷冻离心机：Beckman Coulter，25R。

2.5．数据表达和统计学处理

胃酸滴定：各组内部采用 excel 软件求得均值（mean ± S.D.），将给药后各时间点胃酸总酸值度与模型组进行 t 检验，比较是否存在显著差异。

注射组胺盐酸后 3 h 内胃液总酸度值：

酸排出量（Acid output）(mmol/3 h)=胃酸总体积/滴定用胃酸体积×消耗 NaOH 标准液体积×NaOH 标准液浓度（0.1025mol/L）×1000

$$\text{胃酸分泌抑制率（I\%）} = \left[1 - \frac{\text{酸排出量（药物组－非模型组）}}{\text{酸排出量（模型组－非模型组）}}\right] \times 100\%$$

2.6 结果与讨论

实施例 1 化合物在给药 1 小时后能显著抑制幽门结扎胃溃疡大鼠 3 小时内胃酸分泌，即当给药剂量为 2 mg/kg 时，1 小时抑酸率为 89.3%，因此实施例 1 化合物的 1 小时抑酸效果显著。

测试例 3：

本发明化合物对幽门结扎型溃疡大鼠胃酸分泌的抑制效果测试

下面实验通过幽门结扎加以组胺盐酸促进大鼠胃酸分泌建立大鼠胃溃疡模型，评价受试化合物抑制胃酸分泌的作用。

3.1 实验动物和饲养条件：

SD雄性大鼠24只购自西普尔-必凯（批号：2008001621913），7周龄，体重250 g左右。4只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度23±1℃恒温，湿度50～60 %，自由进食进水。

3.2 实验药品和试剂：

实施例 1 化合物，以 0.5 % CMC-Na 配置为溶液/混悬液。

组胺二盐酸盐（规格：5 g，批号：F20100823，纯度 ≥99 %）、乌拉坦（规格：500 g，批号：F20110214，纯度 ≥98.0 %）与 NaOH 滴定标准液（规格：0.1025 mol/L，500 ml，批号：20120208，保质期至：20120407）均购自国药集团化学试剂有限公司。

3.3 实验方法：

大鼠禁食 24 小时以上，灌胃（i.g）给予 4 mg/kg 和 8 mg/kg 的实施例 1 化合物或 0.5 %的 CMC-Na 后 24 小时内于腹腔注射 1.2 g/kg 乌拉坦，将大鼠麻醉后结扎幽门与十二指肠连接处，随后缝合肌肉皮肤，注射组胺二盐酸盐（30 mg /kg /10 ml），非模型组注射生理盐水，并于注射 3 小时后处死动物，取胃，收集胃容物。离心 4000 rpm×10 分钟，吸取上清并准确计量每个样本体积，将一定量的胃酸样品稀释到检测体积后，用自动滴定仪采用 NaOH 标准液进行电位滴定，测定其含

酸量，并根据该样品总体积计算组胺刺激后 3 小时的总酸值，与模型组减去非模型组基础胃酸值后，对比不同浓度各化合物抑制胃酸分泌的效果。

3.4．实验仪器

自动滴定仪：由上海雷磁公司提供，型号ZDJ-5，编号：640411120019。

冷冻离心机：Beckman Coulter，25R。

3.5．数据表达和统计学处理

胃酸滴定：各组内部采用 excel 软件求得均值（mean ± S.D.），将给药后各时间点胃酸总酸值度与模型组进行 t 检验，比较是否存在显著差异。

注射组胺盐酸后 3 h 内胃液总酸度值：

酸排出量(mmol/3 h)=胃酸总体积/滴定用胃酸体积×消耗 NaOH 标准液体积×NaOH 标准液浓度（0.1025mol/L）×1000

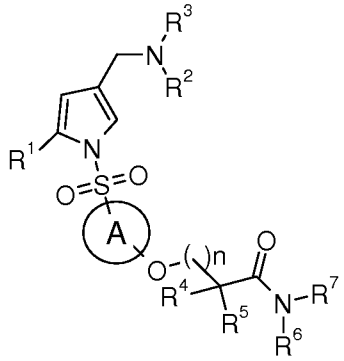
$$\text{胃酸分泌抑制率（I\%）} = \left[1 - \frac{\text{酸排出量（药物组－非模型组）}}{\text{酸排出量（模型组－非模型组）}}\right] \times 100\%$$

3.6 结果与讨论

实施例 1 化合物在给药 24 小时后能显著抑制幽门结扎胃溃疡大鼠 3 小时内胃酸分泌，即给药剂量 4 mg/kg 和 8mg/kg 时，24 小时的抑酸率分别为 89.6%和 99.4%，因此实施例 1 化合物的 24 小时长效抑酸效果显著。

权利要求书：

1、一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(I)

其中：

R^1 选自 C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子或 C_1-C_{20} 烷基；

环 A 选自 6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_1-C_{20} 卤代烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基；

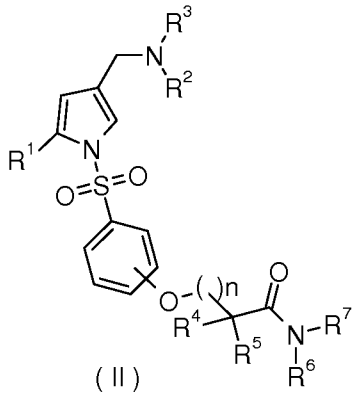
或者 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_{20} 环烷基或含 3-20 个环原子的杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、

氧代基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(Ⅱ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(Ⅱ)

其中：

R^1 选自 C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自 C_1-C_{20} 烷基；

R^3 选自氢原子或 C_1-C_{20} 烷基；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_1-C_{20} 卤代烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_{20} 环烷基或含 3-20 个环原子的杂环基；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为 6-14 元芳基或 C_3-C_{20} 环烷基，其中所述芳基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

4、根据权利要求 3 所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为苯基或环己烯基，其中所述苯基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

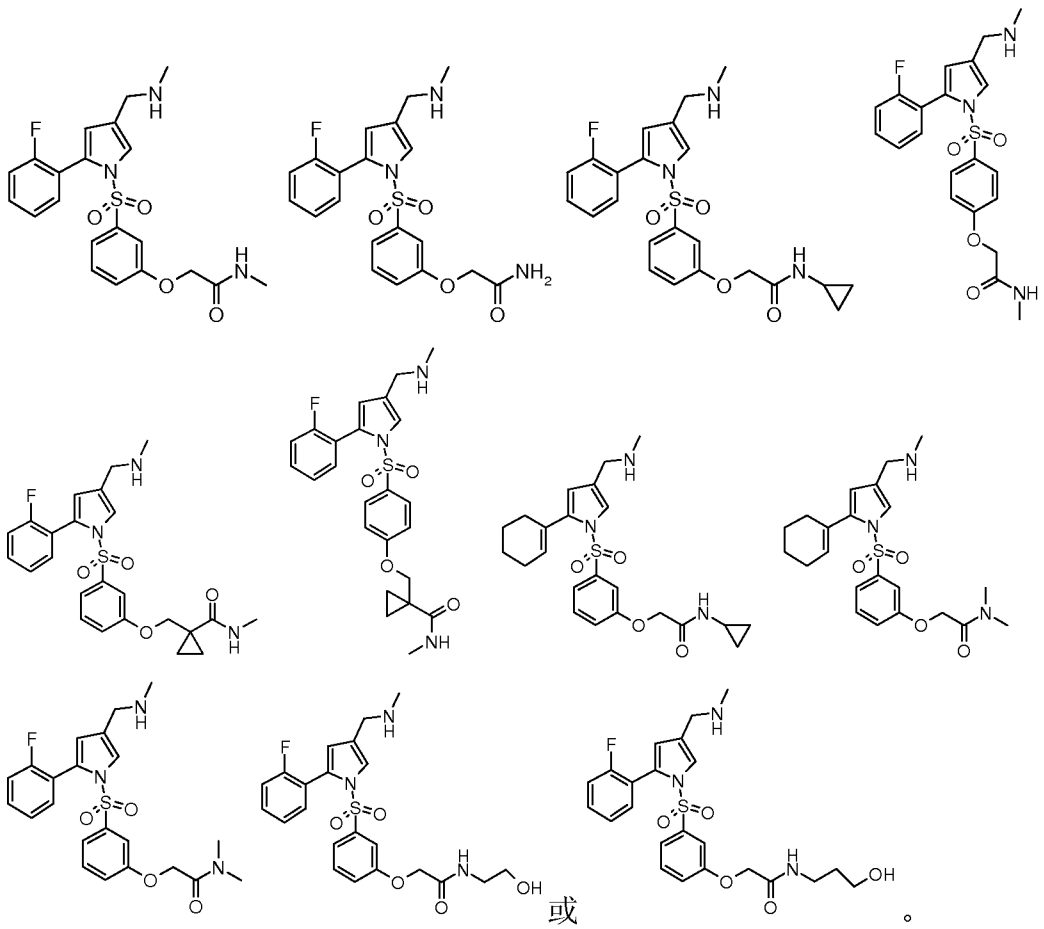
5、根据权利要求 1～4 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^4 为氢原子。

6、根据权利要求 1～5 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^5 为氢原子。

7、根据权利要求 1～4 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^4 和 R^5 形成一个 C_3-C_{20} 环烷基，优选为环丙基。

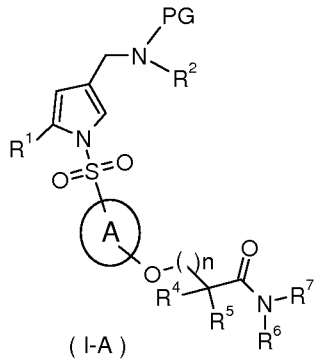
8、根据权利要求 1～7 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基或 C_3-C_{20} 环烷基，其中所述的烷基或环烷基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、C_1-C_{20} 烷氧基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代。

9、根据权利要求 1~8 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中该化合物为：



或。

10、一种通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(I-A)

其中：

R^1 选自 C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20} 烷基、C_1-C_{20} 卤代烷基、C_1-C_{20} 羟烷基、C_3-C_{20} 环烷基、C_1-C_{20} 烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、C_1-C_{20} 烷基、C_3-C_{20} 环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进

一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{20}卤代烷基、C_1-C_{20}羟烷基、C_1-C_{20}烷氧基、C_3-C_{20}环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；优选地，R^2为 C_1-C_{20}烷基；

环 A 选自 6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{20}卤代烷基、C_1-C_{20}羟烷基、C_3-C_{20}环烷基、C_1-C_{20}烷氧基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；环 A 优选为 6-14 元芳基，更优选为苯基；

R^4或 R^5各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{20}卤代烷基、C_1-C_{20}烷氧基、C_1-C_{20}卤代烷氧基、C_3-C_{20}环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基；

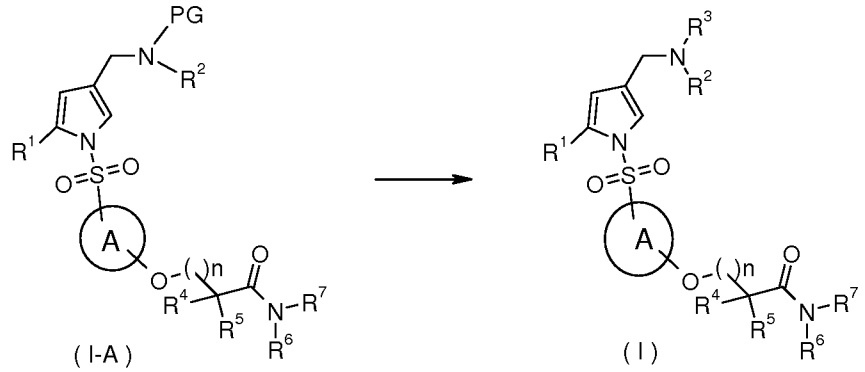
或者 R^4和 R^5形成一个 C_3-C_{20}环烷基或含 3-20 个环原子的杂环基；

R^6或 R^7各自独立地选自氢原子、C_1-C_{20}烷基、C_3-C_{20}环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{20}卤代烷基、C_1-C_{20}羟烷基、C_1-C_{20}烷氧基、C_3-C_{20}环烷基、含 3-20 个环原子的杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且

n 为 0、1 或 2；且

PG 为氨基保护基，优选叔丁氧羰基。

11、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物在溶剂中，酸性条件下脱保护得到通式(I)化合物；

其中：PG 为氨基保护基，优选叔丁氧羰基；n、环 A、R^1～R^7的定义如权利要求 1 中所述，其中 R^3优选为氢原子。

12、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1～9

任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐及药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

13、根据权利要求 1～9 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备胃酸分泌抑制剂中的用途。

14、根据权利要求 1～9 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备 H^+/K^+-ATPase 抑制剂中的用途。

15、根据权利要求 1～9 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备钾离子竞争性酸阻滞剂中的用途。

16、根据权利要求 1～9 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗或预防消化性溃疡，卓-艾综合征，胃炎，糜烂性食管炎，反流性食管炎，症状性胃食管反流疾病，巴雷特食管炎，功能性消化不良，幽门螺旋杆菌感染，胃癌，胃 MALT 淋巴瘤，非甾体抗炎药引起的溃疡或手术后应激导致的胃酸过多或溃疡的药物中的用途；或者在制备抑制由于消化性溃疡、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激造成的上消化道出血的药物中的用途；所述的消化性溃疡优选自胃溃疡，十二指肠溃疡或吻合口溃疡；所述的症状性胃食管反流疾病优选自非糜烂性的反流性疾病或无食管炎的胃食管反流疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/086628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 207/-; A61K /-; A61P 1/-; A61P 31/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CPRS, VEN, STN: P-CABS, sulfonyl, gastr-, stomach, anabrosis, digestion, potassium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101300229 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 05 November 2008 (05.11.2008) see claims 1 and 5, description, pages 3, 9, 10, 25 and 143 and embodiment 70	1-16
A	CN 1036762 A (CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZET) 01 November 1989 (01.11.1989) see the whole document, expecially claims 1 and 2, description, page 1, paragraph [0001]	1-16
A	CN 101962388 A (TIANJIN INST PHARM RESEARCH) 02 February 2011 (02.02.2011) see the whole document, expecially claims 1and 7	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 February 2014 (22.02.2014)	20 February 2014 (20.02.2014)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XING, Weiwei Telephone No. (86-10) 62086316

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/086628

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101300229 A	05.11.2008	WO 2007026916 A1	08.03.2007
		US 2007060623 A1	15.03.2007
		JP 4035559 B1	23.01.2008
		JP 2008056659 A	13.03.2008
		EP 1919865 A1	14.05.2008
		NO 20081464 A	23.05.2008
		JP 2008522952 A	03.07.2008
		AU 2006285641 A1	08.03.2007
		KR 20080039998 A	07.05.2008
		TW 200800185 A	01.01.2008
		CA 2621182 A1	08.03.2007
		US 7498337 B2	03.03.2009
		MXPA 08002814 A	30.04.2008
		US 2009143444 A1	04.06.2009
		ZA 200802488 A	24.06.2009
		INKOLNP 200801285 E	26.12.2008
		US 2009275591 A1	05.11.2009
		EP 1919865 B1	06.04.2011
		RU 2415838 C2	10.04.2011
		NZ 566378 A	31.03.2011
		MX 284038 B	15.02.2011
		DE 602006021195 E	19.05.2011
		EP 2327692 A1	01.06.2011
		US 2011144161 A1	16.06.2011
		US 7977488 B2	12.07.2011
		KR 20110091826 A	12.08.2011
		ES 2364498 T3	05.09.2011
		BR PI0615111 A2	03.05.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/086628

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CN 101300229 B	05.10.2011
		US 2011301173 A1	08.12.2011
		US 2011301174 A1	08.12.2011
		US 2012088797 A1	12.04.2012
		KR 110015857 B1	12.04.2012
		EP 2327692 B1	18.07.2012
		VN 10010136 B	25.04.2012
		US 8299261 B2	30.10.2012
		TWI 358296 B	21.02.2012
		US 8338461 B2	25.12.2012
		US 8338462 B2	25.12.2012
		HK 1158627 A0	20.07.2012
		US 8415368 B2	09.04.2013
		ES 2391757 T3	29.11.2012
CN 1036762 A	01.11.1989	IL 89140 A	14.01.1993
		US 5252572 A	12.10.1993
		ES 2063771 T3	16.01.1995
		SU 1820909 A3	07.06.1993
		DE 58908613 D1	15.12.1994
		NO 890431 A	28.08.1989
		CZ 8900726 A3	13.08.1997
		AU 2959489 A	03.08.1989
		CN 1027263 C	04.01.1995
		FI 890478 A	04.08.1989
		HU 49608 T	30.10.1989
		EP 0326981 A2	09.08.1989
		DK 48389 A	04.08.1989
		FI 91257 B	28.02.1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/086628

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 5387588 A	07.02.1995
		JPH 01265090 A	23.10.1989
		DD 283392 A5	10.10.1990
		EP 0326981 B1	09.11.1994
		RU 2051917 C1	10.01.1996
		US 5158951 A	27.10.1992
CN 101962388 A	02.02.2011	CN 101962388 B	19.12.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/086628

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 207/48 (2006.01) i
A61K 31/40 (2006.01) i
A61P 1/04 (2006.01) i
A61P 1/14 (2006.01) i
A61P 31/04 (2006.01) i
A61P 35/00 (2006.01) i
A61P 1/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/086628

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D 207/-; A61K/-; A61P1/-; A61P 31/-; A61P 35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNKI, CPRS, VEN, STN:胃，溃疡，消化，磺酰，质子泵抑制剂，胃酸泵抑制剂，钾，酸阻，P-CABS，sulfonyl, gastr+

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101300229 A（武田药品工业株式会社）05.11 月 2008（05.11.2008）参见权利要求 1，5，说明书第 3，9-10，25，143 页，实施例 70	1-16
A	CN 1036762 A（奇诺英药物化学工厂有限公司）01.11 月 1989（01.11.1989）参见全文，尤其是权利要求 1-2，说明书第 1 页第 1 段	1-16
A	CN 101962388 A（天津药物研究院）02.2 月 2011（02.02.2011）参见全文，尤其是权利要求 1,7	1-16

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
22.1 月 2014（22.01.2014）	**20.2 月 2014 (20.02.2014)**

ISA/CN 的名称和邮寄地址：	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	**邢维伟** 电话号码：(86-10) **62086316**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/086628

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101300229 A	05.11.2008	WO 2007026916 A1	08.03.2007
		US 2007060623 A1	15.03.2007
		JP 4035559 B1	23.01.2008
		JP 2008056659 A	13.03.2008
		EP 1919865 A1	14.05.2008
		NO 20081464 A	23.05.2008
		JP 2008522952 A	03.07.2008
		AU 2006285641 A1	08.03.2007
		KR 20080039998 A	07.05.2008
		TW 200800185 A	01.01.2008
		CA 2621182 A1	08.03.2007
		US 7498337 B2	03.03.2009
		MX PA08002814 A	30.04.2008
		US 2009143444 A1	04.06.2009
		ZA 200802488 A	24.06.2009
		IN KOLNP200801285 E	26.12.2008
		US 2009275591 A1	05.11.2009
		EP 1919865 B1	06.04.2011
		RU 2415838 C2	10.04.2011
		NZ 566378 A	31.03.2011
		MX 284038 B	15.02.2011
		DE 602006021195 E	19.05.2011
		EP 2327692 A1	01.06.2011
		US 2011144161 A1	16.06.2011
		US 7977488 B2	12.07.2011
		KR 20110091826 A	12.08.2011
		ES 2364498 T3	05.09.2011
		BR PI0615111 A2	03.05.2011
		CN 101300229 B	05.10.2011
		US 2011301173 A1	08.12.2011
		US 2011301174 A1	08.12.2011
		US 2012088797 A1	12.04.2012
		KR 110015857 B1	12.04.2012
		EP 2327692 B1	18.07.2012
		VN 10010136 B	25.04.2012
		US 8299261 B2	30.10.2012
		TW I358296 B	21.02.2012
		US 8338461 B2	25.12.2012

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/086628

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		US 8338462 B2	25.12.2012
		HK 1158627 A0	20.07.2012
		US 8415368 B2	09.04.2013
		ES 2391757 T3	29.11.2012
CN 1036762 A	01.11.1989	IL 89140 A	14.01.1993
		US 5252572 A	12.10.1993
		ES 2063771 T3	16.01.1995
		SU 1820909 A3	07.06.1993
		DE 58908613 D1	15.12.1994
		NO 890431 A	28.08.1989
		CZ 8900726 A3	13.08.1997
		AU 2959489 A	03.08.1989
		CN 1027263 C	04.01.1995
		FI 890478 A	04.08.1989
		HU 49608 T	30.10.1989
		EP 0326981 A2	09.08.1989
		DK 48389 A	04.08.1989
		FI 91257 B	28.02.1994
		US 5387588 A	07.02.1995
		JP H01265090 A	23.10.1989
		DD 283392 A5	10.10.1990
		EP 0326981 B1	09.11.1994
		RU 2051917 C1	10.01.1996
		US 5158951 A	27.10.1992
CN 101962388 A	02.02.2011	CN 101962388 B	19.12.2012

主题的分类：

C07D 207/48 (2006.01) i

A61K 31/40 (2006.01) i

A61P 1/04 (2006.01) i

A61P 1/14 (2006.01) i

A61P 31/04 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

A61P 1/00 (2006.01) i