(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119585258 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380055097.3

(22)申请日 2023.07.26

(30)优先权数据
22187365.6 2022.07.28 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/070658 2023.07.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/023129 EN 2024.02.01

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士

(72)发明人 吉多·加利
卢卡·克劳迪奥·戈比
沃尔夫冈·古帕
德米特里·马祖宁
伊曼纽尔·皮纳德

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 柳春琦 李新红

(51)Int.Cl.
C07D 403/14(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)

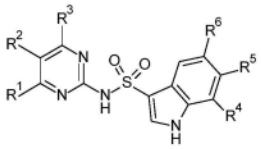
权利要求书15页 说明书78页

(54)发明名称

新颖的7-取代的吲哚磺酰胺衍生物

(57)摘要

本发明涉及具有通式(I)的新颖化合物,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如本文所述;包括所述化合物的组合物;以及使用所述化合物的方法。

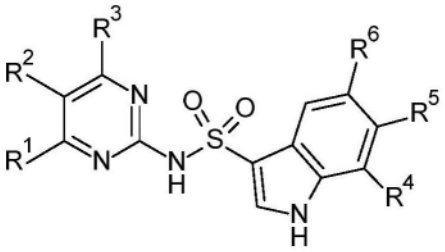


(I)

***

CN 119585258 A

1.式I化合物,



I

其中

R^1为烷氧基或卤代烷氧基;

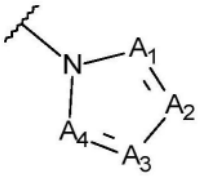
R^2为卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或任选地被至多两个独立地选自氰基和卤代的取代基取代的环丙基;

R^3为H、烷氧基或卤代烷氧基;

R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

R^6为H或卤代;

R^4为N-连接的杂芳基或被取代的N-连接的杂芳基,其由以下表示:



A_1为CR^{y1}或N;

A_2为CR^{y2}或N;

A_3为CR^{y3}或N;

A_4为CR^{y4}或N;

其中R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H、烷基、卤代和卤代烷基;

及药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为烷氧基。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或被氰基取代的环丙基。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^2为卤代烷基、卤代烷氧基或被氰基取代的环丙基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^2为卤代烷氧基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^3为H或烷氧基。

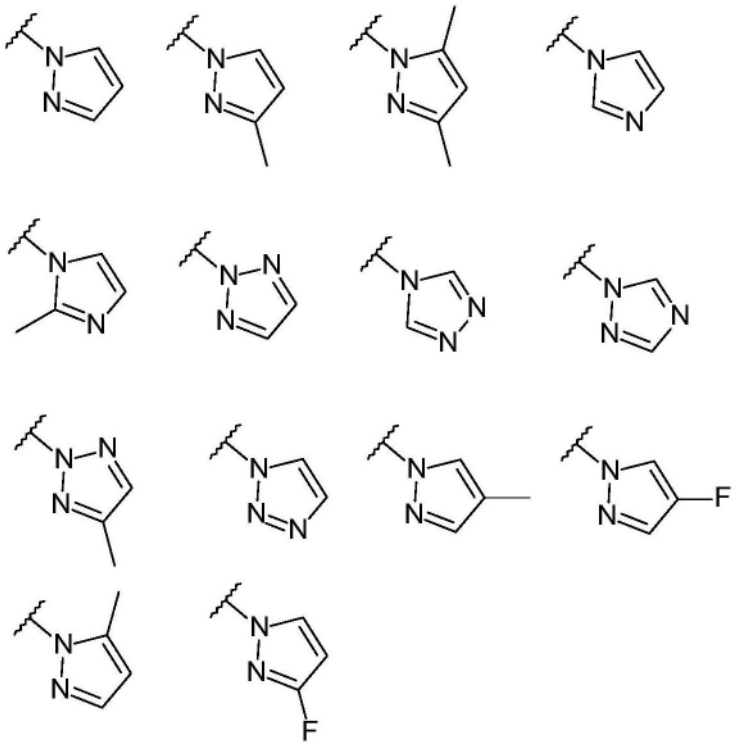
7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R^3为烷氧基。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^5为卤代。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^6为H。

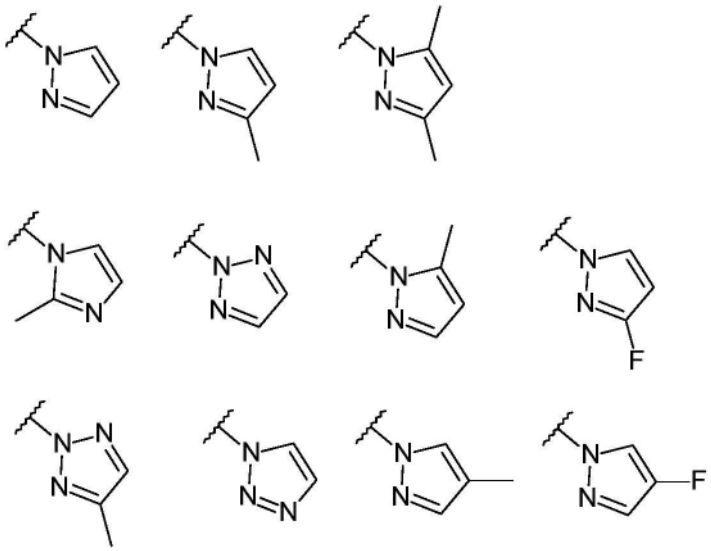
10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中A_1、A_2、A_3和A_4中的至少一者但不超过两者为N,并且R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H或烷基。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^4选自



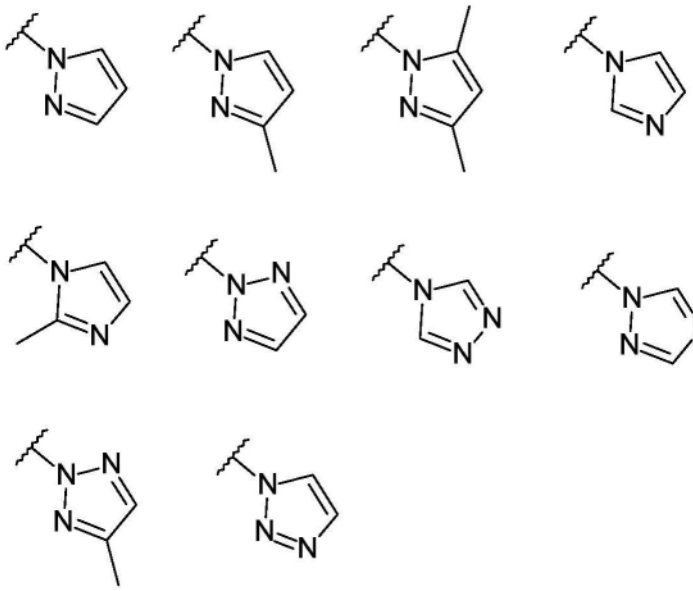
。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中R^4选自



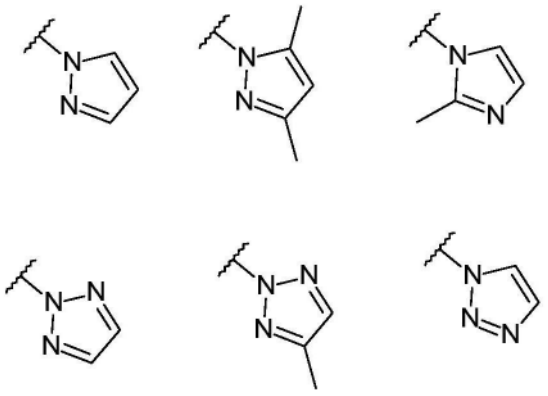
。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^4选自



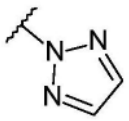
。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R^4选自



。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中R^4为



。

16.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1为烷氧基;

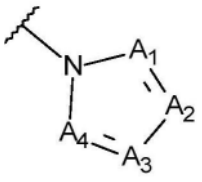
R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或被氰基取代的环丙基;

R^3为H或烷氧基;

R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

R^6为H或卤代;

R^4为N-连接的杂芳基或被取代的N-连接的杂芳基,其由以下表示:



A_1为CR^{y1}或N;

A_2为CR^{y2}或N;

A_3为CR^{y3}或N;

A_4为CR^{y4}或N;

其中R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H、烷基和卤代;

及药用盐。

17.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1为烷氧基;

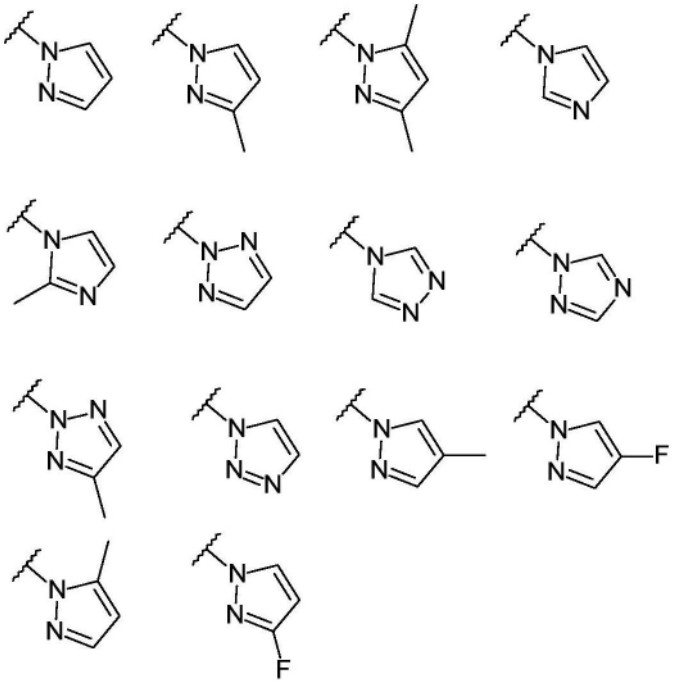
R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或被氰基取代的环丙基;

R^3为H或烷氧基;

R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

R^6为H或卤代;

R^4选自



;

及药用盐。

18.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1为烷氧基;

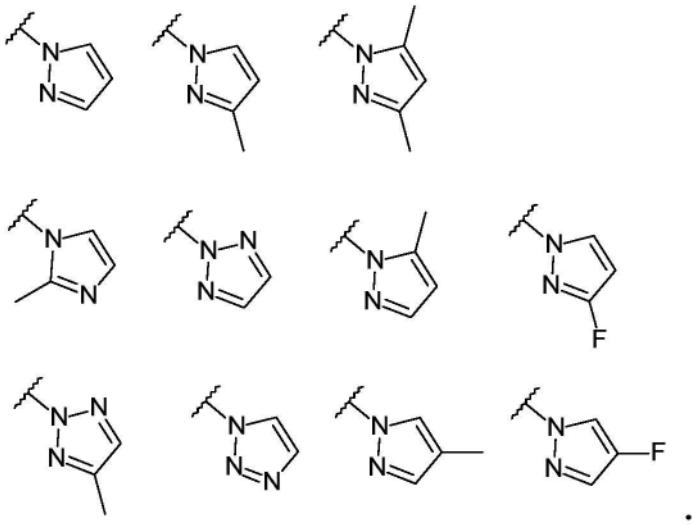
R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或被氰基取代的环丙基;

R^3为H或烷氧基;

R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

R^6为H;

R^4选自



;

及其药用盐。

19.根据权利要求1所述的化合物,其中

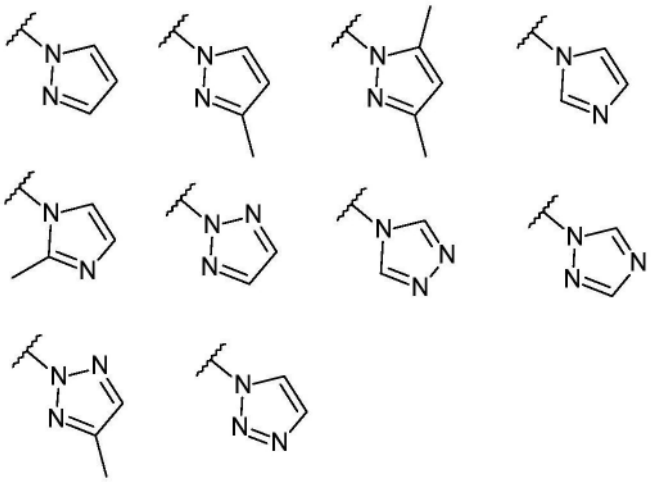
R^1为烷氧基;

R^2为卤代烷基、卤代烷氧基或任选地被氰基取代的环丙基;R^3为H或烷氧基;

R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

R^6为H;

R^4选自



;

及药用盐。

20.根据权利要求1所述的化合物,其中

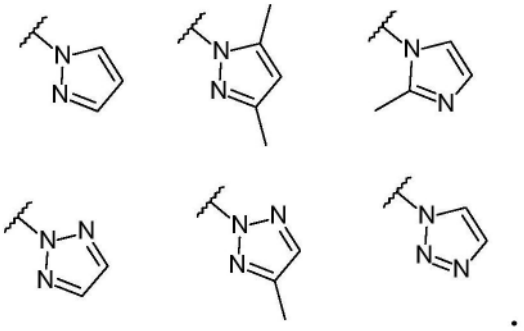
R^1为烷氧基;

R^2为卤代烷基、卤代烷氧基或任选地被氰基取代的环丙基;R^3为烷氧基;

R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

R^6为H;

R^4选自



;

及药用盐。

21.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1为烷氧基;

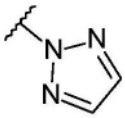
R^2为卤代烷氧基;

R^3为烷氧基;

R^5为卤代;

R^6为H;

R^4为



;

及药用盐。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,其选自

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺；

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-磺酰胺;

6-溴-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;及

其药用盐。

23.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,其选自

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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-磺酰

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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

6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-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-磺酰胺;

及其药用盐。

24.根据权利要求1至22中任一项所述的化合物,其选自

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

6-溴-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;及

其药用盐。

25.根据权利要求1至21中任一项或23所述的化合物,其选自

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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-磺酰胺;

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

6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

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

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

6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-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-磺酰胺;

及其药用盐。

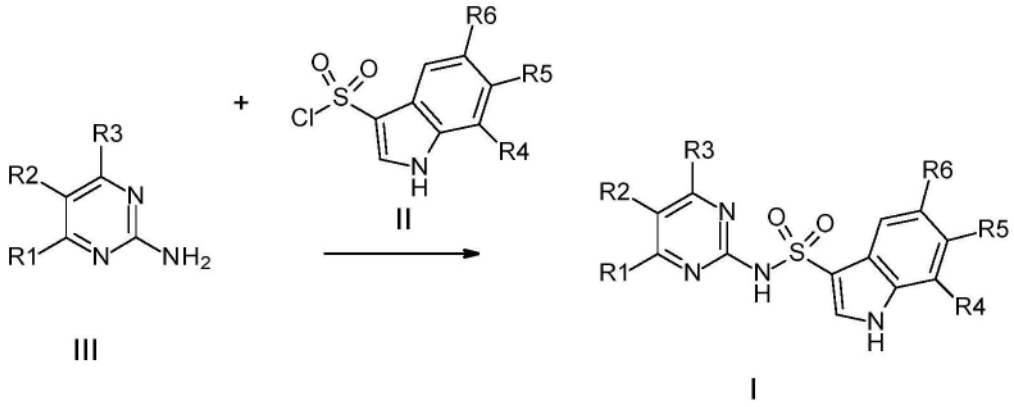
26.根据权利要求1至22中任一项或24所述的化合物,其选自

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-磺酰胺;

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-磺酰胺;

及其药用盐。

27.一种制备根据权利要求1至26中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括使式III化合物与式II化合物在选自N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠的碱的存在下反应,以提供式I化合物,



其中R^1、R^2、R^3、R^3、R^4、R^5和R^6如上文所述。

28.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

29.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用于治疗由GPR17调节的疾病。

30.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至26中任一项所述的化合物以及治疗惰性载体。

31.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物用于治疗或预防由以下所引起的病症的用途:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

32.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物用于治疗或预防多发性硬化症的用途。

33.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

34.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

35.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症。

36.一种用于治疗或预防由以下所引起的病症的方法:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金

森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的根据权利要求1至26中任一项所述的化合物。

37.一种用于治疗或预防多发性硬化症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的根据权利要求1至26中任一项所述的化合物。

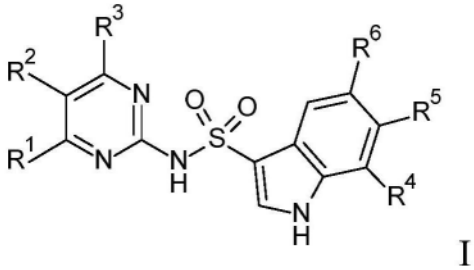
38.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其根据权利要求27所述的方法进行制造。

39.如前所述的本发明。

新颖的7-取代的吲哚磺酰胺衍生物

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物的治疗和/或预防的有机化合物,并且特别地涉及调节GPR17活性的化合物。

[0002] 本发明提供了式I的新颖化合物,

[0003] 

I

[0004] 其中,

[0005] R^1为烷氧基或卤代烷氧基;

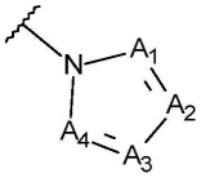
[0006] R^2为卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或任选地经至多两个独立地选自氰基和卤代的取代基取代的环丙基;

[0007] R^3为H、烷氧基或卤代烷氧基;

[0008] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0009] R^6为H或卤代;

[0010] R^4为N-连接的杂芳基或经取代的N-连接的杂芳基,其由以下表示:

[0011] 

[0012] A_1为CR^{y1}或N;

[0013] A_2为CR^{y2}或N;

[0014] A_3为CR^{y3}或N;

[0015] A_4为CR^{y4}或N;

[0016] 其中R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H、烷基、卤代和卤代烷基;

[0017] 及药用盐。

[0018] EJ/2023年7月

[0019] 此外,本发明包括所有外消旋混合物、它们的全部相应对映体和/或光学异构体。

[0020] 此外,本发明包括式(I)化合物的以其对应氘化形式的全部取代基(只要适用)。

背景技术

[0021] 髓鞘形成是在发育期间强烈发生的过程,且尽管在整个成人CNS中存在大量的少突胶质细胞前体细胞(OPC),但在慢性脱髓鞘疾病中,向髓鞘形成少突胶质细胞的转变和在裸露的轴突周围产生恢复性髓鞘的过程受到损害。在发育期间,髓鞘形成以非常有序的方式进行,其中OPC的特征在于标记物诸如神经/胶质抗原2(NG2)和血小板衍生生长因子α

(PDGFRα)的表达,分化为失去NG2和PDGFRα表达的少突胶质细胞并获得标记物诸如髓鞘碱性蛋白(MBP)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)的表达。少突胶质细胞产生髓磷脂是受到非常严格调控的过程,并且在CNS中,这可以通过与轴突的相互作用来控制,这在外周神经系统中得到了很好的理解,但在中枢神经系统中却没有(Macklin,W.B.(2010).Sci.Signal.3,第32-32页,“The myelin brake:When Enough Is Enough”)。髓鞘形成也可以由少突胶质细胞自身内的内部制动通过转录因子EB(TFEB)-PUMA轴或通过GPR17拮抗作用来控制(Chen,Y.等人.(2009).Nat Neurosci 12,1398-1406,“The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is acell-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”)。髓磷脂不仅用于保护轴突和促进神经元传递,而且少突胶质细胞还被证明在轴突的代谢以及在维持轴突周围的电解质平衡方面发挥重要作用(Schirmer,L.等人.(2014).Ann Neurol 75,810-828,“Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions”)(Simons,M.和Nave,K.-A.(2015).Cold Spring Harb Perspect Biol.22,“Oligodendrocytes:Myelination and Axonal Support”)。

[0022] GPR17是A类孤儿G蛋白偶联受体(GPCR)。GPCR是7个结构域跨膜蛋白,该结构域跨膜蛋白经由它们与由G_{α}、G_{β}、G_{γ}亚单位组成的小异源三聚体G蛋白复合物的细胞内关联,将细胞外配体与细胞内信号偶联。正是GPCR与G_{α}亚单位的偶联协商产生了下游细胞内信号通路。已知GPR17直接与$G_{\alpha i/o}$偶联,这导致抑制腺苷酸环化酶活性,从而导致环AMP生成(cAMP)减少。GPR17还被证明与靶向磷脂酶C的$G_{q/11}$偶联。磷脂酶C的激活导致磷脂酰肌醇4,5-二磷酸裂解,该磷脂酰肌醇4,5-二磷酸产生三磷酸肌醇(IP_3)和甘油二酯(DAG)。IP_3随后与内质网上的IP_3受体结合并导致细胞内钙水平增加(Hanlon,C.D.和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.等人.(2019),Cell177,1933-1947.e25,“Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs”)。

[0023] GPR17在髓鞘形成中的作用首先是在Olig1敲除小鼠的视神经筛选中鉴定的,以鉴定调节髓鞘形成的基因。发现GPR17表达仅在CNS的髓鞘形成细胞中表达,而在施万细胞(外围神经系统的髓鞘形成细胞)中不存在。发现GPR17的表达仅在少突胶质细胞谱系细胞中表达,并在髓鞘形成少突胶质细胞中下调(Chen,Y.等人.(2009))。具体而言,发现GPR17表达在OPC的早期以低水平存在,并且在成熟的髓鞘形成少突胶质细胞中表达下调之前,在髓鞘形成前少突胶质细胞中的表达增加(Boda,E.等人.(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 gpr17receptor—a promising goal for therapy and a potential marker of the neurodegenerative process in multiple sclerosis”)(Fumagalli,M.等人.(2011),J Biol Chem 286,10593-10604,“Phenotypic changes,signaling pathway,and functional correlates of GPR17-expressing neural precursor cells during oligodendrocyte differentiation”)。GPR17敲除动物在整个

CNS中被证明表现出早熟髓鞘形成,且相反,转基因小鼠在少突胶质细胞中过表达GPR17与CNP-Cre(2',3'-环状核苷酸3'-磷酸二酯酶)启动子表现出髓鞘生成缺陷,这与髓鞘形成过程中细胞内在制动的预期一致(Chen,Y.等人.(2009))。此外,GPR17的丢失增强了溶血磷脂酰胆碱诱导的脱髓鞘的脱髓鞘作用后的髓鞘再生(Lu,C.,Dong等人.(2018),Sci.Rep.8,4502,"G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination")。因此,促进少突胶质细胞谱系细胞分化为成熟的髓鞘形成少突胶质细胞的GPR17的拮抗作用将导致脱髓鞘后髓鞘形成的增加。

[0024] 多发性硬化症(MS)是一种慢性神经退行性疾病,其特征在于中枢神经系统(CNS)中髓磷脂(轴突周围的保护性脂肪脂质层)丢失。预防髓磷脂丢失或裸露轴突的髓鞘再生被认为可以预防轴突变性,且从而预防疾病的进展(Franklin,R.J.(2002),Nat Rev Neurosci 3,705-714,"Why does remyelination fail in multiple sclerosis?")。由于髓磷脂修复对中枢神经系统的恢复作用,此类治疗将有益于所有类型的MS,即复发缓解型、继发进展型、原发进展型和进展型复发型MS。由于保留轴突的神经保护作用,修复丢失的髓磷脂将减轻与MS相关联的神经系统症状。

[0025] 由于髓鞘形成在神经系统功能中起着重要作用,促进OPC向少突胶质细胞分化有可能影响多种疾病,其中由于疾病本身或炎症,已观察到由于髓鞘形成少突胶质细胞丢失或OPC向少突胶质细胞分化受阻而导致的白质缺陷/不规则。这是除GPR17表达本身发生改变的疾病之外的疾病。

[0026] 因此,GPR17拮抗作用可用于产生阳性疾病结果的疾病包括但不限于:

[0027] 髓鞘直接损伤:

[0028] -导致中枢髓磷脂破坏的代谢病症,诸如脑桥中央髓鞘溶解、脑桥外髓鞘溶解,由于例如但不限于酒精中毒、肝病、移植后免疫抑制的情况下低钠血症的过快纠正

[0029] -一氧化碳中毒,其中据报道大脑深层白质层出现少突胶质细胞功能障碍和再生障碍

[0030] -营养缺乏,导致髓磷脂丢失或在发育期间无法正确生成髓磷脂

[0031] -病毒诱导的脱髓鞘

[0032] 原发性脱髓鞘疾病

[0033] -多发性硬化症(复发缓解型、继发进展型、原发进展型和进展型复发型MS)

[0034] -急性和多相播散性脑脊髓炎

[0035] -视神经脊髓炎谱系疾病,包括视神经炎

[0036] -横贯性脊髓炎

[0037] -脑白质营养不良,诸如肾上腺脑白质营养不良、肾上腺髓鞘神经病和其他导致髓磷脂丢失的遗传性脑白质营养不良

[0038] 具有相关联的髓磷脂丢失的CNS疾病:

[0039] -阿尔茨海默病

[0040] -精神分裂症

[0041] -帕金森病

[0042] -亨廷顿病

[0043] -肌萎缩性侧索硬化

[0044] -卒中引起的缺血

[0045] 其他疾病:

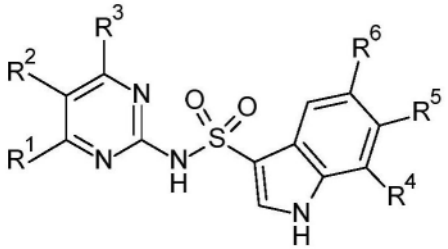
[0046] -CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎后CNS中的炎症式I化合物结合GPR17并调节其活性。

[0047] 因此,式I化合物特别可用于治疗与GPR17拮抗作用相关的疾病。

[0048] 式I化合物特别可用于治疗或预防多发性硬化症(MS)、与以下相关的病症:髓鞘直接损伤(诸如一氧化碳中毒或病毒诱导的脱髓鞘)、原发性脱髓鞘疾病(诸如急性和多相播散性脑脊髓炎)、以及其他与髓鞘损失相关联的CNS疾病(诸如阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病和亨廷顿病)。

发明内容

[0049] 本发明提供了式I的新颖化合物,

[0050] 

I

[0051] 其中,

[0052] R^1为烷氧基或卤代烷氧基;

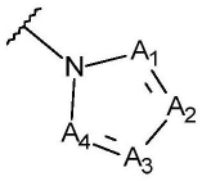
[0053] R^2为卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或任选地经至多两个独立地选自氰基和卤代的取代基取代的环丙基;

[0054] R^3为H、烷氧基或卤代烷氧基;

[0055] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0056] R^6为H或卤代;

[0057] R^4为N-连接的杂芳基或经取代的N-连接的杂芳基,其由以下表示:

[0058] 

[0059] A_1为CR^{y1}或N;

[0060] A_2为CR^{y2}或N;

[0061] A_3为CR^{y3}或N;

[0062] A_4为CR^{y4}或N;

[0063] 其中R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H、烷基、卤代和卤代烷基;

[0064] 及药用盐。

[0065] 术语“烷基”表示1至6个碳原子的单价直链或支链饱和烃基。在一些实施例中,如果没有另行说明,则烷基包含1个至6个碳原子(C_{1-6}-烷基)或1个至4个碳原子(C_{1-4}-烷基)。

C_{1-6}-烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和戊基。特定的烷基基团是甲基。当指出具有特定碳数的烷基残基时,可涵盖具有该碳数的所有几何异构体。因此,例如"丁基"可包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基,并且"丙基"可包括正丙基和异丙基。烷基的特定实例是甲基。

[0066] 术语"烷氧基"表示式-O-R'的基团,其中R'是C_{1-6}-烷基基团。C_{1-6}-烷氧基基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。烷氧基的特定实例是甲氧基。

[0067] 术语"卤素"、"卤化物"和"卤代"在本文中可互换使用并且表示氟、氯、溴或碘。特定的卤素是氟、氯和溴。

[0068] 术语"卤代烷基"表示其中C_{1-6}-烷基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子替换的C_{1-6}-烷基基团。卤代烷基的特定实例是二氟甲基、二氟乙基和二氟丙基。

[0069] 术语"卤代烷氧基"表示其中C_{1-6}-烷氧基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子替换的C_{1-6}-烷氧基基团。卤代烷氧基的特定实例是氟乙氧基、二氟乙氧基和二氟甲氧基。卤代烷氧基的其他特定实例是三氟乙氧基,诸如1,1,2-三氟乙氧基和2-氟-1,1-二甲基-乙氧基。

[0070] 术语"氰基"表示-C≡N基团。

[0071] "氰基烷基"意指式-R'-R"的部分,其中R'是如本文所定义的烷基并且R"是氰基或腈基。氰基烷基的实例是氰基乙基。氰基烷基的特定实例是氰基乙基。

[0072] "氰基烷氧基"意指式-R'-R"的部分,其中R'是如本文所定义的烷氧基并且R"是氰基或腈基。氰基烷氧基的特定实例是氰基甲氧基。

[0073] 术语"杂芳基"表示4至9个环原子的单价芳族的单环或双环体系,其包含1、2、3或4个选自N和O的环杂原子,剩余的环原子是碳。双环意指由两个具有一个或两个共同环原子的环组成。杂芳基的实例是吡唑基、咪唑基和三唑基。

[0074] 术语"N-连接的杂芳基"意指表示最多9个环原子的杂芳基系统,其中该杂芳基系统通过N-杂原子连接至分子的其余部分。

[0075] 术语"药用盐"是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸(特别是盐酸)和有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸形成。此外,这些盐可通过将无机碱或有机碱添加到游离酸中来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺,包括天然存在的取代胺的取代胺,环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、多胺树脂。式I化合物也可以以两性离子的形式存在。特别优选的式I化合物的药用盐是与甲酸形成的盐和与盐酸形成的盐,产生盐酸盐、二盐酸盐或三盐酸盐。

[0076] 缩写uM意指微摩尔,并且与符号μM等同。

[0077] 缩写uL意指微升,并且与符号μL等同。

[0078] 缩写ug意指微克,并且与符号μg等同。

[0079] 式I化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物

(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0080] 根据Cahn-Ingold-Prelog规范,不对称碳原子可以是"R"或"S"构型。

[0081] 此外,本文所描述的结构还意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子存在下不同的化合物。例如,其中一个或多个氢原子被氘(^{2}H)替换,或者一个或多个碳原子被富含^{13}C或^{14}C的碳替换在本发明的范围内。

[0082] 本发明的另一个实施例提供如本文所述的根据式I的化合物及其药用盐或酯,特别是如本文所述的根据式I的化合物及其药用盐,更特别地是如本文所述的根据式I的化合物。

[0083] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^1为烷氧基。

[0084] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或任选地经氰基取代的环丙基。

[0085] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^2为卤代烷基、卤代烷氧基或经氰基取代的环丙基。

[0086] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^2为卤代烷氧基。

[0087] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^3为H或烷氧基。

[0088] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^3为烷氧基。

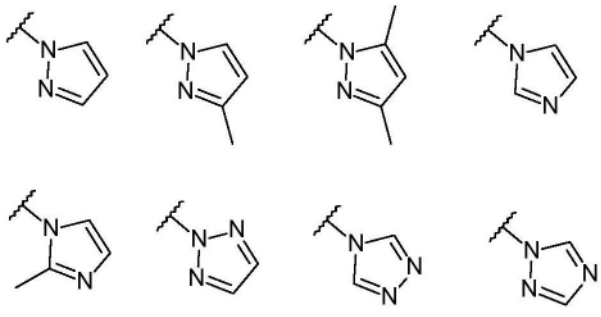
[0089] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^5为卤代。

[0090] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^6为H。

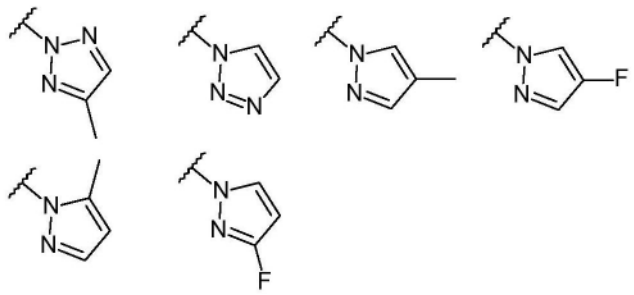
[0091] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中A_1、A_2、A_3和A_4中的至少一者但不超过两者为N,并且R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H、卤代和烷基。

[0092] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中A_1、A_2、A_3和A_4中的至少一者但不超过两者为N,并且R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H和烷基。

[0093] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^4选自

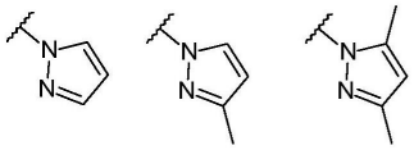


[0094]

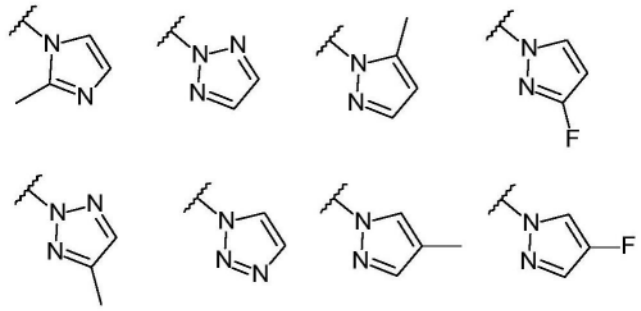


。

[0095] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^4选自

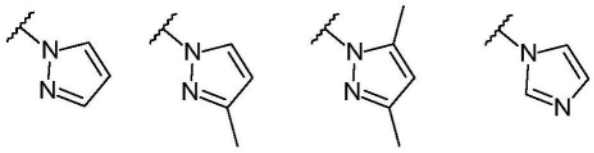


[0096]

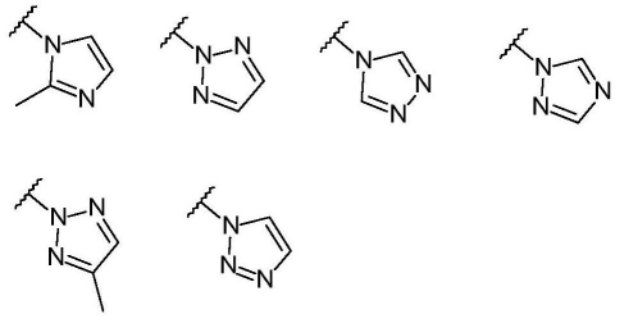


。

[0097] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^4选自

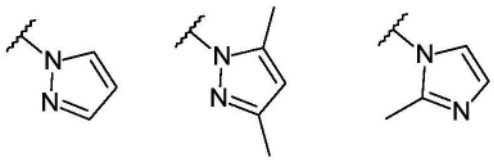


[0098]

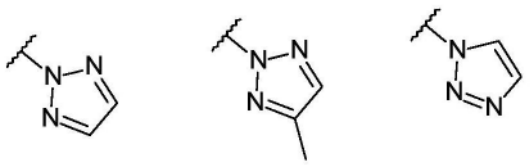


。

[0099] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^4选自



[0100]

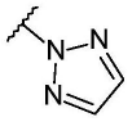


。

[0101] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^4为三唑基。

[0102] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^4为

[0103]



。

[0104] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中,

[0105] R^1为烷氧基;

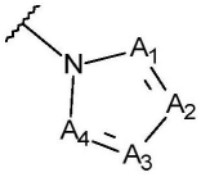
[0106] R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或经氰基取代的环丙基;

[0107] R^3为H或烷氧基;

[0108] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0109] R^6为H或卤代;

[0110] R^4为N-连接的杂芳基或经取代的N-连接的杂芳基,其由以下表示:

[0111] 

[0112] A_1为CR^{y1}或N;

[0113] A_2为CR^{y2}或N;

[0114] A_3为CR^{y3}或N;

[0115] A_4为CR^{y4}或N;

[0116] 其中R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H、烷基和卤代;

[0117] 及药用盐。

[0118] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中,

[0119] R^1为烷氧基;

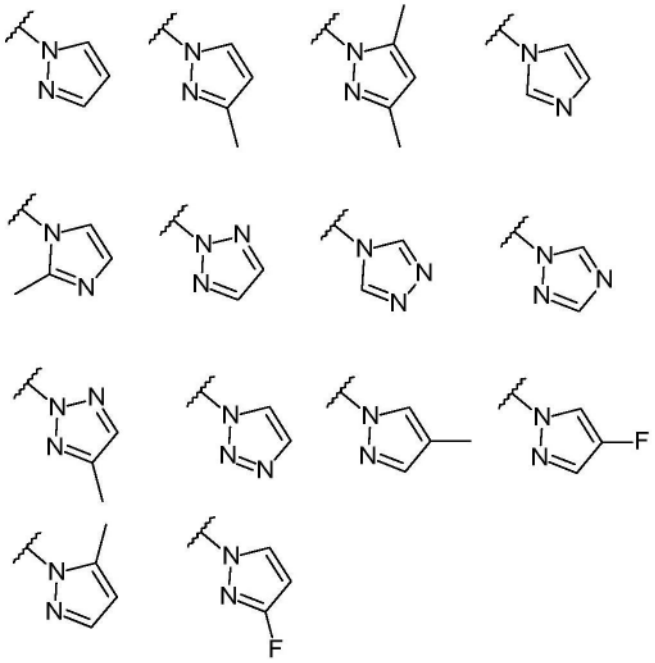
[0120] R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或经氰基取代的环丙基;

[0121] R^3为H或烷氧基;

[0122] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0123] R^6为H或卤代;

[0124] R^4选自

[0125] 

;

[0126] 及药用盐。

[0127] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中,

[0128] R^1为烷氧基;

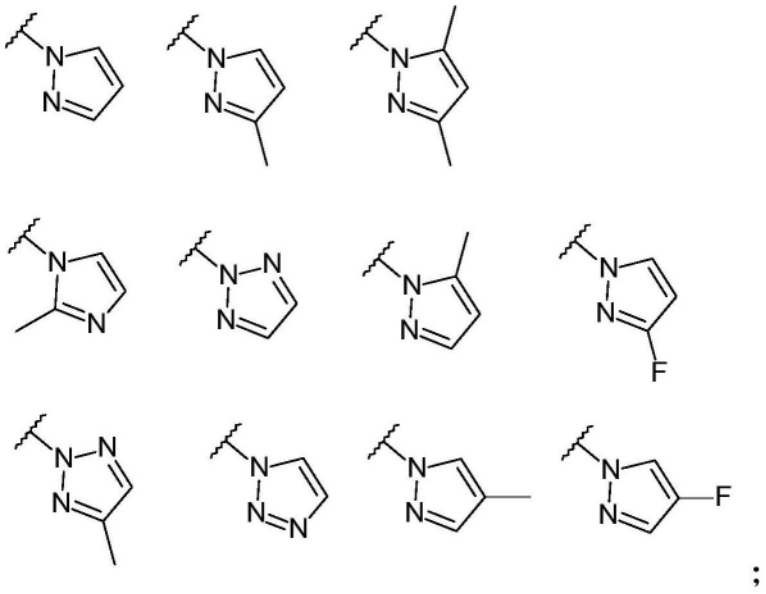
[0129] R^2为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或经氰基取代的环丙基;

[0130] R^3为H或烷氧基;

[0131] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0132] R^6为H;

[0133] R^4选自

[0134] 

;

[0135] 及药用盐。

[0136] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中,

[0137] R^1为烷氧基;

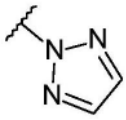
[0138] R^2为卤代烷氧基;

[0139] R^3为烷氧基;

[0140] R^5为卤代;

[0141] R^6为H;

[0142] R^4为

[0143] 
;

[0144] 及药用盐。

[0145] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中,

[0146] R^1为烷氧基或卤代烷氧基;

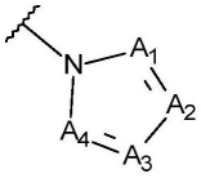
[0147] R^2为卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或任选地经至多两个独立地选自氰基和卤代的取代基取代的环丙基;

[0148] R^3为H、烷氧基或卤代烷氧基;

[0149] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0150] R^6为H或卤代;

[0151] R^4为N-连接的杂芳基或经取代的N-连接的杂芳基,其由以下表示:

[0152] 

[0153] A_1为CR^{y1}或N;

[0154] A_2为CR^{y2}或N;

[0155] A_3为CR^{y3}或N;

[0156] A_4为CR^{y4}或N;

[0157] 其中R^{y1}、R^{y2}、R^{y3}和R^{y4}独立地选自H、烷基或卤代烷基;

[0158] 及药用盐。

[0159] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0160] R^1为烷氧基;

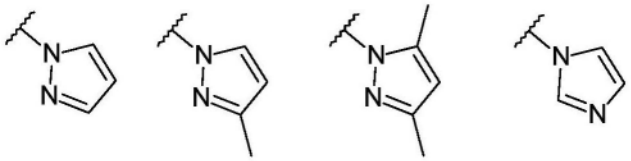
[0161] R^2为卤代烷基、卤代烷氧基或任选地经氰基取代的环丙基;

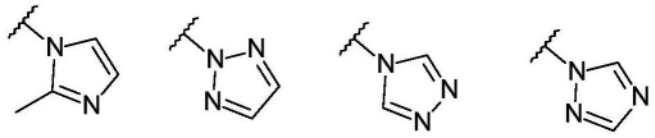
[0162] R^3为H或烷氧基;

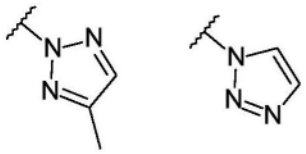
[0163] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0164] R^6为H;

[0165] R^4选自



[0166] 



;

[0167] 及其药用盐。

[0168] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0169] R^1为烷氧基;

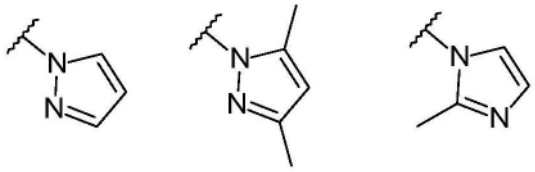
[0170] R^2为卤代烷基、卤代烷氧基或任选地经氰基取代的环丙基;

[0171] R^3为烷氧基;

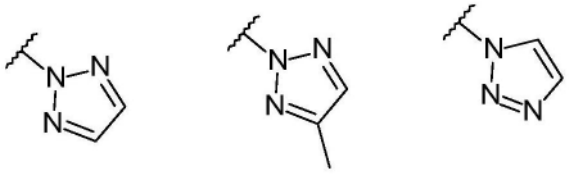
[0172] R^5为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0173] R^6为H;

[0174] R^4选自



[0175]



;

[0176] 及其药用盐。

[0177] 如本文所述的式I化合物的特定实例选自

[0178] 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-磺酰胺;

[0179] 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-磺酰胺;

[0180] 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-磺酰胺;

[0181] 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-磺酰胺；

[0182] 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-磺酰胺；

[0183] 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-磺酰胺；

[0184] 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-磺酰胺；

[0185] 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-磺酰胺；

[0186] 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-磺酰胺；

[0187] 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-磺酰胺；

[0188] 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-磺酰胺；

[0189] 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-磺酰胺；

[0190] 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-磺酰胺；

[0191] 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-磺酰胺；

[0192] 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-磺酰胺；

[0193] 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-磺酰胺；

[0194] 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-磺酰胺；

[0195] 6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0196] 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-磺酰胺；

[0197] 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-磺酰胺；

[0198] N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0199] 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-磺酰胺；

[0200] 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-磺酰胺；

[0201] 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-磺酰胺;

[0202] 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-磺酰胺;

[0203] N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0204] 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-磺酰胺;

[0205] 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-磺酰胺;

[0206] 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-磺酰胺;

[0207] 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-磺酰胺;

[0208] 6-溴-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0209] 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-磺酰胺;

[0210] 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-磺酰胺;

[0211] 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-磺酰胺;

[0212] 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-磺酰胺;

[0213] N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0214] 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-磺酰胺;

[0215] 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-磺酰胺;

[0216] 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-磺酰胺;

[0217] 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-磺酰胺;

[0218] 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-磺酰胺;

[0219] 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-磺酰胺;及

[0220] 其药用盐。

[0221] 如本文所述的式I化合物的其他特定实例选自

[0222] 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-磺酰胺;

[0223] 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-磺酰胺;

[0224] 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-磺酰胺;

[0225] 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-磺酰胺;

[0226] 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-磺酰胺;

[0227] 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-磺酰胺;

[0228] 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-磺酰胺;

[0229] 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-磺酰胺;

[0230] 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-磺酰胺;

[0231] 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-磺酰胺;

[0232] 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-磺酰胺;

[0233] 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-磺酰胺;

[0234] 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-磺酰胺;

[0235] 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-磺酰胺;

[0236] 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-磺酰胺;

[0237] 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-磺酰胺;

[0238] 6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-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-磺酰胺;

[0239] 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-磺酰胺;

[0240] 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-磺酰胺;

[0241] 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-磺酰胺;

[0242] N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0243] 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-磺酰胺;

[0244] 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-磺酰胺;

[0245] 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-磺酰胺;

[0246] 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-磺酰胺;

[0247] 6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0248] 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-磺酰胺;

[0249] 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-磺酰胺;

[0250] 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-磺酰胺;

[0251] 6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0252] 6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0253] 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-磺酰胺;

[0254] 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-磺酰胺;

[0255] 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-磺酰胺;

[0256] 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-磺酰胺;

[0257] 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-磺酰胺;

[0258] 6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三

[0259] 唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0260] 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-磺酰胺;

[0261] 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-磺酰胺;

[0262] 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-磺酰胺;

[0263] 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-磺酰胺;

[0264] 6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0265] 6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-

[0266] (三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0267] 6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-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-磺酰胺;及其药用盐。

[0268] 如本文所述的式I化合物的优选实例选自

[0269] 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-磺酰胺;

[0270] 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-磺酰胺;

[0271] 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-磺酰胺;

[0272] 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-磺酰胺;

[0273] 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-磺酰胺;

[0274] 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-磺酰胺;

[0275] 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-磺酰胺;

[0276] 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-磺酰胺;

[0277] 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-磺酰胺;

[0278] 6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0279] 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-磺酰胺;

[0280] 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-磺酰胺;

[0281] 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-磺酰胺;

[0282] 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-磺酰胺;

[0283] N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0284] 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-磺酰胺;

[0285] 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-磺酰胺;

[0286] 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-磺酰胺;

[0287] 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-磺酰胺;

[0288] 6-溴-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0289] 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-磺酰胺;

[0290] 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-磺酰胺;

[0291] 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-磺酰胺;

[0292] 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-磺酰胺;及

[0293] 其药用盐。

[0294] 如本文所述的式I化合物的其他优选实例选自

[0295] 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-磺酰胺;

[0296] 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-磺酰胺;

[0297] 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-磺酰胺;

[0298] 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-磺酰胺;

[0299] 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-磺酰胺;

[0300] 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-磺酰胺;

[0301] 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-磺酰胺;

[0302] 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-磺酰胺;

[0303] 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-磺酰胺；

[0304] 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-磺酰胺；

[0305] 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-磺酰胺；

[0306] 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-磺酰胺；

[0307] N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0308] 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-磺酰胺；

[0309] 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-磺酰胺；

[0310] 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-磺酰胺；

[0311] 6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0312] 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-磺酰胺；

[0313] 6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑

[0314] -1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0315] 6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0316] 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-磺酰胺；

[0317] 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-磺酰胺；

[0318] 6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0319] 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-磺酰胺；

[0320] 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-磺酰胺；

[0321] 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-磺酰胺；

[0322] 6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0323] 6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-

[0324] (三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0325] 6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-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-磺酰胺;

[0326] 及其药用盐。

[0327] 如本文所述的式I化合物的最优选实例选自

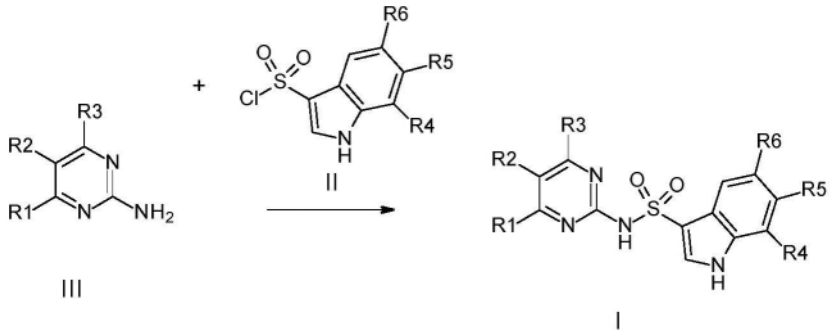
[0328] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0329] 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-磺酰胺;

[0330] 及其药用盐。

[0331] 制造如本文所述的式I化合物的工艺是本发明的目的。

[0332] 本发明的式I化合物及其药用盐可以通过本领域已知的方法制备,例如通过下述工艺,该工艺包括使式III化合物与式II化合物在选自N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠的碱的存在下反应,以得到式I化合物,

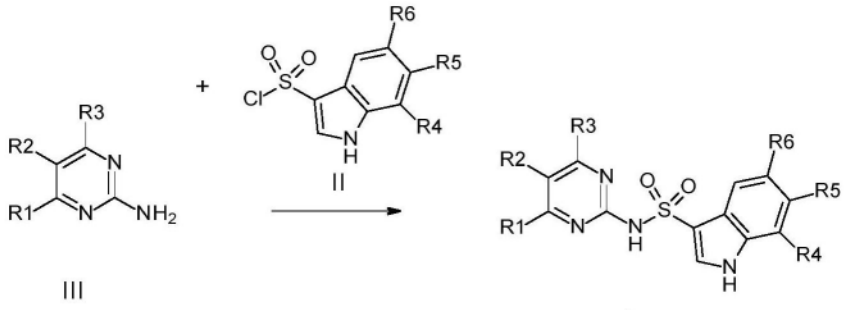
[0333] 

[0334] 其中R^1、R^2、R^3、R^3、R^4、R^5和R^6如上文所述。

[0335] 一般合成方案

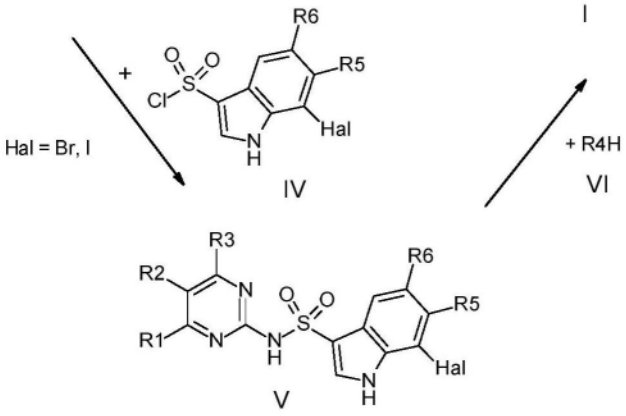
[0336] 式I化合物可根据上述方法变体和根据以下方案1制备。起始材料是可商业获得的或可以根据已知方法制备。

[0337] 方案1



III II I

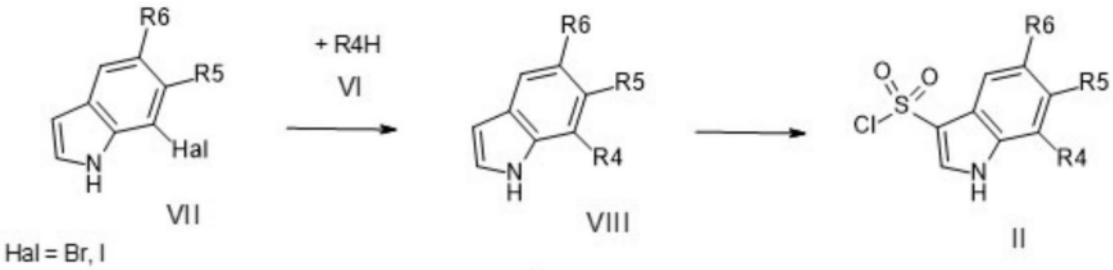
[0338]



IV V VI

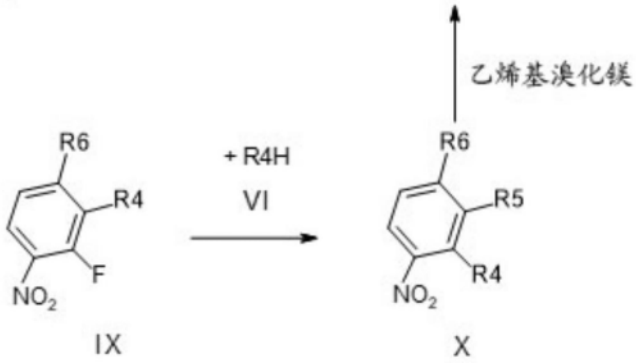
[0339] 通式I化合物可以通过磺酰氯II与胺III在碱如N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠的存在下反应来制备。此外,通式I化合物可以通过以下获得:使胺III与磺酰氯IV和碱如前所述反应,随后使用合适的钯或铜催化剂和碱使所得化合物V与杂环VI反应。起始材料是可商业获得的或者可以根据已知方法或以下方案中描述的方法来制备。

[0340] 方案2



VII VIII II

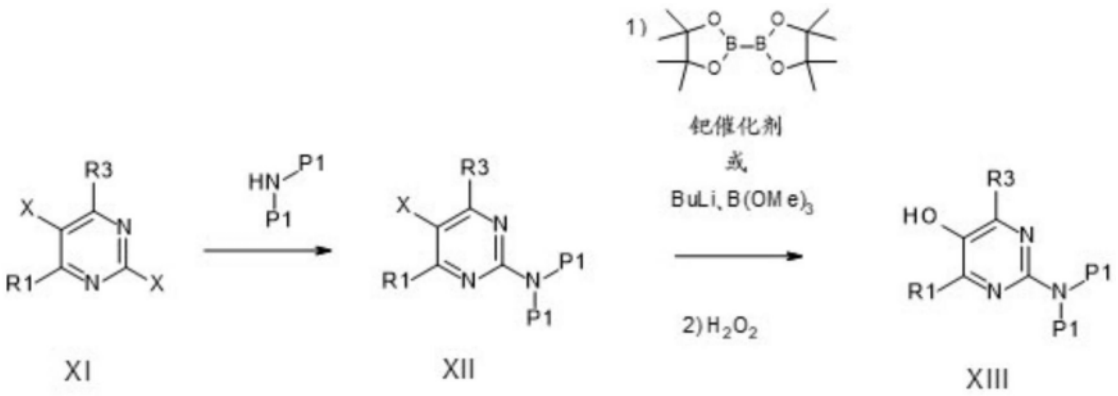
[0341]



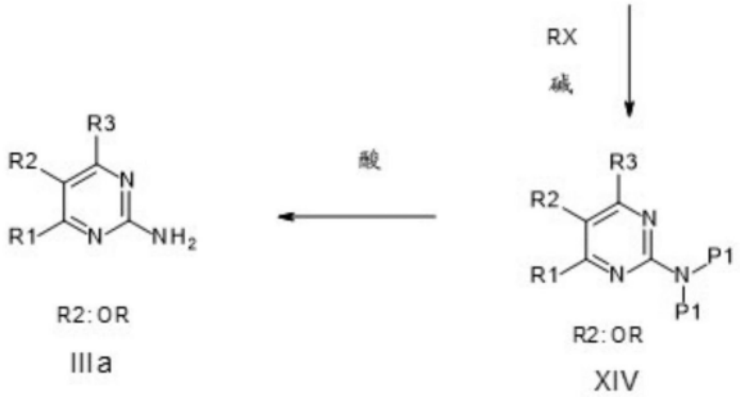
IX X

[0342] 式II中间体可以通过以下方式制备:使用合适的钯或铜催化剂和碱使化合物VII与杂环VI反应,随后使所得化合物VIII与氯磺酸化剂如氯磺酸或磺酰化剂如硫酸或三氧化硫N,N-二甲基甲酰胺络合物反应,随后用氯化剂如亚硫酰氯使中间体磺酸氯化。此外,2-氟硝基衍生物IX可以与杂环VI-和碱反应以形成中间体X,该中间体可以在乙烯基溴化镁的存在下进行Bartoli反应,以替代途径生成化合物VIII。

[0343] 方案3



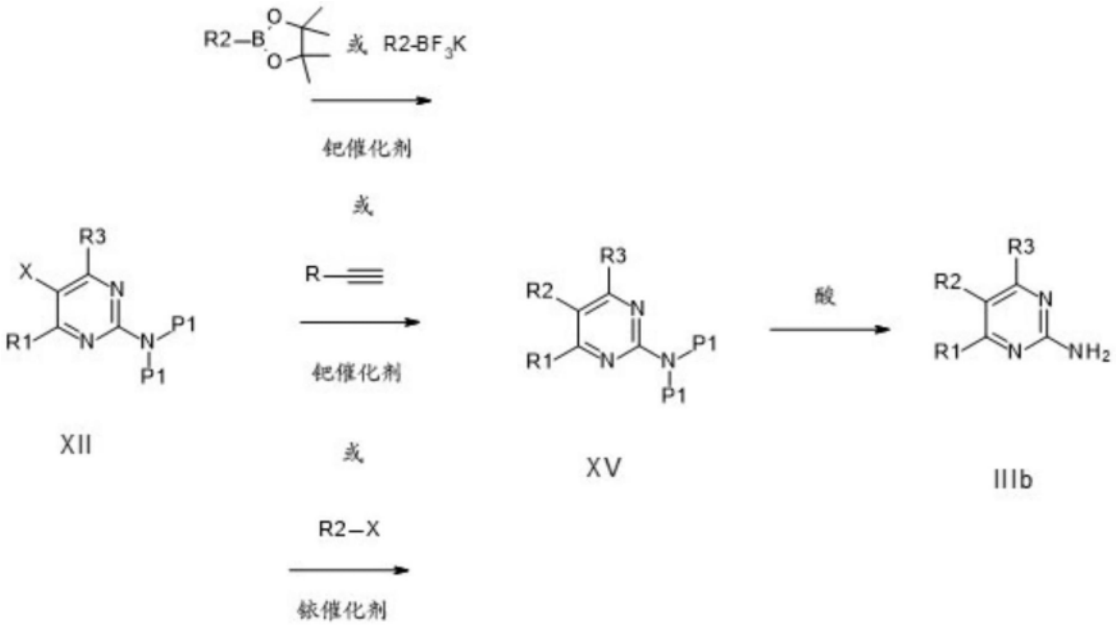
[0344]



[0345] 式IIIa的2-氨基-嘧啶(其中R^2是烷氧基基团)可以通过在酸(如三氟乙酸)的存在下对中间体XIV进行脱保护来制备,其中P1是保护基团(如对甲氧基-苄基、3-4-二甲氧基苄基或Boc基团)。XIV可以通过在碱(如碳酸铯或碳酸钾或氢氧化钠或氢氧化钾)和烷基化剂RX的存在下醇XIII的烷基化获得。醇XIII可以由二卤化起始材料XI通过使XI与受保护的胺反应以提供中间体XII,该中间体首先转化为硼酸酯,然后在氧化剂(诸如过氧化氢)的存在下氧化来制备。

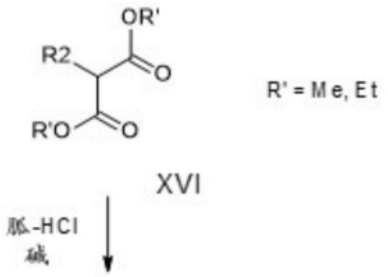
[0346] 方案4

[0347]



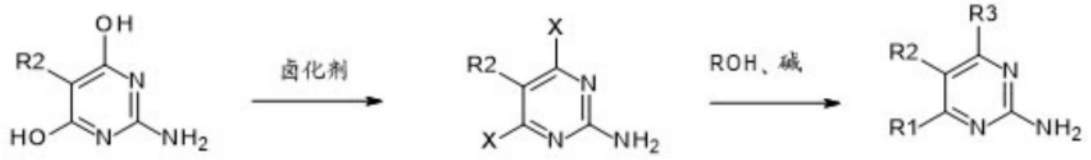
[0348] 式IIIb的2-氨基-嘧啶(其中R^2是烷基、烯基烷基、炔基、氰基烷基、环烷基、杂环烷基)可以在酸(如三氟乙酸)的存在下对中间体XV进行脱保护来制备,其中P1是保护基团(如对甲氧基-苄基或Boc基团)。化合物XV可以在熟知的金属催化交叉偶联反应条件下由中间体XII 获得。

[0349] 方案5



XVI

[0350]



XVII XVIII

R3: OR

IIIc

[0351] 式IIIc的2-氨基-嘧啶(其中R1和R3是烷氧基基团)可以通过卤化起始材料XVIII在醇和碱(如氢化钠)的存在下的反应来制备。化合物XVII可以由以下方式制备:丙二酮酯XVI通过在碱(如甲醇钠)的存在下与胍盐酸盐的反应以得到中间体XVII,然后将该中间体与卤化剂(如三氯氧化磷)反应以得到卤化的起始原料XVIII。

[0352] 本发明的另一个实施例提供了一种含有本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式I化合物可通过在环境温度在适当的pH和在期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主要取决于化合物的特定用途和浓度,但是优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式I化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一实施例中,式I化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0353] 以与良好医学实践一致的方式配制、给药和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。

[0354] 本发明的化合物可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0355] 本发明的化合物可以以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0356] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的制剂。适合的载体和赋形

剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以得到美观的药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(即,药物)的制造。

[0357] 式I化合物及其药用盐可与药学上惰性的无机或有机佐剂一起加工,以用于生产片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬明胶胶囊、注射液或局部制剂。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类佐剂。

[0358] 用于软明胶胶囊的合适的佐剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0359] 用于制备溶液和糖浆的合适的佐剂为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0360] 用于注射液的合适的佐剂为例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0361] 用于栓剂的合适的佐剂为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0362] 用于局部眼用制剂的合适的佐剂为例如环糊精、甘露醇或本领域已知的许多其他载体和赋形剂。

[0363] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0364] 剂量可以在很宽的限度内变化,并且当然将适合每个特定情况的个体要求。一般而言,口服施用的日剂量为每kg体重约0.1mg至20mg、优选为每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)的情况下应当是合适的,其优选地分为1-3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。在局部施用的情况下,该制剂可包含按重量计0.001%至15%的药物,并且所需剂量可以为0.1mg与25mg之间,每天或每周单次给药、或每天多次给药(2至4次),或每周多次给药。但是,显而易见的是,当显示为适用时,可超过本文中给出的上限或下限。

[0365] 本发明还特别涉及:

[0366] 用作治疗活性物质的式I化合物;

[0367] 用于治疗由GPR17调节的疾病的式I化合物;

[0368] 同样,本发明的一个目的是一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的根据式I的化合物以及治疗惰性载体。

[0369] 式I化合物用于治疗或预防病症的用途,该病症由以下所引起:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

[0370] 本发明的实施例是式I化合物用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的用途。

[0371] 本发明的特定实施例是式I化合物用于治疗或预防多发性硬化症的用途。

[0372] 式I化合物用于制备用于治疗或预防病症的药物的用途,该病症由以下所引起:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

[0373] 本发明的实施例是式I化合物用于制备用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的药物的用途。

[0374] 本发明的特定实施例是式I化合物用于制备用于治疗或预防多发性硬化症的药物的用途。

[0375] 根据式I的化合物,其用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

[0376] 本发明的实施例是式I化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病。

[0377] 本发明的特定实施例是根据式I的化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症。

[0378] 一种用于治疗或预防由以下所引起的病症的方法:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0379] 本发明的实施例是一种用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0380] 本发明的特定实施例是一种用于治疗或预防多发性硬化症的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0381] 本发明的另一实施例提供如本文所述的式I化合物,其根据所述工艺中的任一者进行制造。

[0382] 测定程序

[0383] GPR17 cAMP测定方案:

[0384] 在补充有10%胎牛血清和400μg/ml遗传霉素的DMEM(杜氏改良Eagle培养基):F-12(1:1)中在37℃/5% CO2下培养稳定表达含有未标记的人GPR17缩写(Roche)的载体的

CHO-K1细胞。

[0385] 使用Nano-TRF检测测定试剂盒(Roche Diagnostics,Cat.号05214386001)对细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平的变化进行定量。该测定允许在均质溶液中直接对cAMP进行定量。基于时间分辨荧光能量转移(TR-FRET)和钌化cAMP和内源性cAMP与用AlexaFluor-700标记的抗cAMP单克隆抗体的竞争性结合来检测cAMP。钌络合物充当FRET供体并将能量转移到AlexaFluor-700。FRET信号与cAMP浓度成反比。

[0386] 用Accutase分离CHO-GPR17S细胞并重悬于由Hank平衡盐溶液(HBSS)、10mM HEPES(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸溶液)和0.1%牛血清白蛋白(pH 7.4)组成的测定缓冲液中。将这些细胞以10'000个细胞/20μl测定缓冲液的密度接种在黑色384孔板(Corning)中,直到添加化合物。

[0387] 测试拮抗剂化合物在二甲基亚砜(DMSO)中连续稀释并点样在384孔板中。然后将化合物稀释在补充有EC80浓度的MDL29,951(3-(2-羧基-4,6-二氯吲哚-3-基)丙酸)(GPR17激动剂)加3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)的HBSS缓冲液(0.5mM最终浓度)中并在室温添加到细胞中。在测试化合物添加5分钟后添加毛喉素(15μM最终浓度),并将细胞在室温孵育30分钟。通过在室温添加cAMP检测混合物(含有用于细胞裂解的去污剂)90分钟来停止测定。

[0388] 使用Paradigm读数器(Molecular Devices)测量细胞cAMP。根据cAMP试剂盒的说明,使用原始数据计算基于测定的P因子的FRET信号。将数据归一化为参考拮抗剂的最大活性,并使用S形剂量反应模型(Genedata Screener)将剂量反应曲线拟合为测试化合物的活性百分比。

[0389] 表1中提供了式I化合物的hGPR17 cAMP测定的结果

[0390] 表1:

[0391]

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]	实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
1	0.068	10	0.100
2	0.032	11	0.074
3	0.300	12	0.052
4	0.022	13	0.203
5	0.048	14	0.028
6	0.050	15	0.025
7	0.021	16	0.024
8	0.248	17	0.024
9	0.032	18	0.025

[0392]

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
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
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

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
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
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
73	0.041
74	0.059

[0393]

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
75	0.042
76	0.075
77	0.027
78	0.055
79	0.036
80	0.029

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
81	0.018
82	0.068
83	0.036
84	0.026
85	0.042
86	0.044

[0394] 现在将通过以下实例说明本发明,该实例不具有限制性。

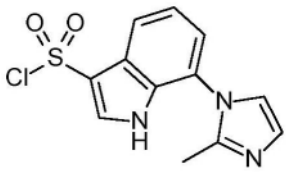
[0395] 在制备例以对映体的混合物的形式获得的情况下,纯对映异构体可通过本文所述的方法或本领域的技术人员所知的方法获得,该方法诸如例如手性色谱法或结晶法。

[0396] 实例

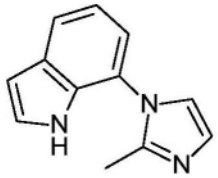
[0397] 如果没有另外说明,所有实例和中间体均在氮气气氛下制备。

[0398] 中间体A

[0399] 中间体A1:7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

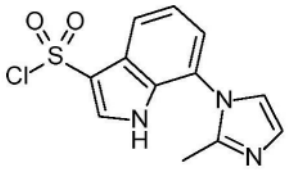
[0400] 

[0401] 步骤1:7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚

[0402] 

[0403] 在玻璃管中,在氩气下添加7-溴-1H-吲哚(1g,5.1mmol)、叔丁醇(20ml)、2-甲基咪唑(628mg,7.65mmol)、8-羟基喹啉(111mg,0.765mmol)、碘化亚铜(I)(97mg,0.51mmol)和碳酸铯(4.16g,12.7mmol),并将反应混合物在110℃搅拌过夜。将混合物经硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中浓缩。通过快速色谱法(Silicycle SiliaSep Amine,0%至100%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化粗物质,随后进行第二次色谱法(硅胶,0%至10%甲醇的乙酸乙酯溶液),以得到呈灰白色固体的7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚(170mg,16%产率)。MS(ESI)m/z=198.1$[M+H]^+$

[0404] 步骤2:7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0405] 

[0406] 将7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚(267mg,1.33mmol)在乙腈(8ml)中的悬浮液冷

却至0℃,并添加氯磺酸(464mg,267ul,3.98mmol)。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物倒入冰和水中,然后将水在真空中浓缩。将残余物悬浮在乙腈中,过滤并干燥。将该物质悬浮在乙腈(8ml)中,添加三氯氧化磷(814mg,495ul,5.31mmol),并将反应混合物在70℃搅拌过夜。将混合物倒入冰和水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物在二氯甲烷中研磨,过滤并用二氯甲烷洗涤,以得到呈灰白色固体的标题化合物(374mg,95%产率)。MS(ESI)m/z=296.1[M+H]$^+$

[0407] 中间体A2:6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

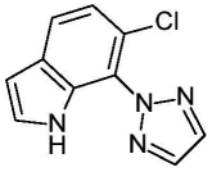
[0408] 

[0409] 步骤1:2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑和1-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑

[0410] 

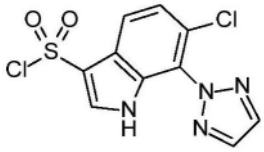
[0411] 在80℃搅拌1-氯-2-氟-3-硝基-苯(1.49g,1ml,8.49mmol)、1,2,3-三唑(704mg,592ul,10.2mmol)和碳酸钾(3.52g,25.5mmol)在1,4-二噁烷(20ml)中的混合物。冷却至室温后,滤出固体并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化粗料,以得到呈浅黄色固体的1-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑(1.7g,85%产率)和呈浅黄色固体的2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑(459mg,23%产率)。MS(ESI)m/z=225.1[M+H]$^+$和MS(ESI)m/z=225.0[M+H]$^+$

[0412] 步骤2:6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚

[0413] 

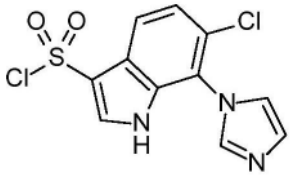
[0414] 在500ml三颈烧瓶中,将2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑(2.52g,11.22mmol)溶解在四氢呋喃(超干,130ml)中,并将溶液冷却至-60℃。添加乙烯基溴化镁溶液(1M THF溶液,45ml,45mmol),并将反应混合物在-60℃进一步搅拌1h。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(100ml)猝灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化粗料,以得到呈白色固体的6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚(1.59g,64%产率)。MS(ESI)m/z=219.1[M+H]$^+$

[0415] 步骤3:6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0416] 

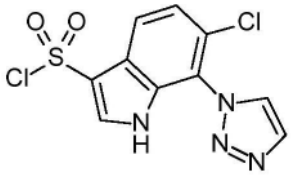
[0417] 将6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚(1.59g,7.27mmol)在乙腈(110ml)中的溶液冷却至0℃,并添加氯磺酸(2.54g,1.46ml,21.82mmol)。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌2h。添加三氯氧化磷(4.46g,2.71ml,29.1mmol),并将反应混合物在60℃搅拌过夜。将混合物倒入冰和水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用冰和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗料悬浮于二氯甲烷中,过滤并用少量二氯甲烷洗涤,以得到呈浅灰色固体的标题化合物(1.9g,78%产率)。MS(ESI)m/z=317.0[M+H]$^+$

[0418] 中间体A3:6-氯-7-咪唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0419] 

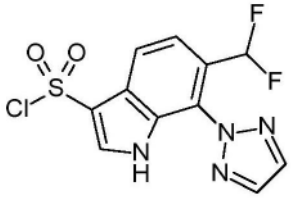
[0420] 类似于中间体A1,在步骤1)中由7-溴-6-氯-1H-吲哚代替7-溴-1H-吲哚以及咪唑代替2-甲基咪唑制备呈白色固体的标题化合物。

[0421] 中间体A4:6-氯-7-(三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

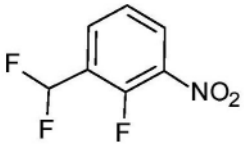
[0422] 

[0423] 类似于中间体A2,在步骤2)中由1-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑代替2-(2-氯-6-硝基-苯基)三唑制备呈白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z=317.0[M+H]$^+$

[0424] 中间体A5:6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0425] 

[0426] 步骤1:1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基-苯

[0427] 

[0428] 在5℃历经15min的时间段向2-氟-3-硝基-苯甲醛(1.2g,7.1mmol)在二氯甲烷(18ml)中的溶液中逐滴添加三氟化二乙氨基硫(1M二氯甲烷溶液,28.5ml,28.5mmol)并将混合物在5℃搅拌2.5h。将混合物小心地逐滴用饱和碳酸氢钠溶液(80ml)猝灭。将混合物在室温搅拌10min,然后用二氯甲烷萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化粗料,以得到呈棕色液体的1-

(二氟甲基)-2-氟-3-硝基-苯(1.14g,84%产率)。

[0429] 步骤2:2-[2-(二氟甲基)-6-硝基-苯基]三唑

[0430] 

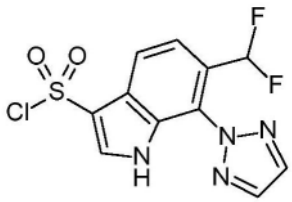
[0431] 将1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基-苯(1.2g,6.28mmol)、1,2,3-三唑(520mg,7.53mmol)和碳酸钾(2.6g,18.8mmol)在1,4-二噁烷(15ml)中的混合物于80℃搅拌5h。冷却至室温后,滤出固体并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化粗料,以得到呈棕色半固体的2-[2-(二氟甲基)-6-硝基-苯基]三唑(320mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=241.1[M+H]$^+$

[0432] 步骤3:6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚

[0433] 

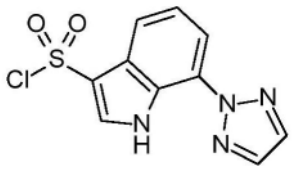
[0434] 在50ml三颈烧瓶中,将2-[2-(二氟甲基)-6-硝基-苯基]三唑(322mg,1.34mmol)溶解在四氢呋喃(超干,15mL)中,并将溶液冷却至-60℃。添加乙烯基溴化镁溶液(1M THF溶液,5.4mL,5.4mmol)并将反应混合物在-60℃进一步搅拌1h。用饱和氯化铵溶液猝灭反应,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化粗料,以得到呈灰白色固体的6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚(180mg,57%)。MS(ESI)m/z=233.2[M-H]$^-$

[0435] 步骤4:6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0436] 

[0437] 将6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚(180mg,769umol)在乙腈(12ml)中的溶液冷却至0℃,并添加氯磺酸(269mg,154ul,2.31mmol)。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌2h。添加三氯氧化磷(471mg,286ul,3.07mmol),并将反应混合物在室温进一步搅拌过夜。将反应混合物倒入冰和水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用冰和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩,以得到呈棕色半固体的标题化合物(202mg,79%产率)。MS(ESI)m/z=331.1[M-H]$^-$

[0438] 中间体A6:7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0439] 

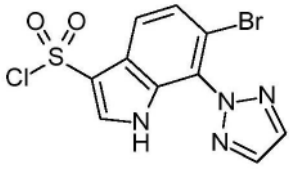
[0440] 类似于中间体A2,在步骤1)中由2-氟-3-硝基-苯代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯制备呈紫色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z＝281.0[M-H]⁻

[0441] 中间体A7:6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0442] 

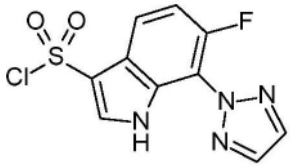
[0443] 类似于中间体A2,在步骤1)中由2-氟-1-甲基-3-硝基-苯代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯制备呈紫色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z＝295.0[M-H]⁻

[0444] 中间体A8:6-溴-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0445] 

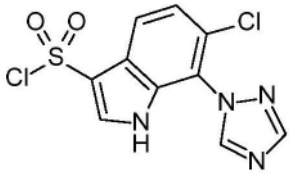
[0446] 类似于中间体A2,在步骤1)中由1-溴-2-氟-3-硝基-苯代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯制备呈灰色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z＝361.0[M-H]⁻

[0447] 中间体A9:6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

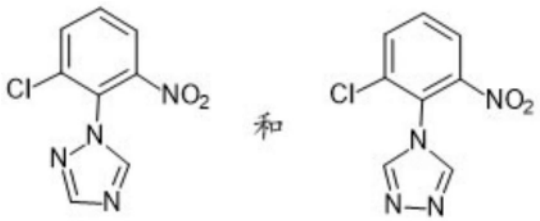
[0448] 

[0449] 类似于中间体A2,在步骤1)中由1,2-二氟-3-硝基-苯代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯制备呈粉色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z＝301.0[M+H]⁺

[0450] 中间体A10:6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

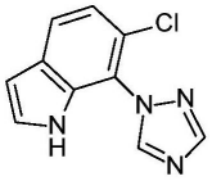
[0451] 

[0452] 步骤1:4-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑和4-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑

[0453] 

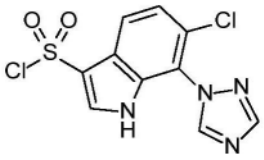
[0454] 在80℃将1-氯-2-氟-3-硝基-苯(1.49g,1ml,8.49mmol)、1,2,4-三唑(704mg,10.2mmol)和碳酸钾(3.52g,25.5mmol)在1,4-二噁烷(20ml)中的混合物搅拌1h,然后在60℃过夜。冷却至室温后,滤出固体并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至100%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈灰白色固体的1-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑(1.60g,84%产率)和呈浅黄色固体的4-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑(280mg,15%产率)。MS(ESI)m/z=225.0[M+H]$^+$和MS(ESI)m/z=225.0[M+H]$^+$

[0455] 步骤2:6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚

[0456] 

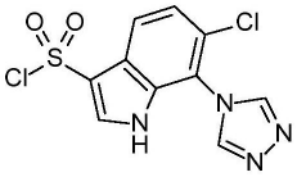
[0457] 在50ml三颈烧瓶中,将1-(2-氯-6-硝基-苯基)-1,2,4-三唑(400mg,1.78mmol)溶解在四氢呋喃(20ml)中并将溶液冷却至-60℃。添加乙烯基溴化镁的THF溶液(1M,7.1ml,7.12mmol)。将反应混合物在-60℃进一步搅拌1h。将反应混合物用饱和氯化铵溶液猝灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至100%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈浅黄色固体的6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚(195mg,50%产率)。MS(ESI)m/z=219.1[M+H]$^+$

[0458] 步骤3:6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0459] 

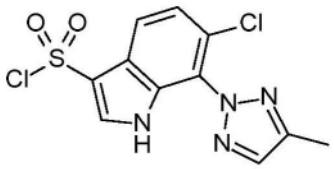
[0460] 将6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚(200mg,0.915mmol)在乙腈(15ml)中的悬浮液冷却至0℃。添加氯磺酸(320mg,184ul,2.74mmol)。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌2h。添加三氯氧化磷(561mg,341uL,3.66mmol),并将反应混合物在70℃搅拌过夜。将混合物倒入冰和水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用冰和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗料悬浮于二氯甲烷中,过滤并用少量二氯甲烷洗涤,以得到呈灰白色固体的6-氯-7-(1,2,4-三唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(243mg,84%产率)。MS(ESI)m/z=317.0[M+H]$^+$

[0461] 中间体A11:6-氯-7-(1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

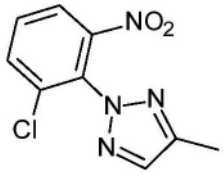
[0462] 

[0463] 类似于中间体A10,在步骤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)-1,2,4-三唑制备呈白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z=317.0[M+H]$^+$

[0464] 中间体A12:6-氯-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0465] 

[0466] 步骤1:2-(2-氯-6-硝基-苯基)-4-甲基-三唑

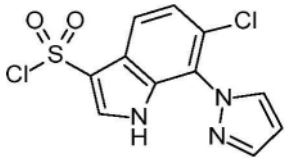
[0467] 

[0468] 将1-氯-2-氟-3-硝基-苯(447mg,0.300ml,2.55mmol)和4-甲基-1H-三唑(254mg,3.06mmol)在乙腈(6ml)中的溶液冷却至0℃。添加碳酸铯(1.66g,5.09mmol),除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌1h。将混合物用乙酸乙酯稀释,滤出固体并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中浓缩,并通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈灰白色固体的2-(2-氯-6-硝基-苯基)-4-甲基-三唑(258mg,42%)MS(ESI)m/z=239.0[M+H]$^+$

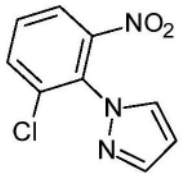
[0469] 步骤2:6-氯-7-(4-甲基三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0470] 类似于中间体A10,在步骤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)-1,2,4-三唑制备呈灰白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z=329.0[M-H]$^-$

[0471] 中间体A13:6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

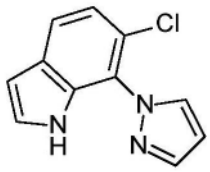
[0472] 

[0473] 步骤1:1-(2-氯-6-硝基-苯基)吡唑

[0474] 

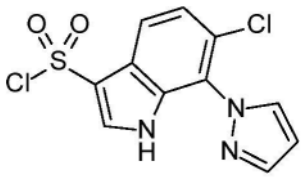
[0475] 在0℃,向1-氯-2-氟-3-硝基-苯(3g,2.01ml,17mmol)在乙腈(40ml)中的溶液中添加1H-吡唑(1.42g,20.5mmol)和碳酸钾(7.16g,51.3mmol)。添加后,除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈灰白色固体的1-(2-氯-6-硝基-苯基)吡唑(4.0g,100%产率),MS(ESI)m/z:224.0[M+H]$^+$。

[0476] 步骤2:6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚

[0477] 

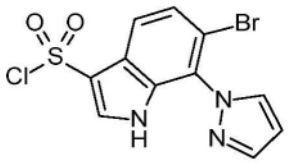
[0478] 在1升四颈烧瓶中,将1-(2-氯-6-硝基-苯基)吡唑(4.0g,18mmol)溶解在四氢呋喃(180ml)中,并将溶液冷却至-60℃。添加乙烯基溴化镁溶液(1M THF溶液,73ml,73mmol),并将反应混合物在-60℃进一步搅拌1h。将反应混合物用饱和氯化铵溶液猝灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至50%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈白色固体的6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚(2.13g,54%产率),MS(ESI)m/z:218.1[M+H]$^+$。

[0479] 步骤3:6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0480] 

[0481] 将6-氯-7-吡唑-1-基-1H-吲哚(2.54g,11.5mmol)在乙腈(60ml)中的溶液冷却至0℃。添加氯磺酸(1.75g,1.01ml,15.02mmol)。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌2h。添加三氯氧化磷(7.09g,4.31ml,46.2mmol),并将反应混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物倒入冰和水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用冰和盐水洗涤,经Na2SO4干燥并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(1.35g,28%产率),MS(ESI)m/z:315.9[M+H]$^+$。

[0482] 中间体A14:6-溴-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0483] 

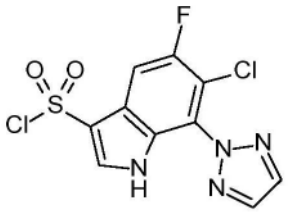
[0484] 类似于中间体A13,在步骤1)中由1-溴-2-氟-3-硝基-苯代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯制备呈浅棕色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:361.9[M+H]$^+$。

[0485] 中间体A15:6-甲基-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0486] 

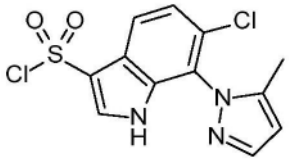
[0487] 类似于中间体A13,在步骤1)中由2-氟-1-甲基-3-硝基-苯代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯制备呈浅黄色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:296.1[M+H]$^+$。

[0488] 中间体A16:6-氯-5-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0489] 

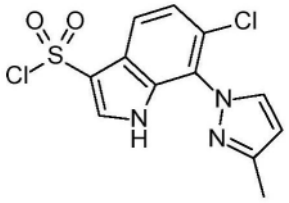
[0490] 类似于中间体A13,在步骤1)中由2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯以及1,2,3-三唑代替1H-吡唑制备呈浅棕色泡沫的标题化合物。

[0491] 中间体A17:6-氯-7-(5-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0492] 

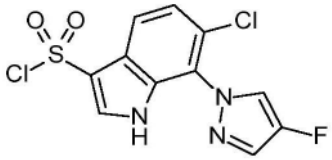
[0493] 类似于中间体A13,在步骤1)中由3-甲基-1H-吡唑代替1H-吡唑并用1-(2-氯-6-硝基-苯基)-5-甲基-吡唑继续反应顺序制备呈灰白色固体的标题化合物,MS(ESI)m/z:328.1[M-H]⁻。

[0494] 中间体A18:6-氯-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0495] 

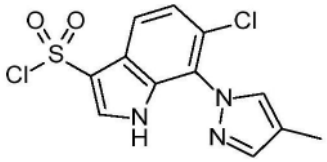
[0496] 类似于中间体A13,在步骤1)中由3-甲基-1H-吡唑代替1H-吡唑并用1-(2-氯-6-硝基-苯基)-3-甲基-吡唑继续反应顺序制备呈白色固体的标题化合物,MS(ESI)m/z:328.1[M-H]⁻。

[0497] 中间体A19:6-氯-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0498] 

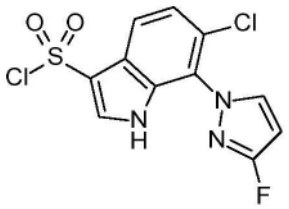
[0499] 类似于中间体A13,在步骤1)中由4-氟-1H-吡唑代替1H-吡唑制备呈灰白色固体的标题化合物,MS(ESI)m/z:334.0[M+H]⁺。

[0500] 中间体A20:6-氯-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0501] 

[0502] 类似于中间体A13,在步骤1)中由4-甲基-1H-吡唑代替1H-吡唑制备呈灰白色固体的标题化合物,MS(ESI)m/z:328.0[M-H]⁻。

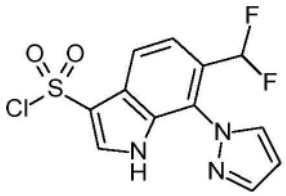
[0503] 中间体A21:6-氯-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0504] 

[0505] 类似于中间体A13,在步骤1)中由3-氟-1H-吡唑代替1H-吡唑制备呈浅棕色泡沫的

标题化合物,MS(ESI)m/z:334.0[M+H]$^+$。

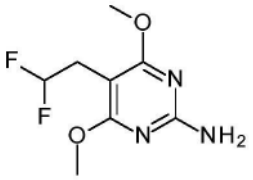
[0506] 中间体A22:6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0507] 

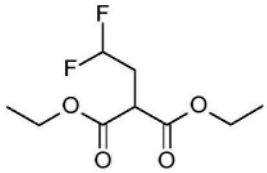
[0508] 类似于中间体A13,在步骤1)中由1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基-苯(参见中间体A5)代替1-氯-2-氟-3-硝基-苯制备呈浅棕色泡沫的标题化合物,MS(ESI)m/z:332.0[M+H]$^+$。

[0509] 中间体B

[0510] 中间体B1:5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

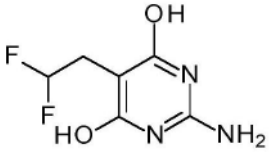
[0511] 

[0512] 步骤1:2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯

[0513] 

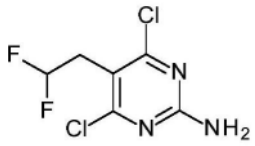
[0514] 将丙二酸二乙酯(75.8ml,500mmol)与四氢呋喃(450ml)合并。在室温添加乙醇钠(由乙醇(150mL)和钠(11.48g,500mmol)制备)并将反应混合物在室温搅拌15min。缓慢添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(76ml,500mmol)在四氢呋喃(10ml)中的溶液。将反应混合物在20℃搅拌18小时,然后冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物(100.5g,90%产率)。MS(ESI)m/z=225.0[M+H]$^+$

[0515] 步骤2:2-氨基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇

[0516] 

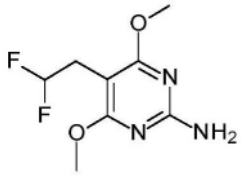
[0517] 向2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯(46.8g,209mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加盐酸胍(19.9g,208mmol),随后添加乙醇钠(由乙醇和钠(14.38g,625mmol)制备)。将所得橙色悬浮液加热至80℃并搅拌4小时。将反应混合物浓缩一半,添加50ml水,随后添加乙酸(42.57g,709mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌10min,然后冷却至室温。滤出固体产物,依次用水、乙醇和甲基叔丁基醚洗涤,以得到标题化合物(22.3g,50%产率)。MS(ESI)m/z=192.0[M+H]+

[0518] 步骤3:4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺

[0519] 

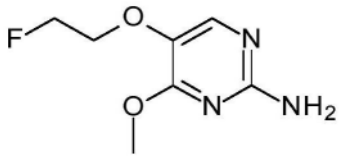
[0520] 将2-氨基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇(13.2g,69.1mmol)悬浮于三氯氧化磷(80.5ml,863mmol)中。将反应混合物加热至100℃并搅拌18小时并在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并小心地倒入冰/饱和碳酸氢钠溶液中。将所得双相混合物在室温搅拌5min并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,以得到标题化合物(7.35g,47%产率)。MS(ESI)m/z=227.8[M+H]$^+$

[0521] 步骤4:5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

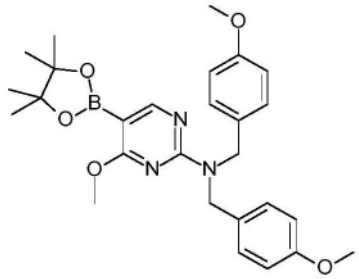
[0522] 

[0523] 在密封管中,将4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺(7.6g,33.33mmol)和甲醇钠(由钠(7.66g,333.29mmol)溶解在甲醇(50ml)中制备)的混合物加热至75℃并搅拌18小时。将反应混合物用水猝灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(6.6g,86%产率)。MS(ESI)m/z=220.0[M+H]$^+$

[0524] 中间体B2:5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

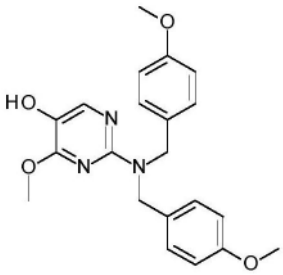
[0525] 

[0526] 步骤1:[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺

[0527] 

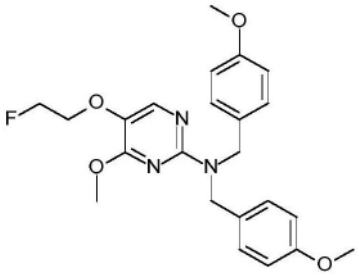
[0528] 将(5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-双(对茴香基)胺(500mg,1.13mmol,参见中间体B3步骤1)、双(频哪醇)二硼(354mg,1.35mmol)和乙酸钾(335mg,3.38mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的悬浮液用氩气吹扫5min。添加二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(ii)二氯甲烷加合物(91.9mg,0.113mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16小时。将所得深色悬浮液倒入乙酸乙酯中并用饱和NaCl洗涤一次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈无色粘性油状物的标题化合物(157mg,29%产率)。MS(ESI):m/z=492.4[M+H]$^+$

[0529] 步骤2:2-[双(对茴香基)氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇

[0530] 

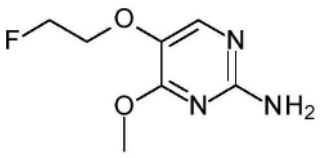
[0531] 将[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺(130mg,0.265mmol)在四氢呋喃(2.5mL)中的溶液冷却至0℃。添加35%过氧化氢(500uL,5.71mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15min,温热至室温并搅拌3小时。将反应混合物倒入冷的0.1N亚硫酸钠溶液中并用EtOAc萃取两次。将有机层用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈浅黄色粘性油状物的标题化合物(103mg,100%产率)。MS(ESI):m/z=382.3[M+H]$^+$

[0532] 步骤3:[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺

[0533] 

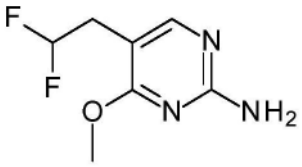
[0534] 将2-[双(对茴香基)氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇(100mg,0.236mmol)、碳酸钾(98.82mg,0.708mmol)和1-溴-2-氟乙烷(61.14mg,35.75uL,0.472mmol)在乙腈(2.5mL)中的悬浮液在室温搅拌15min并在80℃搅拌6小时。将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈无色粘性油状物的标题化合物(22mg,22%产率)。MS(ESI):m/z=428.3[M+H]$^+$

[0535] 步骤4:[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]胺

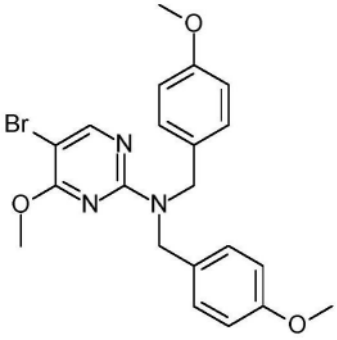
[0536] 

[0537] 将[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺(87mg,0.204mmol)在二氯甲烷(500uL)中的溶液冷却至0℃。添加三氟乙酸(1.41g,944.56uL,12.21mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时并在55℃再搅拌两小时。将所得紫色溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用EtOAc萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-100%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(27mg,71%产率)。MS(ESI):m/z=188.1[M+H]$^+$

[0538] 中间体B3:5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

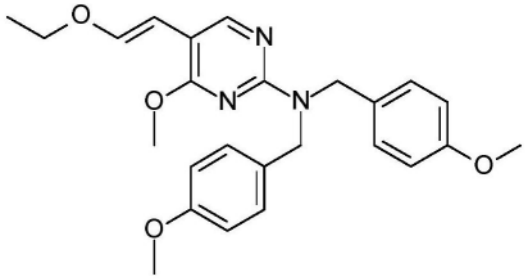
[0539] 

[0540] 步骤1:(5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-双(对茴香基)胺

[0541] 

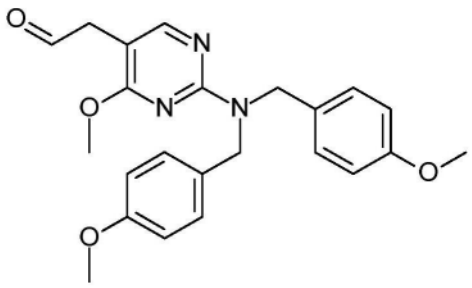
[0542] 将5-溴-2-氯-4-甲氧基-嘧啶(1.02g,4.48mmol,CAS:57054-929)、双(对茴香基)胺(1.29g,4.92mmol)和正乙基二异丙胺(858uL,4.92mmol)在乙腈(20mL)中的悬浮液在70℃加热2天。将所得溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中干燥。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-20%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈无色粘性油状物的标题化合物(998mg,50%产率)。MS(ESI):m/z=446.2[M+H]$^+$

[0543] 步骤2:5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4-甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0544] 

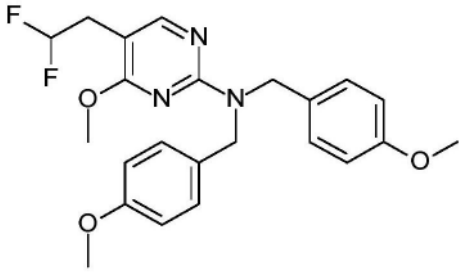
[0545] 在250mL圆底烧瓶中,依次添加(5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-双(对茴香基)胺(11.1g,23.73mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.11g,30.85mmol)、1,4-二噁烷(97mL)/水(16mL)、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(1.94g,2.37mmol)和碳酸铯(23.2g,71.2mmol)(每次添加后真空/氩气)。将反应混合物在110℃搅拌15小时,然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(4.2g,39%产率)。MS(ESI)m/z=436.3[M+H]$^+$

[0546] 步骤3:2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]乙醛

[0547] 

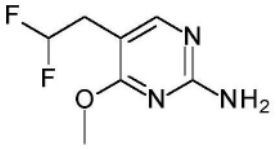
[0548] 将5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4-甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(1g,2.3mmol)在甲酸(3.17g,2.64mL,68.88mmol)中的溶液在60℃搅拌30min,然后在冰冷却下倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(1.01g,97%产率)。MS(ESI)m/z=408.3[M+H]$^+$

[0549] 步骤4:5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0550] 

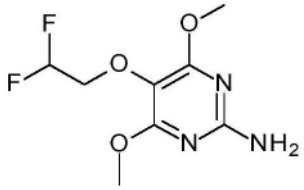
[0551] 将2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]乙醛(1.01g,2.23mmol)在二氯甲烷,超干(10mL)中的溶液冷却至0℃。逐滴添加Deoxo-fluor®,2.7M(50wt.%)的甲苯溶液(1.98g,1.65mL,4.46mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min,然后倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(763mg,72%产率)。MS(ESI)m/z=430.3[M+H]$^+$

[0552] 步骤5:5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

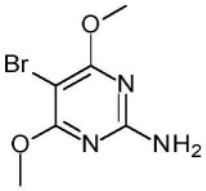
[0553] 

[0554] 向5-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(763mg,1.6mmol)在二氯甲烷(8mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(10.94g,7.39mL,95.94mmol)。将反应混合物在50℃搅拌2天,然后在真空中浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-100%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(220mg,73%产率)。MS(ESI)m/z=190.1[M+H]$^+$

[0555] 中间体B4:5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

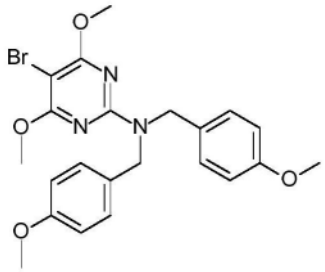
[0556] 

[0557] 步骤1:5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0558] 

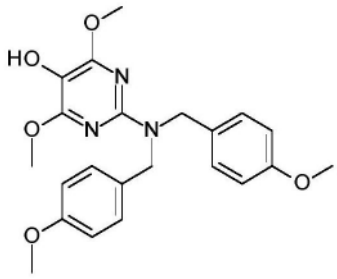
[0559] 在室温,向(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺(7g,44.22mmol,CAS:36315-01-2)在乙腈(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加N-溴代琥珀酰亚胺(10.33g,57.48mmol)在乙腈(100mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌30min。将所得白色悬浮液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,用庚烷稀释并在真空中浓缩。滤出沉淀并用庚烷洗涤,以得到呈白色固体的标题化合物(9.26g,87%产率)。MS(ESI)m/z=234.1[M+H]$^+$

[0560] 步骤2:5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0561] 

[0562] 将5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(517mg,2.21mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(9mL)中的溶液冷却至0℃。分批添加氢化钠(265.05mg,6.63mmol)(3×88mg)。在0℃继续搅拌30min。逐滴添加4-甲氧基苄基氯(706.mg,608.62uL,4.42mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌1小时,小心地用饱和氯化铵溶液猝灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-20%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.11g,100%产率)。MS(ESI)m/z=476.2[M+H]$^+$

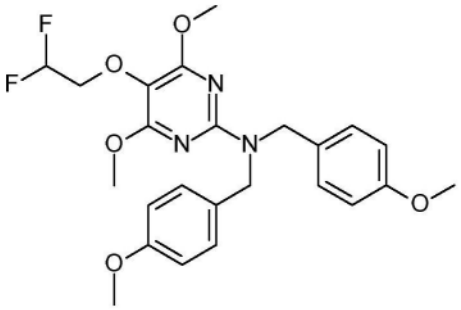
[0563] 步骤3:2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇

[0564] 

[0565] 在-78℃向5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(500mg,1mmol)在四氢呋喃(3.5mL)中的无色溶液中逐滴添加1.6M正丁基锂的己烷溶液(699.71mg,813.61uL,1.3mmol)。将所得黄色溶液在-78℃搅拌30min。逐滴添加硼酸三甲酯(156.08mg,

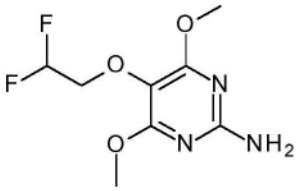
167.47uL,1.5mmol)并在-78℃继续搅拌1.5小时。将反应混合物温热至0℃并逐滴添加乙酸(120.27mg,114.62uL,2mmol),随后逐滴添加35％过氧化氢(145.98mg,131.51uL,1.5mmol)。在0℃继续搅拌1.5小时。将所得粉色悬浮液倒入0.1N硫代硫酸钠溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30％的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈浅黄色粘性油状物的标题化合物(194mg,47％产率)。MS(ESI)m/z＝412.3[M+H]$^+$

[0566] 步骤 4:5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0567] 

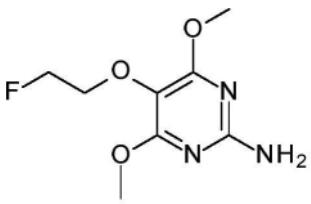
[0568] 向2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(100mg,0.214mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.75mL)中的溶液中添加碳酸钾(88.68g,0.642mmol)和1,1-二氟-2-碘乙烷(123.16mg,56.5uL,0.642mmol)。将反应混合物在80℃搅拌1.5小时,冷却至室温,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-20％的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(92mg,85％产率)。MS(ESI)m/z＝476.2[M+H]$^+$

[0569] 步骤5:5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

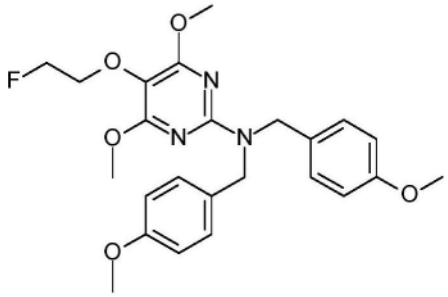
[0570] 

[0571] 在0℃向5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(92mg,0.193mmol)在二氯甲烷(0.340mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(1.34g,897.97uL,11.61mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时并在50℃搅拌4小时。将所得红色溶液在真空中浓缩,倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30％的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(41mg,87％产率)。MS(ESI)m/z＝236.2[M+H]$^+$

[0572] 中间体B5:5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

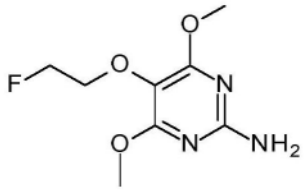
[0573] 

[0574] 步骤1:5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0575] 

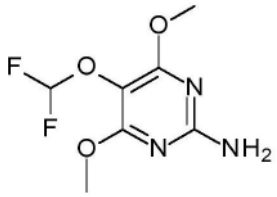
[0576] 将2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(2g,4.52mmol,中间体B4,步骤3)、碳酸钾(1.89g,13.56mmol)和1-溴-2-氟乙烷(1.76g,1.03mL,13.56mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(45mL)中的悬浮液加热至80℃并搅拌2.5小时。将反应混合物倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.79g,85%产率)。MS(ESI)m/z=458.3$[M+H]^+$

[0577] 步骤2:5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

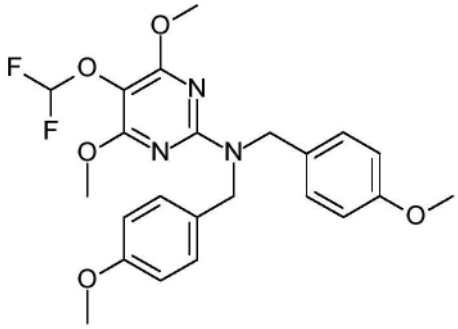
[0578] 

[0579] 向5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(1.79g,3.83mmol)在二氯甲烷(4mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(26.23g,17.62mL,230.06mmol)。将反应混合物在50℃搅拌3小时,在室温搅拌15小时并在真空中浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-60%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(885mg,100%产率)。MS(ESI)m/z=218.1$[M+H]^+$

[0580] 中间体B6:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0581] 

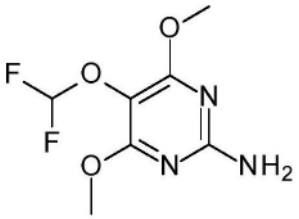
[0582] 步骤1:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0583] 

[0584] 在0℃向2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(130mg,

0.316mmol,中间体B4,步骤3)在乙腈(5mL)中的溶液中逐滴添加5M氢氧化钾溶液(1.26mL,6.32mmol),随后在0℃逐滴添加溴二氟甲基膦酸二乙酯(168.72mg,112.26uL,0.632mmol)的乙腈(1mL)溶液。将反应混合物在0℃搅拌10min。将所得浅黄色双相混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(57mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=462.3[M+H]+

[0585] 步骤2:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

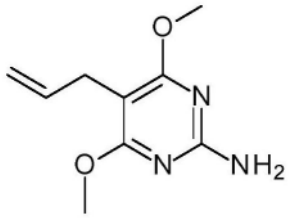
[0586] 

[0587] 向5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(56mg,0.121mmol)在二氯甲烷(100uL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(838.62mg,563.21uL,7.28mmol)。将反应混合物在室温搅拌40小时,在50℃搅拌6小时并在真空中浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-100%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(24mg,89%产率)。MS(ESI)m/z=222.1[M+H]+

[0588] 中间体B7:5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

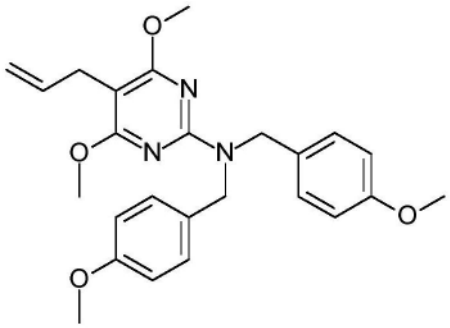
[0589] 

[0590] 步骤1:5-烯丙基-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0591] 

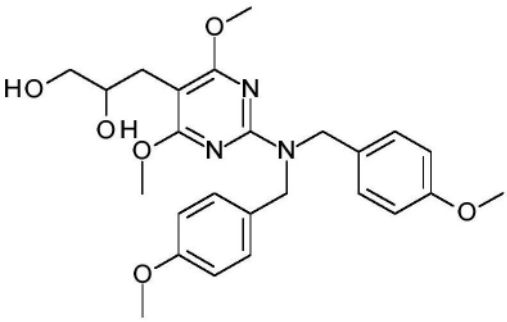
[0592] 在氮气下向5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(5000mg,21.4mmol,中间体B4,步骤1)、烯丙基硼酸频哪醇酯(4307.8mg,25.64mmol)和碳酸钾(8857.47mg,64.09mmol)在1,4-二噁烷(125mL)和水(25mL)中的溶液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1743.22mg,2.14mmol)。将混合物在110℃搅拌12小时并用乙酸乙酯萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化并冷冻干燥,以得到呈灰白色固体的标题化合物(835mg,14%产率)。MS(ESI)m/z=195.8[M+H]+

[0593] 步骤2:5-烯丙基-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0594] 

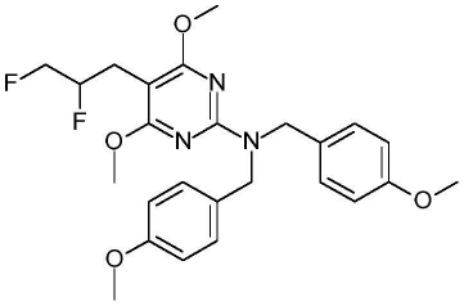
[0595] 在0℃在氮气下向5-烯丙基-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(1.8g,9.22mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加氢化钠(1.48g,36.88mmol)并将混合物在室温搅拌10min。然后添加4-甲氧基苄基氯(2.5mL,18.44mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机层依次用盐水和饱和氯化铵溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/石油醚30-50%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(3.3g,72%产率)。MS(ESI)m/z=436.3[M+H]$^+$

[0596] 步骤3:3-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙烷-1,2-二醇

[0597] 

[0598] 向5-烯丙基-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(3.3g,7.58mmol)在THF(25mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加N-甲基吗啉N-氧化物(1.78g,15.15mmol),且然后添加四氧化锇(385.27mg,1.52mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。将50mL Na2S2O3水溶液(10g)添加到混合物中。搅拌几分钟后,将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(1.5g,42%产率)。MS(ESI)m/z=470.3[M+H]$^+$

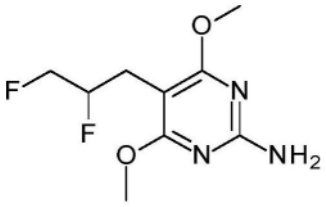
[0599] 步骤4:5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0600] 

[0601] 在0-10℃在氮气下向二乙基氨基三氟化硫(0.84mL,6.39mmol)在二氯甲烷(10mL)

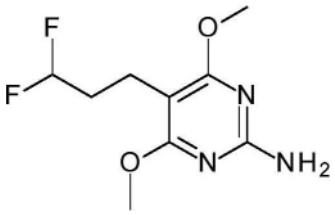
中的溶液中添加3-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙烷-1,2-二醇(600.0mg,1.28mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。将反应混合物在0℃搅拌1小时,用饱和NaHCO3猝灭并用二氯甲烷萃取三次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/石油醚10-20%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈白色蜡状固体的标题化合物(605mg,100%产率)。MS(ESI)m/z=474.3[M+H]$^+$

[0602] 步骤5:5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

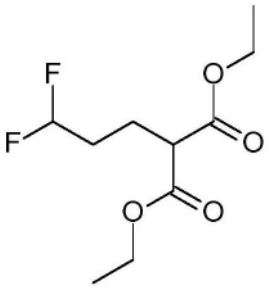
[0603] 

[0604] 将5-(2,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(900.0mg,1.9mmol)在三氟乙酸(12.86mL,173.1mmol)中的溶液在60℃搅拌2小时,倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/石油醚30-50%的硅胶快速色谱法,随后进行制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(85mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=234.2[M+H]$^+$

[0605] 中间体B8:5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

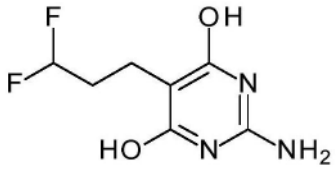
[0606] 

[0607] 步骤1:2-(3,3-二氟丙基)丙二酸二乙酯

[0608] 

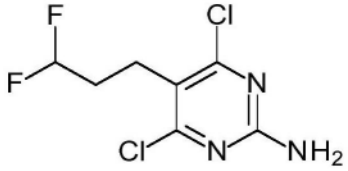
[0609] 将氢化钠(538.92mg,13.47mmol)悬浮在四氢呋喃,超干(30mL)中,并将混合物冷却至0℃。缓慢添加丙二酸二乙酯(1.92g,1.83mL,11.99mmol)。将混合物在0℃搅拌10min,然后缓慢添加4-甲基苯磺酸3,3-二氟丙酯(3g,11.99mmol,中间体B32,步骤1)在四氢呋喃(5mL)中的溶液。将反应混合物在0℃搅拌5min,在60℃搅拌20小时,然后冷却至0℃并用饱和氯化铵溶液猝灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈无色液体的标题化合物(2.16g,50%产率)。MS(ESI)m/z=239.2[M+H]$^+$

[0610] 步骤2:2-氨基-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-4,6-二醇

[0611] 

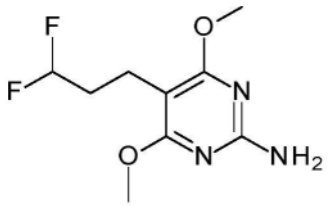
[0612] 将2-(3,3-二氟丙基)丙二酸二乙酯(1.98g,8.31mmol)与乙醇(16mL)合并,以得到无色溶液。添加盐酸胍(793.98mg,8.31mmol),随后添加21%乙醇钠的乙醇(8.08g,9.31mL,24.93mmol)溶液,并将橙色悬浮液在75℃搅拌4小时。将反应混合物浓缩一半,添加5mL水,随后添加乙酸(1.69g,1.61mL,28.1mmol)。将混合物在80℃加热10min,然后冷却至室温。滤出固体并依次用水、乙醇和庚烷洗涤,以得到460mg呈浅棕色固体的产物。将滤液用乙酸乙酯洗涤并浓缩一半。滤出沉淀物,依次用水、乙醇和庚烷洗涤,与先前获得的固体合并,并在高真空下干燥,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(568mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=206.1 $[M+H]^+$

[0613] 步骤3:4,6-二氯-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-2-胺

[0614] 

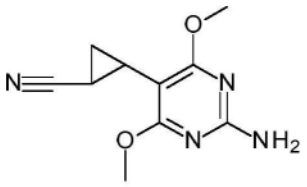
[0615] 将2-氨基-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-4,6-二醇(746mg,3.64mmol)悬浮于三氯氧化磷(9.9g,6.02mL,64.54mmol)中并在100℃搅拌4小时。在减压下除去过量的三氯氧化磷。将残余物稀释在二氯甲烷中,倒入冰冷的NaHCO3溶液中并在室温搅拌10min。萃取后,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-50%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(432mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=242.1 $[M+H]^+$

[0616] 步骤4:5-(3,3-二氟丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

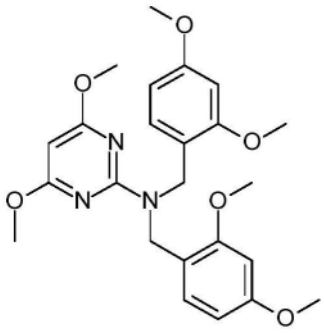
[0617] 

[0618] 将4,6-二氯-5-(3,3-二氟丙基)嘧啶-2-胺(432mg,1.78mmol)溶解在四氢呋喃,超干(15ml)中。添加25%甲醇钠的甲醇(1.93g,2.04ml)溶液。将反应混合物在60℃搅拌5小时,冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(328mg,76%产率)。MS(ESI)m/z=234.2 $[M+H]^+$

[0619] 中间体B9:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)环丙烷甲腈

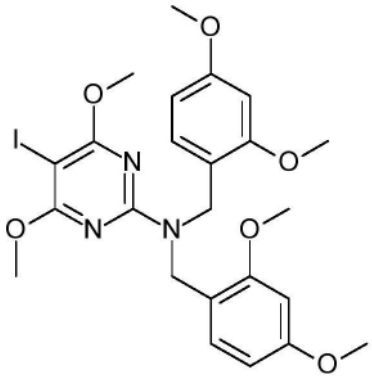
[0620] 

[0621] 步骤1:N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0622] 

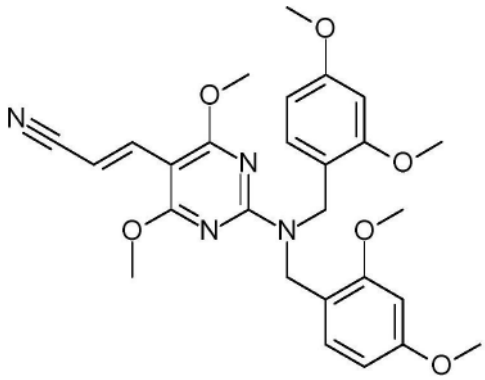
[0623] 向2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶(5.0g,28.6mmol)和1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺(10.9g,34.37mmol)在N-甲基吡咯烷酮(100ml)中的溶液中添加碳酸铯(18.7g,57.3mmol)并将反应混合物在120℃搅拌16h。将混合物用水(500ml)稀释并用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100ml×2)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到呈白色固体的N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(12.0g,89%产率)。MS(ESI)m/z=456.3[M+H]$^+$

[0624] 步骤2:N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0625] 

[0626] 在20℃向N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(12.0g,26.3mmol)在乙腈(150ml)中的溶液中分批添加N-碘代琥珀酰亚胺(7.11g,31.6mmol)并将混合物在20℃搅拌2h。将反应混合物通过倒入饱和碳酸氢钠溶液(300ml)中猝灭,并用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化,以得到呈黄色固体的N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(12.0g,78%产率)。MS(ESI)m/z=582.2[M+H]$^+$

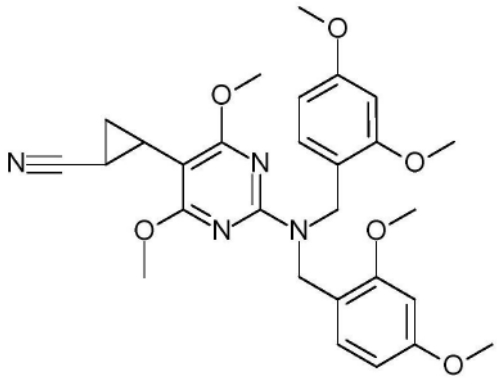
[0627] 步骤3:(E)-3-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈

[0628] 

[0629] 在氮气气氛下向N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(9.0g,15.5mmol)和丙烯腈(6.0ml,90.5mmol)在1,4-二噁烷(90ml)中的混合物中添加碳酸铯(10.8g,33.1mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(681mg,1.55mmol),并将反应混合物在密封管中于100℃搅拌16h。将混合物在减压下浓缩。

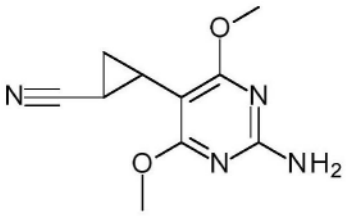
[0630] 将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到呈棕色固体的(E)-3-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈(7.5g,96%产率)。MS(ESI)m/z=507.3[M+H]$^+$

[0631] 步骤4:2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]环丙烷甲腈

[0632] 

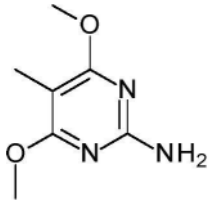
[0633] 在30℃向三甲基碘化亚砜(6.52g,29.6mmol)在二甲基亚砜(50ml)中的混合物中分批添加氢化钠(60%在矿物油中,1.18g,29.6mmol),并将混合物在30℃搅拌0.5h。在30℃将上述混合物添加至(E)-3-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈(5.0g,9.87mmol)在二甲基亚砜(50ml)中的混合物中,并将混合物于30℃搅拌16h。将反应混合物用水(300ml)稀释并用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化,以得到呈黄色油状物的2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]环丙烷甲腈(3.0g,54%产率)。MS(ESI)m/z=521.3[M+H]$^+$

[0634] 步骤5:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)环丙烷甲腈

[0635] 

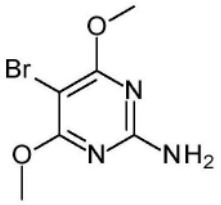
[0636] 在10℃向2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]环丙烷甲腈(3.0g,5.76mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中逐滴添加三氟乙酸(15ml,197mmol)并将混合物在10℃搅拌4h。将反应混合物用水(100ml)稀释并在0-10℃用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至7。将混合物用乙酸乙酯(50ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物与乙酸乙酯(4ml)一起研磨并过滤。将滤饼在减压下干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(907mg,70%产率)。MS(ESI)m/z=221.1$[M+H]^+$

[0637] 中间体B10:4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-胺

[0638] 

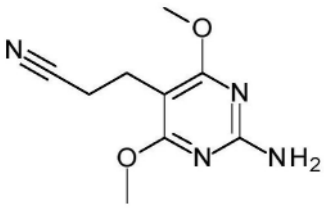
[0639] 中间体B10是已知的(CAS 341009-90-3)。

[0640] 中间体B11:5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

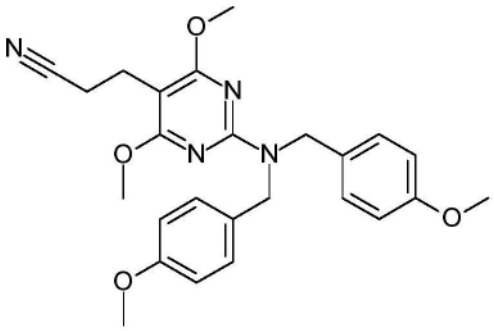
[0641] 

[0642] 在室温,向(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺(7g,44.2mmol,CAS:36315-01-2)在乙腈(100ml)中的搅拌溶液中逐滴添加N-溴代琥珀酰亚胺(10.3g,57.5mmol)在乙腈(100ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌30min。将所得白色悬浮液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,用庚烷稀释并在真空中浓缩。滤出沉淀并用庚烷洗涤,以得到呈白色固体的标题化合物(9.26g,87%产率)。MS(ESI)m/z=234.1$[M+H]^+$。

[0643] 中间体B12:3-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)丙腈

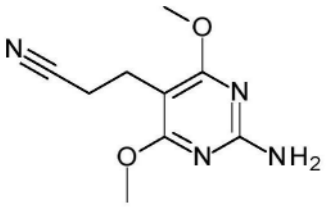
[0644] 

[0645] 步骤1:3-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙腈

[0646] 

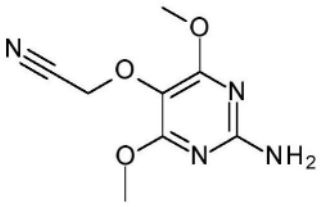
[0647] 在氮气下向5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(5.0g,10.54mmol,参见中间体B4步骤2)在甲氧基环戊烷(75.0ml)中的溶液中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)丙腈(2.29g,12.6mmol)、碳酸铯(10.3g,31.62mmol)和cataCXium® A Pd G3(768mg,1.05mmol,CAS:1651823-59-4)。将混合物用氮气吹扫三次,在氮气下在90℃下搅拌12h,倒入NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/石油醚0-30%)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.9g,61%产率)。MS(ESI)m/z=449.0[M+H]$^+$。

[0648] 步骤2:3-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)丙腈

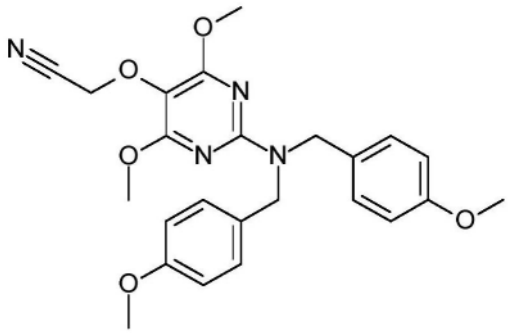
[0649] 

[0650] 将3-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙腈(2300mg,5.13mmol)在三氟乙酸(23ml)中的混合物在25℃搅拌48h,用冰/饱和NaHCO3溶液猝灭,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/石油醚0-100%)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1000mg,89%产率)。MS(ESI)m/z=209.0[M+H]$^+$。

[0651] 中间体B13:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈

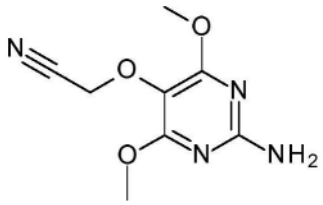
[0652] 

[0653] 步骤1:2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈

[0654] 

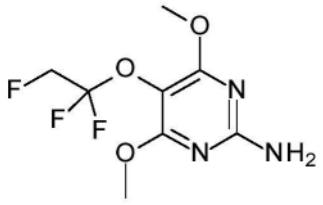
[0655] 将2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(1g,2.43mmol,参见中间体B4步骤3)、碘乙腈(1.22g,529ul,7.29mmol)和碳酸钾(1.01g,7.29mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(16ml)中的混合物在80℃搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0-20%)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(855mg,77%产率)。MS(ESI)m/z=451.3[M+H]$^+$。

[0656] 步骤2:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈

[0657] 

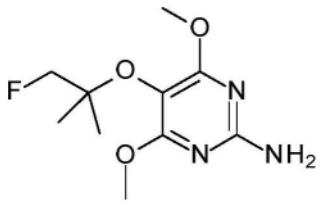
[0658] 将2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈(855mg,1.9mmol)和三氟乙酸(6.49g,4.39mL,56.94mmol)在二氯甲烷(6ml)中的混合物在50℃搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,倒入饱和NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0-39%)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(406mg,92%产率)。MS(ESI)m/z=211.1[M+H]$^+$。

[0659] 中间体B14:4,6-二甲氧基-5-(1,1,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-胺

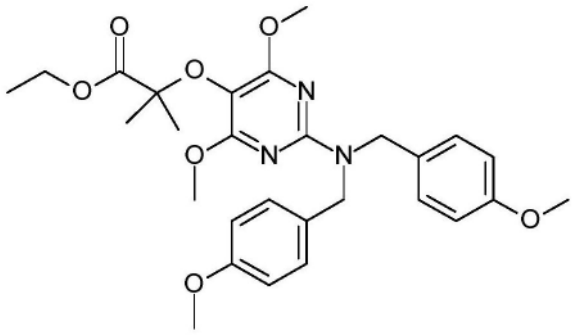
[0660] 

[0661] 中间体B14是已知的(CAS2827058-64-8)。

[0662] 中间体B15:5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

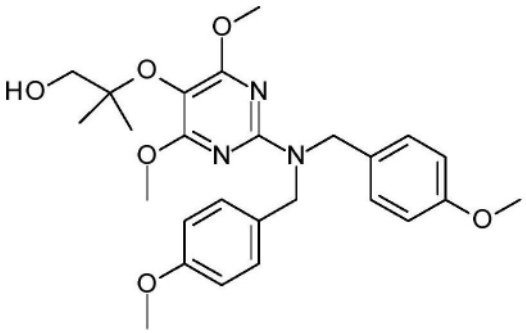
[0663] 

[0664] 步骤1:2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙酸乙酯

[0665] 

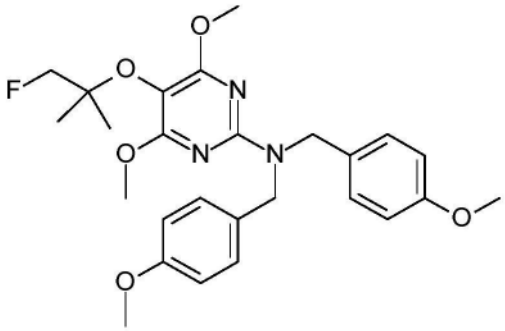
[0666] 在室温向2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(975mg,2.2mmol,参见中间体B4步骤3)在乙腈(15ml)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(914mg,6.61mmol)。将反应混合物加热至回流并搅拌1h。然后逐滴添加α-溴异丁酸乙酯(1.33g,1.0ml,6.61mmol),并将反应混合物在82℃继续搅拌16h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。添加氢氧化钠溶液(1N)以促进相分离。将有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,0%至40%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈无色油状物的2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙酸乙酯(752mg,63%)。MS(ESI)m/z:527.3[M+H]$^+$。

[0667] 步骤2:2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙烷-1-醇

[0668] 

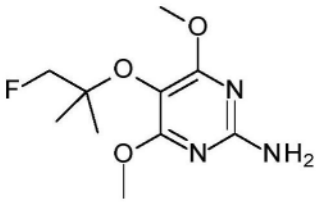
[0669] 将2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙酸乙酯(748mg,1.38mmol)在四氢呋喃(12ml)中的溶液冷却至0℃。然后逐滴添加1M四氢铝酸锂的THF溶液(1.88g,2.07ml,2.07mmol)。将反应混合物在0℃搅拌4.5h。将反应混合物用NH4Cl溶液猝灭,倒入盐水中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈无色油状物的2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙烷-1-醇(728mg,100%)。MS(ESI)m/z:483.3[M+H]$^+$。

[0670] 步骤3:5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0671] 

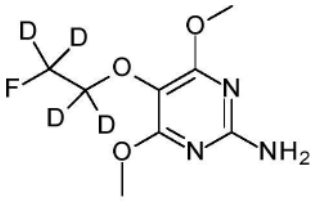
[0672] 向2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-2-甲基-丙烷-1-醇(661mg,1.34mmol)在四氢呋喃(12ml)中的搅拌溶液中添加全氟丁烷磺酰氟(1.62g,941ul,5.36mmol)、三乙胺三氢氟酸(891mg,900ul,5.36mmol)和三乙胺(1.63g,2.24ml,16.08mmol)。将反应混合物在60℃搅拌18h。将反应混合物倒入冰冷的饱和NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物悬浮于二氯甲烷中并通过硅藻土过滤以除去不溶性杂质。通过快速柱色谱法(硅胶,0%至30%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈白色固体的5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(169mg,21%)。MS(ESI)m/z:486.3[M+H]$^+$。

[0673] 步骤4:5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

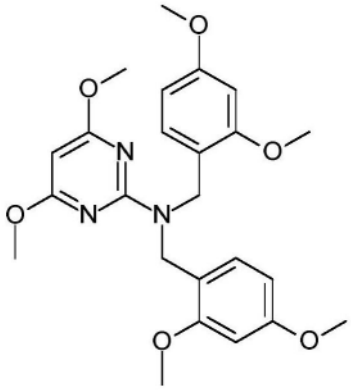
[0674] 

[0675] 在0℃向5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(135mg,228umol)在二氯甲烷(2ml)中的搅拌溶液中缓慢添加三氟乙酸(3.12g,2.0ml,27.36mmol)。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌40h。将反应混合物小心地倒入饱和NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,0%至40%乙酸乙酯的庚烷溶液,15min内),随后通过反相快速柱色谱法(C18 15g,0%至100%乙腈的水溶液)纯化,以得到呈白色粉末的5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(27mg,48%)。MS(ESI)m/z:246.2[M+H]$^+$。

[0676] 中间体B16:4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

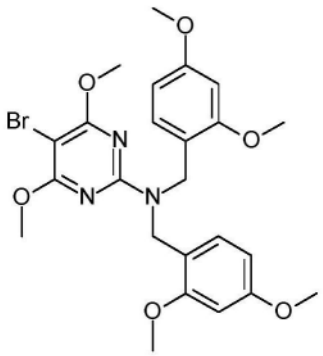
[0677] 

[0678] 步骤1:N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0679] 

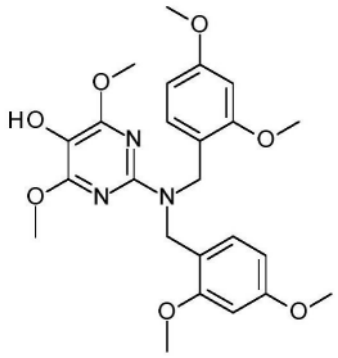
[0680] 向2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶(20.0g,115mmol)和1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺(43.6g,137.5mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(400ml)中的溶液中添加碳酸铯(74.7g,229mmol)。将混合物在120℃搅拌16h。将反应混合物用水(500ml)稀释并用乙酸乙酯(500ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(200ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物在乙酸乙酯中研磨。过滤所得固体并干燥,以得到25g标题化合物。将滤液在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/乙醚0-100%的硅胶快速色谱法纯化,以得到白色固体。将该固体与上面获得的固体通过过滤合并,以得到呈白色固体的标题化合物(43g,75%产率)。MS(ESI):m/z=456.2[M+H]+

[0681] 步骤2:5-溴-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0682] 

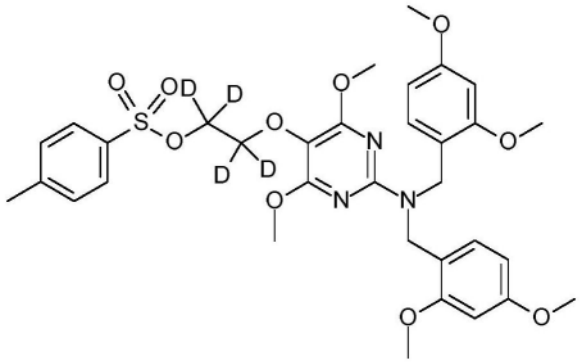
[0683] 向N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(32.0g,70.25mmol)在乙腈(320ml)中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(11.25g,63.23mmol)。将混合物在20℃搅拌3h。反应完成后,用亚硫酸钠(500ml)水溶液猝灭混合物,并在20℃搅拌0.5h。将混合物用二氯甲烷(500ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将胶状物在乙酸乙酯中研磨,过滤形成的沉淀,以得到呈白色固体的标题化合物(28g,62%产率)。MS(ESI):m/z=534.2[M+H]$^+$。

[0684] 步骤3:2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇

[0685] 

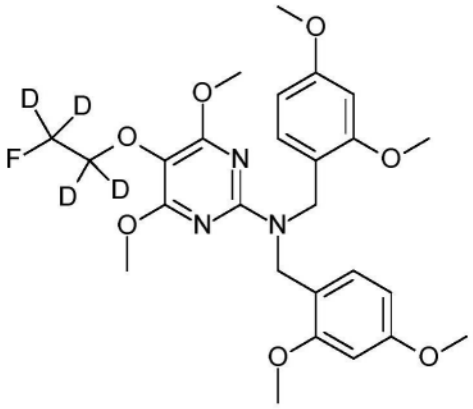
[0686] 在-70℃向5-溴-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(33.0g,61.75mmol)在THF(650ml)中的溶液中添加n-BuLi(2.5N己烷溶液,32.1ml,80.28mmol)。将混合物在-70℃搅拌0.5h。然后在-70℃添加硼酸三甲酯(13.8ml,123.5mmol)并将混合物在-70℃搅拌2h。将混合物温热至0℃并在0℃添加乙酸(7.84ml,135.8mmol)、过氧化氢(13.87ml,135.8mmol)。将混合物在20℃搅拌2h。反应完成后,用亚硫酸钠(500ml)水溶液猝灭混合物,在20℃搅拌0.5h并用乙酸乙酯(20ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/乙醚0-50%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(23.8g,76%产率)。MS(ESI):m/z=472.3[M+H]+

[0687] 步骤4:[2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基]氧基-1,1,2,2-四氘代-乙基]4-甲基苯磺酸酯

[0688] 

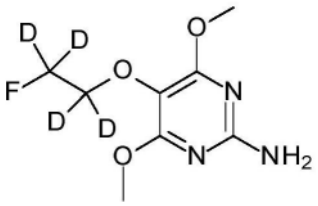
[0689] 向2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(2.0g,4.24mmol)在二甲基甲酰胺(20ml)中的溶液中添加[1,1,2,2-四氘代-2-(对甲苯基磺酰基氧基)乙基]4-甲基苯磺酸酯(2.38g,6.36mmol,CAS:164936-35-0)和碳酸铯(2.76g,8.48mmol)并将反应在60℃温度剧烈搅拌1h。将反应混合物用水(100ml)稀释并用乙酸乙酯(200ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥并在减压下浓缩,以得到残余物。将沉淀物在乙酸乙酯中研磨并通过过滤收集,以得到呈白色固体的[2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-1,1,2,2-四氘代-乙基]4-甲基苯磺酸酯(10.0g,19%产率)。MS(ESI):m/z=674.4[M+H]+。

[0690] 步骤5:N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

[0691] 

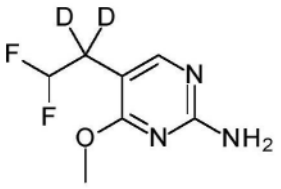
[0692] 向[2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基-1,1,2,2-四氘代-乙基]4-甲基苯磺酸酯(8.0g,11.87mmol)在乙腈(80ml)中的混合物中添加四丁基氟化铵溶液(1M THF溶液,35.6ml,35.6mmol),并将混合物在85℃搅拌2h。冷却后,将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物用乙酸乙酯(300ml)稀释,并用盐水(100ml×3)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到呈白色固体的N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺(6.0g,21.09mmol,97%产率)。MS(ESI):m/z=522.4[M+H]$^+$。

[0693] 步骤6:4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

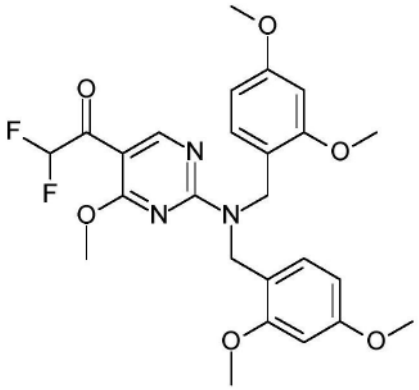
[0694] 

[0695] 在0-10℃向N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺(10.0g,19.17mmol)在二氯甲烷(50ml)中的溶液中添加三氟乙酸(50ml,673mmol),并将混合物在25℃搅拌2h。用饱和NaHCO3溶液将反应混合物的pH调节至7,并将混合物用乙酸乙酯(200ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并浓缩,以得到呈白色固体的4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺(4.14g,94%产率),MS(ESI):m/z=222.2[M+H]$^+$。

[0696] 中间体B17:5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

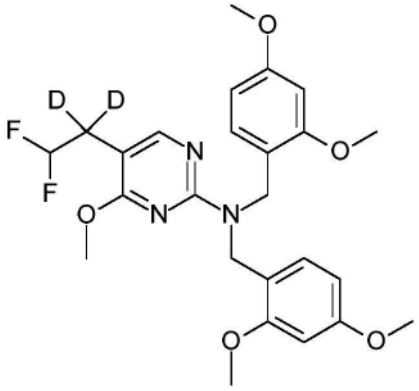
[0697] 

[0698] 步骤1:1-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]-2,2-二氟-乙酮

[0699] 

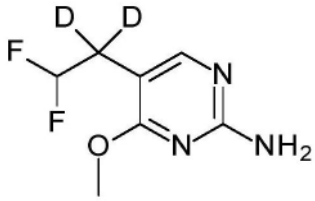
[0700] 在-70℃向5-溴-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺(2.00g,3.97mmol,CAS2827058-10-4)在四氢呋喃(3ml)中的溶液中分批添加n-BuLi溶液(2.5M已烷溶液,1.91ml,4.77mmol),并将该溶液在-70℃搅拌0.5h。然后在-70℃分批添加二氟乙酸乙酯(1.31ml,11.92mmol)。将溶液在20℃搅拌2h。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液(250mL)中并用乙酸乙酯(150ml×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/乙醚0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(0.8g,33%产率)。MS(ESI):m/z=504.1[M+H]+

[0701] 步骤2:5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

[0702] 

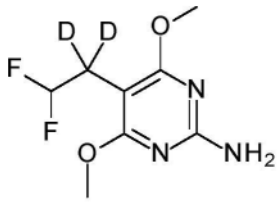
[0703] 向在氮气气氛下搅拌15min的氘化铝锂(2.0g,47.67mmol)和三氯化铝(6.99g,52.43mmol)在二乙醚(200mL)中的溶液中添加1-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]-2,2-二氟-乙酮(24.0g,47.67mmol)在二乙醚(50ml)中的溶液。将混合物在20℃搅拌2h,用D2O(100ml)、随后用6N硫酸(100ml)猝灭,且然后用水(150ml)稀释。用乙酸乙酯(3×300ml)萃取水层,用水和用10%碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过使用梯度乙酸乙酯/乙醚0-30%的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(15g,64%产率)。MS(ESI):m/z=492.2$[M+H]^+$。

[0704] 步骤3:5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

[0705] 

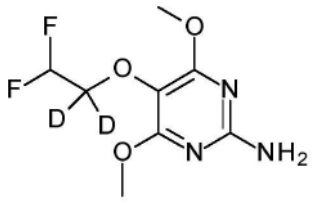
[0706] 类似于中间体B16步骤6,由5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺制备呈白色固体的标题化合物。MS(ESI):m/z=192.1[M+H]+。

[0707] 中间体B18:5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

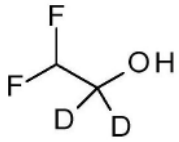
[0708] 

[0709] 类似于中间体B17,在步骤1)中由5-溴-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(参见中间体B16步骤2)代替5-溴-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺制备呈白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:222.1[M+H]+。

[0710] 中间体B19:5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

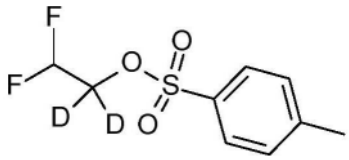
[0711] 

[0712] 步骤1:1,1-二氘代-2,2-二氟-乙醇

[0713] 

[0714] 在0℃在氮气下向氘化铝锂(437mg,10.4mmol)在四氢呋喃(20ml)中的悬浮液中缓慢添加二氟乙酸(1.0g,10.4mmol),然后将混合物在60℃在氮气气氛下搅拌2h。冷却至20℃后,将湿Na2SO4添加至上述混合物直至停止冒泡。然后添加二氯甲烷(30ml)和干燥Na2SO4并将混合物搅拌5min,然后过滤并小心蒸发。获得无色液体(875mg,99%产率),其直接用于下一步。

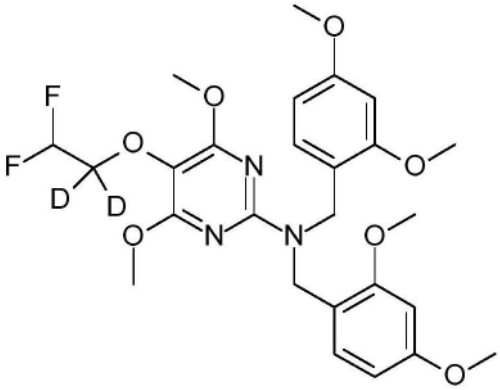
[0715] 步骤2:(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)4-甲基苯磺酸酯

[0716] 

[0717] 向对甲苯磺酰氯(2.38g,12.5mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中添加三乙胺(2.16ml,15.6mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(64mg,0.52mmol,0.05eq)和1,1-二氘代-2,2-二氟-乙醇(875mg,10.4mmol)并将混合物在20℃搅拌12h。在20℃通过添加饱和NaHCO3溶液

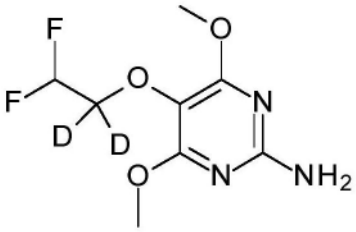
(80ml)猝灭反应混合物,且然后用乙酸乙酯(50ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,以得到呈无色油状物的(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)4-甲基苯磺酸酯(1.44g,58%产率),MS(ESI)m/z:238.8[M+H]+。

[0718] 步骤3:5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙氧基)-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0719] 

[0720] 类似于中间体B16,在步骤4)中由(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)4-甲基苯磺酸酯代替[1,1,2,2-四氘代-2-(对甲苯基磺酰基氧基)乙基]4-甲基苯磺酸酯制备呈黄色固体的标题化合物,MS(ESI):m/z=538.2[M+H]+。

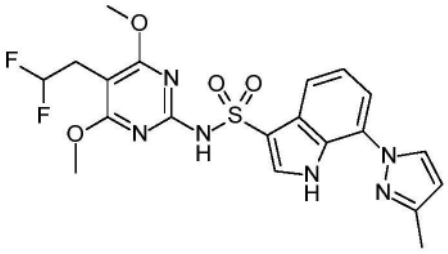
[0721] 步骤4:5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0722] 

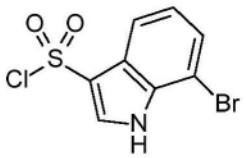
[0723] 类似于中间体B16,在步骤6)中由5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙氧基)-N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺代替N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺制备呈灰白色固体的标题化合物,MS(ESI):m/z=238.0[M+H]+。

[0724] 实例

[0725] 实例1: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-磺酰胺

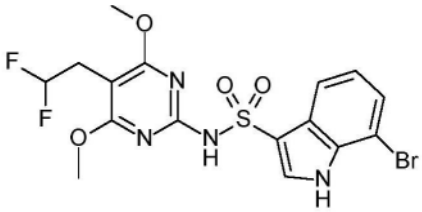
[0726] 

[0727] 步骤1:7-溴-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0728] 

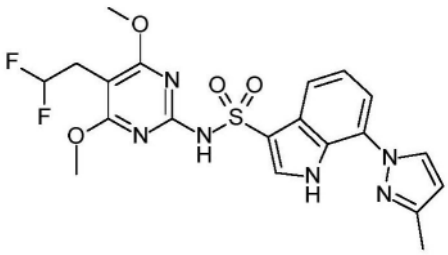
[0729] 将7-溴-1H-吲哚(1g,5.1mmol)在乙腈(12ml)中的溶液冷却至0℃,然后缓慢添加氯磺酸(1.78g,1.02mL,15.3mmol)。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物倒入冰和水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用冰和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗料无需进一步纯化即可使用。

[0730] 步骤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-磺酰胺

[0731] 

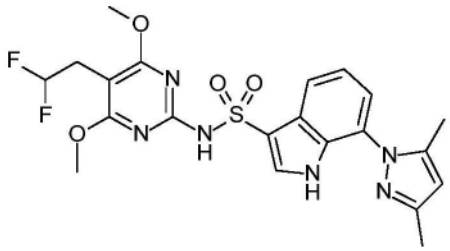
[0732] 在15min内向5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(中间体B1,330mg,1.51mmol)和N-乙基二异丙胺(389mg,515ul,3.0mmol)在二氯甲烷(10ml)中的搅拌溶液中添加7-溴-1H-吲哚-3-磺酰氯(475mg,1.61mmol)在乙酸乙酯(5ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌15min,然后将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至80%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化残余物,以得到呈灰白色固体的7-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺(390mg,49%)。MS(ESI)m/z=479.1[M+H]$^+$

[0733] 步骤3: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-磺酰胺

[0734] 

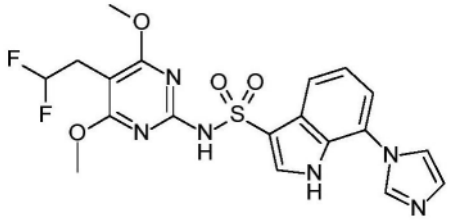
[0735] 在小玻璃管中,在氩气下添加7-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺(44mg,0.092mmol)、1,4-二噁烷(2ml)、碳酸钾(38mg,0.277mmol)、tBuXPhos Pd(烯丙基)OTf(CAS1798782-25-8,5.5mg,0.007mmol,0.08eq)和3-甲基-吡唑(15mg,15ul,0.184mmol),并将反应混合物在80℃搅拌过夜。冷却后,将混合物经硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中浓缩,并将残余物通过快速色谱法(Silicycle SiliaSep Amine,0%至100%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(12mg,24%)。MS(ESI)m/z=479.1[M+H]$^+$

[0736] 实例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-磺酰胺

[0737] 

[0738] 类似于实例1,在步骤3)中由3,5-二甲基吡唑代替3-甲基-吡唑制备呈白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:493.2[M+H]$^+$。

[0739] 实例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-磺酰胺

[0740] 

[0741] 类似于实例1,在步骤3)中由咪唑代替3-甲基-吡唑并且反应时间为3天制备呈白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:465.2[M+H]$^+$。

[0742] 实例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-磺酰胺

[0743] 

[0744] 类似于实例1,在步骤1)中由7-溴-6-氯-1H-吲哚代替7-溴-1H-吲哚以及在步骤3)中由吡唑代替3-甲基-吡唑制备呈白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:499.2[M+H]$^+$。

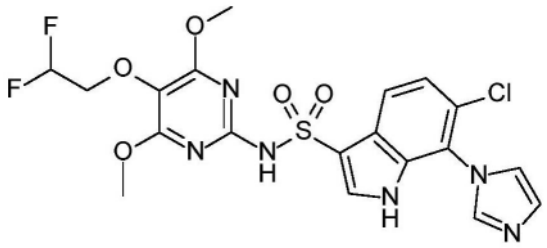
[0745] 实例5:N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0746] 

[0747] 将7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A1,88mg,0.30mmol)、5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(中间体B1,50mg,0.23mmol)和磷酸三钾(145mg,0.685mmol)在乙腈(5ml)中的混合物在室温搅拌4天。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至100%乙酸乙酯的庚烷溶液,随后0%至20%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化残余物,以得到呈灰白色固体的标题化合物(8mg,7%)。MS(ESI)m/z:479.2[M+H]$^+$。

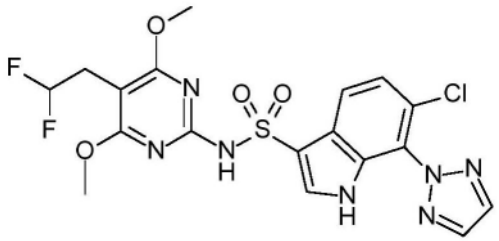
[0748] 实例6:6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-咪唑-1-基-

1H-吲哚-3-磺酰胺

[0749] 

[0750] 将5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(中间体B4,40mg,0.17mmol)和6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A2,54mg,0.17mmol)在吡啶(1.47g,1.5ml,18.55mmol)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯和水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至10%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题化合物(44mg,49%)。MS(ESI)m/z:515.1[M+H]$^+$。

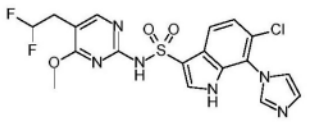
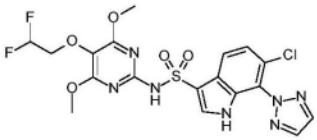
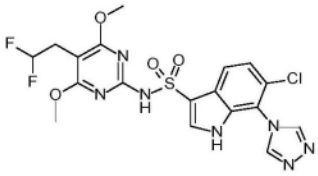
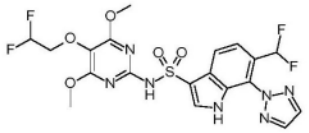
[0751] 实例7:6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0752] 

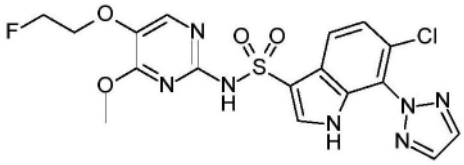
[0753] 在25ml双颈烧瓶中,将5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(中间体B1,50mg,0.228mmol)和6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A2,94mg,0.30mmol)溶解在二氯甲烷(8ml)中。添加N,N-二异丙基乙胺(88mg,120ul,0.68mmol)在二氯甲烷(1.5ml)中的溶液。将反应混合物在室温进一步搅拌,然后将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至80%乙酸乙酯的庚烷溶液),随后进行另一快速色谱法(RediSep Rf Gold C18柱,10%至80%乙腈的水溶液)纯化粗料以得到呈白色固体的标题化合物(26mg,22%)。MS(ESI)m/z:500.1[M+H]$^+$。

[0754] 类似于实例7,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例8-11。

[0755]

实例	结构	名称	Int. A	Int. 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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A5	B4	532.2 $[M+H]^+$

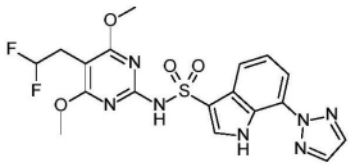
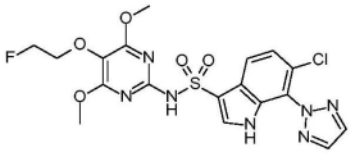
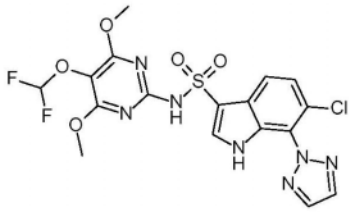
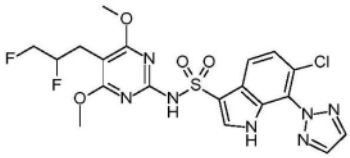
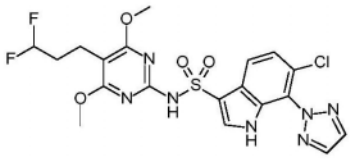
[0756] 实例12:6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0757] 

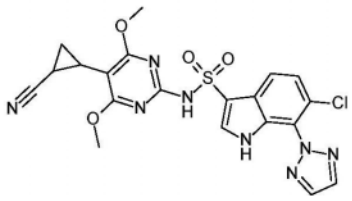
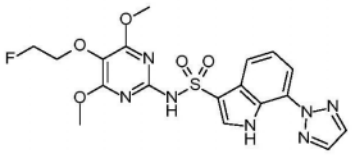
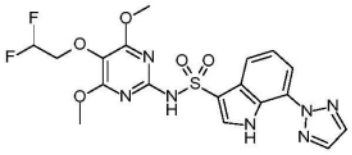
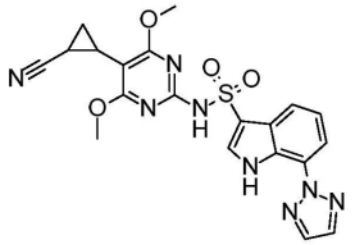
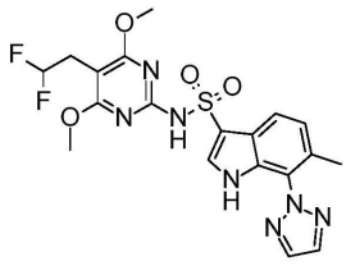
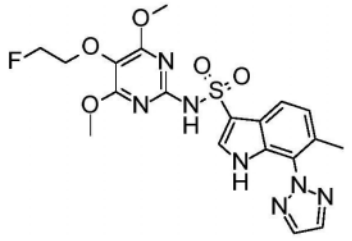
[0758] 在10ml双颈烧瓶中,将5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺(中间体B2,50mg,0.267mmol)溶解在二氯甲烷(2ml)中,然后添加N-乙基二异丙胺(52mg,70ul,0.4mmol)以及6-氯-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A2,93mg,0.294mmol)在乙酸乙酯(3ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2h,然后将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0%至100%乙酸乙酯的庚烷溶液),随后进行另一快速色谱法(RediSep Rf Gold C18柱,10%至70%乙腈的水溶液)纯化残余物以得到呈白色固体的标题化合物(45mg,35%产率)。MS(ESI)m/z:468.2$[M+H]^+$。

[0759] 类似于实例12,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例13-41。

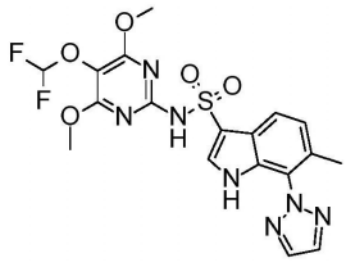
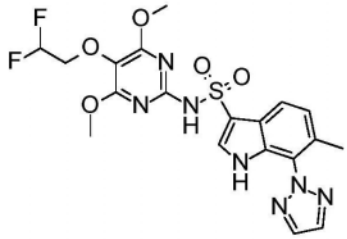
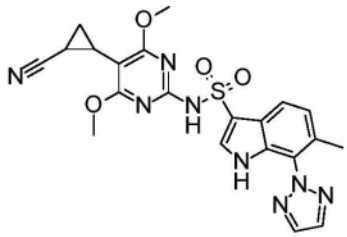
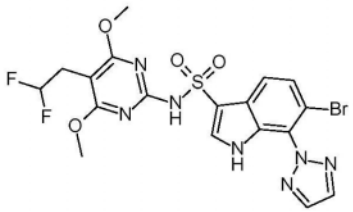
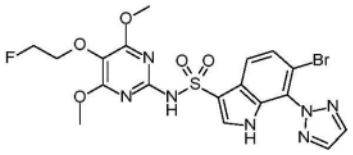
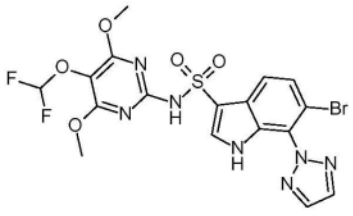
[0760]

实例	结构	名称	Int. A	Int. 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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A2	B8	514.2 $[M+H]^+$

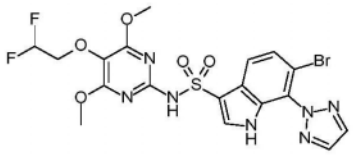
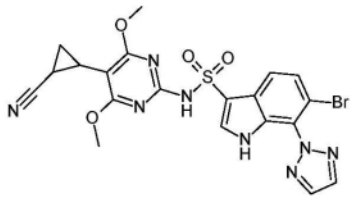
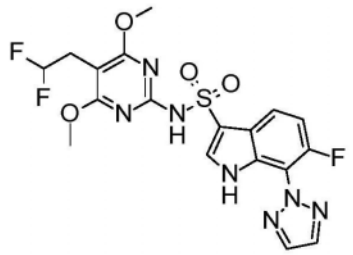
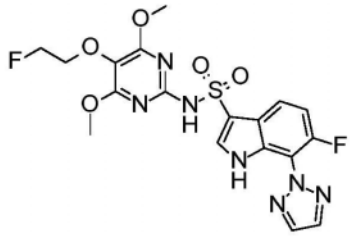
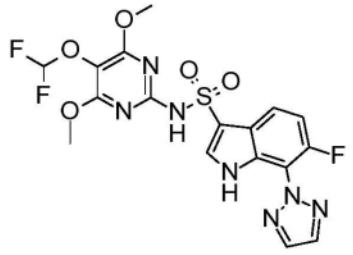
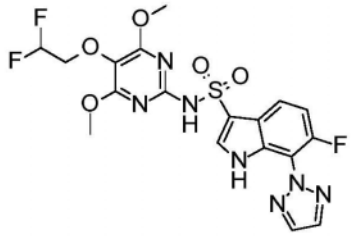
[0761]

18		6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A6	B4	482.2 [M+H]$^+$
21		N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A7	B5	478.3 [M+H]$^+$

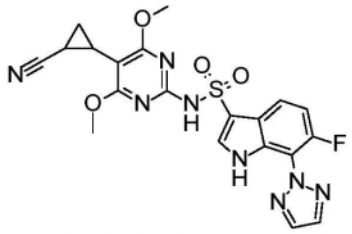
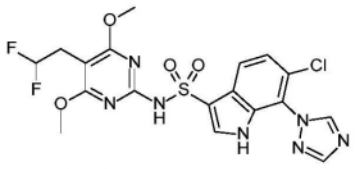
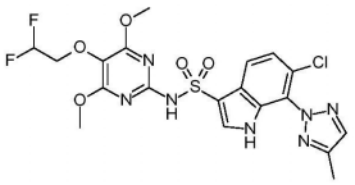
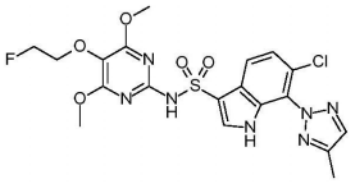
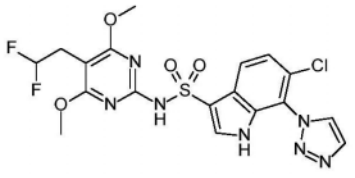
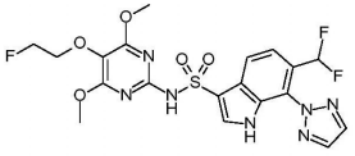
[0762]

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-磺酰胺	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-磺酰胺	A7	B4	496.3 $[M+H]^+$
26		N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A8	B6	548.1 $[M+H]^+$

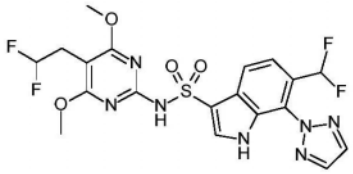
[0763]

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-磺酰胺	A8	B4	562.1 $[M+H]^+$
31		6-溴-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A9	B4	500.2 $[M+H]^+$

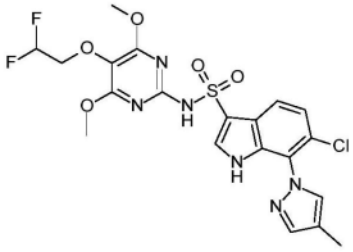
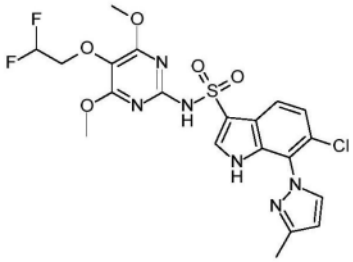
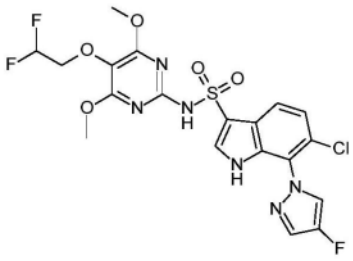
[0764]

36		N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A5	B5	514.3 $[M+H]^+$

[0765]

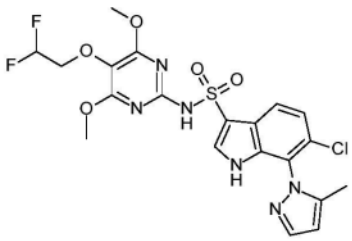
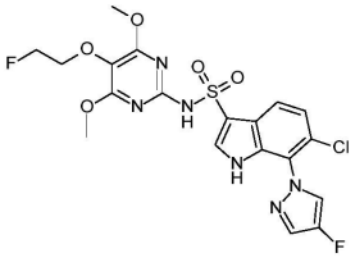
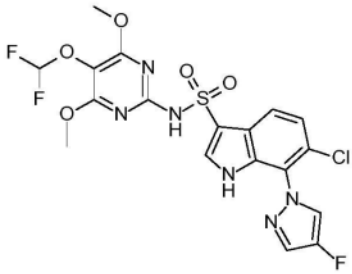
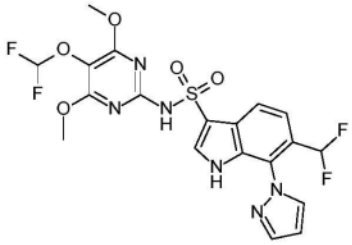
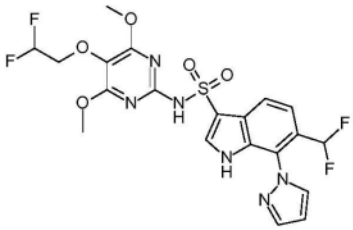
42		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A5	B1	516.2 $[M+H]^+$

[0766] 类似于实例7,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例43-59。

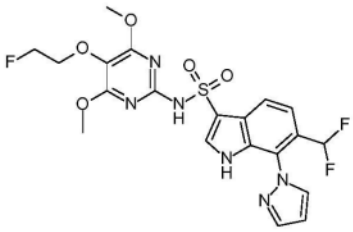
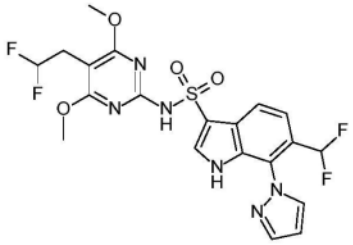
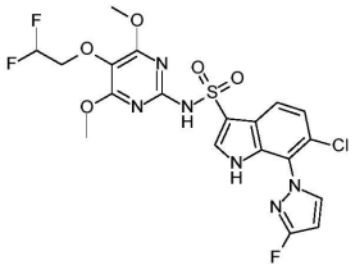
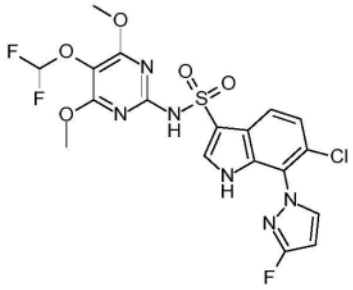
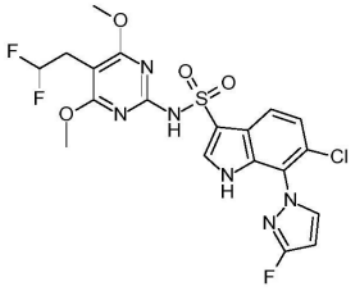
实例	结构	名称	Int. A	Int. B	MS (ESI): m/z
43		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A20	B4	529.2 $[M+H]^+$
44		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A18	B4	529.2 $[M+H]^+$
45		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A19	B4	533.2 $[M+H]^+$

[0767]

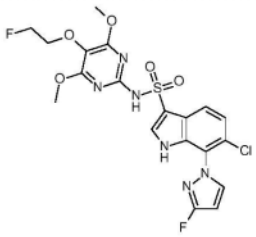
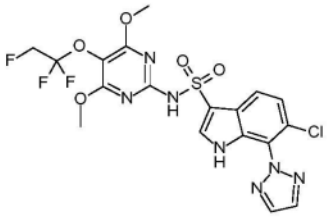
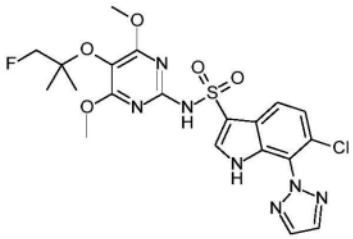
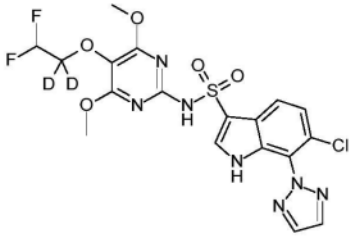
[0768]

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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A22	B4	531.2 $[M+H]^+$

[0769]

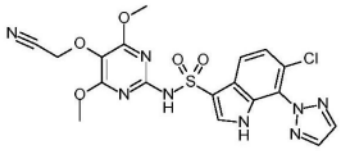
51		6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A22	B5	513.2 $[M+H]^+$
52		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A22	B1	515.2 $[M+H]^+$
53		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A21	B4	533.1 $[M+H]^+$
54		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	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-磺酰胺	A21	B1	517.1 $[M+H]^+$

[0770]

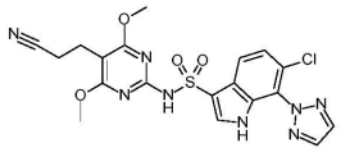
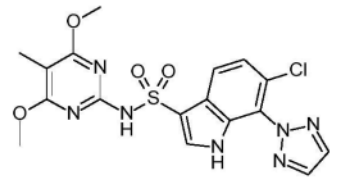
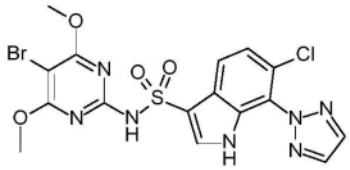
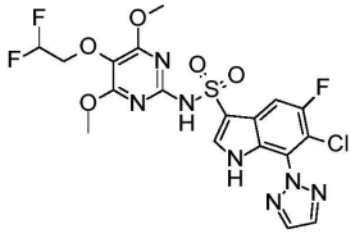
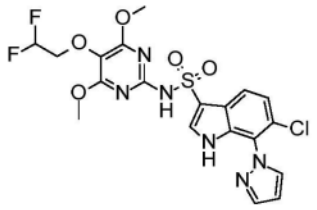
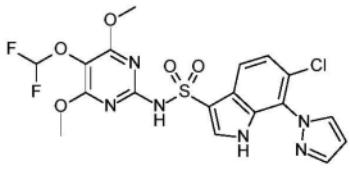
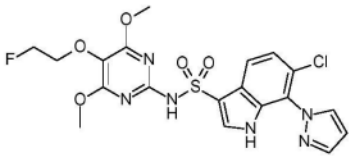
56		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡唑-1-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A21	B5	515.2 $[M+H]^+$
57		6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A2	B14	534.1 $[M+H]^+$
58		6-氯-N-[5-(2-氟-1,1-二甲基-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A2	B15	526.1 $[M+H]^+$
59		6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A2	B19	518.0 $[M+H]^+$

[0771] 类似于实例12,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例60-86。

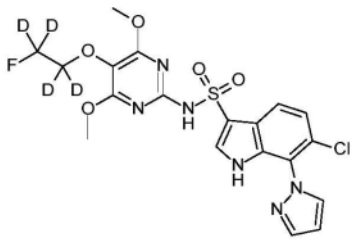
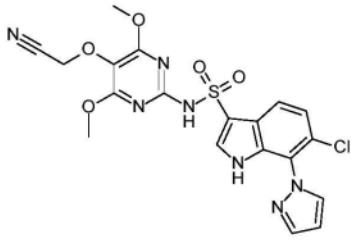
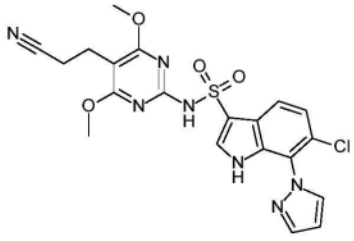
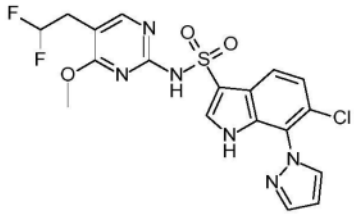
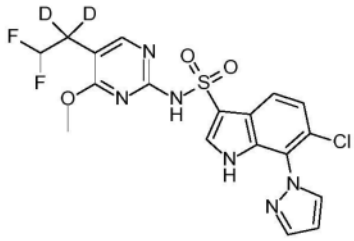
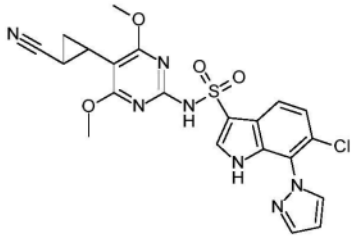
[0772]

实例	结构	名称	Int. A	Int. 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-磺酰胺	A2	B13	491.2 $[M+H]^+$

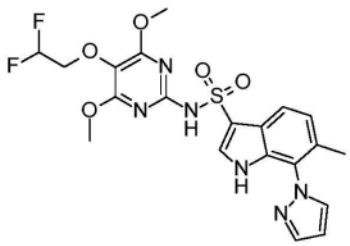
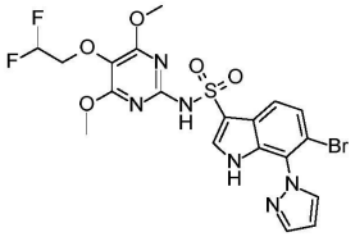
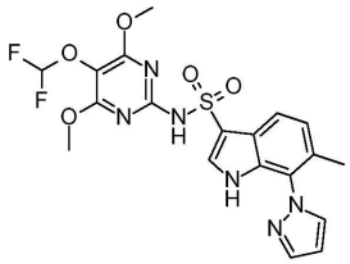
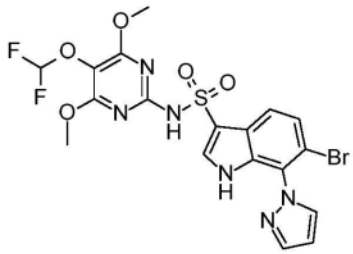
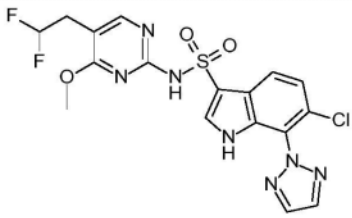
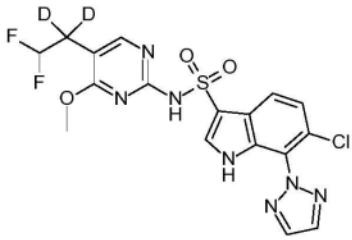
[0773]

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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A13	B5	497.2 $[M+H]^+$

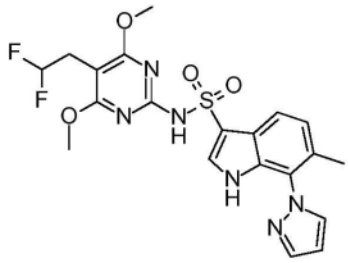
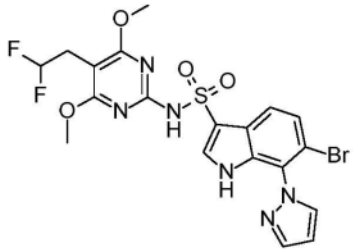
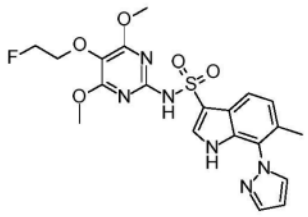
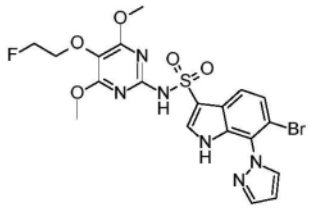
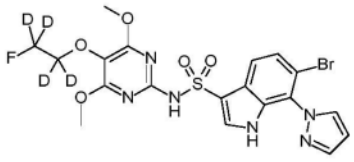
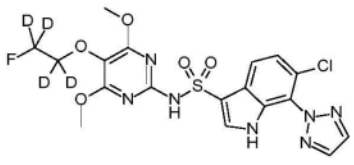
[0774]

68		6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A13	B3	469.2 $[M+H]^+$
72		6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A13	B17	471.2 $[M+H]^+$
73		6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A13	B9	500.3 $[M+H]^+$

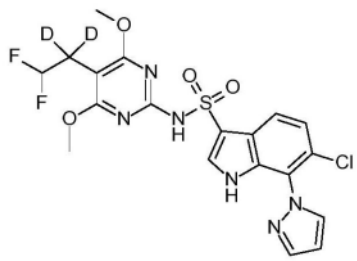
[0775]

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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A2	B3	468.1 $[M-H]^-$
79		6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A2	B17	470.1 $[M-H]^-$

[0776]

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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	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-磺酰胺	A14	B5	541.1 $[M+H]^+$
84		6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-吡唑-1-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A14	B16	547.1 $[M+H]^+$
85		6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘代-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-7-(三唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A2	B16	502.2 $[M+H]^+$

[0777]

86		6-氯-N-[5-(1,1-二氘代-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-磺酰胺	A13	B18	501.2 $[M+H]^+$

[0778] 实例A

[0779] 式I化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的片剂的活性成分：

	每个片剂
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
[0780] 玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[0781] 实例B

[0782] 式I化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的胶囊的活性成分：

	每个胶囊
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
[0783] 乳糖	95.0 mg 。
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg