202417430

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202417430 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：112128142 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/14 (2006.01)* *A61K31/506 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/28 歐洲專利局 22187365.6

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：加利 圭多 GALLEY, GUIDO (DE)；戈比 盧卡 GOBBI, LUCA (CH)；古巴 沃爾夫崗 GUBA, WOLFGANG (DE)；馬祖寧 迪米特里 MAZUNIN, DMITRY (DE)；皮納德 以馬內利 PINARD, EMMANUEL (FR)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

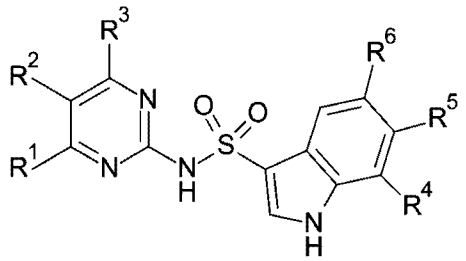
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：0 共 134 頁

(54)名稱

新穎7－取代之吲哚磺醯胺衍生物

(57)摘要

本發明係涉及具有通式I的新穎化合物，



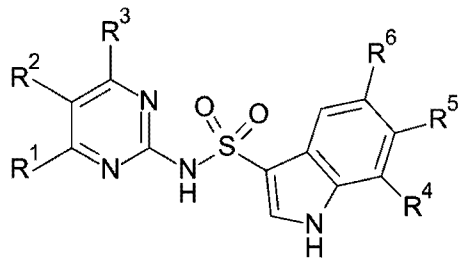
I

I

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6係如本文所述；包含該等化合物之組成物；及使用該等化合物之方法。

***

The invention relates to novel compounds having the general formula I



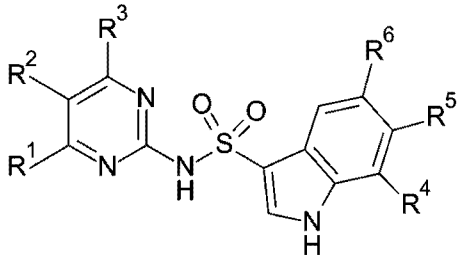
I

I

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, $R^5$and $R^6$are as described herein, composition including the compounds and methods of using the compounds.

***

特徵化學式：



I

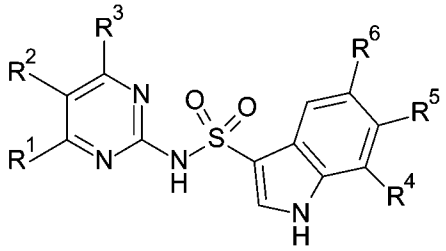
202417450

【發明摘要】

【中文發明名稱】　新穎 7-取代之吲哚磺醯胺衍生物

【英文發明名稱】　Novel 7-substituted indole sulfonamide derivatives

【中文】本發明係涉及具有通式 I 的新穎化合物，



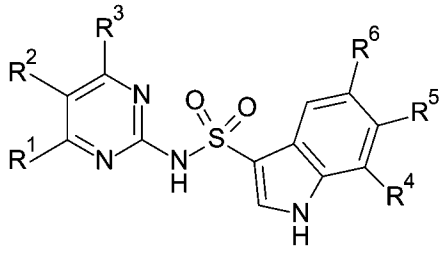
I

I

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 及 R^6 係如本文所述；包含該等化合物之組成物；及使用該等化合物之方法。

***

【英文】The invention relates to novel compounds having the general formula I



I

I

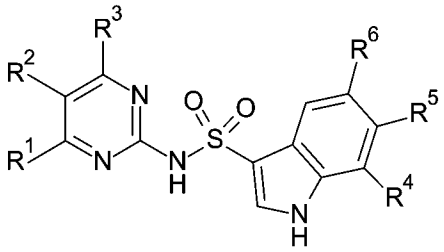
wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as described herein, composition including the compounds and methods of using the compounds.

***

【指定代表圖】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

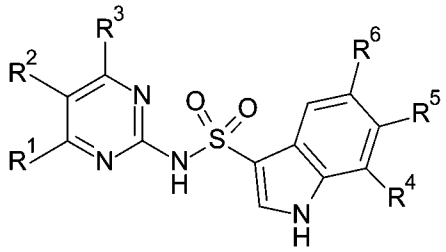
【中文發明名稱】　新穎 7-取代之吲哚磺醯胺衍生物

【英文發明名稱】　Novel 7-substituted indole sulfonamide derivatives

【技術領域】

【0001】 本發明涉及用於哺乳動物中之療法及/或預防法的有機化合物，且特定而言涉及調節 GPR17 活性之化合物。

【0002】 本發明提供新穎的式 I 化合物



I

其中，

R^1 為烷氧基或鹵烷氧基；

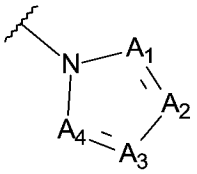
R^2 為鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或視情況經至多兩個獨立地選自氰基及鹵基的取代基取代之環丙基；

R^3 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 N-連接雜芳基或經取代之 N-連接雜芳基，其由以下表示



A_1 為 CR^{y1} 或 N；

A_2 為 CR^{y2} 或 N；

A_3 為 CR^{y3} 或 N；

A_4 為 CR^{y4} 或 N；

其中 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 係獨立地選自 H、烷基、鹵基及鹵烷基；

及醫藥上可接受之鹽。

【0003】 此外，本發明包括所有外消旋混合物、所有其對應的鏡像異構物及/或光學異構物。

【0004】 此外，在適用的情況下，本發明包括式 (I) 化合物的在其對應的氘化形式下所有取代物。

【先前技術】

【0005】 髓鞘形成為在發育過程中強烈發生的過程，並且儘管在整個成人 CNS 中存在大量少樹突神經膠細胞前驅細胞 (OPC)，但在慢性髓鞘脫失疾病中，向有髓鞘少樹突神經膠細胞之轉變及裸露的軸突周圍的恢復性髓鞘之產生受到損害。在發育過程中，髓鞘形成以非常有序的方式進行，以表現諸如神經/神經膠質抗原 2 (NG2) 及血小板衍生的生長因子 α (PDGFRα) 等標記為特徵的 OPC 分化為少樹突神經膠細胞，其失去 NG2 及 PDGFRα 表現，並獲得諸如髓鞘鹼性蛋白 (MBP) 及髓鞘少樹突神經膠細胞醣蛋白 (MOG) 等標記的表現。藉由少樹突神經膠細胞產生髓鞘為非常嚴格地調控的過程，並且在 CNS 中，此可以藉由與在周邊但不在中樞神經系統中眾所周知的軸突的相互作用來控制 (Macklin, W.B.(2010)。Sci. Signal.3, pe32–pe32,「The myelin brake: When Enough Is Enough」)。髓鞘形成也可以藉由少樹突神經膠細胞本身內的內部制動、藉由轉錄因子 EB (TFEB)-PUMA 軸或藉由 GPR17 拮抗作用來控制 (Chen, Y., 等人 (2009).Nat Neurosci 12, 1398–1406,「The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination」) (Sun,

L.O.,等人 (2018).Cell 175, 1811-1826.e21,「Spatiotemporal Control of CNS Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis」)。髓鞘不僅用於保護軸突及促進神經元傳遞，而且還顯示少樹突神經膠細胞在軸突代謝以及維持軸突周圍的電解質平衡中發揮重要作用 (Schirmer, L., 等人 (2014).Ann Neurol 75, 810–828,「Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions」) (Simons, M., and Nave, K.-A. (2015).Cold Spring Harb Perspect Biol. 22,「Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support」)。

【0006】 GPR17 為 A 類孤兒 G 蛋白偶聯受體 (GPCR)。GPCR 為 7 個結構域跨膜蛋白，它們經由其與由 G_α、G_β、G_γ 次單元組成的小的異三聚體 G 蛋白錯合物的細胞內締合，透過細胞內訊息傳遞將細胞外配體偶聯。正是 GPCR 與 G_α 次單元的偶聯導致了下游的細胞內訊息傳遞通路。已知 GPR17 直接與 $G_{\alpha i/o}$ 偶聯，從而抑制腺苷酸環化酶活性，導致環 AMP 產生 (cAMP) 減少。GPR17 還顯示與靶向磷脂酶 C 的 $G_{q/11}$ 偶聯。磷脂酶 C 的活化導致磷脂醯肌醇 4,5-雙磷酸裂解，產生肌醇三磷酸 (IP_3) 及二醯基甘油 (DAG)。因此，IP_3 與內質網上的 IP_3 受體結合並且導致細胞內鈣含量升高 (Hanlon, C.D., 及 Andrew, D.J.(2015)。J Cell Sci. 128, 3533-3542,「Outside-in signaling-a brief review of GPCR signaling with a focus on the Drosophila GPCR family」) (Inoue, A., et al. (2019), Cell 177, 1933-1947.e25,「Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs」)。

【0007】 GPR17 在髓鞘形成中的作用首先在 *Olig1* 敲除小鼠的視神經篩選中被確定，以識別調節髓鞘形成的基因。發現 GPR17 表現僅在 CNS 的髓鞘細胞中表現，而在許旺細胞 (Schwann cell)，也就是周圍神經系統的髓鞘細胞中不存在。發現 GPR17 的表現僅在少樹突神經膠細胞譜系細胞中表現，並在有

髓鞘少樹突神經膠細胞中下調 (Chen, Y.,等人 (2009))。具體而言，發現 GPR17 表現在 OPC 早期以低水準存在，並且在成熟的有髓鞘少樹突神經膠細胞中表現下調之前，在髓鞘形成前的少樹突神經膠細胞中表現增加 (Boda, E., et al. (2011), Glia 59, 1958–1973,「The GPR17 receptor in NG2 expressing cells: Focus on in vivocell maturation and participation in acute trauma and chronic damage」) (Dziedzic, A.,等人 (2020).Int. J. Mol. Sci. 21, 1852,「The gpr17 receptor—a promising goal for therapy and a potential marker of the neurodegenerative process in multiple sclerosis」) (Fumagalli, M. et al. (2011), J Biol Chem 286, 10593–10604,「Phenotypic changes, signaling pathway, and functional correlates of GPR17-expressing neural precursor cells during oligodendrocyte differentiation」)。GPR17 敲除動物顯示出在整個 CNS 中表現出早熟的髓鞘形成，並且相反，在具有 CNP-Cre (2', 3' - 環-核苷酸3'-磷酸二酯酶) 啟動子的少樹突神經膠細胞中過表現 *GPR17* 的轉基因小鼠表現出髓鞘生成缺陷，與對髓鞘形成過程的細胞內在制動的預期一致 (Chen, Y.,等人 (2009))。此外，GPR17 的缺失增強了溶血磷脂醯膽鹼誘發的脫髓鞘後的髓鞘再生 (Lu, C., Dong, et al. (2018), Sci. Rep.8, 4502,「G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination」)。因此，促進少樹突神經膠細胞譜系細胞分化為成熟的有髓鞘少突膠質細胞的 GPR17 的拮抗作用將導致脫髓鞘後髓鞘形成增加。

【0008】 多發性硬化症 (MS) 為一種慢性神經退行性疾病，其特徵在於中樞神經系統 (CNS) 中髓鞘 (軸突周圍的保護性脂肪脂質層) 的喪失。預防髓鞘喪失或裸露軸突的髓鞘再生被認為可以預防軸突變性，從而防止疾病進展 (Franklin, R.J.(2002), Nat Rev Neurosci 3, 705–714,「Why does remyelination fail in multiple sclerosis?」)。由於髓鞘修復對中樞神經系統的恢復性影響，此種治

療將有益於所有類型的 MS，即復發緩解型、繼發性漸進型、首發漸進型及漸進複發型 MS。由於保留軸突的神經保護作用，修復喪失的髓鞘將減輕與 MS 相關聯的神經症狀。

【0009】 由於髓鞘形成在神經系統功能中發揮重要作用，促進 OPC 向少樹突神經膠細胞分化有可能影響多種疾病，在該等疾病中，由於疾病本身或發炎，觀察到由於髓鞘少樹突神經膠細胞喪失或 OPCs 向少樹突神經膠細胞分化受阻導致的白質缺陷/不規則性。此為除 GPR17 表現本身發生改變的疾病之外的疾病。

【0010】 因此可以使用 GPR17 拮抗作用產生積極疾病結果的疾病包括但不限於：

髓鞘直接損傷：

- 導致中央髓鞘破壞的代謝狀況，諸如腦橋中央髓鞘溶解症、由於過快糾正低鈉血症導致的腦橋外髓鞘溶解症，例如但不限於酒精中毒、肝病、移植後的免疫抑制
- 在大腦深層白質層中報告了少樹突神經膠細胞功能障礙及再生失敗的一氧化碳中毒
- 導致髓鞘喪失或發育過程中不能正確產生髓鞘的營養缺乏
- 病毒誘發的脫髓鞘

原發性脫髓鞘病症

- 多發性硬化症 (復發緩解型、繼發性漸進型、首發漸進型及漸進複發型 MS)
- 急性及多期播散性腦脊髓炎
- 泛視神經脊髓炎病症，包括視神經炎
- 橫貫性脊髓炎

- 腦白質失養症，諸如腎上腺腦白質失養症、腎上腺脊髓神經病及其他導致髓鞘喪失的遺傳性腦白質失養症

伴有髓鞘喪失的中樞神經系統病症：

- 阿滋海默症 (Alzheimer's disease)
- 精神分裂症
- 帕金森病 (Parkinson's disease)
- 亨汀頓舞蹈症 (Huntington's disease)
- 肌肉萎縮性側索硬化症
- 中風引起的缺血

其他疾病：

- 中樞神經系統炎症，例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎

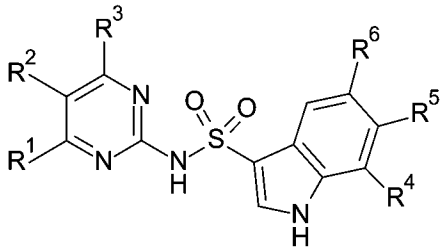
【0011】 式 I 化合物結合並且調節 GPR17 活性。

【0012】 因此，式 I 化合物特定而言可用於治療與 GPR17 拮抗作用有關的疾病。

【0013】 式 I 化合物特定而言可用於治療或預防多發性硬化症 (MS)、與髓鞘直接損傷有關的病症諸如一氧化碳中毒或病毒誘發的脫髓鞘、原發性髓鞘脫失病症諸如急性和多期播散性腦脊髓炎，以及其他與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症，諸如阿滋海默症、精神分裂症、帕金森病及亨汀頓舞蹈症。

【發明內容】

【0014】 本發明提供新穎的式 I 化合物



I

其中，

R^1 為烷氧基或鹵烷氧基；

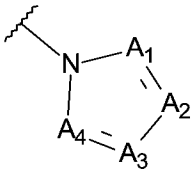
R^2 為鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或視情況經至多兩個獨立地選自氰基及鹵基的取代基取代之環丙基；

R^3 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 N-連接雜芳基或經取代之 N-連接雜芳基，其由以下表示



A_1 為 CR^{y1} 或 N；

A_2 為 CR^{y2} 或 N；

A_3 為 CR^{y3} 或 N；

A_4 為 CR^{y4} 或 N；

其中 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 係獨立地選自 H、烷基、鹵基及鹵烷基；

及醫藥上可接受之鹽。

【實施方式】

【0015】 術語「烷基」表示 1 至 6 個碳原子的單價直鏈或支鏈飽和的烴基團。在一些實施例中，若非另有說明，否則烷基包含 1 至 6 個碳原子（C_{1-6}-

烷基）或 1 至 4 個碳原子（C_{1-4}-烷基）。C_{1-6}-烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基及戊基。特定烷基基團為甲基。在命名具有特定碳原子數之烷基殘基時，可涵蓋具有該碳原子數之所有幾何異構物。因此，例如，「丁基」可包括正丁基、二級丁基、異丁基和叔丁基，且「丙基」可包括正丙基和異丙基。烷基的特定實例為甲基。

【0016】 術語「烷氧基」表示式 -O-R' 的基團，其中 R' 為 C_{1-6}-烷基基團。C_{1-6}-烷氧基的實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及三級丁氧基。「烷氧基」的特定實例為甲氧基。

【0017】 術語「鹵素」、「鹵化物」及「鹵基」可在本文中互換使用，且表示氟、氯、溴或碘。特定的鹵素為氟、氯及溴。

【0018】 術語「鹵烷基」表示 C_{1-6}-烷基基團，其中該 C_{1-6}-烷基基團之氫原子中的至少一者經相同或不同鹵素原子取代。「鹵烷基」的特定實例為二氟甲基、二氟乙基及二氟丙基。

【0019】 術語「鹵烷氧基」表示 C_{1-6}-烷氧基基團，其中該 C_{1-6}-烷氧基基團之氫原子中的至少一者經相同或不同鹵素原子取代。鹵烷氧基的特定實例為氟乙氧基、二氟乙氧基及二氟甲氧基。鹵烷氧基的其他特定實例為三氟乙氧基，諸如 1,1,2-三氟乙氧基及 2-氟-1,1-二甲基-乙氧基。

【0020】 術語「氰基」表示 -C≡N 基團。

【0021】 「氰基烷基」意指式 -R'-R" 的部分，其中 R' 為如本文所定義的烷基並且 R" 為氰基或腈。氰基烷基的實例為氰基乙基。氰基烷基的特定實例為氰基乙基。

【0022】 「氰基烷氧基」意指式 -R'-R" 的部分，其中 R' 為如本文所定義的烷氧基並且 R" 為氰基或腈。氰基烷氧基的特定實例為氰基甲氧基。

【0023】術語「雜芳基」表示 4 至 9 個環原子的單價芳香族單環或雙環系統，其包含選自 N 及 O 的 1、2、3 或 4 個環雜原子，而其餘之環原子為碳。雙環意指由具有一個或兩個共同的環原子的兩個環組成。雜芳基的實例為吡唑基、咪唑基及三唑基。

【0024】術語「N-連接的雜芳基」意指至多 9 個環原子的雜芳基系統，其中該雜芳基系統藉由 N-雜原子附接至分子的其餘部分。

【0025】術語「醫藥上可接受之鹽」指代彼等保有生物效應及游離鹼或游離酸特性，且並非在生物學上或在其他方面有不利之處的鹽。該等鹽係與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，特定而言鹽酸形成，以及與有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸、N-乙醯半胱胺酸形成。此外，此等鹽可由無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼的鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺、和三級胺的鹽、取代胺，包括天然存在的取代胺、環胺和鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、多胺樹脂。式 I 化合物亦可以兩性離子的形式存在。特別較佳的式 I 化合物的醫藥上可接受之鹽為與甲酸形成的鹽及與鹽酸形成的鹽，產生鹽酸鹽、二鹽酸鹽或三鹽酸鹽。

【0026】縮寫 uM 表示微莫耳，等同於符號 μM。

【0027】縮寫 uL 表示微升，等同於符號 μL。

【0028】縮寫 ug 表示微克，等同於符號 μg。

【0029】 式 I 化合物可包含數個非對稱中心，且其形式可為光學上純鏡像異構物、鏡像異構物的混合物（例如外消旋物）、光學上純非鏡像異構物、非鏡像異構物的混合物、非鏡像異構外消旋物或非鏡像異構外消旋物的混合物。

【0030】 根據 Cahn-Ingold-Prelog 序列法則，非對稱碳原子可為「R」或「S」組態。

【0031】 此外，本文描繪之結構亦旨在包括區別僅在於存在一個或多個同位素濃化原子之化合物。例如，其中一個或多個氫原子被氘 (^{2}H) 替代，或者一個或多個碳原子被富含 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳替代，皆在本發明的範圍內。

【0032】 再者，本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽，更特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物。

【0033】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^1 為烷氧基。

【0034】 本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或環丙基，視情況經氰基取代。

【0035】 本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^2 為經氰基取代之鹵烷基、鹵烷氧基或環丙基。

【0036】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^2 為鹵烷氧基。

【0037】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^3 為 H 或烷氧基。

【0038】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^3 為烷氧基。

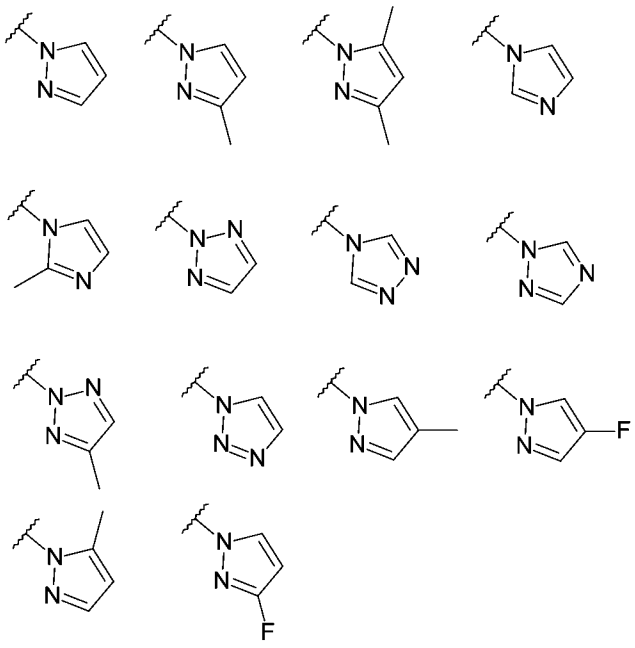
【0039】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^5 為鹵基。

【0040】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^6 為 H。

【0041】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 A_1、A_2、A_3 及 A_4中的至少一個但不多於兩個為 N，並且 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 獨立地選自 H、鹵基及烷基。

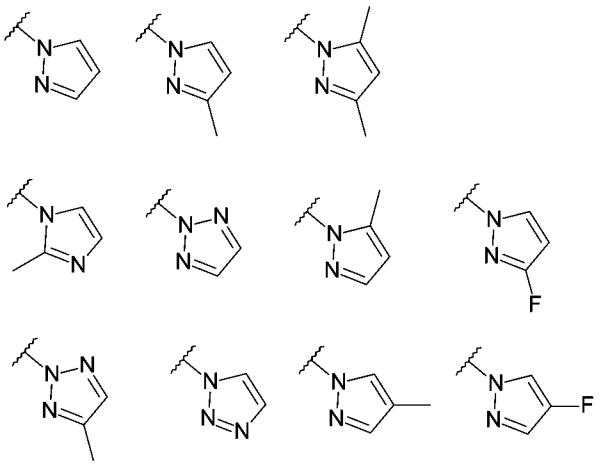
【0042】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 A_1、A_2、A_3 及 A_4中的至少一個但不多於兩個為 N，並且 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 獨立地選自 H 及烷基。

【0043】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^4 係選自

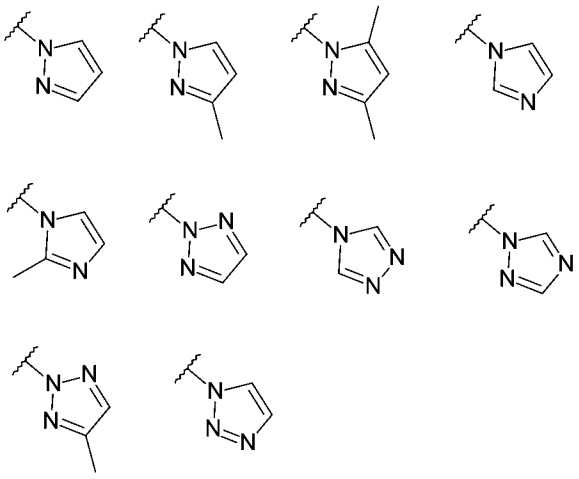


。

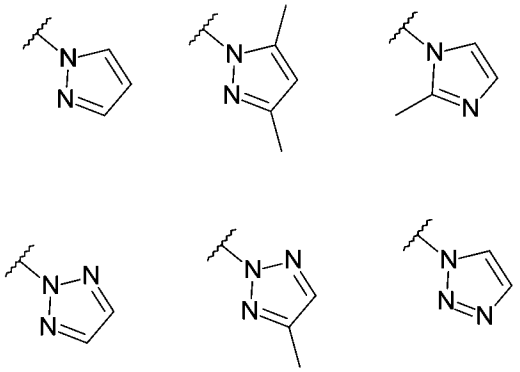
【0044】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^4 係選自



【0045】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^4 係選自

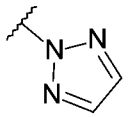


【0046】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^4 係選自



【0047】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^4 為三唑基。

【0048】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中 R^4 為



。

【0049】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中，

R^1 為烷氧基；

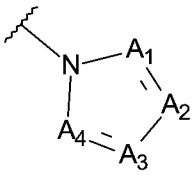
R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 N-連接雜芳基或經取代之 N-連接雜芳基，其由以下表示



A_1 為 CR^{y1} 或 N；

A_2 為 CR^{y2} 或 N；

A_3 為 CR^{y3} 或 N；

A_4 為 CR^{y4} 或 N；

其中 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 係獨立地選自 H、烷基及鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【0050】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中，

R^1 為烷氧基；

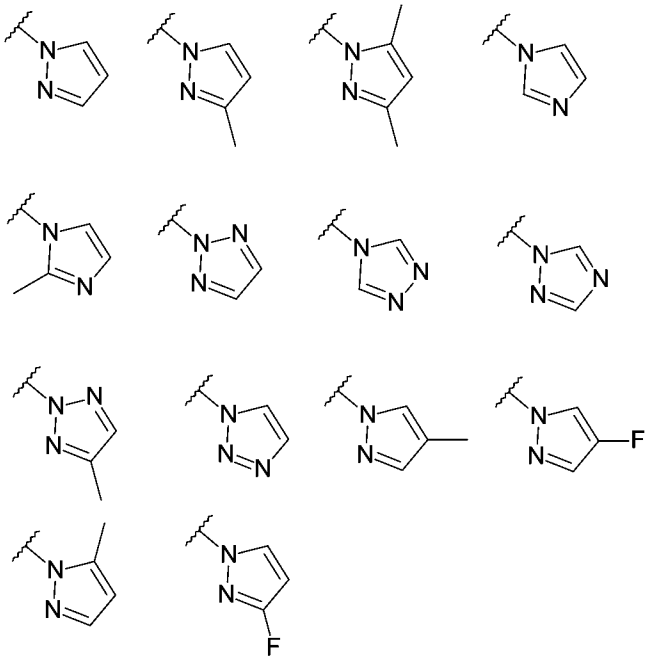
R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 係選自



；

及醫藥上可接受之鹽。

【0051】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中，

R^1 為烷氧基；

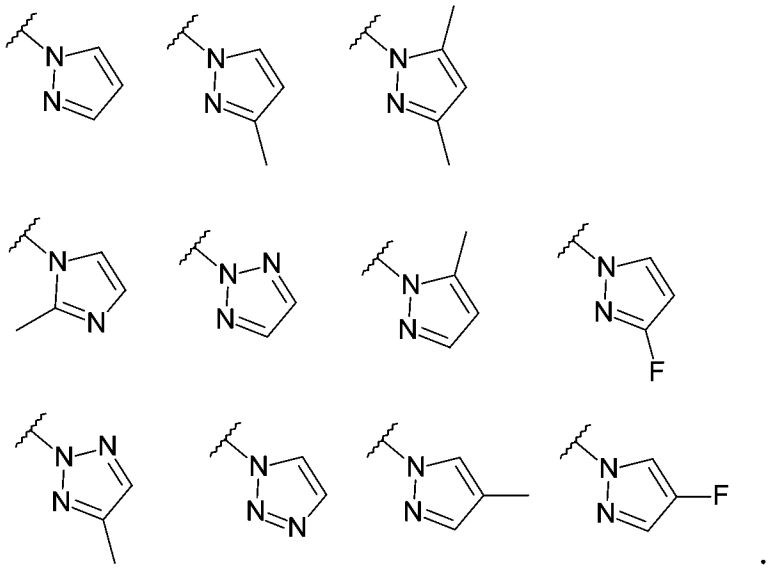
R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H；

R^4 係選自



及醫藥上可接受之鹽。

【0052】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中，

R^1 為烷氧基；

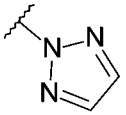
R^2 為鹵烷氧基；

R^3 為烷氧基；

R^5 為鹵基；

R^6 為 H；

R^4 為



；

及醫藥上可接受之鹽。

【0053】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中，

R^1 為烷氧基或鹵烷氧基；

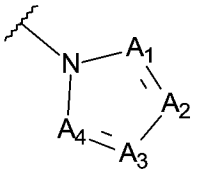
R^2 為鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或視情況經至多兩個獨立地選自氰基及鹵基的取代基取代之環丙基；

R^3 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 N-連接雜芳基或經取代之 N-連接雜芳基，其由以下表示



A_1 為 CR^{y1} 或 N；

A_2 為 CR^{y2} 或 N；

A_3 為 CR^{y3} 或 N；

A_4 為 CR^{y4} 或 N；

其中 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 獨立地選自 H、烷基或鹵烷基；

及醫藥上可接受之鹽。

【0054】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中，

R^1 為烷氧基；

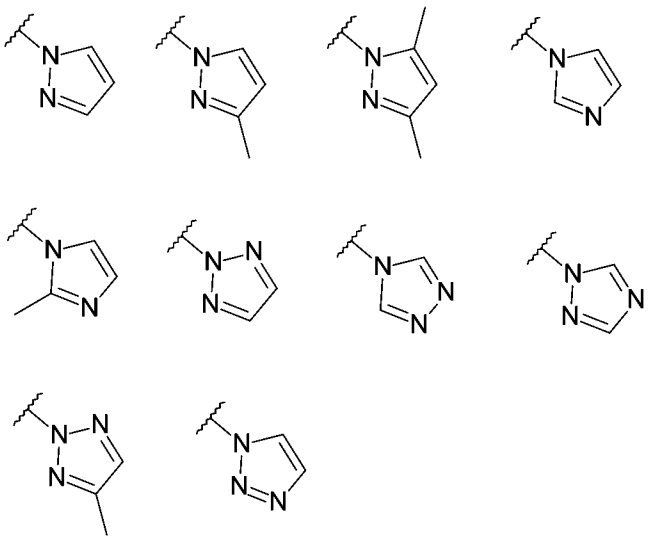
R^2 為鹵烷基、鹵烷氧基、或視情況經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H；

R^4 係選自



;

及其醫藥上之鹽。

【0055】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 的化合物，其中，

R^1 為烷氧基；

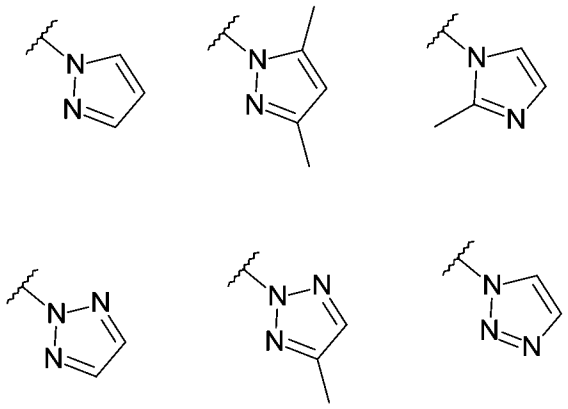
R^2 為鹵烷基、鹵烷氧基、或視情況經氰基取代之環丙基；

R^3 為烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H；

R^4 係選自



;

及其醫藥上之鹽。

【0056】如本文所述之式 I 化合物的特定實例選自

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；及

其醫藥上可接受之鹽。

【0057】 如本文所述之式 I 的化合物的其他特定實例係選自

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-5-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0058】 如本文所述之式 I 化合物的較佳之實例選自

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；及

其醫藥上可接受之鹽。

【0059】 如本文所述之式 I 的化合物的其他較佳之實例係選自

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0060】 如本文所述之式 I 化合物的最佳之實例選自

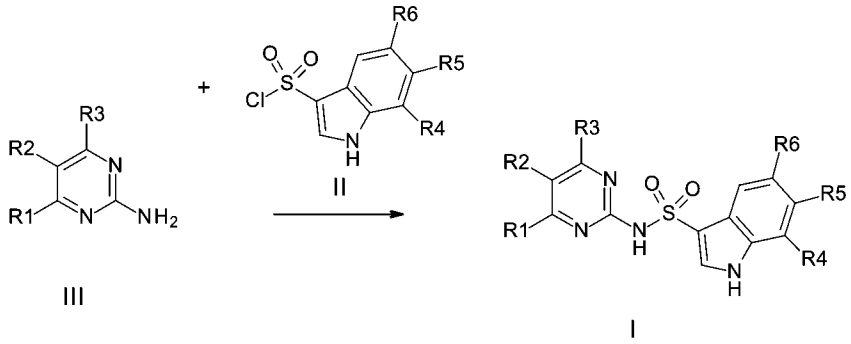
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0061】 製造如本文所述之式 I 化合物之方法為本發明的目的。

【0062】本發明的式 I 的化合物及其醫藥上可接受之鹽可藉由此項技術中已知的方法製備，例如藉由下述方法，該方法包括使式 III 的化合物與式 II 的化合物在選自 N-乙基二異丙基胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉的鹼存在下反應，以得到式 I 的化合物，



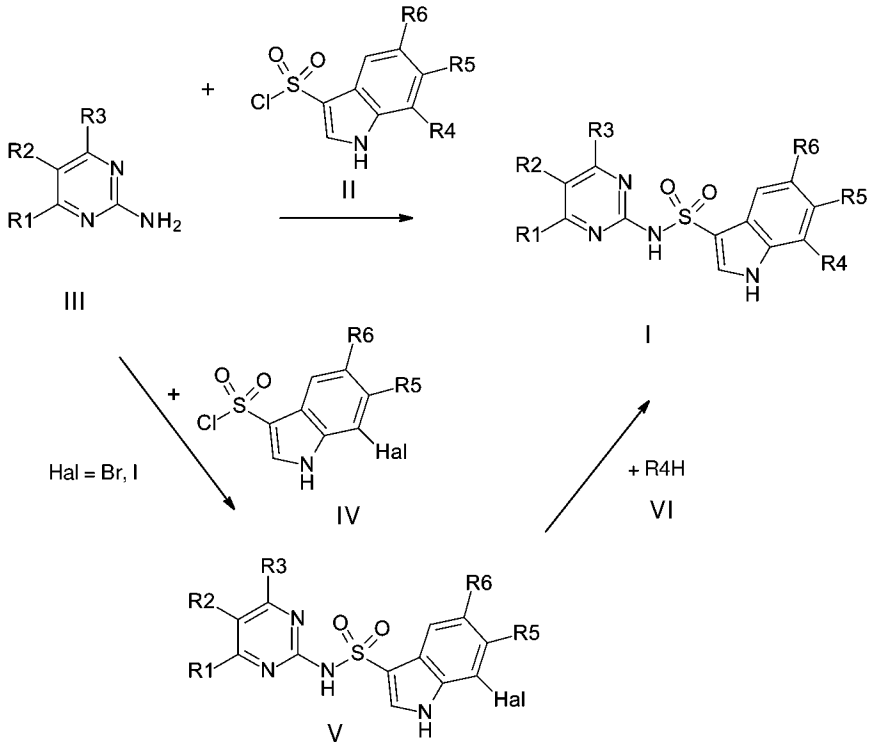
III　　II　　I

其中 R^1、R^2、R^3、R^3、R^4、R^5 及 R^6 係如上所述。

一般合成方案

【0063】式 I 化合物可根據上述方法變體及以下方案 1 進行製備。起始材料可商購獲得或可根據已知方法來製備。

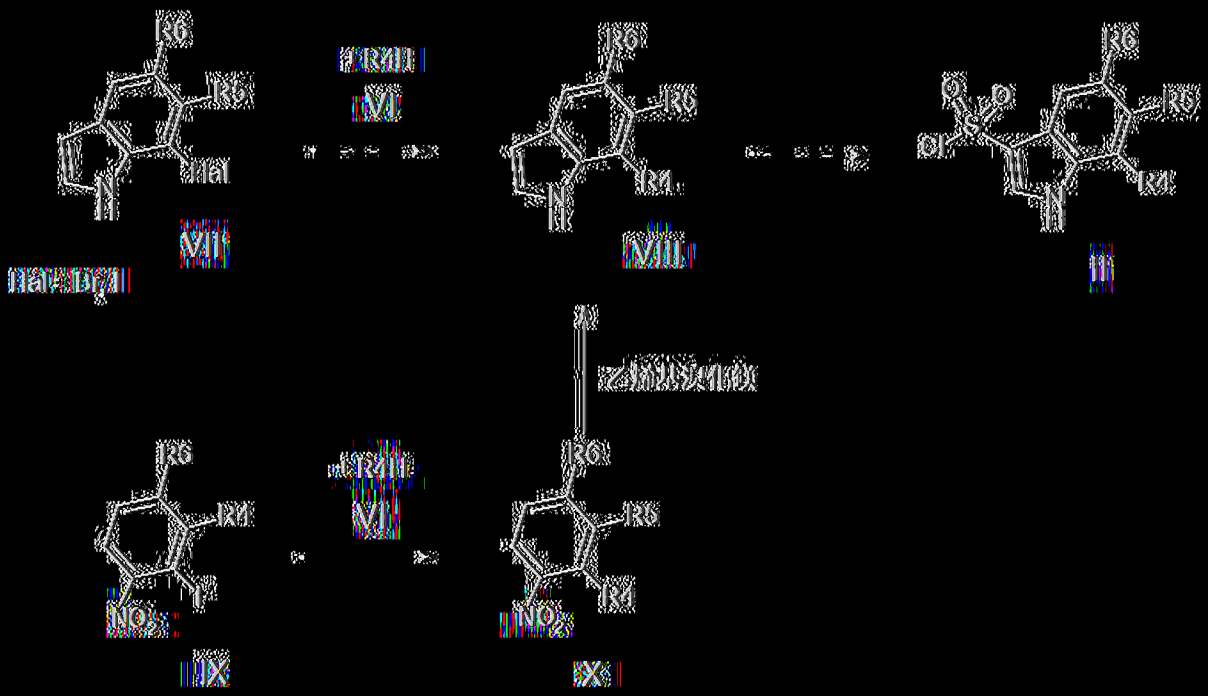
方案 1



III　　II　　I　　IV　　VI　　V

[0064] 通式 I 的化合物可以藉由使磺醯氯 II 與胺 III 在鹼如 N-乙基二異丙基胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉的存在下反應來製備。此外，通式 I 的化合物可以藉由胺 III 與磺醯氯 IV 及鹼如前所述進行反應，隨後使用合適的鈀或銅催化劑及鹼使所得化合物 V 與雜環 VI 反應來獲得。起始材料可商購獲得或可根據已知方法或以下方案中所述的方法來製備。

方案 2



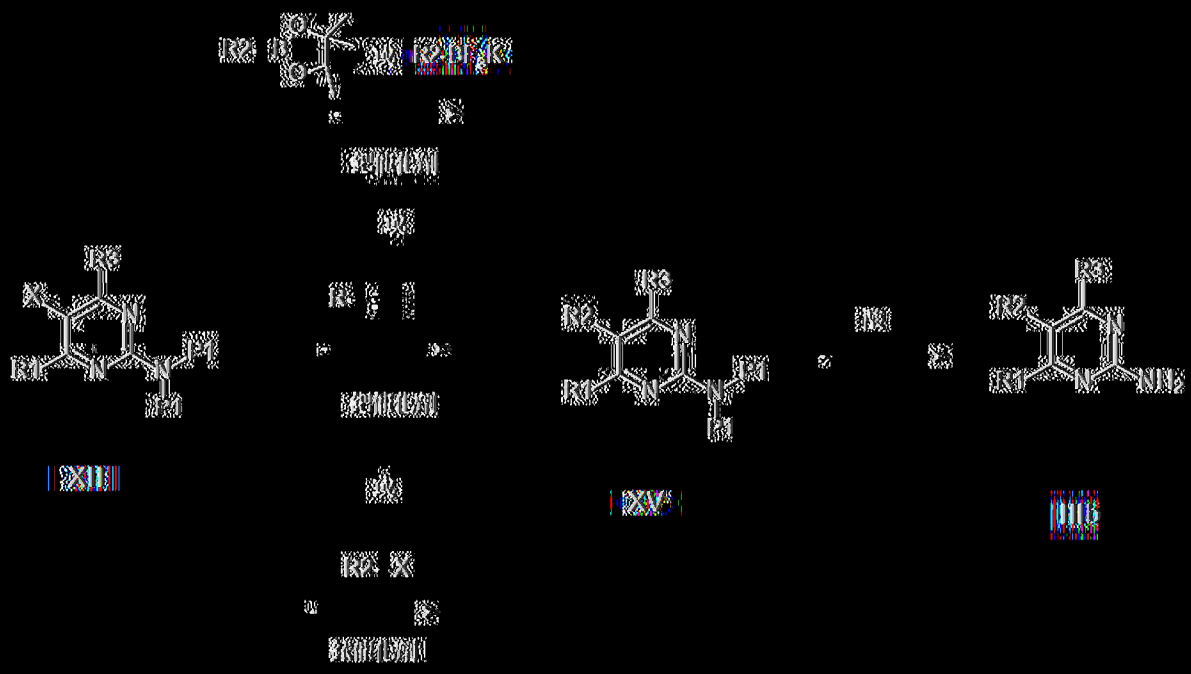
[0065] 式 II 的中間體可以藉由使用合適的鈀或銅催化劑及鹼使化合物 VII 與雜環 VI 反應，隨後使所得化合物 VIII 與氯磺化劑如氯磺酸或磺醯化劑如硫酸或三氧化硫 N,N-二甲基甲醯胺錯合物反應，隨後用氨化劑如四硫醯氯對中間體磺酸進行氨化來製備。此外，2-氟硝基衍生物 IX 可以與雜環 VI 及鹼反應形成中間體 X，在替代途徑中，該中間體可以在乙烯基溴化鎂的存在下進行 Bartoli 反應，以產生化合物 VIII。

方案 3



[0066] 其中 R^2 為烷氧基以其團的式 IIIa 的 2-胺基-嘧啶可以藉由中間體 XIV 在酸如三氟乙酸的存在下脫保護來製備，其中 P1 為保護基團如對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基或 Boc 基團。XIV 可以藉由醇 XIII 在鹼如碳酸鉀或碳酸鈉或氫氧化鈉或氫氧化鉀及烷化劑 RX 的存在下進行烷基化來獲得。醇 XIII 可以由二鹵化起始材料 XI 藉由以下方式來製備：使 XI 與受保護的胺反應得到中間體 XII，該中間體首先轉化為硼酸酯，然後在氧化劑如過氧化氫的存在下將其氧化。

方案 4



[0067] 其中 R^2 為烷基、烯基烷基、炔基、氰基烷基、環烷基、雜環烷基的式 IIIb 的 2-胺基-嘧啶可以藉由使中間體 XV 在酸如三氟乙酸的存在下脫保護來製備，其中 P1 為保護基團如對甲氧基苄基或 Boc 基團。化合物 XV 可以在眾所周知的金屬催化交叉偶聯反應條件下由中間體 XII 獲得。

方案 5



[0068] 其中 R1 及 R3 為烷氧基基團的式 IIIc 的 2-胺基-嘧啶可以藉由使鹵化起始材料 XVIII 在醇及鹼如氫化鈉的存在下反應來製備。化合物 XVII 可由 malonester XVI 藉由其在鹼如甲醇鈉的存在下與胍-鹽酸鹽反應得到。中間體

XVII，然後將該中間體與鹵化劑如氧氯化磷反應得到鹵化起始材料 XVIII 來製備。

【0069】 本發明之另一實施例提供包含本發明之化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組成物或藥物，以及使用本發明之化合物製備此類組成物及藥物的方法。在一個示例中，可藉由在適當 pH 於環境溫度中，及在所需之純度將式 I 化合物與生理學上可接受之載劑 (亦即，在採用的劑量及濃度對接受者無毒的載劑) 混合來配製成生藥 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個示例中，式 I 化合物在乙酸乙酯緩衝劑 (pH 5) 中調配。在另一實施例中，式 I 化合物為無菌的。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

【0070】 組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在這種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個別患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予日程及醫療從業者已知的其他因素。

【0071】 本發明之化合物可藉由任何合適的方式投予，這些方式包括口服、局部（包括口頰及舌下）、直腸、陰道、經皮、腸胃外、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外和鼻內，以及（如果需要的話）用於局部治療、病灶內投予。腸胃道外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。

【0072】 本發明之化合物可以任何方便的投予形式投予，例如錠劑、粉末、膠囊、溶液、分散液、懸浮劑、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。該等組成物可含有醫藥製劑中之習用成分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

【0073】 典型調配物藉由將本發明之化合物與載劑或賦形劑混合來製備。合適的載體和賦形劑是本領域技術人員眾所周知的，並且詳細描述在例如，Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems。Philadelphia: Lippincott，Williams & Wilkins，2004；Gennaro，Alfonso R.等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy。Philadelphia: Lippincott，Williams & Wilkins，2000；和 Rowe，Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一種或多種緩沖劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、滲透劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、香化劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，提供藥物（亦即，本發明之化合物或其醫藥組成物）之良好呈現或輔助製造藥品（亦即，藥劑）。

【0074】 式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽可與醫藥上惰性、無機或有機佐劑一起加工，用於製造錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬質明膠膠囊、注射溶液或局部調配物，可將例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等用作錠劑、糖衣錠及硬質明膠膠囊之此類佐劑。

【0075】 軟質明膠膠囊之適合佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

【0076】 用於產生溶液及糖漿之適合佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

【0077】 注射溶液之適合佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

【0078】 栓劑之適合佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

【0079】 用於局部眼用調配物之適合佐劑為例如環糊精、甘露醇或本技術領域中已知的許多其他載體及賦形劑。

【0080】 此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可還含有其他治療上有價值之物質。

【0081】 劑量可在較寬界限內改變且當然將適合各特定情況下之個別要求。一般而言，在口服投予的情況下，每公斤體重約 0.1 mg 至 20 mg，較佳為每公斤體重約 0.5 mg 至 4 mg (例如每人約 300 mg) 的每日劑量較佳分成 1 至 3 個獨立劑量 (其可由例如相同量組成) 應該是適當的。在局部投予的情況下，調配物可包含按 0.001 % 重量至 15 % 重量的藥物，且可在 0.1 至 25 mg 之間的所需劑量可每天或每週單一劑量投予，或每天多劑量 (2 至 4 劑量) 投予，或每週多劑量投予，然而，顯而易見的是，當表明有指示時，可以超過本文給定的上限或下限。

【0082】 本發明還特別涉及：

用為治療活性物質的式 I 化合物；

用於治療藉由 GPR17 調節的疾病的式 I 化合物；

同樣地，本發明之目的為一種醫藥組成物，包含根據本文所述的式 I 化合物及治療惰性載劑。

【0083】 一種式 I 化合物的用途，其用於治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病症 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、精神分裂症、帕金森病、

亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0084】 本發明的實施例為式 I 化合物用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症的用途。

【0085】 本發明的特定實施例為式 I 化合物用於治療或預防多發性硬化症的用途。

【0086】 一種式 I 化合物之用途，其用於製備治療或預防由以下引起之病況的藥物：髓鞘直接損傷 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症）、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症（包括但不限於阿滋海默症、精神分裂症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0087】 本發明的實施例為式 I 化合物之用途，其用於製備治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症的藥物。

【0088】 本發明的特定實施例為式 I 化合物之用途，其用於製備治療或預防多發性硬化症的藥物。

【0089】 一種式 I 化合物，其用於治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病症 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、精神分裂症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0090】本發明的實施例為式 I 化合物，其用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症。

【0091】本發明的特定實施例為根據式 I 的化合物用於治療或預防多發性硬化症。

【0092】一種用於治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病症 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、精神分裂症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症的方法，該方法包含向有需要的患者投予有效量的式 I 化合物。

【0093】本發明的實施例提供一種用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症之方法，該方法包含向有需要的患者投予有效量的式 I 化合物。

【0094】本發明的特定實施例為一種用於治療或預防多發性硬化症之方法，該方法包含向有需要的患者投予有效量的式 I 化合物。

【0095】再者，當根據所述的任何一種方法製備時，本發明的實施例提供如本文所述之式 I 化合物。

測定程序

GPR17 cAMP 測定規程：

【0096】在 37°C/5% CO2 條件下，在補充有 10% 胎牛血清及 400 μg/ml Geneticin 的 DMEM (杜氏改良伊格爾培養基，Dulbecco's Modified Eagle

Medium):F-12 (1:1) 中培養穩定表現含有未標記的人 GPR17 短同功型(Roche) 的載體的 CHO-K1 細胞。

【0097】 使用 Nano-TRF 偵測測定試劑盒 (Roche Diagnostics, Cat. No. 05214386001) 對細胞內環腺苷單磷酸 (cAMP) 水準的變化進行量化。該測定允許在均勻溶液中直接進行 cAMP 量化。cAMP 的偵測基於時間解析螢光能量轉移 (TR-FRET) 以及釕化 (ruthenylated) cAMP 及內源性 cAMP 與用 AlexaFluor-700 標記的抗 cAMP 單株抗體的競爭性結合。釕錯合物作為 FRET 供體並將能量轉移到 AlexaFluor-700。FRET 訊號與 cAMP 濃度成反比。

【0098】 CHO-GPR17S 細胞用 Accutase 分離並重懸於由 Hank 平衡鹽溶液 (HBSS)、10mM HEPES (4-(2-羥乙基)哌啡-1-乙磺酸溶液) 及 0.1% 牛血清白蛋白 (pH 7.4) 組成的測定緩衝液中。將細胞以 10,000 個細胞/20μl 之測定緩衝液密度接種在黑色 384 孔板 (Corning) 中，直到添加化合物。

【0099】 測試拮抗劑化合物在二甲基亞碸 (DMSO) 中連續稀釋並點注在 384 孔板中。然後，將化合物在補充有 EC80 濃度的 MDL29,951 (3-(2-羧基-4,6-二氯吲哚-3-基)丙酸) (GPR17 促效劑) 加 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (IBMX) (0.5mM 最終濃度) 的 HBSS 緩衝液中稀釋，並在室溫下添加到細胞中。在室溫將測試化合物及細胞孵育 30 分鐘，接著，在 5 分鐘後，添加 Forskolin (15μM 最終濃度)。藉由在室溫下添加 cAMP 偵測混合物 (含有用於細胞分解的清潔劑) 90 分鐘，停止測定。

【0100】 使用 Paradigm 讀數器 (Molecular Devices) 測量細胞 cAMP。根據 cAMP 試劑盒使用說明，基於測定的 P 因數，使用原始資料計算 FRET 訊號。將資料歸一化為參考拮抗劑的最大活性，且使用S形劑量反應模型 (Genedata Screener) 將劑量反應曲線擬合至測試化合物的活性百分比。

【0101】 表 1 中提供了式 I 化合物的 hGPR17 cAMP 的測定結果

表 1：

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
1	0.068
2	0.032
3	0.300
4	0.022
5	0.048
6	0.050
7	0.021
8	0.248
9	0.032
10	0.100
11	0.074
12	0.052
13	0.203
14	0.028
15	0.025
16	0.024
17	0.024
18	0.025
19	0.316
20	0.447
21	0.195
22	0.021
23	0.035
24	0.038
25	0.034
26	0.025
27	0.019
28	0.027
29	0.022

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
30	0.023
31	0.030
32	0.069
33	0.141
34	0.226
35	0.126
36	0.082
37	0.060
38	0.034
39	0.055
40	0.040
41	0.064
42	0.050
43	0.029
44	0.023
45	0.025
46	0.045
47	0.026
48	0.069
49	0.108
50	0.065
51	0.094
52	0.068
53	0.025
54	0.027
55	0.025
56	0.049
57	0.085
58	1.266

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
59	0.074
60	0.049
61	0.029
62	0.019
63	0.037
64	0.075
65	0.022
66	0.021
67	0.031
68	0.036
69	0.052
70	0.037
71	0.063
72	0.041

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
73	0.041
74	0.059
75	0.042
76	0.075
77	0.027
78	0.055
79	0.036
80	0.029
81	0.018
82	0.068
83	0.036
84	0.026
85	0.042
86	0.044

【0102】 現在將藉由以下無限制性特徵的實例來說明本發明。

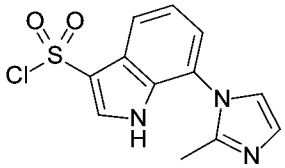
【0103】 如果製備例為鏡像異構物的混合物，則純鏡像異構物可藉由本文所述方法或熟習本技術領域者已知的方法獲得，諸如手性層析法或結晶。

實例

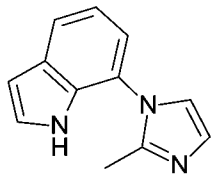
【0104】 如果沒有另外說明，所有實例及中間體均在氮氣環境下製備。

【0105】 **中間體 A**

【0106】 **中間體 A1**：7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

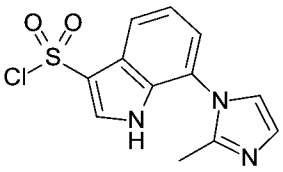


【0107】 步驟 1：7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚



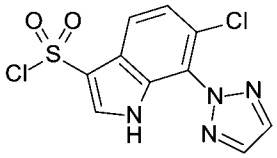
【0108】在玻璃管中，在氬氣下加入 7-溴-1H-吲哚 (1 g, 5.1 mmol)、三級丁醇 (20 ml)、2-甲基咪唑 (628 mg, 7.65 mmol)、8-羥基喹啉 (111 mg, 0.765 mmol)、碘化銅 (I) (97 mg, 0.51 mmol) 及碳酸銫 (4.16 g, 12.7 mmol)，並且將反應混合物在 110°C 攪拌過夜。將混合物經矽藻土過濾並用乙酸乙酯洗滌。將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由急速層析 (Silicycle SiliaSep Amine，0% 至 100% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，然後藉由第二層析 (矽膠，0% 至 10% 甲醇在乙酸乙酯中) 純化，得到灰白色固體狀 7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚 (170 mg，16% 產率)。MS (ESI) m/z= 198.1 $[M+H]^+$

【0109】步驟 2：7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

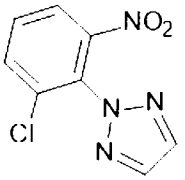


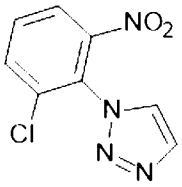
【0110】將 7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚 (267 mg, 1.33 mmol) 在乙腈 (8 ml) 中的懸浮液冷卻至 0°C，並且加入氯磺酸 (464 mg, 267 ul, 3.98 mmol)。移除冰浴並且將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。將反應混合物倒入冰及水中，然後將水真空濃縮。將殘餘物懸浮於乙腈中，過濾並乾燥。將該材料懸浮在乙腈 (8 ml) 中，加入氧氯化磷 (814 mg, 495 ul, 5.31 mmol)，並且將反應混合物在 70°C 攪拌過夜。將混合物倒入冰及水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物在二氯甲烷中研製，過濾並用二氯甲烷洗滌以得到灰白色固體狀標題化合物 (374 mg，95% 產率)。MS (ESI) m/z= 296.1 $[M+H]^+$

【0111】**中間體 A2**：6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



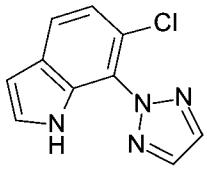
【0112】 步驟 1：2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑及 1-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑





【0113】 將 1-氯-2-氟-3-硝基-苯 (1.49 g, 1 ml, 8.49 mmol)、1,2,3-三唑 (704 mg, 592 ul, 10.2 mmol) 及碳酸鉀 (3.52 g, 25.5 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 ml) 中的混合物在 80°C 攪拌。冷卻至室溫後，濾出固體並且用乙酸乙酯洗滌。將濾液在真空中濃縮。將粗材料藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到淺黃色固體狀 1-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑 (1.7 g，85% 產率) 及淺黃色固體狀 2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑 (459 mg，23% 產率)。MS (ESI) m/z= 225.1 $[M+H]^+$ 及 MS (ESI) m/z= 225.0 $[M+H]^+$

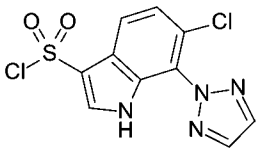
【0114】 步驟 2：6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚



【0115】 在 500 ml 三頸燒瓶中，將 2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑 (2.52 g, 11.22 mmol) 溶解在四氫呋喃 (特乾，130 ml) 中，並且將溶液冷卻至 -60°C。加入乙烯基溴化鎂溶液 (1M 在 THF 中，45 ml，45 mmol)，並且將反應混合物在 -60°C 進一步攪拌 1 h。將反應混合物用飽和氯化銨溶液 (100 ml) 淬滅，倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將粗材料藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在

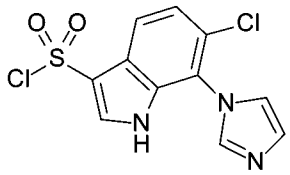
庚烷中) 純化，得到白色固體狀 6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚 (1.59 g，64% 產率)。MS (ESI) m/z= 219.1 $[M+H]^+$

【0116】 步驟 3：6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



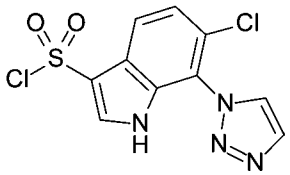
【0117】 將 6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚 (1.59 g, 7.27 mmol) 在乙腈 (110 ml) 中的溶液冷卻至 0°C，並且加入氯磺酸 (2.54 g, 1.46 ml, 21.82 mmol)。移除冰浴並且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。加入氧氯化磷 (4.46 g, 2.71 ml, 29.1 mmol) 並且將反應混合物在 60°C 攪拌過夜。將混合物倒入冰及水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用冰及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並真空濃縮。將粗材料懸浮於二氯甲烷中，過濾並用少量二氯甲烷洗滌，得到淺灰色固體狀標題化合物 (1.9g，78% 產率)。MS (ESI) m/z= 317.0 $[M+H]^+$

【0118】 **中間體 A3**：6-氯-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯氯



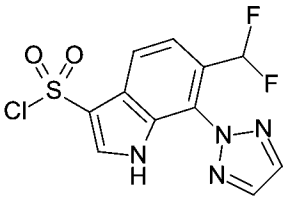
【0119】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 7-溴-6-氯-1H-吲哚代替 7-溴-1H-吲哚且由咪唑代替 2-甲基咪唑製備白色固體狀標題化合物。

【0120】 **中間體 A4**：6-氯-7-(三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

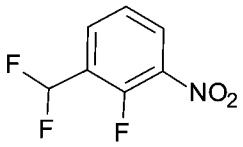


【0121】類似於中間體 A2，在步驟 2) 中由 1-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑代替 2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑製備白色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z= 317.0 $[M+H]^+$

【0122】**中間體 A5**：6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

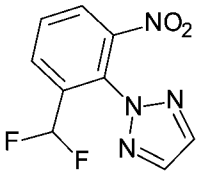


【0123】步驟 1：1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基-苯



【0124】在 5°C，歷時 15 min，向 2-氟-3-硝基-苯甲醛 (1.2 g, 7.1 mmol) 在二氯甲烷 (18 ml) 中的溶液中滴加二乙胺基三氟化硫 (1M 在二氯甲烷中，28.5 ml，28.5 mmol)，且將混合物在 5°C 攪拌2.5 h。將混合物小心地用飽和碳酸氫鈉溶液 (80 ml) 滴加淬滅。將混合物在室溫攪拌 10 min，然後用二氯甲烷萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗材料藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到棕色液體狀 1-(二氟甲基)-2-氟-3硝基-苯 (1.14 g，84% 產率)。

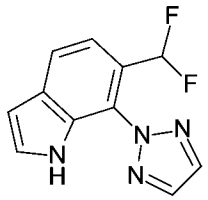
【0125】步驟 2：2-[2-(二氟甲基)-6-硝基-苯基]三唑



【0126】將 1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基-苯 (1.2 g, 6.28 mmol)、1,2,3-三唑 (520 mg, 7.53 mmol) 及碳酸鉀 (2.6 g, 18.8 mmol) 在 1,4-二噁烷 (15 ml) 中的混合物在 80°C 攪拌 5 h。冷卻至室溫後，濾出固體並且用乙酸乙酯洗滌。將濾液在

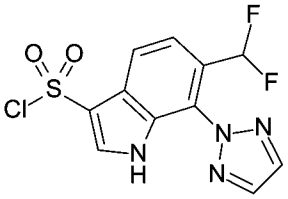
真空中濃縮。將粗材料藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到棕色半固體狀 2-[2-(二氟甲基)-6-硝基-苯基]三唑 (320 mg，21% 產率)。MS (ESI) m/z= 241.1 $[M+H]^+$

【0127】 步驟 3：6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚



【0128】 在 50 ml 三頸燒瓶中，將 2-[2-(二氟甲基)-6-硝基-苯基]三唑 (322 mg, 1.34 mmol) 溶解在四氫呋喃 (特乾，15 mL) 中，並且將溶液冷卻至 -60°C。加入乙烯基溴化鎂溶液 (1M 在 THF 中，5.4 mL，5.4 mmol)，且將反應混合物在 -60°C 進一步攪拌 1 h。用飽和氯化銨溶液淬滅反應，倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將粗材料藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到灰白色固體狀 6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚 (180 mg, 57%)。MS (ESI) m/z= 233.2 $[M-H]^-$

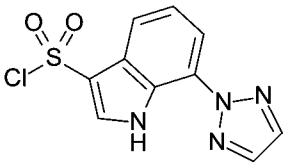
【0129】 步驟 4：6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



【0130】 將 6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚 (180 mg, 769 umol) 在乙腈 (12 ml) 中的溶液冷卻至 0°C，並且加入氯磺酸 (269 mg, 154 ul, 2.31 mmol)。除去冰浴，且將反應混合物在室溫攪拌 2 h。加入氧氯化磷 (471 mg, 286 ul, 3.07 mmol)，且將反應混合物在室溫進一步攪拌過夜。將反應混合物倒入冰及水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用冰及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並真

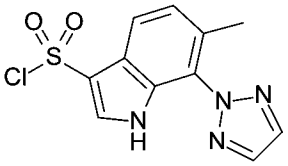
空濃縮，得到棕色半固體狀標題化合物 (202 mg，79% 產率)。MS (ESI) m/z= 331.1 $[M-H]^-$

【0131】 **中間體 A6**：7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



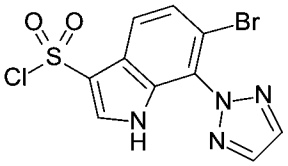
【0132】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 2-氟-3-硝基-苯代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯製備紫色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z= 281.0 $[M-H]^-$

【0133】 **中間體 A7**：6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



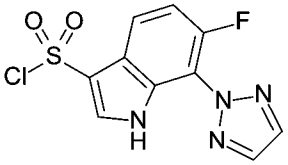
【0134】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 2-氟-1-甲基-3-硝基-苯代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯製備紫色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z= 295.0 $[M-H]^-$

【0135】 **中間體 A8**：6-溴-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



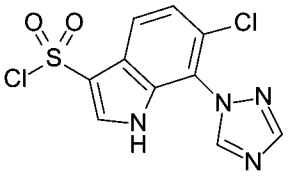
【0136】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 1-溴-2-氟-3-硝基-苯代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯製備灰色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z= 361.0 $[M-H]^-$

【0137】 **中間體 A9**：6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

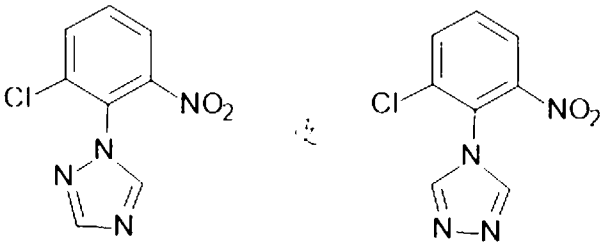


【0138】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 1,2-二氟-3-硝基-苯代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯製備粉紅色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z= 301.0 $[M+H]^+$

【0139】 **中間體 A10**：6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

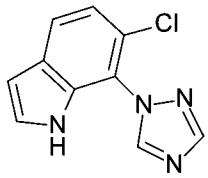


【0140】 步驟 1：4-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑及 4-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑



【0141】 將 1-氯-2-氟-3-硝基-苯 (1.49 g, 1 ml, 8.49 mmol)、1,2,4-三唑 (704 mg, 10.2 mmol) 及碳酸鉀 (3.52 g, 25.5 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 ml) 中的混合物在 80°C 攪拌 1 h，然後在 60°C 攪拌過夜。冷卻至室溫後，濾出固體，並用乙酸乙酯洗滌。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 100 % 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到灰白色固體狀 1-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑 (1.60 g，84% 產率) 及淺黃色固體狀 4-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑 (280 mg，15% 產率)。MS (ESI) m/z= 225.0 $[M+H]^+$ 及 MS (ESI) m/z= 225.0 $[M+H]^+$

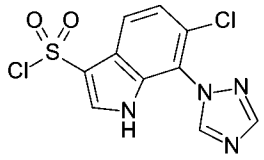
【0142】 步驟 2：6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚



【0143】 在 50 ml 三頸燒瓶中，將 1-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑 (400 mg, 1.78 mmol) 溶解在四氫呋喃 (20 ml) 中，且將溶液冷卻至 -60°C。加入在 THF 中的乙烯基溴化鎂溶液 (1M, 7.1 ml, 7.12 mmol)。將反應混合物於 -60°C 進一步攪拌 1h。將反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅，倒入水中，並用乙酸乙酯

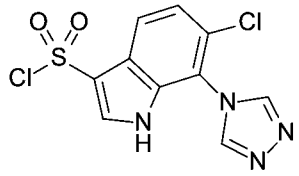
萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 100 % 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到淺黃色固體狀 6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚 (195 mg，50% 產率)。MS (ESI) m/z= 219.1 $[M+H]^+$

【0144】 步驟 3：6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



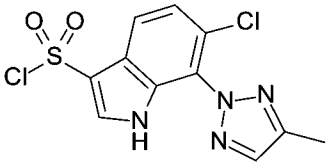
【0145】 將 6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚 (200 mg, 0.915 mmol) 在乙腈 (15 ml) 中的懸浮液冷卻至 0°C。加入氯磺酸 (320 mg, 184 ul, 2.74 mmol)。移除冰浴並且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。加入氧氯化磷 (561 mg, 341 uL, 3.66 mmol) 並且將反應混合物在 70°C 攪拌過夜。將混合物倒入冰及水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用冰及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並真空濃縮。將粗材料懸浮於二氯甲烷中，過濾並用少量二氯甲烷洗滌，得到灰白色固體狀 6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯 (243 mg，84% 產率)。MS (ESI) m/z= 317.0 $[M+H]^+$

【0146】 **中間體 A11**：6-氯-7-(1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

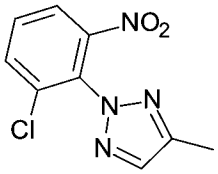


【0147】 類似於中間體 A10，在步驟 2) 中由 4-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑代替 1-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑製備白色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z= 317.0 $[M+H]^+$

【0148】 **中間體 A12**：6-氯-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



【0149】 步驟 1：2-(2-氯-6-硝基-苯基)-4-甲基-三唑

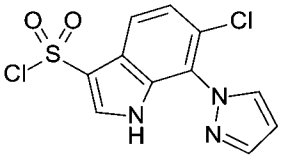


【0150】 將 1-氯-2-氟-3-硝基-苯 (447 mg, 0.300 ml, 2.55 mmol) 及 4-甲基-1H-三唑 (254 mg, 3.06 mmol) 在乙腈 (6 ml) 中的溶液冷卻至 0°C。加入碳酸銫 (1.66 g, 5.09 mmol)，去除冰浴，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物用乙酸乙酯稀釋，濾出固體並用乙酸乙酯洗滌。將濾液真空濃縮，且將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到灰白色固體狀 2-(2-氯-6-硝基-苯基)-4-甲基-三唑 (258 mg, 42%) MS (ESI) m/z= 239.0 $[M+H]^+$

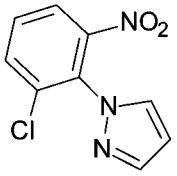
【0151】 步驟 2：6-氯-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯

【0152】 類似於中間體 A10，在步驟 2) 中由 2-(2-氯-6-硝基-苯基)-4-甲基-三唑代替 1-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑製備灰白色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z= 329.0 $[M-H]^-$

【0153】 **中間體 A13**：6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯氯

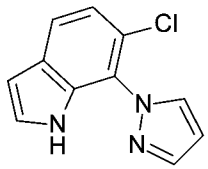


【0154】 步驟 1：1-(2-氯-6-硝基-苯基)吡唑



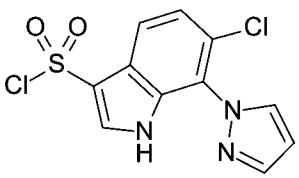
【0155】 在 0°C，向 1-氯-2-氟-3-硝基-苯 (3 g, 2.01 ml, 17 mmol) 在乙腈 (40 ml) 中的溶液中加入 1H-吡唑 (1.42 g, 20.5 mmol) 及碳酸鉀 (7.16 g, 51.3 mmol)。加入後，去除冰浴並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經 Na2SO4 乾燥，過濾，並真空濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到灰白色固體狀 1-(2-氯-6-硝基-苯基)吡唑 (4.0 g，100% 產率)，MS (ESI) m/z: 224.0 $[M+H]^+$。

【0156】 步驟 2：6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚



【0157】 在 1 升三頸燒瓶中，將 1-(2-氯-6-硝基-苯基)吡唑 (4.0 g, 18 mmol) 溶解在四氫呋喃 (180 ml) 中，並且將溶液冷卻至 -60°C。加入乙烯基溴化鎂溶液 (1M 在 THF 中，73 ml，73 mmol)，並且將反應混合物在 -60°C 進一步攪拌 1 h。將反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅，倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 50% 乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到白色固體狀 6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚 (2.13 g，54% 產率)， MS (ESI) m/z: 218.1 $[M+H]^+$。

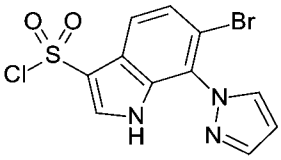
【0158】 步驟 3：6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯氯



【0159】 將 6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚 (2.54 g, 11.5 mmol) 在乙腈 (60 ml) 中的溶液冷卻至 0°C。加入氯磺酸 (1.75 g, 1.01 ml, 15.02 mmol)。移除冰浴並且

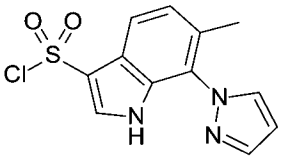
將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。加入氧氯化磷 (7.09 g, 4.31 ml, 46.2 mmol) 並且將反應混合物在 60°C 攪拌過夜。將反應混合物倒入冰及水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用冰及鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥並真空濃縮，得到棕色固體狀標題化合物 (1.35 g，28% 產率)，MS (ESI) m/z：315.9 $[M+H]^+$。

【0160】 **中間體 A14**：6-溴-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯氯



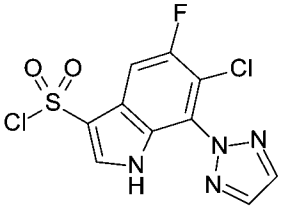
【0161】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 1-溴-2-氟-3-硝基-苯代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯製備淺棕色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z: 361.9 $[M+H]^+$。

【0162】 **中間體 A15**：6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯氯



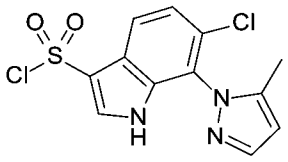
【0163】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 2-氟-1-甲基-3-硝基-苯代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯製備淺黃色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z: 296.1 $[M+H]^+$。

【0164】 **中間體 A16**：6-氯-5-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



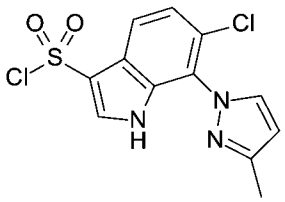
【0165】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯且由 1,2,3-三唑代替 1H-吡唑來製備淺棕色泡沫狀標題化合物。

【0166】 **中間體 A17**：6-氯-7-(5-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



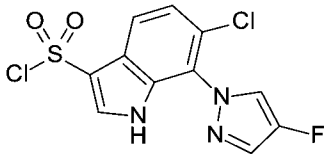
【0167】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 3-甲基-1H-吡唑代替 1H-吡唑，並與 1-(2-氯-6-硝基-苯基)-5-甲基-吡唑繼續反應序列來製備灰白色固體狀標題化合物，MS (ESI) m/z: 328.1 $[M-H]^-$。

【0168】 **中間體 A18**：6-氯-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



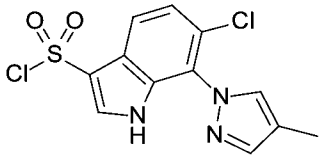
【0169】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 3-甲基-1H-吡唑代替 1H-吡唑，並與 1-(2-氯-6-硝基-苯基)-3-甲基-吡唑繼續反應序列來製備白色固體狀標題化合物，MS (ESI) m/z: 328.1 $[M-H]^-$。

【0170】 **中間體 A19**：6-氯-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



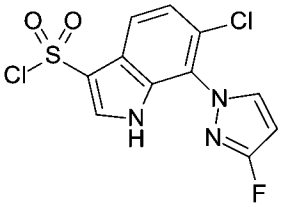
【0171】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 4-氟-1H-吡唑代替 1H-吡唑來製備灰白色固體狀標題化合物，MS (ESI) m/z: 334.0 $[M+H]^+$。

【0172】 **中間體 A20**：6-氯-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



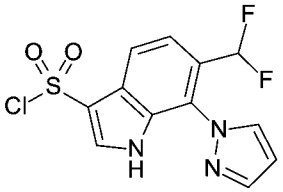
【0173】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 4-甲基-1H-吡唑代替 1H-吡唑來製備灰白色固體狀標題化合物，MS (ESI) m/z: 328.0 $[M-H]^-$。

【0174】 **中間體 A21**：6-氯-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯



【0175】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 3-氟-1H-吡唑代替 1H-吡唑來製備淺棕色泡沫狀標題化合物，MS (ESI) m/z: 334.0 $[M+H]^+$。

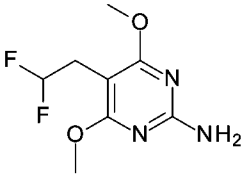
【0176】 **中間體 A22**：6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯氯



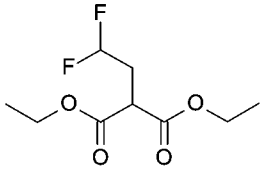
【0177】 類似於中間體 A13，在步驟 1) 中由 1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基-苯 (參見中間體 A5) 代替 1-氯-2-氟-3-硝基-苯來製備淺棕色泡沫狀標題化合物，MS (ESI) m/z: 332.0 $[M+H]^+$。

【0178】 **中間體 B**

【0179】 **中間體 B1**：5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



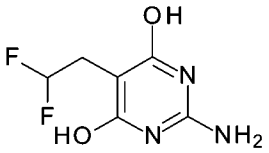
【0180】 步驟 1：2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯



【0181】 將丙二酸二乙酯 (75.8 ml, 500 mmol) 與四氫呋喃 (450ml) 組合。在室溫下添加乙醇鈉 (由乙醇 (150 mL)及鈉 (11.48 g, 500 mmol) 製備)，並且將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。緩慢加入 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸鹽 (76

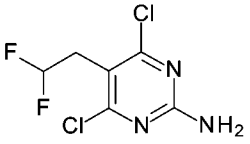
ml, 500 mmol) 在四氫呋喃 (10 ml) 中的溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 18 小時，然後冷卻至 0°C，用飽和氯化銨溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到標題化合物 (100.5 g，90% 產率)。MS (ESI) m/z= 225.0 $[M+H]^+$

【0182】 步驟 2：2-胺基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇



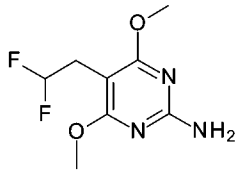
【0183】 向 2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯 (46.8 g, 209 mmol) 在乙醇 (5 mL) 中的攪拌溶液中加入鹽酸胍 (19.9 g, 208 mmol)，然後加入乙醇鈉 (由乙醇及鈉 (14.38 g, 625 mmol) 製備)。將所得橙色懸浮液加熱至 80°C 並攪拌 4 小時。將反應混合物濃縮一半，添加 50 ml 水，然後添加乙酸 (42.57 g, 709 mmol)。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 10 分鐘，然後冷卻至室溫。濾出固體產物，依次用水、乙醇及甲基三級丁基醚洗滌，得到標題化合物 (22.3 g，50% 產率)。MS (ESI) m/z= 192.0 [M+H]+

【0184】 步驟 3：4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺



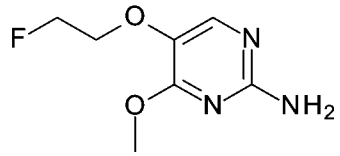
【0185】 將 2-胺基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇 (13.2 g, 69.1 mmol) 懸浮在氧氯化磷 (80.5 ml, 863 mmol) 中。將反應混合物加熱至 100°C，並攪拌 18 小時並在真空中濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋並小心倒入冰/飽和碳酸氫鈉溶液中。將所得雙相混合物在室溫下攪拌 5 分鐘並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，得到標題化合物 (7.35 g，47% 產率)。MS (ESI) m/z= 227.8 $[M+H]^+$

【0186】 步驟 4：5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

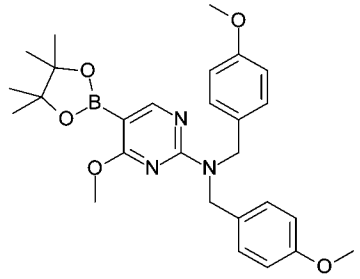


【0187】 在密封管中，將 4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺 (7.6 g, 33.33 mmol) 及甲醇鈉 (由在甲醇 (50 ml) 中的鈉 (7.66 g, 333.29 mmol) 製備) 加熱至 75°C 並攪拌 18 小時。將反應混合物用水淬滅，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到淺黃色固體形式的標題化合物 (6.6 g，86% 產率)。MS (ESI) m/z= 220.0 $[M+H]^+$

【0188】 **中間體 B2**：5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



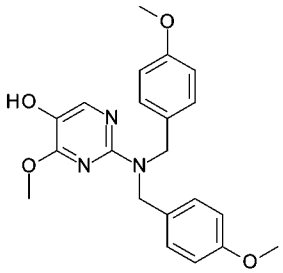
【0189】 步驟 1：[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶-2-基]-雙(對茴香基)胺



【0190】 將 (5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-雙(對茴香基)胺 (500 mg，1.13 mmol，參見中間體 B3 步驟 1)、雙(頻哪醇)二硼 (354 mg, 1.35 mmol) 及乙酸鉀 (335 mg, 3.38 mmol) 在 1,4-二噁烷 (10 mL) 中的懸浮液用氬氣吹掃 5 min。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(ii)二氯甲烷加合物 (91.9 mg, 0.113 mmol)。將反應混合物加熱至 90 °C 並攪拌 16 小時。將所得深色懸浮液倒入乙酸乙酯中並用飽和 NaCl 洗滌一次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。

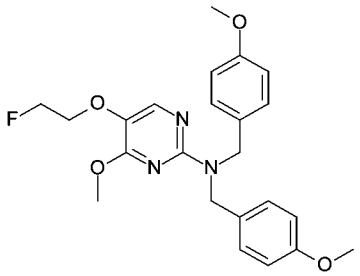
藉由矽膠管柱層析法使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到無色黏性油狀物形式的標題化合物 (157 mg，29% 產率)。MS (ESI): m/z= 492.4 $[M+H]^+$

【0191】 步驟 2：2-[雙(對茴香基)胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇



【0192】 將 [4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶-2-基]-雙(對茴香基)胺 (130 mg, 0.265 mmol) 在四氫呋喃 (2.5 mL) 中的溶液冷卻至 0°C。添加過氧化氫 35% (500 uL, 5.71 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，並在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物倒入冷 0.1 N 亞硫酸鈉溶液中，並用 EtOAc 萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌兩次，用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到淺黃色黏性油狀物形式的標題化合物 (103 mg，100% 產率)。MS (ESI): m/z= 382.3 $[M+H]^+$

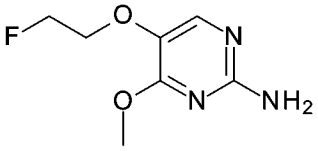
【0193】 步驟 3：[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-雙(對茴香基)胺



【0194】 將 2-[雙(對茴香基)胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇 (100 mg, 0.236 mmol)、碳酸鉀 (98.82 mg, 0.708 mmol) 及 1-溴-2-氟乙烷 (61.14 mg, 35.75 uL, 0.472 mmol) 在乙腈 (2.5 mL) 中的懸浮液在室溫下攪拌 15 分鐘並在 80°C 下攪拌 6 小時。將反應混合物倒入水中，並用 EtOAc 萃取兩次。將有機層經硫酸鈉

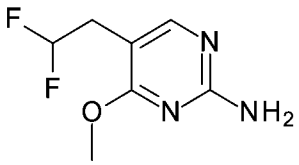
乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到無色黏性油狀物形式的標題化合物 (22 mg，22% 產率)。MS (ESI): m/z= 428.3 $[M+H]^+$

【0195】 步驟 4：[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]胺

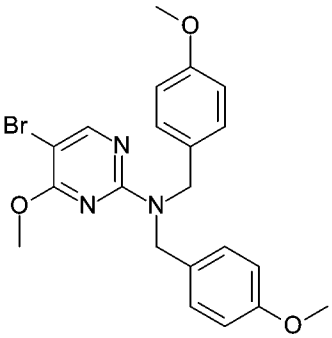


【0196】 將 [5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-雙(對茴香基)胺 (87 mg, 0.204 mmol) 在二氯甲烷 (500 uL) 中的溶液冷卻至 0°C。添加三氟乙酸 (1.41 g, 944.56 uL, 12.21 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌 16 小時並在 55°C 下再攪拌兩小時。將所得紫色溶液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中並用 EtOAc 萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-100% 純化殘餘物，得到灰白色固體形式的標題化合物 (27 mg，71% 產率)。MS (ESI): m/z= 188.1 $[M+H]^+$

【0197】 **中間體 B3**：5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



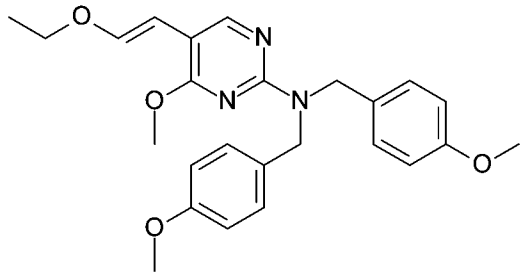
【0198】 步驟 1：(5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-雙(對茴香基)胺



【0199】 將 5-溴-2-氯-4-甲氧基-嘧啶 (1.02 g, 4.48 mmol, CAS: 57054-929)、雙(對茴香基)胺 (1.29 g, 4.92 mmol) 及正乙基二異丙胺 (858 uL, 4.92

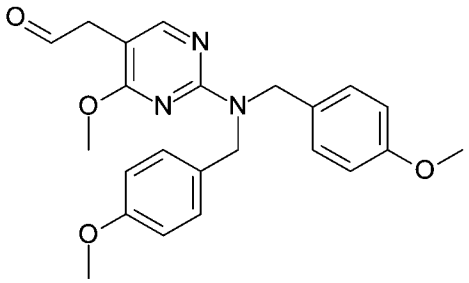
mmol) 在乙腈 (20 mL) 中的懸浮液在 70°C 下加熱 2 天。將所得溶液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並真空乾燥。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-20% 純化殘餘物，得到無色黏性油狀物形式的標題化合物 (998 mg，50% 產率)。MS (ESI): m/z= 446.2 $[M+H]^+$

【0200】 步驟 2：5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4-甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



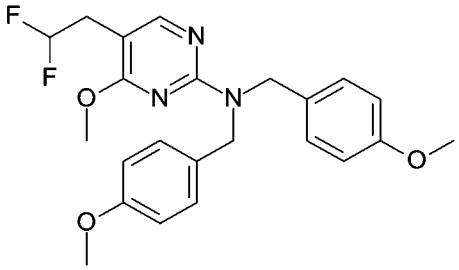
【0201】 在 250 mL 圓底燒瓶中，依次添加 (5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-雙(對茴香基)胺 (11.1 g, 23.73 mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環 (6.11 g, 30.85 mmol)、1,4-二噁烷 (97 mL) /水 (16 mL)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(1.94 g, 2.37 mmol) 及碳酸銫 (23.2 g, 71.2 mmol) (每次添加後抽真空/充氬氣)。將反應混合物在 110°C 攪拌 15 小時，然後倒入水中並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到淺黃色油狀物形式的標題化合物 (4.2 g，39 % 產率)。MS (ESI) m/z = 436.3 $[M+H]^+$

【0202】 步驟 3：2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]乙醛



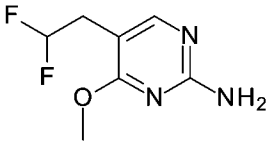
【0203】將 5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4-甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (1 g, 2.3 mmol) 在甲酸 (3.17 g, 2.64 mL, 68.88 mmol) 中的溶液在 60°C 下攪拌 30 分鐘，然後在冰冷卻下倒入飽和 NaHCO3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到淺黃色油狀物形式的標題化合物 (1.01g，97% 產率)。MS (ESI) m/z= 408.3 $[M+H]^+$

【0204】步驟 4：5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



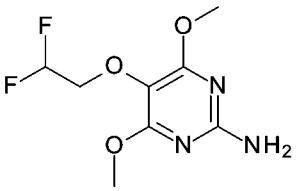
【0205】將 2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]乙醛 (1.01 g, 2.23 mmol) 在超乾二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液冷卻至 0°C。滴加 Deoxo-fluor ®, 2.7M (50 wt.%) 在甲苯中的溶液(1.98 g, 1.65 mL, 4.46 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後倒入飽和 NaHCO3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到無色油狀物形式的標題化合物 (763 mg，72 % 產率)。MS (ESI) m/z= 430.3 $[M+H]^+$

【0206】步驟 5：5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

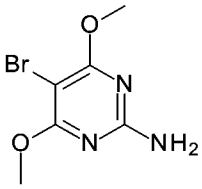


【0207】向 5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (763 mg, 1.6 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中的攪拌溶液中，添加三氟乙酸 (10.94 g, 7.39 mL, 95.94 mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌 2 天，然後在真空中濃縮。將殘餘物倒入飽和 NaHCO3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-100% 純化殘餘物，得到淺黃色固體形式的標題化合物 (220 mg，73 % 產率)。MS (ESI) m/z= 190.1 $[M+H]^+$

【0208】**中間體 B4**：5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

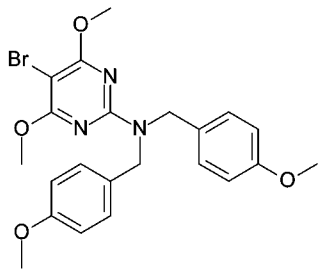


【0209】步驟 1：5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



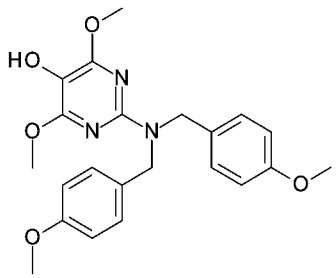
【0210】在室溫下向 (4,6-二甲氧基嘧啶-2-基) 胺 (7 g, 44.22 mmol, CAS: 36315-01-2) 在乙腈 (100 mL) 中的攪拌溶液中滴加 N-溴琥珀醯亞胺 (10.33 g，57.48 mmol) 在乙腈 (100 mL) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將所得白色懸浮液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，用庚烷稀釋並真空濃縮。將沉澱物濾出並用庚烷洗滌，得到白色固體形式的標題化合物 (9.26 g，87% 產率)。MS (ESI) m/z= 234.1 $[M+H]^+$

【0211】 步驟 2：5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



【0212】 將 5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (517 mg, 2.21 mmol) 在 N,N-二甲基乙醯胺 (9 mL) 中的溶液冷卻至 0°C。分批 (3 x 88 mg) 添加氫化鈉 (265.05 mg，6.63 mmol)。在 0°C 下繼續攪拌 30 分鐘。滴加 4-甲氧基苄基氯 (706. mg, 608.62 uL, 4.42 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，攪拌 1 小時，小心地用飽和氯化銨溶液淬滅，倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-20% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (1.11 g，100 % 產率)。MS (ESI) m/z= 476.2 $[M+H]^+$

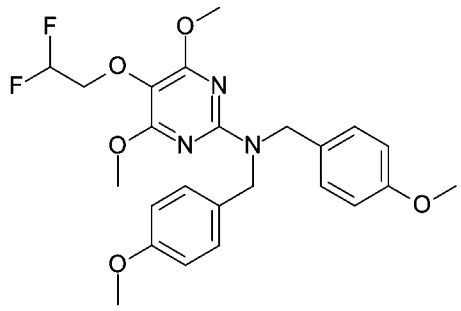
【0213】 步驟 3：2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇



【0214】 在 -78°C 下向 5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (500 mg, 1 mmol) 在四氫呋喃 (3.5 mL) 中的無色溶液中滴加 1.6 M 正丁基鋰在己烷中的溶液 (699.71 mg, 813.61 uL, 1.3 mmol)。將所得黃色溶液在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。滴加硼酸三甲酯 (156.08 mg, 167.47 uL, 1.5 mmol)，並且在 -78°C 下繼續攪拌 1.5 小時。使反應混合物升溫至 0°C 並滴加乙酸 (120.27

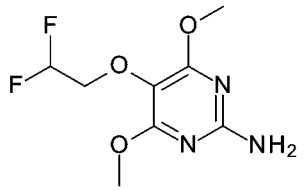
mg, 114.62 uL, 2 mmol)，然後添加過氧化氫 35% (145.98 mg, 131.51 uL, 1.5 mmol)。在 0°C 下繼續攪拌 1.5 小時。將所得粉色懸浮液倒入 0.1 N 硫基硫酸鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到淺黃色黏性油狀物形式的標題化合物 (194 mg，47% 產率)。MS (ESI) m/z= 412.3 $[M+H]^+$

【0215】 步驟 4：5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



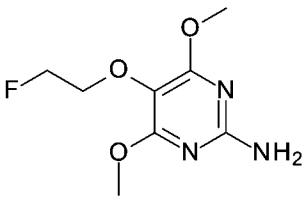
【0216】 向 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (100 mg, 0.214 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1.75 mL) 中的溶液中添加碳酸鉀 (88.68 g, 0.642 mmol) 及 1,1-二氟-2-碘乙烷 (123.16 mg, 56.5 uL, 0.642 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 1.5 小時，冷卻至室溫，倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-20% 純化殘餘物，得到灰白色固體形式的標題化合物 (92 mg，85 % 產率)。MS (ESI) m/z= 476.2 $[M+H]^+$

【0217】 步驟 5：5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

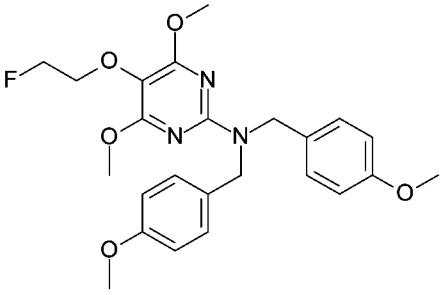


【0218】 在 0°C 下向 5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (92 mg, 0.193 mmol) 在二氯甲烷 (0.340 mL) 中的攪拌溶液中添加三氟乙酸 (1.34 g, 897.97 uL, 11.61 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時並在 50°C 下攪拌 4 小時。將所得紅色溶液在真空中濃縮，倒入飽和 NaHCO3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到淺黃色固體形式的標題化合物 (41 mg，87 % 產率)。MS (ESI) m/z= 236.2 $[M+H]^+$

【0219】 **中間體 B5**：5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



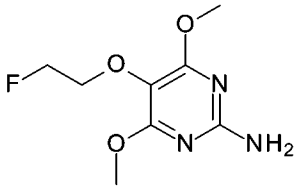
【0220】 步驟 1：5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



【0221】 將 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (2 g，4.52 mmol，中間體 B4，步驟 3)、碳酸鉀 (1.89 g, 13.56 mmol) 及 1-溴-2-氟乙烷 (1.76 g, 1.03 mL, 13.56 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (45 mL) 中的懸浮液加熱至 80°C 並攪拌 2.5 小時。將反應混合物倒入鹽水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，

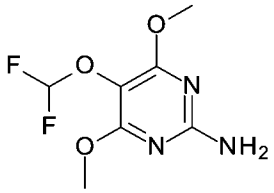
使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (1.79 g，85 % 產率)。MS (ESI) m/z= 458.3 $[M+H]^+$

【0222】 步驟 2：5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

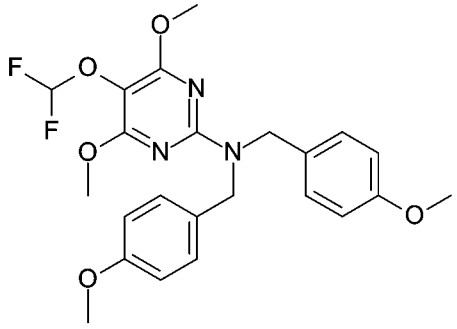


【0223】 向 5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (1.79 g, 3.83 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的攪拌溶液中添加三氟乙酸 (26.23 g, 17.62 mL, 230.06 mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌 3 小時，在室溫下攪拌 15 小時，並在真空中濃縮。將殘餘物倒入飽和 NaHCO3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-60% 純化殘餘物，得到灰白色固體形式的標題化合物 (885 mg，100 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 218.1 $[M+ H]^+$

【0224】 **中間體 B6**：5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

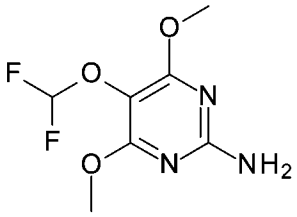


【0225】 步驟 1：5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



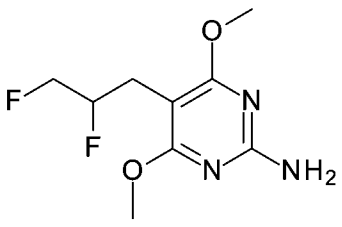
【0226】 在 0°C 下向 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (130 mg，0.316 mmol，中間體 B4，步驟 3) 在乙腈 (5 mL) 中的溶液滴加 5 M 氫氧化鉀溶液 (1.26 mL, 6.32 mmol)，然後在 0°C 下滴加溴二氟甲基二乙基膦酸酯 (168.72 mg, 112.26 uL, 0.632 mmol) 在乙腈 (1 mL) 中的溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘。將所得淺黃色雙相混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (57 mg，39 % 產率)。MS (ESI) m/z= 462.3 [M+H]+

【0227】 步驟 2：5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

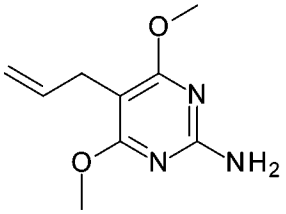


【0228】 向 5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (56 mg, 0.121 mmol) 在二氯甲烷 (100 uL) 中的攪拌溶液中添加三氟乙酸 (838.62 mg, 563.21 uL, 7.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 40 小時，在 50°C 下攪拌 6 小時，並在真空中濃縮。將殘餘物倒入飽和 NaHCO3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-100% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (24 mg，89 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 222.1 $[M+H]^+$

【0229】 **中間體 B7**：5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

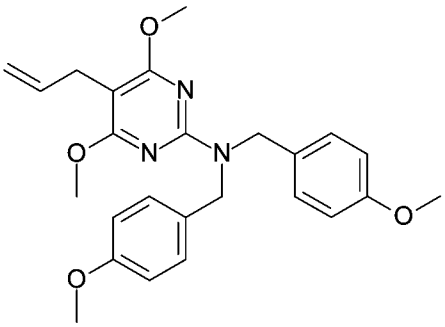


【0230】步驟 1：5-烯丙基-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



【0231】在氮氣下，向 5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (5000 mg，21.4 mmol，中間體 B4，步驟 1)、烯丙基硼酸頻哪醇酯 (4307.8 mg, 25.64 mmol) 及碳酸鉀 (8857.47 mg, 64.09 mmol) 在 1,4-二口㕁烷 (125 mL) 及水 (25 mL) 中的溶液中，添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物 (1743.22 mg, 2.14 mmol)。將混合物在 110°C 下攪拌 12 小時並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物並將其冷凍乾燥，得到灰白色固體形式的標題化合物 (835 mg，14% 產率)。MS (ESI)：m/z = 195.8 $[M+H]^+$

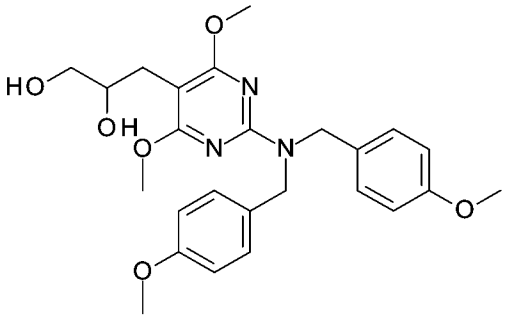
【0232】步驟 2：5-烯丙基-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



【0233】在 0°C 在氮氣下，向 5-烯丙基-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (1.8 g, 9.22 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中的溶液中添加氫化鈉 (1.48 g, 36.88 mmol)，並且將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。然後添加 4-甲氧基苄基氯 (2.5 mL, 18.44 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層依次用鹽水及飽和氯化銨溶液洗滌，經硫酸

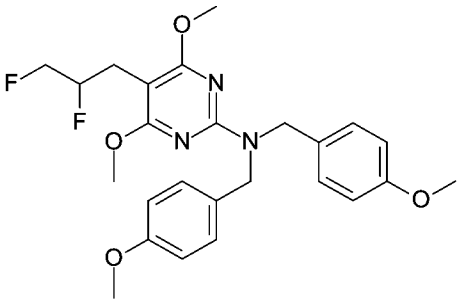
鈉乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/石油醚 30%-50% 純化，得到白色固體狀標題化合物 (3.3 g，72% 產率)。MS (ESI) m/z = 436.3 $[M+H]^+$

【0234】 步驟 3：3-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙烷-1,2-二醇



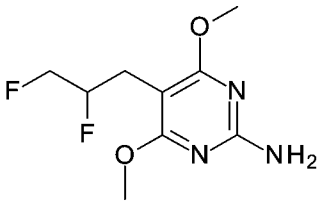
【0235】 向 5-烯丙基-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (3.3 g, 7.58 mmol) 在 THF (25 mL) 及水 (5 mL) 中的攪拌溶液中添加 N-甲基味啉 N-氧化物 (1.78 g, 15.15 mmol)，然後添加四氧化鋨 (385.27 mg, 1.52 mmol)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。將 50mL Na2S2O3 (10 g) 水溶液添加至混合物中。攪拌幾分鐘後，將反應混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到白色固體形式的標題化合物 (1.5 g，42% 產率)。MS (ESI)：m/z = 470.3 $[M+ H]^+$

【0236】 步驟 4：5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



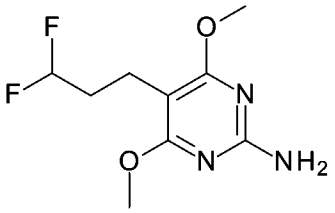
【0237】 在 0°C-10°C 在氮氣下，向二乙基胺基三氟化硫 (0.84 mL, 6.39 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加 3-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙烷-1,2-二醇 (600.0 mg, 1.28 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，用飽和 NaHCO3 淬滅，並用二氯甲烷萃取三次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/石油醚 10%-20% 純化，得到白色蠟狀固體狀標題化合物 (605 mg，100% 產率)。MS (ESI)：m/z = 474.3 [M+ H]$^+$

【0238】 步驟 5：5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

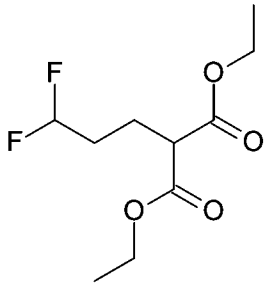


【0239】 將 5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (900.0 mg, 1.9 mmol) 在三氟乙酸 (12.86 mL, 173.1 mmol) 中的溶液在 60°C 下攪拌 2 小時，倒入飽和 NaHCO3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/石油醚 30%-50% 純化，然後藉由製備型 HPLC 純化，得到白色固體狀標題化合物 (85 mg，19% 產率)。MS (ESI)：m/z = 234.2 [M+ H]$^+$

【0240】 **中間體 B8**：5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

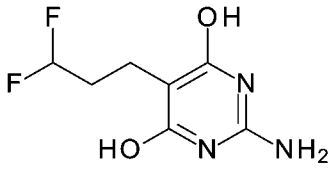


【0241】 步驟 1：2-(3,3-二氟丙基)丙二酸二乙酯



【0242】將氫化鈉 (538.92 mg, 13.47 mmol) 懸浮在超乾四氫呋喃 (30 mL) 中，並且將混合物冷卻至 0°C。緩慢添加丙二酸二乙酯 (1.92 g, 1.83 mL, 11.99 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，然後緩慢添加 4-甲基苯磺酸 3,3-二氟丙基 (3 g，11.99 mmol，中間體 B32，步驟 1) 在四氫呋喃 (5 mL) 中的溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 5 分鐘，在 60°C 下攪拌 20 小時，然後冷卻至 0°C 並用飽和氯化銨溶液淬滅，倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到無色液體形式的標題化合物 (2.16 g，50 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 239.2 $[M+ H]^+$

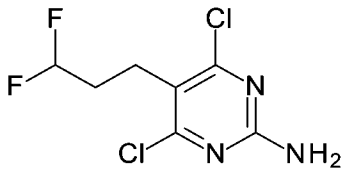
【0243】<u>步驟 2：2-胺基-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-4,6-二醇</u>



【0244】將 2-(3,3-二氟丙基)丙二酸二乙酯 (1.98 g, 8.31 mmol) 與乙醇 (16 mL) 合併，得到無色溶液。添加鹽酸胍 (793.98 mg, 8.31 mmol)，然後添加 21% 在乙醇中的乙醇鈉 (8.08 g, 9.31 mL, 24.93 mmol)，並且將橙色懸浮液在 75°C 下攪拌 4 小時。將反應混合物濃縮一半，添加 5 mL 水，然後添加乙酸 (1.69 g, 1.61 mL, 28.1 mmol)。將混合物在 80°C 下加熱 10 分鐘然後冷卻至室溫。將固體濾出並依次用水、乙醇及庚烷洗滌，得到 460 mg 淺棕色固體形式的產物。將濾液用乙酸乙酯洗滌並濃縮一半。將沉澱物濾出，依次用水、乙醇及庚烷洗

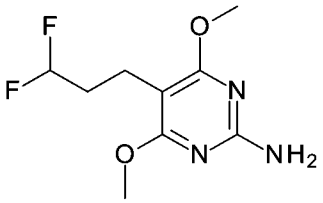
滌，與先前獲得的固體合併並在高真空下乾燥，得到淺棕色固體形式的標題化合物 (568 mg，28% 產率)。MS (ESI)：m/z = 206.1 $[M+ H]^+$

【0245】 步驟 3：4,6-二氯-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-2-胺



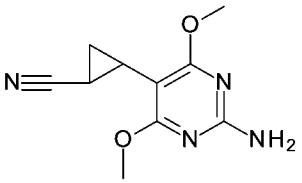
【0246】 將 2-胺基-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-4,6-二醇 (746 mg, 3.64 mmol) 懸浮在氧氯化磷 (9.9 g, 6.02 mL, 64.54 mmol) 中並在 100°C 下攪拌 4 小時。在減壓下移除過量的氧氯化磷。將殘餘物在二氯甲烷中稀釋，倒入冰冷卻的 NaHCO3 溶液中並在室溫下攪拌 10 分鐘。萃取後，將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-50% 純化，得到灰白色固體狀標題化合物 (432 mg，44% 產率)。MS (ESI)：m/z = 242.1 $[M+ H]^+$

【0247】 步驟 4：5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

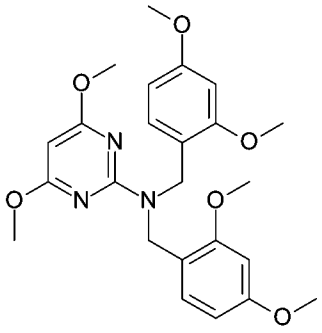


【0248】 將 4,6-二氯-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-2-胺 (432 mg, 1.78 mmol) 溶解在超乾四氫呋喃 (15 ml) 中。添加 25% 在甲醇中的甲醇鈉 (1.93 g, 2.04 ml)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 5 小時，冷卻至 0°C，用飽和氯化銨溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到灰白色固體形式的標題化合物 (328 mg，76 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 234.2 $[M+ H]^+$

【0249】 **中間體 B9：**2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)環丙基腈

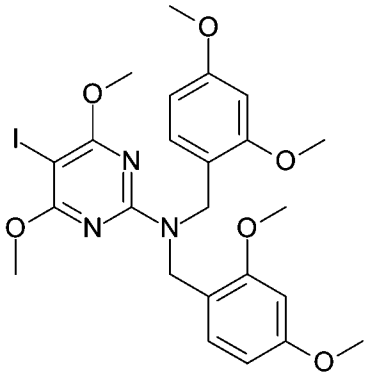


【0250】 步驟 1：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



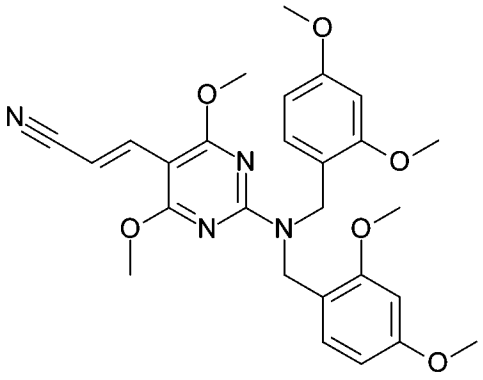
【0251】 向 2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶 (5.0 g, 28.6 mmol) 及 1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺 (10.9 g, 34.37 mmol) 在 N-甲基吡咯啶酮 (100 ml) 中的溶液中加入碳酸銫 (18.7 g, 57.3 mmol)，並且將反應混合物在 120°C 攪拌 16 h。將混合物用水 (500 ml) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 ml × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 ml × 2) 洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 5:1) 純化，以得到白色固體狀 N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (12.0 g，89% 產率)。MS (ESI)：m/z = 456.3 $[M+H]^+$

【0252】 步驟 2：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



【0253】 在 20°C，向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (12.0 g, 26.3 mmol) 在乙腈 (150 ml) 中的溶液中分批加入 N-碘琥珀醯亞胺 (7.11 g, 31.6 mmol)，並且將混合物在 20°C 攪拌 2 h。藉由倒入飽和碳酸氫鈉溶液 (300 ml) 中來淬滅反應混合物，並用乙酸乙酯 (100 ml × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 ml × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 3:1) 純化，以得到黃色固體狀 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (12.0 g，78% 產率)。MS (ESI)：m/z = 582.2 $[M+H]^+$

【0254】 步驟 3：(E)-3-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈

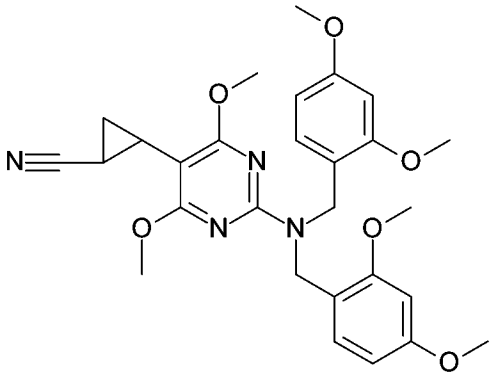


【0255】 在氮氣氛下，向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (9.0 g, 15.5 mmol) 及丙烯腈 (6.0 ml, 90.5 mmol) 在1,4-二噁烷 (90 ml) 中的混合物中加入碳酸銫 (10.8 g, 33.1 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈀 (681

mg, 1.55 mmol)，並且將反應混合物在密封管中在 100°C 攪拌16 h。將混合物在減壓下濃縮。

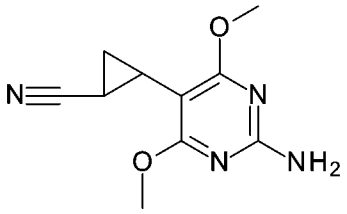
【0256】 將殘餘物藉由管柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 5:1) 純化，以得到棕色固體狀 (E)-3-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈 (7.5 g，96% 產率)。MS (ESI)：m/z = 507.3 $[M+H]^+$

【0257】 步驟 4：2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]環丙基腈



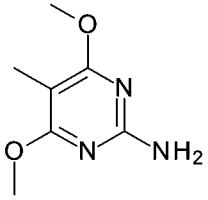
【0258】 在 30°C，向三甲基氧化銻碘 (6.52 g, 29.6 mmol) 在二甲基亞碸 (50 ml) 中的混合物中分批加入氫化鈉 (60% 在礦物油中，1.18 g，29.6 mmol)，並且將混合物在 30°C 攪拌 0.5 h。在 30°C 將上述混合物加入至 (E)-3-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈 (5.0 g, 9.87 mmol) 在二甲基亞砜 (50 ml) 中的混合物中，並且將混合物在 30°C 攪拌 16 小時。將反應混合物用水 (300 ml) 稀釋且用乙酸乙酯 (100 ml × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 ml × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 3:1) 純化，以得到黃色油狀 2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]環丙基腈 (3.0 g，54% 產率)。MS (ESI)：m/z = 521.3 $[M+H]^+$

【0259】 步驟 5：2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)環丙基腈



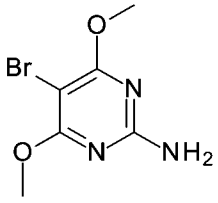
【0260】 在 10°C，向 2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]環丙基腈 (3.0 g, 5.76 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的溶液中滴加三氟乙酸 (15 ml, 197 mmol)，並且將混合物在 10°C 攪拌 4 h。將反應混合物用水 (100 ml) 稀釋，並在 0°C-10°C 下用飽和碳酸氫鈉溶液將 pH 調節至 7。用乙酸乙酯 (50 ml × 2) 萃取混合物。將合併之有機層用鹽水 (50 ml × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯 (4 ml) 研製並過濾。將濾餅在減壓下乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (907 mg，70 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 221.1 $[M+H]^+$

【0261】 **中間體 B10**：4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-胺



【0262】 中間體 B10 是已知的 (CAS 341009-90-3)。

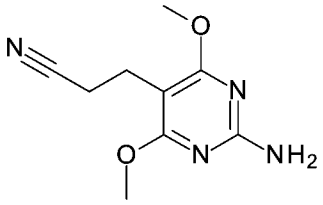
【0263】 **中間體 B11**：5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



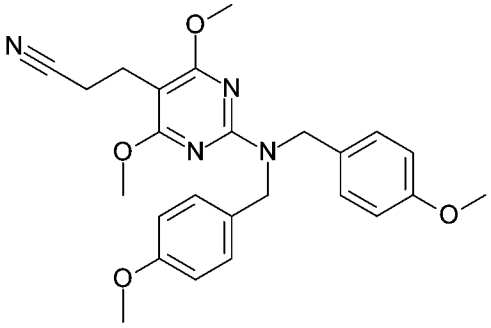
【0264】 在室溫下向 (4,6-二甲氧基嘧啶-2-基) 胺 (7 g, 44.2 mmol, CAS: 36315-01-2) 在乙腈 (100 ml) 中的攪拌溶液中滴加 N-溴琥珀醯亞胺 (10.3 g, 57.5 mmol) 在乙腈 (100 ml) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將所得白色懸浮液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，用庚

烷稀釋並真空濃縮。將沉澱物濾出並用庚烷洗滌，得到白色固體形式的標題化合物 (9.26 g，87% 產率)。MS (ESI) m/z= 234.1 $[M+H]^+$。

【0265】 **中間體 B12**：3-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)丙腈

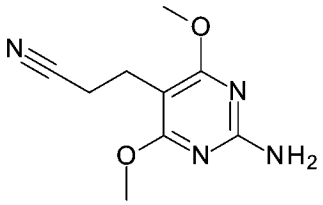


【0266】 步驟 1：3-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙腈



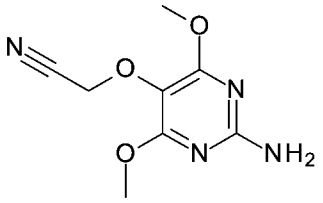
【0267】 在氮氣下，向 5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (5.0 g，10.54 mmol，參見中間體 B4，步驟 2) 在甲氧基環戊烷 (75.0 ml) 中的溶液中加入 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)丙腈 (2.29 g, 12.6 mmol)、碳酸銫 (10.3 g, 31.62 mmol) 及 cataCXium® A Pd G3 (768 mg, 1.05 mmol, CAS: 1651823-59-4)。將混合物用氮氣吹掃三次，在氮氣下於 90°C 攪拌 12 h，倒入 NaHCO3 溶液中並用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並真空濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，乙酸乙酯/石油醚 0%-30%) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (2.9 g，61% 產率)。MS (ESI) m/z= 449.0 $[M+H]^+$。

【0268】 步驟 2：3-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)丙腈

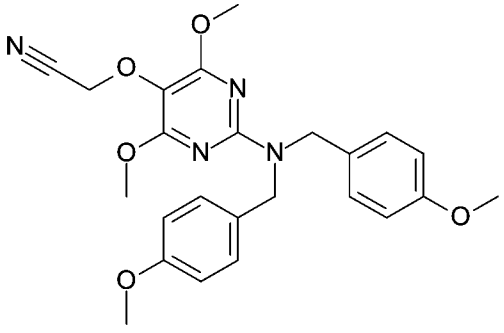


【0269】 將 3-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙腈 (2300 mg, 5.13 mmol) 在三氟乙酸 (23 ml) 中的混合物在 25°C 攪拌 48 h，用冰/飽和 NaHCO3 溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，乙酸乙酯/石油醚 0%-100%) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (1000 mg，89 % 產率)。MS (ESI) m/z= 209.0 $[M+H]^+$。

【0270】 **中間體 B13**：2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈



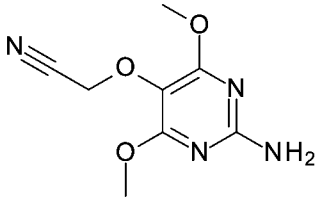
【0271】 步驟 1：2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈



【0272】 將 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (1 g，2.43 mmol，參見中間體 B4，步驟 3)、碘代乙腈 (1.22 g, 529 ul, 7.29 mmol) 及碳酸鉀 (1.01 g, 7.29 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (16 ml) 中的混合物在 80°C 攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水

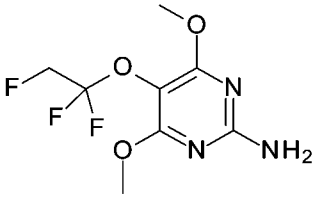
洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，乙酸乙酯/庚烷 0%-20%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (855 mg，77% 產率)。MS (ESI) m/z= 451.3 $[M+H]^+$。

【0273】 步驟 2：2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈



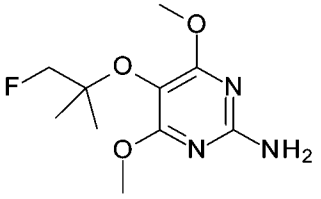
【0274】 將 2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈 (855 mg, 1.9 mmol) 及三氟乙酸 (6.49 g, 4.39 mL, 56.94 mmol) 在二氯甲烷 (6 ml) 中的混合物在 50°C 攪拌過夜。將反應混合物真空濃縮，倒入飽和 NaHCO3 溶液中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，乙酸乙酯/庚烷 0%-39%) 純化，以得到灰白色固體狀標題化合物 (406 mg，92% 產率)。MS (ESI) m/z= 211.1 $[M+H]^+$。

【0275】 **中間體 B14**：4,6-二甲氧基-5-(1,1,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺

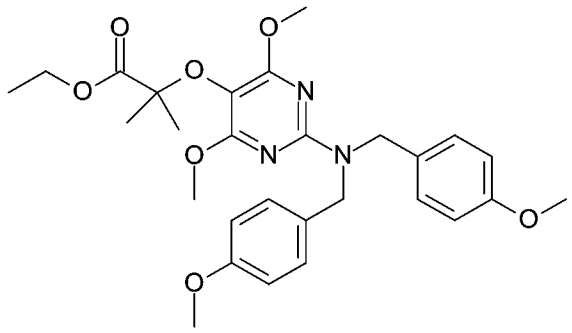


【0276】 中間體 B14 是已知的 (CAS 2827058-64-8)。

【0277】 **中間體 B15**：5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

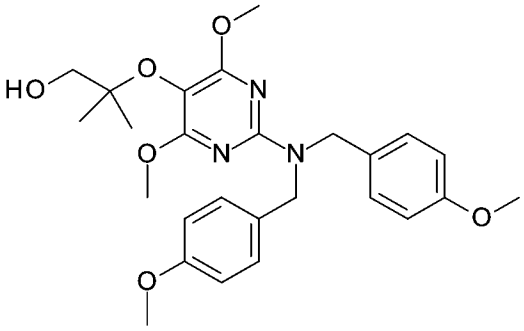


【0278】步驟 1：2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙酸乙酯



【0279】在室溫下，向 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (975 mg，2.2 mmol，參見中間體 B4 步驟 3) 在乙腈 (15 ml) 中的攪拌溶液中加入碳酸鉀 (914 mg, 6.61 mmol)。將反應混合物加熱至回流並攪拌 1 h。然後滴加 α-溴異丁酸乙酯 (1.33 g, 1.0 ml, 6.61 mmol)，並且將反應混合物在 82°C 繼續攪拌 16 h。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取兩次。加入氫氧化鈉溶液 (1 N) 以促進相分離。將有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾，並真空濃縮。將殘餘物藉由急速管柱層析 (矽膠，0% 至40% 乙酸乙酯/庚烷) 純化，得到無色油狀 2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙酸乙酯 (752 mg, 63%)。MS (ESI) m/z: 527.3 $[M+H]^+$。

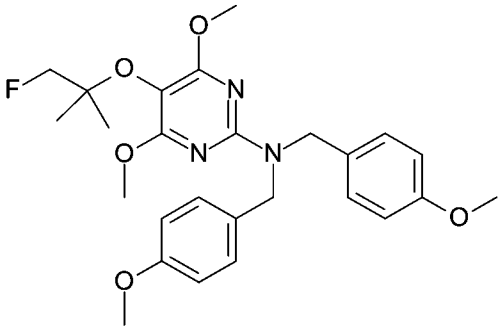
【0280】步驟 2：2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙-1-醇



【0281】將 2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙酸乙酯 (748 mg, 1.38 mmol) 在四氫呋喃 (12 ml) 中的溶液冷卻至

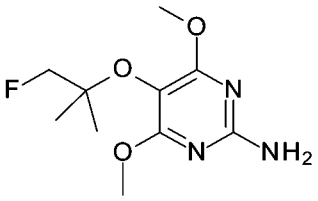
0°C。滴加 1 M 四氫鋁酸鋰在 THF 中的溶液 (1.88 g, 2.07 ml, 2.07 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 4.5 h。將反應混合物用 NH4Cl 溶液淬滅，倒入鹽水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經 Na2SO4 乾燥，過濾並真空濃縮，得到無色油狀 2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙-1-醇 (728 mg, 100%)。MS (ESI) m/z: 483.3 $[M+H]^+$。

【0282】 步驟 3：5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



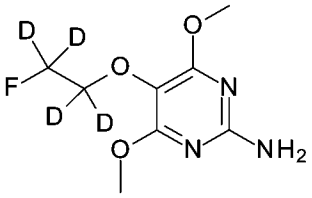
【0283】 向 2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙-1-醇 (661 mg, 1.34 mmol) 在四氫呋喃 (12 ml) 中的攪拌溶液中加入全氟丁烷磺醯氟 (1.62 g, 941 ul, 5.36 mmol)、三乙胺三氟化氫 (891 mg, 900 ul, 5.36 mmol) 及三乙胺 (1.63 g, 2.24 ml, 16.08 mmol)。將混合物於 60°C 攪拌 18 h。將反應混合物倒入冰冷的飽和 NaHCO3 溶液中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，用 Na2SO4 乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將粗混合物懸浮於二氯甲烷中並藉由矽藻土過濾以除去不溶性雜質。將殘餘物藉由急速管柱層析 (矽膠，0% 至 30%乙酸乙酯在庚烷中) 純化，得到白色固體狀 5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (169 mg, 21%)。MS (ESI) m/z: 486.3 $[M+H]^+$。

【0284】 步驟 4：5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

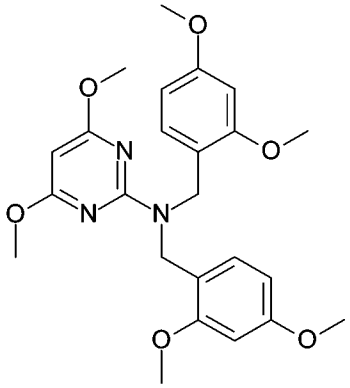


【0285】 在 0°C，向 5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (135 mg, 228 umol) 在二氯甲烷 (2 ml) 中的攪拌溶液中緩慢加入三氟乙酸 (3.12 g, 2.0 ml, 27.36 mmol)。去除冰浴，並且將反應混合物在室溫攪拌 40 h。將反應混合物小心地倒入飽和 NaHCO3 溶液中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾，並真空濃縮。將殘餘物藉由急速管柱層析 (矽膠，0% 至 40% 乙酸乙酯在庚烷中，15 min) 純化，隨後藉由反相急速管柱層析 (C18 15 g，0% 至 100% 乙腈在水中) 純化，得到白色粉末狀 5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (27 mg, 48%)。MS (ESI) m/z: 246.2 $[M+H]^+$。

【0286】 **中間體 B16**：4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

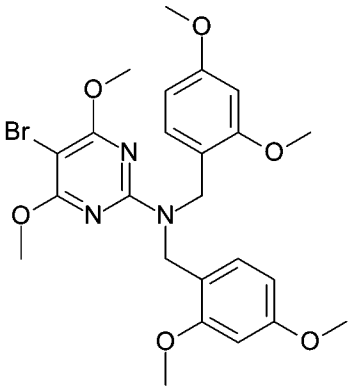


【0287】 步驟 1：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



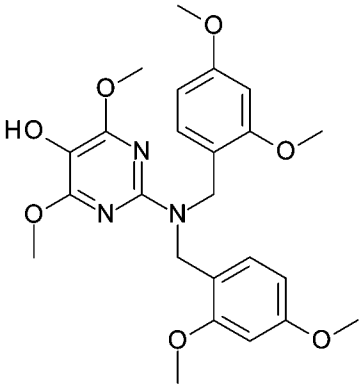
【0288】 向 2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶 (20.0 g, 115 mmol) 及1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺 (43.6 g, 137.5 mmol) 在 N-甲基-2-吡咯啶酮 (400 ml) 中的溶液中加入碳酸銫 (74.7 g, 229 mmol)。將混合物在 120°C 攪拌 16 h。將反應混合物用水 (500 ml) 稀釋並用乙酸乙酯 (500 ml × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 ml × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物於乙酸乙酯中研製。將所得固體過濾並乾燥，得到 25 g 標題化合物。將濾液真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析，使用乙酸乙酯/醚 0%-100% 的梯度純化，得到白色固體。將該固體與上面藉由過濾獲得的固體組合，得到白色固體狀標題化合物 (43 g, 75% 產率)。MS (ESI): m/z= 456.2 [M+H]+

【0289】 步驟 2：5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



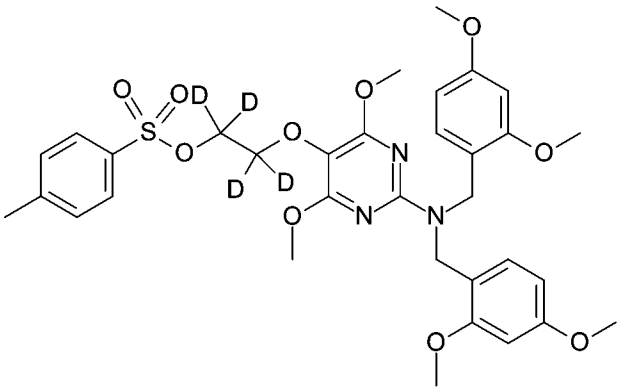
【0290】 向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (32.0 g, 70.25 mmol) 在乙腈 (320 ml) 中的溶液中加入 N-溴琥珀醯亞胺 (11.25 g, 63.23 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 3 h。反應完成後，將混合物用亞硫酸鈉 (500 ml) 水溶液淬滅，並在 20°C 攪拌 0.5 h。將混合物用二氯甲烷 (500 ml × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (500 ml × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。將膠狀物在乙酸乙酯中研磨，過濾形成的沉澱，得到白色固體狀標題化合物 (28 g，62% 產率)。MS (ESI): m/z= 534.2 $[M+H]^+$。

【0291】步驟 3：2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇



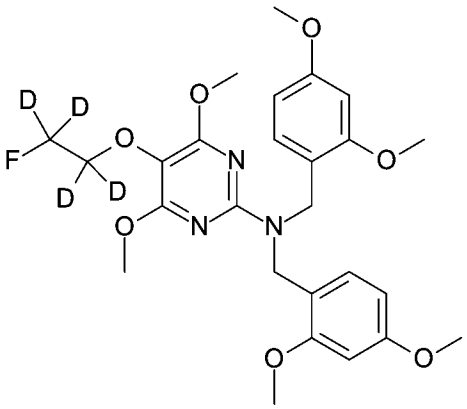
【0292】在 -70°C，向 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (33.0 g, 61.75 mmol) 在 THF (650 ml) 中的溶液中，加入 n-BuLi (2.5 N 在庚烷中，32.1 ml，80.28 mmol)。將混合物在 -70°C 攪拌 0.5 h。然後在 -70°C 加入硼酸三甲酯 (13.8 ml, 123.5 mmol) 並且將混合物在 -70°C 攪拌 2 h。將混合物溫熱至 0°C 並在 0°C 加入乙酸 (7.84 ml, 135.8 mmol)、過氧化氫 (13.87 ml, 135.8 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 2 h。反應完成後，將混合物用亞硫酸鈉 (500 ml) 水溶液淬滅，在 20°C 攪拌 0.5 h，並用乙酸乙酯 (20 ml × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 ml × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-50% 純化，得到黃色油狀標題化合物 (23.8 g，76% 產率)。MS (ESI): m/z= 472.3 [M+H]+

【0293】步驟 4：[2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]-1,1,2,2-四氘-乙基] 4-甲基苯磺酸酯



【0294】向 2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (2.0 g, 4.24 mmol) 在二甲基甲醯胺 (20 ml) 中的溶液中加入 [1,1,2,2-四氘-2-(對甲苯磺醯氧基)乙基] 4-甲基苯磺酸酯 (2.38 g, 6.36 mmol, CAS: 164936-35-0) 及碳酸銫 (2.76 g, 8.48 mmol)，並且將反應混合物在 60°C 溫度下劇烈攪拌 1 h。將反應混合物用水 (100 ml) 稀釋並用乙酸乙酯 (200 ml × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將沉澱物在乙酸乙酯中研製並藉由過濾收集，得到白色固體狀 [2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-1,1,2,2-四氘-乙基] 4-甲基苯磺酸酯 (10.0 g，19% 產率)。MS (ESI): m/z= 674.4 $[M+H]^+$。

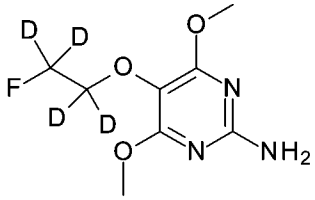
【0295】<u>步驟 5：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺</u>



【0296】向 [2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-1,1,2,2-四氘-乙基] 4-甲基苯磺酸酯 (8.0 g, 11.87 mmol) 在乙腈 (80 ml)

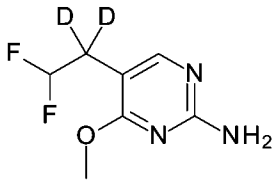
中的混合物中，加入四丁基氟化銨溶液 (1M 在 THF 中，35.6 ml，35.6 mmol)，並且將混合物在 85°C 攪拌 2 h。冷卻後，將反應混合物在減壓下濃縮，並且將殘餘物用乙酸乙酯 (300 ml) 稀釋，並用鹽水 (100 ml × 3) 洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 5:1) 純化，以得到白色固體狀 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺 (6.0 g，21.09 mmol，97% 產率)。MS (ESI): m/z= 522.4 $[M+H]^+$。

【0297】 步驟 6：4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

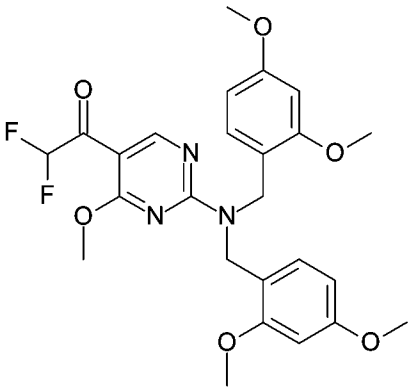


【0298】 在 0°C-10°C，向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺 (10.0 g, 19.17 mmol) 在二氯甲烷 (50 ml) 中的溶液中，加入三氟乙酸 (50 ml, 673 mmol)，並且將混合物在 25°C 攪拌 2 h。用飽和 NaHCO3 溶液將反應混合物的 pH 調節至 7，並且將混合物用乙酸乙酯 (200 ml × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並濃縮，得到白色固體狀 4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺 (4.14 g，94% 產率)，MS (ESI): m/z= 222.2 $[M+H]^+$。

【0299】 **中間體 B17**：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

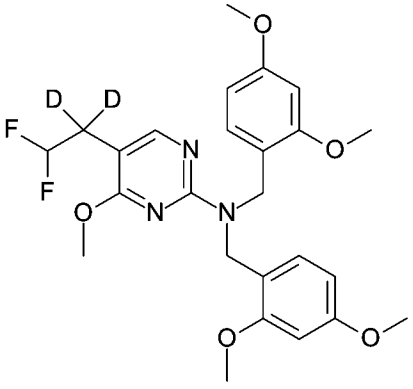


【0300】 步驟 1：1-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]-2,2-二氟-乙酮



【0301】 在 -70℃，向 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺 (2.00 g, 3.97 mmol, CAS 2827058-10-4) 在四氫呋喃 (3 ml) 中的溶液中，分批加入 n-BuLi 溶液 (2.5 M 在己烷中，1.91 ml，4.77 mmol)，並且將該溶液在 -70℃ 攪拌 0.5 h。然後在 -70℃ 分批加入二氟乙酸乙酯 (1.31 ml, 11.92 mmol)。將溶液在 20℃ 攪拌 2 h。將反應混合物倒入飽和氯化銨溶液 (250 mL) 中並用乙酸乙酯 (150 ml x 3) 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-30% 純化，得到黃色油狀標題化合物 (0.8 g，33 % 產率)。MS (ESI): m/z= 504.1 [M+H]+

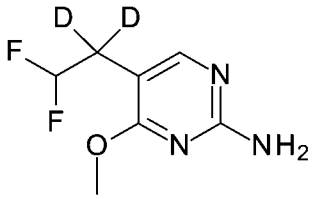
【0302】 步驟 2：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



【0303】 向在氮氣氛下攪拌 15 min 的氘化鋁鋰 (2.0 g, 47.67 mmol) 及三氯化鋁 (6.99 g, 52.43 mmol) 在二乙醚 (200 mL) 中的溶液中，加入 1-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]-2,2-二氟-乙酮 (24.0 g, 47.67 mmol)

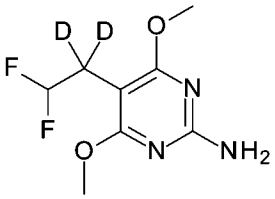
在二乙醚 (50 ml) 中的溶液。將混合物在 20°C 攪拌 2 h，用 D_2O (100 ml)、隨後用 6N 硫酸 (100 ml) 淬滅，且然後用水 (150 ml) 稀釋。將水層用乙酸乙酯 (3x300 ml) 萃取，將合併的有機層用水及 10% 碳酸氫鈉水溶液洗滌。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-30% 純化，得到黃色油狀標題化合物 (15 g，64% 產率)。MS (ESI): m/z= 492.2 $[M+H]^+$。

【0304】 步驟 3：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



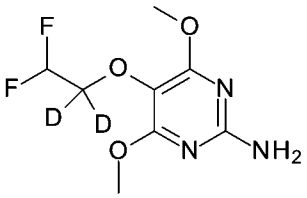
【0305】 類似於中間體 B16 步驟 6，由 5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-N,N-雙[(2,4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺製備白色固體狀標題化合物。MS (ESI): m/z= 192.1 $[M+H]^+$。

【0306】 **中間體 B18**：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

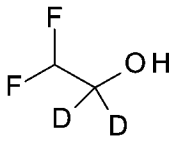


【0307】 類似於中間體 B17，在步驟 1) 中由 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (參見中間體 B16 步驟 2) 代替 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺製備白色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z: 222.1 $[M+H]^+$。

【0308】 **中間體 B19**：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

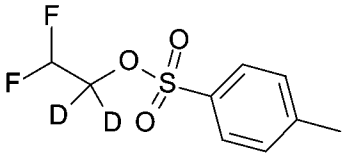


【0309】 步驟 1：1,1-二氘-2,2-二氟-乙醇



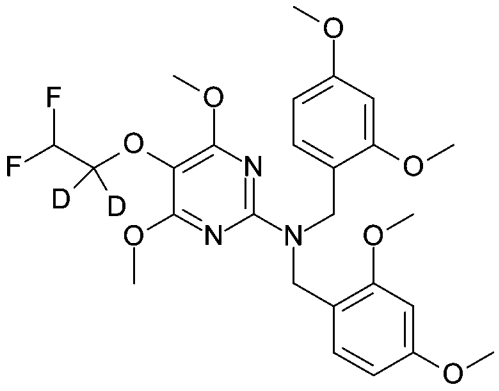
【0310】 在 0°C、氮氣下，向氘化鋁鋰 (437 mg, 10.4 mmol) 在四氫呋喃 (20 ml) 中的懸浮液中緩慢加入二氟乙酸 (1.0 g, 10.4 mmol)，然後將混合物在 60°C 在氮氣氛下攪拌 2 h。冷卻至 20°C 後，將濕 Na2SO4 添加至上述混合物直至停止起泡。然後加入二氯甲烷 (30 ml) 及乾燥的 Na2SO4 並且將混合物攪拌 5 min，然後過濾並小心地蒸發。獲得無色液體 (875 mg，99% 產率)，其直接用於下一步。

【0311】 步驟 2：(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基) 4-甲基苯磺酸酯



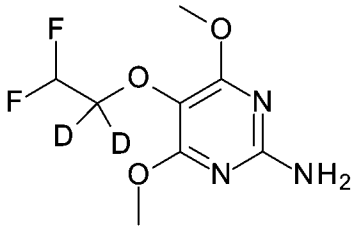
【0312】 向對甲苯磺醯氯 (2.38 g, 12.5 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的溶液中加入三乙胺 (2.16 ml, 15.6 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (64 mg, 0.52 mmol, 0.05 eq) 及 1,1-二氘-2,2-二氟-乙醇 (875 mg, 10.4 mmol)，並且將混合物在 20°C 攪拌 12 h。將反應混合物藉由在20°C下添加飽和 NaHCO3 溶液 (80 ml) 來淬滅，切然後用乙酸乙酯 (50 ml x 3) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，乙酸乙酯/石油醚) 純化，得到無色油狀 (1,1-二氘-2,2-二氟-乙基) 4-甲基苯磺酸酯 (1.44 g，58% 產率)，MS (ESI) m/z: 238.8 $[M+H]^+$。

【0313】步驟 3：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



【0314】類似於中間體 B16，在步驟 4) 中由 (1,1-二氘-2,2-二氟-乙基) 4-甲基苯磺酸酯代替 [1,1,2,2-四氘-2-(對甲苯磺醯氧基)乙基] 4-甲基苯磺酸酯製備黃色固體狀標題化合物，MS (ESI): m/z= 538.2 $[M+H]^+$。

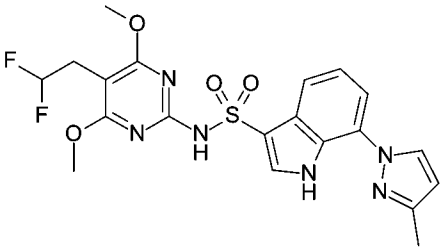
【0315】步驟 4：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



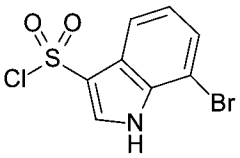
【0316】類似於中間體 B16，在步驟 6) 中由 5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺代替 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺製備灰白色固體狀標題化合物，MS (ESI): m/z= 238.0 $[M+H]^+$。

實例

【0317】**實例 1**：N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲氧吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺

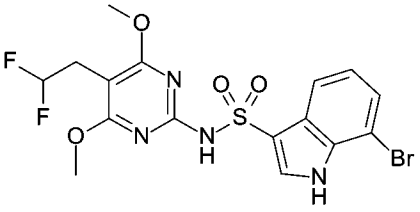


【0318】步驟 1：7-溴-1H-吲哚-3-磺醯氯



【0319】將 7-溴-1H-吲哚 (1 g, 5.1 mmol) 在乙腈 (12 ml) 中的溶液冷卻至 0°C，然後緩慢加入氯磺酸 (1.78 g, 1.02 mL, 15.3 mmol)。移除冰浴並將反應混合物在室溫攪拌 3h。將反應混合物倒入冰及水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。粗製材料未經進一步純化即使用。

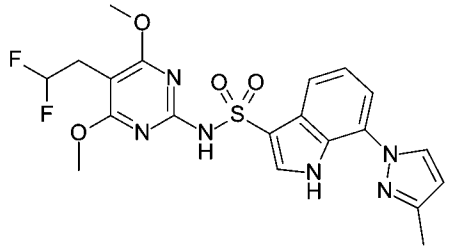
【0320】步驟 2：7-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺



【0321】在 15 min 內，向 5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (中間體 B1，330 mg，1.51 mmol)及 N-乙基二異丙基胺 (389 mg, 515 ul, 3.0 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的攪拌溶液中，加入 7-溴-1H-吲哚-3-磺醯氯 (475 mg, 1.61 mmol) 在乙酸乙酯 (5 ml) 中的溶液。將反應混合物在室溫攪拌 15 min，然後將其倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 80% 乙酸乙酯在庚烷中)

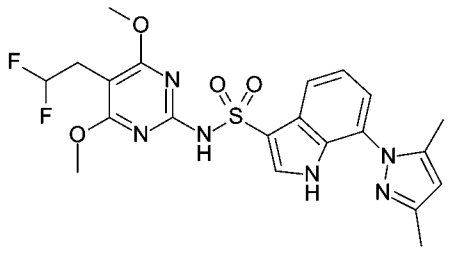
純化，得到灰白色固體狀 7-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺 (390 mg, 49%)。MS (ESI)：m/z = 479.1 $[M+H]^+$

【0322】 步驟 3：N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲氧吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺



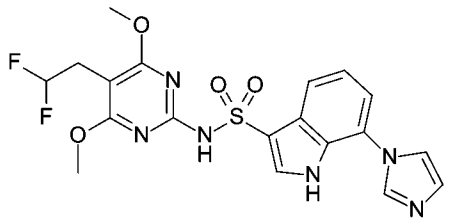
【0323】 在小玻璃管中，在氬氣下，加入 7-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺 (44 mg, 0.092 mmol)、1,4-二噁烷 (2 ml)、碳酸鉀 (38 mg, 0.277 mmol)、tBuXPhos Pd(烯丙基)OTf (CAS 1798782-25-8, 5.5 mg, 0.007 mmol, 0.08 eq) 及 3-甲基-吡唑 (15 mg, 15 ul, 0.184 mmol)，並且將反應混合物在 80°C 攪拌過夜。冷卻後，將混合物經代卡利特 (decalite) 過濾並用乙酸乙酯洗滌。將濾液真空濃縮，且將殘餘物藉由急速層析純化 (Silicycle SiliaSep Amine，0%-100% 乙酸乙酯在庚烷中)，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (12 mg, 24%)。MS (ESI)：m/z = 479.1 $[M+H]^+$

【0324】 **實例 2**：N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺



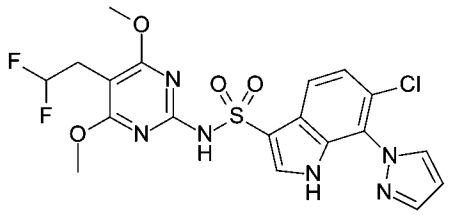
【0325】 類似於實例 1，在步驟 3) 中由 3,5-二甲基吡唑代替 3-甲基-吡唑製備白色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z: 493.2 $[M+H]^+$。

【0326】 **實例 3**：N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺



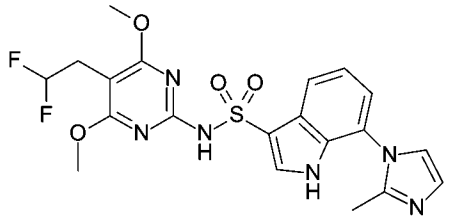
【0327】 類似於實例 1，在步驟 3) 中由咪唑代替 3-甲基-吡唑且反應時間為 3 天製備白色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z: 465.2 $[M+H]^+$。

【0328】 **實例 4**：6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺



【0329】 類似於實例 1，在步驟 1) 中由 7-溴-6-氯-1H-吲哚代替 7-溴-1H-吲哚且在步驟 3) 中由吡唑代替 3-甲基-吡唑製備白色固體狀標題化合物。MS (ESI) m/z: 499.2 $[M+H]^+$。

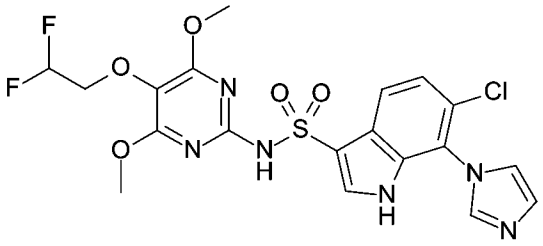
【0330】 **實例 5**： N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺



【0331】 將 7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯 (中間體 A1，88 mg，0.30 mmol)、5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (中間體 B1，50 mg，0.23 mmol) 及磷酸三鉀 (145 mg, 0.685 mmol) 在乙腈 (5 ml) 中的混合物在室溫攪拌 4 天。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經

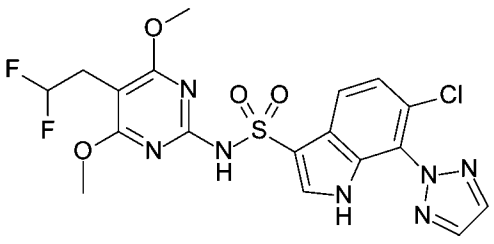
硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 100% 乙酸乙酯在庚烷中，然後是 0% 至 20% 甲醇在乙酸乙酯中) 純化，得到灰白色固體狀標題化合物 (8 mg，7%)。MS (ESI) m/z: 479.2 $[M+H]^+$。

【0332】 **實例 6：** 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺



【0333】 將 5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (中間體 B4，40 mg，0.17 mmol) 及 6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯 (中間體 A2，54 mg，0.17 mmol) 在吡啶 (1.47 g, 1.5 ml, 18.55 mmol) 中的混合物在室溫攪拌過夜。將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶解在乙酸乙酯及水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並真空濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 10% 甲醇在二氯甲烷中) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (44 mg, 49%)。MS (ESI) m/z: 515.1 $[M+H]^+$。

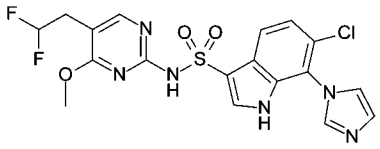
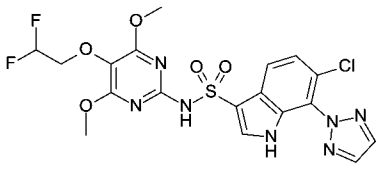
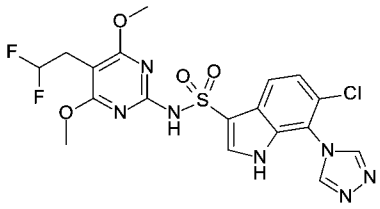
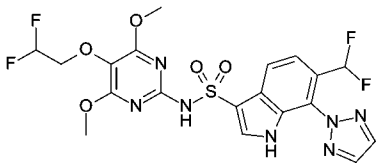
【0334】 **實例 7：** 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺



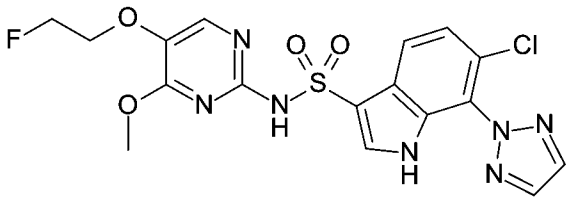
【0335】 在 25 ml 雙頸燒瓶中，將 5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (中間體 B1，50 mg，0.228 mmol) 及 6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯 (中間體 A2，94 mg，0.30 mmol) 溶解在二氯甲烷 (8 ml) 中。加入 N,N-二異丙

基乙胺 (88 mg, 120 ul, 0.68 mmol) 在二氯甲烷 (1.5 ml) 中的溶液。將反應混合物在室溫進一步攪拌，然後將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將粗材料藉由急速層析 (矽膠，0% 至 80% 乙酸乙酯在庚烷中)，隨後藉由另一急速層析 (RediSep Rf Gold C18 管柱，10% 至 80% 乙腈在水中) 純化，以提供白色固體狀標題化合物 (26 mg, 22%)。MS (ESI) m/z: 500.1 $[M+H]^+$。

【0336】 類似於實例 7，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下**實例 8-11**。

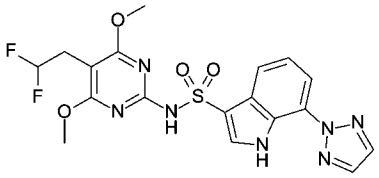
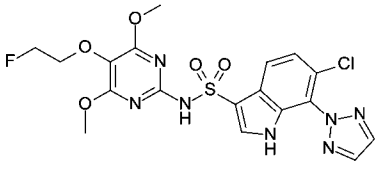
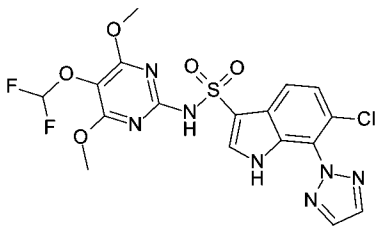
實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
8		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A3	B3	469.1 $[M+H]^+$
9		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B4	516.1 $[M+H]^+$
10		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A11	B1	500.1 $[M+H]^+$
11		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A5	B4	532.2 $[M+H]^+$

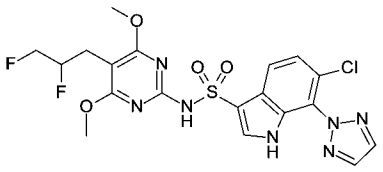
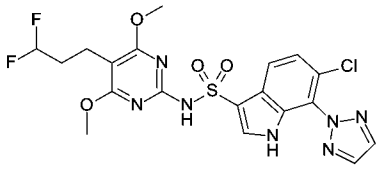
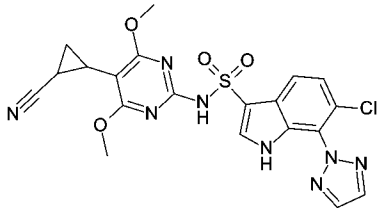
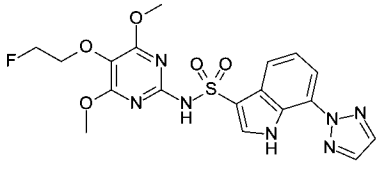
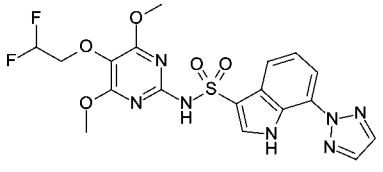
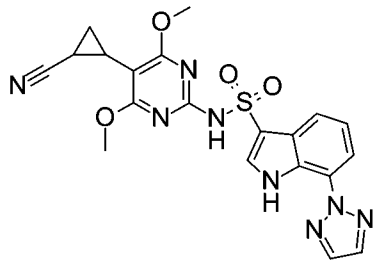
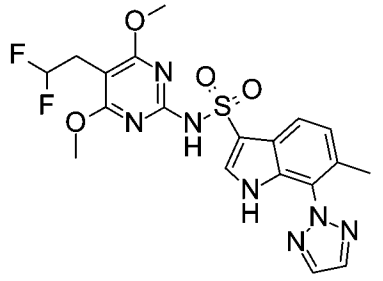
【0337】 **實例 12**：6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺

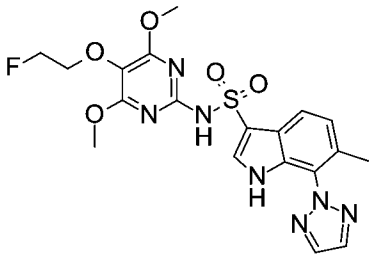
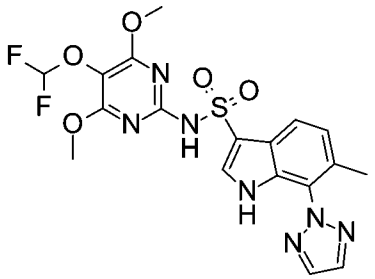
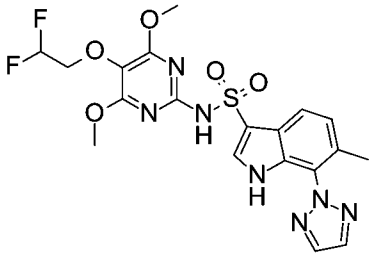
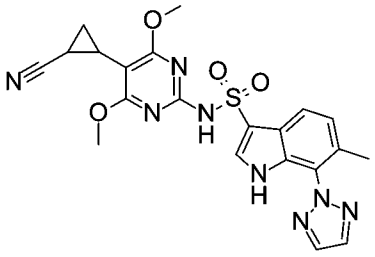
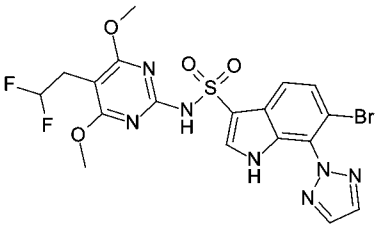
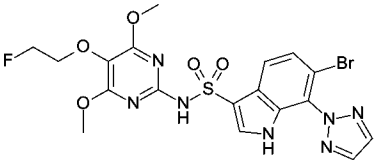
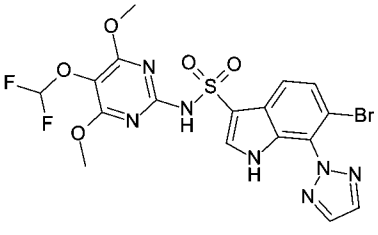


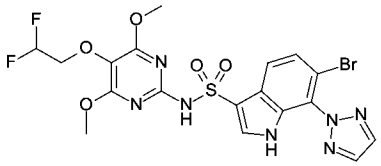
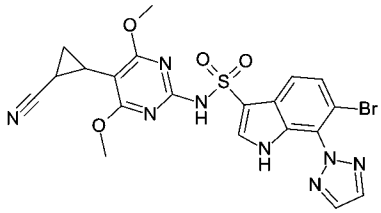
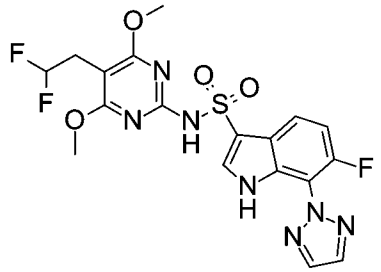
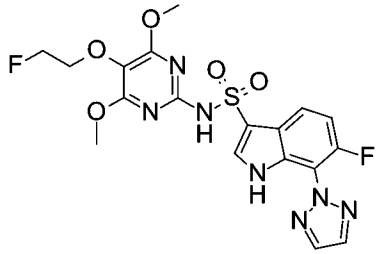
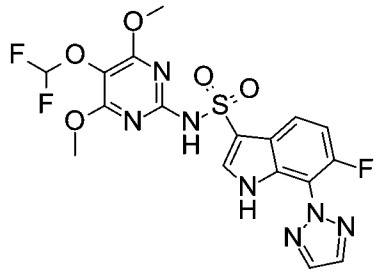
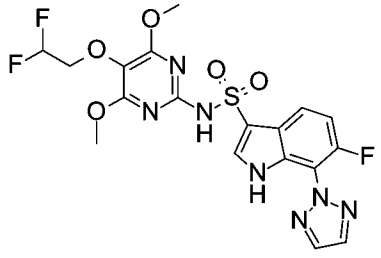
【0338】在 10 ml 雙頸燒瓶中，將 5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺 (中間體 B2，50 mg，0.267 mmol) 溶解在二氯甲烷 (2 ml) 中，然後加入 N-乙基二異丙基胺 (52 mg, 70 ul, 0.4 mmol) 以及 6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯 (中間體 A2，93 mg，0.294 mmol) 在乙酸乙酯 (3 ml) 中的溶液。將反應混合物在室溫攪拌 2 h，然後將其倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析 (矽膠，0% 至 100 % 乙酸乙酯在庚烷中)，隨後藉由另一急速層析 (RediSep Rf Gold C18 管柱，10% 至 70% 乙腈在水中) 純化，以提供白色固體狀標題化合物 (45 mg，35% 產率)。MS (ESI) m/z: 468.2 $[M+H]^+$。

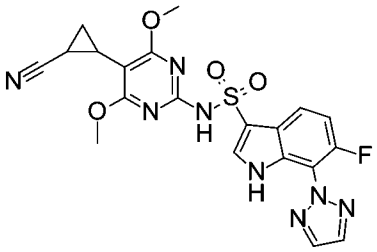
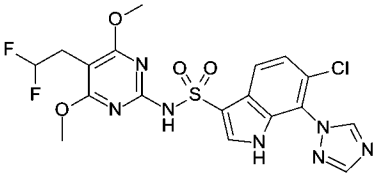
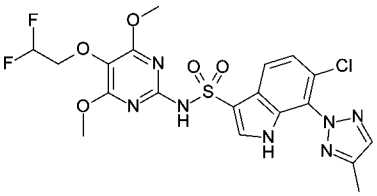
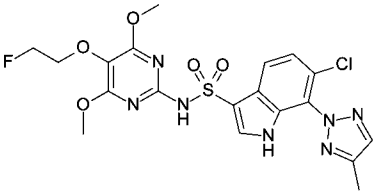
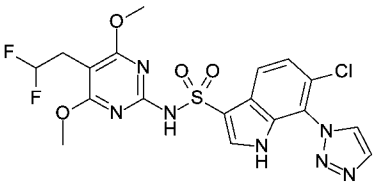
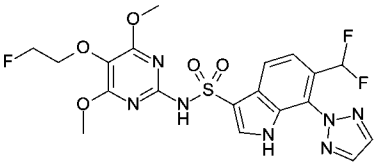
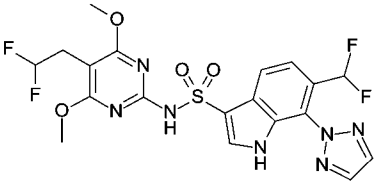
【0339】類似於實例 12，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下**實例 13-41**。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
13		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A6	B1	466.3 $[M+H]^+$
14		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B5	498.1 $[M+H]^+$
15		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B6	502.1 $[M+H]^+$

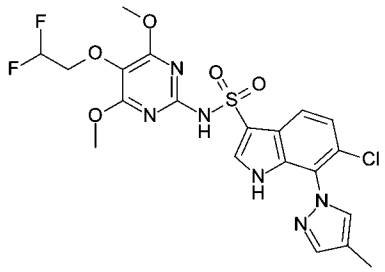
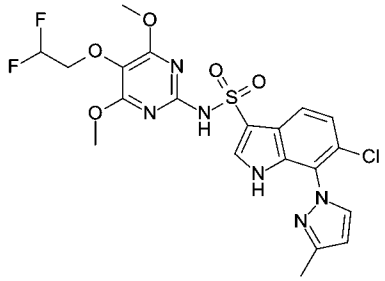
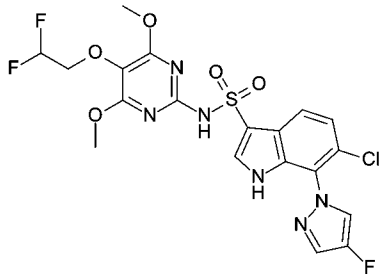
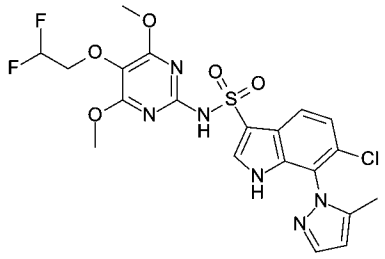
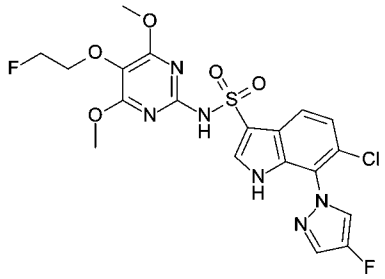
16		6-氯-N-[5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B7	514.2 $[M+H]^+$
17		6-氯-N-[5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B8	514.2 $[M+H]^+$
18		6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B9	501.1 $[M+H]^+$
19		N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A6	B10	464.3 $[M+H]^+$
20		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A6	B4	482.2 $[M+H]^+$
21		N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A6	B9	467.3 $[M+H]^+$
22		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A7	B1	480.2 $[M+H]^+$

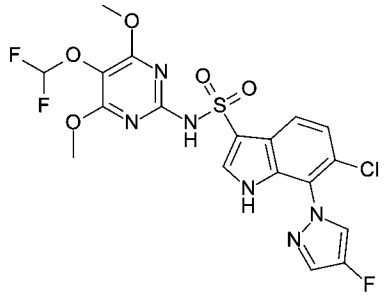
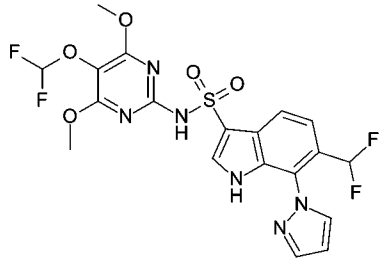
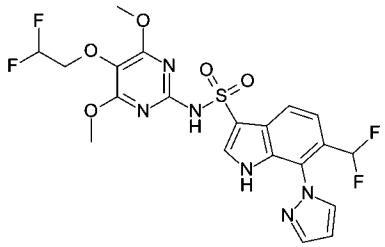
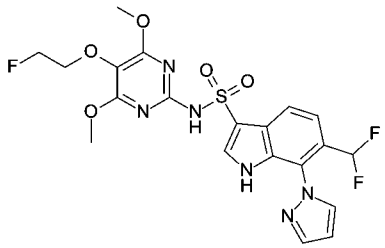
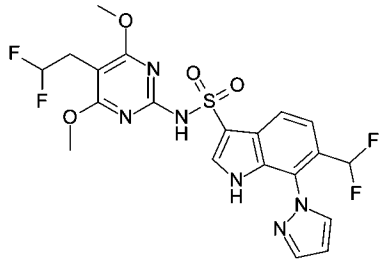
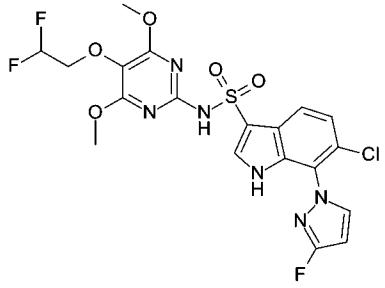
23		N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A7	B5	478.3 [M+H]$^+$
24		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A7	B6	482.2 [M+H]$^+$
25		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A7	B4	496.3 [M+H]$^+$
26		N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A7	B9	481.2 [M+H]$^+$
27		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A8	B1	546.3 [M+H]$^+$
28		6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A8	B5	544.2 [M+H]$^+$
29		6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A8	B6	548.1 [M+H]$^+$

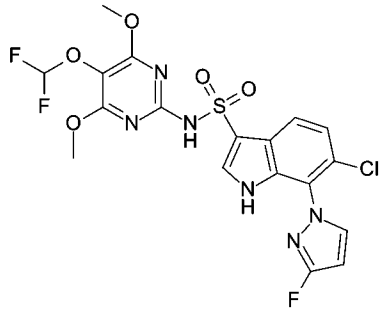
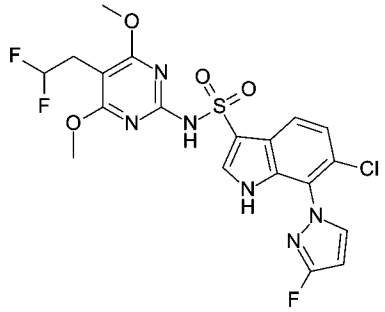
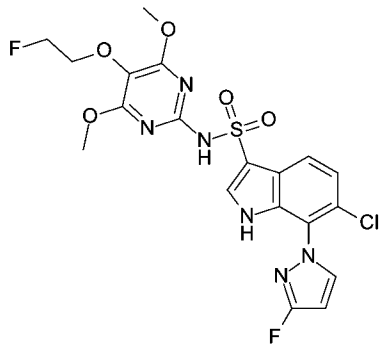
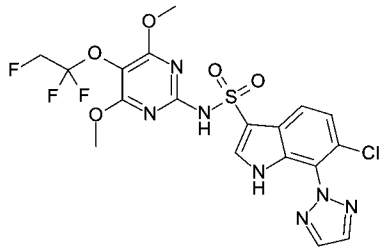
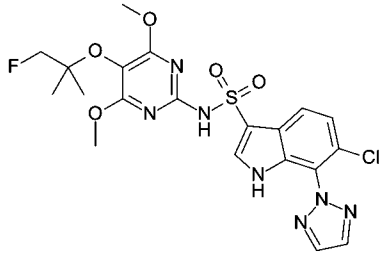
30		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A8	B4	562.1 $[M+H]^+$
31		6-溴-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A8	B9	545.2 $[M+H]^+$
32		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A9	B1	484.2 $[M+H]^+$
33		6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A9	B5	482.2 $[M+H]^+$
34		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A9	B6	486.2 $[M+H]^+$
35		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A9	B4	500.2 $[M+H]^+$

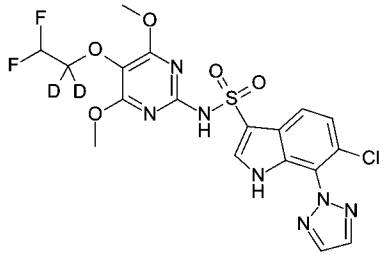
36		N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A9	B9	485.3 [M+H]$^+$
37		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A10	B1	500.1 [M+H]$^+$
38		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A12	B4	530.1 [M+H]$^+$
39		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A12	B5	512.1 [M+H]$^+$
40		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A4	B1	500.1 [M+H]$^+$
41		6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A5	B5	514.3 [M+H]$^+$
42		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A5	B1	516.2 [M+H]$^+$

【0340】類似於實例 7，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下**實例 43-59**。

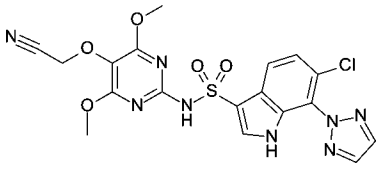
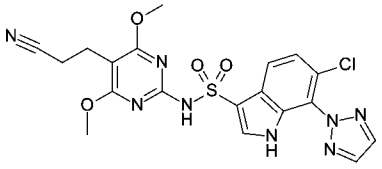
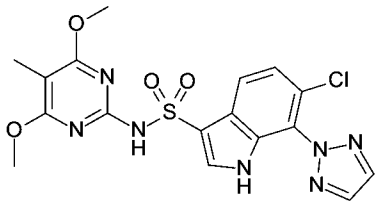
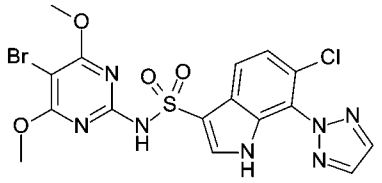
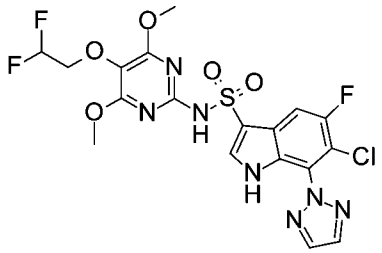
實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
43		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A20	B4	529.2 $[M+H]^+$
44		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A18	B4	529.2 $[M+H]^+$
45		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A19	B4	533.2 $[M+H]^+$
46		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A17	B4	529.3 $[M+H]^+$
47		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A19	B5	515.1 $[M+H]^+$

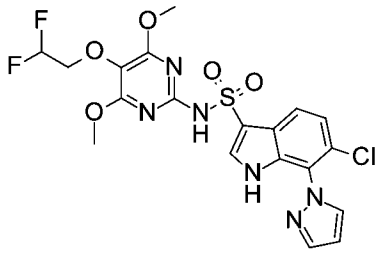
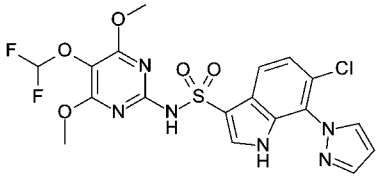
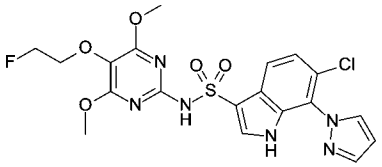
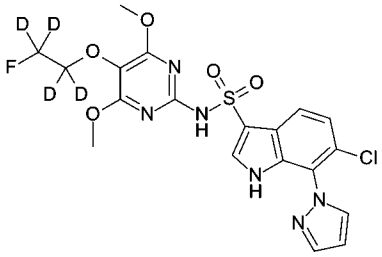
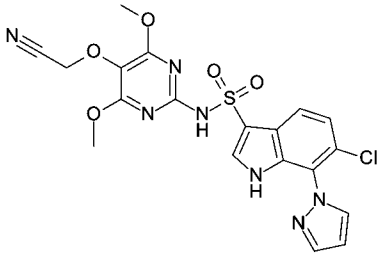
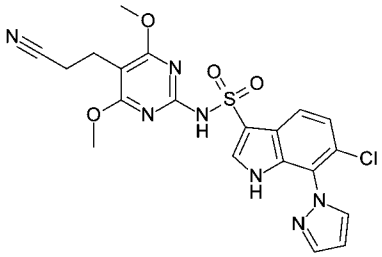
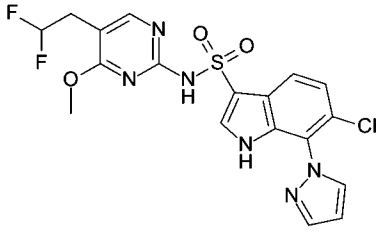
48		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A19	B6	519.1 [M+H]$^+$
49		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B6	517.1 [M+H]$^+$
50		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B4	531.2 [M+H]$^+$
51		6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B5	513.2 [M+H]$^+$
52		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B1	515.2 [M+H]$^+$
53		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A21	B4	533.1 [M+H]$^+$

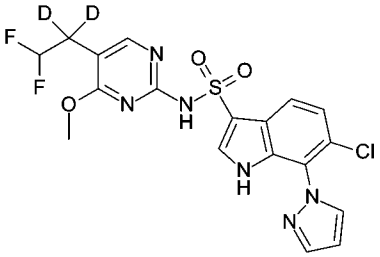
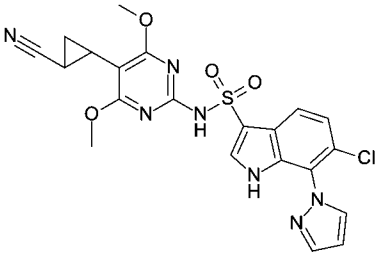
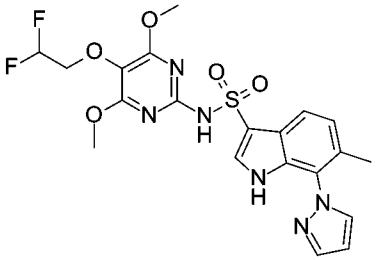
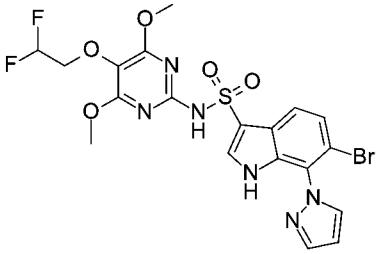
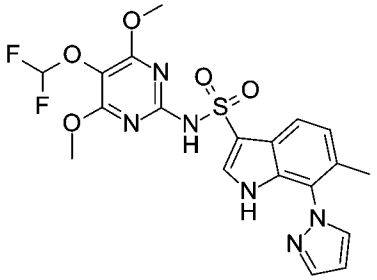
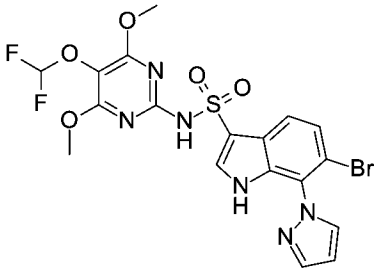
54		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A21	B6	519.1 [M+H]$^+$
55		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A21	B1	517.1 [M+H]$^+$
56		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A21	B5	515.2 [M+H]$^+$
57		6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B14	534.1 [M+H]$^+$
58		6-氯-N-[5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B15	526.1 [M+H]$^+$

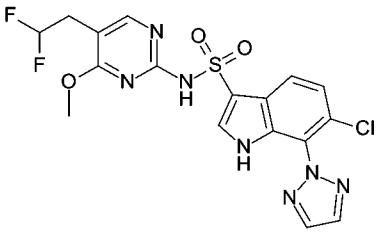
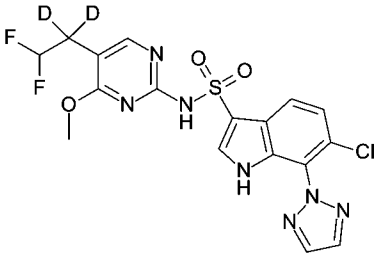
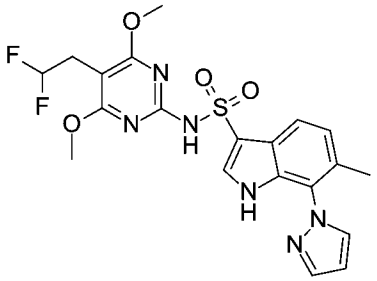
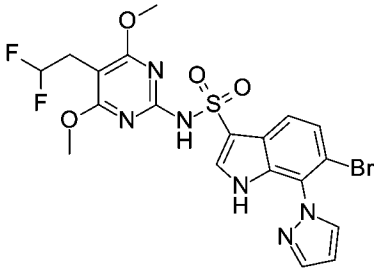
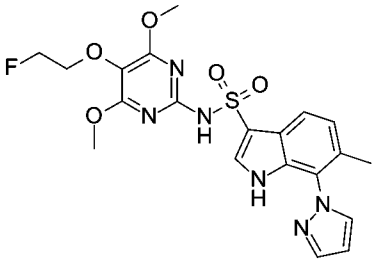
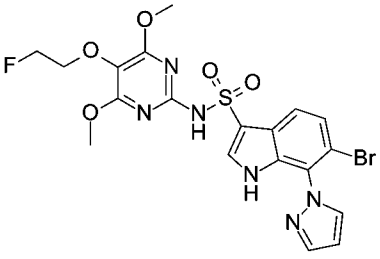
59		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B19	518.0 $[M+H]^+$

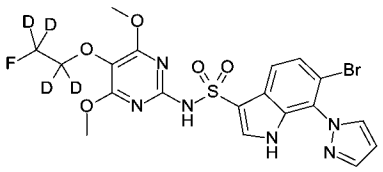
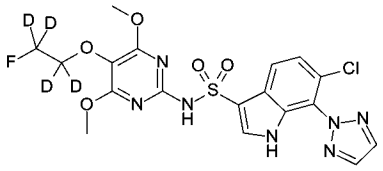
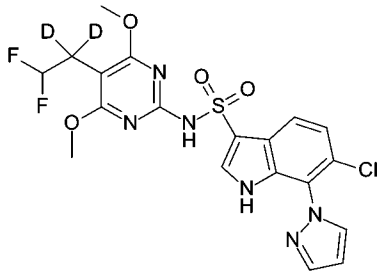
【0341】類似於實例 12，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下**實例 60-86**。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
60		6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B13	491.2 $[M+H]^+$
61		6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B12	489.1 $[M+H]^+$
62		6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B10	450.2 $[M+H]^+$
63		N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B11	516.1 $[M+H]^+$
64		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-5-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A16	B4	534.2 $[M+H]^+$

65		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B4	515.2 [M+H]$^+$
66		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B6	501.1 [M+H]$^+$
67		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B5	497.2 [M+H]$^+$
68		6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B16	501.2 [M+H]$^+$
69		6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B13	490.3 [M+H]$^+$
70		6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B12	488.3 [M+H]$^+$
71		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B3	469.2 [M+H]$^+$

72		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B17	471.2 $[M+H]^+$
73		6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B9	500.3 $[M+H]^+$
74		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B4	495.3 $[M+H]^+$
75		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A14	B4	559.2 $[M+H]^+$
76		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B6	481.3 $[M+H]^+$
77		6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A14	B6	545.2 $[M+H]^+$

78		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B3	468.1 $[M-H]^-$
79		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B17	470.1 $[M-H]^-$
80		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B1	479.3 $[M+H]^+$
81		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A14	B1	543.1 $[M+H]^+$
82		N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B5	477.3 $[M+H]^+$
83		6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A14	B5	541.1 $[M+H]^+$

84		6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A14	B16	547.1 $[M+H]^+$
85		6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A2	B16	502.2 $[M+H]^+$
86		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A13	B18	501.2 $[M+H]^+$

實例 A

【0342】 式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的錠劑之活性成分：

每錠劑

活性成分	200 mg
微晶型纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥丙基甲基纖維素	20 mg
	425 mg

實例 B

【0343】 式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的膠囊之活性成分：

每個膠囊

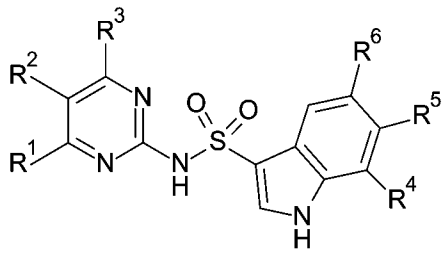
活性成分	100.0 mg

玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
	220.0 mg

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式 I 化合物，



I

其中

R^1 為烷氧基或鹵烷氧基；

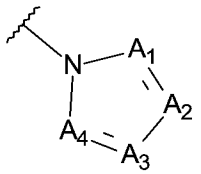
R^2 為鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或視情況經至多兩個獨立地選自氰基及鹵基的取代基取代之環丙基；

R^3 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 N-連接雜芳基或經取代之 N-連接雜芳基，其由以下表示



A_1 為 CR^{y1} 或 N；

A_2 為 CR^{y2} 或 N；

A_3 為 CR^{y3} 或 N；

A_4 為 CR^{y4} 或 N；

其中 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 係獨立地選自 H、烷基、鹵基及鹵烷基；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為烷氧基。

【請求項3】

如請求項 1 或請求項 2 之化合物，其中 R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或經氰基取代之環丙基。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為鹵烷基、鹵烷氧基、或經氰基取代之環丙基。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R^2 為鹵烷氧基。

【請求項6】

如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^3 為 H 或烷氧基。

【請求項7】

如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 R^3 為烷氧基。

【請求項8】

如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^5 為鹵基。

【請求項9】

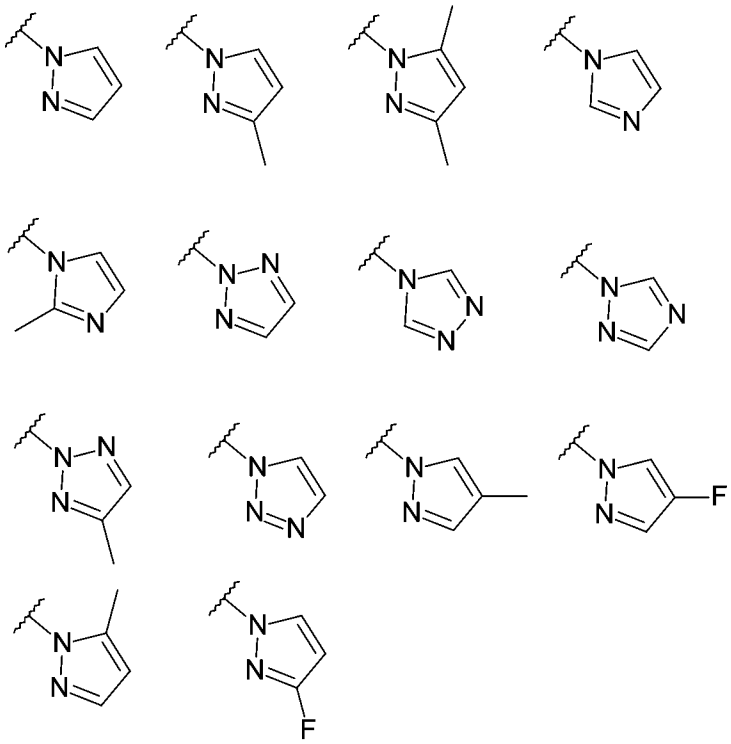
如請求項 1 至 8 中任一項之化合物，其中 R^6 為 H。

【請求項10】

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中 A_1、A_2、A_3 及 A_4 中之至少一者但不超過兩者為 N，且 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 係獨立地選自 H 或烷基。

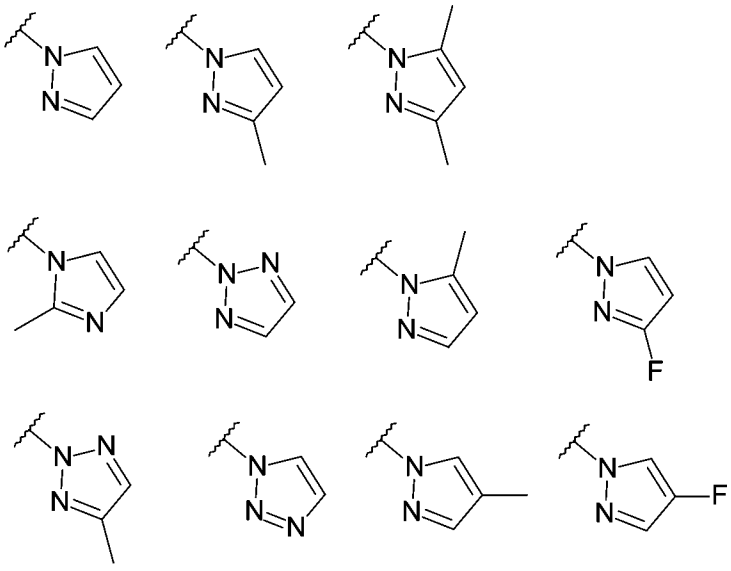
【請求項11】

如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自



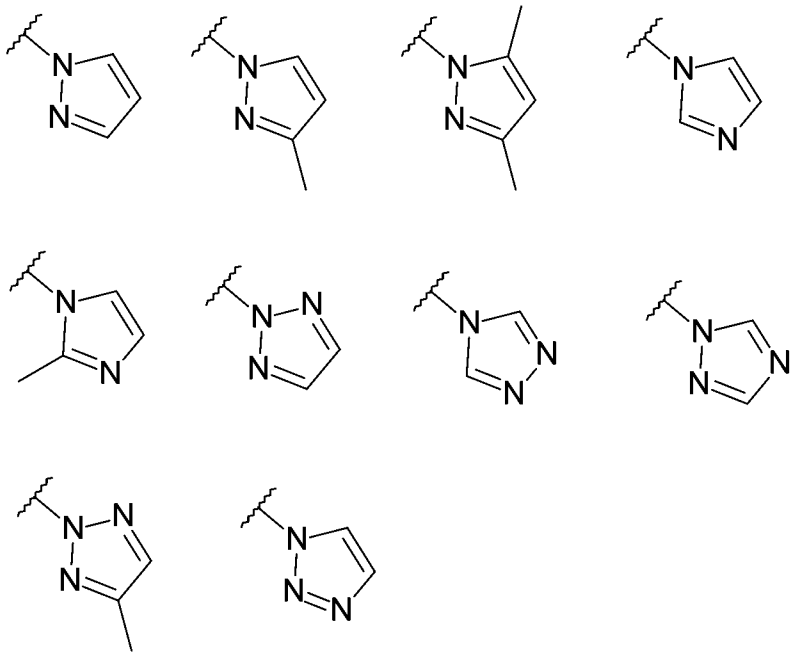
【請求項12】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自



【請求項13】

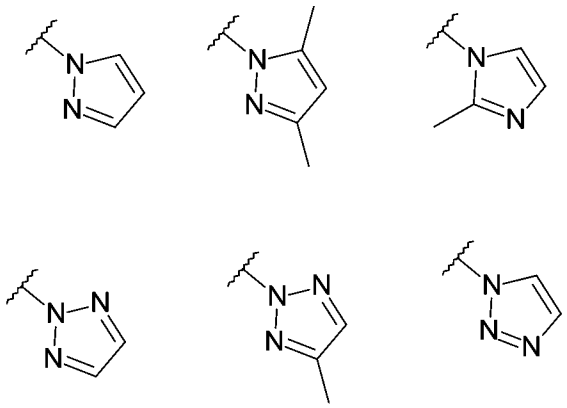
如請求項 1 至 12 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自



。

【請求項14】

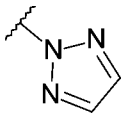
如請求項 1 至 13 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自



。

【請求項15】

如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中 R^4 為



。

【請求項16】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

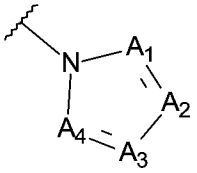
R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 N-連接雜芳基或經取代之 N-連接雜芳基，其由以下表示



A_1 為 CR^{y1} 或 N；

A_2 為 CR^{y2} 或 N；

A_3 為 CR^{y3} 或 N；

A_4 為 CR^{y4} 或 N；

其中 R^{y1}、R^{y2}、R^{y3} 及 R^{y4} 係獨立地選自 H、烷基及鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

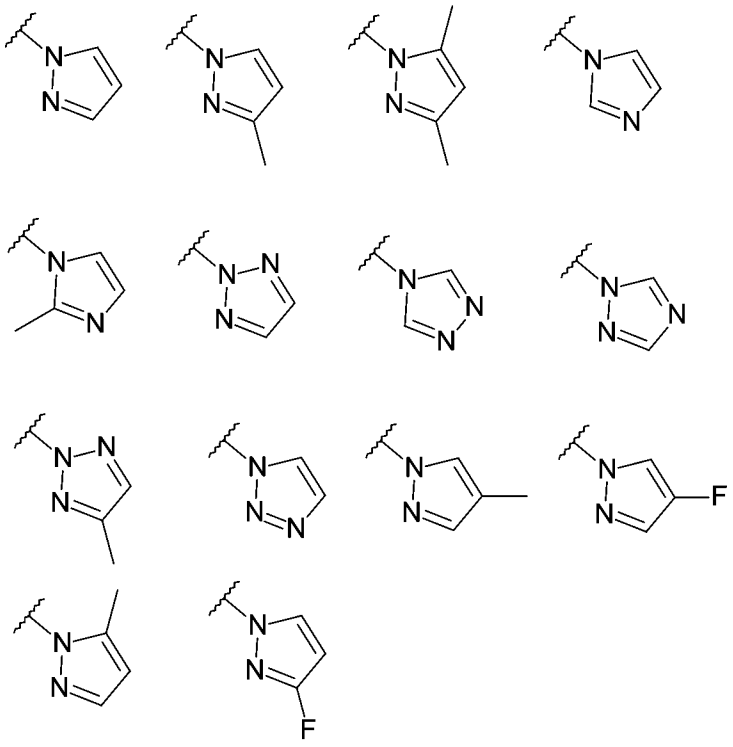
R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 係選自



；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項18】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

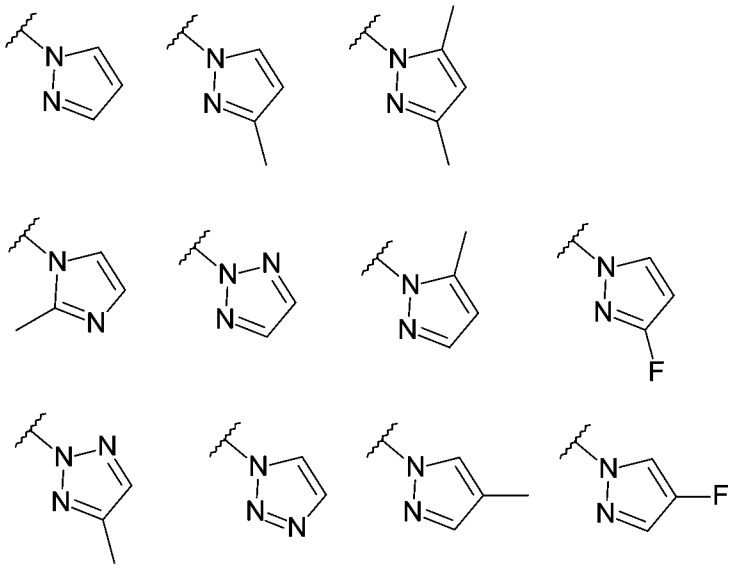
R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、或經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H；

R^4 係選自



；

及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項19】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

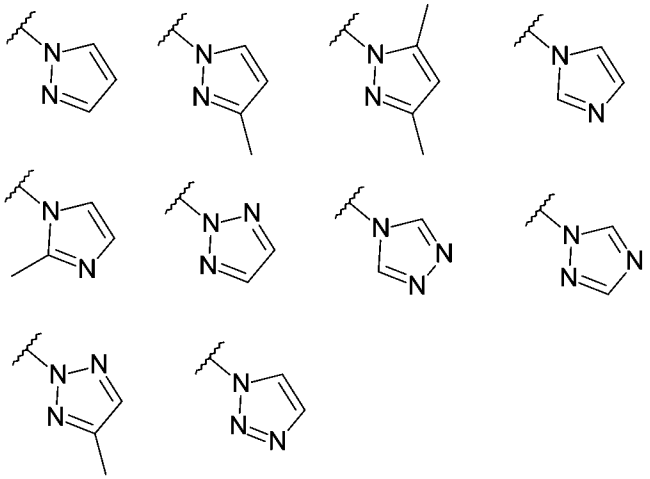
R^2 為鹵烷基、鹵烷氧基、或視情況經氰基取代之環丙基；

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H；

R^4 係選自



；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項20】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

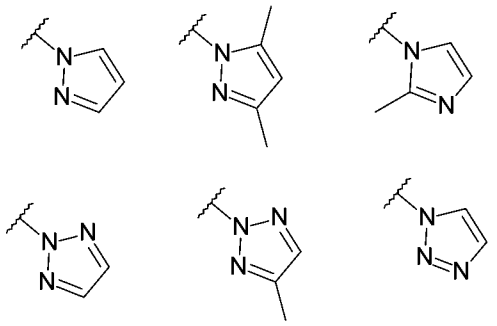
R^2 為鹵烷基、鹵烷氧基、或視情況經氰基取代之環丙基；

R^3 為烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H；

R^4 係選自



；

及醫藥上之鹽。

【請求項21】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

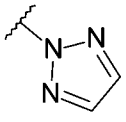
R^2 為鹵烷氧基；

R^3 為烷氧基；

R^5 為鹵基；

R^6 為 H；

R^4 為



；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項22】

如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其選自

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-

(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-

基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-

基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-1-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；及

其醫藥上可接受之鹽。

【請求項23】

如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其選自

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-5-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項24】

如請求項 1 至 22 中任一項之化合物，其選自

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-

1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲唑-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-

1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；及

其醫藥上可接受之鹽。

【請求項25】

如請求項 1 至 21 或 23 中任一項之化合物，其選自

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項26】

如請求項 1 至 22 或 24 中任一項之化合物，其選自

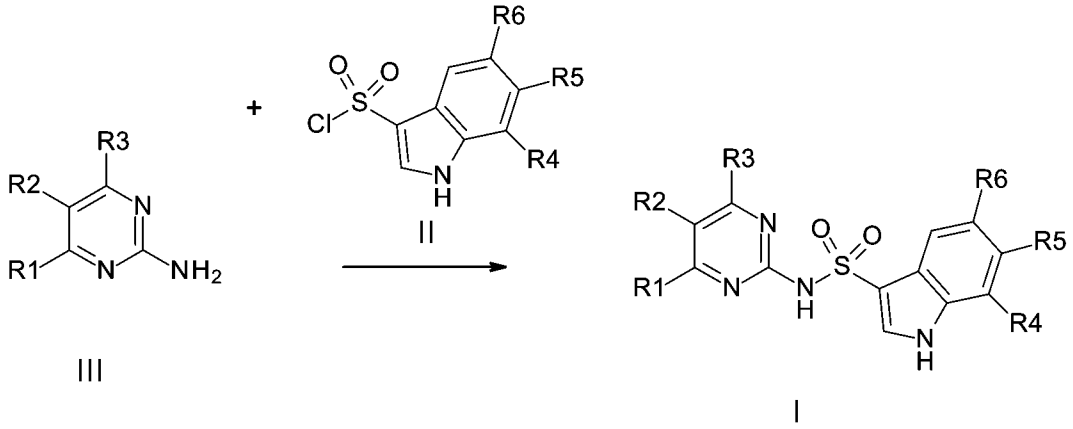
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項27】

一種製備如請求項 1 至 26 中任一項之化合物的方法，其包含使式 III 化合物與式 II 化合物在選自 N-乙基二異丙胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉之鹼的存在下反應，以提供式 I 化合物，



其中 R^1、R^2、R^3、R^3、R^4、R^5 及 R^6 係如上所述。

【請求項28】

如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其用為治療活性物質。

【請求項29】

如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其用於治療由 GPR17 調節的疾病。

【請求項30】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 26 中任一項之化合物及治療惰性載劑。

【請求項31】

一種如請求項 1 至 26 中任一項之化合物用於治療或預防由以下引起的病況之用途：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統 (CNS) 病症 (包括但不限於阿滋海默症 (Alzheimer's disease)、思覺失調症、帕金森病 (Parkinson's disease)、亨汀頓舞蹈症 (Huntington's disease)、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項32】

一種如請求項 1 至 26 中任一項之化合物用於治療或預防多發性硬化症之用途。

【請求項33】

一種如請求項 1 至 26 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防由以下引起的病況：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病

症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項34】

如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其用於治療或預防由以下引起的病況：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項35】

如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其用於治療或預防多發性硬化症。

【請求項36】

一種治療或預防由以下引起的病況之方法：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多期播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症，該方法包含向有需要之患者投予有效量之如請求項 1 至 26 中任一項之化合物。

【請求項37】

一種治療或預防多發性硬化症之方法，該方法包含向有需要之患者投予有效量之如請求項 1 至 26 中任一項之化合物。

【請求項38】

如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其根據如請求項 27 之方法製造。

【請求項39】

如前文所述之本發明。