

## (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2月6日 (06.02.2014)



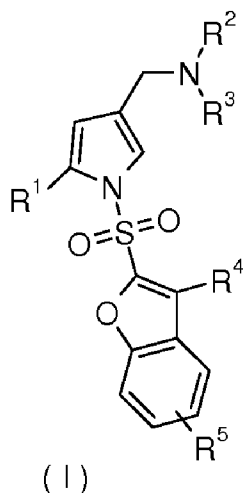
(10) 国际公布号  
WO 2014/019442 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)  
A61K 31/4409 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/079031
- (22) 国际申请日: 2013年7月9日 (09.07.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201210274018.1 2012年8月3日 (03.08.2012) CN
- (71) 申请人: 上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 兰炯 (LAN, Jiong); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。董庆 (DONG, Qing); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。吴晓 (WU, Xiao); 中国上海市闵行
- 区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。孙飘扬 (SUN, Piaoyang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, 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, 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, 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,

[见续页]

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯并呋喃类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention relates to benzofuran derivatives, the preparation method and medical use thereof. Specifically, the present invention relates to novel benzofuran derivatives represented by formula (I), the preparation method thereof, the pharmaceutical composition containing said derivative, the use of said derivative as a therapeutic agent especially as gastric acid secretion inhibitors and potassium-competitive acid blockers (P-CABs), wherein the respective substituent of formula (I) is defined as those in the specification.

(57) 摘要: 本发明涉及苯并呋喃类衍生物、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) 所示的新的苯并呋喃类衍生物、其制备方法及其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 2014/019442 A1

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)。

**本国际公布:**

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

## 苯并咪唑类衍生物、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苯并咪唑类衍生物、其制备方法及其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 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚单位组成。 $\alpha$ 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 $\beta$ 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

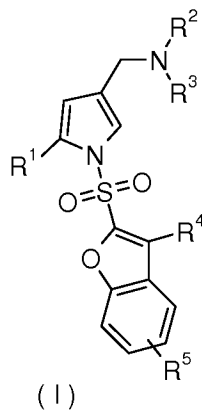
通过离子型结合抑制  $H^+/K^+-ATPase$ ，阻止  $H^+$  运送以及酸分泌到胃腔中，不需要集中于胃壁细胞的微囊和微管及酸的激活，能迅速升高胃内 pH 值，离解后酶活性恢复。人和动物口服后能吸收迅速，达到血浆浓度的峰值。临床和动物实验也表明，P-CABs 比 PPIs 或  $H_2$  受体阻滞剂起效更快，升高 pH 的作用更强，其中部分 P-CABs 制剂已进入 II 期和 III 期临床研究。P-CABs 具备以下潜在优势：起效迅速，在 1 小时内就能达到最大效果；血药浓度与口服给药剂量线性相关，提示该类物质可以比较容易地达到最佳抑酸状态。

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，以及它们的互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式和可药用的盐，以及代谢产物和代谢前体或前药。其中通式(I)结构如下：



其中：

$R^1$  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、 $-OR^6$ 、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  的取代基所取代；

$R^3$  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、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、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、硝基、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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

$R^6$ 选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、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；

$R^7$ 或 $R^8$ 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

$m$ 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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 $R^2$ 为烷基，优选为 $C_1\sim C_4$ 烷基。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 $R^3$ 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、或其混合物形式、或其可药用的盐，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 $R^5$ 为氢原子。

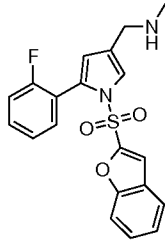
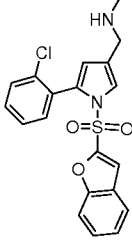
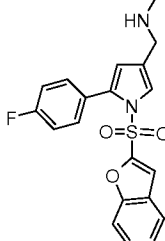
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 $R^1$ 选自芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素或 $-OR^6$ 的取代基所取代， $R^6$ 为烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代。

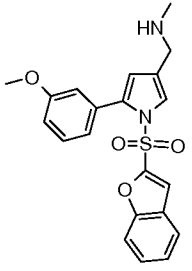
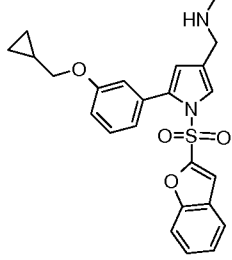
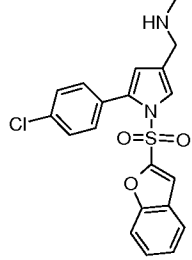
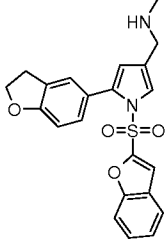
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构

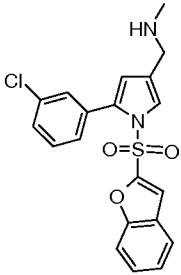
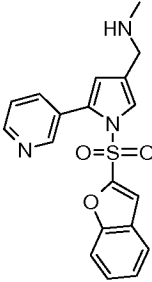
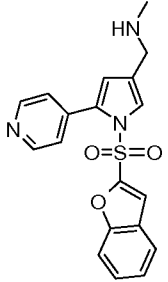
体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  为芳基，其中所述芳基任选进一步被一个或多个选自卤素或  $-OR^6$  的取代基所取代， $R^6$  为烷基，优选  $C_1\sim C_4$  烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代，所述环烷基优选  $C_3\sim C_6$  环烷基，更优选环丙基；所述的芳基指具有共轭的  $\pi$  电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环基团，优选为 6 至 10 元芳基，更优选苯基或苯并四氢呋喃基，最优选为苯基。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  为杂芳基，所述的杂芳基指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮；优选为包含 5 至 10 个环原子，其中含 1 至 4 个选自氧、硫或氮的杂原子的杂芳族环；更优选为包含 5 至 6 个环原子，其中含 1 至 4 个选自氧、硫或氮的杂原子的杂芳族环，最优选为吡啶基。

本发明的典型化合物包括，但不限于：

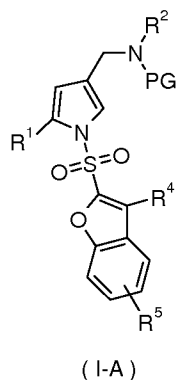
实施例编号	化合物结构与命名
1	 <p data-bbox="507 1279 1358 1361">1-(1-(2-氟苯基)-5-(2-苯并呋喃-2-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺</p>
2	 <p data-bbox="507 1655 1358 1738">1-(1-(2-氯苯基)-5-(2-苯并呋喃-2-基磺酰基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺</p>
3	

	1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-基)- <i>N</i> -甲基甲胺
4	
	1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-基)- <i>N</i> -甲基甲胺
5	
	1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-基)- <i>N</i> -甲基甲胺
6	
	1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-基)- <i>N</i> -甲基甲胺
7	
	1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-基)- <i>N</i> -甲基甲胺

8	 <p data-bbox="502 492 1348 571">1-(1-(3-氯苯基)-2-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-<i>N</i>-甲基甲胺</p>
9	 <p data-bbox="502 907 1348 985">1-(1-(吡啶-3-基)-2-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-<i>N</i>-甲基甲胺</p>
10	 <p data-bbox="502 1321 1348 1400">1-(1-(吡啶-4-基)-2-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-<i>N</i>-甲基甲胺</p>

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、或其混合物形式、或其可药用的盐。

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





可作为合成通式(I)所示的化合物的中间体, 其中:

$R^1$  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、 $-OR^6$ 、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  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、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、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、硝基、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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  的取代基所取代;

$R^6$  选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、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;

$R^7$  或  $R^8$  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;

PG 为氨基保护基, 优选叔丁氧羰基; 且

m 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-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、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中 PG 为叔丁氧羰基。

在本发明的一个具体实施方案中, 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、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中  $R^2$  为烷基, 优选  $C_1\sim C_4$  烷基。

在本发明的另一个具体实施方案中, 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、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中  $R^4$  为氢原子。

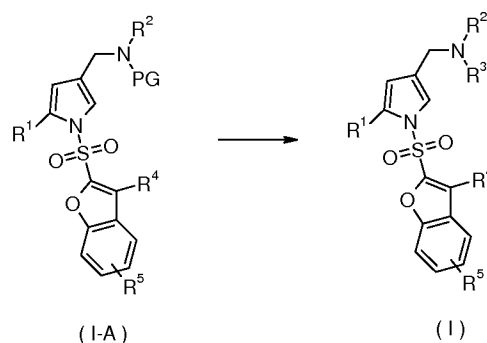
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R<sup>5</sup>为氢原子。

在本发明的另一个具体实施方案中，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R<sup>1</sup>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或-OR<sup>6</sup>的取代基所取代，R<sup>6</sup>为烷基，优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代，所述环烷基优选C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>环烷基，更优选环丙基。进一步，所述的芳基指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环基团，R<sup>1</sup>优选为6至10元芳基，更优选苯基或苯并四氢呋喃基，最优选为苯基；所述的杂芳基指包含1至4个杂原子，5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮；R<sup>1</sup>优选为包含5至10个环原子，其中含1至4个选自氧、硫或氮的杂原子的杂芳族环；更优选为包含5至6个环原子，其中含1至4个选自氧、硫或氮的杂原子的杂芳族环，最优选为吡啶基。

在本发明的另一个具体实施方案中，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R<sup>1</sup>选自芳基，其中所述芳基任选进一步被一个或多个选自卤素或-OR<sup>6</sup>的取代基所取代，R<sup>6</sup>为烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代。

在本发明的另一个具体实施方案中，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R<sup>1</sup>选自杂芳基。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(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、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

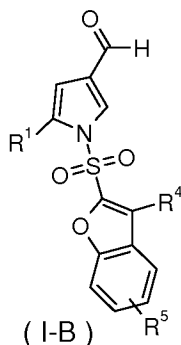


通式(I-A)化合物在溶剂中，酸性条件下脱保护得到通式(I)化合物；

其中：PG 为氨基保护基； $R^1 \sim R^5$  的定义如通式(I)中所述，其中  $R^3$  优选为氢原子。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种如上所述的制备通式(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、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，其中 PG 为叔丁氧羰基。

本发明还涉及一种通式(I-B)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、或其混合物形式、或其可药用的盐：



可作为合成通式(I)所示的化合物的中间体，其中：

$R^1$  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、 $-OR^6$ 、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  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、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、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、硝基、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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  的取代基所取代；

$R^6$  选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、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；

$R^7$  或  $R^8$  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

$m$  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-B)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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^4$  为氢原子。

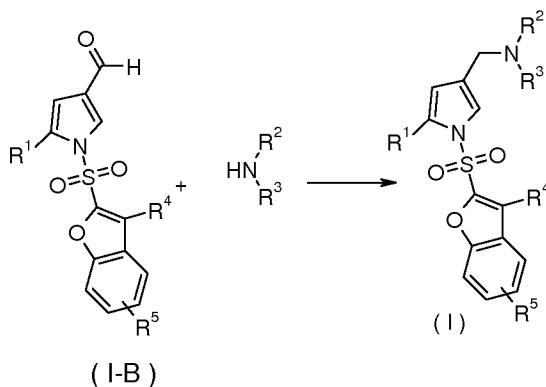
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I-B)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^5$  为氢原子。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I-B)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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  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或  $-OR^6$  的取代基所取代， $R^6$  为烷基，优选  $C_1\sim C_4$  烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代，所述环烷基优选  $C_3\sim C_6$  环烷基，更优选环丙基。进一步，所述的芳基指具有共轭的  $\pi$  电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环基团， $R^1$  优选为 6 至 10 元芳基，更优选苯基或苯并四氢呋喃基，最优选为苯基；所述的杂芳基指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮； $R^1$  优选为包含 5 至 10 个环原子，其中含 1 至 4 个选自氧、硫或氮的杂原子的杂芳族环；更优选为包含 5 至 6 个环原子，其中含 1 至 4 个选自氧、硫或氮的杂原子的杂芳族环，最优选为吡啶基。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I-B)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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  选自芳基，其中所述芳基任选进一步被一个或多个选自卤素或  $-OR^6$  的取代基所取代， $R^6$  为烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I-B)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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  选自杂芳基。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(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、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-B)化合物与胺基化合物反应得到通式(I)化合物；  
其中： $R^1 \sim R^5$ 的定义如通式(I)化合物中所述。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，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、或其混合物形式、或其可药用的盐，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、或其混合物形式、或其可药用的盐,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、或其混合物形式、或其可药用的盐,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、或其混合物形式、或其可药用的盐,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、或其混合物形式、或其可药用的盐,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、或其混合物形式、或其可药用的盐,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、或其混合物形式、或其可药用的盐，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

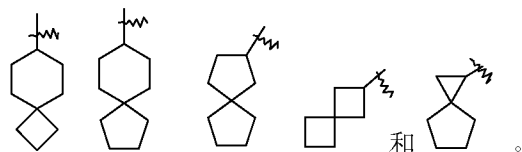
除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“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、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、

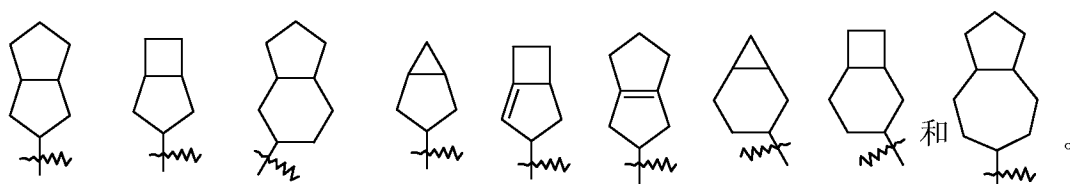
环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“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。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

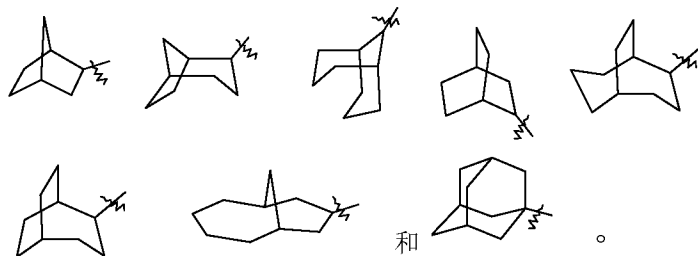
“螺环烷基”指5至20元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含



“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 $\pi$ 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



“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 $\pi$ 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

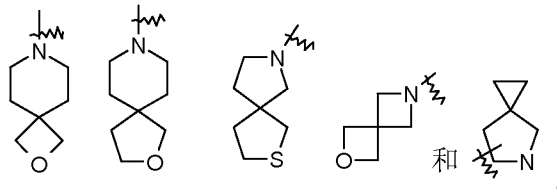




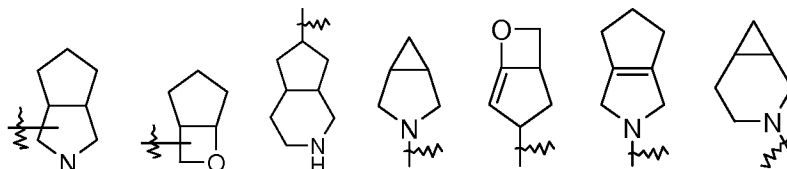
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

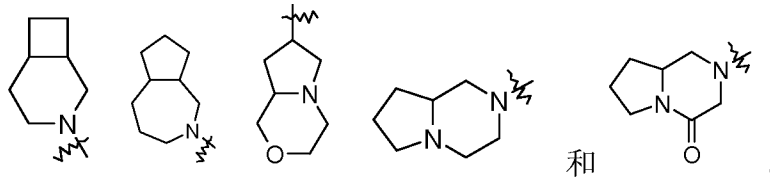
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括  $-O-O-$ 、 $-O-S-$  或  $-S-S-$  的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选杂环烷基环包含 3 至 10 个环原子，更优选杂环烷基环包含 5 至 6 个环原子。单环杂环烷基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢呋喃基等。多环杂环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

“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  $\pi$  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

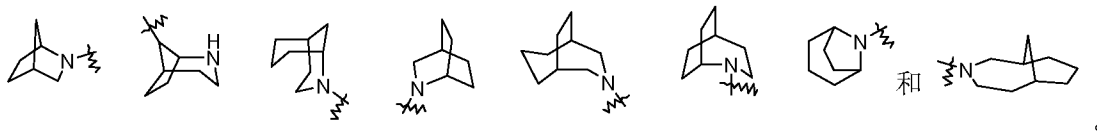


“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含

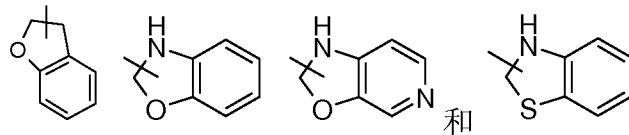




“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含：

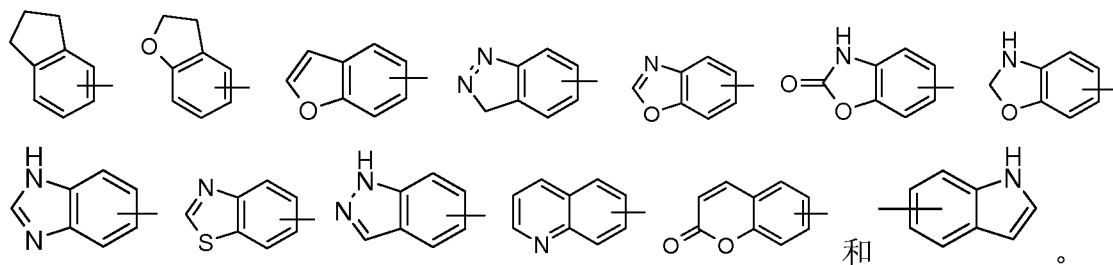


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实施例包含：



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、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、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、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$  或  $-C(O)OR^6$ 。

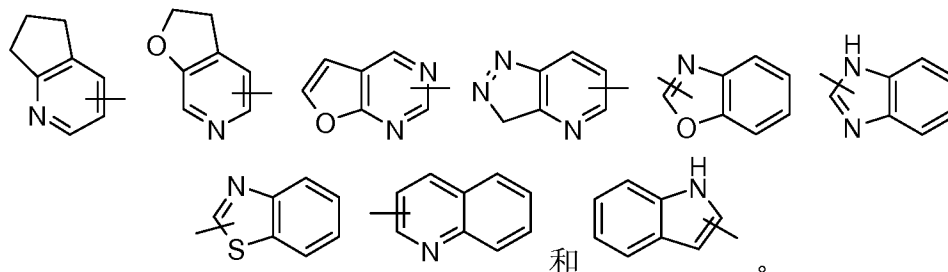
“芳基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含：



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、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、

$-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，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：



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、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

“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、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

“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 $-\text{NH}_2$ 。

“氰基”指-CN。

“硝基”指 $-\text{NO}_2$ 。

“苄基”指 $-\text{CH}_2$ -苯基。

“氧代基”指=O。

“羧基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

“羧酸酯基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (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。

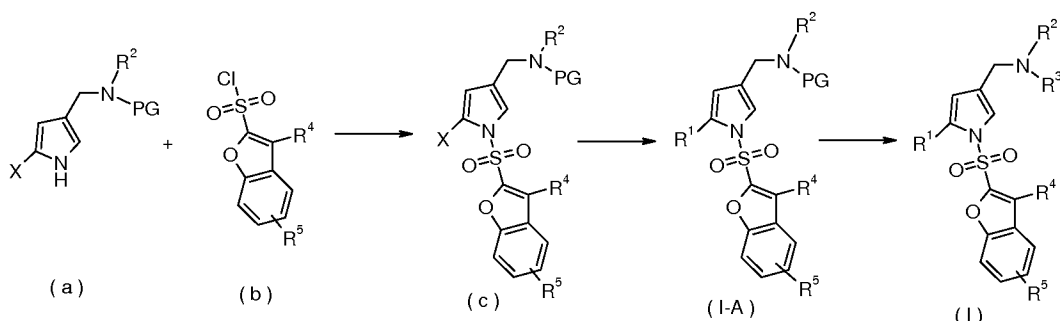
m 和 R<sup>6</sup>~R<sup>8</sup> 的定义如通式(I)化合物中所述。

### 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(I)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、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法包括以下步骤：

方案一：



吡咯类化合物(a)与苯并呋喃磺酰氯化合物(b)在碱性条件下溶剂中反应得到苯并呋喃磺酰基取代的吡咯类化合物(c)，苯并呋喃磺酰基取代的吡咯类化合物(c)与 R<sup>1</sup> 取代的硼酸酯或硼酸在碱性条件下，于溶剂中经催化剂催化进行反应得到 R<sup>1</sup>、苯并呋喃磺酰基取代的吡咯类化合物(I-A)，R<sup>1</sup>、苯并呋喃磺酰基取代的吡咯类化合物(I-A)在酸性条件下溶剂中脱保护得到通式(I)化合物。其中 X 为卤素；R<sup>1</sup>~

$R^5$  的定义如通式(I)化合物中所述, 其中  $R^3$  优选为氢原子; PG 为氨基保护基, 优选叔丁氧羰基。

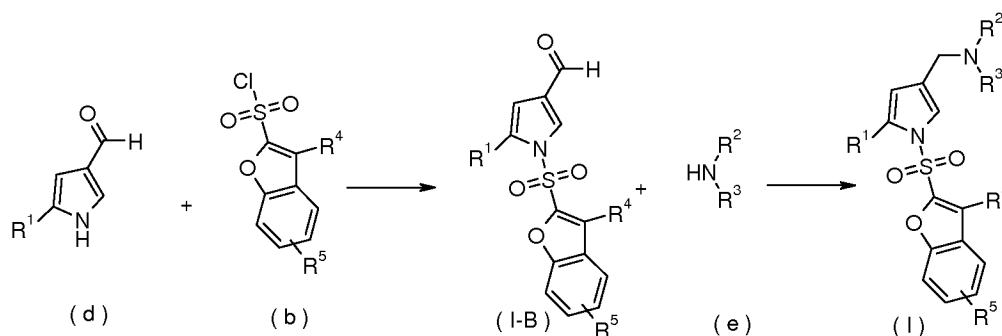
提供酸性条件的试剂包括但不限于三氟醋酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸。

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氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯。

催化剂包括但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨、四-三苯基膦钨、二氯化钨、醋酸钨或三(二亚苄基丙酮)二钨。

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。

方案二:



吡咯甲醛类化合物(d)与苯并呋喃磺酰氯化合物(b)在碱性条件下溶剂中反应得到苯并呋喃磺酰基取代的吡咯甲醛类化合物(I-B), 苯并呋喃磺酰基取代的吡咯甲醛类化合物(I-B)与胺基化合物(e)在还原剂如硼氢化钠作用下还原氨化得到通式(I)化合物。其中  $R^1 \sim R^5$  的定义如通式(I)中所述。

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氧化钠、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、膦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-d*<sub>6</sub>)、氘代氯仿(*CDCl*<sub>3</sub>)、氘代甲醇(*CD*<sub>3</sub>*OD*), 内标为四甲基硅烷(TMS), 化学位移是以 10<sup>-6</sup>(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)。

激酶平均抑制率及 IC<sub>50</sub> 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

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 Organics, 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气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

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。

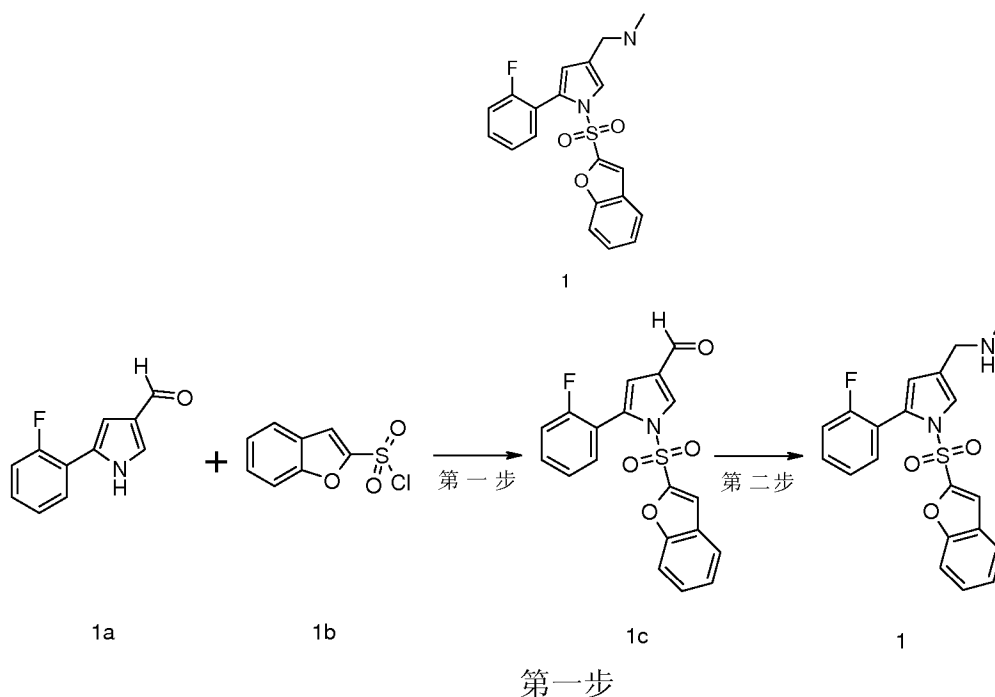
室温为最适宜的反应温度, 温度范围是 20℃~30℃。

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

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺



### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺

冰浴下，将5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛 1a (100 mg, 0.53 mmol, 根据现有文献WO2007026916制备而得)溶解于4 mL四氢呋喃中，向反应液中加入氢氧化钠(106 mg, 60%)，加毕，搅拌反应液30分钟。再向反应液中加入苯并呋喃-2-磺酰氯 1b (172 mg, 0.79 mmol, 根据现有文献WO2006047302制备而得)，加毕，室温搅拌18小时。加水淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取(5 mL×3)，合并有机相，水相用6 M盐酸调节pH<1，用二氯甲烷萃取(100 mL×2)，合并有机相，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-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺 1c (131 mg, 白色固体)，产率：67.2%。

MS m/z (ESI): 370.1 [M+1]

### 第二步

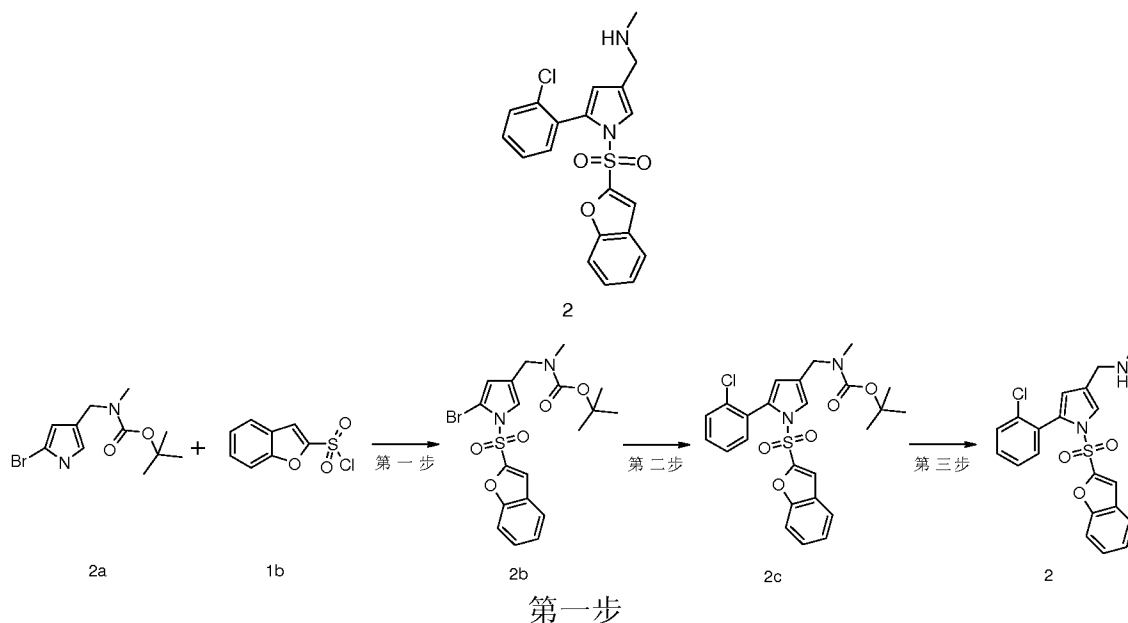
### 1-(1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺

将 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺 1c (130 mg, 0.35 mmol)溶解于 1.5 mL 甲胺醇溶液(25%)中，搅拌 2 小时。加入硼氢化钠(40 mg, 1.05 mmol)，加毕，搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩，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-(1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺 1 (57 mg, 黄色油状物)，产率：42.5%。

MS m/z (ESI): 385.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>): δ 7.64-7.66 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 2H) 7.27-7.27 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)

## 实施例 2

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺

((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

冰浴下，将氢化钠(0.5 g, 60%)加入到20 mL四氢呋喃溶液中，分批加入((5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2a (1.80 g, 6.22 mmol, 根据现有文献 WO2008108380制备而得)，加毕，搅拌反应30分钟。向反应液中分批加入苯并呋喃-2-磺酰氯 1b (1.34 g, 6.22 mmol)，加毕，撤去冰浴，反应液室温搅拌2小时。用10 mL饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入20 mL水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×4)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×1)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，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((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (1.45 g, 浅黄色固体)，产率：49.7%。

MS m/z (ESI): 413.1 [M-55]

## 第二步

((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (100 mg, 0.21 mmol)、2-氯-苯硼酸(34 mg, 0.23 mmol)和碳酸钠(34 mg, 0.32 mmol)依次加入到6 mL的1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中，加毕，搅拌均匀，再加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(15 mg, 0.02 mmol)，加热至100℃，搅拌反应2小时。向反应液中加入50 mL乙酸乙酯，再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2c (47 mg, 浅黄色油状物)，产率：44.8%。

MS m/z (ESI): 445.2 [M-55]



## 第三步

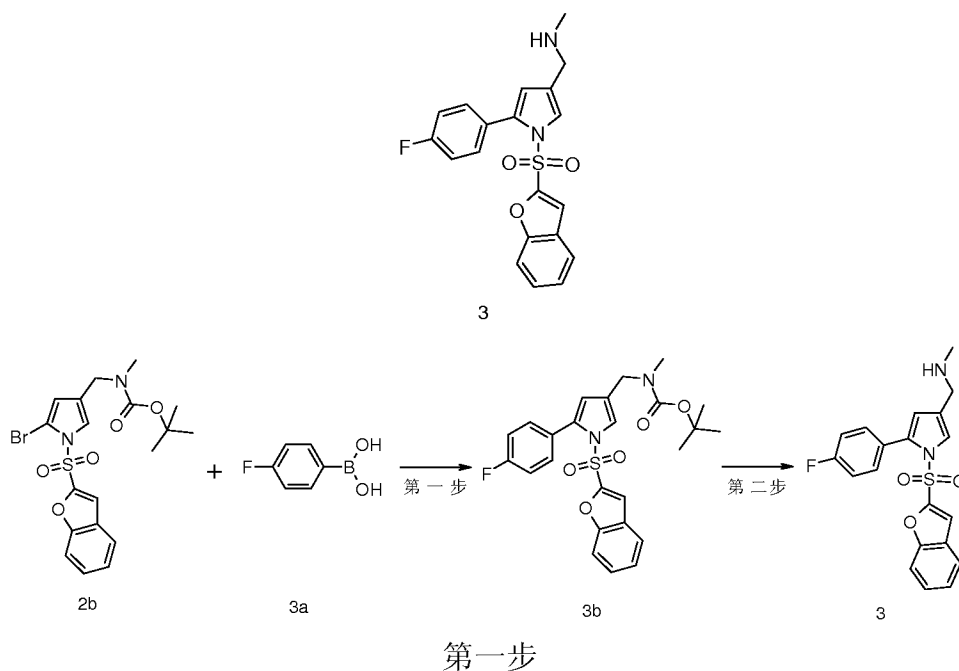
1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **2c** (47 mg, 0.09 mmol)加入到5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入5 mL氨水和40 mL二氯甲烷, 搅拌均匀后静置分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 **2** (23 mg, 浅黄色油状物), 产率: 49.0%。

MS *m/z* (ESI): 401.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.62 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.01-7.02 (m, 1H), 6.31-6.32 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)

## 实施例 3

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

## 第一步

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

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **2b** (150 mg, 0.32 mmol)、4-氟苯硼酸 **3a** (49 mg, 0.35 mmol)和碳酸钠(51 mg, 0.48 mmol)依次加入到6 mL的1, 4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中, 加毕, 搅拌均匀, 再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(23 mg, 0.03 mmol), 加热至100℃, 搅拌反应2小时。向反应液中加入50 mL乙酸乙酯, 再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲

基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3b (72 mg, 浅黄色油状物), 产率: 46.5%。

MS m/z (ESI): 429.2 [M-55]

### 第二步

#### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺

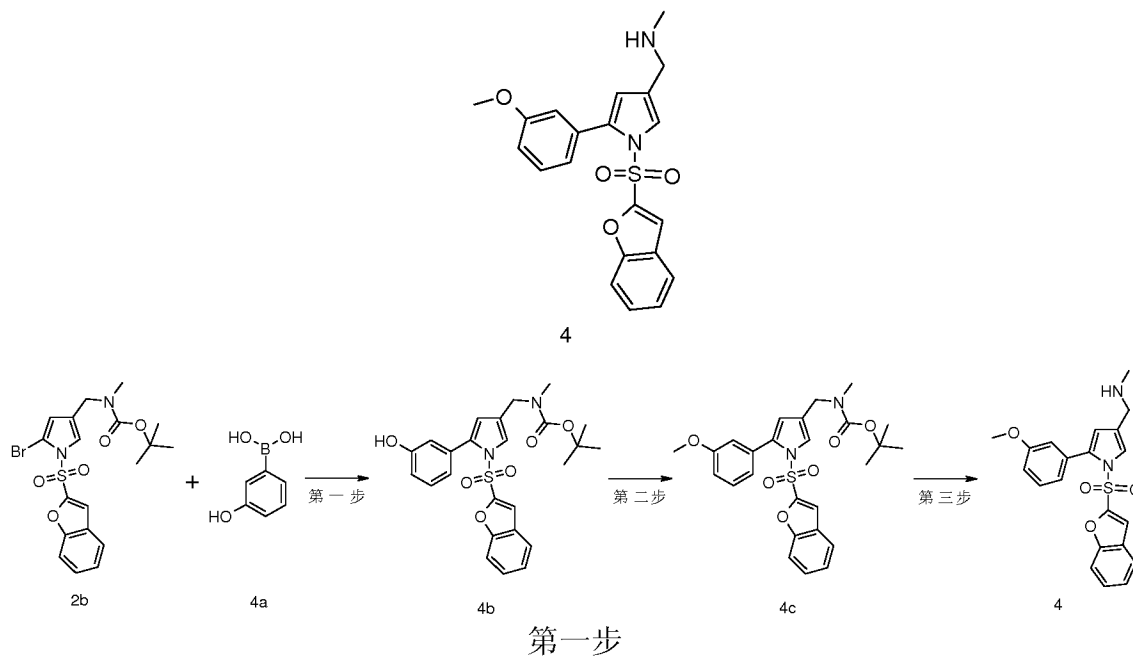
将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3b (72 mg, 0.15 mmol)加入到5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入5 mL氨水和40 mL二氯甲烷, 搅拌均匀后静置分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 用薄层层析以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺 3 (27 mg, 浅黄色固体), 产率: 47.4%。

MS m/z (ESI): 385.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58-7.60 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 3H), 6.24-6.25 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)

### 实施例 4

#### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺



((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-羟基苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (300 mg, 0.64 mmol)、3-羟基苯硼酸 4a (97 mg, 0.71 mmol)和碳酸钠(188 mg, 0.96 mmol)依次加入到12 mL的1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中, 加毕, 搅拌均匀, 再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(44 mg, 0.06 mmol), 加热至 100℃, 搅拌反应2小时。向反应液中加入60 mL乙酸乙酯, 再用饱和氯化钠溶液洗

涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-羟基苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4b (160 mg, 浅黄色油状物), 产率: 51.8%。

MS *m/z* (ESI): 427.2 [M-55]

### 第二步

((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-羟基苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4b (80 mg, 0.17 mmol)加入到5 mL的*N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却, 分批加入氢氧化钠(12 mg, 0.25 mmol), 加毕, 搅拌反应30分钟。向反应液中加入碘甲烷(36 mg, 0.25 mmol), 加毕, 撤去冰浴, 室温搅拌反应1小时。向反应液中加入2 mL饱和氯化铵溶液淬灭反应, 加入50 mL乙酸乙酯, 再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4c (37 mg, 浅黄色固体), 产率: 44.0%。

MS *m/z* (ESI): 441.3 [M-55]

### 第三步

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

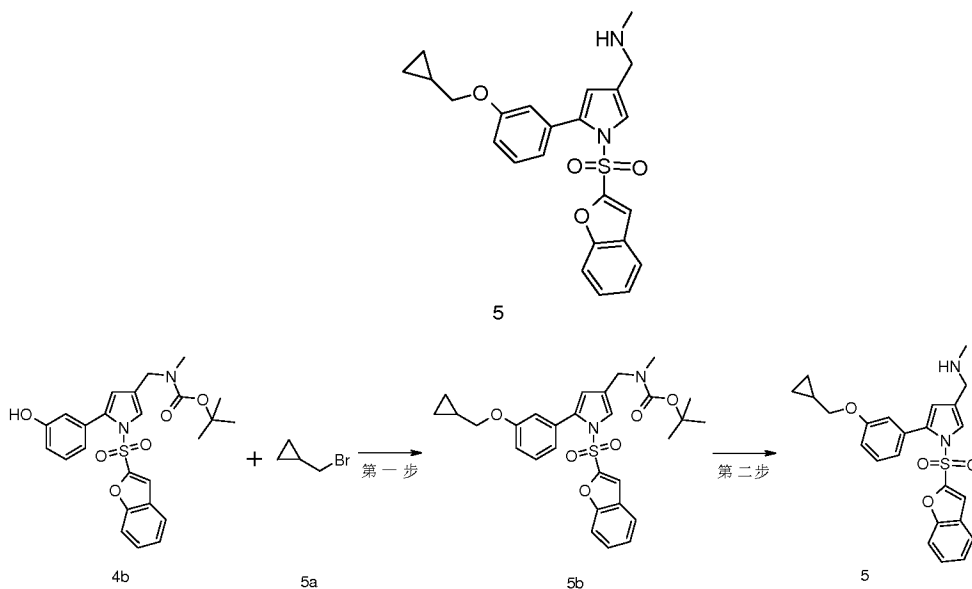
将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4c (37 mg, 0.07 mmol)加入到5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入3 mL氨水和50 mL二氯甲烷, 搅拌均匀后静置分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 用薄层层析以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 4 (12 mg, 浅黄色油状物), 产率: 40.0%。

MS *m/z* (ESI): 397.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.58 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 2H), 6.77-6.78 (m, 1H), 6.24-6.25 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

### 实施例 5

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺



### 第一步

((1-(3-(4-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

氩气氛保护下，依次将((1-(3-(4-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4b (80 mg, 0.17 mmol)、溴甲基环丙烷 5a (45 mg, 0.33 mmol)和碳酸钾(35 mg, 0.26 mmol)加入到5 mL的*N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至60℃，搅拌反应5小时。向反应液中加入50 mL乙酸乙酯，再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，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-(4-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 5b (45 mg, 浅黄色固体)，产率：50.6%。

MS *m/z* (ESI): 481.3 [M-55]

### 第二步

1-(1-(3-(4-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

将((1-(3-(4-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 5b (45 mg, 0.08 mmol)加入到5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中，搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入3 mL氨水和40 mL二氯甲烷，搅拌均匀后静置分层，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，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-(1-(3-(4-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 5 (14 mg, 浅黄色固体)，产率：37.8%。

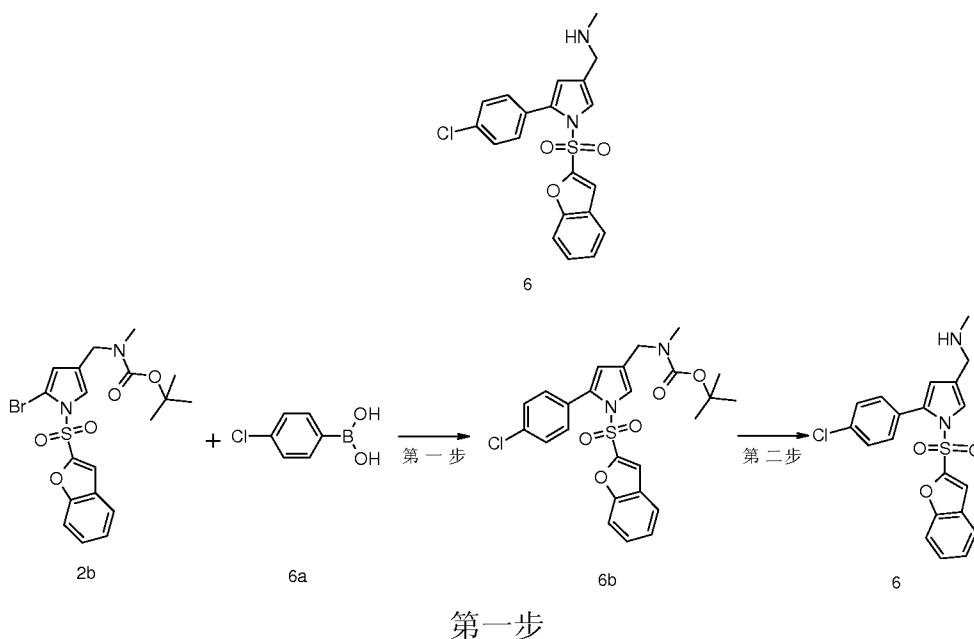
MS *m/z* (ESI): 437.5 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.58 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.72-6.73

(m, 1H), 6.24-6.25 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.60-3.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.20-1.22 (m, 1H), 0.60-0.63 (m, 2H), 0.28-0.30 (m, 2H)

### 实施例 6

#### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺



#### ((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (100 mg, 0.21 mmol)、4-氯苯硼酸 6a (34 mg, 0.23 mmol)和碳酸钠(34 mg, 0.32 mmol)依次加入到6 mL的1, 4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中, 加毕, 搅拌均匀, 再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(15 mg, 0.02 mmol), 加热至100℃, 搅拌反应2小时。向反应液中加入50 mL乙酸乙酯, 再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 6b (43 mg, 浅黄色固体), 产率: 41.0%。

MS m/z (ESI): 413.1 [M-55]

### 第二步

#### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺

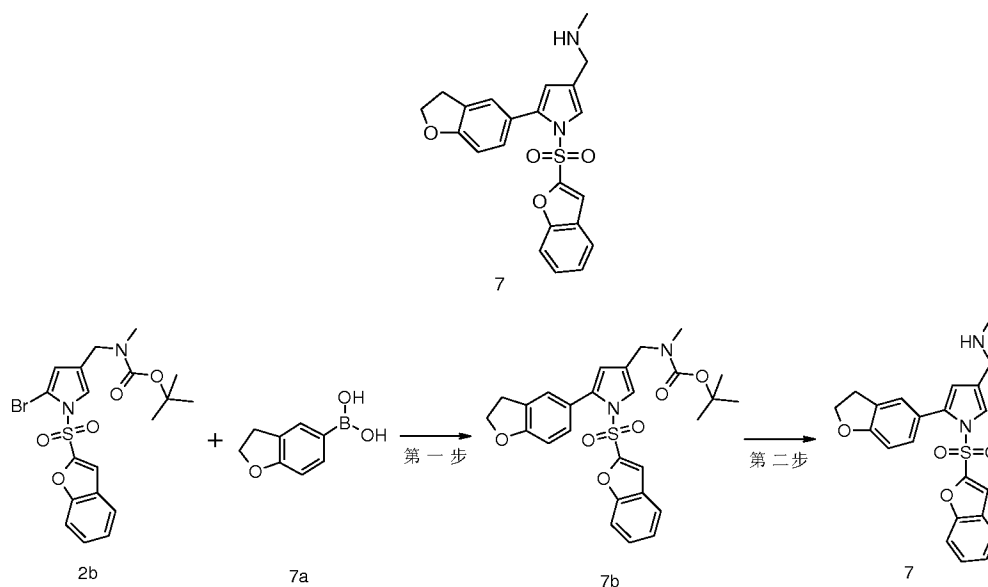
将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 6b (43 mg, 0.08 mmol)加入到5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入3 mL氨水和50 mL二氯甲烷, 搅拌均匀后静置分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 用薄层层析以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺 6 (13 mg, 浅黄色油状物), 产率: 38.2%。

MS  $m/z$  (ESI): 401.2 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.60 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.01-7.02 (m, 1H), 6.26-6.27 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

### 实施例 7

#### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺



#### 第一步

#### ((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (150 mg, 0.32 mmol)、2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基硼酸 7a (58 mg, 0.35 mmol)和碳酸钠(51 mg, 0.48 mmol)依次加入到6 mL的1, 4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中, 加毕, 搅拌均匀, 再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(23 mg, 0.03 mmol), 加热至100℃, 搅拌反应2小时。向反应液中加入50 mL乙酸乙酯, 再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7b (83 mg, 浅黄色油状物), 产率: 51.2%。

MS  $m/z$  (ESI): 453.3 [M-55]

#### 第二步

#### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7b (83 mg, 0.16 mmol)加入到8 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=3:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入2 mL氨水和50 mL

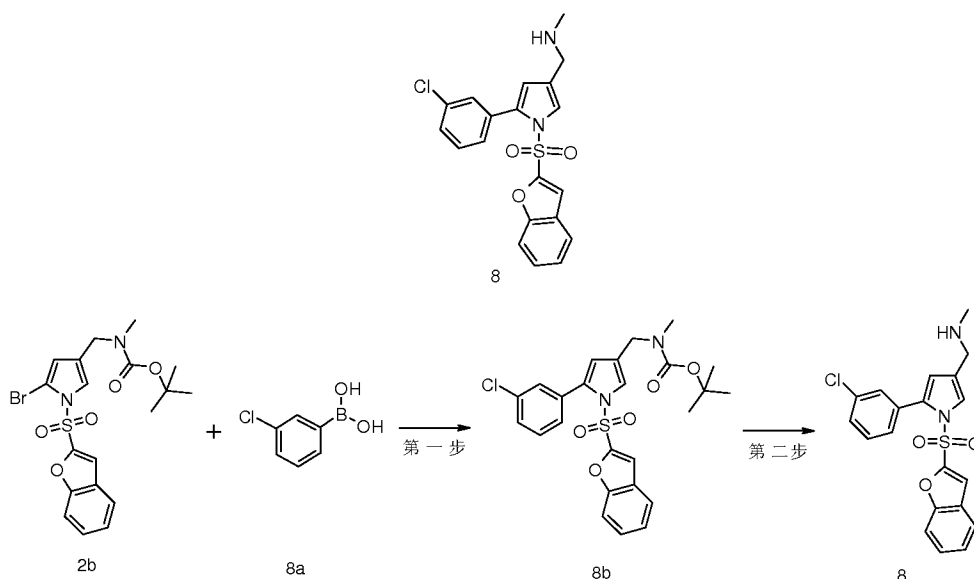
二氯甲烷，搅拌均匀后静置分层，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，用薄层层析以展开剂体系A纯化所得残余物，得到标题产物1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 7 (36 mg, 浅黄色油状物)，产率：53.7%。

MS *m/z* (ESI): 409.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58-7.60 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.17-6.18 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H)

### 实施例 8

#### 1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺



#### 第一步

((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (100 mg, 0.21 mmol)、3-氯苯硼酸 8a (34 mg, 0.23 mmol)和碳酸钠(34 mg, 0.32 mmol)依次加入到6 mL的1, 4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中，加毕，搅拌均匀，再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(15 mg, 0.02 mmol)，加热至100℃，搅拌反应3小时。向反应液中加入40 mL乙酸乙酯，再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 8b (51 mg, 浅黄色固体)，产率：48.6%。

MS *m/z* (ESI): 413.1 [M-55]

#### 第二步

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(3-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

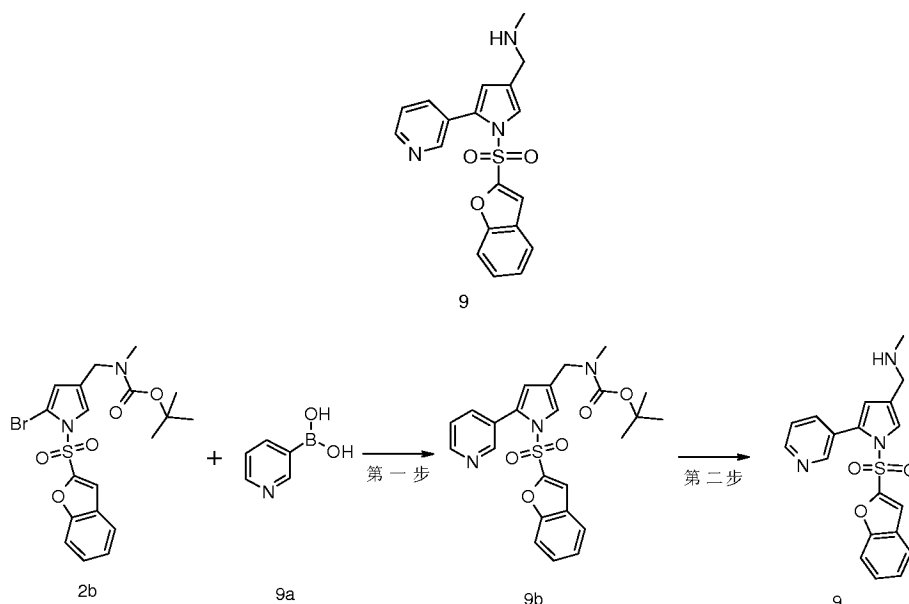
叔丁酯 8b (51 mg, 0.10 mmol)加入到5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入3 mL氨水和40 mL二氯甲烷, 搅拌均匀后静置分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 用薄层层析以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物1-(1-(苯并咪喃-2-基磺酰基)-5-(3-氯苯基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺 8 (15 mg, 浅黄色油状物), 产率: 36.6%。

MS m/z (ESI): 401.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59-7.61 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.06-7.07 (m, 1H), 6.28-6.29 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

### 实施例 9

#### 1-(1-(苯并咪喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-基)-N-甲基甲胺



#### 第一步

((1-(苯并咪喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并咪喃-2-基磺酰基)-5-溴-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (100 mg, 0.21 mmol)、吡啶-3-硼酸 9a (29 mg, 0.23 mmol)和碳酸钠(34 mg, 0.32 mmol)依次加入到6 mL的1, 4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中, 加毕, 搅拌均匀, 再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(15 mg, 0.02 mmol), 加热至100℃, 搅拌反应3小时。向反应液中加入50 mL乙酸乙酯, 再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(苯并咪喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 9b (43 mg, 浅黄色固体), 产率: 43.0%。

MS m/z (ESI): 468.2 [M+1]

#### 第二步



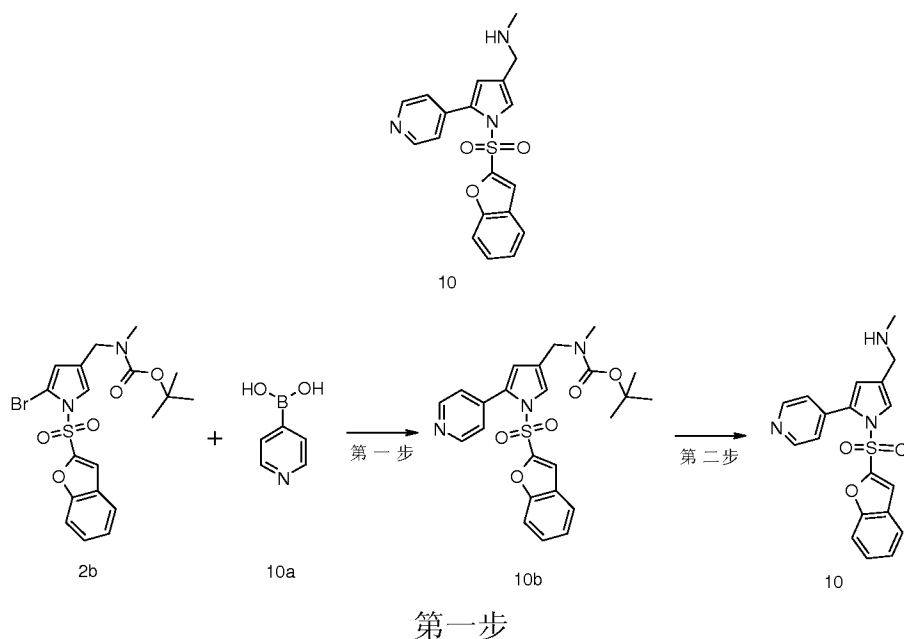
1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 9b (43 mg, 0.09 mmol)加入到2.5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入2 mL氨水和30 mL二氯甲烷, 搅拌均匀后静置分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 9 (12 mg, 浅黄色油状物), 产率: 35.3%。

MS *m/z* (ESI): 368.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61-8.63 (m, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.06-7.07 (m, 1H), 6.35-6.36 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)

## 实施例 10

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-溴-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2b (100 mg, 0.21 mmol)、吡啶-4-硼酸 10a (29 mg, 0.23 mmol)和碳酸钠(34 mg, 0.32 mmol)依次加入到6 mL的1, 4-二氧六环和水(V/V=5:1)混合溶剂中, 加毕, 搅拌均匀, 再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(15 mg, 0.02 mmol), 加热至100℃, 搅拌反应3小时。向反应液中加入50 mL乙酸乙酯, 再用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 10b (51 mg, 浅黄色固体), 产率: 51.0%。

MS m/z (ESI): 468.3 [M+1]

### 第二步

1-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺

将((1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 10b (51 mg, 0.11 mmol)加入到5 mL二氯甲烷和三氟醋酸(V/V=4:1)混合溶剂中, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩后加入5 mL氨水和40 mL二氯甲烷, 搅拌均匀后静置分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 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-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)-*N*-甲基甲胺 10 (17 mg, 浅黄色油状物), 产率: 42.5%。

MS m/z (ESI): 368.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57-8.58 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 6.44-6.45 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)

### 测试例:

#### H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 配制合适的浓度: 10000, 1000, 100, 10, 1, 0.1nM;
- 2、缓冲液 1: 50mmol/L HEPES-Tris, 5mmol/L 氯化镁, pH6.5;
- 3、缓冲液 2: 50mmol/L HEPES-Tris, 5mmol/L 氯化镁, pH6.5, 10mmol/L 氯化钾, pH=6.5;
- 4、ATP: 用缓冲液 1 稀释 ATP 至 2mM;
- 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase), 提取方法为蔗糖梯度离心: 把猪胃用自来水清洗, 浸入 3mol/L 浓盐水 1-2 分钟, 然后擦干。将胃粘膜分离, 剁碎, 然后悬于 0.25mol/L 蔗糖, 1mmol/L EDTA, 10mmol/L tris-HCl 溶液; 匀浆处理, (比例 100g: 330ml, 充分均匀完成后再加 300ml)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 0.25mol/L 蔗糖溶液并在底部加入 0.25mol/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 0.25mol/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 79ul 缓冲液 2 中加入 10ul 的胃粘膜微粒体 ( $H^+/K^+$ -ATPase)，再加入 1ul 的化合物溶液，然后加入 10ul 2mM 的 ATP 启动反应。在 37℃ 反应 30 分钟。加入 30ul 孔雀石绿溶液终止反应，室温平衡 20 分钟，在 620nm 处读吸收光。

同时，进行相同体积，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。

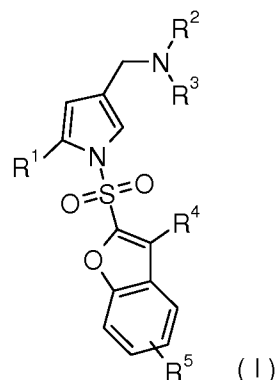
## 三、实验结果：化合物的 $IC_{50}$ 值

化合物编号	$IC_{50}(H^+/K^+-ATPase)/(nM)$
实施例 1	14
实施例 2	7
实施例 3	12
实施例 4	22
实施例 5	35
实施例 6	39
实施例 7	50
实施例 8	60

结论：本发明化合物对  $H^+/K^+$ -ATPase 具有明显的抑制活性。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐:



其中:

$R^1$  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、 $-OR^6$ 、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  的取代基所取代;

$R^3$  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、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、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、硝基、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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  的取代基所取代;

$R^6$  选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、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;

$R^7$  或  $R^8$  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

$m$  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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^2$  为烷基。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^3$  为氢原子。

4、根据权利要求 1~3 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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^4$  为氢原子。

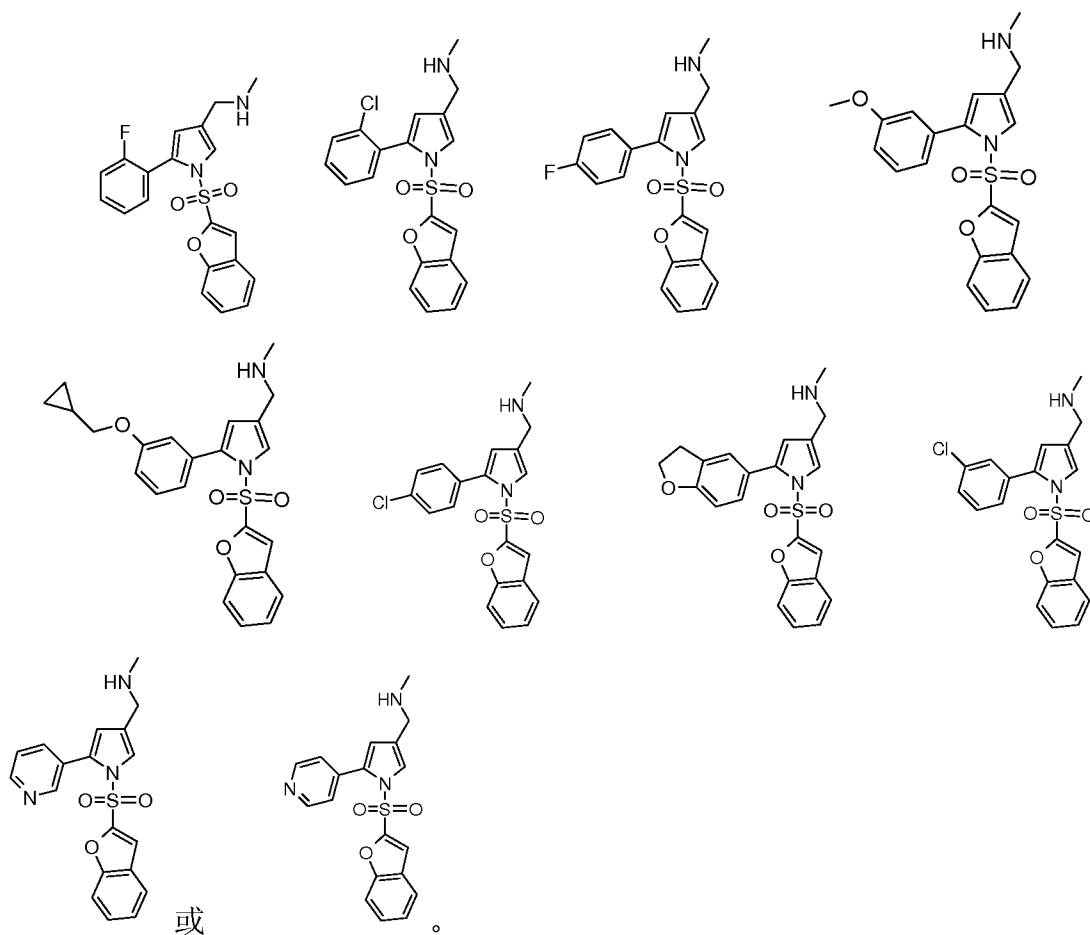
5、根据权利要求 1~4 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^5$  为氢原子。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  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或-OR<sup>6</sup>的取代基所取代，其中  $R^6$  为烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代。

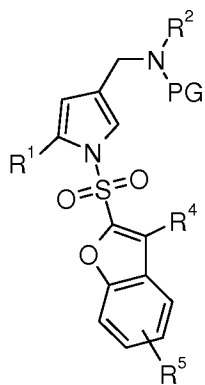
7、根据权利要求 1~6 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  为芳基，所述芳基任选进一步被一个或多个选自卤素或-OR<sup>6</sup>的取代基所取代， $R^6$  为烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自环烷基的取代基所取代。

8、根据权利要求 1~6 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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $R^1$  为杂芳基。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中该化合物为：



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、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(I-A)

其中：

$R^1$  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、 $-OR^6$ 、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  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、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、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、硝基、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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  的取代基所取代；

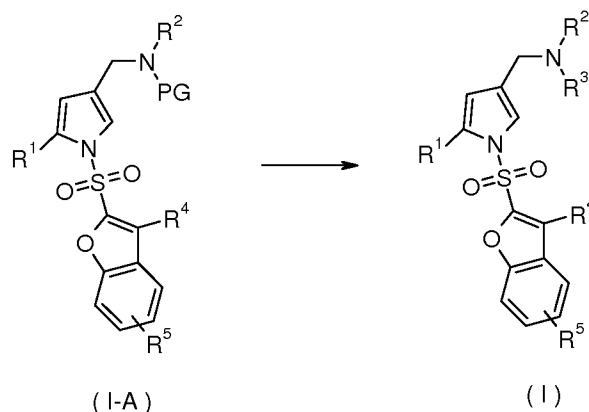
$R^6$  选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

$R^7$  或  $R^8$  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；

PG 为氨基保护基；且

m 为 0、1 或 2。

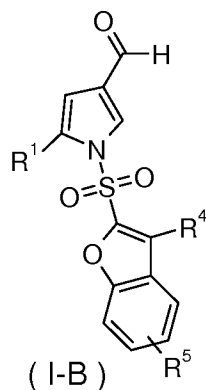
11、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



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； $R^1 \sim R^5$  的定义如权利要求 1 中所述，其中  $R^3$  优选为氢原子。

12、一种通式(I-B)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、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

$R^1$  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、 $-OR^6$ 、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  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、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、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、硝基、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、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$  的取代基所取代；

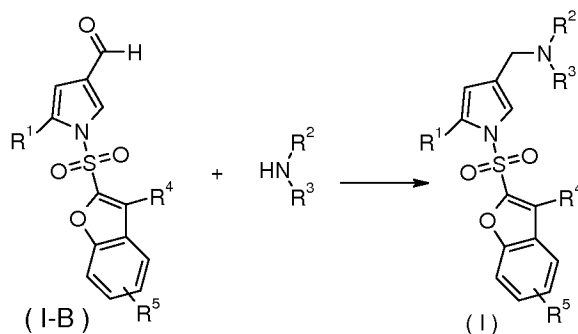
$R^6$  选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

$R^7$  或  $R^8$  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

$m$  为 0、1 或 2。

13、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、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：





通式(I-B)化合物与胺基化合物反应得到通式(I)化合物；

其中： $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 的定义如权利要求1中所述。

14、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、或其混合物形式、或其可药用的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，或根据权利要求14所述的药物组合物在制备胃酸分泌抑制剂中的用途。

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、或其混合物形式、或其可药用的盐，或根据权利要求14所述的药物组合物在制备 $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase抑制剂中的用途。

17、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、或其混合物形式、或其可药用的盐，或根据权利要求14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。

18、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、或其混合物形式、或其可药用的盐，或根据权利要求14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。

19、根据权利要求 18 所述的用途，其中所述的消化性溃疡选自胃溃疡、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/CN2013/079031

## 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 405/-; A61K 31/-; A61P 1/-

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)

DWPI, SIPOABS, CNTXT, CNABS, CNKI, CA, STN (REGISTRY, CAPLUS)

+pyrrol+, benzofuran, sulfonyl, proton w pump, inhibitor?, ppi?, gastric w acid, structure search in STN

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008139639 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 12 June 2008 (12.06.2008) see description, paragraphs [0009], [0010], [0261] and [0273]; table 26, compound 152; claims 10 to 13	1-19
X	WO 2007026916 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 08 March 2007 (08.03.2007) see description, pages 3, 33 and 39; claims 16 to 21	1-19
X	US 2010210696 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 19 August 2010 (19.08.2010) see description, paragraphs [0017] to [0025] and [0574]; claims 16 to 21	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">17 September 2013 (17.09.2013)</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">10 October 2013 (10.10.2013)</p>
<p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">HAN, Tao</p> <p>Telephone No. (86-10) 82246662</p>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2013/079031

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 20080139639 A1	12.06.2008	EP 1803709 A1	04.07.2007
		EP 1803709 B1	02.01.2013
		KR 1178747 B1	03.09.2012
		US 2011028476 A1	03.02.2011
		US 8048909 B2	01.11.2011
		WO 2006036024 A1	06.04.2006
		ES 2402362 T3	03.05.2013
		EP 2336107 A2	22.06.2011
		JPWO 2006036024 SX	15.05.2008
		EP 2336107 A3	09.11.2011
		KR 20070060133 A	12.06.2007
		JP 5173192 B2	27.03.2013
		WO 2007026916 A1	08.03.2007
KR 20080039998 A	07.05.2008		
MX 284038 B	15.02.2011		
ES 2364498 T3	05.09.2011		
VN 10010136 B	25.04.2012		
US 8436187 B2	07.05.2013		
CN 101300229 A	05.11.2008		
CA 2621182 A1	08.03.2007		
ZA 200802488 A	24.06.2009		
EP 1919865 B1	06.04.2011		
NZ 566378 A	31.03.2011		
BRPI 0615111 A2	03.05.2011		
US 2012088797 A1	12.04.2012		
HK 1158627 A0	20.07.2012		
US 8415368 B2	09.04.2013		
IL 189375 A	30.05.2013		
JP 5204426 B2	05.06.2013		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2013/079031

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 2008056659 A	13.03.2008
		NO 20081464 A	23.05.2008
		US 2009143444 A1	04.06.2009
		US 2011144161 A1	16.06.2011
		KR 1115857 B1	12.04.2012
		JP 2013100316 A	23.05.2013
		US 2007060623 A1	15.03.2007
		AU 2006285641 A1	08.03.2007
		TW 200800185 A	01.01.2008
		TWI 358296 B	21.02.2012
		HK 1158627 A1	19.04.2013
		AU 2013200142 A1	07.03.2013
		JP 4035559 B1	23.01.2008
		US 2009275591 A1	05.11.2009
		DE 602006021195 D1	19.05.2011
		EP 2327692 A1	01.06.2011
		CN 101300229 B	05.10.2011
		US 2011301174 A1	08.12.2011
		US 8338461 B2	25.12.2012
		MX 2008002814 A1	30.04.2008
		RU 2415838 C2	10.04.2011
		US 8299261 B2	30.10.2012
		ES 2391757 T3	29.11.2012
		EP 1919865 A1	14.05.2008
		IN 200801285 P2	26.12.2008
		KR 20110091826 A	12.08.2011
		EP 2327692 B1	18.07.2012
		US 8338462 B2	25.12.2012
		JP 2008522952 A	03.07.2008

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2013/079031

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2010210696 A1	19.08.2010	US 7498337 B2	03.03.2009
		US 7977488 B2	12.07.2011
		EP 2196459 A1	16.06.2010
		WO 2009041447 A1	02.04.2009
		US 8334301 B2	18.12.2012
		KR 20100061849 A	09.06.2010
		JPWO 2009041447 SX	27.01.2011

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/079031

Continuation of: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/12 (2006.01) i

C07D 405/14 (2006.01) i

A61K 31/4409 (2006.01) i

A61K 31/4025 (2006.01) i

A61P 1/04 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号  
**PCT/CN2013/079031**

**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 405/-; A61K 31/-; A61P 1/-

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))

DWPI, SIPOABS, CNTXT, CNABS, CNKI, CA, STN (REGISTRY, CAPLUS)

+pyrrol+, benzofuran, sulfonyl, proton w pump, inhibitor?, ppi?, gastric w acid, 吡咯, 苯并咪唑, 磺酰, 质子泵, 胃酸, 抑制剂, STN 结构检索

**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	US 2008139639 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 12. 6 月 2008 (12.06.2008) 参见说明书第[0009]-[0010]、 [0261]、 [0273]段, 表 26 化合物 152, 权利要求 10-13	1-19
X	WO 2007026916 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 08. 3 月 2007 (08.03.2007) 参见说明书第 3、 33、 39 页, 权利要求 16-21	1-19
X	US 2010210696 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 19. 8 月 2010 (19.08.2010), 说明书第[0017]-[0025]、 [0574]段, 权利要求 16-21	1-19

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

17. 9 月 2013 (17.09.2013)

国际检索报告邮寄日期

**10.10 月 2013 (10.10.2013)**

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

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

受权官员

**韩涛**

电话号码: (86-10) **82246662**



国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2013/079031**

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 2008139639 A1	12.06.2008	EP 1803709 A1	04.07.2007		
		EP 1803709 B1	02.01.2013		
		KR 1178747 B1	03.09.2012		
		US 2011028476 A1	03.02.2011		
		US 8048909 B2	01.11.2011		
		WO 2006036024 A1	06.04.2006		
		ES 2402362 T3	03.05.2013		
		EP 2336107 A2	22.06.2011		
		JPWO 2006036024 SX	15.05.2008		
		EP 2336107 A3	09.11.2011		
		KR 20070060133 A	12.06.2007		
		JP 5173192 B2	27.03.2013		
		WO 2007026916 A1	08.03.2007	US 2011301173 A1	08.12.2011
				KR 20080039998 A	07.05.2008
MX 284038 B	15.02.2011				
ES 2364498 T3	05.09.2011				
VN 10010136 B	25.04.2012				
US 8436187 B2	07.05.2013				
CN 101300229 A	05.11.2008				
CA 2621182 A1	08.03.2007				
ZA 200802488 A	24.06.2009				
EP 1919865 B1	06.04.2011				
NZ 566378 A	31.03.2011				
BRPI 0615111 A2	03.05.2011				
US 2012088797 A1	12.04.2012				
HK 1158627 A0	20.07.2012				
US 8415368 B2	09.04.2013				
IL 189375 A	30.05.2013				
JP 5204426 B2	05.06.2013				
JP 2008056659 A	13.03.2008				
NO 20081464 A	23.05.2008				
US 2009143444 A1	04.06.2009				
US 2011144161 A1	16.06.2011				
KR 1115857 B1	12.04.2012				
JP 2013100316 A	23.05.2013				
US 2007060623 A1	15.03.2007				
AU 2006285641 A1	08.03.2007				

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2013/079031**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		TW 200800185 A	01.01.2008
		TW I358296 B	21.02.2012
		HK 1158627 A1	19.04.2013
		AU 2013200142 A1	07.03.2013
		JP 4035559 B1	23.01.2008
		US 2009275591 A1	05.11.2009
		DE 602006021195 D1	19.05.2011
		EP 2327692 A1	01.06.2011
		CN 101300229 B	05.10.2011
		US 2011301174 A1	08.12.2011
		US 8338461 B2	25.12.2012
		MX 2008002814 A1	30.04.2008
		RU 2415838 C2	10.04.2011
		US 8299261 B2	30.10.2012
		ES 2391757 T3	29.11.2012
		EP 1919865 A1	14.05.2008
		IN 200801285 P2	26.12.2008
		KR 20110091826 A	12.08.2011
		EP 2327692 B1	18.07.2012
		US 8338462 B2	25.12.2012
		JP 2008522952 A	03.07.2008
		US 7498337 B2	03.03.2009
		US 7977488 B2	12.07.2011
US2010210696A1	19.08.2010	EP 2196459 A1	16.06.2010
		WO 2009041447 A1	02.04.2009
		US 8334301 B2	18.12.2012
		KR 20100061849 A	09.06.2010
		JP WO2009041447 SX	27.01.2011

续：主题的分类

C07D 405/12 (2006.01) i

C07D 405/14 (2006.01) i

A61K 31/4409 (2006.01) i

A61K 31/4025 (2006.01) i

A61P 1/04 (2006.01) i